

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090659** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.05

(22) Дата подачи заявки
2018.10.10

(51) Int. Cl. *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 6-(2-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛПРОПОКСИ)-4-(6-(6-((6-МЕТОКСИПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТИЛ)-3,6-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТАН-3-ИЛ)ПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛ

(31) **62/570,601**

(32) **2017.10.10**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/055285**

(87) **WO 2019/075114 2019.04.18**

(71) Заявитель:

ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Рейнолдс Марк, Иэри Чарльз Тодд
(US)**

(74) Представитель:

**Угрюмов В.М., Лыгу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В. (RU)**

(57) Раскрыты 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (включая твердые составы или жидкие составы) и их применение для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить ингибитором киназы RET, таких как заболевания и расстройства, связанные с RET, например пролиферативные расстройства, такие как раковые заболевания, в том числе гематологические раковые заболевания и солидные опухоли, и желудочно-кишечные расстройства, такие как СРК.

202090659

A1

A1

202090659

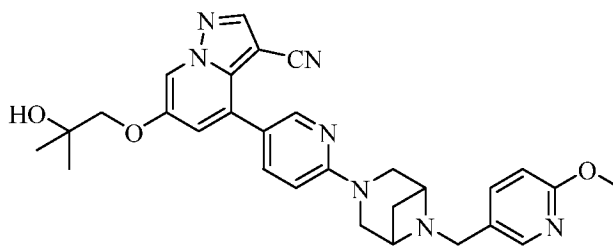
СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 6-(2-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛПРОПОКСИ)-4-(6-(6-((6-МЕТОКСИПИРИДИН-3-ИЛ)МЕТИЛ)-3,6-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТАН-3-ИЛ)ПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРАЗОЛО[1,5-А]ПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/570601, поданной 10 октября 2017 г., содержание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 В данном изобретении представлены твердые составы, которые содержат соединение Формулы (I)

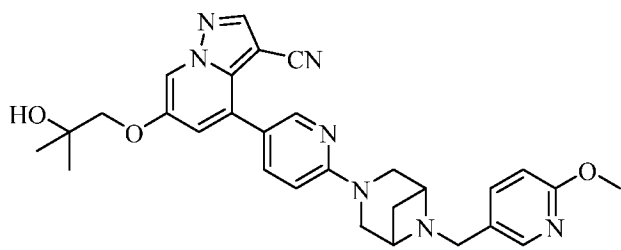


I

15 в том числе его фармацевтически приемлемые соли, аморфные формы и полиморфные формы. Дополнительно представлены способы их использования.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение Формулы (I)



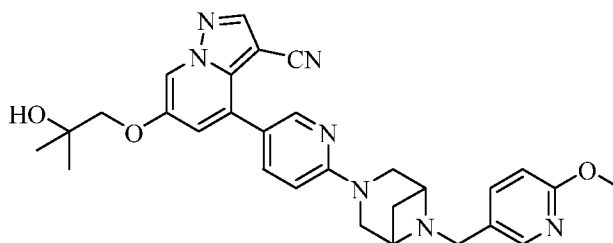
(I)

20 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метокси-пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, в том числе его полиморфы и фармацевтически приемлемые соли, демонстрирует ингибирование

киназы с перегруппировкой во время трансфекции (RET). Соединение Формулы (I) можно использовать для лечения и профилактики заболеваний, которые можно лечить ингибитором киназы RET, включая заболевания и расстройства, связанные с RET. Существует потребность в составах, содержащих соединение Формулы (I), таких как твердые составы. Такие составы
5 представлены в данном документе.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении представлены твердые составы, содержащие соединение Формулы (I)

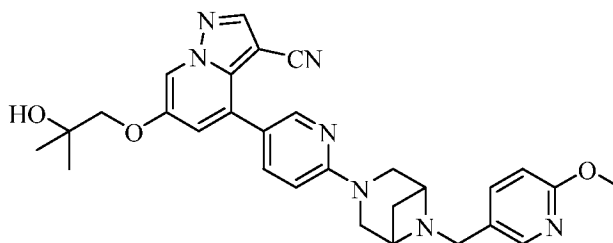


10

(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-
15 диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I)



20

(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; и вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из разбавителей или наполнителей, связующих, гранулирующих агентов, клейких веществ, полимеров и сополимеров, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, антиадгезивов, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, диспергирующих или смачивающих агентов, замедлителей или усилителей растворения, адсорбентов,

буферных агентов, хелатообразующих агентов, консервантов, красителей, ароматизаторов и подсластителей или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава вспомогательное вещество включает разбавитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель выбран из группы, состоящей из двухосновного фосфата кальция, каолина, лактозы, декстрозы, карбоната магния, сахарозы, маннита, глюкозы или других моносахаридов, декстрина или других полисахаридов, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, производных целлюлозы, осажденного карбоната кальция, сульфата кальция, сорбита, инозита и крахмала или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель присутствует в количестве от около 60 % мас. до около 90 % мас.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 65 % мас. до около 85 % мас.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель включает маннит. В некоторых вариантах осуществления изобретения вспомогательное вещество включает вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного кремнезема, коллоидного диоксида кремния, высокодисперсного кремнезема, диоксида кремния, кукурузного крахмала, талька, силиката кальция, силиката магния, трехосновного фосфата кальция и силикагеля. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, присутствует в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава вспомогательное вещество включает диспергирующий агент. В некоторых вариантах осуществления диспергирующий агент выбран из группы, состоящей из гидрофильного полимера, электролита, Tween® 60 или 80, поливинилпирролидона, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината

гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС), некристаллической целлюлозы, алюмосиликата магния, триэтаноламина, поливинилового спирта (ПВС), сополимера винилпирролидона/ винилацетата (S630), тилоксапола, полоксамина, полоксамера (блок-сополимеры полиоксипропилена-полиоксиэтилена) поливинилпирролидона, сополимера поливинилпирролидона/винилацетата, полиэтиленгликоля (ПЭГ), натрий-карбоксиметилцеллюлозы, полисорбата-80, альгината натрия, трагакантовой камеди, аравийской камеди, гуаровой камеди, ксантана, сахара, полиэтоксилированного сорбитанмонолаурата, повидона, карбомера, хитозана, целлюлозы и триэтилцеллюлозы или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения диспергирующий агент включает полоксамер. В некоторых вариантах осуществления изобретения полоксамер представляет собой полоксамер 188.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава вспомогательное вещество включает разрыхлитель. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из крахмала, карбоксиметилкрахмала натрия (натриевая соль гликолята крахмала), предварительно желатинизированного крахмала (крахмал 1500), микрокристаллического крахмала, нерастворимого в воде крахмала, натриевой соли гликолята крахмала, карбоната кальция, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, целлюлозы и производных целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы кальция, микрокристаллической целлюлозы, кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы кальция, кармеллозы кальция, целлюлозы и полакрилина калия, алюмосиликата магния (вигум), подсластителей, глин, бентонита, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгинатов, камедей, агара, гуара, камеди рожкового дерева, карайи, пектина, трагаканта, мякоти цитрусовых и кросповидона или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой производное целлюлозы, выбранное из группы, состоящей из кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы кальция, кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы кальция, кармеллозы кальция и целлюлозы и полакрилина калия. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное целлюлозы представляет собой кроскармеллозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава вспомогательное вещество включает смазывающее вещество. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата, стеариновой кислоты, талька,

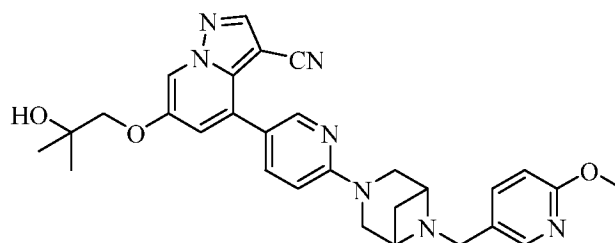
минерального масла, диоксида кремния, солода, глицерилбегената, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния и лаурилсульфата натрия или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат. В некоторых вариантах осуществления изобретения стеарат представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава соединение Формулы (I) присутствует в количестве от около 0,5 % мас. до около 50 % мас. В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы (I) присутствует в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавящейся полоски или плавящейся пленки. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок высушен распылением. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; разбавитель или наполнитель; и вещество, способствующее скольжению.

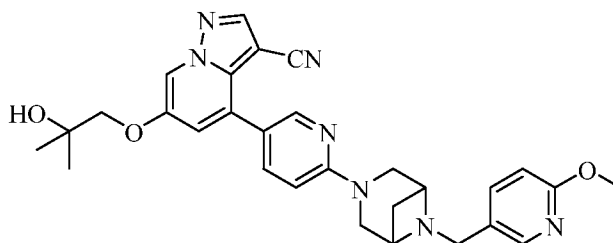
В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

5 В некоторых вариантах осуществления твердого состава вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

15 В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

20 или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму в количестве от около 15 % мас. до около 25 % мас.; разбавитель или наполнитель в количестве от около 75 % мас. до около 85 % мас.; и вещество, способствующее скольжению, в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.

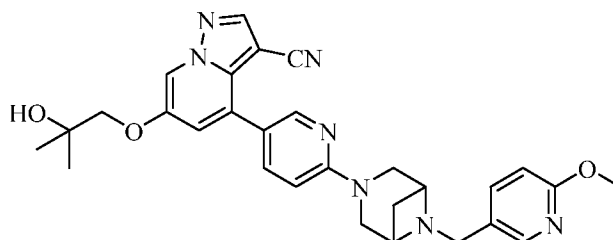
25 В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; разбавитель или наполнитель; диспергирующий агент; разрыхлитель; и смазывающее вещество.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

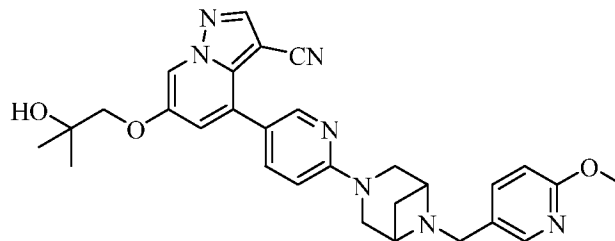
В некоторых вариантах осуществления твердого состава диспергирующий агент включает ГПМЦ-АС и полоксамер 188.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой дисперсию, высушенную распылением.

В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):

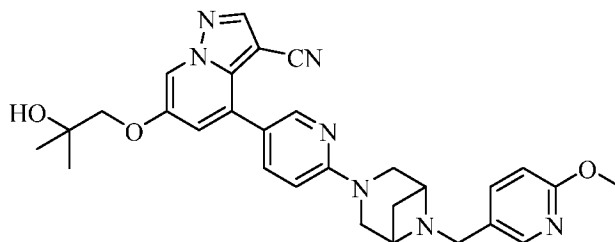


5

(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; микрокристаллическую целлюлозу; маннит; ГПМЦ-АС; полуксамер 188; кроскармеллозу натрия; и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав получают из кристаллической формы соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическая форма соединения Формулы (I) имеет формулу



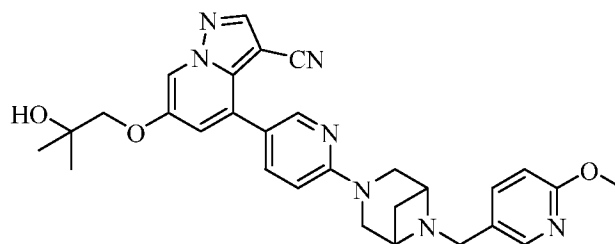
(I)

В некоторых вариантах осуществления твердого состава кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ 16,5 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 23,8 \pm 0,2, 25,3 \pm 0,2 и 26,0 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ 16,5 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 23,8 \pm 0,2, 25,3 \pm 0,2, 25,6 \pm 0,2, 26,0 \pm 0,2 и 28,3 \pm 0,2.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ 9,8 \pm 0,2, 16,5 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 23,8 \pm 0,2, 25,0 \pm 0,2, 25,3 \pm 0,2, 25,6 \pm 0,2, 26,0 \pm 0,2 и 28,3 \pm 0,2.

В данном изобретении предложен твердый состав, содержащий кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

5 причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$;

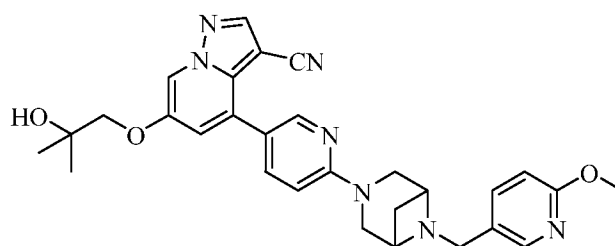
и вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из разбавителей или наполнителей, связующих, гранулирующих агентов, клейких веществ, полимеров и
10 сополимеров, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, антиадгезивов, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, диспергирующих или смачивающих агентов, замедлителей или усилителей растворения, адсорбентов, буферных агентов, хелатообразующих агентов, консервантов, красителей, ароматизаторов и подсластителей или их комбинаций.

15 В некоторых вариантах осуществления твердого состава кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД,
20 включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$,
25 $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

В данном изобретении предложен твердый состав, содержащий кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



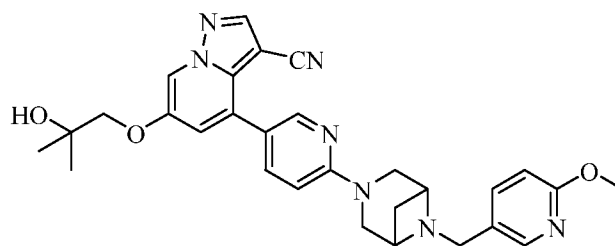
(I)

5 причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$; разбавитель или наполнитель; и вещество, способствующее скольжению.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

10 В некоторых вариантах осуществления твердого состава вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

В данном изобретении предложен твердый состав, содержащий кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



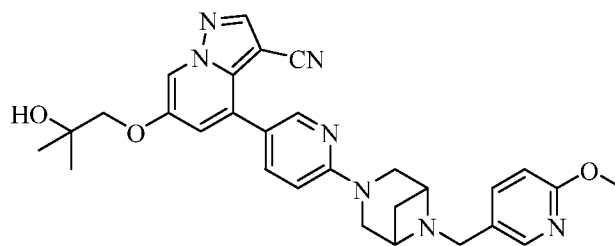
(I)

15 причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой, полученной с помощью порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$, в количестве от около 15 % мас. до около 25 % мас.; разбавитель или наполнитель в количестве от около 75 % мас. до около 85 % мас.; и вещество, способствующее скольжению, 20 в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

В данном изобретении предложен твердый состав, содержащий кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

5 причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$;

разбавитель или наполнитель; диспергирующий агент; разрыхлитель; и смазывающее вещество.

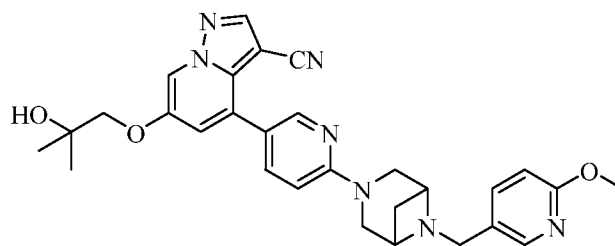
10 В некоторых вариантах осуществления твердого состава разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава диспергирующий агент включает ГПМЦ-АС и поллоксамер 188.

15 В некоторых вариантах осуществления твердого состава разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления твердого состава смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В данном изобретении предложен твердый состав, содержащий кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

20 причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой, полученной с помощью порошковой рентгеновской дифракции (ПРД),

включающей пики при значениях θ 16,5±0,2, 18,9±0,2 и 26,0±0,2; микрокристаллическую целлюлозу; маннит; ГПМЦ-АС; поллоксамер 188; кроскармеллозу натрия; и стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления твердых составов, представленных в данном документе, соединение Формулы (I) присутствует в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавящейся полоски или плавящейся пленки. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок высушен распылением. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, соответствующее обычному пониманию специалиста в области техники, к которой принадлежит данное изобретение. Способы и материалы описаны в данном документе для применения в данном изобретении; также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базах данных и другие источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки в полном объеме. В случае противоречия данное описание, включая определения, будет иметь решающее значение.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из нижеследующего подробного описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1А-1F представляют собой изображения для полиморфной Формы 1 соединения Формулы (I). **Фиг. 1А** представляет собой изображение, полученное с помощью порошковой рентгеновской дифракции, полностью высушенной Формы 1. **Фиг. 1В** представляет собой изображение, полученное с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, Формы 1. **Фиг. 1С** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 1. **Фиг. 1D** представляет собой изотерму сорбции паров при гравиметрическом анализе для Формы 1. **Фиг. 1E** представляет собой изображение кинетики сорбции паров при гравиметрическом анализе для Формы 1. **Фиг. 1F** представляет собой спектр ^1H ЯМР Формы 1 в d_6 -ДМСО.

Фиг. 2А-2E представляют собой изображения для полиморфной Формы 2 соединения Формулы (I). **Фиг. 2А** иллюстрирует изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, Формы 2 (суспензия, полученная в малом масштабе, суспензия, полученная в большом масштабе, и полностью высушенная). **Фиг. 2В** представляет собой изображение, полученное с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, Формы 2. **Фиг. 2С** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 2. **Фиг. 2D** представляет собой изотерму сорбции паров при гравиметрическом анализе для Формы 2. **Фиг. 2E** представляет собой изображение кинетики сорбции паров при гравиметрическом анализе для Формы 2.

Фиг. 3А-3F представляют собой изображения для полиморфной Формы 7 соединения Формулы (I). **Фиг. 3А** иллюстрирует изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, Формы 7 (суспензия, полученная в малом масштабе, суспензия, полученная в большом масштабе, и полностью высушенная). **Фиг. 3В** представляет собой изображение, полученное с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, Формы 7. **Фиг. 3С** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 7. **Фиг. 3D** представляет собой изотерму сорбции паров при гравиметрическом анализе для Формы 7. **Фиг. 3E** представляет собой изображение кинетики сорбции паров при гравиметрическом анализе для Формы 7. **Фиг. 3F** представляет собой спектр ^1H ЯМР Формы 7 в d_6 -ДМСО.

Фиг. 4А-4F представляют собой изображения для полиморфной Формы 8 соединения Формулы (I). **Фиг. 4А** иллюстрирует изображения, полученные с помощью рентгеновской

порошковой дифракции, **Формы 8** (суспензия, полученная в малом масштабе, суспензия, полученная в большом масштабе, и полностью высушенная). **Фиг. 4В** представляет собой изображение, полученное с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, **Формы 8**. **Фиг. 4С** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа **Формы 8**. **Фиг. 4D** представляет собой изотерму сорбции паров при гравиметрическом анализе для **Формы 8**. **Фиг. 4E** представляет собой изображение кинетики сорбции паров при гравиметрическом анализе для **Формы 8**. **Фиг. 4F** представляет собой спектр ^1H ЯМР **Формы 8** в d_6 -DMCO.

Фиг. 5A-5F представляют собой изображения фосфатной соли соединения **Формулы (I)**. **Фиг. 5A** представляет собой изображение, полученное с помощью порошковой рентгеновской дифракции, полностью высушенной фосфатной соли. **Фиг. 5B** представляет собой изображение, полученное с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, фосфатной соли. **Фиг. 5C** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа, фосфатной соли. **Фиг. 5D** представляет собой изотерму сорбции паров при гравиметрическом анализе для фосфатной соли. **Фиг. 5E** представляет собой изображение кинетики сорбции паров при гравиметрическом анализе для фосфатной соли. **Фиг. 5F** представляет собой спектр ^1H ЯМР **Формы 1** в d_6 -DMCO.

Фиг. 6A-6B представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения **Формулы (I)** с соляной кислотой. **Фиг. 6A** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и $40\text{ }^\circ\text{C}$ 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 6B** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре $40\text{ }^\circ\text{C}$ и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 7A-7B представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения **Формулы (I)** с серной кислотой. **Фиг. 7A** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и $40\text{ }^\circ\text{C}$ 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического

изменения температуры). **Фиг. 7В** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

5 **Фиг. 8А-8В** представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения **Формулы (I)** с п-толуолсульфоновой кислотой. **Фиг. 8А** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически
10 (после циклического изменения температуры). **Фиг. 8В** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 9А-9В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
15 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения **Формулы (I)** с метансульфоновой кислотой. **Фиг. 9А** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 9В** иллюстрирует изображения соединения
20 **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 10А-10В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
25 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения **Формулы (I)** с нафталин-2-сульфоновой кислотой. **Фиг. 10А** иллюстрирует изображения соединения **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 10В** иллюстрирует изображения соединения
30 **Формулы (I)** в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 11А-11В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с бензолсульфоновой кислотой. **Фиг. 11А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически
5 меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 11В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

10 **Фиг. 12А-12В** представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с щавелевой кислотой. **Фиг. 12А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между
комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 12В** иллюстрирует изображения соединения
15 Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 13А-13В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
20 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой. **Фиг. 13А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение
24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 13В** иллюстрирует изображения
25 соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 14А-14В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с L-аспарагиновой
30 кислотой. **Фиг. 14А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после

циклического изменения температуры). **Фиг. 14В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

5 **Фиг. 15А-15В** представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с малеиновой кислотой. **Фиг. 15А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после
10 циклического изменения температуры). **Фиг. 15В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 16А-16В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
15 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с фосфорной кислотой. **Фиг. 16А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 16В** иллюстрирует изображения соединения
20 Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 17А-17В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
25 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с этансульфоновой кислотой. **Фиг. 17А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 17В** иллюстрирует изображения соединения
30 Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 18А-18В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с L-глутаминовой кислотой. **Фиг. 18А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 18В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 19А-19В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с L-винной кислотой. **Фиг. 19А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 19В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 20А-20В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с фумаровой кислотой. **Фиг. 20А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 20В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 21А-21В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с лимонной кислотой. **Фиг. 21А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после

циклического изменения температуры). **Фиг. 21В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

5 **Фиг. 22А-22В** представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с D-глюкуроновой кислотой. **Фиг. 22А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после
10 циклического изменения температуры). **Фиг. 22В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 23А-23В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
15 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с L-яблочной кислотой. **Фиг. 23А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 23В** иллюстрирует изображения соединения
20 Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 24А-24В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой
25 рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с гиппуровой кислотой. **Фиг. 24А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 24В** иллюстрирует изображения соединения
30 Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 25А-25В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с D-глюконовой кислотой. **Фиг. 25А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 25В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 26А-26В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с L-молочной кислотой. **Фиг. 26А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 26В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 27А-27В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с L-аскорбиновой кислотой. **Фиг. 27А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после циклического изменения температуры). **Фиг. 27В** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 28А-28В представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с бензойной кислотой. **Фиг. 28А** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после

циклического изменения температуры). **Фиг. 28B** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

5 **Фиг. 29A-29B** представляют собой изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, при отборе солей для соединения Формулы (I) с янтарной кислотой. **Фиг. 29A** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после того, как температуру образцов циклически меняли между комнатной температурой и 40 °С 4-часовыми циклами в течение 24 часов (после
10 циклического изменения температуры). **Фиг. 29B** иллюстрирует изображения соединения Формулы (I) в каждом исследуемом растворителе после хранения образцов в течение ночи в сушильном шкафу при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % (после исследования стабильности).

Фиг. 30 представляет собой изображение, полученное с помощью
15 термогравиметрического/дифференциального термического анализа сульфатной соли соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

Фиг. 31 представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа тозилатной соли соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

20 **Фиг. 32** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа нафталин-2-сульфонатной соли соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

Фиг. 33 представляет собой изображение, полученное с помощью
25 термогравиметрического/дифференциального термического анализа оксалатной соли (1,4-диоксан/10 % вода) соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

Фиг. 34 представляет собой изображение, полученное с помощью
30 термогравиметрического/дифференциального термического анализа оксалатной соли (испарение) соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

Фиг. 35 представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа фосфатной соли

(ацетон/10 % вода) соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

5 **Фиг. 36** представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа фосфатной соли (ИПС/10 % вода) соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

Фиг. 37 представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа тартратной соли соединения Формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

10 **Фиг. 38** представляет собой термогравиметрический/дифференциальный термический анализ fumarate соли соединения формулы (I), идентифицированной при первичном отборе солей.

15 **Фиг. 39** иллюстрирует изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, наблюдаемых твердых веществ из растворителей, исследуемых при изучении растворимости Формы I в различных растворителях.

Фиг. 40A-40D иллюстрируют изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, для соединения Формулы (I) после экспериментов с циклическим изменением температуры в различных растворителях и хранения при 40 °C и ОВ 75 % в течение ночи.

20 **Фиг. 41** иллюстрирует изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, для соединения Формулы (I) после экспериментов по испарению с использованием различных растворителей.

25 **Фиг. 42** иллюстрирует изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, для соединения Формулы (I) после экспериментов по резкому охлаждению с использованием различных растворителей.

Фиг. 43 иллюстрирует изображения, полученные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, для соединения Формулы (I) после экспериментов с антирастворителями с использованием различных растворителей.

30 **Фиг. 44A-44F** представляют собой изображения для соединения Формулы (I). **Фиг. 44A** представляют собой изображение, полученное с помощью порошковой рентгеновской дифракции, для соединения Формулы (I). **Фиг. 44B** представляет собой изображение, полученное с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, соединения

Формулы (I). Фиг. 44С представляет собой изображение, полученное с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа, соединения Формулы (I). Фиг. 44D представляет собой изотерму динамической сорбции паров для соединения Формулы (I). Фиг. 44Е представляет собой изображение кинетики динамической сорбции паров для соединения Формулы (I). Фиг. 44F представляет собой спектр ¹H ЯМР соединения Формулы (I) в d₆-ДМСО.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

10 Термин «полиморф», при использовании в данном документе, относится к кристаллам одного и того же соединения, имеющим разные физические свойства в результате различного расположения молекул в кристаллической решетке. Различные полиморфы одного соединения имеют одно или более отличных друг от друга химических, физических, механических, электрических, термодинамических и/или биологических свойств. Различия в
15 физических свойствах, демонстрируемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, сжимаемость, плотность (важно для производства композиции и продукта), скорости растворения (важный фактор при определении биодоступности), растворимость, температура плавления, химическая стабильность, физическая стабильность, сыпучесть порошка, сорбция воды, компактизация и
20 морфология частиц. Различия в стабильности могут быть результатом изменений химической активности (например, разница в окислении, так что лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда состоит из одного полиморфа, чем когда состоит из другого полиморфа), или механических изменений (например, изменения кристаллов при хранении, поскольку кинетически предпочтительный полиморф превращается в термодинамически более
25 стабильный полиморф), или и того, и того (например, один полиморф более гигроскопичен, чем другой). В результате различий растворимости/растворения некоторые переходы влияют на активность и/или токсичность. Кроме того, физические свойства кристалла могут быть важны при обработке; например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты, или его может быть сложно фильтровать и отмывать от примесей (т.
30 е. форма частиц и распределение по размерам могут отличаться у одного полиморфа относительно другого). «Полиморф», при использовании в данном документе, не включает аморфные формы соединения. При использовании в данном документе, «аморфный»

относится к некристаллической форме соединения, которая может представлять собой твердую форму соединения или солюбилизованную форму соединения. Например, «аморфный» относится к соединению (например, твердой форме соединения) без регулярно повторяющегося расположения молекул или внешних поверхностных граней.

5 Термин «безводный», при использовании в данном документе, относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), которая содержит 1 % или менее воды по массе. Например, содержит 0,5 % или менее, 0,25 % или менее или 0,1 % или менее по массе воды.

10 Термин «сольват», при использовании в данном документе, относится к кристаллической форме соединения Формулы (I), такой как полиморфная форма соединения, кристаллическая решетка которой содержит один или более растворителей кристаллизации.

15 Термины «гидрат» или «гидратированная полиморфная форма» относятся к кристаллической форме соединения Формулы (I), такой как полиморфная форма соединения, кристаллическая решетка которой содержит воду. Если не указано иное, термин «гидрат», при использовании в данном документе, относится к «стехиометрическому гидрату». Стехиометрический гидрат содержит молекулы воды как неотъемлемую часть кристаллической решетки, когда удаление молекул воды вызовет нестабильность кристаллической решетки. Для сравнения, нестехиометрический гидрат содержит воду, но изменения в содержании воды не вызывают существенных изменений кристаллической структуры. Во время сушки нестехиометрических гидратов значительная часть воды может
20 быть удалена без существенного нарушения кристаллической структуры, и кристаллы могут впоследствии повторно гидратироваться, давая исходную нестехиометрическую гидратированную кристаллическую форму. В отличие от стехиометрических гидратов, дегидратация и повторная гидратация нестехиометрических гидратов не сопровождается
25 фазовым переходом, и, следовательно, все состояния гидратации нестехиометрического гидрата представляют одну и ту же кристаллическую форму.

«Чистота» при использовании в отношении композиции, включающей полиморф соединения Формулы (I), относится к процентному содержанию одной конкретной полиморфной формы относительно другой полиморфной формы или аморфной формы
30 соединения Формулы (I) в упоминаемой композиции. Например, композиция, содержащая полиморфную Форму 1, имеющую чистоту 90 %, будет содержать 90 массовых частей Фомы

1 и 10 массовых частей других полиморфных и/или аморфных форм соединения Формулы (I).

При использовании в данном документе, соединение или композиция «по существу не содержат» одного или более других компонентов, если соединение или композиция не содержит значительного количества таких других компонентов. Например, композиция может содержать менее 5 %, 4 %, 3 %, 2 % или 1 % по массе других компонентов. Такие компоненты могут включать исходные вещества, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникнуть при приготовлении и/или выделении соединений и композиций, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения представленная в данном документе полиморфная форма по существу не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» других полиморфов, если конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 95 % по массе присутствующего соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения конкретный полиморф соединения Формулы (I) «по существу не содержит» других полиморфов, если конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 97 %, около 98 %, около 99 % или около 99,5 % по массе от присутствующего соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения конкретный полиморф соединения Формулы (I) является «по существу свободным» от воды, если количество воды составляет не более около 2 %, около 1 % или около 0,5 % от массы полиморфа.

При использовании в данном документе, термин «по существу чистый», когда применяется в отношении полиморфной формы соединения Формулы (I), обозначает образец полиморфной формы соединения, имеющий чистоту более 90 %, в том числе более 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % и 99 %, а также включая около 100 % соединения, в расчете на массу соединения. Оставшийся материал содержит другую форму(формы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, образующиеся при его получении. Например, полиморфная форма соединения Формулы (I) может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту, превышающую 90 % полиморфной формы соединения Формулы (I), измеренную с помощью способов, которые на данный момент известны и общеприняты в данной области техники, при этом оставшиеся менее 10 % материала содержат другую форму (формы) соединения Формулы (I), и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси. Наличие реакционных примесей

и/или технологических примесей может быть определено аналитическими методами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия или инфракрасная спектроскопия.

5 Для более краткого описания, некоторые количественные выражения в данном документе указаны в виде диапазона от около количества X до около количества Y. Следует понимать, что при указании диапазона данный диапазон не ограничен указанной верхней и нижней границами, а включает полный диапазон от около количества X до около количества Y или любой диапазон между ними.

10 «Комнатная температура» или «к. т.» относится к температуре окружающей среды типичной лаборатории, которая, как правило, составляет приблизительно 25 °С.

При использовании в данном документе, термин «вспомогательное вещество» относится к любому веществу, необходимому для приготовления композиции в желаемой форме. Например, подходящие вспомогательные вещества включают, но не ограничиваясь ими, разбавители или наполнители, связующие вещества, или гранулирующие агенты, или 15 клейкие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, антиадгезивы, вещества, способствующие скольжению, диспергирующие или смачивающие агенты, замедлители или усилители растворения, адсорбенты, буферные агенты, хелатообразующие агенты, консерванты, красители, ароматизаторы и подсластители.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое 20 вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, соразтворители, комплексообразующие агенты, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и тому подобное, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо 25 известно в данной области техники. За исключением случаев несовместимости традиционной среды или агента с активным ингредиентом, предусмотрено их применение в терапевтических составах. Также в составы могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Кроме того, могут быть включены различные вспомогательные вещества, такие как обычно используемые в данной области техники. Эти и другие подобные соединения 30 описаны в литературе, например, в Merck Index, Merck & Company, Равей, Нью-Джерси. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические

композиции описаны, например, в Gilman *et al.*(Eds.) (2010); *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

При использовании в данном документе, формы единственного числа включают эквиваленты во множественном числе, если контекст явно не указывает иное.

5 При использовании в данном документе, диапазоны и количества могут быть выражены как «около» конкретного значения или диапазона. Около также включает точное количество. Следовательно, «около 5 грамм» означает «около 5 грамм», а также «5 грамм». Также понятно, что диапазоны, представленные в данном документе, включают целые числа в пределах диапазонов и их дробные части. Например, диапазон от 5 грамм до 20 грамм
10 включает значения целых чисел, такие как 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 грамм, и дробные числа в пределах диапазона, в том числе, но не ограничиваясь этим, 5,25, 6,5, 8,75 и 11,95 грамма. Термин «около», предшествующий значению для ДСК, ТГА, ТГ или ДТА, которые указаны в градусах Цельсия, имеет допустимую изменяемость ± 5 °C.

При использовании в данном документе, термин «необязательный» или
15 «необязательно» означает, что описанное далее явление или условие осуществляется или не осуществляется, и что описание включает случаи, когда указанное явление или условие осуществляется, и случаи, когда указанное явление или условие не осуществляется. Например, реакционная смесь, которая «необязательно содержит катализатор» означает, что реакционная смесь содержит катализатор, или она не содержит катализатора.

20 Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления изобретения. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любой
25 подходящей подкомбинации.

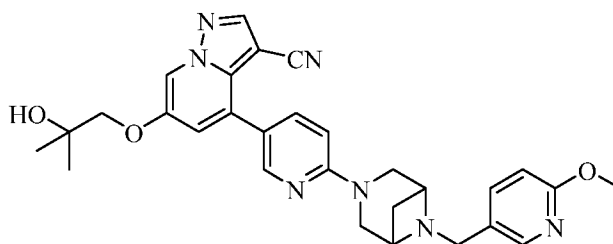
Все комбинации вариантов осуществления изобретения, относящиеся к аспектам, описанным в данном документе, конкретно охвачены данным изобретением, как если бы каждая комбинация была индивидуально явно указана, в той степени, в которой такие комбинации охватывают возможные аспекты. Кроме того, все подкомбинации вариантов
30 осуществления изобретения, содержащихся в указанных аспектах, описанных в данном документе, а также все подкомбинации вариантов осуществления изобретения, содержащихся во всех других аспектах, описанных в данном документе, также конкретно

охвачены данным изобретением, как если бы каждая подкомбинация всех вариантов осуществления изобретения была явно изложена в данном документе.

Твердые составы

5 Данное изобретение относится к твердым составам на основе 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы и к применению составов для

10 В данном изобретении представлены твердые составы, содержащие 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

15 или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму и одно или более вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления изобретения составы представляют собой порошковые смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошковые смеси заключены в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошковые смеси заключены в желатиновую капсулу. В

20 некоторых вариантах осуществления изобретения составы представляют собой дисперсии, высушенные распылением.

Представленное в данном изобретении соединение Формулы (I) может быть получено с использованием способов, известных и понятных специалистам в данной области техники. Например, с помощью таких синтетических способов, как те, которые предусмотрены и

25 описаны в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма или полиморфная форма, присутствует в твердом составе в количестве от около 0,5 % мас. до около 50 % мас., как, например, от

около 1 % мас. до около 50 % мас., от около 1 % мас. до около 45 % мас., от около 1 % мас. до около 40 % мас., от около 1 % мас. до около 35 % мас., от около 1 % мас. до около 30 % мас., от около 1 % мас. до около 25 % мас., от около 1 % мас. до около 20 % мас., от около 1 % мас. до около 15 % мас., от около 1 % мас. до около 10 % мас., от около 1 % мас. до около 5 % мас., от около 5 % мас. до около 50 % мас., от около 5 % мас. до около 45 % мас., от около 5 % мас. до около 40 % мас., от около 5 % мас. до около 35 % мас., от около 5 % мас. до около 30 % мас., от около 5 % мас. до около 25 % мас., от около 5 % мас. до около 20 % мас., от около 5 % мас. до около 15 % мас., от около 5 % мас. до около 10 % мас., от около 10 % мас. до около 50 % мас., от около 10 % мас. до около 45 % мас., от около 10 % мас. до около 40 % мас., от около 10 % мас. до около 35 % мас., от около 10 % мас. до около 30 % мас., от около 10 % мас. до около 25 % мас., от около 10 % мас. до около 20 % мас., от около 10 % мас. до около 15 % мас., от около 15 % мас. до около 50 % мас., от около 15 % мас. до около 45 % мас., от около 15 % мас. до около 40 % мас., от около 15 % мас. до около 35 % мас., от около 15 % мас. до около 30 % мас., от около 15 % мас. до около 25 % мас., от около 15 % мас. до около 20 % мас., от около 15 % мас. до около 15 % мас., от около 15 % мас. до около 10 % мас., от около 15 % мас. до около 5 % мас., от около 20 % мас. до около 50 % мас., от около 20 % мас. до около 45 % мас., от около 20 % мас. до около 40 % мас., от около 20 % мас. до около 35 % мас., от около 20 % мас. до около 30 % мас., от около 20 % мас. до около 25 % мас., от около 25 % мас. до около 50 % мас., от около 25 % мас. до около 45 % мас., от около 25 % мас. до около 40 % мас., от около 25 % мас. до около 35 % мас., от около 25 % мас. до около 30 % мас., от около 30 % мас. до около 50 % мас., от около 30 % мас. до около 45 % мас., от около 30 % мас. до около 40 % мас., от около 30 % мас. до около 35 % мас., от около 35 % мас. до около 50 % мас., от около 35 % мас. до около 45 % мас., от около 35 % мас. до около 40 % мас., от около 40 % мас. до около 50 % мас., от около 40 % мас. до около 45 % мас. или от около 45 % мас. до около 50 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма или полиморфная форма, присутствует в твердом составе в количестве около 0,5 % мас., 1 % мас., 5 % мас., 6,7 % мас., 10 % мас., 15 % мас., 20 % мас., 25 % мас., 30 % мас., 35 % мас., 40 % мас., 45 % мас. или около 50 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма или полиморфная форма, присутствует в твердом составе в количестве около 6,7 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I), или его

фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма или полиморфная форма, присутствует в твердом составе в количестве около 20 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма или полиморфная форма, присутствует в твердом составе в количестве около 30 % мас.

5 Твердые составы, представленные в данном изобретении, содержат одно или более вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или более вспомогательных веществ выбрано из группы, состоящей из разбавителей или наполнителей, связующих, гранулирующих агентов, клейких веществ, полимеров и сополимеров, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, антиадгезивов, 10 веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, диспергирующих или смачивающих агентов, замедлителей или усилителей растворения, адсорбентов, буферных агентов, хелатообразующих агентов, консервантов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые составы, представленные в данном документе, содержат один или более разбавителей или наполнителей. При использовании в данном документе, термины «разбавитель» и «наполнитель» используются взаимозаменяемо и предназначены для обозначения инертного вещества, используемого в качестве наполнителя для создания желаемых объема, свойств текучести и характеристик сжатия при приготовлении твердой лекарственной формы. Такие соединения включают, но не ограничиваясь ими, двухосновный фосфат кальция, каолин, лактозу, декстрозу, карбонат магния, сахарозу, маннит, глюкозу или другие моносахарады, декстрин или другие полисахариды, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, производные целлюлозы, осажденный карбонат кальция, сульфат кальция, сорбит, инозит и 25 крахмал и другие вещества, известные специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель представляет собой маннит. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель представляет собой комбинацию 30 микрокристаллической целлюлозы и маннита.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель или их комбинация присутствует в твердом составе в количестве от около 1 % мас. до около 99 %

мас., как, например, от около 1 % мас. до около 90 % мас., от около 1 % мас. до около 80 % мас., от около 1 % мас. до около 70 % мас., от около 1 % мас. до около 60 % мас., от около 1 % мас. до около 50 % мас., от около 1 % мас. до около 40 % мас., от около 1 % мас. до около 30 % мас., от около 1 % мас. до около 20 % мас., от около 1 % мас. до около 10 % мас., от
5 около 1 % мас. до около 5 % мас., от около 5 % мас. до около 99 % мас., от около 5 % мас. до около 90 % мас., от около 5 % мас. до около 80 % мас., от около 5 % мас. до около 70 % мас., от около 5 % мас. до около 60 % мас., от около 5 % мас. до около 50 % мас., от около 5 % мас. до около 40 % мас., от около 5 % мас. до около 30 % мас., от около 5 % мас. до около 20 % мас., от около 5 % мас. до около 10 % мас., от около 10 % мас. до около 99 % мас., от около
10 10 % мас. до около 90 % мас., от около 10 % мас. до около 80 % мас., от около 10 % мас. до около 70 % мас., от около 10 % мас. до около 60 % мас., от около 10 % мас. до около 50 % мас., от около 10 % мас. до около 40 % мас., от около 10 % мас. до около 30 % мас., от около 10 % мас. до около 20 % мас., от около 20 % мас. до около 99 % мас., от около 20 % мас. до около 90 % мас., от около 20 % мас. до около 80 % мас., от около 20 % мас. до около 70 %
15 мас., от около 20 % мас. до около 60 % мас., от около 20 % мас. до около 50 % мас., от около 20 % мас. до около 40 % мас., от около 20 % мас. до около 30 % мас., от около 30 % мас. до около 99 % мас., от около 30 % мас. до около 90 % мас., от около 30 % мас. до около 80 % мас., от около 30 % мас. до около 70 % мас., от около 30 % мас. до около 60 % мас., от около 30 % мас. до около 50 % мас., от около 30 % мас. до около 40 % мас., от около 40 % мас. до
20 около 99 % мас., от около 40 % мас. до около 90 % мас., от около 40 % мас. до около 80 % мас., от около 40 % мас. до около 70 % мас., от около 40 % мас. до около 60 % мас., от около 40 % мас. до около 50 % мас., от около 50 % мас. до около 99 % мас., от около 50 % мас. до около 90 % мас., от около 50 % мас. до около 80 % мас., от около 50 % мас. до около 70 % мас., от около 50 % мас. до около 60 % мас., от около 60 % мас. до около 99 % мас., от около
25 60 % мас. до около 90 % мас., от около 60 % мас. до около 80 % мас., от около 60 % мас. до около 70 % мас., от около 65 % мас. до около 99 % мас., от около 65 % мас. до около 90 % мас., от около 65 % мас. до около 85 % мас., от около 65 % мас. до около 80 % мас., от около 65 % мас. до около 75 % мас., от около 65 % мас. до около 70 % мас., от около 70 % мас. до
около 99 % мас., от около 70 % мас. до около 90 % мас., от около 70 % мас. до около 80 %
30 мас., от около 80 % мас. до около 99 % мас., от около 80 % мас. до около 90 % мас. или от около 90 % мас. до около 99 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель или их комбинация присутствует в твердом составе в

количестве около 1 % мас., 5 % мас., 10 % мас., 20 % мас., 30 % мас., 40 % мас., 50 % мас., 60 % мас., 69 % мас., 70 % мас., 79 % мас., 80 % мас., 90 % мас. или около 99 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель или их комбинация присутствует в твердом составе в количестве около 69 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель или их комбинация присутствует в твердом составе в количестве около 72 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель или их комбинация присутствует в твердом составе в количестве около 79 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые составы содержат один или более разрыхлителей. При использовании в данном документе, термин «разрыхлитель» предназначен для обозначения соединения, используемого в твердых лекарственных формах, чтобы способствовать разрушению твердой массы на более мелкие частицы, которые легче диспергируются или растворяются. Иллюстративные разрыхлители включают, но не ограничиваясь ими, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки, прежелатинизированный и модифицированный крахмалы, карбоксиметилкрахмал натрия (натриевая соль гликолята крахмала), прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, нерастворимый в воде крахмал, натриевую соль гликолята крахмала, карбонат кальция, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, целлюлозу и производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза кальция, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, кроскармеллоза натрия, кроскармеллоза кальция, кармеллоза кальция, целлюлоза и полакрилин калия, алюмосиликат магния (вигум), подсластители, глины, бентонит, альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинаты, камеди, агар, гуар, камедь рожкового дерева, карайю, пектин, трагакант, мякоть цитрусовых, кросповидон и другие вещества, известные специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель представляет собой производное целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное целлюлозы представляет собой кроскармеллозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые составы содержат одно или более смазывающих веществ или смазывающих агентов. При использовании в данном документе, термин «смазывающее вещество» или «смазывающий агент» означает вещество, используемое в твердых лекарственных формах для уменьшения трения во время сжатия.

Иллюстративные смазывающие вещества включают, но не ограничиваясь ими, стеарат, такой как стеарат цинка, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, минеральное масло, диоксид кремния, солод, глицерилбегенат, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния и лаурилсульфат натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат. В некоторых вариантах осуществления изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит смазывающее вещество в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.; от около 0,1 % мас. до около 3 % мас.; от около 0,1 % мас. до около 1 % мас.; или от около 0,1 % мас. до около 0,5 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит смазывающее вещество в количестве около 0,1 % мас.; около 0,2 % мас.; около 0,3 % мас.; около 0,4 % мас.; около 0,5 % мас.; около 0,6 % мас.; около 0,7 % мас.; около 0,8 % мас.; около 0,9 % мас.; или около 1 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые составы содержат одно или более веществ, способствующих скольжению. При использовании в данном документе, термин «вещество, способствующее скольжению» предназначен для обозначения агента, используемого в твердых лекарственных формах для улучшения сыпучести твердой массы. Такие соединения включают, но не ограничиваясь ими, коллоидный кремнезем, коллоидный диоксид кремния, высокодисперсный кремнезем, кукурузный крахмал, тальк, силикат кальция, силикат магния, трехосновный фосфат кальция, силикагель и другие вещества, известные специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит вещество, способствующее скольжению, в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.; от около 0,1 % мас. до около 3 % мас.; от около 0,1 % мас. до около 1 % мас.; или от около 0,1 % мас. до около 0,5 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит вещество, способствующее скольжению, в количестве около 0,1 % мас.;

около 0,2 % мас.; около 0,3 % мас.; около 0,4 % мас.; около 0,5 % мас.; около 0,6 % мас.;
около 0,7 % мас.; около 0,8 % мас.; около 0,9 % мас.; или около 1 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит один или более диспергирующих агентов. Примеры диспергирующих агентов включают, но не
5 ограничиваясь ими, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween® 60 или 80, поливинилпирролидон (ПВП; коммерчески известный как Plasdone®) и диспергирующие агенты на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлозы (например, ГПЦ, ГПЦ-SL и ГПЦ-L), гидроксипропилметилцеллюлозы (например, ГПМЦ К100, ГПМЦ К4М, ГПМЦ К15М и ГПМЦ К100М), натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза,
10 гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС), некристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (ПВС), сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), полимер 4- (1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как
15 тилоксапол), полуксамины и полуксамеры (также обозначаемые как блок-сополимеры полиоксипропилен-полиоксиэтилен), в том числе полуксамер 188, полуксамер 237, полуксамер 338, полуксамер 407 или другие блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, поливинилпирролидон К12, поливинилпирролидон К17, поливинилпирролидон К25 или поливинилпирролидон К30, сополимер
20 поливинилпирролидона/винилацетата (S-630), полиэтиленгликоль (ПЭГ), например, полиэтиленгликоль имеющий молекулярную массу от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, полисорбат-80, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановую камедь, сахара, целлюлозы, полисорбат-80, альгинат
25 натрия, полиэтоксилированный сорбитанмонолаурат, повидон, карбомеры, альгинаты, хитозаны и их комбинации. Пластификаторы, такие как целлюлоза или триэтилцеллюлоза, также могут быть использованы в качестве диспергирующих агентов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения диспергирующий агент представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС). В
30 некоторых вариантах осуществления изобретения диспергирующий агент представляет собой полуксамер. В некоторых вариантах осуществления изобретения диспергирующий агент представляет собой полуксамер 188, который имеет среднюю молекулярную массу около

8400 и температуру плавления около 50-54 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения диспергирующий агент представляет собой комбинацию ГПМЦ-АС и полоксамера 188.

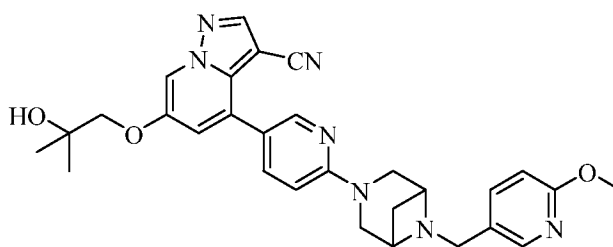
В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит один или более диспергирующих агентов в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.; от около 0,1 % мас. до около 3 % мас.; от около 0,1 % мас. до около 1 % мас.; или от около 0,1 % мас. до около 0,5 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит один или более диспергирующих агентов в количестве около 0,1 % мас.; около 0,2 % мас.; около 0,3 % мас.; около 0,4 % мас.; около 0,5 % мас.; около 0,6 % мас.; около 0,7 % мас.; около 0,8 % мас.; около 0,9 % мас.; или около 1 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в твердый состав включено поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества включают как неионные, так и ионные (катионные, анионные и цвиттерионные) поверхностно-активные вещества, подходящие для использования в лекарственных формах. Они включают, например, полиэтоксिलированные жирные кислоты и их производные, такие как полиэтиленгликоль-400-дистеарат, полиэтиленгликоль-20-диолеат, полиэтиленгликоля-4-150-моно/дилаурат и полиэтиленгликоль-20-глицерилстеарат; продукты переэтерификации спирт-масло, например полиэтиленгликоль-6-кукурузное масло; полиглицеризованные жирные кислоты, например полиглицерил-6-пентаолеат; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, например пропиленгликольмонокаприлат; моно- и диглицериды, например глицерилрицинолеат; стерол и производные стерола; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их производные, например, полиэтиленгликоль-20-сорбитанмоноолеат и - сорбитанмонолаурат; алкилэфиры или фенольные производные полиэтиленгликоля, например цетиловый эфир полиэтиленгликоля-20 и полиэтиленгликоль-10-100-нонилфенол; сложные эфиры сахаров, например монопальмитат сахарозы; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен, известные как полоксамеры; ионные поверхностно-активные вещества, например капроат натрия, гликохолат натрия, соевый лецитин, стеарилфумарат натрия, пропиленгликольальгинат, октилсульфосукцинат динатрия и пальмитоилкарнитин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит связующее. Подходящие примеры связующих веществ включают, но не ограничиваясь ими, гуммиарабик, альгинат натрия, крахмал, желатин, сахариды (в том числе глюкоза, сахароза,

декстроза и лактоза), патоку, экстракт ирландского мха, панварскую камедь, камедь гатти, растительный клей из шелухи изапола, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, вигум, араболоктан лиственницы, полиэтиленгликоли, этилцеллюлозу, воду, спирты, воски, поливинилпирролидон, такой как ПВП К90, или их смеси.

5 В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

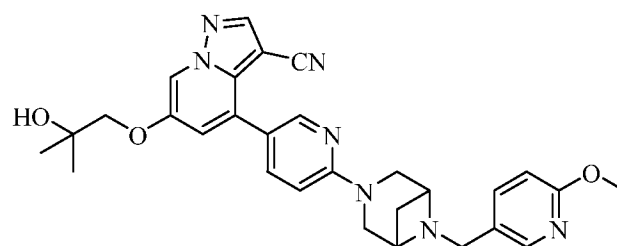
10 или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму, разбавитель или наполнитель и вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в
15 количестве около 20 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве около 30 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, включает высокодисперсный кремнезем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения желатиновая
25 капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

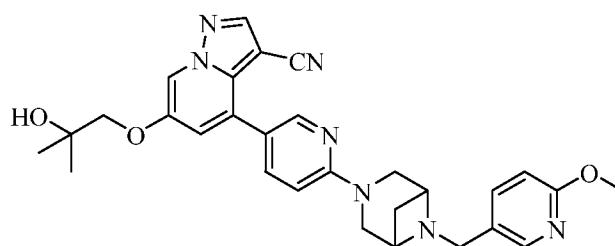
или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму, разбавитель или наполнитель и вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве около 20 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель присутствует в твердом составе в количестве от около 70 % мас. до около 90 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель присутствует в твердом составе в количестве около 79 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, присутствует в твердом составе в количестве от около 0,5 % мас. до около 1,5 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, присутствует в твердом составе в количестве около 1 %.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, включает высокодисперсный кремнезем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения желатиновая капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

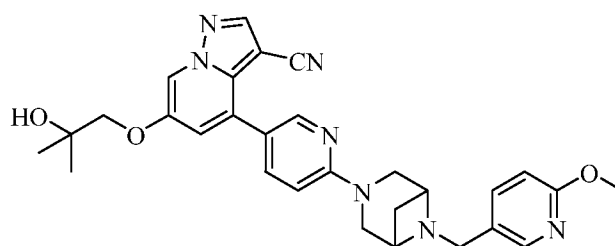
или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму, разбавитель или наполнитель и вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве около 30 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель присутствует в твердом составе в количестве от около 60 % мас. до около 90 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель присутствует в твердом составе в количестве около 69 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, присутствует в твердом составе в количестве от около 0,5 % мас. до около 1,5 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, присутствует в твердом составе в количестве около 1 %.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения вещество, способствующее скольжению, включает высокодисперсный кремнезем.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения желатиновая капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу.

В данном изобретении представлен твердый состав, содержащий 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму, разбавитель или наполнитель, диспергирующий агент, разрыхлитель и связующее вещество.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве от около 5 % мас. до около 15 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) присутствует в твердом составе в количестве около 6,7
10 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения диспергирующий агент включает ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС) и полоксамер. В некоторых
15 вариантах осуществления изобретения полоксамер представляет собой полоксамер 188.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель включает производное целлюлозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения разрыхлитель включает кроскармеллозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связующее вещество включает
20 стеарат магния.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав представляет собой дисперсию, высушенную распылением.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав, содержащий
25 соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму и одно или более вспомогательных веществ, выбран из группы, состоящей из таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавящейся полоски и плавящейся пленки. В некоторых вариантах

осуществления изобретения твердый состав представляет собой порошок. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок высушен распылением. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые лекарственные формы, например таблетки, шипучие таблетки и капсулы, готовят путем смешивания соединения Формулы (I) с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами для получения композиции в виде нефасованной смеси. При упоминании этих композиций в виде нефасованной смеси как гомогенных, подразумевается, что частицы соединения Формулы (I) равномерно распределены по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Отдельные единичные дозы могут также включать пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме или при контакте с разбавителем. Эти составы могут быть изготовлены традиционными фармакологическими способами. Традиционные фармакологические способы включают, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) размалывание, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) плавление. См., например, Lachman *et al.*, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" (1986). Другие способы включают, например, распылительную сушку, покрытие форм, гранулирование расплава, гранулирование, распылительную сушку или нанесение покрытия с псевдооживленным слоем (например, покрытие Вурстера), тангенциальное покрытие, распыление сверху, таблетирование, экструзию и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав, содержащий соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму и одно или более вспомогательных веществ, представляет собой порошок. Способы получения порошков хорошо известны специалисту в данной области техники. Иллюстративные способы получения порошков включают, но не ограничиваясь ими, распылительную сушку, сублимационную сушку, выпаривание, лиофилизацию или абсорбционное покрытие.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы получения порошков включают распылительную сушку. Способы распылительной сушки и оборудование для распылительной сушки в общем описаны в Perry's Chemical Engineers' Handbook, pp.20-57 (Sixth Edition 1984). Более подробная информация о способах и оборудовании для

распылительной сушки представлена в Marshall (1954) "Atomization and Spray-Drying," Chem. Eng. Prog. Monogr. 50:Series 2 и Masters, "Spray Drying Handbook" (Fourth Edition 1985). Способы распылительной сушки хорошо известны (см., например, патенты США № 5430021 и 6534085 и публикацию США № US 2007/0184117). Как правило, распылительная сушка
5 используется для сушки нагретой жидкости путем пропускания ее через горячий газ. Одно или более распылительных сопел используются для разбрызгивания жидкости в охлаждающей башне или камере. Когда материал разбрызгивается (распыляется), поверхностное натяжение вызывает образование однородной сферической частицы, которая проходит через охлаждающую камеру и затвердевает, превращаясь в цельную твердую
10 сферу. Высушенные распылением частицы могут иметь размер от около 0,5 микрон до около 100 микрон, и, как правило, их размер составляет менее около 10 микрон, как правило, менее около 5 микрон и, как правило, менее около 1 микрона.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые составы, описанные в данном документе, находятся в форме таблетки (включая суспензионную таблетку,
15 быстрорастворимую таблетку, таблетку для разжевывания, быстрораспадающуюся таблетку, шипучую таблетку или каплету), драже, порошка (включая стерильный упакованный порошок, дозируемый порошок или шипучий порошок), капсулы (включая как мягкие, так и твердые капсулы, например капсулы, изготовленные из желатина животного происхождения или ГПМЦ растительного происхождения, или «капсулы с гранулированным содержимым»),
20 твердой дисперсии, твердого раствора, биоразрушаемой лекарственной формы, состава с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с перемежающимся высвобождением, лекарственных форм, состоящих из множества частиц, пеллет, гранул или аэрозоля. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав находится в форме порошка. В других вариантах осуществления изобретения твердый состав находится в
25 форме капсулы, включая, но не ограничиваясь этим, твердую капсулу. Кроме того, твердые составы, описанные в данном документе, можно вводить в виде одной капсулы или в лекарственной форме, состоящей из нескольких капсул. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав вводят в виде двух, трех или четырех капсул или таблеток.

30 Фармацевтические твердые лекарственные формы, описанные в данном документе, содержат соединение Формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, в том числе, но не ограничиваясь этим, совместимый носитель,

связующее, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, пеногаситель, антиоксидант, консервант или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), вокруг твердого состава, например порошка, который содержит соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму и одно или более вспомогательных веществ, наносят пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления изобретения порошок заключен в капсулу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения капсулу готовят путем помещения нефасованной смеси твердого состава внутрь капсулы. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав помещают в мягкую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения состав помещают в твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие ГПМЦ. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав помещают в капсулу с гранулированным содержимым, при этом капсулу можно проглотить целиком или капсулу можно открыть, а содержимое высыпать в пищу перед едой. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтическая доза делится на несколько (например, две, три или четыре) капсул. В некоторых вариантах осуществления изобретения вся доза состава доставляется в форме капсул.

Капсула может быть любой формы или размера. Форма и размер капсулы могут варьироваться в соответствии со способом получения и планируемым использованием капсулы. Размеры капсул с твердой оболочкой условно обозначаются как (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) и (5), причем большее число соответствует меньшему размеру. Например, одна чайная ложка может заполнить примерно семь капсул размера «0» и около пяти капсул размера «00». Капсулы размера «00», как правило, представляют собой самый большой размер, используемый для потребления человеком. Размеры мягких желатиновых капсул варьируются от 1 до 120, причем конкретный размер зависит от желаемой формы и других характеристик продукта. Как правило, формы включают, но не ограничиваясь ими, круглые,

овальные, продолговатые, трубчатые и специальные формы, например, животные, звезды, сердца или квадраты. Например, капсулы могут быть овальной формы и иметь размеры 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7,5, 8,5, 10, 12, 16, 20, 30, 40, 60, 65, 80 или более. Капсулы могут быть, например, продолговатой формы и иметь размеры 3, 4, 5, 6, 8, 9,5, 11, 12, 14, 16, 20, 22, 24 или более.

5 Другие иллюстративные капсулы включают круглые капсулы, например, размера 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 15, 20, 28, 40, 90 или более, и капсулы в форме трубки, например, размера 5, 6, 8, 17,5, 30, 45, 55 или 120. Капсулы могут быть любого цвета и иметь любую степень прозрачности, например, капсулы могут быть, но не ограничиваясь этим, непрозрачными, полупрозрачными или перламутровыми капсулами. В некоторых вариантах осуществления изобретения

10 твердым составом заполняют твердую желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула представляет собой твердую желатиновую капсулу из двух частей. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула герметично закрыта. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсула не является герметично закрытой.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав, содержащий соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму и одно или более вспомогательных веществ, смешивают в сухом виде и прессуют в массу, такую как таблетка, имеющая твердость, достаточную для обеспечения фармацевтической композиции, которая практически распадается в течение менее около 30

20 минут, менее около 35 минут, менее около 40 минут, менее около 45 минут, менее около 50 минут, менее около 55 минут или менее около 60 минут после перорального введения, тем самым высвобождая состав в жидкость желудочно-кишечного тракта.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав, содержащий соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или

25 полиморфную форму, можно вводить различными путями в зависимости от желаемого лечения и от площади, подлежащей лечению. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение является пероральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, изготовленную для введения один раз в сутки или два раза в сутки (BID).

30 Композиции, содержащие соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму, могут быть изготовлены в виде единичной лекарственной формы, при этом каждая дозировка содержит от около 1 до

около 1000 мг (1 г), обычно от около 5 мг до около 100 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозировок для субъектов-людей и других пациентов, при этом каждая единица содержит заранее заданное количество активного вещества (т. е. соединения

5 **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы), рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, совместно с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90

10 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав выполнен в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в данном документе, содержат от около 5 мг до около 50 мг активного ингредиента.

15 Специалист в данной области техники поймет, что это охватывает соединения или композиции, содержащие от около 5 мг до около 10 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 25 мг, от около 25 мг до около 30 мг, от около 30 мг до около 35 мг, от около 35 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 45 мг или от около 45 мг до около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления

20 изобретения композиции, представленные в данном документе, содержат около 10 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в данном документе, содержат от около 50 мг до около 500 мг активного ингредиента. Специалист в данной области техники поймет, что это охватывает соединения или

25 композиции, содержащие от около 50 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 200 мг, от около 200 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 300 мг, от около 350 мг до около 400 мг или от около 450 мг до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, представленные в данном документе, содержат от около 500 мг до около 1000 мг активного ингредиента.

30 Специалист в данной области техники поймет, что это охватывает соединения или композиции, содержащие от около 500 мг до около 550 мг, от около 550 мг до около 600 мг, от около 600 мг до около 650 мг, от около 650 мг до около 700 мг, от около 700 мг до около

750 мг, от около 750 мг до около 800 мг, от около 800 мг до около 850 мг, от около 850 мг до около 900 мг, от около 900 мг до около 950 мг или от около 950 мг до около 1000 мг активного ингредиента.

Суточная доза соединения **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы может варьироваться в широком диапазоне от 1,0 до 10000 мг на взрослого человека в сутки, или выше, или в любом диапазоне в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих около 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 и 500 миллиграмм активного ингредиента, для симптоматической корректировки дозировки для пациента, подлежащего лечению. Эффективное количество лекарственного средства обычно вводят при уровне дозировки от около 0,1 мг/кг до около 1000 мг/кг массы тела в сутки или в любом диапазоне в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон составляет от около 0,5 до около 500 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения от около 1,0 до около 250 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения от около 0,1 до около 100 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон составляет от около 0,1 до около 50,0 мг/кг массы тела в сутки, или любое количество или диапазон в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон составляет от около 0,1 до около 15,0 мг/кг массы тела в сутки или любой диапазон в указанных границах. В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон составляет от около 0,5 до около 7,5 мг/кг массы тела в сутки, или любое количество или диапазон в указанных границах. Фармацевтические композиции, содержащие соединение **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму, могут быть введены по схеме от 1 до 4 раз в день или в виде разовой суточной дозы.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок, и обычно его вводят в фармацевтически эффективном количестве. Оптимальные дозировки для введения могут быть легко определены специалистами в данной области техники. Таким образом, следует понимать, что количество фактически введенного соединения обычно будет определяться врачом и будет варьироваться в зависимости от соответствующих

обстоятельств, включая способ введения, фактическое введенное соединение, дозировку препарата, состояние, подлежащее лечению, и улучшение болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, которого лечат, включая ответ пациента, возраст, вес, рацион, время введения и тяжесть симптомов пациента, будут приводить к необходимости корректировки дозировок.

Полиморфные формы соединения Формулы (I)

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый состав содержит полиморфную форму соединения Формулы (I). Формы включают, например, свободные основания, сольваты, гидраты, соли и несольватированные формы соединения Формулы (I), в том числе, например, полиморфные Формы 1, 2, 7 и 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная форма соединения Формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой фосфатную соль.

Форма 1

Один такой полиморф представляет собой полиморф, известный как Форма 1. Форма 1 представляет собой безводный полиморф соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 1 имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД, (XRPD или XRD)), полученную с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения, с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 1 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 1 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 1 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена композиция, содержащая полиморфную Форму 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может быть по существу чистой. Например, композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95 %. В некоторых вариантах

осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98 %. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % или 99,9 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция практически не содержит других форм соединения Формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения композиция практически не содержит других безводных форм соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит менее около 15 % по массе других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % или менее по массе одной или более других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее около 15 % Формы 2, Формы 7, Формы 8 или комбинации двух или более из них.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена полиморфная Форма 1, которая демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при температуре около 185-200 °С, например приблизительно 195 °С, при измерении с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), связанной с сорбированной водой. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 1 демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при температуре около 200-210 °С, например приблизительно 207 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермические процессы наблюдаются при использовании скорости развертки, составляющей 10 °С в минуту.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена полиморфная Форма 1, которая демонстрирует эндотермический процесс, начало которого наблюдается при приблизительно 190 °С, как измерено с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа (ТГ/ДТА). В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 1 претерпевает потерю массы на около 0,4 % до приблизительно 200 °С, например от около 190 °С до около 200 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 1 демонстрирует эндотермический процесс с началом при приблизительно 204 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермический процесс сопровождается соответствующей потерей массы на около 0,2 %.

В данном изобретении представлены способы получения полиморфной Формы 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы (I), в растворителе, выбранном из группы, состоящей из 1,4-диоксана, 1-бутанола, 1-пропанола, ацетона, анизола, хлороформа, циклогексана, циклогексанона, дихлорметана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилового спирта, метилэтилкетона, метилацетата, 2-этоксиэтанола, 2-метил-ТГФ, метилизобутилкетона (МИБК), нитрометана и ТГФ, с получением полиморфной Формы 1 в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель находится в смеси с водой, например растворитель может представлять собой смесь воды и ацетона или воды и ацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления изобретения вода присутствует в количестве около 20 % по массе. В некоторых вариантах осуществления изобретения вода присутствует в количестве около 50 % по массе. В некоторых вариантах осуществления изобретения температуру суспензии циклически меняют между приблизительно 40 °С и к. т. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклическое изменение температуры происходит в течение от около 60 часов до 84 часов, как, например, приблизительно 72 часов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сбор твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток собирают с помощью фильтрования. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сушку твердого остатка, например в вакууме. В некоторых вариантах осуществления изобретения сушка происходит при температуре от около 30 °С до 50 °С, такой как, например, приблизительно 40 °С.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ получения полиморфной Формы 1. Способ включает обеспечение композиции, содержащей соединение Формулы (I) в растворителе. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 1 может быть получена выпариванием растворителя из композиции, содержащей соединение Формулы (I), с образованием полиморфной Формы 1 в виде твердого остатка, причем растворитель выбран из группы, состоящей из дихлорметана, ДМСО, метилацетата, 2-этоксиэтанола, нитрометана и смеси ацетонитрила и воды (20 %). В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает испарение растворителя из композиции, содержащей соединение Формулы (I), для получения смеси полиморфной

Формы 1 и другой полиморфной формы в виде твердого остатка, причем растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, хлороформа и ТГФ. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток представляет собой смесь Формы 1 и Формы 8.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 1 может быть получена путем охлаждения раствора, содержащего соединение Формулы (I) в ацетоне, до температуры около 5 °С для осаждения полиморфной Формы 1 в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток представляет собой смесь Формы 1 и Формы 8.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфную Форму 1 можно получить путем перекристаллизации композиции, содержащей соединение Формулы (I), для получения полиморфной Формы 1, причем растворитель для перекристаллизации выбран из группы, состоящей из смеси ДМСО и воды и смеси дихлорметана и гептана.

Форма 2

15 Также в данном документе предложен полиморф, известный как Форма 2. Форма 2 представляет собой гидратированную полиморфную форму соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 2 имеет дифрактограмму ПРД, полученную с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения, с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 15,1±0,2, 17,8±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 2 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 2 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2 и 24,6±0,2. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 2 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 6,2±0,2, 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,6±0,2 и 31,2±0,2.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может быть по существу чистой. Например, композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98 %. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 30

98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % или 99,9 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция практически не содержит других форм соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит менее около 15 % по массе других форм соединения Формулы (I).
5 Например, композиция может содержать менее 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % по массе одной или более других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее около 15 % Формы 1, Формы 7, Формы 8 или комбинации двух или более из них.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена
10 полиморфная Форма 2, которая демонстрирует эндотермический процесс, наблюдаемый при температуре около 190-200 °С, например приблизительно 197,5 °С, при измерении с помощью ДСК, связанный с сорбированной водой. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 2 демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при температуре около 200-210 °С, например приблизительно 207,5 °С. В
15 некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермические процессы наблюдаются при использовании скорости развертки, составляющей 10 °С в минуту.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена полиморфная Форма 2, которая демонстрирует потерю массы около 0,7 % от начала нагревания до около 165 °С, как измерено с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах
20 осуществления изобретения полиморфная Форма 2 демонстрирует эндотермический процесс с началом при приблизительно 194 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 2 претерпевает потерю массы на около 0,2 % до приблизительно 200 °С, например от около 194 °С до около 200 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 2 демонстрирует эндотермический процесс с началом при
25 приблизительно 205 °С.

В данном изобретении представлены способы получения полиморфной Формы 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы (I), в смеси этанола и воды с образованием полиморфной Формы 2 в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления
30 изобретения вода присутствует в количестве около 10 % по массе. В некоторых вариантах осуществления изобретения температуру суспензии циклически меняют между приблизительно 40 °С и к. т. В некоторых вариантах осуществления изобретения

циклическое изменение температуры происходит в течение от около 60 часов до 84 часов, как, например, приблизительно 72 часов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сбор твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток собирают с помощью фильтрования. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток высушивают. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток сушат на фильтрующем слое.

Форма 7

Также в данном изобретении предложен полиморф, известный как Форма 7. Форма 7 представляет собой гидратированную полиморфную форму соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 7 имеет дифрактограмму ПРД, полученную с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения, с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,6\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$ и $19,9\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 7 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,6\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$ и $23,3\pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 7 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,6\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ и $25,1\pm 0,2$. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 7 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ $15,8\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,91\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ и $25,1\pm 0,2$.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 7. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может быть по существу чистой. Например, композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98 %. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % или 99,9 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция практически не содержит других форм соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит менее около 15 % по массе других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6

%, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % по массе одной или более других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее около 15 % Формы 1, Формы 2, Формы 8 или комбинации двух или более из них.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена полиморфная Форма 7, которая демонстрирует эндотермический процесс, наблюдаемый при температуре около 145-155 °С, например приблизительно 150 °С, при измерении с помощью ДСК, связанный с сорбированной водой. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 7 демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при температуре около 190-205 °С, например приблизительно 201 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 7 демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при температуре около 205-210 °С, например приблизительно 207 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермические процессы наблюдаются при использовании скорости развертки, составляющей 10 °С в минуту.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена полиморфная Форма 7, которая демонстрирует эндотермический процесс, начало которого наблюдается при приблизительно 147 °С, как измерено с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 7 претерпевает потерю массы на около 7 % до приблизительно 150 °С, например от около 145 °С до около 155 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения потеря массы представляет собой потерю растворителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения потеря массы равна примерно двум эквивалентам растворителя по сравнению с количеством соединения, присутствующего в образце. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 7 демонстрирует эндотермическое событие, начало которого наблюдается при приблизительно 196 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 7 дегидратируется при нагревании, превращаясь в полиморфную Форму 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермический процесс относится к переходу, наблюдаемому в Форме 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения переход относится к эндотермическому процессу Формы 1, начало которого наблюдается при приблизительно 206 °С.

В данном изобретении представлены способы получения полиморфной Формы 7. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает суспендирование

композиции, содержащей соединение Формулы (I), в смеси 1,4-диоксана и воды с образованием полиморфной Формы 7 в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения вода присутствует в количестве около 10 % по массе. В некоторых вариантах осуществления изобретения температуру суспензии циклически
5 меняют между приблизительно 40 °С и к. т. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклическое изменение температуры происходит в течение от около 60 часов до 84 часов, как, например, приблизительно 72 часов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сбор твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток собирают с помощью фильтрования. В
10 некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток высушивают. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток сушат на фильтрующем слое.

Форма 8

Также в данном изобретении предложен полиморф, известный как Форма 8. Форма 8
15 представляет собой сольватированную полиморфную форму соединения Формулы (I). Полиморфная Форма 8 представляет собой полиморфную форму сольвата соединения Формулы (I) сизопропиловым спиртом. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 8 имеет дифрактограмму ПРД, полученную с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения, с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 15,1±0,2, 17,8±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых
20 вариантах осуществления изобретения Форма 8 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах осуществления изобретения Форма 8 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2 и 24,6±0,2. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения
25 Форма 8 имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 6,2±0,2, 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,6±0,2 и 31,2±0,2.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может быть по существу чистой. Например, композиция имеет
30 чистоту по меньшей мере около 90 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98 %.

Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % или 99,9 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция практически не содержит других форм соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит менее около 15 % по массе других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % по массе одной или более других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее около 15 % Формы 1, Формы 2, Формы 7 или комбинации двух или более из них.

10 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена полиморфная Форма 8, которая демонстрирует эндотермический процесс, наблюдаемый при температуре около 165-175 °С, например приблизительно 172 °С, при измерении с помощью ДСК, связанный с сорбированной водой. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 8 демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при

15 температуре около 185-200 °С, например приблизительно 196 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 8 демонстрирует эндотермический процесс, который наблюдается при температуре около 200-210 °С, например приблизительно 206 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермические процессы наблюдаются при использовании скорости развертки, составляющей 10 °С в минуту.

20 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена полиморфная Форма 8, которая демонстрирует эндотермический процесс, наблюдаемый при приблизительно 165 °С, как измерено с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 8 претерпевает потерю массы на около 4 % до приблизительно 165 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения потеря массы

25 представляет собой потерю растворителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения потеря массы равна около 0,5 эквивалента растворителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой ИПС. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная Форма 8 демонстрирует эндотермический процесс, начало которого наблюдается при приблизительно 191 °С. В некоторых вариантах

30 осуществления изобретения эндотермический процесс относится к переходу, наблюдаемому в Форме 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения переход относится к

эндотермическому процессу Формы 1, начало которого наблюдается при приблизительно 205 °С.

В данном изобретении представлены способы получения полиморфной Формы 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы (I), в растворителе, выбранном из группы, состоящей из ИПС и 1-пропанола, с образованием полиморфной Формы 8 в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения температуру суспензии циклически меняют между приблизительно 40 °С и к. т. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклическое изменение температуры происходит в течение от около 60 часов до 84 часов, как, например, приблизительно 72 часов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сбор твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток собирают с помощью фильтрования. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сушку твердого остатка, например в вакууме. В некоторых вариантах осуществления изобретения сушка происходит при температуре от около 30 °С до 50 °С, такой как, например, приблизительно 40 °С.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложен способ получения полиморфной Формы 8. Способ включает обеспечение композиции, содержащей соединение Формулы (I) в растворителе. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает испарение растворителя из композиции, содержащей соединение Формулы (I), в том числе его аморфные и полиморфные формы, для получения смеси полиморфной Формы 8 и другой полиморфной формы в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток представляет собой смесь полиморфной Формы 8 и полиморфной Формы 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой хлороформ. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой ТГФ.

Соли Формулы (I)

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Например, фармацевтически приемлемые соли соединения Формулы (I) могут включать, но не ограничиваясь ими, сульфатные, тозилатные, нафталин-2-сульфонатные, оксалатные, фосфатные, тартратные и

некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой смесь ИПС и воды. В некоторых вариантах осуществления изобретения вода присутствует в количестве 10 % по массе.

В данном изобретении предложена фосфатная соль соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль имеет соотношение 1,4:1, PO₄:свободное основание. В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль имеет дифрактограмму ПРД, полученную с использованием CuKα1-излучения, с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 3,6±0,2, 16,7±0,2 и 18,2±0,2. В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 3,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2 и 18,2±0,2. В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 3,6±0,2, 6,2±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2, 18,2±0,2, 20,3±0,2 и 25,5±0,2. Например, некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль имеет дифрактограмму ПРД с пиками по меньшей мере при значениях $^{\circ}2\theta$ 3,6±0,2, 6,2±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2, 18,2±0,2, 19,1±0,2, 20,3±0,2, 20,9±0,2 и 25,5±0,2.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена композиция, содержащая фосфатную соль соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может быть по существу чистой. Например, композиция имеет чистоту по меньшей мере около 90 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 95 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет чистоту по меньшей мере около 98 %. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 % или 99,9 %. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция практически не содержит других форм соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит менее около 15 % по массе других форм соединения Формулы (I). Например, композиция может содержать менее 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % по массе одной или более других форм соединения Формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фосфатная соль соединения Формулы (I), которая демонстрирует эндотермический процесс, наблюдаемый при температуре около 165-175 °С, например приблизительно 170 °С, при измерении с помощью ДСК, связанный с сорбированной водой. В некоторых вариантах осуществления изобретения эндотермический процесс наблюдаются при использовании скорости развертки, составляющей 10 °С в минуту.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фосфатная соль соединения Формулы (I), которая демонстрирует температуру плавления приблизительно 167 °С, что измерено с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль соединения Формулы (I) претерпевает потерю массы около 1,3 % от начала нагревания до приблизительно 150 °С. В некоторых вариантах осуществления изобретения фосфатная соль соединения Формулы (I) демонстрирует вторую потерю массы на около 1,2 % с началом при приблизительно 167 °С.

В данном изобретении представлены способы получения фосфатной соли соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы (I), в смеси воды и ИПС и добавление к смеси раствора фосфорной кислоты с образованием фосфатной соли в виде твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения вода присутствует в количестве около 10 % по массе. В некоторых вариантах осуществления изобретения кислота представляет собой 1М раствор фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения температуру суспензии циклически меняют между приблизительно 40 °С и к. т. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклическое изменение температуры происходит в течение от около 12 часов до 48 часов, как, например, приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает центрифугирование композиции и сбор твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток промывают растворителем. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой ИПС. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает сушку твердого остатка. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердый остаток сушат в вакууме. В некоторых вариантах осуществления изобретения сушка происходит при температуре от около 30 °С до 50 °С, такой как, например, приблизительно 40 °С.

Понятно, что значения 2-тета на дифрактограммах ПРД для кристаллических форм соединения **Формулы (I)**, например **Форм 1, 2, 7 и 8** и их фармацевтически приемлемых солей, например фосфатной соли, могут незначительно отличаться от одного прибора к другому, а также в зависимости от различий в пробоподготовке и колебаний между партиями, поэтому приведенные значения не следует истолковывать как абсолютные. Понятно, что положения пиков в дифрактограмме ПРД представлены в единицах угловых положений (два тета) с допустимым колебанием $\pm 0,2^\circ 2\theta$. При сравнении двух порошковых дифрактограмм ПРД предполагается использовать колебание $\pm 0,2^\circ 2\theta$. На практике, если пику дифракционной картины из одной дифрактограммы присвоить диапазон угловых положений (два тета), который является измеренным положением пика $\pm 0,2^\circ$, и если эти диапазоны положений пиков перекрываются, то считается, что два пика имеют одинаковое угловое положение. Например, если определено, что пик из одной дифрактограммы имеет положение $11,0^\circ 2\theta$, для целей сравнения допустимое колебание позволяет присвоить пику положение в диапазоне $10,8^\circ - 11,2^\circ 2\theta$. Также понятно, что относительные интенсивности пиков могут различаться в зависимости от эффектов ориентации, так что интенсивности, показанные на кривых ПРД, включенных в данный документ, являются иллюстративными и не предназначены для использования для абсолютного сравнения. Следует также понимать, что для целей сравнения допускается некоторое колебание интенсивностей пиков по сравнению с показанными на кривых ПРД. Соответственно, следует понимать, что фраза «по существу та же дифрактограмма ПРД, что показана на Фиг. 1» означает, что для целей сравнения присутствует по меньшей мере 90 % пиков, показанных на Фиг. 1.

Соединения, представленные в данном документе, также могут содержать неприродные доли атомных изотопов для одного или более атомов, которые составляют такие соединения. То есть, атом, в частности если он упоминался в связи с соединением **Формулы (I)**, содержит все изотопы и изотопные смеси этого атома, такие как встречающиеся в природе изотопы с природным распространением. Например, при упоминании водорода понятно, что это относится к ^1H , ^2H , ^3H или их смесям; при упоминании углерода понятно, что это относится к ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C или их смесям; при упоминании азота понятно, что это относится к ^{14}N , ^{15}N или их смесям; при упоминании кислорода понятно, что это относится к ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O или их смесям. Предполагается, что все изотопные варианты соединений, представленных в данном документе, охвачены объемом данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые составы, представленные в данном документе, содержат полиморфную форму соединения Формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная форма выбрана из свободного основания, сольвата, гидрата, соли и несольватированной формы соединения Формулы (I), в том числе, например, полиморфные Формы 1, 2, 7 и 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения полиморфная форма соединения Формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) представляет собой фосфатную соль.

Жидкие составы на основе соединения Формулы (I)

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую одну из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей соединения Формулы (I), описанных в данном документе, и агент смешивания, раскрытый в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) и агент смешивания, причем по меньшей мере некоторое количество соединения Формулы (I) присутствует в виде любой одной из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, полученная с помощью способа, включающего смешивание агента смешивания с соединением Формулы (I) с получением фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, полученная с помощью способа, включающего смешивание агента смешивания с любой из кристаллических форм соединения Формулы (I) (например, Формы 1, Формы 2, Формы 7 или Формы 8) с получением фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, полученная с помощью способа, включающего смешивание агента смешивания с любой из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, с получением фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I),

включающий смешивание агента смешивания, описанного в данном документе, с соединением Формулы (I), с получением фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание агента смешивания, описанного в данном документе, с любой из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, чтобы получить фармацевтическую композицию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представляет собой жидкую пероральную фармацевтическую композицию.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I), или фармацевтические композиции, содержащие любую одну из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, могут быть получены путем тщательного смешивания, соответственно, соединения Формулы (I) или кристаллической формы, твердой формы, сольвата, гидрата или соли, описанных в данном документе, с агентом смешивания, как описано в данном документе, в соответствии с традиционными методиками смешивания в фармацевтике. Для жидких пероральных композиций, таких как суспензии, настои и растворы, подходящие агенты смешивания и добавки содержат одно или более из воды, гликолей, масел, спиртов, ароматизаторов, консервантов, стабилизаторов, красителей и тому подобного. В некоторых вариантах осуществления жидких пероральных композиций, агент смешивания представляет собой агент смешивания, описанный в данном документе ниже.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать компоненты, которые являются традиционными в фармацевтических препаратах, например разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные агенты. Такие композиции составляют дополнительный аспект данного раскрытия.

При приготовлении жидких пероральных композиций, таких как, например, суспензии, настои и растворы, подходящие агенты смешивания содержат одно или более из воды, гликолей, глицеринов, масел, циклодекстринов, спиртов, например этанола, ароматизаторов, консервантов, красителей и тому подобного.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания представляет собой водный агент смешивания.

коллоидную микрокристаллическую целлюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую камедь и каррагинан.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания представляет собой водный агент смешивания, содержащий микрокристаллическую целлюлозу, ксантановую камедь, каррагинан, сульфат кальция или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный агент смешивания содержит сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит микрокристаллическую целлюлозу и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит ксантановую камедь и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит каррагинан и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит микрокристаллическую целлюлозу, ксантановую камедь и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит микрокристаллическую целлюлозу, каррагинан и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит ксантановую камедь, каррагинан и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит микрокристаллическую целлюлозу, ксантановую камедь, каррагинан и сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания содержит коллоидную микрокристаллическую целлюлозу, ксантановую камедь, каррагинан и сульфат кальция.

В некоторых вариантах осуществления изобретения водный агент смешивания может присутствовать в количестве от около 1 % мас. до около 98 % мас. от фармацевтической композиции (например, от около 1 % мас. до около 10 % мас., от около 1 % мас. до около 30 % мас., от около 1 % мас. до около 50 % мас., от около 1 % мас. до около 70 % мас., от около 1 % мас. до около 90 % мас., от около 10 % мас. до около 98 % мас., от около 30 % мас. до около 98 % мас., от около 70 % мас. до около 98 % мас., от около 30 % мас. до около 50 % мас., от около 40 % мас. до около 60 % мас. или от около 45 % мас. до около 55 % мас.).

Фармацевтическая композиция, содержащая агент смешивания, может дополнительно содержать по меньшей мере одно из: лимонной кислоты, цитрата, лактата, фосфата, малеата, тартрата, сукцината, сульфата или ацетата. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно из лактата лития, лактата натрия, лактата калия, лактата кальция, фосфата лития, трехзамещенного

фосфата натрия, однозамещенного фосфата натрия, фосфата калия, фосфата кальция, малеата лития, малеата натрия, малеата калия, малеата кальция, тартрата лития, тартрата натрия, тартрата калия, тартрата кальция, сукцината лития, сукцината натрия, сукцината калия, сукцината кальция, ацетата лития, ацетата натрия, ацетата калия или ацетата кальция.

5 Композиция может содержать цитрат. Цитрат может представлять собой по меньшей мере один из моногидрата цитрата лития, моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата лития, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата лития, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата лития, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата лития, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата лития, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата лития, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия или гептагидрата цитрата
10 кальция. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно вещество из моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия или
15 гептагидрата цитрата кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит дигидрат цитрата натрия.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит лимонную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит сульфат. В некоторых вариантах осуществления изобретения сульфат может представлять собой сульфат лития, сульфат натрия, сульфат калия, сульфат магния или
30 сульфат кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения сульфат может представлять собой сульфат кальция.

вариантах осуществления изобретения пеногаситель может представлять собой эмульсию диметикона или симетикона.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит консервант. В некоторых вариантах осуществления изобретения консервант выбран из метилпарабена, сорбата калия и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения водный агент смешивания может представлять собой Ora-Plus®. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный агент смешивания в фармацевтической композиции может представлять собой Ora-Plus®.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), может дополнительно содержать Ora-Plus®.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) и агент смешивания, соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл (например, от около 5 мг/мл до около 10 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 20 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 30 мг/мл до около 40 мг/мл, около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл или около 40 мг/мл).

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, содержащая агент смешивания, может дополнительно содержать подсластитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, содержащая агент и подсластитель, представляет собой водную композицию.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) и подсластитель.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, и подсластитель.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) и подсластитель, причем по меньшей мере некоторое количество соединения Формулы (I) присутствует в виде любой одной из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, полученная с помощью способа, включающего смешивание

подсластителя с любой из кристаллических форм соединения Формулы (I) (например, Формой 1, Формой 2, Формой 7 или Формой 8) с получением фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, содержащая подсластитель, представляет собой водную фармацевтическую композицию.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель в композиции, раскрытой в данном документе, включает сахар или сахарозаменитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу, мальтит, сукралозу или их комбинацию, причем подсластитель или по меньшей мере один подсластитель в комбинации

10 подсластителей необязательно находится в форме соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сахарозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сахарин. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сахарин натрия (также называемый натрий-сахарин). В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель

15 включает дигидрат сахарина натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сахарин кальция. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает маннит. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сорбит. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает декстрозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает безводную декстрозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает моногидрат декстрозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает ацесульфам. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает ацесульфам калия. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает аспартам. В

25 некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает фруктозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает мальтит. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель включает сукралозу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,01 % мас. до около 1 % мас. В

30 некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,05 % мас. до около 0,75 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель присутствует в

фармацевтической композиции в количестве от около 0,1 % мас. до около 0,5 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве от около 0,2 % мас. до около 0,4 % мас. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель присутствует в фармацевтической композиции в количестве около 0,3 % мас.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель представляет собой водный подсластитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель представляет собой водный подсластитель, содержащий сахарозу, глицерин (также называемый глицеролом), сорбит или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сахарозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сорбит. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сахарозу и глицерин. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сахарозу и сорбит. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин и сорбит. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сахарозу, глицерин и сорбит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель представляет собой водный подсластитель, который не содержит сахарозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель представляет собой водный подсластитель, содержащий глицерин, сорбит, сахарин натрия, ксантановую камедь или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сорбит. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сахарин натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин и сорбит. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин и сахарин натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин и ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сорбит и сахарин натрия. В некоторых вариантах осуществления

изобретения водный подсластитель содержит сорбит и ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сахарин натрия и ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин, сорбит и сахарин натрия. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин, сорбит и ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит глицерин, сахарин натрия и ксантановую камедь. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель содержит сорбит, сахарин натрия и ксантановую камедь.

5

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель дополнительно содержит ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления изобретения ароматизатор может представлять собой фруктовый ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления изобретения ароматизатор может представлять собой цитрусово-ягодный ароматизатор.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель может дополнительно содержать буферный агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения буферный агент может быть выбран из лимонной кислоты, цитрата натрия, фосфата натрия и их комбинаций.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель может дополнительно содержать консервант. В некоторых вариантах осуществления изобретения консервант может быть выбран из метипарабена, сорбата калия, пропилпарабена и их комбинаций.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель может присутствовать в количестве от около 1 % мас. до около 98 % мас. от фармацевтической композиции (например, от около 1 % мас. до около 10 % мас., от около 1 % мас. до около 30 % мас., от около 1 % мас. до около 50 % мас., от около 1 % мас. до около 70 % мас., от около 1 % мас. до около 90 % мас., от около 10 % мас. до около 98 % мас., от около 30 % мас. до около 98 % мас., от около 70 % мас. до около 98 % мас., от около 30 % мас. до около 50 % мас., от около 40 % мас. до около 60 % мас. или от около 45 % мас. до около 55 % мас.).

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель может представлять собой Ora-Sweet®. В некоторых вариантах осуществления изобретения водный подсластитель может представлять собой Ora-Sweet® SF.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель в фармацевтической композиции может включать Ora-Sweet®. В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластитель в фармацевтической композиции может включать Ora-Sweet® SF.

5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) и подсластитель, соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл (например, от около 5 мг/мл до около 10 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 20 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 30 мг/мл до около 40 мг/мл, около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл или около 40 мг/мл).

10 Следовательно, в некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), агент смешивания и подсластитель.

15 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, агент смешивания и подсластитель.

20 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), агент смешивания и подсластитель, причем по меньшей мере некоторое количество соединения Формулы (I) присутствует в виде любой одной из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе.

25 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, полученная с помощью способа, включающего смешивание агента смешивания и подсластителя с любой из кристаллических форм соединения Формулы (I) (например, Формой 1, Формой 2, Формой 7 или Формой 8) с получением фармацевтической композиции.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция имеет рН от около 3 до около 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН от около 4 до около 7. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН от около 3 до около 5. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН от около 4 до около 5. В некоторых

вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН от около 4,0 до около 4,5. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН от около 5 до 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 5,3. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 5,4. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 5,5. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 4,1. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 5,6. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 4,2. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 4,3. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 4,4. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция имеет рН около 4,5.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания (например, водный агент смешивания) можно использовать в фиксированном соотношении с подсластителем (например, водным подсластителем). Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания (например, водный агент смешивания) и подсластитель (например, водный подсластитель) можно использовать в соотношении около 1:1 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления изобретения Ora-Plus® и Ora-Sweet® можно использовать в соотношении около 1:1 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления изобретения Ora-Plus® и Ora-Sweet® SF можно использовать в соотношении около 1:1 (об./об.).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I), агент смешивания и подсластитель, соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл (например, от около 5 мг/мл до около 10 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 20 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 30 мг/мл до около 40 мг/мл, около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл или около 40 мг/мл).

В некоторых вариантах осуществления изобретения агент смешивания, как описано в данном документе (например, водный агент смешивания, как описано в данном документе) и подсластитель, как описано в данном документе (например, водный подсластитель, как описано в данном документе), могут быть представлены в форме смеси вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления изобретения смесь вспомогательных

веществ может представлять собой водную смесь вспомогательных веществ. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения водная смесь вспомогательных веществ может представлять собой Ora-Blend®. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения водная смесь вспомогательных веществ может представлять собой Ora-Blend® SF.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения смесь вспомогательных веществ может присутствовать в количестве от около 1 % мас. до около 98 % мас. от фармацевтической композиции (например, от около 1 % мас. до около 10 % мас., от около 1 % мас. до около 30 % мас., от около 1 % мас. до около 50 % мас., от около 1 % мас. до около 70 % мас., от около 1 % мас. до около 90 % мас., от около 10 % мас. до около 98 % мас., от около 30 % мас. до около 98 % мас., от около 70 % мас. до около 98 % мас., от около 80 % мас. до около 98 % мас. или от около 90 % мас. до около 98 % мас.).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) и смесь вспомогательных веществ.

15 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, и смесь вспомогательных веществ.

20 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) и смесь вспомогательных веществ, причем по меньшей мере некоторое количество соединения Формулы (I) присутствует в виде любой одной из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе.

25 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, полученная с помощью способа, включающего смешивание смеси вспомогательных веществ с любой из кристаллических форм соединения Формулы (I) (например, Формой 1, Формой 2, Формой 7 или Формой 8) с получением фармацевтической композиции.

30 В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) и смесь вспомогательных веществ, соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл (например, от около 5 мг/мл

до около 10 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 20 мг/мл, от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, от около 10 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 20 мг/мл до около 40 мг/мл, от около 30 мг/мл до около 40 мг/мл, около 5 мг/мл, около 10 мг/мл, около 20 мг/мл, около 30 мг/мл или около 40 мг/мл).

5

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

- a) соединение Формулы (I);
- b) агент смешивания;
- и
- c) подсластитель.

10

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

- a) любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей Формулы (I), описанных в данном документе;
- b) агент смешивания;
- и
- c) подсластитель.

20

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

- a) соединение Формулы (I);
- b) водный агент смешивания;
- и
- c) подсластитель.

25

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

- a) любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей Формулы (I), описанных в данном документе;
- b) водный агент смешивания;

30

и

с) подсластитель.

5 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

а) соединение Формулы (I);

б) агент смешивания;

и

с) водный подсластитель.

10

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

а) любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей Формулы (I), описанных в данном документе;

15 б) агент смешивания;

и

с) водный подсластитель.

20 содержащий:

д) соединение Формулы (I);

е) водный агент смешивания;

и

ф) водный подсластитель.

25

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

а) любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей Формулы (I), описанных в данном документе;

30 б) водный агент смешивания;

и

с) водный подсластитель.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

- 5
- a) соединение Формулы (I);
 - и
 - b) смесь вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий:

- 10
- a) любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей Формулы (I), описанных в данном документе;
 - и
 - b) смесь вспомогательных веществ.

15

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий

- 1. фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (I) и агент смешивания;
- 20
- и
 - 2. фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (I) и подсластитель.

25

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен набор, содержащий

- a) фармацевтическую композицию, содержащую любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, и агент смешивания;
- и
- 30
- b) фармацевтическую композицию, содержащую любую из кристаллических форм, твердых форм, сольватов, гидратов или солей, описанных в данном документе, и подсластитель.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- соединение Формулы (I);
- 5 агент смешивания, содержащий микрокристаллическую целлюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую камедь, каррагинан или их комбинацию; по меньшей мере одно вещество из: лимонной кислоты, цитрата, лактата, фосфата, малеата, тартрата, сукцината, сульфата или ацетата;
- и необязательно подсластитель;
- 10 причем композиция имеет рН от около 3 до около 8.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

- соединение Формулы (I);
- 15 от около 0,1 % мас. до около 2,0 % мас. микрокристаллической целлюлозы;
- от около 0,1 % мас. до около 1,0 % мас. ксантановой камеди;
- от около 0,01 % мас. до около 1,0 % мас. каррагинана;
- и
- от около 0,01 % мас. до около 1,0 % мас. CaSO₄.

20

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- Форму I соединения Формулы (I);
- агент смешивания, содержащий микрокристаллическую целлюлозу, натрий-
- 25 карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую камедь, каррагинан или их комбинацию; по меньшей мере одно вещество из: лимонной кислоты, цитрата, лактата, фосфата, малеата, тартрата, сукцината, сульфата или ацетата;
- и необязательно подсластитель;
- причем композиция имеет рН от около 3 до около 8.

30

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит:

Форму I соединения Формулы (I);

от около 0,1 % мас. до около 2,0 % мас. микрокристаллической целлюлозы;

от около 0,1 % мас. до около 1,0 % мас. ксантановой камеди;

от около 0,01 % мас. до около 1,0 % мас. каррагинана;

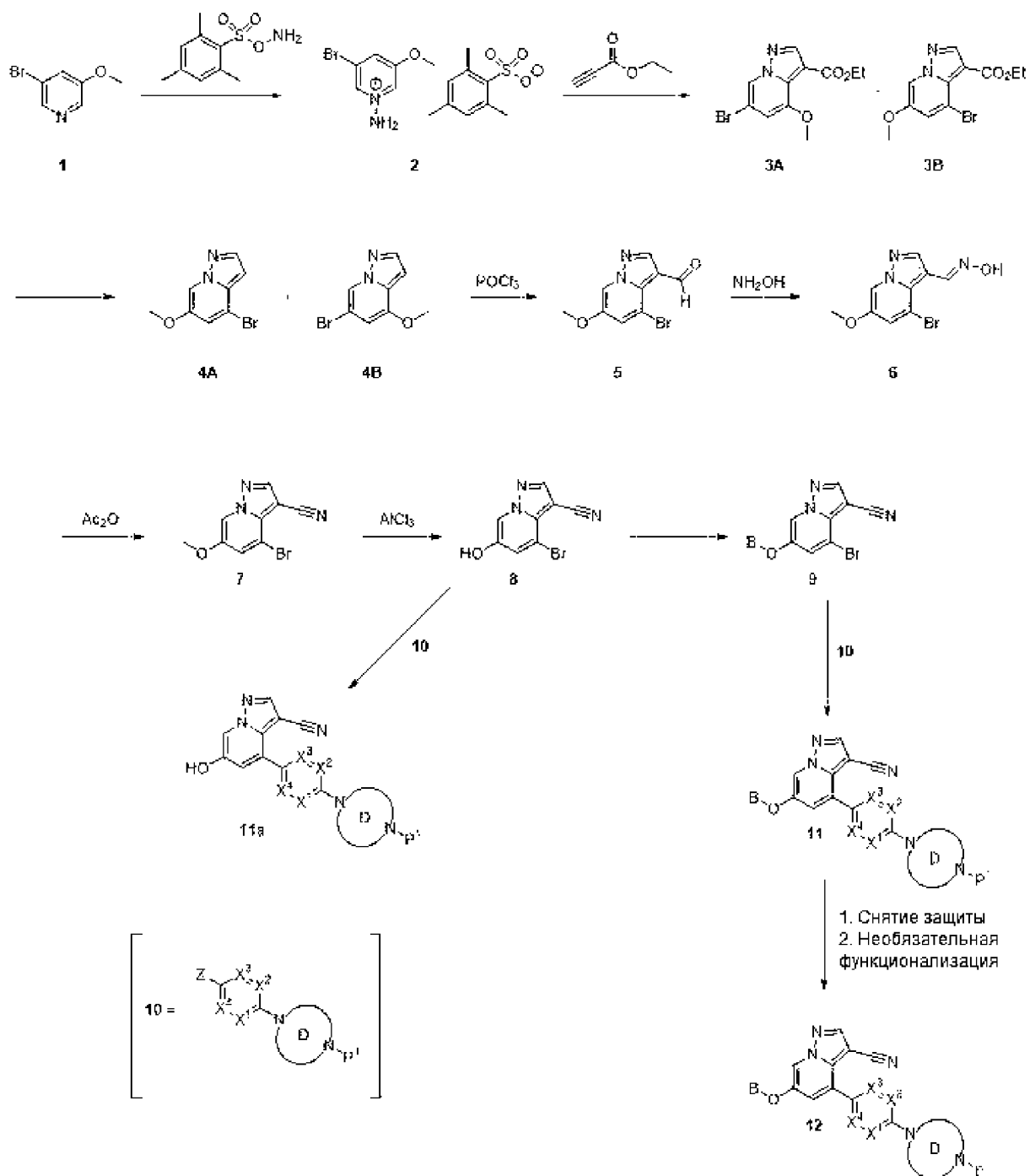
5 и

от около 0,01 % мас. до около 1,0 % мас. CaSO_4 .

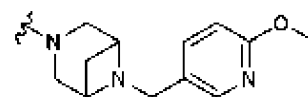
Способы получения соединения Формулы (I)


10 В иллюстративных целях Схемы 1 и 2 показывают общие способы получения соединений, представленных в данном документе, а также ключевые промежуточные соединения. Для более подробного описания отдельных стадий реакции см., например, предварительные заявки США № 62/406252 и 62/447850, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Специалистам в данной области понятно, что для синтеза соединений могут быть использованы другие пути синтеза. Хотя на Схемах 15 изображены и обсуждаются ниже конкретные исходные вещества и реагенты, их легко можно заменить на другие исходные вещества и реагенты для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции.

Схема 1

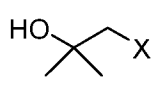


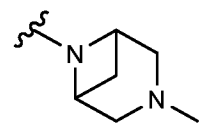
На Схеме 1 показана общая схема синтеза соединения Формулы (I) (показано как соединение 12 на схеме 1), где В представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; X^1 представляет собой




N; X², X³ и X⁴ представляют собой СН; и D и E представлены как , где волнистая линия указывает точку присоединения к кольцу, содержащему X¹, X², X³ и X⁴.

Соединение 2 получают обработкой коммерчески доступного 3-бром-5-метоксипиридина (соединение 1) О-(мезитилсульфонил)гидроксиламин. О-Мезитилсульфонилгидроксиламин может быть получен, как описано в Mendiola *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* (2009) 13(2):263-267. Соединение 2 можно приводить в контакт с этилпропионатом с образованием смеси соединений 3А и 3В, которые обычно получают в соотношении примерно от 2:1 до 9:1, соответственно. Смесь соединений 3А и 3В можно обработать 48 % НВг при повышенных температурах с последующей очисткой перекристаллизацией или хроматографией, чтобы выделить соединение 4А в качестве второстепенного изомера и соединение 4В в качестве основного изомера. После выделения соединение 4А может быть обработано POCl₃, чтобы получить соединение 5. Формильную группу можно превратить в оксимную группу с использованием NH₂OH, чтобы получить соединение 6. Оксимная группа может быть превращена в нитрильную группу с использованием уксусного ангидрида, чтобы получить соединение 7. Метоксигруппу соединения 7 можно превратить в гидроксигруппу обработкой соединения 7 трихлоридом алюминия с получением соединения 8.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для получения соединения 9 соединение 8 можно приводить в контакт с таким реагентом, как , где X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат) в присутствии подходящего основания (например, карбонат щелочного металла, такой как карбонат калия). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение 9 может быть получено путем приведения в контакт соединения 8 с эпоксидным реагентом, таким как алкилированный эпоксид, в присутствии подходящего основания. Соединение 11 затем может быть получено путем сочетания соединения 9 с соответствующим сложным эфиром

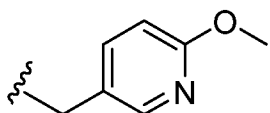


бороновой кислоты соединением 10 (где кольцо D представляет собой , где волнистая линия указывает на точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X¹, X²,

X^3 и X^4 , и звездочка указывает на точку присоединения к P^1 ; X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено выше; P^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы, Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$, и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C)алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3алкила)) с использованием соответствующих условий реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах). Затем соединение 12 можно получить из соединения 11

5
10

путем удаления защитной группы P^1 в стандартных условиях (например, группу Boc можно удалить обработкой соединения 11 в кислых условиях, например HCl) с последующей функционализацией (т. е. приведением в контакт или обработкой соединения 11

соответствующим реагентом) для введения группы E  в стандартных условиях.

15
20

Альтернативно, соединение 8 можно сочетать с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты соединением 10, чтобы получить соединение 11a, используя подходящие условия реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условия реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах). Затем соединение 11a можно привести в контакт с таким

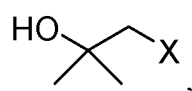
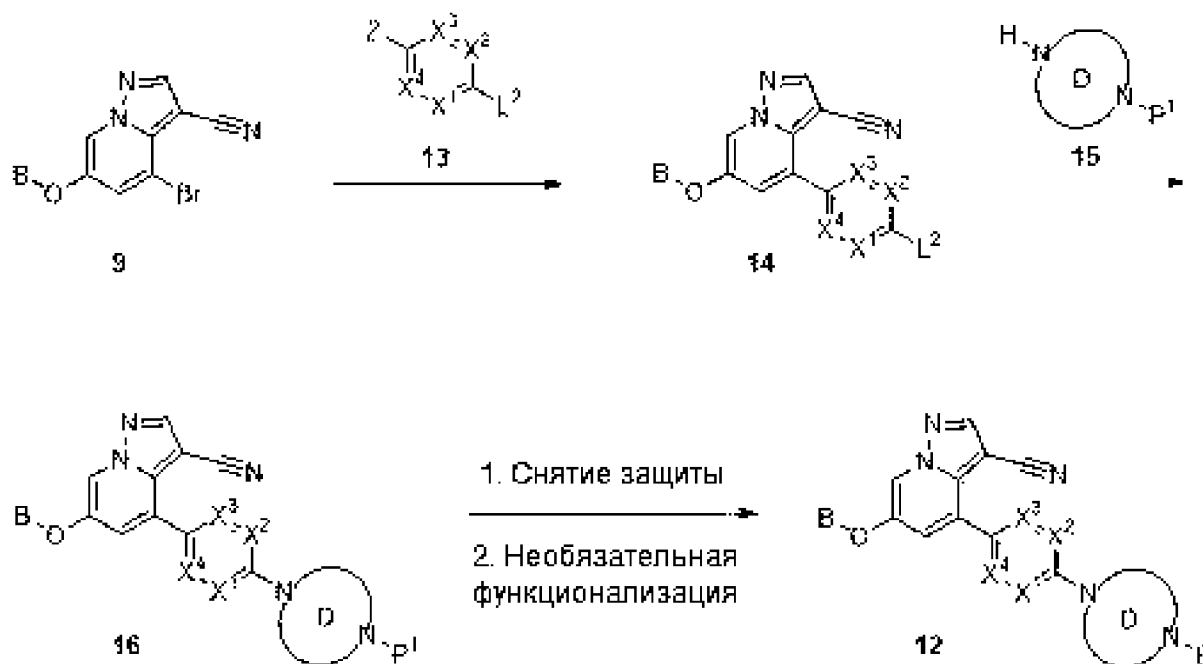
реагентом, как , где X представляет собой уходящий атом или группу (например, галогенид или трифлат) в условиях реакции Мицунобу (например, PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат) с получением соединения 11. Соединение 12 затем может быть получено из соединения 11, как описано выше.

Схема 2



На Схеме 2 показана другая общая схема синтеза соединения 12, где В, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , кольцо D и E являются такими, как определено выше для Схемы 1.

5 Соединение 9 (полученное, например, как описано на Схеме 1), в котором В является таким, как определено выше, можно сочетать с соответствующим эфиром бороновой кислоты 13 (где X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено выше; L^2 представляет собой уходящую группу, такую как трифлат или галогенид); Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$, и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C) алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкила)), используя соответствующие условия реакции кросс-сочетания, катализируемой палладием, например условия реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), чтобы
10 получить соединение 14. Соединение 16 может быть получено путем сочетания соединения 14 с соединением 15, где кольцо D является таким, как определено выше, и P^1 представляет собой аминозащитную группу, в соответствующих условиях S_NAr (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , и при повышенной температуре).

Защитная группа P^1 в кольце D соединения 16 может быть удалена в стандартных
20 условиях (например, Вос-группа может быть удалена путем обработки соединения 16 в

кислых условиях, например HCl), чтобы получить соединение 12, где E представляет собой H (т.е. с кольца D снята защита). Незащищенное кольцо D затем может быть функционализировано (т.е. приведено в контакт или обработано соответствующим реагентом) для введения группы E в стандартных условиях, таких как описанные ниже, чтобы получить соединение 12, где E является таким, как определено выше.

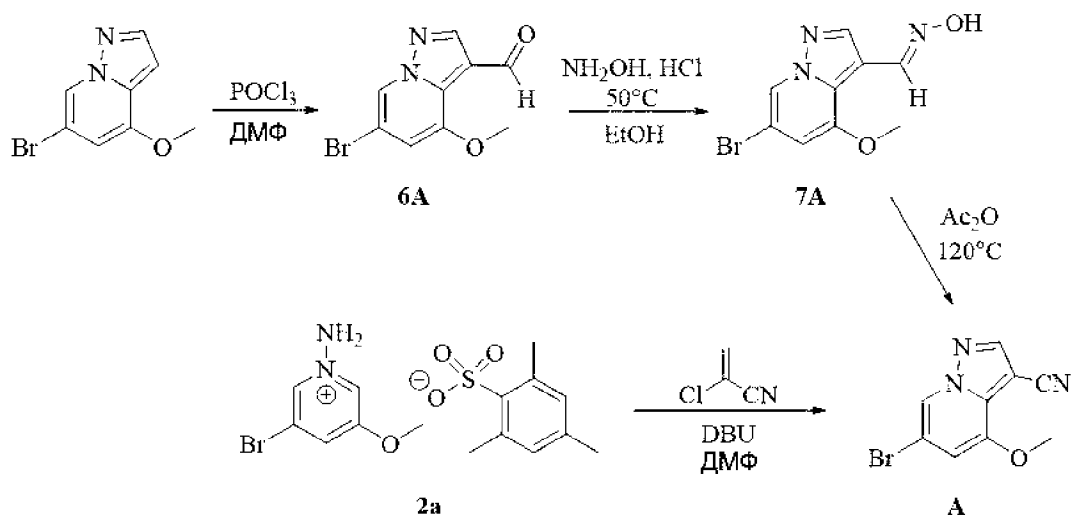
Термин «аминозащитная группа», при использовании в данном документе, относится к производному групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы, в то время как реакции проводят с другими функциональными группами соединения. Примеры подходящих защитных групп для использования в любом из способов, описанных в данном документе, включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие производные N-гетероатома, которые могут быть удалены с повторным получением требуемой аминогруппы. Неограничивающие примеры аминозащитных групп представляют собой ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил («Boc»), бензилоксикарбонил («Cbz») и 9-флуоренилметиленоксикарбонил («Fmoc»). Дополнительные примеры этих групп и других защитных групп можно найти в T. W. Greene *et al.*, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006.

Гидроксигруппы могут быть защищены любой подходящей гидроксизащитной группой, например, как описано в T. W. Greene *et al.*, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006. Примеры включают бензил, тритил, простые силильные эфиры и тому подобное.

Атомы азота в соединениях, описанных в любом из вышеуказанных способов, могут быть защищены любой подходящей азотзащитной группой, например, как описано в Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis," 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Примеры защитных групп для азота включают ацильные и алкоксикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (Boc), феноксикарбонил и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

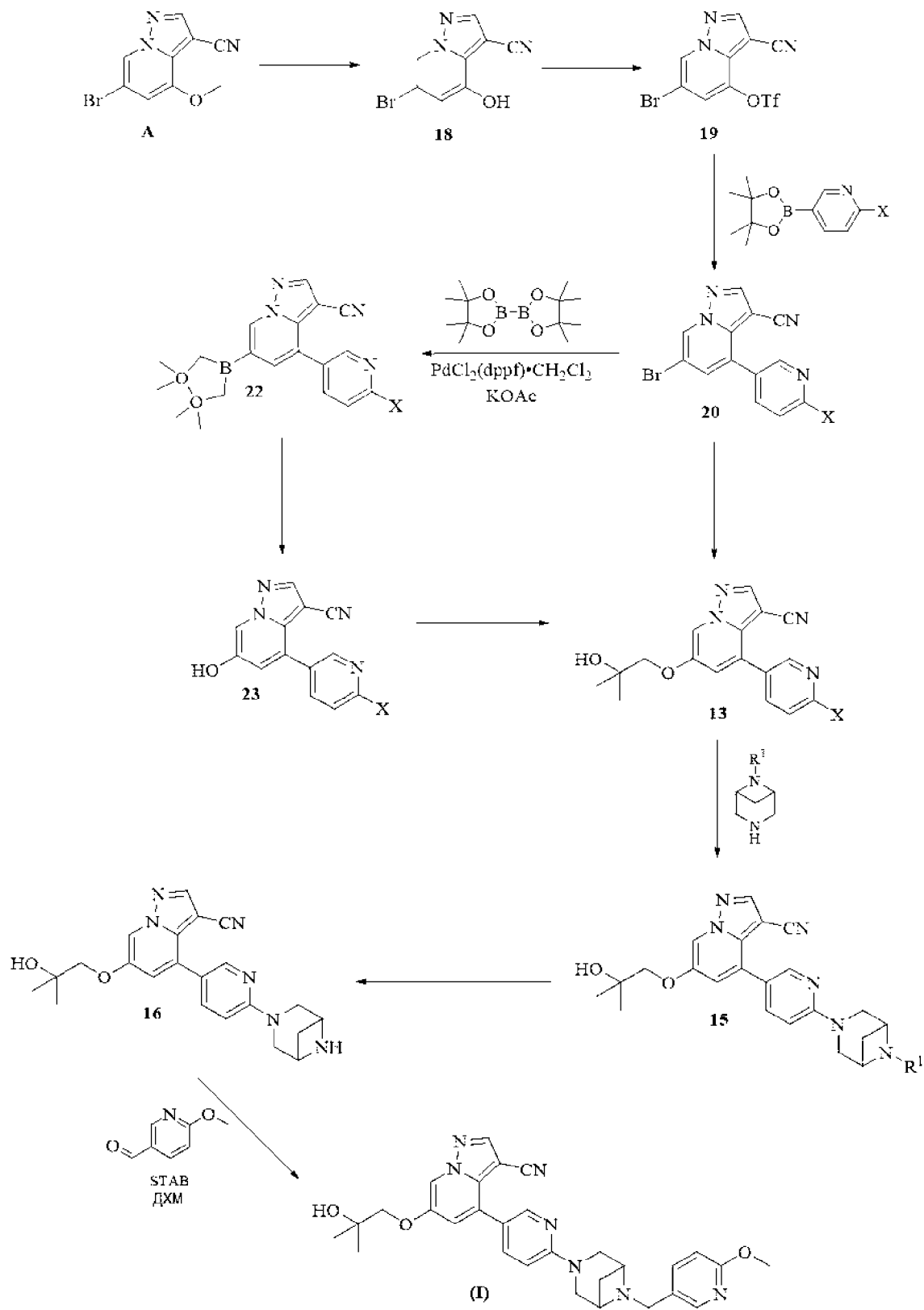
В некоторых вариантах осуществления изобретения синтез соединения Формулы (I) включает использование соединения A. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение A получают, как показано на Схеме 3 ниже.

Схема 3



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) получают из соединения А, как показано на Схеме 4 ниже, где X представляет галоген, и R¹ представляет собой защитную группу для амина.

Схема 4

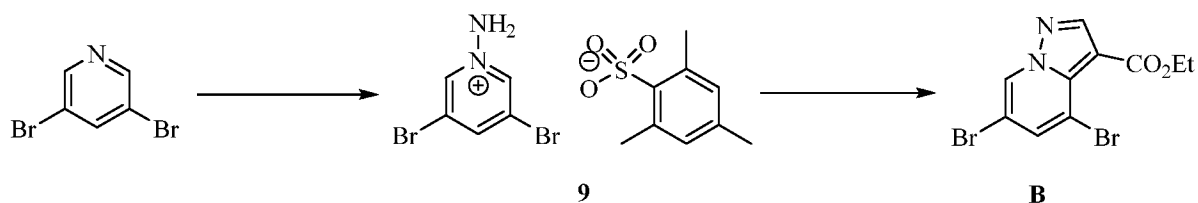


В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой галоген, который выбран из F, Cl, Br и I. В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой
5 аминокзащитную группу, которая выбрана из формила, ацетила, трифторацетила, бензила, бензоила, карбамата, бензилоксикарбонила, п-метоксибензилкарбонила, трет-бутилоксикарбонила (Boc), триметилсилила, 2-триметилсилилэтансульфонила и замещенных тритильных групп, аллилоксикарбонила, 9-флуоренилметилоксикарбонила, нитровератрилоксикарбонила, п-метоксибензила и тозила. В некоторых вариантах
10 осуществления изобретения R¹ представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc).

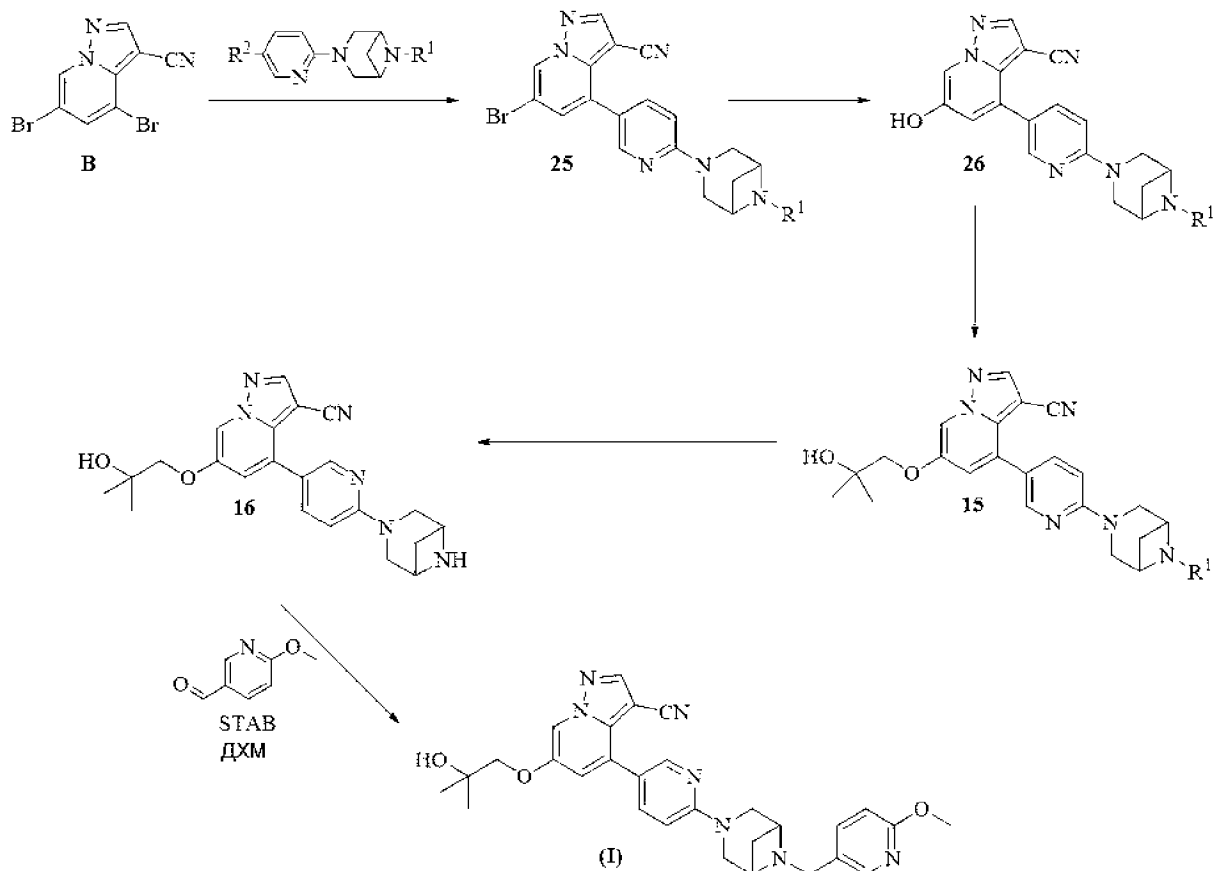
В некоторых вариантах осуществления изобретения синтез соединения Формулы (I) включает использование соединения В. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение В получают, как показано на Схеме 5 ниже.

Схема 5



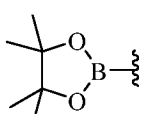
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) получают из соединения В, как показано на Схеме 6 ниже, где R¹ представляет собой аминокзащитную группу, и R² представляет собой бороновую кислоту или ее сложный эфир с атомом бора в качестве точки присоединения к пиридиновому кольцу соединения.

Схема 6



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой аминокзащитную группу, которая выбрана из формила, ацетила, трифторацетила, бензила, бензоила, карбамата, бензилоксикарбонила, п-метоксибензилкарбонила, трет-бутилоксикарбонила (Boc), триметилсилила, 2-триметилсилилэтансульфонила и замещенных тритильных групп, аллилоксикарбонила, 9-флуоренилметилоксикарбонила, нитровератрилоксикарбонила, п-метоксибензила и тозила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc).

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой бороновую кислоту или ее сложный эфир, который представляет собой пинаколовый эфир бороновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения бороновая кислота или ее

сложный эфир представлены формулой , где волнистая линия указывает на точку присоединения к пиридиновому кольцу соединения.

Методы лечения

Способность соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) действовать в качестве RET может быть продемонстрирована с помощью анализов, описанных, например, в публикации PCT № WO2018/071447 и публикации заявки на патент США № US 20180134702, каждая из которых включена посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, демонстрируют мощное и селективное ингибирование RET. Например, соединения, представленные в данном документе, демонстрируют наномолярную активность по отношению к RET дикого типа и киназе RET, кодируемой геном RET, включая активирующую мутацию или мутацию устойчивости к ингибитору киназы RET, в том числе, например, слияние KIF5B-RET, мутации фронта щели АТФ G810R и G810S, активирующая мутация M918T, и мутации привратника V804M, V804L и V804E, с минимальной активностью в отношении родственных киназ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) селективно нацелены на киназу RET. Например, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) могут быть селективно нацелены на киназу RET по сравнению с другой киназой или некиназой мишенью. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) демонстрируют наномолярную активность по отношению к измененному слитому белку RET, кодируемому геном RET, кодирующим слитый белок RET (например, любой из слитых белков RET, описанных в данном документе, включая, без ограничения, CCDC6-RET или KIF5B-RET), причем этот ген RET содержит мутацию устойчивости к ингибитору киназы RET (например, любую из мутаций RET, описанных в данном документе, в том числе, без ограничения, V804M, V804L или V804E), так что измененный белок RET представляет собой слитый белок

RET, который демонстрирует киназную устойчивость RET вследствие наличия аминокислотной замены или делеции устойчивости к ингибитору киназы RET. Неограничивающие примеры включают CCDC6-RET-V804M и KIF5B-RET-V804M. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, демонстрируют наномолярную активность по отношению к измененному белку RET, кодируемому геном RET, который содержит мутацию RET (например, любую из описанных в данном документе мутаций RET, включая, без ограничения, C634W или M918T) и который содержит мутацию устойчивости к ингибитору киназы RET (например, любую из описанных в данном документе мутаций устойчивости к ингибитору киназы RET, включая, без ограничения, V804M, V804L или V804E), так что измененный белок RET включает замену RET, вызванную мутацией RET (например, первичная мутация RET), и измененный белок RET демонстрирует киназную устойчивость RET вследствие наличия аминокислотной замены или делеции устойчивости к ингибитору киназы RET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) демонстрирует по меньшей мере 30-кратную селективность к киназе RET по сравнению с другой киназой. Например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) демонстрируют по меньшей мере 40-кратную селективность; по меньшей мере 50-кратную селективность; по меньшей мере 60-кратную селективность; по меньшей мере 70-кратную селективность; по меньшей мере 80-кратную селективность; по меньшей мере 90-кратную селективность; по меньшей мере 100-кратную селективность; по меньшей мере 200-кратную селективность; по меньшей мере 300-кратную селективность; по меньшей мере 400-кратную селективность; по меньшей мере 500-кратную селективность; по меньшей мере 600-кратную селективность; по меньшей мере 700-кратную селективность; по меньшей мере 800-кратную селективность; по меньшей мере 900-кратную селективность; или по меньшей мере 1000-кратную селективность в отношении киназы RET по сравнению с другой киназой. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность в отношении киназы RET по сравнению с другой киназой измеряют в клеточном анализе (например, клеточном анализе, представленном в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, могут проявлять селективность по отношению к киназе RET по сравнению с киназой KDR (например, VEGFR2). В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET по сравнению с киназой KDR 5 наблюдается без потери активности к киназе RET, кодируемой геном RET, содержащим активирующую мутацию или мутацию устойчивости к ингибитору киназы RET (например, мутантный привратник). В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 10-кратной (например, по меньшей мере 40-кратная селективность; по меньшей мере 50-кратная селективность; по меньшей мере 60-кратная селективность; по меньшей мере 70-кратная селективность; по меньшей мере 80-кратная селективность; по меньшей мере 90-кратная селективность; по меньшей мере 100-кратная селективность; по меньшей мере 150-кратная селективность; по меньшей мере 200-кратная селективность; по меньшей мере 250-кратная селективность; по меньшей мере 300-кратная селективность; по меньшей мере 350-кратная селективность или по меньшей мере 400-кратная селективность) по сравнению с ингибированием KIF5B-RET (например, соединения более эффективны по отношению к KIF5B-RET, чем KDR). В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET по сравнению с киназой KDR является около 30-кратной. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET по сравнению с киназой KDR 20 является по меньшей мере 100-кратной. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 150-кратной. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 400-кратной. Не будучи связанными какой-либо теорией, полагают, что сильное ингибирование киназы KDR является общим признаком для мультикиназных ингибиторов (МКИ), которые нацелены на RET, и может быть источником ограничивающей дозу токсичности, наблюдаемой для таких соединений.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование V804M сопоставимо с тем, которое наблюдается для RET дикого типа. Например, ингибирование 30 V804M приблизительно в 2 раза (например, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 10 раз) превышает ингибирование RET дикого типа (т.е. соединения обладают сходной активностью по отношению к RET дикого типа и V804M). В некоторых

вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET дикого типа или V804M в сравнении с другой киназой измеряют в ферментативном анализе (например, ферментативном анализе, представленном в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, проявляют селективную цитотоксичность в отношении RET-мутантных клеток.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование G810S и/или G810R сопоставимо с тем, которое наблюдается для RET дикого типа. Например, ингибирование G810S и/или G810R приблизительно в 2 раза (например, приблизительно в 5 раз, приблизительно в 7 раз, приблизительно в 10 раз) превышает ингибирование RET дикого типа (например, соединения обладают сходной активностью по отношению к RET дикого типа и G810S и/или G810R). В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность по отношению к киназе RET дикого типа или G810S и/или G810R в сравнении с другой киназой измеряют в ферментативном анализе (например, ферментативном анализе, представленном в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, проявляют селективную цитотоксичность в отношении RET-мутантных клеток.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, демонстрируют проникание в мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и ингибировать киназу RET в мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента с раком (например, RET-ассоциированным раком, таким как RET-ассоциированный рак мозга или ЦНС) может включать введение (например, пероральное введение) соединения пациенту. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, эффективны при лечении первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, эффективны при лечении RET-ассоциированной первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов,

описанных в данном документе) демонстрирует одно или более из следующего: хорошую абсорбцию в ЖКТ, низкий клиренс и низкую вероятность взаимодействий лекарственное средство-лекарственное средство.

Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) эффективны при лечении заболеваний и расстройств, которые можно лечить с помощью ингибитора киназы RET, таких как RET-ассоциированные заболевания и расстройства, например пролиферативные расстройства, такие как рак, в том числе гематологические раковые заболевания и солидные опухоли (например, солидные опухоли в прогрессирующей стадии и/или солидные опухоли, положительные по RET-слиянию) и желудочно-кишечные расстройства, такие как СПК (IBS).

При использовании в данном документе, термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Полезные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваясь ими, облегчение, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или патологическим состоянием, уменьшение степени тяжести заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшений) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение патологического состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (как частичную, так и полную), как обнаружимые, так и необнаружимые. «Лечение» также может означать продление выживаемости в сравнении с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения.

При использовании в данном документе, термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», которые используются взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект ощущает и/или имеет признаки по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства, которое подлежит лечению и/или профилактике. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта был выявлен или диагностирован рак с нарушением регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (RET-ассоциированный рак) (например, согласно результатам определения с применением анализа или набора, одобренного

регуляторным органом, например FDA). В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается опухоль, которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, согласно результатам определения с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может представлять собой субъекта с опухолью (опухольями), которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, как выявлено с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например FDA). Субъект может представлять собой субъекта, в опухолях которого наблюдается нарушение регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленных (например, если выявлено, что опухоль имеет эти признаки, с применением набора или анализа, одобренного регуляторным органом, например FDA). В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта подозревают RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет запись в медицинской карте, указывающую, что субъект имеет опухоль с нарушением регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (и необязательно запись в медицинской карте указывает, что субъекта следует лечить с применением любой из композиций, представленных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой пациента детского возраста.

Термин «пациент детского возраста», при использовании в данном документе, относится к пациенту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «детского возраста» может быть дополнительно разделен на различные подгруппы, включающие: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (до двадцать второго дня рождения, но не включая его)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al. Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент детского возраста представляет собой пациента с момента рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем двух лет, от двух лет до менее чем 12 лет или от 12 лет до 21 года (до двадцать второго дня рождения, но

не включая его). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент детского возраста представляет собой пациента с момента рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 2 лет до менее чем семи лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15 лет или от 15 лет до менее чем 22 лет.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) эффективны для профилактики заболеваний и расстройств, определенных в данном документе (например, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак). Термин «профилактика», при использовании в данном документе, означает предотвращение начала, рецидива или распространения, полностью или частично, заболевания или патологического состояния, как описано в данном документе, или его симптома.

Термин «RET-ассоциированное заболевание или расстройство», при использовании в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с или проявляющим нарушение регуляции гена RET, киназы RET (также называемой в данном документе белком киназой RET), или экспрессии, или активности, или уровня любого (например, одного или более) из перечисленных (например, любой из типов нарушения регуляции гена RET, киназы RET, домена киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, описанные в данном документе). Неограничивающие примеры RET-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, рак и желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника (СРК).

Термин «RET-ассоциированный рак», при использовании в данном документе, относится к раковым заболеваниям, связанным с или проявляющим нарушение регуляции гена RET, киназы RET (также называемой в данном документе белком киназой RET), или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака описаны в данном документе.

Фраза «нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например,

хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы RET и партнера слияния, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RET дикого типа, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком RET дикого типа, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET по меньшей мере с одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком RET дикого типа, дубликации генов, которая приводит к повышенному уровню белка RET в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к увеличению уровня белка RET в клетке), альтернативного сплайс-варианта мРНК RET, который приводит к тому, что белок RET имеет делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке RET по сравнению с белком RET дикого типа) или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) киназы RET дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушения передачи сигналов в клетке и/или нарушения аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует белок RET, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RET, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть из RET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е. который не является RET). В некоторых примерах нарушение регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена RET с другим геном, отличным от гена RET. Неограничивающие примеры слитых белков представлены в Таблице 1. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET представлены в Таблицах 2 и 2а. Дополнительные примеры мутаций белка киназы RET (например, точечных мутаций) представляют собой мутации устойчивости к ингибитору RET. Неограничивающие примеры мутаций устойчивости к ингибитору RET описаны в Таблицах 3 и 4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET,

киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может быть вызвано активирующей мутацией в гене RET (см., например, транслокации хромосом, которые приводят к экспрессии любого из слитых белков, перечисленных в Таблице 1). В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может быть вызвано генетической мутацией, которая приводит к экспрессии киназы RET, обладающей повышенной устойчивостью к ингибированию посредством ингибитора киназы RET и/или мультикиназного ингибитора (МКИ), например, по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, аминокислотные замены в Таблицах 3 и 4). В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может быть вызвано мутацией в нуклеиновой кислоте, кодирующей измененный белок RET (например, слитый белок RET или белок RET, имеющий мутацию (например, первичную мутацию)), что приводит к экспрессии измененного белка RET, который обладает повышенной устойчивостью к ингибированию ингибитором киназы RET и/или мультикиназным ингибитором (МКИ), например, по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, аминокислотные замены в Таблицах 3 и 4). Иллюстративные точечные мутации, вставки и делеции киназы RET, показанные в Таблицах 2 и 2а, могут быть вызваны активирующей мутацией и/или могут привести к экспрессии киназы RET, которая обладает повышенной устойчивостью к ингибированию ингибитором киназы RET и/или мультикиназным ингибитором (МКИ).

Термин «активирующая мутация» описывает мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, обладающей повышенной киназной активностью, например, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. Например, активирующая мутация может привести к экспрессии слитого белка, который содержит домен киназы RET и партнера слияния. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, имеющей одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замен (например, любая комбинация любых аминокислотных замен, описанных в данном документе), которая обладает повышенной киназной активностью, например, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии

киназы RET, имеющей одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) удаленных аминокислот, например, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, содержащей по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 20) встроенную аминокислоту по сравнению с киназой RET дикого типа, например иллюстративной киназой RET дикого типа, описанной в данном документе, например, при анализе в идентичных условиях. В данной области техники известны дополнительные примеры активирующих мутаций.

Термин «дикий тип» или «дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген RET или мРНК RET) или белок (например, белок RET), которые обнаруживаются у субъекта, не имеющего RET-ассоциированного заболевания, например RET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития RET-ассоциированного заболевания, и/или у которого не подозревают наличие RET-ассоциированного заболевания), или обнаруживаются в клетке или ткани субъекта, не имеющего RET-ассоциированного заболевания, например RET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития RET-ассоциированного заболевания, и/или у которого не подозревают наличие RET-ассоциированного заболевания).

Термин «регуляторный орган» относится к органу страны, обладающему правом одобрения медицинского применения фармацевтических агентов в указанной стране. Например, неограничивающим примером регуляторного органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

В данном изобретении предложен способ лечения рака (например, RET-ассоциированного рака) у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. Например, в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака

у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от пациента; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного включает один или более слитых белков. Неограничивающие примеры слитых белков гена RET описаны в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок представляет собой KIF5B-RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного включает одну или более точечных мутаций/вставок в белках киназах RET. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET представлены в Таблицах 2 и 2а. В некоторых вариантах осуществления изобретения точечные мутации/вставки/делеции белка киназы RET выбраны из группы, состоящей из M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S и G810R. В некоторых вариантах осуществления изобретения точечные мутации/вставки/делеции белка киназы RET возникают в слитом белке RET (например, любом из слитых белков гена RET, описанных в Таблице 1).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль (например, солидную опухоль в прогрессирующей стадии и/или солидную опухоль, положительную по слиянию RET). В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой рак легких (например, мелкоклеточную карциному легких или немелкоклеточную карциному легких), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы (например, спорадический медуллярный рак щитовидной железы или наследственный медуллярный рак щитовидной железы), дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы

или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования желез внутренней секреции, аденокарциному легких, бронхиальную карциному легких, множественную эндокринную неоплазию типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, рак грудной железы, карциному грудной железы, новообразование грудной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную карциному почек, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластическую опухоль или рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) выбран из группы, включающей: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), рак у подростков, аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальную опухоль, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, опухоли сердца, рак шейки матки, разные виды рака у детей, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные новообразования, новообразования в различных органах, новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, кожную ангиосаркому, рак желчных протоков, карциному протоков *in situ*, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, опухоль Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, опухоль из внегонадных половых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаз, рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенную опухоль, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, опухоль из ворсистых клеток, лейкоз ворсистых клеток, рак головы и шеи, новообразования грудной клетки, новообразования головы и шеи, опухоль ЦНС, первичную опухоль ЦНС, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфому Ходжкина, рак гипофарингеальной зоны, внутриглазную меланому, опухоли из островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почек,

гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губ и полости рта, рак печени, рак легких, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, остеосарциному, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, срединную карциному, рак ротовой полости, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, новообразования в различных органах, новообразования, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, миелопролиферативные новообразования, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легких, новообразование в легких, легочный рак, легочные новообразования, новообразования дыхательных путей, бронхогенный рак, новообразования в бронхах, рак рта, рак полости рта, рак губ, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, рак гипофиза, новообразование из плазматических клеток, плевропульмонарную бластому, связанный с беременностью рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы, первичный рак брюшины, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак толстой кишки, новообразования в толстом кишечнике, почечно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, опухоли Шпица, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, карциному неизвестной первичной локализации, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гематологический рак (например, различные гематологические раковые заболевания, которые представляют собой различные RET-ассоциированные раковые заболевания) выбран из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезни Ходжкина (также называемой лимфомой Ходжкина) и миеломы, например, острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), хронического

лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелолейкоза (ХМЛ), хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), острого недифференцированного лейкоза (AUL), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), пролимфоцитарного лейкоза (PML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), Т-клеточного ОЛЛ взрослых, ОМЛ с трилинейной миелодисплазией (AML/TMDS), недифференцированного лейкоза (MLL), миелодиспластических синдромов (МДС), миелопролиферативных расстройств (MPD) и множественной миеломы (MM).
5
Дополнительные примеры различных гематологических раковых заболеваний включают миелопролиферативные расстройства (MPD), такие как истинная полицитемия (ИП, PV),
10 эссенциальная тромбоцитопения (ЭТ, ET) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В одном варианте осуществления изобретения гематологический рак (например, гематологический рак, который является RET-ассоциированным раком) представляет собой ОМЛ или ХММЛ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак (например, RET-
15 ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидных опухолей, которые представляют собой различные RET-ассоциированные раковые заболевания) включают, например, рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы), рак легких (например, аденокарциному легких, мелкоклеточную карциному легких), рак
20 поджелудочной железы, карциному протоков поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, опухоли головы и шеи, нейробластому и меланому. См., например, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак выбран из группы, состоящей
25 из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии околощитовидной железы, рака молочной
30 железы, колоректального рака, папиллярного почечно-клеточного рака, ганглионейроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой человека.

5 Соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) также эффективны при лечении RET-ассоциированного рака. В любом из способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I) можно вводить в форме любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе.

10 Соответственно, в данном изобретении также предложен способ лечения пациента, у которого диагностирован или выявлен RET-ассоциированный рак, например, любое из иллюстративных RET-ассоциированных раковых заболеваний, описанных в данном документе, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе, как определено в данном документе.

Также в данном изобретении предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом. Способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава, представленного в данном документе.

20 В способах лечения, описанных в данном документе, жидкие составы, представленные в данном документе, могут быть особенно полезны при лечении субъекта с дисфагией (например, затрудненное глотание). Например, жидкие составы, представленные в данном документе, могут быть эффективны в способе лечения рака у субъекта с дисфагией ротоглотки.

25 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак приводит к дисфагии или затруднению глотания. Например, рак может представлять собой рак головы и шеи, рак рта, рак горла или рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента, страдающего от рака, возникают трудности с глотанием из-за одного или нескольких случаев фиброза в горле, пищеводе или ротовой полости; инфекции рта или пищевода (например, вследствие лучевой терапии или химиотерапии), отека или сужения горла или пищевода (например, вследствие лучевой терапии или хирургии); физических изменений в ротовой полости, челюстях, горле или пищеводе после операции; мукозита, который является

болезненным, боли или воспалении в горле, пищеводе или ротовой полости; ксеростомии, обычно называемой сухостью во рту (например, вследствие лучевой терапии или химиотерапии).

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент является пациентом детского возраста (например, младенцем, ребенком, подростком) или пациентом пожилого возраста.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент имеет дисфагию. Дисфагия может представлять собой дисфагию ротоглотки. Ротоглоточная дисфагия может возникать из-за рака (например, некоторые раковые заболевания и некоторые виды лечения рака, такие как облучение, могут вызывать затруднения при глотании), неврологических расстройств (например, некоторые расстройства, такие как рассеянный склероз, мышечная дистрофия и болезнь Паркинсона, могут вызывать дисфагию), неврологических повреждений (например, внезапные неврологические повреждения, такие как инсульт или повреждение головного или спинного мозга, которые влияют на способность глотать) и дивертикул глотки.

15 В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента наблюдаются неврологические расстройства (например, некоторые расстройства, такие как рассеянный склероз, мышечная дистрофия и болезнь Паркинсона, могут вызывать дисфагию), неврологические повреждения (например, внезапные неврологические повреждения, такие как инсульт или травма головного или спинного мозга, которое влияет на способность глотать) и дивертикулы глотки.

20 В данном изобретении также предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, с дисфагией (например, затрудненное глотание). Способ включает идентификацию нуждающегося в лечении пациента с дисфагией. Способ дополнительно включает введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дисфагия представляет собой дисофагию ротоглотки.

30 В данном изобретении также предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, с дисфагией. Способ включает идентификацию нуждающегося в лечении пациента с дисфагией. Способ дополнительно включает определение, является ли рак RET-ассоциированным раком. Если установлено, что рак является RET-ассоциированным раком, способ дополнительно включает введение пациенту терапевтически эффективного

количества жидкого состава, описанного в данном документе. В данном изобретении также предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, с дисфагией. Способ включает идентификацию нуждающегося в лечении пациента с дисфагией. Способ дополнительно включает идентификацию рака как рака, ассоциированного с RET, и введение 5 пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дисфагия представляет собой дисфагию ротоглотки. Ротоглоточная дисфагия может возникать из-за рака (например, некоторые раковые заболевания и некоторые виды лечения рака, такие как облучение, могут 10 вызывать затруднения при глотании), неврологических расстройств (например, некоторые расстройства, такие как рассеянный склероз, мышечная дистрофия и болезнь Паркинсона, могут вызывать дисфагию), неврологических повреждений (например, внезапные неврологические повреждения, такие как инсульт или повреждение головного или спинного мозга, которые влияют на способность глотать) и дивертикул глотки.

Нарушение регуляции киназы RET, гена RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого (например, одного или более) из перечисленного может давать вклад в онкогенез. Например, нарушение регуляции киназы RET, гена RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом транслокации, сверхэкспрессии, активации, амплификации или мутации киназы RET, гена RET или 20 киназного домена RET. Транслокация может включать транслокацию гена, приводящую к экспрессии слитого белка, который содержит домен киназы RET и партнера слияния. Например, слитый белок может иметь повышенную киназную активность по сравнению с белком RET дикого типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация в гене RET может включать мутации в лиганд-связывающем сайте, внеклеточных доменах, 25 киназном домене и в областях RET, вовлеченных во взаимодействия белок:белок и нисходящую передачу сигналов. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация (например, активирующая мутация) в гене RET может приводить к экспрессии киназы RET, содержащей одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замен (например, одна или более аминокислотных замен в 30 киназном домене (например, положения аминокислот с 723 по 1012 в белке RET дикого типа), аминокислоте-привратнике (например, положение аминокислоты 804 в белке RET дикого типа), Р-петле (например, положения аминокислот 730-737 в белке RET дикого типа),

мотиве DFG (например, положения аминокислот 892-894 в белке RET дикого типа), аминокислотах, близких к растворителю в щели АТФ (например, аминокислотные положения 758, 811 и 892 в белке RET дикого типа), петле активации (например, аминокислотные положения 891-916 в белке RET дикого типа), С-спирале и петле, предшествующей С-спирали (например, положения аминокислот 768-788 в белке RET дикого типа) и/или сайте связывания АТФ (например, положения аминокислот 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881 и 892 в белке RET дикого типа). В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация может представлять собой амплификацию гена RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация (например, активирующая мутация) в гене RET может приводить к экспрессии киназы RET или рецептора RET, в котором отсутствует по меньшей мере одна аминокислота (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, при по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45 или по меньшей мере 50 аминокислот) по сравнению с белком RET дикого типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции киназы RET может представлять собой повышенную экспрессию (например, повышенные уровни) киназы RET дикого типа в клетке млекопитающего из-за нарушения передачи сигналов в клетке и/или нарушения аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация (например, активирующая мутация) в гене RET может приводить к экспрессии киназы RET или рецептора RET, в котором вставлена по меньшей мере одна аминокислота (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, при по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45 или по меньшей мере 50 аминокислот) по сравнению с белком RET дикого типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции киназы RET может представлять собой повышенную экспрессию (например, повышенные уровни) киназы RET дикого типа в клетке млекопитающего (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой), например, из-за нарушения передачи сигналов в клетке

и/или нарушения аутокринной/паракринной передачи сигналов. Другие нарушения регуляции могут включать сплайс-варианты мРНК RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок RET дикого типа является иллюстративным белком RET дикого типа, описанным в данном документе.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает сверхэкспрессию киназы RET дикого типа (например, ведущую к аутокринной активации). В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, белка киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из
10 перечисленных включает сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию в хромосомном сегменте, содержащем ген RET или его часть, включая, например, часть киназного домена или часть, способную проявлять киназную активность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, белка киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных
15 включает одну или более хромосомных транслокаций или инверсий, приводящих к гибридизации гена RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, белка киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных вызвано генетическими транслокациями, при которых экспрессируемый белок представляет собой слитый белок, содержащий остатки белка-партнера, отличного от
20 RET, и содержит наименьшую часть функционального киназного домена RET.

Неограничивающие примеры слитых белков RET представлены в **Таблице 1**.

Таблица 1. Иллюстративные партнеры слияния RET и раковые заболевания

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
BCR	Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)
CLIP1	Аденокарцинома
KIF5B	НМКРЛ, рак яичников, новообразования Шпица; аденокарцинома легкого ^{3,4,14,28} ; аденосквамозные карциномы ¹⁵
CCDC6 (также называемый PTC1, D10S170 или H4)	НМКРЛ, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы; аденокарциномы; аденокарцинома легкого; метастатический колоректальный рак ⁵ ; аденосквамозная карцинома ¹⁵ , рак молочной железы ³⁰
PTC1ex9 (новая перегруппировка CCDC6)	Метастатический папиллярный рак щитовидной железы ²
NSOA4 (также называемый PTC3,	Папиллярный рак щитовидной железы ²¹ ,

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
ELE1 и RFG)	НМКРЛ, рак толстой кишки, рак слюнной железы, метастатический колоректальный рак ⁵ ; аденокарцинома легкого ¹⁵ ; аденосквамозные карциномы ¹⁵ ; диффузный склерозирующий вариант папиллярного рака щитовидной железы ¹⁶ , рак молочной железы ³⁰ , ацинозноклеточная карцинома ³² , секреторный рак молочной железы ³³
TRIM33 (также называемый PTC7, RFG7 и TIF1G)	НМКРЛ, папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого ⁴⁶ , различные заболевания ²²
ERC1 (также называемый ELKS и RAB61P2)	Папиллярный рак щитовидной железы, рак молочной железы
FGFR1OP	ХММЛ, первичный миелофиброз с вторичным острым миелоидным лейкозом

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
MBD1 (также известный как PCM1)	Папиллярный рак щитовидной железы
PRKAR1A (также называемый PTC2)	Папиллярный рак щитовидной железы
TRIM24 (также называемый PTC6)	Папиллярный рак щитовидной железы
KTN1 (также называемый PTC8)	Папиллярный рак щитовидной железы
GOLGA5 (также называемый PTC5)	Папиллярный рак щитовидной железы, новообразования Шпица
HOOK3	Папиллярный рак щитовидной железы
KIAA1468 (также называемый PTC9 и RFG9)	Папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого ^{8, 12}
TRIM27 (также называемый RFP)	Папиллярный рак щитовидной железы
AKAP13	Папиллярный рак щитовидной железы
FKBP15	Папиллярный рак щитовидной железы, острый миелолейкоз ⁴⁶
SPECC1L	Папиллярный рак

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
	щитовидной железы; карцинома щитовидной железы
TBL1XR1	Папиллярный рак щитовидной железы; карцинома щитовидной железы
CEP55	Диффузный рак желудка ⁷
CUX1	Аденокарцинома легких
ACBD5	Папиллярная карцинома щитовидной железы
MYH13	Медуллярная карцинома щитовидной железы ¹
Неохарактеризован	Воспалительная миофибробластная опухоль ⁶
PIBF1	Карцинома бронхиолы легкого ⁹
KIAA1217 (также называемый SKT)	Папиллярный рак щитовидной железы ^{10, 13} Аденокарцинома легких ¹⁴ НМКРЛ ¹⁴
MPRIIP	НМКРЛ ¹¹
HRH4-RET	Рак щитовидной железы и/или папиллярная карцинома щитовидной

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
	железы ¹⁷
Ria-RET	Рак щитовидной железы и/или папиллярная карцинома щитовидной железы ¹⁷
RFG8	Папиллярная карцинома щитовидной железы ¹⁸
FOXP4	Аденокарцинома легких ¹⁹
MYH10	Инфантильный миофиброматоз ²⁰
HTIF1	Различные заболевания ²²
H4L	Различные заболевания ²²
PTC4 (новая перегруппировка NCO4/ELE1)	Папиллярный рак щитовидной железы ²³
FRMD4A	НМКРЛ ²⁴
SQSTM1	Папиллярная карцинома щитовидной железы ²⁵
AFAP1L2	Папиллярная карцинома щитовидной железы ²⁵
AFAP1	НМКРЛ ³¹
PPFIBP2	Папиллярная карцинома щитовидной железы ²⁵
EML4	НМКРЛ
PARD3	НМКРЛ ²⁷
RASGEF1A	Рак молочной железы ³⁰

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
TEL (также называемый ETV6)	<i>In vitro</i> ³⁴ , секреторная карцинома ⁵¹
RUFY1	Колоректальный рак ³⁵
OLFM4	Рак тонкой кишки ³⁶
UEVLD	Папиллярная карцинома щитовидной железы ²⁹
DLG5	Неанпластический рак щитовидной железы (NAT) ³⁷
RRBP1	Рак толстой кишки ³⁸
ANK3	Папиллярная карцинома щитовидной железы ³⁹
PICALM	НМКРЛ ⁴⁰
MYO5C	НМКРЛ ⁴¹
EPHA5	НМКРЛ ⁴⁰
RUFY2	Рак легкого ⁴²
KIF13A	Аденокарцинома легкого ⁴³ , НМКРЛ ⁴⁵
TNIP1	Колоректальный рак ⁴⁴
SNRNP70	Колоректальный рак ⁴⁴
MRLN	Карцинома щитовидной железы ⁴⁶
LMNA	Меланома Шпица ⁴⁷
RUFY3	Папиллярная карцинома щитовидной железы
TFG	

Партнер слияния	Неограничивающее иллюстративное RET-ассоциированное раковое заболевание (заболевания)
MYO5A	Пигментированный веретеночлечный невус (PSCN) Рида ⁴⁸
ADD3	Аденокарцинома легких ⁴⁹
JMJD1C	НМКРЛ ⁵⁰
RBPMS	
DOCK1	
TAF3	
NCOA1	НМКРЛ ⁵²

¹ Grubbs et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:788-793, 2015.

² Halkova et al., *Human Pathology* 46:1962-1969, 2015.

³ Патент США № 9297011

5 ⁴ Патент США № 9216172

⁵ Le Rolle et al., *Oncotarget.* 6(30):28929-37, 2015.

⁶ Antonescu et al., *Am J Surg Pathol.* 39(7):957-67, 2015.

⁷ Публикация заявки на патент США № 2015/0177246.

⁸ Публикация заявки на патент США № 2015/0057335.

10 ⁹ Публикация заявки на патент Японии № 2015/109806A.

¹⁰ Публикация заявки на патент Китая № 105255927A.

¹¹ Fang, et al. *Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.

¹² Публикация европейской патентной заявки № EP3037547A1.

¹³ Lee et al., *Oncotarget.* DOI: 10.18632/oncotarget.9137, опубликовано в электронном виде до
15 печатного издания, 2016 г.

¹⁴ Saito et al., *Cancer Science* 107:713-720, 2016.

¹⁵ Pirker et al., *Transl. Lung Cancer Res.* 4(6):797-800, 2015.

¹⁶ Joung et al., *Histopathology* 69(1):45-53, 2016.

- ¹⁷ Публикация заявки на патент PCT № WO 2016/141169.
- ¹⁸ Klugbauer et al., *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.
- ¹⁹ Bastien et al., *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.
- 5 ²⁰ Rosenzweig et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
- ²¹ Su et al., *PLoS One*, 11(11): e0165596, 2016.
- ²² Патент США № 9487491.
- ²³ Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.
- ²⁴ Velcheti et al., *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.
- 10 ²⁵ Kato et al, *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 15;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Опубликовано в электронном виде 28 сентября 2016 г.
- ²⁶ Drilon, Alexander, et al. "A phase 1/1b study of RXDX-105, an oral RET and BRAF inhibitor, in patients with advanced solid tumors." Aug 8 (2016): 7.
- ²⁷ Sabari et al., *Oncoscience*, Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.
- 15 ²⁸ Публикация заявки на патент США № 2017/0014413.
- ²⁹ Lu et al., *Oncotarget*, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.
- ³⁰ Hirshfield et al., *Cancer Research*, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.
- 20 ³¹ Morgensztern et al., *Journal of Thoracic Oncology*, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.
- ³² Dogan et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
- 25 ³³ Dogan et al., *MODERN PATHOLOGY*, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.
- ³⁴ Публикация заявки на патент PCT № WO 2017/146116.
- ³⁵ Публикация заявки на патент PCT № WO 2017/122815.
- 30 ³⁶ Reeser et al., *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.
- ³⁷ Ibrahimasic et al., *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

- ³⁸ Kloosterman et al., *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.
- ³⁹ Chai et al., *Oncology Reports*, 35(2): 962-970. doi: 10.3892/or.2015.4466, 2015.
- ⁴⁰ Gautschi et al. *Journal of Clinical Oncology*, 35(13) 1403-1410. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352, 5 2017.
- ⁴¹ Lee et al. *Annals of Oncology*, 28(2), 292-297. doi: 10.1093/annonc/mdw559, 2016.
- ⁴² Zheng et al. *Nature Medicine*, 20(12), 1479-1484. doi: 10.1038/nm.3729, 2014.
- ⁴³ Zhang et al. *Lung Cancer*, 118, 27-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.019, 2018.
- ⁴⁴ Morano et al. *Molecular Cancer Therapeutics*, (January 2018) Vol. 17, No. 1, Supp. Supplement 10 1. Abstract Number: B049. Meeting Info: AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017.
- ⁴⁵ Wang et al. *Journal of Thoracic Oncology*, (November 2017) Vol. 12, No. 11, Supp. Supplement 2, pp. S2105. Abstract Number: P2.02-018. Meeting Info: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Yokohama, Japan. 15 15 Oct 2017-18 Oct 2017.
- ⁴⁶ Gao et al. *Cell Reports*, 23(1), 227-238. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.050, 2018.
- ⁴⁷ Публикация заявки на патент США № 2016/0010068.
- ⁴⁸ VandenBoom, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* 42(8): 1042-1051, 2018. doi: 10.1097/PAS.0000000000001074
- ⁴⁹ Cao, et al. *Onco. Targets. Ther.* 2018(11):2637-2646, 2018. doi: 10.2147/OTT.S155995
- ⁵⁰ Luo, et al. *Int. J. Cancer*, 2018., в электронном виде опубликовано до печатного издания, doi: 10.1002/ijc.31542
- ⁵¹ Guilmette, et al. *Hum Pathol.* pii: S0046-8177(18)30316-2, 2018. doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.011
- ⁵² Zhao, et al. *Journal of Clinical Oncology* Vol 36, No. 15, Supp. [S], MA e21139. 25

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более делеций (например, делеция аминокислоты в положении 4), вставок или точечных мутаций (мутацию) в киназе RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, 30

или уровня любого из перечисленных включает делецию одного или более остатков из киназы RET, что приводит к конститутивной активности киназного домена RET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных 5 включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к выработке киназы RET, содержащей одну или более замен, вставок или делеций аминокислот по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные в Таблице 2).

10 **Таблица 2. Замены/вставки/делеции аминокислот в белке киназе RET^A**

Положение аминокислоты 2
Положение аминокислоты 3
Положение аминокислоты 4
Положение аминокислоты 5
Положение аминокислоты 6
Положение аминокислоты 7
Положение аминокислоты 8
Положение аминокислоты 11
Положение аминокислоты 12
Положение аминокислоты 13
Положение аминокислоты 20
Положение аминокислоты 32 (например, S32L)
Положение аминокислоты 34 (например, D34S)
Положение аминокислоты 40 (например, L40P)
Положение аминокислоты 45 (например, A45A) ³⁹
Положение аминокислоты 56 (например, L56M) ³⁰
Положение аминокислоты 64 (например, P64L)
Положение аминокислоты 67 (например, R67H)
Положение аминокислоты 77 (например, R77C) ⁶⁵
Положение аминокислоты 114 (например, R114H)

Положение аминокислоты 136 (например, от глутаминовой кислоты до стоп-кодона)
Положение аминокислоты 145 (например, V145G)
Положение аминокислоты 177 (например, R177L) ⁶⁷
Положение аминокислоты 180 (например, от аргинина до стоп-кодона)
Положение аминокислоты 200
Положение аминокислоты 270 (например, P270L) ⁶⁵
Положение аминокислоты 278 (например, T278N) ⁵⁷
Положение аминокислоты 292 (например, V292M)
Положение аминокислоты 294
Положение аминокислоты 321 (например, G321R)
Положение аминокислоты 330 (например, R330Q)
Положение аминокислоты 338 (например, T338I)
Положение аминокислоты 360 (например, R360W)
Положение аминокислоты 373 (например, от аланина до сдвига рамки)
Δ положений аминокислот 378 - 385 со вставкой одной аминокислоты (например, D378 – G385>E)
Положение аминокислоты 393 (например, F393L)
Положение аминокислоты 423 (например, G423R) ²⁷
Положение аминокислоты 428 (например, E428K) ⁵⁷
Положение аминокислоты 432 (например, A432A) ³⁹
Положение аминокислоты 446 (например, G446R) ²⁸
Δ положений аминокислот 505-506 (делеция зародышевой линии 6 пар оснований в рамке в экзоне 7) ³
Положение аминокислоты 510 (например, A510V)
Положение аминокислоты 511 (например, E511K)
Положение аминокислоты 513 (например, G513D) ^{7*}
Положение аминокислоты 515 (например, C515S,

C515W ⁴)
Положение аминокислоты 525 (например, R525W) ^{7*}
Положение аминокислоты 531 (например, C531R, или дупликация 9 пар оснований ²)
Положение аминокислоты 532 (например, дупликация) ²
Положение аминокислоты 533 (например, G533C, G533S)
Положение аминокислоты 534 (например, L534L) ⁶
Положение аминокислоты 550 (например, G550E)
Положение аминокислоты 591 (например, V591I)
Положение аминокислоты 593 (например, G593E)
Положение аминокислоты 595 (например, E595D и E595A) ¹⁸
Положение аминокислоты 600 (например, R600Q)
Положение аминокислоты 602 (например, I602V) ⁶
Положение аминокислоты 603 (например, K603Q, K603E ²)
Положение аминокислоты 606 (например, Y606C)
Положение аминокислоты 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C ³²)
Положение аминокислоты 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Положение аминокислоты 616 (например, E616Q) ²³
Δ положения аминокислоты 616 ⁶⁴
Положение аминокислоты 618 (например, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, стоп ⁵⁶)
Положение аминокислоты 619 (например, F619F)
Положение аминокислоты 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F,

C620A ⁴⁷⁾
Δ положений аминокислот 612-620 ⁷⁴
Положение аминокислоты 622 (например, P622L) ⁶⁸
Положение аминокислоты 623 (например, E623K)
Положение аминокислоты 624 (например, D624N)
Положение аминокислоты 628 (например, P628N) ⁷³
Положения аминокислот 629-631 (например, L629-D631 delinsH) ⁸⁰
Положение аминокислоты 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Δ положения аминокислоты 630 ⁵⁶
Положение аминокислоты 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Δ положения аминокислоты 631 ⁶⁹
Положения аминокислот 631-633>V (т.е. остатки 631-633 заменены одним остатком валина)
Положения аминокислот 631-633>A (т.е. остатки 631-633 заменены одним остатком аланина)
Положения аминокислот 631-633>E (т.е. остатки 631-633 заменены одним остатком глутаминовой кислоты)
Δ положений аминокислот 631-633 (например, D631 – L633)
Δ положений аминокислот 631-634 (например, D631-C634)
Положение аминокислоты 632 (например, E632K, E632G ^{5, 11} , E632V ⁶² , от 632 до сдвига рамки ⁴⁷⁾
Положения аминокислот 632-633>V (т.е. остатки 632 и 633 заменены одним остатком валина) ⁷⁴
Δ положений аминокислот 632-633 (например, E632 - L633 или в соматических клетках, или

делеция зародышевой линии из 6 пар оснований в рамке в экзоне 11 ⁹⁾)
Положения аминокислот 632-639>HR (т.е. остатки 632-639 заменены двумя остатками, гистидином и аргинином)
Положение аминокислоты 633 (например, L633R ⁶² , дупликация 9 пар оснований ² , L633delinsLCR ⁷¹)
Положение аминокислоты 634 (например, С634W, С634Y, С634S, С634R, С634F, С634G, С634L, С634А или С634Т, удаление 9 пар оснований ⁶² , дупликация 9 пар оснований ⁵⁶ или дупликация 12 пар оснований ²) (например, вызывающие МТС)
Δ положения аминокислоты 634 ⁵⁶
Положение аминокислоты 632/633/634 (делеция 9 пар оснований E632V/L633R/634) ⁶²
Положение аминокислоты 635 (например, R635G или вставка ELCR ²)
Положение аминокислоты 636 (например, T636P ² , T636M ⁴)
Положения аминокислот 636-637 (например, T636-V637insCRT) ⁸⁰
Положение аминокислоты 638 (например, от изолейцина до сдвига рамки ⁴⁷)
Положение аминокислоты 640 (например, A640G)
Положение аминокислоты 634/640 (например, С634R/A640G) ⁵⁶
Положение аминокислоты 641 (например, A641S, A641T ⁸)
Положение аминокислоты 634/641 (например, С634S/A641S) ⁵⁶
Положение аминокислоты 639/641 (например,

A639G/A641R) ⁵⁶
Положение аминокислоты 644 (например, T644M) ⁵⁹
Положение аминокислоты 648 (например, V648I)
Положения аминокислот 634/648 (например, C634R/V648I) ⁷⁷
Положение аминокислоты 649 (например, S649L) ²⁸
Положение аминокислоты 661 (например, H661H) ⁶
Положение аминокислоты 664 (например, A664D)
Положение аминокислоты 665 (например, H665Q)
Положение аминокислоты 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)
Положение аминокислоты 675 (T675T, сайленс-замена нуклеотида) ¹⁸
Положение аминокислоты 679 (например, R679P) ⁶
Положение аминокислоты 680 (например, A680T, от аланина до сдвига рамки) ⁶
Положение аминокислоты 686 (например, S686N)
Положение аминокислоты 689 (например, S689T) ¹⁸
Положение аминокислоты 691 (например, G691S)
Положение аминокислоты 694 (например, R694Q)
Положение аминокислоты 700 (например, M700L)
Положение аминокислоты 706 (например, V706M, V706A)
Положение аминокислоты 713, сплайс-вариант (например, E713K (например, сплайс-вариант)) ⁶
Положение аминокислоты 714 (например, D714Y) ⁵⁷
Положение аминокислоты 727 (например, G727E) ⁶
Положение аминокислоты 732 (например, E732K) ²⁰
Положение аминокислоты 734 (например, E734K) ⁴⁸
Положение аминокислоты 736 (например, G736R) ⁶
Положение аминокислоты 738 (например, V738V) ⁶

Положение аминокислоты 742 (например, T742M) ⁵¹
Положение аминокислоты 748 (например, G748C)
Положение аминокислоты 749 (например, R749T ³⁶)
Положение аминокислоты 750 (например, A750P, A750G ⁶)
Положение аминокислоты 752 (например, Y752Y) ⁶
Положение аминокислоты 751 (например, G751G) ⁶
Положение аминокислоты 762 (например, E762Q ³⁶)
Положение аминокислоты 765 (например, S765P, S765F)
Положение аминокислоты 766 (например, P766S, P766M ⁶)
Положение аминокислоты 768 (например, E768Q, E768D, E768N ⁴⁶ , E768G ⁷²)
Положение аминокислоты 769 (например, L769L) ⁶
Положение аминокислоты 770 (например, R770Q)
Положение аминокислоты 771 (например, D771N)
Положение аминокислоты 777 (например, N777S)
Положение аминокислоты 778 (например, V778I)
Положение аминокислоты 781 (например, Q781R)
Положение аминокислоты 788 (например, I788I ³² , I788N ⁷⁸)
Положение аминокислоты 790 (например, L790F)
Положение аминокислоты 768/790 (например, E768D/L790T) ⁴⁰
Положение аминокислоты 791 (например, Y791F, Y791N ²⁴)
Положение аминокислоты 634/791 (например, C634Y/Y791F) ⁵⁵
Положение аминокислоты 790/791 (например, L790F/Y791F) ⁵⁵

Положение аминокислоты 802
Положение аминокислоты 804 (например, V804L ¹⁵ , V804M ^{15, 16} , V804E ¹²) (например, вызывающие МТС)
Положение аминокислоты 778/804 ⁵⁰ (например, V778I/V804M ⁵⁴)
Положение аминокислоты 781/804 (например, Q781R/V804M) ⁴¹
Положение аминокислоты 805 (например, E805K)
Позиция аминокислоты 804/805 (например, V804M/E805K) ¹⁷
Положение аминокислоты 806 (например, Y806F, Y806S ¹² , Y806G, Y806C ^{2, 12, 14} , Y806E ¹⁴ , Y806H ¹² , Y806N ¹² , Y806Y ³²)
Положение аминокислоты 804/806 (например, V804M/Y806C) ³⁸
Положение аминокислоты 810 (например, G810R ¹² , G810S ¹² , G810A ¹³ , G810C, G810V и G810D)
Положение аминокислоты 818 (например, E818K)
Положение аминокислоты 819 (например, S819I)
Положение аминокислоты 820 (например, R820L) ⁵⁷
Положение аминокислоты 823 (например, G823E)
Положение аминокислоты 826 (например, Y826M, Y826S) ¹⁰
Положение аминокислоты 828 (например, G828R) ⁵⁷
Положение аминокислоты 833 (например, R833C)
Положение аминокислоты 836 (например, S836S) ¹⁹
Положение аминокислоты 841 (например, P841L, P841P)
Положение аминокислоты 843 (например, E843D)
Положение аминокислоты 844 (например, R844W,

R844Q, R844L)
Положение аминокислоты 804/844 (например, V804M/R844L) ⁷⁶
Положение аминокислоты 845 (например, A845A) ⁶³
Положение аминокислоты 848 (например, M848T)
Положение аминокислоты 852 (например, I852M)
Положение аминокислоты 853 (например, S853T) ⁵⁷
Положение аминокислоты 865 (например, L865V) ¹²
Положение аминокислоты 866 (например, A866W) ³³
Положение аминокислоты 867 (например, E867K) ³⁷
Положение аминокислоты 870 (например, L870F) ¹²
Положение аминокислоты 873 (например, R873W, R873Q ⁴²)
Положение аминокислоты 876 (например, A876V)
Положение аминокислоты 881 (например, L881V)
Положение аминокислоты 882
Положение аминокислоты 883 (например, A883F, A883S, A883T, A883Y ⁵³ , A883V)
Положение аминокислоты 884 (например, E884K, E884V ³⁵)
Положение аминокислоты 886 (например, R886W)
Положение аминокислоты 891 (например, S891A, S891S ³² , S891L ³⁵)
Положение аминокислоты 893 (например, F893L) ⁴²
Положение аминокислоты 894 (например, G894S) ⁴³
Положение аминокислоты 897 (например, R897Q, R897P)
Положение аминокислоты 898 (например, D898V, D898Y ⁶⁶)
Δ положения аминокислоты 898

Δ положений аминокислот 898-902 ⁵⁸
Δ положений аминокислот 899-902 ⁴⁷
Δ положений аминокислот 898-901 ⁴⁷
Δ положений аминокислот 632-633/Δ положений аминокислот 898-901 ⁴⁷
Положение аминокислоты 900 (например, Y900F) ²²
Положение аминокислоты 901 (например, E901K)
Положение аминокислоты 904 (например, S904F, S904S, S904C ² , S904T ⁵⁷)
Положение аминокислоты 691/904 (например, G691S/S904S) ⁴⁹
Положение аминокислоты 804/904 (например, V804M/S904C) ³⁸
Положение аминокислоты 905 (например, Y905F) ²²
Положение аминокислоты 907 (например, K907E, K907M)
Положение аминокислоты 908 (например, R908K)
Положение аминокислоты 911 (например, G911D, G911G (например, сплайс-вариант) ⁶)
Положение аминокислоты 912 (например, R912P, R912Q)
Положение аминокислоты 918 (например, M918T ² , M918V, M918L ⁶) (например, вызывающее МТС)
Положение аминокислоты 591/918 (например, V591I/M918T) ⁶¹
Положение аминокислоты 620/918 (например, C620F/M918T) ⁴⁷
Положение аминокислоты 891/918 (например, S891A/M918T) ⁴⁷
Δ положения аминокислоты 898-901/M918T ⁴⁷
Положение аминокислоты 919 (например, A919V,

A919P ⁵²)
Положение аминокислоты 768/919 ⁵⁴
Положение аминокислоты 921 (например, E921K, E921D)
Положение аминокислоты 911/918/921 (например, G911E/M918T/E921K) ⁶¹
Положение аминокислоты 922 (например, S922P, S922Y)
Положение аминокислоты 924 (например, F924S) ⁶
Положение аминокислоты 930 (например, T930M)
Положение аминокислоты 961 (например, F961L)
Положение аминокислоты 972 (например, R972G)
Положение аминокислоты 973 (например, P973T) ⁵⁷
Положение аминокислоты 977 (например, S977R) ³⁷
Положение аминокислоты 981 (например, Y981F) ²²
Положение аминокислоты 982 (например, R982C) ⁷⁰
Положение аминокислоты 634/691/982 (например, C634R/G691S/R982C) ⁴⁵
Положение аминокислоты 292/67/982 (например, V292M/ R67H/R982C) ⁷⁵
Положение аминокислоты 634/292/67/982 (например, C634R/ V292M/ R67H/R982C) ⁷⁵
Положение аминокислоты 1009 (например, M1009V)
Положение аминокислоты 1015 (например, Y1015F) ²²
Положение аминокислоты 1017 (например, D1017N)
Положение аминокислоты 1024 (например, S1024F) ⁷⁹
Положение аминокислоты 1041 (например,

V1041G)
Положение аминокислоты 1047 (например, P1047S) ⁶⁵
Положение аминокислоты 1051 (например, A1051T) ⁵⁷
Δ положения аминокислоты 1059 ⁵⁷
Положение аминокислоты 1064 (например, M1064T)
Положение аминокислоты 1096 (например, Y1096F) ²¹
Положение аминокислоты 1105 (например, A1105V) ⁵⁷
Положение аминокислоты 1109 (например, M1109T) ³⁴
RET+3 ¹
(Делеция в рамке в экзонах 6 и 11) ²⁵
(Делеция в рамке 3 пар оснований в экзоне 15) ²⁶
Положение нуклеотида 2136+2 (например, 2136+2T>G) ²⁹
(del632-636 ins6) ³¹
Положения аминокислот 791 и 852 (например, Y791F + I852M) ³¹
Положения аминокислот 634 и 852 (например, C634R + I852M) ³¹
c.1893_1895del ⁴⁴

^A Показанные мутации киназы RET могут представлять собой активирующие мутации и/или придавать повышенную устойчивость киназе RET к ингибитору киназы RET и/или мультикиназному ингибитору (МКИ), например, по сравнению с киназой RET дикого типа.

¹ Публикация заявки на патент США № 2014/0272951.

5 ² Krampitz et al., *Cancer* 120:1920-1931, 2014.

³ Latteyer, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(3):1016-22, 2016.

⁴ Silva, et al. *Endocrine* 49.2:366-372, 2015.

- ⁵ Scollo, et al., *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.
- ⁶ Jovanovic, et al., *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.
- ⁷ Qi, et al., *Oncotarget*.6(32):33993-4003, 2015. *R525W и G513D, по-видимому, действуют в комбинации с S891A с усилением онкогенной активности.
- 5 ⁸ Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.
- ⁹ Cecchirini, et al. *Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.
- ¹⁰ Karrasch, et al. *Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.
- ¹¹ Scollo et al., *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.
- ¹² Публикация заявки на патент PCT № WO 2016/127074.
- 10 ¹³ Huang et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Опубликовано в электронном виде до печатного издания].
- ¹⁴ Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.
- ¹⁵ Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.
- ¹⁶ Патент США № 8629135.
- 15 ¹⁷ Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.
- ¹⁸ Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.
- ¹⁹ Ceolin et al., *PLoS One.* 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.
- ²⁰ Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
- 20 ²¹ Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.
- ²² Kato et al., *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.
- ²³ Grey et al., *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.
- ²⁴ De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.
- 25 ²⁵ Vanden et al., *Annals of Oncology*, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.
- ²⁶ Romei et al., *European Thyroid Journal* (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.
- 30 ²⁷ Lee et al., *Oncotarget*, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

- ²⁸ Zhang et al., *Laboratory Investigation*, (February 2017) Vol. 97, Suppl. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.
- ²⁹ Borecka et al., *European Journal of Cancer*, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.
- ³⁰ Corsello et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.
- 10 ³¹ Gazizova et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.
- ³² Sromek et al., *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.
- ³³ Публикация заявки на патент США № 2017/0267661.
- 15 ³⁴ Davila et. al., *Rare Tumors*, 2017; 9(2): 6834. doi:10.4081/rt.2017.6834.
- ³⁵ Публикация заявки на патент США № 2018/0009818.
- ³⁶ Публикация заявки на патент PCT № WO 2017/197051
- ³⁷ Публикация европейской патентной заявки № 3271848
- ³⁸ Roskoski and Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.*, 128, 1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.
- 20 ³⁹ Kaczmarek-Ryś, et al. *Endocrine-related cancer* 25(4): 421-436. doi: 10.1530/ERC-17-0452, 2018.
- ⁴⁰ Raue, et al. *J. Clin Endocrinol Metab*, 103(1): 235-243. doi: 10.1210/jc.2017-01884, 2018.
- ⁴¹ Nakao, et al. *Head and Neck*, 35: E363-E368. doi: 10.1002/hed.23241, 2013.
- ⁴² Attié, et al. *Human Molecular Genetics* 4(8): 1381-1386. doi: 10.1093/hmg/4.8.1381, 1995.
- 25 ⁴³ Fitze, et al. *Lancet*, 393(9313): 1200-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08218-1, 2002.
- ⁴⁴ Weng, et al. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 57(2):134-137. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.010, 2018.
- ⁴⁵ Chen, et al. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 38.4 (2013): 308-312.
- ⁴⁶ Gudernova, et al. *eLife*, 6:e21536. doi: 10.7554/eLife.21536, 2017.
- 30 ⁴⁷ Romei, et al. *Oncotarget*, 9(11): 9875-9884. doi: 10.18632/oncotarget.23986, 2018.
- ⁴⁸ Plaza-Menacho. *Endocr Relat Cancer*, 25(2):T79-T90. doi: 10.1530/ERC-17-0354, 2017.
- ⁴⁹ Guerin, et al. *Endocr Relat Cancer*, 25(2):T15-T28. doi: 10.1530/ERC-17-0266, 2017.

- ⁵⁰ Roy et al. *Oncologist*, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013
- ⁵¹ Публикация заявки на патент США № 2017/0349953
- ⁵² Santoro, et al. *Endocrinology*, 145(12), 5448-5451, 2004. doi: 10.1210/en.2004-0922
- ⁵³ Патент США № 9006256
- 5 ⁵⁴ Yeganeh, et al. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(6), 2107-17. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2107
- ⁵⁵ Mulligan, L. M, *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 173, 2014, doi: 10.1038/nrc3680
- ⁵⁶ Arighi, et al, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(4-5), 441-467, 2005. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010
- ⁵⁷ Dabir, et al, *Journal of Thoracic Oncology*, 9(9), 1316-1323, 2014. doi: 10.1097/JTO.0000000000000234
- 10 ⁵⁸ Uchino, et al, *Cancer Science*, 90(11), 1231-1237, 1999. doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00701.x
- ⁵⁹ Krampitz. *Cancer*, 120(13), 1920-1931, 2014: 10.1002/cncr.28661
- ⁶⁰ Jhiang et al, *Thyroid* 6(2), 1996. doi: 10.1089/thy.1996.6.115
- 15 ⁶¹ Dvořáková, et al, *Thyroid*, 16(3), 311-316, 2006. doi: 10.1089/thy.2006.16.311
- ⁶² Severskaya et al, *Genomics Transcriptomics Proteomics*, 40(3) 425-435.
- ⁶³ Elisei, et al, *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 5(1), 1, 2014. doi: 10.4172/2157-7412.1000214
- ⁶⁴ Ahmed et al, *The Journal of Molecular Diagnostics*, 7(2), 283-288, 2005. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60556-9
- 20 ⁶⁵ Oliveira, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 37(84), 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y
- ⁶⁶ Yi, et al. *Case Rep. Endocrinol.* 2018:8657314, 2018. doi: 10.1155/2018/8657914
- ⁶⁷ Huang, et al. *Cell.* 173(2): 355-370, 2018. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.039
- ⁶⁸ Bosic, et al. *Pathology.* 50(3):327-332, 2018. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.011
- 25 ⁶⁹ Yao, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 87(28):1962-1965, 2007. PMID: 17923033
- ⁷⁰ Quintela-Fandino, et al. *Mol. Oncol.* 8(8):1719-1728, 2014. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.005
- ⁷¹ Urbini, et al. *Int J Genomics* 2018: 6582014. doi: 10.1155/2018/6582014
- ⁷² Yu, et al. *Clin Lung Cancer*, pii: S1525-7304(18)30204-3, 2018. doi: 10.1016/j.clcc.2018.08.010
- ⁷³ Soca-Chafre, et al. *Oncotarget* 9(55):30499-30512, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25369
- 30 ⁷⁴ Kim, et al. *BMC Urol* 18(1):68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-0380-1
- ⁷⁵ Qi, et al. *PLoS One* 6(5):e20353, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020353
- ⁷⁶ Bartsch, et al *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(2):128-132, 2000. doi: 10.1055/s-2000-5806

⁷⁷ Nunes, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(12):5658-5661, 2002. doi: 10.1210/jc.2002-020345

⁷⁸ Plenker et al., *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017

⁷⁹ Romei, et al., *European Thyroid Journal*, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No: P1-07-69. Meeting Info: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi: 10.1159/000491542

⁸⁰ Ciampi, et al., *European Thyroid Journal*, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No: OP-09-66.

Meeting Info: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi: 10.1159/000491542

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET,
киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных
включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к
выработке киназы RET, содержащей одну или более замен, вставок или делеций аминокислот
по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные
15 в **Таблице 2а**).

Таблица 2а. Замены/вставки/делеции аминокислот в белке киназе RET^A

Положение аминокислоты 20
Положение аминокислоты 32 (например, S32L)
Положение аминокислоты 34 (например, D34S)
Положение аминокислоты 40 (например, L40P)
Положение аминокислоты 64 (например, P64L)
Положение аминокислоты 67 (например, R67H)
Положение аминокислоты 114 (например, R114H)
Положение аминокислоты 145 (например, V145G)
Положение аминокислоты 200
Положение аминокислоты 292 (например, V292M)
Положение аминокислоты 294
Положение аминокислоты 321 (например, G321R)
Положение аминокислоты 330 (например, R330Q)
Положение аминокислоты 338 (например, T338I)

Положение аминокислоты 360 (например, R360W)
Положение аминокислоты 393 (например, F393L)
Положение аминокислоты 432
Δ остатков аминокислот 505-506 (делеция зародышевой линии 6 пар оснований в рамке в экзоне 7)
Положение аминокислоты 510 (например, A510V)
Положение аминокислоты 511 (например, E511K)
Положение аминокислоты 513 (например, G513D)
Положение аминокислоты 515 (например, C515S, C515W ⁴)
Положение аминокислоты 525 (например, R525W)
Положение аминокислоты 531 (например, C531R, или дупликация 9 пар оснований)
Положение аминокислоты 532 (например, дупликация)
Положение аминокислоты 533 (например, G533C, G533S)
Положение аминокислоты 550 (например, G550E)
Положение аминокислоты 591 (например, V591I)
Положение аминокислоты 593 (например, G593E)
Положение аминокислоты 595 (например, E595D и E595A)
Положение аминокислоты 600 (например, R600Q)
Положение аминокислоты 602 (например, I602V)
Положение аминокислоты 603 (например, K603Q, K603E)
Положение аминокислоты 606 (например, Y606C)
Положение аминокислоты 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Положение аминокислоты 611 (например, C611R,

C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Положение аминокислоты 616 (например, E616Q)
Положение аминокислоты 618 (например, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Положение аминокислоты 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Положение аминокислоты 623 (например, E623K)
Положение аминокислоты 624 (например, D624N)
Положение аминокислоты 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Положение аминокислоты 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Положение аминокислоты 632 (например, E632K, E632G)
Δ остатков аминокислот 632-633 (делеция зародышевой линии 6 пар оснований в рамке в экзоне 11)
Положение аминокислоты 633 (например, дупликация 9 пар оснований)
Положение аминокислоты 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, или вставка ELCR, или дупликация 12 пар оснований) (например, вызывающие МТС)
Положение аминокислоты 635 (например, R635G)
Положение аминокислоты 636 (например, T636P, T636M)
Положение аминокислоты 640 (например, A640G)
Положение аминокислоты 641 (например, A641S, A641T)
Положение аминокислоты 648 (например, V648I)

Положение аминокислоты 649 (например, S649L)
Положение аминокислоты 664 (например, A664D)
Положение аминокислоты 665 (например, H665Q)
Положение аминокислоты 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)
Положение аминокислоты 686 (например, S686N)
Положение аминокислоты 689 (например, S689T)
Положение аминокислоты 691 (например, G691S)
Положение аминокислоты 694 (например, R694Q)
Положение аминокислоты 700 (например, M700L)
Положение аминокислоты 706 (например, V706M, V706A)
Положение аминокислоты 713, сплайс-вариант (например, E713K)
Положение аминокислоты 732 (например, E732K)
Положение аминокислоты 736 (например, G736R)
Положение аминокислоты 748 (например, G748C)
Положение аминокислоты 750 (например, A750P)
Положение аминокислоты 765 (например, S765P)
Положение аминокислоты 766 (например, P766S, P766M)
Положение аминокислоты 768 (например, E768Q, E768D)
Положение аминокислоты 769 (например, L769L)
Положение аминокислоты 770 (например, R770Q)
Положение аминокислоты 771 (например, D771N)
Положение аминокислоты 777 (например, N777S)
Положение аминокислоты 778 (например, V778I)
Положение аминокислоты 781 (например, Q781R)
Положение аминокислоты 790 (например, L790F)
Положение аминокислоты 791 (например, Y791F,

Y791N)
Положение аминокислоты 802
Положение аминокислоты 804 (например, V804L, V804M, V804E) (например, вызывающее МТС)
Положение аминокислоты 805 (например, E805K)
Положение аминокислоты 804/805 (например, V804M/E805K)
Положение аминокислоты 806 (например, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Положение аминокислоты 810 (например, G810R, G810S, G810A, G810C, G810V и G810D)
Положение аминокислоты 818 (например, E818K)
Положение аминокислоты 819 (например, S819I)
Положение аминокислоты 823 (например, G823E)
Положение аминокислоты 826 (например, Y826M, Y826S)
Положение аминокислоты 833 (например, R833C)
Положение аминокислоты 836 (например, S836S)
Положение аминокислоты 841 (например, P841L, P841P)
Положение аминокислоты 843 (например, E843D)
Положение аминокислоты 844 (например, R844W, R844Q, R844L)
Положение аминокислоты 848 (например, M848T)
Положение аминокислоты 852 (например, I852M)
Положение аминокислоты 865 (например, L865V)
Положение аминокислоты 870 (например, L870F)
Положение аминокислоты 873 (например, R873W)
Положение аминокислоты 876 (например, A876V)
Положение аминокислоты 881 (например, L881V)
Положение аминокислоты 882

Положение аминокислоты 883 (например, A883F, A883S, A883T)
Положение аминокислоты 884 (например, E884K)
Положение аминокислоты 886 (например, R886W)
Положение аминокислоты 891 (например, S891A)
Положение аминокислоты 897 (например, R897Q)
Положение аминокислоты 898 (например, D898V)
Положение аминокислоты 900 (например, Y900F)
Положение аминокислоты 901 (например, E901K)
Положение аминокислоты 904 (например, S904F, S904S, S904C)
Положение аминокислоты 907 (например, K907E, K907M)
Положение аминокислоты 908 (например, R908K)
Положение аминокислоты 911 (например, G911D)
Положение аминокислоты 912 (например, R912P, R912Q)
Положение аминокислоты 918 (например, M918T, M918V, M918L) (например, вызывающее МТС)
Положение аминокислоты 919 (например, A919V)
Положение аминокислоты 921 (например, E921K)
Положение аминокислоты 922 (например, S922P, S922Y)
Положение аминокислоты 930 (например, T930M)
Положение аминокислоты 961 (например, F961L)
Положение аминокислоты 972 (например, R972G)
Положение аминокислоты 982 (например, R982C)
Положение аминокислоты 1009 (например, M1009V)
Положение аминокислоты 1015 (например, Y1015F)

Положение аминокислоты 1017 (например, D1017N)
Положение аминокислоты 1041 (например, V1041G)
Положение аминокислоты 1064 (например, M1064T)
Положение аминокислоты 1096 (например, Y1096F)
RET+3
(Делеция в рамке в экзонах 6 и 11)
(Делеция в рамке 3 пар оснований в экзоне 15)

^A Показанные выше мутации киназы RET могут представлять собой активирующие мутации и/или могут придавать повышенную устойчивость киназе RET к ингибитору RET и/или мультикиназному ингибитору (МКИ), например, по сравнению с киназой RET дикого типа.

5

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает сплайс-вариант в мРНК RET, который приводит к экспрессии белка, представляющего собой вариант альтернативного сплайсинга RET, в котором по меньшей мере один остаток удален (по сравнению с киназой RET дикого типа), что приводит к конститутивной активности киназного домена RET.

«Ингибитор киназы RET», как определено в данном описании, включает любое соединение, проявляющее активность ингибирования RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы RET является селективным в отношении киназы RET. Иллюстративные ингибиторы киназы RET могут проявлять ингибирующую активность (IC_{50}) по отношению к киназе RET, составляющую менее около 1000 нМ, менее около 500 нМ, менее около 200 нМ, менее около 100 нМ, менее около 50 нМ, менее около 25 нМ, менее около 10 нМ или менее около 1 нМ, что измерено в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы RET может проявлять ингибирующую активность (IC_{50}) по отношению к киназе RET, составляющую менее около 25 нМ, менее около 10 нМ, менее около 5 нМ или менее около 1

nM, что измерено в анализе, представленном в данном документе.

При использовании в данном документе, «первый ингибитор киназы RET» или «первый ингибитор RET» представляет собой ингибитор киназы RET, как определено в данном документе, но который не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), как определено в данном документе. При использовании в данном документе, «второй ингибитор киназы RET» или «второй ингибитор RET» представляет собой ингибитор киназы RET, как определено в данном документе, но который не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), как определено в данном документе. Когда в способе, представленном в данном изобретении, присутствуют как первый, так и второй ингибитор RET, первый и второй ингибитор киназы RET различаются.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного, включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, что приводит к выработке киназы RET, которая имеет одну или более аминокислотных замен, или вставок, или делеций в гене RET, что приводит к выработке киназы RET, в которую вставлена или из которой удалена одна или более аминокислот по сравнению с киназой RET дикого типа. В некоторых случаях полученная киназа RET является более устойчивой к ингибированию ее фосфотрансферазной активности одним или более первыми ингибиторами киназы RET по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей аналогичную мутацию. Такие мутации в некоторых случаях не уменьшают чувствительность раковой клетки или опухоли, содержащих киназу RET, к лечению с применением соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции на его основе (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) (например, по сравнению с раковой клеткой или опухолью, которые не содержат конкретную мутацию устойчивости к ингибитору RET). В таких вариантах осуществления изобретения мутация устойчивости к ингибитору RET может привести к выработке киназы RET, которая характеризуется одним или более из повышенного V_{max} , сниженной K_m для АТФ и повышенной K_D для первого

ингибитора киназы RET, в случае присутствия первого ингибитора киназы RET по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей аналогичную мутацию, в присутствии аналогичного первого ингибитора киназы RET.

В других вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных
5 включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к выработке киназы RET, которая содержит одну или более замен аминокислот по сравнению с киназой RET дикого типа, и которая имеет повышенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной
10 форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей такую мутацию. В таких вариантах осуществления изобретения мутация устойчивости к ингибитору RET может приводить к образованию киназы RET, которая имеет одно или более из повышенного V_{\max} , сниженной K_m и сниженной K_D в
15 присутствии соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию, в присутствии того же соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы,
20 полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Примеры мутаций устойчивости к ингибитору RET могут, например, включать точечные мутации, вставки или делеции в и вблизи сайта связывания АТФ в третичной структуре киназы RET (например, положения аминокислот 730-733, 738, 756, 758, 804, 805,
25 807, 810, 811, 881 и 892 киназы RET дикого типа, например, описанной в данном документе иллюстративной киназы RET дикого типа), включая, но не ограничиваясь этим, остаток-привратник (например, положение аминокислоты 804 в киназе RET дикого типа), остатки Р-петли (например, положения аминокислот 730-737 в киназе RET дикого типа), остатки в или вблизи мотива DFG (например, положения аминокислот 888-898 в киназе RET дикого типа) и
30 аминокислотные остатки, близкие к растворителю в щели АТФ (например, положения аминокислот 758, 811 и 892 киназы RET дикого типа). Дополнительные примеры этих типов мутаций включают изменения в остатках, которые могут повлиять на ферментативную

активность и/или связывание лекарственного средства, включая, но не ограничиваясь ими, остатки в активационной петле (например, положения аминокислот 891-916 в киназе RET дикого типа), остатки вблизи или взаимодействующие с активационной петлей, остатки, вносящие вклад в активную или неактивную конформации фермента, изменения, включающие мутации, делеции и вставки в петле, предшествующей С-спирали, и в С-спирали (например, положения аминокислот 768-788 в белке RET дикого типа). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок RET дикого типа представляет собой иллюстративную киназу RET дикого типа, описанную в данном документе. Конкретные остатки или области остатков, которые могут быть изменены (и представляют собой мутации устойчивости к ингибитору RET) включают, но не ограничиваясь ими, те, которые перечислены в Таблице 3, с нумерацией на основании последовательности человеческого белка RET дикого типа (например, SEQ ID № 1). Специалистам в данной области техники понятно, что положение аминокислоты в последовательности эталонного белка, которое соответствует определенному положению аминокислоты в SEQ ID № 1, можно определить путем выравнивания последовательности эталонного белка с SEQ ID № 1 (например, с помощью такого программного обеспечения, как ClustalW2). Дополнительные примеры положений мутации устойчивости к ингибитору RET показаны в Таблице 4. Замены в этих остатках могут включать замены одной или нескольких аминокислот, вставки внутри или фланкирующие последовательности и делеции внутри или фланкирующие последовательности. См. также J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, no. D1, pp. D365–D371, 2016, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Иллюстративная последовательность зрелого человеческого белка RET (SEQ ID № 1)

25 MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL
LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS
LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF NTSFPACSSL
KPRELCFPET RPSFIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS
LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVFPV TVYDEDDSDAP
30 TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP
GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLRN NLSISENRTM QLAVLVNDSF FQGPAGVLL LHFNVSVLPV

SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVV TSAED
TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHVMVATDQ QTSRQAQACL LVTVEGSYVA
EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP STKTCPDGHC
DVVETQDINI CPQDCLRSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC
5 DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIH CY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYS
GARRPSLDSM
ENQVSVD AFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA
GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL
LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSLDH PDERALTMGD LISFAWQISQ
10 GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ
GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM
ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA
STPSDSL IYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK LYGMSDPNWPGESPVPLTRA DGTNTGFPRYPNDSVYANWM
15 LSPSAAKLMD TFDS

В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация устойчивости к ингибитору RET может включать нарушение регуляции гена MET, киназы MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных.

Фраза «нарушение регуляции гена MET, киназы MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных» относится к генетической мутации (например, транслокации гена MET, которая приводит к экспрессии слитого белка, делеции в гене MET, которая приводит к экспрессии белка RET, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RET дикого типа, или мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка RET с одной или более точечными мутациями, или альтернативному сплайс-варианту мРНК MET, который приводит к выработке белка MET, содержащего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке MET по сравнению с белком MET дикого типа), или амплификации гена MET, которая приводит к сверхэкспрессии белка MET или аутокринной активности, возникающей в результате сверхэкспрессии гена MET в клетке, которая приводит к патогенному увеличению активности киназного домена белка MET (например, конститутивно активный киназный домен белка MET) в клетке. В качестве другого примера, нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может

представлять собой мутацию в гене MET, кодирующем белок MET, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MET, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, приводящей к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть MET, содержащую функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является MET). В некоторых примерах нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности может быть результатом транслокации гена одного гена MET с другим геном, отличным от MET.

Термин «дикий тип MET» или «MET дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген MET или мРНК MET) или белок (например, белок MET), которые обнаруживаются у субъекта, не имеющего MET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития MET-ассоциированного рака, и/или у которого не подозревают наличие MET-ассоциированного рака), или обнаруживаются в клетке или ткани субъекта, не имеющего MET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития MET-ассоциированного рака, и/или у которого не подозревают наличие MET-ассоциированного рака). Термин «MET-ассоциированный рак», при использовании в данном документе, относится к различным раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся нарушением регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из описанных в данном документе твердых или жидких составов) полезны при лечении пациентов, у которых развиваются раковые заболевания с мутациями устойчивости к ингибиторам RET (например, которые приводят к повышенной устойчивости к первому ингибитору RET, например замена в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, замена в положении аминокислоты 810, например G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D, и/или одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4), либо путем введения в комбинации, либо в качестве последующей или дополнительной (например, дальнейшей) терапии к существующим способам лечения лекарственными препаратами (например, другие

ингибиторы киназы RET, например первый и/или второй ингибиторы киназы RET). Иллюстративные первый и второй ингибиторы киназы RET описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый или второй ингибитор киназы RET может быть выбран из группы, состоящей из кабозаниниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) эффективны для лечения рака, который был идентифицирован как характеризующийся одной или более мутациями устойчивости к ингибитору RET (которые приводят к повышенной устойчивости к первому или второму ингибитору RET, например, замена в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или, например, замена в аминокислоты 810, например G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET происходят в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей слитый белок RET (например, любой из слитых белков гена RET, описанных в Таблице 1), что приводит к слитому белку RET, который проявляет устойчивость к ингибитору киназы RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET происходят в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей мутантный белок RET (например, мутантный белок RET, содержащий любую из мутаций, описанных в Таблице 2), что приводит к мутантному белку RET, который проявляет устойчивость к киназе RET. Неограничивающие примеры мутаций устойчивости к ингибитору RET перечислены в Таблицах 3 и 4.

25

Таблица 3. Мутации устойчивости к ингибитору RET

Иллюстративные мутации устойчивости RET
Положение аминокислоты 634 (например, C634W) ¹⁰
Положение аминокислоты 732 (например, E732K) ⁷
Положение аминокислоты 788 (например, I788N) ⁸
Положение аминокислоты 790 (например, L790F) ⁹
Положение аминокислоты 804 (например, V804M ^{1,2} , V804L ^{1,2} , V804E ⁶)

Иллюстративные мутации устойчивости RET
Положение аминокислоты 778/804 ¹³
Положение аминокислоты 804/805 (например, V804M/E805K) ³
Положение аминокислоты 806 (например, Y806C ^{4,6} , Y806E ⁴ , Y806S ⁶ , Y806H ⁶ , Y806N ⁶)
Положение аминокислоты 804/806 (например, V804M/Y806C) ¹¹
Положение аминокислоты 810 (например, G810A ⁵ , G810R ⁶ , G810S ⁶ , G810C, G810V и G810D)
Положение аминокислоты 865 (например, L865V ⁶)
Положение аминокислоты 870 (например, L870F ⁶)
Положение аминокислоты 891 (например, S891A) ¹⁰
Положение аминокислоты 904 (например, S904F) ¹²
Положение аминокислоты 804/904 (например, V804M/S904C) ¹¹
Положение аминокислоты 918 (например, M918T) ¹⁰

¹ Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.

² Патент США № 8629135.

³ Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.

5 ⁴ Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

⁵ Huang et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Опубликовано в электронном виде до печатного издания].

⁶ Публикация заявки на патент РСТ № WO 2016/127074.

10 ⁷ Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

⁸ Plenker et al., *Sci. Transl. Med.*, 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

⁹ Kraft et al, *Cancer Research*, 2017, Vol. 77, No. 13, Supp. Supplement 1. Abstract Number: 4882; American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Washington, DC, United States. 01 Apr 2017-05 Apr 2017.

15 ¹⁰ Публикация заявки на патент США № 2018/0022732.

¹¹ Roskoski and Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.*, 128, 1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

¹² Nakaoku, et al. *Nat Commun*, 9(1), 625. doi: 10.1038/s41467-018-02994-7, 2018.

¹³ Roy et al. *Oncologist*, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013.

Таблица 4. Дополнительные иллюстративные аминокислотные положения мутаций устойчивости к ингибитору RET

Аминокислота RET и положение	Иллюстративная мутация	Механистическое обоснование устойчивости
L730	P	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
G731	V	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
E732	K	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
G733	V	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
E734	K	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L760	M	Активный конформационный эффект
K761	E	Активный конформационный эффект
E762	K	Активный конформационный эффект
N763	D	Активный конформационный эффект
A764	V	Активный конформационный эффект
S765	N	Активный конформационный эффект
P766	A	Активный конформационный эффект
S767	C	Активный конформационный эффект
E768	K	Активный конформационный эффект
L779	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
I788	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
M868	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
K869	E	Стерическое затруднение и/или активный

		конформационный эффект
L870	Q	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
V871	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
H872	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
R873	P	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
D874	Y	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L881	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L895	M	Активный конформационный эффект
S896	N	Активный конформационный эффект
R897	C	Активный конформационный эффект
D898	Y	Активный конформационный эффект
V899	G	Активный конформационный эффект
Y900	D	Активный конформационный эффект
E901	K	Активный конформационный эффект
E902	K	Активный конформационный эффект
D903	Y	Активный конформационный эффект
S904	C	Активный конформационный эффект
Y905	D	Активный конформационный эффект
V906	M	Активный конформационный эффект
K907	E	Активный конформационный эффект
R908	P	Активный конформационный эффект
S909	C	Активный конформационный эффект
Q910	R	Активный конформационный эффект
G911	C	Активный конформационный эффект
R912	P	Активный конформационный эффект

Онкогенная роль RET была впервые описана при папиллярном раке щитовидной железы (РТС) (Grieco *et al.*, *Cell*, 1990, 60, 557-63), которая возникает из фолликулярных клеток щитовидной железы и является наиболее распространенным злокачественным новообразованием щитовидной железы. Примерно 20-30 % РТС содержат соматические хромосомные перестройки (транслокации или инверсии), связывающие промотор и 5'-участки конститутивно экспрессируемых, не связанных генов с доменом тирозинкиназы RET (Gresco *et al.*, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), таким образом стимулируя его эктопическую экспрессию в клетках щитовидной железы. Слитые белки, вырабатываемые при таких перегруппировках, называются белками «RET/РТС». Например, RET/РТС 1 представляет собой слияние между CCDD6 и RET, которое обычно встречается при папиллярном раке щитовидной железы. Аналогично, оба RET/РТС3 и RET/РТС4 представляют собой слияния ELE1 и RET, которые обычно обнаруживаются при папиллярном раке щитовидной железы, хотя слияние, дающее в результате RET/РТС3 и RET/РТС4, приводит к различным белкам с разными молекулярными массами (см., например, Fugazzola *et al.*, *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996). Некоторые RET-слияния, связанные с РТС, не называются «RET/РТС», а вместо этого их называют самим слитым белком. Например, слияние между RET и ELKS или PCM1 обнаруживается при РТС, но слитые белки называются ELKS-RET и PCM1-RET (см., например, Romei and Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). Роль перегруппировок RET-РТС в патогенезе РТС была подтверждена у трансгенных мышей (Santoro *et al.*, *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). На сегодняшний день было идентифицировано множество партнеров слияния при РТС и других раковых заболеваниях, все из которых обеспечивают домен взаимодействия белок/белок, который вызывает лиганд-независимую димеризацию RET и конститутивную активность киназы (см., например, Таблицу 1). Недавно у около 2 % пациентов с аденокарциномой легкого была идентифицирована перичентрическая инверсия 10,6 Мб в хромосоме 10, где локализуется ген RET, генерирующая различные варианты химерного гена KIF5B-RET (Ju *et al.*, *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno *et al.*, 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi *et al.*, *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson *et al.*, 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Слитые транскрипты имеют высокую экспрессию, и все полученные химерные белки содержат N-концевую часть области спиральной катушки KIF5B, которая опосредует гомодимеризацию, и весь домен киназы RET. Ни один из RET-положительных пациентов не

имеет других известных онкогенных изменений (таких как мутация EGFR или K-Ras, транслокация ALK), подтверждая возможность того, что слияние KIF5B-RET может являться движущей мутацией аденокарциномы легкого. Онкогенный потенциал KIF5B-RET был подтвержден путем трансфекции слитого гена в культивируемые клеточные линии: аналогично тому, что наблюдалось у слитых белков RET-PTC, KIF5B-RET конститутивно фосфорилируется и индуцирует трансформацию NIH-3T3 и независимый от IL-3 рост клеток VA-F3. Однако у пациентов с аденокарциномой легкого были идентифицированы другие слитые белки RET, такие как слитый белок CCDC6-RET, который, как было установлено, играет ключевую роль в пролиферации клеточной линии аденокарциномы легкого человека LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876). Было показано, что ингибиторы RET полезны при лечении рака легких, включающего перестройки RET (Drilon, A.E. *et al. J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Слитые белки RET также были идентифицированы у пациентов с колоректальным раком (Song Eun-Kee, *et al. International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

Помимо перестроек последовательности RET, усиление функциональных точечных мутаций протоонкогена RET также ведет к онкогенным событиям, как показано при медуллярном раке щитовидной железы (МТС), который возникает из парафолликулярных клеток, продуцирующих кальцитонин (de Groot, *et al., Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Приблизительно 25 % МТС связано с множественной эндокринной неоплазией 2 типа (MEN2), группой наследственных раковых синдромов, поражающих нейроэндокринные органы, вызванных точечными мутациями RET, активирующими зародышевую линию. В подтипах MEN2 (MEN2A, MEN2B и семейный МТС/ФМТС) мутации гена RET имеют сильную корреляцию фенотип-генотип, определяющую различную агрессивность МТС и клинические проявления заболевания. При синдроме MEN2A мутации включают один из шести остатков цистеина (в основном С634), расположенных в богатой цистеином внеклеточной области, что приводит к лиганд-независимой гомодимеризации и конститутивной активации RET. МТС развивается у пациентов в молодом возрасте (начало в 5-25 лет), а также могут развиваться феохромоцитома (50 %) и гиперпаратиреоз. MEN2B в основном вызван мутацией М918Т, которая находится в киназном домене. Эта мутация конститутивно активирует RET в ее мономерном состоянии и изменяет узнавание субстрата киназой. Синдром MEN2B характеризуется ранним началом (<1 года) и очень агрессивной формой МТС, феохромоцитомой (50 % пациентов) и

ганглионевромами. При FMTC единственным проявлением заболевания является MTC, обычно возникающий во взрослом возрасте. Было обнаружено много разных мутаций, охватывающих весь ген RET. Оставшиеся 75 % случаев MTC являются спорадическими, и около 50 % из них имеют соматические мутации RET: наиболее частой мутацией является M918T, которая, как и в MEN2B, связана с наиболее агрессивным фенотипом. Соматические точечные мутации RET также были описаны при других опухолях, таких как колоректальный рак (Wood *et al.*, *Science*, 2007, 318, 1108-13) и мелкоклеточный рак легкого (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30). В некоторых вариантах осуществления изобретения MTC представляет собой положительный по слиянию RET MTC.

Обнаружено, что сигнальные компоненты RET экспрессируются в первичных опухолях молочной железы и функционально взаимодействуют с путем эстрогеновый рецептор-сс в клеточных линиях опухоли молочной железы (Boulay *et al.*, *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho *et al.*, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), в то время как экспрессия и активация RET лигандами семейства GDNF может играть важную роль в периневральной инвазии различными типами раковых клеток (Ito *et al.*, *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18; Iwahashi *et al.*, *Cancer*, 2002, 94, 167-74).

RET также экспрессируется в 30-70 % случаев инвазивного рака молочной железы, причем экспрессия относительно чаще встречается в опухолях, положительных по рецепторам эстрогена (Plaza-Menacho, I., *et al.*, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., *et al.*, *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., *et al.*, *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

Об идентификации перегруппировок RET сообщалось в подгруппе PDX (ксенотрансплантат, полученный от пациента), установленной при колоректальном раке. Хотя частоту таких событий у пациентов с колоректальным раком еще предстоит определить, эти данные указывают на роль RET в качестве мишени с такой целью (Gozgit *et al.*, AACR Annual Meeting 2014). Исследования показали, что промотор RET часто метилируется при колоректальном раке, а гетерозиготные миссенс-мутации, которые, как предсказано, снижают экспрессию RET, идентифицируются в 5-10 % случаев, что свидетельствует о том, что RET может обладать некоторыми признаками подавления опухоли при спорадическом раке толстой кишки (Luo, Y., *et al.*, *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., *et al.*, *Science*, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

В настоящее время показано, что все большее число типов опухолей экспрессируют

5 существенные уровни RET-киназы дикого типа, которая может влиять на развитие и распространение опухоли. RET экспрессируется в 50-65 % случаев карциномы протоков поджелудочной железы, и экспрессия чаще наблюдается при метастатических и высокозлокачественных опухолях (Ito, Y., *et al.*, *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., *et al.*, *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

В новообразованиях кроветворных линий RET экспрессируется при остром миелолейкозе (ОМЛ) с дифференцировкой моноцитов, а также при ХММЛ (Gattei, V. *et al.*, *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., *et al.*, *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *CancerRes.* 2006, 66, 6947-6954). Недавние исследования выявили редкие хромосомные
10 перестройки, которые вовлекают RET у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ). ХММЛ часто ассоциирован с перестройками некоторых тирозинкиназ, которые вызывают экспрессию химерных цитозольных онкопротеинов, которые приводят к активации путей RAS (Kohlmann, A., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). В случае RET слияния генов, которые связывают RET с BCR (BCR-RET) или с партнером-онкогеном рецептором 1 фактора роста фибробластов (FGFR1OP-RET), трансформировались в ранних
15 гематопоэтических клетках-предшественниках и могли сдвигать созревание этих клеток в сторону моноцитарных путей, вероятно, через инициирование RET-опосредованной передачи сигналов RAS (Ballerini, P., *et al.*, *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

Показано, что экспрессия RET также происходит при некоторых других типах
20 опухолей, включая рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, меланому, почечно-клеточный рак и опухоли головы и шеи (Narita, N., *et al.*, *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., *et al.*, *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., *et al.*, *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523).

При нейробластоме экспрессия и активация RET с помощью GFL играют
25 определенную роль при дифференцировке опухолевых клеток, потенциально взаимодействуя с другими рецепторами нейротрофического фактора для подавления N-Мус, экспрессия которого является маркером плохого прогноза (Hofstra, R. M., W., *et al.*, *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

30 Известны ингибиторы многих мишеней, которые перекрестно реагируют с RET (Borrello, M.G., *et al.*, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; международные патентные заявки № WO 2014/141187, WO 2014/184069 и WO 2015/079251). Такие

ингибиторы многих мишеней (или мультикиназные ингибиторы или МКИ) также могут быть связаны с развитием мутаций устойчивости к ингибитору RET. См., например, Q. Huang et al., “Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma,” *Mol. Cancer Ther.*, no. 18, pp. 2521–2529, 2016; Yasuyuki Kaneta et al., Abstract B173: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, *Mol Cancer Ther* January 1 2018 (17) (1 Supplement) B173; DOI:10.1158/1535-7163.TARG-17-B173, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Соответственно, в данном изобретении предложены способы лечения пациента, у которого диагностирован (или он идентифицирован как страдающий от) рак, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Также в данном изобретении предложены способы лечения пациента, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак с помощью применения одобренного регуляторным органом, например, одобренного FDA, теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у пациента или в образце биопсии от пациента или с помощью выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения тест или анализ представлен в виде набора. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает: (a) обнаружение RET-ассоциированного рака у пациента; и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы,

5 полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET или применение иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта ранее лечили с использованием первого ингибитора RET или ранее лечили с использованием другого противоракового лечения, например резекции по меньшей мере части опухоли или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения наличие у пациента RET-ассоциированного рака определяют с помощью применения одобренного регуляторным 10 органом, например одобренного FDA, теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у пациента или в образце биопсии от пациента или с помощью выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения тест или анализ представлен в виде набора. 15 В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложены способы лечения пациента, которые включают выполнение анализа в образце, полученном от пациента, чтобы определить, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе пациенту, 25 который, как определено, имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET или применение иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления этих способов субъекта ранее лечили с использованием первого ингибитора RET или ранее лечили с использованием другого противоракового лечения, например резекции по меньшей мере части опухоли или 30

лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой пациента, у которого подозревают RET-ассоциированный рак, пациента, у которого выявлен один или более симптомов RET-ассоциированного рака, или пациента, имеющего повышенный риск развития RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения в анализе используются секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например одобренный FDA набор. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой биопсию жидкости. Дополнительные неограничивающие анализы, которые можно применять в этих способах, описаны в данном документе. Дополнительные анализы также известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтическая композиция на их основе для применения при лечении RET-ассоциированного рака у пациента, у которого RET-ассоциированный рак выявлен или диагностирован на стадии выполнения анализа (например, анализа *in vitro*) в образце, полученном от пациента, для установления, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, при этом наличие нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных указывает на то, что пациент имеет RET-ассоциированный рак. Также в данном изобретении предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для производства лекарственного препарата для лечения RET-ассоциированного рака у пациента, у которого RET-ассоциированный рак выявлен или диагностирован на стадии выполнения анализа в образце, полученном от пациента, для установления, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из

перечисленных, при этом наличие нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных указывает на то, что пациент имеет RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, дополнительно включают запись в медицинской карте пациента (например, на машиночитаемом носителе) о том, что у пациента установлено нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, что определено с помощью выполнения анализа, и ему следует ввести соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения в анализе используются секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например одобренный FDA набор. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для применения при лечении рака у пациента, нуждающегося в этом, или у пациента, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. Также в данном документе предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак, например, RET-ассоциированный рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления

изобретения у пациента выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак с помощью применения одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у пациента или в образце биопсии от пациента. В
5 некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированный рак включает те виды рака, которые описаны в данном документе и известны в данной области техники.

В данном изобретении также предложены способы лечения пациента детского
возраста, у которого диагностирован (или идентифицированного как страдающего от) рак,
которые включают введение пациенту детского возраста терапевтически эффективного
10 количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной
формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из
описанных в данном документе твердых или жидких составов). Также в данном изобретении
предложены способы лечения пациента детского возраста, у которого выявлен или
диагностирован RET-ассоциированный рак, включающие введение пациенту детского
15 возраста терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его
фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или
фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,
описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. В
некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента детского возраста выявлен или
20 диагностирован RET-ассоциированный рак с помощью применения одобренного
регуляторным органом, например одобренного FDA, теста или анализа для выявления
нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня
любого из перечисленных у пациента детского возраста или в образце биопсии от пациента
детского возраста или с помощью выполнения любого из неограничивающих примеров
25 анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления
изобретения тест или анализ представлен в виде набора. В некоторых вариантах
осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например,
RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который содержит одну или более
мутаций устойчивости к ингибитору RET.

30 Также в данном изобретении предложены способы лечения рака у пациента детского
возраста, нуждающегося в этом, причем способ включает: (a) определение, является ли рак у
пациента детского возраста RET-ассоциированным раком; и (b) если рак определен как RET-

ассоциированный рак, введение пациенту детского возраста терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET или применение иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта ранее лечили с использованием первого ингибитора RET или ранее лечили с использованием другого противоракового лечения, например резекции опухоли или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения наличие у пациента детского возраста RET-ассоциированного рака определяют с помощью применения одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у пациента детского возраста или в образце биопсии от пациента детского возраста или с помощью выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения тест или анализ представлен в виде набора. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложены способы лечения пациента детского возраста, которые включают выполнение анализа в образце, полученном от пациента детского возраста, чтобы определить, имеет ли пациент детского возраста нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе пациенту детского возраста, который, как определено, имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого

противоракового агента (например, второго ингибитора RET или применение иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления этих способов субъекта ранее лечили с использованием первого ингибитора RET или ранее лечили с использованием другого противоракового лечения, например резекции опухоли или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент детского возраста представляет собой пациента детского возраста, у которого подозревают RET-ассоциированный рак, пациента детского возраста, у которого выявлен один или более симптомов RET-ассоциированного рака, или пациента детского возраста, имеющего повышенный риск развития RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения в анализе используются секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например, одобренный FDA набор. Дополнительные неограничивающие анализы, которые можно применять в этих способах, описаны в данном документе. Дополнительные анализы также известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтическая композиция на их основе для применения при лечении RET-ассоциированного рака у пациента детского возраста, у которого RET-ассоциированный рак выявлен или диагностирован на стадии выполнения анализа (например, анализа *in vitro*) в образце, полученном от пациента детского возраста, для установления, имеет ли пациент детского возраста нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, при этом наличие нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных указывает на то, что пациент детского возраста имеет RET-ассоциированный рак. Также в данном изобретении предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или

жидких составов, описанных в данном документе) для производства лекарственного препарата для лечения RET-ассоциированного рака у пациента детского возраста, у которого RET-ассоциированный рак выявлен или диагностирован на стадии выполнения анализа в образце, полученном от пациента детского возраста, для определения, имеет ли пациент детского возраста нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, при этом наличие нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных указывает на то, что пациент детского возраста имеет RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, дополнительно включают запись в медицинской карте пациента детского возраста (например, на машиночитаемом носителе) о том, что пациент детского возраста имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, что определено с помощью выполнения анализа, и ему следует ввести соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму, или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения в анализе используются секвенирование нового поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой одобренный регуляторным органом анализ, например, одобренный FDA набор. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для применения при лечении рака у пациента детского возраста, нуждающегося в этом, или у пациента детского возраста, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. Также в данном документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для изготовления лекарственного

препарата для лечения рака у пациента детского возраста, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак, например, RET-ассоциированный рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения у пациента детского возраста выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак с помощью применения одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у пациента детского возраста или в образце биопсии от пациента детского
10 возраста. В некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированный рак включает те виды рака, которые описаны в данном документе и известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, у пациента был выявлен или диагностирован
15 рак с нарушением регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, у пациента наблюдается опухоль, которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из
20 перечисленных. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, пациент может представлять собой пациента с опухолью (опухольями), которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из
25 перечисленных. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, пациент может представлять собой пациента, опухоли которого имеют нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. В некоторых вариантах осуществления
30 любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, у пациента подозревают RET-ассоциированный рак (например, рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET). В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: а) обнаружение

нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня
любого из перечисленного в образце, полученном от пациента; и b) введение терапевтически
эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой
соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например,
5 любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых
вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или
экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного включает один или более
слитых белков. Неограничивающие примеры слитых белков гена RET описаны в Таблице 1.
В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок представляет собой KIF5B-
10 RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET,
киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного
включает одну или более точечных мутаций/вставок/делеций в белках киназах RET.
Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET
представлены в Таблицах 2 и 2a. В некоторых вариантах осуществления изобретения
15 точечные мутации/вставки/делеции белка киназы RET выбраны из группы, состоящей из
M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S и G810R. В некоторых вариантах
осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии,
или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций
устойчивости к ингибитору RET. Неограничивающие примеры мутаций устойчивости к
20 ингибитору RET описаны в Таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления
изобретения мутация устойчивости к ингибитору RET представляет собой V804M. В
некоторых вариантах осуществления изобретения мутация устойчивости к ингибитору RET
представляет собой G810S. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация
устойчивости к ингибитору RET представляет собой G810R. В некоторых вариантах
25 осуществления изобретения рак с нарушением регуляции гена RET, киназы RET, или
экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных определяют с
применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например
одобренного FDA. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль, которая
является положительной в отношении нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или
30 экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, представляет собой
опухоль, положительную в отношении одной или более мутаций устойчивости к ингибитору
RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль с нарушением регуляции

гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных определяют с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, пациент имеет запись в медицинской карте, указывающую, что пациент имеет опухоль с нарушением регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, опухоль, имеющую одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения запись в медицинской карте указывает, что пациента следует лечить одним или более из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения рак с нарушением регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных представляет собой рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак с нарушением регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных определяют с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль, которая является положительной в отношении нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, представляет собой опухоль, положительную в отношении одной или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль с нарушением регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных определяют с применением анализа или набора, одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA.

Также в данном изобретении предложены способы лечения пациента, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) пациенту, имеющему запись в медицинской карте, которая указывает, что пациент имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии,

или активности, или уровня любого из перечисленных. Также в данном изобретении предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для производства лекарственного препарата для лечения RET-ассоциированного рака у пациента, имеющего запись в медицинской карте, которая указывает, что пациент имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. Некоторые варианты осуществления этих способов и вариантов применения могут дополнительно включать: стадию выполнения анализа (например, анализа *in vitro*) в образце, полученном от пациента, чтобы определить, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, и запись информации в медицинской карте пациента (например, на машиночитаемый носитель) о том, что у пациента было выявлено нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой *in vitro* анализ. Например, анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой набор, одобренный регуляторным органом, например одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложен способ лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает выполнение анализа в образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект нарушение регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или уровня любого из перечисленных. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способ также включает введение субъекту, у которого определено нарушение регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном

документе твердых или жидких составов). В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, белка киназы RET, или экспрессии, или активности любого из перечисленных представляет собой генную или хромосомную транслокацию, которая приводит к экспрессии слитого белка RET (например, любого из
5 слитых белков RET, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения слияние RET может быть выбрано из слияния KIF5B-RET и слияния CCDC6-RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции в гене RET, белке киназе RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET (например, любую из
10 одной или более точечных мутаций RET, описанных в данном документе). Одна или более точечных мутаций в гене RET могут привести, например, к трансляции белка RET, содержащего одну или более из следующих замен аминокислот: M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S и G810R. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции в гене RET, белке киназе RET, или экспрессии, или активности, или
15 уровня любого из перечисленных представляет собой одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET (например, любую комбинацию одной или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, описанных в данном документе). Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET или применение иммунотерапии).

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, демонстрируют проникание в мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и ингибировать киназу RET в мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, способны
25 преодолевать гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента с раком (например, RET-ассоциированным раком, таким как RET-ассоциированный рак мозга или ЦНС) может включать введение (например, пероральное введение) соединения пациенту. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, эффективны при лечении
30 первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, соединения могут быть использованы при лечении одной или более глиом, таких как глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитомы,

олигодендроглиомы, эпендимомы и смешанные глиомы, менингиом, медуллобластом, ганглиоглиом, шванном (неврилеммом) и краниофарингиом (см., например, опухоли, перечисленные в Louis, D.N. *et al. Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)). В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациента ранее лечили другим противораковым агентом, например другим ингибитором RET (например, соединением, которое не является соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из описанных в данном документе твердых или жидких составов)) или мультикиназным ингибитором. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациента ранее лечили другим противораковым агентом, например другим ингибитором RET (например, соединением, которое не является соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из описанных в данном документе твердых или жидких составов)) или мультикиназным ингибитором.

В данном изобретении также предложены способы (например, способы *in vitro*) выбора лечения для пациента, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты осуществления изобретения могут дополнительно включать введение выбранного лечения пациенту, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. Например, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Некоторые варианты осуществления изобретения могут дополнительно включать стадию выполнения анализа в образце, полученном от пациента, чтобы определить, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, и выявление и диагностирование пациента, который, как определено, имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, как пациента, имеющего RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления

изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированный рак у пациента был выявлен или диагностирован с помощью применения одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у пациента или в образце биопсии от пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированные раковые заболевания представляют собой рак, описанный в данном документе или известный в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой *in vitro* анализ. Например, анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой набор, одобренный регуляторным органом, например одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой биопсию жидкости.

Также в данном изобретении предложены способы выбора лечения для пациента, причем указанные способы включают стадию выполнения анализа в образце, полученном от пациента, чтобы определить, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET), и выявление или диагностирование пациента, который, как определено, имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, как пациента, имеющего RET-ассоциированный рак. Некоторые варианты осуществления изобретения дополнительно включают введение выбранного лечения пациенту, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. Например, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) пациенту, у которого выявлен или диагностирован RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой *in vitro* анализ. Например, анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой набор, одобренный регуляторным

органом, например одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой биопсию жидкости.

Также в данном изобретении предложены способы отбора пациента для лечения, причем указанные способы включают отбор, выявление или диагностирование пациента, имеющего RET-ассоциированный рак, и отбор пациента для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения выявление или диагностирование пациента, имеющего RET-ассоциированный рак, может включать стадию выполнения анализа в образце, полученном от пациента, чтобы определить, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, и выявление или диагностирование пациента, который, как определено, имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, как пациента, имеющего RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ отбора пациента для лечения можно применять в качестве части клинического исследования, которое включает применение различных способов лечения RET-связанного рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированный рак представляет собой рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой *in vitro* анализ. Например, анализ, в котором используется секвенирование нового поколения, иммуногистохимия или анализ FISH с зондом «break apart». В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой набор, одобренный регуляторным органом, например одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ представляет собой биопсию жидкости. В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или вариантов применения, описанных в данном документе, анализ, применяемый для определения того, имеет ли пациент нарушение регуляции гена RET или киназы RET, или экспрессии, или

активности, или уровня любого из перечисленных, используя образец от пациента, может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом «break apart», Саузерн-блоттинг, Вестерн-блоттинг, анализ FACS, Нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в режиме реального времени). Как хорошо известно в данной области техники, анализы, как правило, выполняют, например, с по меньшей мере одним меченым нуклеиновым зондом или по меньшей мере одним меченым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В анализе могут применяться другие способы детектирования, известные в данной области техники для детектирования нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровней любого из перечисленных (см., например, ссылки, процитированные в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец представляет собой биологический образец или образец биопсии (например, залитый парафином образец биопсии) от пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой пациента, у которого подозревают RET-ассоциированный рак, пациента, имеющего один или более симптомов RET-связанного рака, и/или пациента, который имеет повышенный риск развития RET-связанного рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть выявлено с применением биопсии жидкости (также может называться жидкостная биопсия или биопсия жидкой фазы). См., например, Karachialiou et al., “Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Способы биопсии жидкости можно применять для обнаружения общей опухолевой нагрузки и/или нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. Биопсии жидкости можно выполнять на биологических образцах, сравнительно легко полученных от субъекта (например, с помощью простого забора крови), и в целом они менее инвазивные, чем обычные способы, используемые для обнаружения опухолевой нагрузки и/или нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. В некоторых вариантах осуществления изобретения биопсии жидкости можно применять для обнаружения наличия

нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня
любого из перечисленных на более ранней стадии, чем с помощью обычных способов. В
некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец, который будет
использован в биопсии жидкости, может включать кровь, плазму, мочу, спинномозговую
5 жидкость, слюну, мокроту, бронхо-альвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость,
жидкость кисты, стул, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления
изобретения биопсию жидкости можно применять для детектирования циркулирующих
опухолевых клеток (ЦОК). В некоторых вариантах осуществления изобретения биопсию
жидкости можно применять для детектирования внеклеточной ДНК. В некоторых вариантах
10 осуществления изобретения внеклеточная ДНК, обнаруженная с помощью биопсии
жидкости, представляет собой циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК), происходящую
из опухолевых клеток. Анализ цоДНК (например, с помощью чувствительных методик
детектирования, таких как, но не ограничиваясь ими, секвенирование нового поколения
(NGS), обычная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ), можно применять для
15 выявления нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности,
или уровня любого из перечисленных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения цоДНК, происходящую из одного
гена, можно детектировать с применением биопсии жидкости. В некоторых вариантах
осуществления изобретения цоДНК, происходящую из множества генов (например, 2, 3, 4, 5,
20 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более, или
любого количества генов, которое находится в пределах указанных чисел), можно
детектировать с применением биопсии жидкости. В некоторых вариантах осуществления
изобретения цоДНК, происходящую из множества генов, можно детектировать с
применением любого из ряда коммерчески доступных тест-наборов (например, коммерчески
25 доступных тест-наборов, предназначенных для детектирования нарушения регуляции гена
RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных).
Биопсии жидкости можно применять для выявления нарушения регуляции гена RET, киназы
RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, включая, но не
ограничиваясь ими, точечные мутации или однонуклеотидные варианты (SNV), варианты с
30 различным числом копий (CNV), гибридные гены (например, транслокации или
перестройки), вставки, делеции или любую их комбинацию. В некоторых вариантах
осуществления изобретения биопсию жидкости можно применять для обнаружения мутации

зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления изобретения биопсию жидкости можно применять для обнаружения соматической мутации. В некоторых вариантах осуществления изобретения биопсию жидкости можно применять для детектирования первичной генетической мутации (например, первичной мутации или первичного слияния, которое связано с первоначальным развитием заболевания, например рака). В некоторых вариантах осуществления изобретения биопсию жидкости можно применять для обнаружения генетической мутации, которая развивается после развития первичной генетической мутации (например, мутация устойчивости, которая возникает в ответ на лечение, применяемое к субъекту). В некоторых вариантах осуществления изобретения нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, выявленное с применением биопсии жидкости, также есть в раковой клетке, которая присутствует у субъекта (например, в опухоли). В некоторых вариантах осуществления изобретения любой из типов нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных, описанных в данном документе, можно обнаружить с применением биопсии жидкости. В некоторых вариантах осуществления изобретения генетическую мутацию, выявленную с помощью биопсии жидкости, можно применять для выявления субъекта в качестве кандидата для конкретного лечения. Например, обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных у субъекта может указать на то, что субъект будет отвечать на лечение, которое включает введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Биопсии жидкости могут быть выполнены несколько раз во время постановки диагноза, во время наблюдения и/или во время лечения, чтобы определить один или более клинически целесообразных параметров, включая, но не ограничиваясь ими, прогрессирование заболевания, эффективность лечения или развитие мутаций устойчивости после применения лечения к субъекту. Например, первая биопсия жидкости может быть выполнена в первый момент времени, а вторая биопсия жидкости может быть выполнена во второй момент времени во время постановки диагноза, во время наблюдения и/или во время лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый момент времени может представлять собой момент времени до диагностирования заболевания у субъекта (например,

когда субъект здоров), и второй момент времени может представлять собой момент времени после того, как у субъекта развилось заболевание (например, второй момент времени можно применять, чтобы диагностировать заболевание у субъекта). В некоторых вариантах осуществления изобретения первый момент времени может представлять собой момент времени до диагностирования заболевания у субъекта (например, когда субъект здоров), после которого субъект находится под наблюдением, и второй момент времени может представлять собой момент времени после наблюдения за субъектом. В некоторых вариантах осуществления изобретения первый момент времени может представлять собой момент времени после диагностирования заболевания у субъекта, после чего субъект получает лечение, и второй момент времени может представлять собой момент времени после получения лечения; в таких случаях второй момент времени можно применять, чтобы оценить эффективность лечения (например, если относительное содержание генетической мутации (мутаций), обнаруженной в первый момент времени уменьшается, или она становится необнаружимой), или чтобы определить наличие мутации устойчивости, которая возникла в результате лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение, которое дают субъекту, может включать соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективность соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) может быть определена путем оценки аллельной частоты нарушения регуляции гена RET в сцДНК, полученной от пациента в различные моменты времени, например, сцДНК, полученной от пациента в первый момент времени, и сцДНК, полученной от пациента во второй момент времени, причем по меньшей мере одну дозу соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) вводят пациенту между первым и вторым моментами времени. Некоторые варианты осуществления этих способов могут дополнительно включать введение пациенту по меньшей мере одной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной

формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) между первым и вторым моментами времени. Например, снижение (например, снижение от 1 % до около 99 %, снижение от 1 % до около 95 %, снижение от 1 % до около 90 %, снижение от 1 % до около 85 %, снижение от 1 % до около 80 %, снижение от 1 % до около 75 %, снижение от 1 % до около 70 %, снижение от 1 % до около 65 %, снижение от 1 % до около 60 %, снижение от 1 % до около 55 %, снижение от 1 % до около 50 %, снижение от 1 % до около 45 %, снижение от 1 % до около 40 %, снижение от 1 % до около 35 %, снижение от 1 % до около 30 %, снижение от 1 % до около 25 %, снижение от 1 % до около 20 %, снижение от 1 % до около 15 %, снижение от 1 % до около 10 %, снижение от 1 % до около 5 %, снижение от около 5 % до около 99 %, снижение от около 10 % до около 99 %, снижение от около 15 % до около 99 %, снижение от около 20 % до около 99 %, снижение от около 25 % до около 99 %, снижение от около 30 % до около 99 %, снижение от около 35 % до около 99 %, снижение от около 40 % до около 99 %, снижение от около 45 % до около 99 %, снижение от около 50 % до около 99 %, снижение от около 55 % до около 99 %, снижение от около 60 % до около 99 %, снижение от около 65 % до около 99 %, снижение от около 70 % до около 99 %, снижение от около 75 % до около 95 %, снижение от около 80 % до около 99 %, снижение от около 90 % до около 99 %, снижение от около 95 % до около 99 %, снижение от около 5 % до около 10 %, снижение от около 5 % до около 25 %, снижение от около 10 % до около 30 %, снижение от около 20 % до около 40 %, снижение от около 25 % до около 50 %, снижение от около 35 % до около 55 %, снижение от около 40 % до около 60 %, снижение от около 50 % до около 75 %, снижение от около 60 % до около 80 % или снижение от около 65 % до около 85 %) аллельной частоты (АЧ) нарушения регуляции гена RET в сцДНК, полученной от пациента во второй момент времени, в сравнении с аллельной частотой (АЧ) нарушения регуляции гена RET в сцДНК, полученной от пациента в первый момент времени, указывает на то, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) обладали эффективностью у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения АЧ уменьшается настолько, что ее уровень ниже предела обнаружения оборудования. Альтернативно, увеличение аллельной частоты (АЧ) нарушения регуляции гена RET в сцДНК, полученной от пациента во второй момент времени, по сравнению с аллельной частотой (АЧ) нарушения регуляции гена RET в

сцДНК, полученной от пациента в первый момент времени, указывает на то, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) не были эффективными у субъекта (например, у субъекта развилась мутация устойчивости к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)). Некоторые варианты осуществления этих способов могут дополнительно включать введение дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), пациенту, для которого было установлено, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из описанных в данном документе твердых или жидких составов) являлись эффективными. Некоторые варианты осуществления этих способов могут дополнительно включать применение другого лечения (например, лечения, которое не включает введение соединения Формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии) пациенту, для которого установлено, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) не являлись эффективными.

В некоторых примерах этих способов разница во времени между первым и вторым моментами времени может составлять от около 1 дня до около 1 года, от около 1 дня до около 11 месяцев, от около 1 дня до около 10 месяцев, от около 1 дня до около 9 месяцев, от около 1 дня до около 8 месяцев, от около 1 дня до около 7 месяцев, от около 1 дня до около 6 месяцев, от около 1 дня до около 5 месяцев, от около 1 дня до около 4 месяцев, от около 1 дня до около 3 месяцев, от около 1 дня до около 10 недель, от около 1 дня до около 2 месяцев, от около 1 дня до около 6 недель, от около 1 дня до около 1 месяца, от около 1 дня до около 25 дней, от около 1 дня до около 20 дней, от около 1 дня до около 15 дней, от около 1 дня до

около 10 дней, от около 1 дня до около 5 дней, от около 2 дней до около 1 года, от около 5 дней до около 1 года, от около 10 дней до около 1 года, от около 15 дней до около 1 года, от около 20 дней до около 1 года, от около 25 дней до около 1 года, от около 1 месяца до около 1 года, от около 6 недель до около 1 года, от около 2 месяцев до около 1 года, от около 3
5 месяцев до около 1 года, от около 4 месяцев до около 1 года, от около 5 месяцев до около 1 года, от около 6 месяцев до около 1 года, от около 7 месяцев до около 1 года, от около 8 месяцев до около 1 года, от около 9 месяцев до около 1 года, от около 10 месяцев до около 1 года, от около 11 месяцев до около 1 года, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 5 дней до около 10 дней, от около 5 дня до около 20 дней, от около 10
10 дней до около 20 дней, от около 15 дней до около 1 месяца, от около 15 дней до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца, от около 2 недель до около 1 месяца, от около 1 месяца до около 3 месяцев, от около 3 месяцев до около 6 месяцев, от около 4 месяцев до около 6 месяцев, от около 5 месяцев до около 8 месяцев или от около 7 месяцев до около 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления этих способов пациент может быть ранее
15 идентифицирован как имеющий рак с нарушением регуляции гена RET (например, любым из описанных в данном документе примеров нарушения регуляции гена RET). В некоторых вариантах осуществления этих способов у пациента может быть ранее диагностирован любой из типов рака, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления этих способов пациент может иметь один или более метастазов (например, один или более
20 метастазов в головной мозг).

В некоторых из приведенных выше вариантов осуществления изобретения сцДНК содержит цоДНК, такую как цоДНК, ассоциированную с RET. Например, сцДНК представляет собой цоДНК, такую как цоДНК, ассоциированную с RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения установлено, что по меньшей мере некоторая часть
25 сцДНК является цоДНК, ассоциированной с RET, например, с помощью секвенирования или количественного определения установлено количество всей сцДНК, которое имеет слияние с RET и/или мутацию устойчивости RET.

В области медицинской онкологии обычной практикой является применение комбинации различных форм лечения для лечения каждого отдельного пациента,
30 страдающего от рака. В медицинской онкологии другой компонент (компоненты) такого комбинированного лечения или терапии в дополнение к композициям, представленным в данном изобретении, могут представлять собой, например, хирургическое вмешательство,

лучевую терапию и химиотерапевтические агенты, такие как другие ингибиторы киназ, ингибиторы путей передачи сигналов и/или моноклональные антитела. Например, хирургическое вмешательство может представлять собой открытую операцию или малоинвазивную операцию. Соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) также можно применять в качестве адъювантов для лечения рака, т.е. их можно применять в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии или терапевтическими агентами, например, с химиотерапевтическим агентом, который имеет аналогичный или другой механизм действия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из описанных в данном документе твердых или жидких составов) можно использовать до введения дополнительного терапевтического агента или дополнительной терапии. Например, пациенту, нуждающемуся в этом, может быть введена одна или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в течение некоторого периода времени, а затем осуществляют по меньшей мере частичную резекцию опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение с помощью одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) до по меньшей мере частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту, нуждающемуся в этом, может быть введена одна или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в течение некоторого периода времени и во время одного или более курсов лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение с помощью одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,

описанных в данном документе) уменьшает размер опухоли (например, опухолевую нагрузку) до одного или более курсов лучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент страдает от рака (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который является невосприимчивым к стандартной терапии, или она непереносима (например, введение химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор RET или мультикиназный ингибитор, иммунотерапия или лучевая терапия (например, радиоактивный йод)). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент страдает от рака (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который является невосприимчивым к предшествующей терапии, или она непереносима (например, введение химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор RET или мультикиназный ингибитор, иммунотерапия или лучевая терапия (например, радиоактивный йод)). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент страдает от рака (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который не имеет стандартной терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациента еще не подвергали воздействию ингибитора киназы RET. Например, пациента не подвергали лечению селективным ингибитором киназы RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациента подвергали воздействию ингибитора киназы RET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациента подвергали предшествующей терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от НМКРЛ (например, положительный по слиянию с RET НМКРЛ), получал лечение химиотерапией на основе платины, иммунотерапией PD-1/PDL1 или и тем, и тем до лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от рака щитовидной железы (например, положительный по слиянию с RET рак щитовидной железы), получал лечение одним или более из сорафениба, ленватиниба и радиоактивного йода до лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от колоректального рака (например, положительный по слиянию с RET

колоректальный рак), получал лечение химиотерапией на основе фторпиримидина без или с терапией, направленной против VEGF, или терапией, направленной против EGFR, до лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от рака поджелудочной железы (например, положительный по слиянию с RET рак поджелудочной железы), получал лечение одним или более из химиотерапии на основе фторпиримидина, химиотерапии на основе гемцитабина и химиотерапии S-1 до лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от рака молочной железы (например, положительный по слиянию с RET рак молочной железы), получал лечение одним или более из антрациклина, таксана, терапии, направленной на HER2, и гормональной терапии до лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от МТС (например, положительный по слиянию с RET МТС), получал лечение одним или более из кабоксантиниба или вандетаниба до лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления любых способов, описанных в данном документе, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из одного или более дополнительных видов терапии или терапевтических (например, химиотерапевтических) агентов.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие нацеленные на RET терапевтические агенты (т. е. первый или второй ингибитор

киназы RET), ингибиторы других киназ (например, нацеленные на рецепторные тирозинкиназы терапевтические агенты (например, ингибиторы Ttk или ингибиторы EGFR)), ингибиторы путей передачи сигналов, ингибиторы контрольных точек, модуляторы пути апоптоза (например, обатаклакс); цитотоксические химиотерапевтические средства, нацеленные на ангиогенез виды терапии, нацеленные на иммунную систему агенты, включая иммунотерапию, и лучевую терапию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения другое нацеленное на RET терапевтическое средство представляет собой мультикиназный ингибитор, проявляющий RET-ингибирующую активность. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический ингибитор, нацеленный на RET, является селективным по отношению к киназе RET. Иллюстративные ингибиторы киназы RET могут проявлять ингибирующую активность (IC₅₀) по отношению к киназе RET, составляющую менее около 1000 нМ, менее около 500 нМ, менее около 200 нМ, менее около 100 нМ, менее около 50 нМ, менее около 25 нМ, менее около 10 нМ или менее около 1 нМ, что измерено в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы киназы RET могут проявлять ингибирующую активность (IC₅₀) по отношению к киназе RET, составляющую менее около 25 нМ, менее около 10 нМ, менее около 5 нМ или менее около 1 нМ, что измерено в анализе, представленном в данном документе.

Неограничивающие примеры терапевтических агентов, нацеленных на RET, (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) включают алектиниб (9-этил-6,6-диметил-8-[4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-11-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил); амуватиниб (MP470, НРК56) (N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-4-[[1]бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карботиоамид); апатиниб (YN968D1) (N-[4-(1-цианоциклопентил)фенил-2-(4-пиколил)амино-3-никотинамида метансульфонат); кабозантиниб (Cometriq XL-184) (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); довитиниб (TKI258; GFKI-258; CHIR-258) ((3Z)-4-амино-5-фтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-илиден]хинолин-2-он); фамитиниб (5-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-3-метил-6,7-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиримидин-4-он); федратиниб (SAR302503, TG101348) (N-(2-метил-2-пропанил)-3-{{5-метил-2-({4-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}амино)-4-пиримидинил]амино}бензолсульфонамид); форетиниб (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) (N1'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(3-

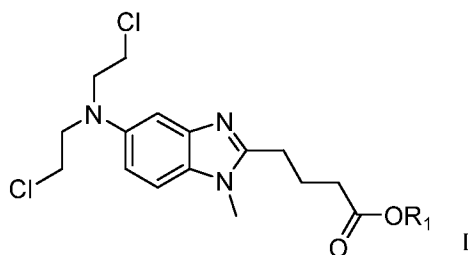
морфолинопропокси)-4-хинолил]окси]фенил]-N1-(4-фторофенил)циклопропан-1,1-
дикарбоксамида); фостамантиниб (R788) (2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он, 6-[[5-фтор-
2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил]амино]-2,2-диметил-4-
5 [(фосфоноокси)метил]-, натриевая соль (1:2)); илорасертиб (ABT-348) (1-(4-(4-амино-7-(1-(2-
гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-с]пиридин-3-ил)фенил)-3-(3-
фторфенил)мочевина); ленватиниб (E7080, ленвима) (4-[3-хлор-4-
(циклопропиламинокарбонил)аминофеноксид]-7-метокси-6-хинолинкарбоксамида); мотесаниб
(AMG 706) (N-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2-[(пиридин-4-
илметил)амино]пиридин-3-карбоксамида); нинтеданиб (3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-
10 ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметиленил]-6- метоксикарбонил-2-
индолинон); понатиниб (AP24534) (3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-
[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид); PP242 (TORKinib) (2-[4-
амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-1H-индол-5-ол); квизартиниб (1-
(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтоксид))бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-
15 ил)фенил)мочевина); регорфениб (BAU 73-4506, стиварга) (4-[4-({[4-хлор-3-
(трифторметил)фенил]карбамоил)амино]-3-фторфеноксид]-N-метилпиридин-2-карбоксамида
гидрат); RXDX-105 (SEP-32496, агеграфениб) (1-(3-((6,7-диметоксихиназолин-4-
ил)окси)фенил)-3-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан)-2-ил)изоксазол-3-ил)мочевина);
семаксаниб (SU5416) ((3Z)-3-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-1,3-дигидро-2H-
20 индол-2-он); ситраватиниб (MGCD516, MG516) (N-(3-фтор-4-{{2-(5-{{(2-
метоксиэтил)амино]метил}-2-пиридинил)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил}окси} фенил)-N'-(4-
фторфенил)-1,1-циклопропандикарбоксамида); сорафениб (BAU 43-9006) (4-[4-[[[4-хлор-3-
(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]феноксид]-N-метил-2-пиридинкарбоксамида);
вандетаниб (N-(4-бром-2-фторфенил)-6-метокси-7-[(1-метилпиперидин-4-
25 ил)метокси]хиназолин-4-амин); ваталаниб (PTK787, PTK/ZK, ZK222584) (N-(4-хлорфенил)-4-
(пиридин-4-илметил)фталазин-1-амин); AD-57 (N-[4-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-N'-[3-(трифторметил)фенил]мочевина); AD-80 (1-[4-
(4-амино-1-пропан-2-илпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-3-[2-фтор-5-
(трифторметил)фенил]мочевина); AD-81 (1-(4-(4-амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-
30 d]пиримидин-3-ил)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевина); ALW-II-41-27 (N-(5-
(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-2-метилфенил)-5-
(тиофен-2-ил)никотинамида); BPR1K871 (1-(3-хлорфенил)-3-(5-(2-((7-(3-

(диметиламино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)этил)тиазол-2-ил)мочевина); CLM3 (1-
фенэтил-N-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); EBI-907 (N-(2-хлор-3-(1-
циклопропил-8-метокси-3H-пиразоло[3,4-c]изохинолин-7-ил)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-
сульфонамид); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фенил]-
5 N'-[4-[[6-(метиламино)-4-пиримидинил]окси]фенил]мочевина); NVP-BBT594 (BBT594) (5-
((6-ацетамидопиримидин-4-ил)окси)-N- (4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-
(трифторметил)фенил)индолин-1-карбоксамид); PD173955 (6-(2,6-дихлорфенил)-8-метил-2-
(3-метилсульфаниланилино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он); PP2 (4-амино-5-(4-хлорфенил)-7-
(диметилэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин); PZ-1 (N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(5-(1-
10 метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид); RPI-1 (1,3-дигидро-5,6-
диметокси-3-[(4-гидроксифенил)метилен]-H-индол-2-он; (3E)-3-[(4-
гидроксифенил)метилен]-5,6-диметокси-1H-индол-2-он); SGI-7079 (3-[2-[[3-фтор-4-(4-
метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-
бензолацетонитрил); SPP86 (1-изопропил-3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-
15 амин); SU4984 (4-[4-[(E)-(2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]фенил]пиперазин-1-
карбальдегид); сунитиниб (SU11248) (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-
индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоновая кислота); TG101209 (N-трет-
бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-
иламино)бензолсульфонамид); витаферин А ((4 β ,5 β ,6 β ,22R)-4,27-дигидрокси-5,6:22,26-
20 диэпоксиэргоста-2,24-диен-1,26-дион); XL-999 ((Z)-5-((1-этилпиперидин-4-ил)амино)-3-((3-
фторфенил)(5-метил-1H-имидазол-2-ил)метилен)индолин-2-он); BPR1J373 (производное 5-
фенилтиазол-2-иламинпиримидина); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-
3-(2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)винил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-
(трифторметил)фенил)-4-метилбензамид); SW-01 (циклобензаприна гидрохлорид); XMD15-
25 44 (N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(пиридин-3-
илэтинил)бензамид (получаемый из структуры)); Y078-DM1 (конъюгат антитело-
лекарственное средство, состоящий из антитела RET (Y078), связанного с производным
цитотоксического агента майтанзина); Y078-DM4 (конъюгат антитело-лекарственное
средство, состоящий из антитела RET (Y078), связанного с производным цитотоксического
30 агента майтанзина); ITRI-305 (DON5TB, DIB003599); BLU-667 (((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-
1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-
ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид); BLU6864; DS-5010; GSK3179106;

GSK3352589; NMS-E668; и TAS0286/HM05.

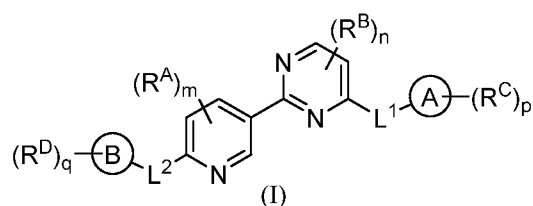
Дополнительные примеры терапевтических средств, нацеленных на RET, (например, первый ингибитор киназы RET или второй ингибитор киназы RET) включают 5-амино-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид; 3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин; 3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилфенол; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)фенил)ацетамид; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илокси)фенил)ацетамид; N-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N'-(4' -[(2"-бензамидо)пиридин-4"-иламино]фенил) мочевины; 2-амино-6-{[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]сульфанил}-4-(3-тиенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил; и 3-арилуреидобензилиден-индолин-2-оны.

Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в патентах США № 9150517 и 9149464, а также международной публикации № WO 2014075035, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение формулы I:



где R₁ представляет собой C₆-C₂₄алкил или полиэтиленгликоль; или его форму фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой додециловый эфир 4-{5-[бис(хлорэтил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил}масляной кислоты.

Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в международной публикации № WO 2016127074, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, где:



где кольца А и В, каждое независимо, выбраны из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила;

каждый L^1 и L^2 независимо выбран из связи, -(C1-C6 алкилен)-, -(C2-C6 алкенилен)-, -(C2-C6 алкинилен)-, -(C1-C6 галогеналкилен)-, -(C1-C6 гетероалкилен)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -S(O)₂-, -N(R¹)-, -O-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-O-, -N(R¹)-C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -(C1-C6 алкилен)-N(R¹)-, -N(R¹)-(C1-C6 алкилен)-, -N(R¹)-C(O)-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-N(R¹)-C(O)-, -C(O)-N(R¹)-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-C(O)-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-, -S(O)₂-N(R¹)-, -N(R¹)-S(O)₂-(C1-C6 алкилен)- и -S(O)₂-N(R¹)-(C1-C6 алкилен)-; причем каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, галогеналкилен и гетероалкилен независимо замещен 0-5 заместителями R¹;

каждый R^A и R^B независимо выбран из C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, галогена, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила, C1-C6 гетероалкила и -N(R¹)(R¹); причем каждый алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксиалкил и гидроксиалкил независимо замещен 0-5 заместителями R^a;

каждый R^C и R^D независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C1-C6 алкокси, галогена, C1-C6 гетероалкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 гидроксиалкила, циклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, нитро, циано, -C(O)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)OR¹, -(C1-C6 алкилен)-C(O)R¹, -SR¹, -S(O)₂R¹, -S(O)₂-N(R¹)(R¹), -(C1-C6 алкилен)-S(O)₂R¹, -(C1-C6 алкилен)-S(O)₂-N(R¹)(R¹), -N(R¹)(R¹)-C(O)-N(R¹)(R¹)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)-C(O)OR¹, -(C1-C6 алкилен)-N(R¹)-C(O)R¹, -N(R¹)S(O)₂R¹ и -P(O)(R¹)(R¹); причем каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гетероалкила, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, аралкила, гетероциклила и гетероциклилалкила независимо замещен 0-5 заместителями R^a; или 2 R^C или 2 R^D вместе с атомом (атомами) углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, независимо замещенное 0-5 заместителями R^a;

каждый R¹ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, тиола, C1-C6 алкила, C1-C6 тиаалкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила, C1-

С6 гетероалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, причем каждый из алкила, тиалкила, алкокси, галогеналкила, гидроксиалкила, гетероалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила независимо замещен 0-5 заместителями R^b, или 2 R¹ вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, независимо замещенное 0-5 заместителями R^b;

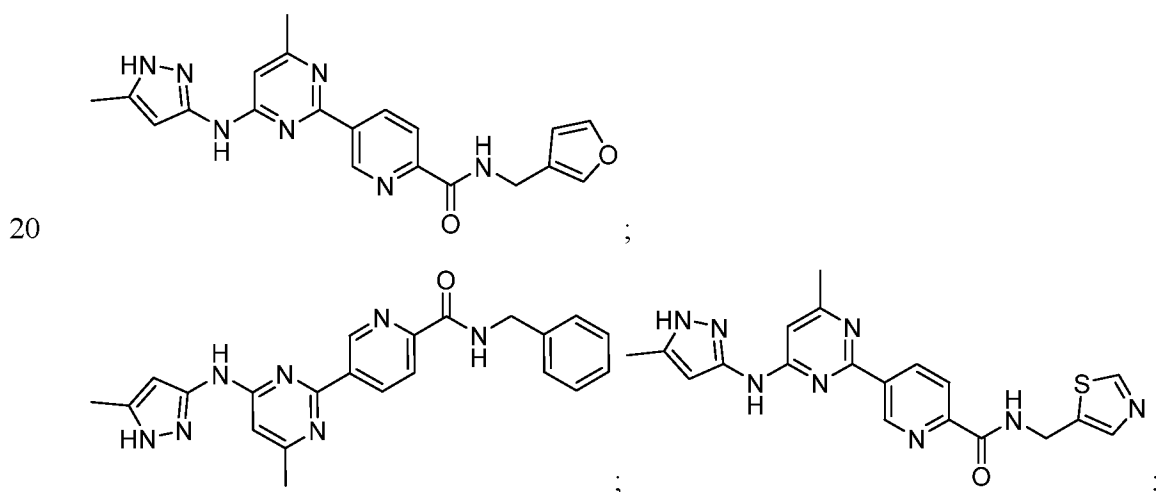
каждый R^a и R^b независимо представляет собой C1-C6 алкил, галоген, гидроксил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 гетероалкил, C1-C6 гидроксилалкил, C1-C6 алкокси, циклоалкил, гетероциклил или циано, причем каждый из алкила, галогеналкила, гетероалкила, гидроксиалкила, алкокси, циклоалкила и гетероциклила независимо замещен 0-5 заместителями R¹;

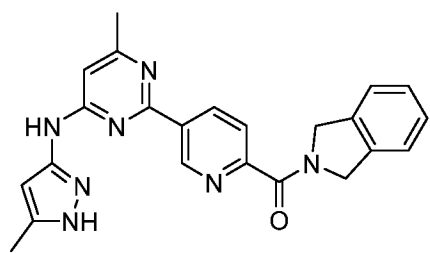
каждый R¹ представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 гетероалкил, галоген, гидроксил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 гидроксилалкил, циклоалкил или циано; или 2 R¹ вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

m равен 0, 1, 2 или 3;

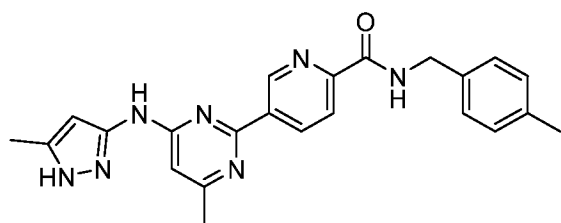
n равен 0, 1 или 2; и

r и q, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3 или 4. Например, ингибитор RET может быть выбран из группы, состоящей из:

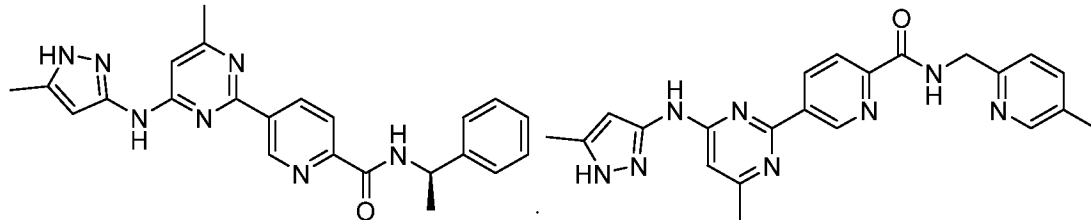




;

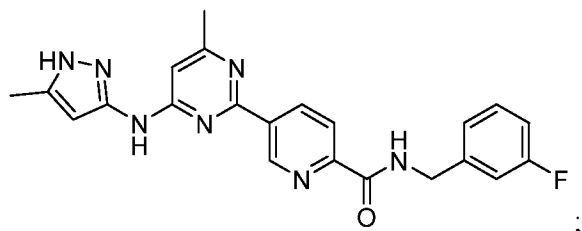


;

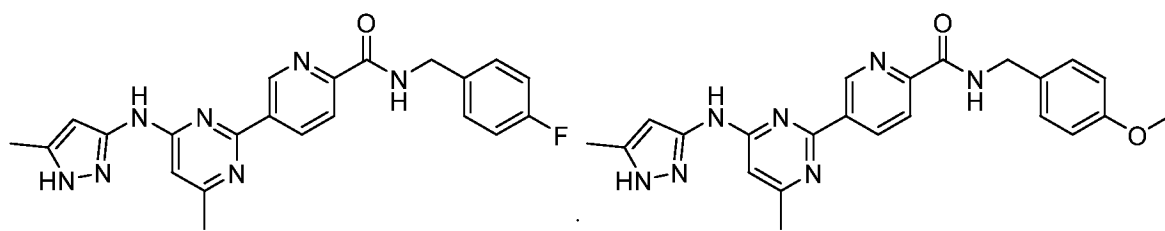


;

;

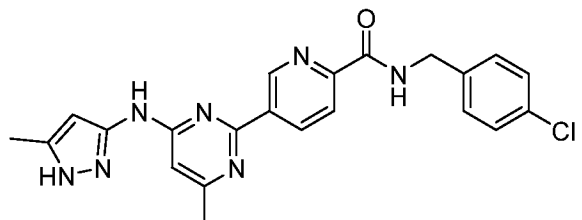


;

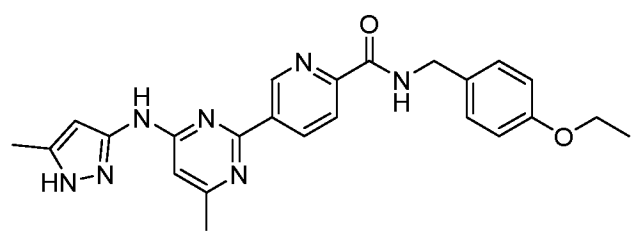


;

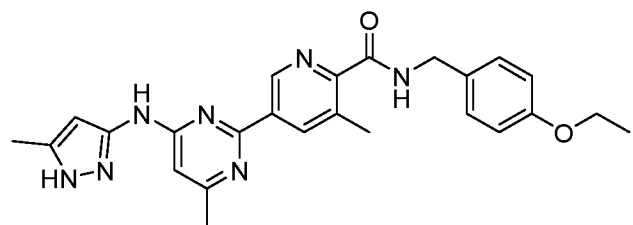
;



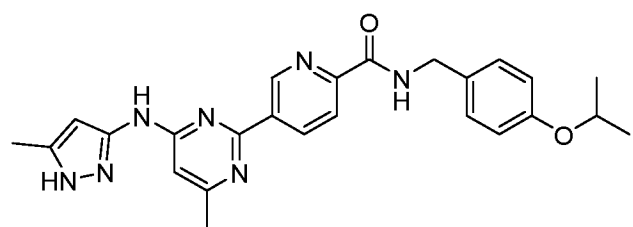
;



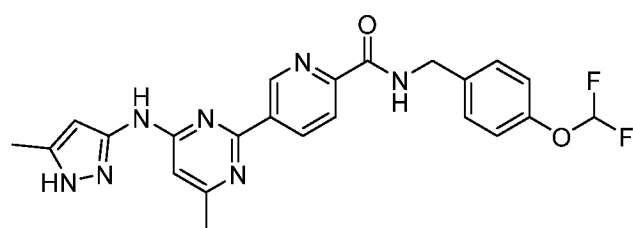
;



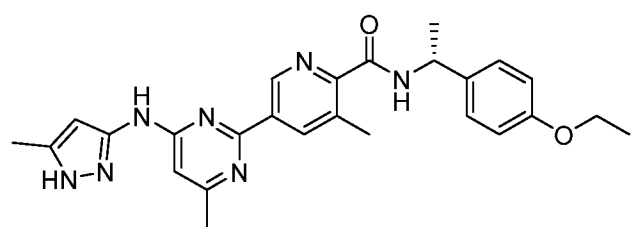
;



;

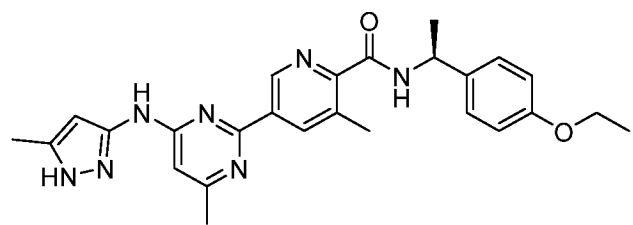


;

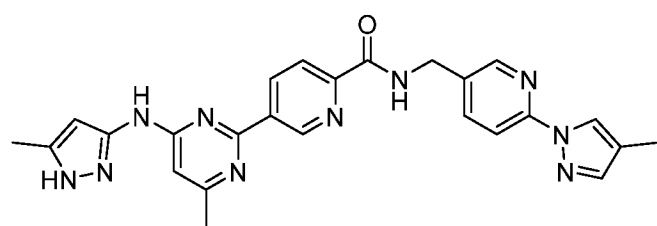


5

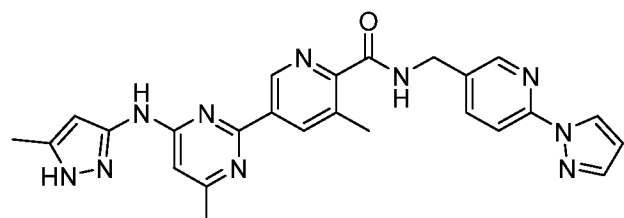
;



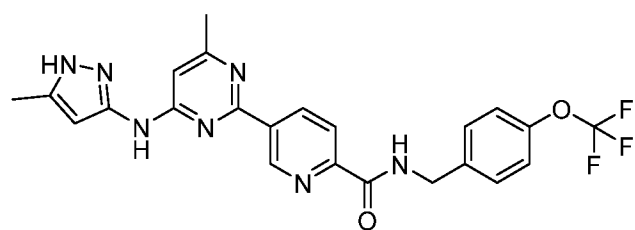
;



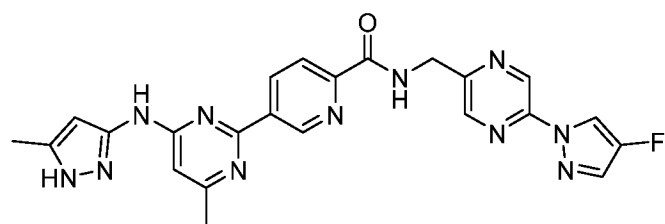
;



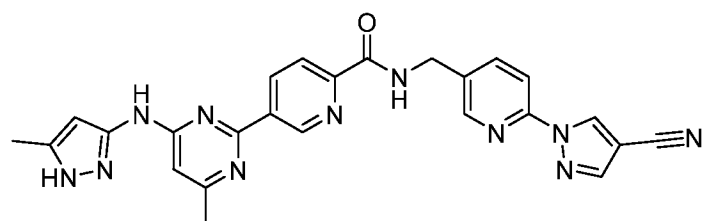
;



;

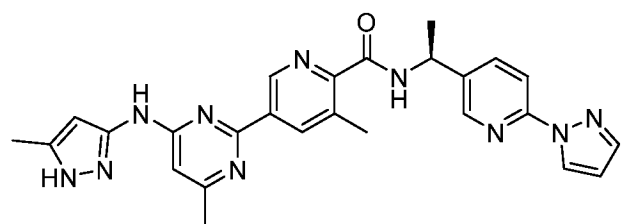


;

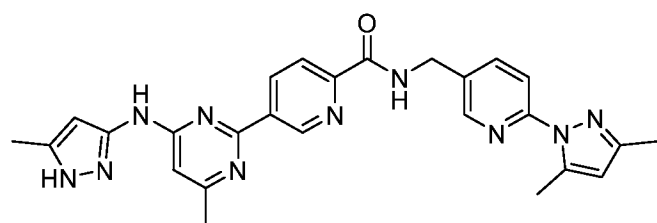


;

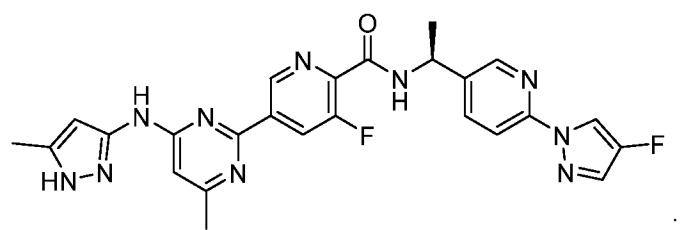
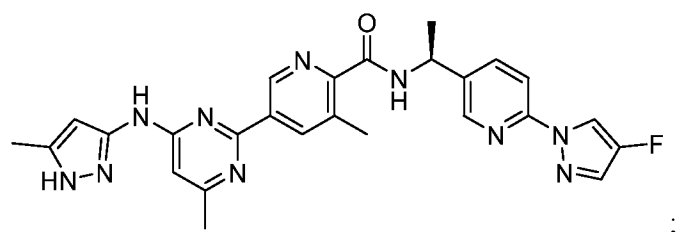
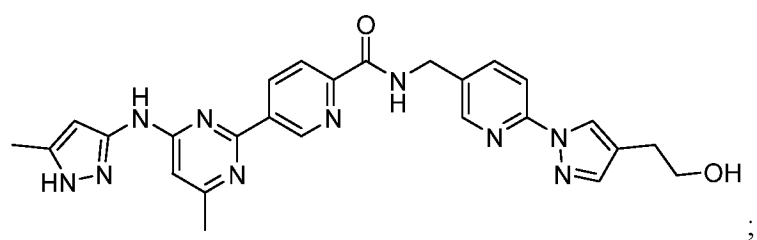
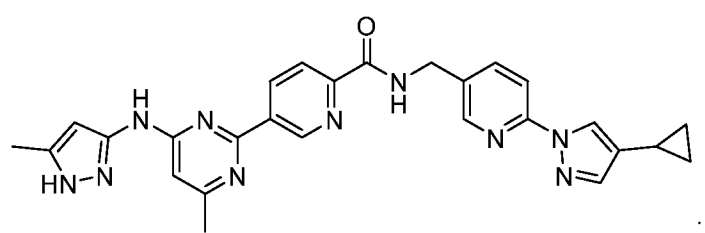
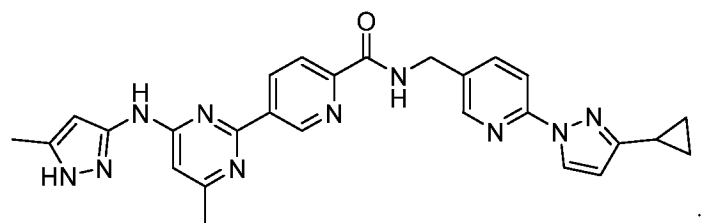
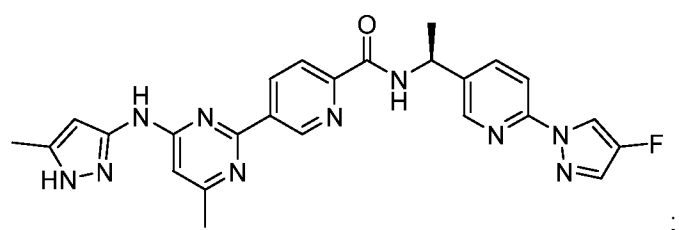
5

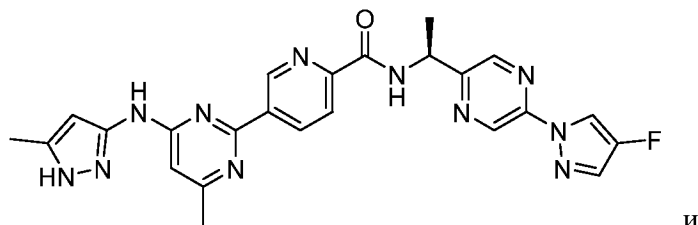
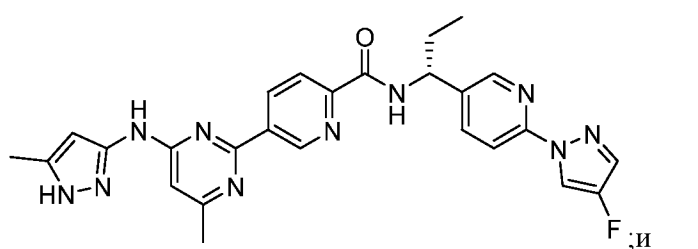
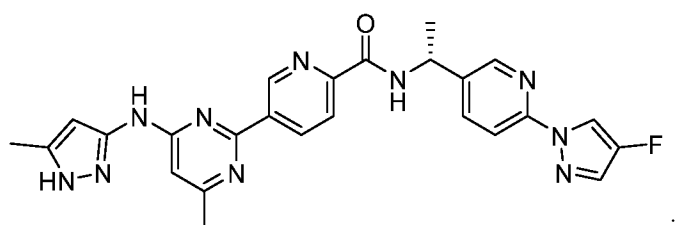
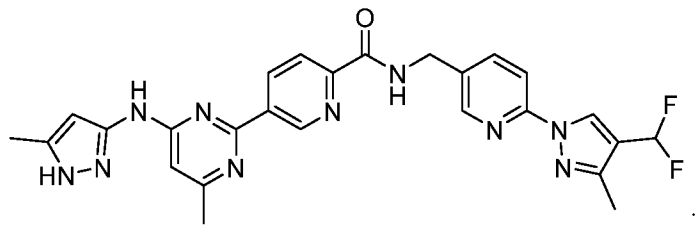
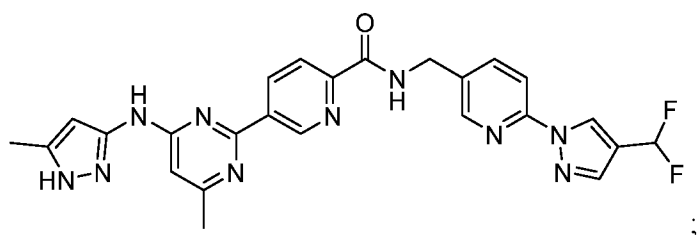


;



;

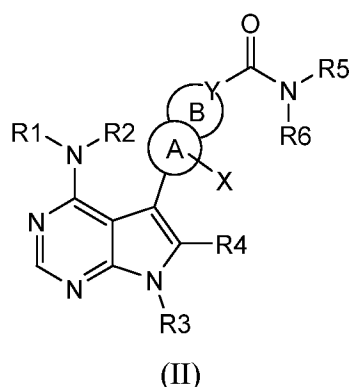




5 , или их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в международной публикации № WO 2016075224, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

10



R1 и R2 независимо представляют собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила и COR', где R' представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆) алкила и (C₃-C₆) циклоалкила;

R3 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₃-C₆) циклоалкила, арила, гетероарила и 3-7-членного гетероциклического кольца;

R4 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила, арила, гетероарила или гетероциклила;

A представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или фенильное кольцо;

B представляет собой 5- или 6-членное кольцо, выбранное из гетероарила, (C₅-C₆) циклоалкильного и гетероциклического кольца или фенильного кольца; причем кольцо A и кольцо B конденсированы с образованием бициклической системы, содержащей 6-членное ароматическое или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, конденсированное с 6-членным ароматическим или 5-6-членным гетероароматическим, (C₅-C₆) циклоалкильным или гетероциклическим кольцом;

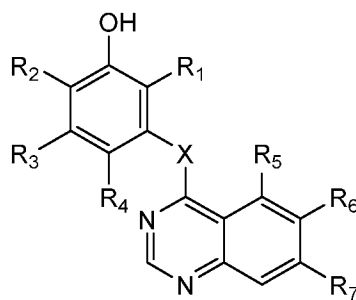
Y представляет собой углерод или азот;

X представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆) алкила и (C₁-C₆) алкоксила; и

R5 и R6 независимо представляют собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C₁-C₆) алкила, (C₃-C₆) циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые

описаны в международной публикации № WO 2015079251, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:



(III)

X представляет собой NH, NR_x, O или S, где R_x представляет собой (1-3C)алкил;

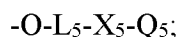
R₁ выбран из галогена (например, фтора, хлора или брома), трифторметила, (1-4C)алкила (например, метила), (1-4C)алкокси или (3-6C)циклоалкила, где алкильная, алкокси или циклоалкильная группа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R₂ выбран из водорода, галогена (например, фтора, хлора или брома), гидроксила, циано, трифторметила, трифторметокси, (1-6C)алкила (например, метила), (3-8C)циклоалкила или (1-4C)алкокси (например, OMe), причем алкильная, циклоалкильная или алкокси группа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R₃ выбран из водорода, галогена (например, фтора, хлора или брома), гидроксила, циано, трифторметила, трифторметокси, (1-6C)алкила (например, метила), (3-8C)циклоалкила или (1-4C)алкокси (например, OMe), причем алкильная, циклоалкильная или алкоксигруппа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R₄ выбран из водорода, галогена (например, фтора, хлора или брома), гидроксила, циано, трифторметила, трифторметокси, (1-6C)алкила (например, метила), (3-8C)циклоалкила или (1-4C)алкокси (например, OMe), причем алкильная, циклоалкильная или алкоксигруппа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R₅ выбран из водорода или группы, определяемой формулой:



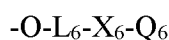
где

L₅ отсутствует или представляет собой неразветвленный или разветвленный (1-4C)алкилен;

X₅ отсутствует или представляет собой -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -CH(QR_{5L})-, -N(R^j)-, -N(R_{5L})-C(O)-, -N(R_{5L})-C(O)O-, -C(O)-N(R_{5L})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R_{5L})- или -N(R_{5L})SO₂-, где R_{5L} выбран из водорода или метила; и

Q₅ представляет собой (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-4C)алкил, арил, арил-(1-4C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-4C)алкил, гетероциклил или гетероциклил-(1-4C)алкил;

R₆ выбран из водорода или группы, определяемой формулой:



где

L₆ отсутствует или является неразветвленным или разветвленным (1-4C)алкиленом;

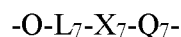
X₆ отсутствует или выбран из -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH(OR_{6L})-, -N(R_{6L}), -N(R_{6L})-C(O)-, -N(R_{6L})-C(O)O-, -C(O)-N(R_{6L})-, -S-, -SO-, -SO₂-, -S(O)₂N(R_{6L})- или -N(R_{6L})SO₂-, где R_{6L} выбран из водорода или (1-3C)алкила;

Q₆ представляет собой водород, (1-8C)алкил, (2-8C)алкенил, (2-8C)алкинил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-6C)алкил, арил, арил-(1-6C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкил, гетероциклил, гетероциклил-(1-6C)алкил,

или Q₆ и R_{6L} связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют гетероциклическое кольцо;

где R₆ необязательно замещен (например, замещен на L₆ и/или Q₆) одним или более (1-6C)алкилами, (1-6C)алканоилами, OR_{6X}, SR_{6X}, S(O)R_{6X}, S(O)₂R_{6X}, C(O)OR_{6X} или C(O)NR_{6X}R'_{6X}, где R_{6X} и R'_{6X} независимо представляют собой водород, (1-8C)алкил, или R_{6X} и R'_{6X} связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют гетероциклическое кольцо; и

R₇ выбран из водорода, (1-6C)алкокси или группы, определяемой формулой:



где

L₇ отсутствует или представляет собой неразветвленный или разветвленный (1-4C)алкилен;

X_7 отсутствует или выбран из $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH(OR_{6L})-$, $-N(R_{7L})-$, $-N(R_{7L})-C(O)-$, $-N(R_{7L})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R_{7L})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R_{7L})-$ или $-N(R_{7L})SO_2-$, где R_{7L} выбран из водорода или (1-3C) алкила;

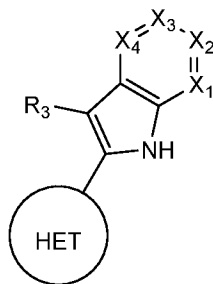
5 Q_7 представляет собой водород, (1-8C)алкил, (2-8C)алкенил, (2-8C)алкинил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-6C)алкил, арил, арил-(1-6C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкил, гетероциклил, гетероциклил-(1-6C)алкил,

или Q_7 и R_{7L} связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо;

10 где R_7 необязательно замещен (например, замещен на L_7 и/или Q_7) одним или более галогенами, гидроксилами, нитро, циано, (1-8C)алкилами, (1-8C)алканоилами, OR_{7X} , SR_{7X} , $S(O)R_{7X}$, $S(O)_2R_{7X}$, $C(O)OR_{7X}$ или $C(O)NR_{7X}R'_{7X}$, где R_{7X} и R'_{7X} независимо представляют собой водород, (1-8C)алкил, или R_{7X} и R'_{7X} связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо; или

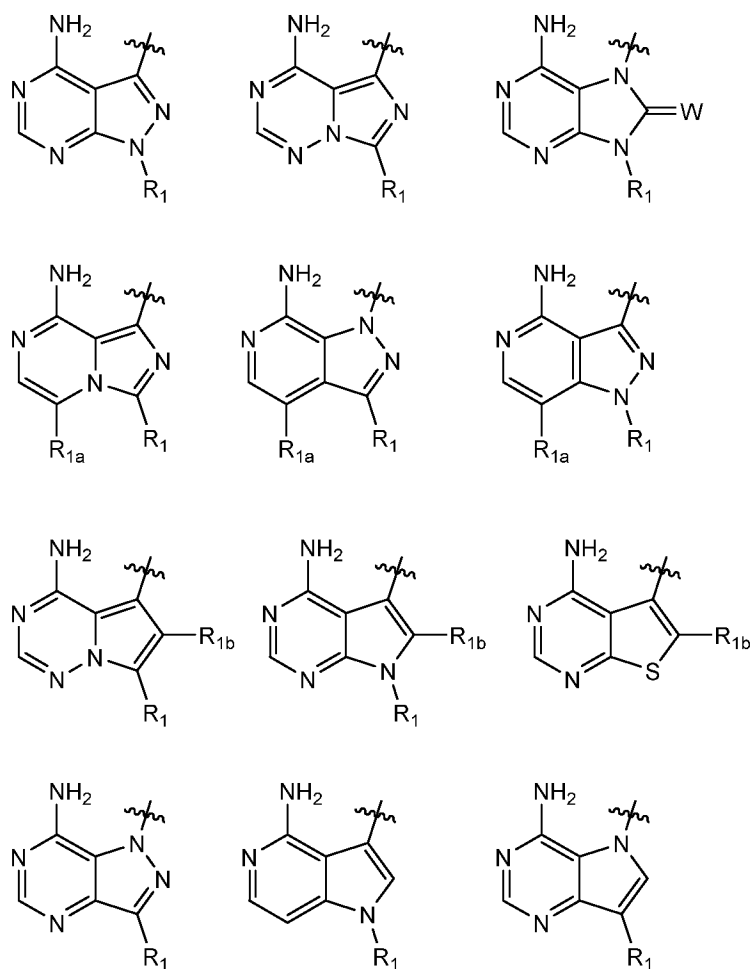
15 R_7 необязательно замещен одной или более группами, выбранными из оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)гидроксиалкила, $C(O)R_{7y}$ или $NR_{7y}R'_{7y}$, где R_{7y} и R'_{7y} независимо представляют собой водород или (1-8C)алкил.

20 Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в международной публикации № WO2017178845, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль, где:



(IV)

25 HET выбран из одного из следующих:



где обозначает точку присоединения;

R₁ выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы:

5

-L-Y-Q

где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

10 Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a) или N(R_a)SO₂, где R_a и R_b, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; причем

Q необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, независимо
выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси,
амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфамоида,
меркапто, уреидо, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c,
5 S(O)_pR_c (где p равен 0, 1 или 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c или (CH₂)_qNR_cR_d
(где q равен 1, 2 или 3); где R_c, R_d и R_e, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-
6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d связаны так, что вместе с атомом азота,
к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо,
которое необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из (1-
10 4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-
4C)алкиламино, амино, циано или гидроксид; или
Q необязательно замещен группой формулы:



где:

15 L₁ отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно
замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или
оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O),
C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)N(R_g), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f)
20 или N(R_f)SO₂, где R_f и R_g, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-
2C)алкила; и

W₁ представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-
8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W₁
необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из (1-
25 4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-
4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила,
сульфамоида, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-
6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_i)R_h,
N(R_i)C(O)R_h, S(O)_rR_h (где r равен 0, 1 или 2), SO₂N(R_i)R_h, N(R_i)SO₂R_h или
30 (CH₂)_sNR_iR_h (где s равен 1, 2 или 3); где R_h и R_i, каждый независимо, выбраны
из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

R_{1a} и R_{1b} , каждый, выбраны из H, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C) алкиламино, amino, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфамоида или меркапто;

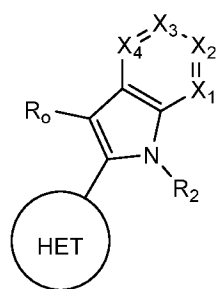
W выбран из O, S или NR_{W1} , где R_{W1} выбран из H или (1-2C)алкила;

5 X_1 , X_2 , X_3 и X_4 независимо выбраны из CH, CR_2 или N;

R_2 выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, нитро, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, (2-4C)алкинила, NR_jR_k , OR_j , $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $OC(O)R_j$, $C(O)N(R_k)R_j$, $N(R_k)C(O)R_j$, $N(R_k)C(O)N(R_j)$, $S(O)_{r_1}R_k$ (где r_1 равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_j)R_k$, $N(R_j)SO_2R_k$ или $(CH_2)_vNR_jR_k$ (где v равен 1, 2 или 3); где R_j и R_k , каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и при этом указанный (1-4C)алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, нитро, фенила, (2-4C)алкинила, $NR_{j1}R_{k1}$, OR_{j1} , $C(O)R_{j1}$, $C(O)OR_{j1}$, $OC(O)R_{j1}$, $C(O)N(R_{k1})R_{j1}$, $N(R_{k1})C(O)R_{j1}$, $S(O)_{r_2}R_{k1}$ (где r_2 равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{j1})R_{k1}$, $N(R_{j1})SO_2R_{k1}$ или $(CH_2)_{v1}NR_{j1}R_{k1}$ (где v_1 равен 1, 2 или 3); и где R_{j1} и R_{k1} , каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

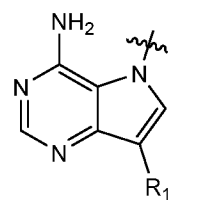
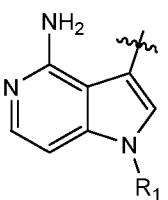
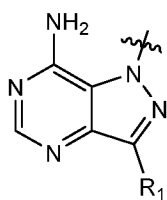
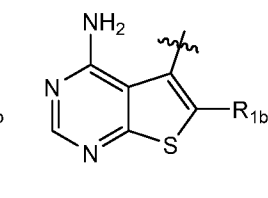
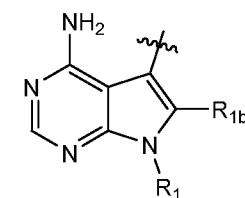
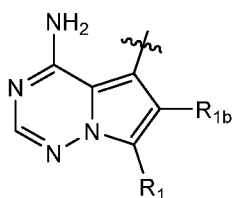
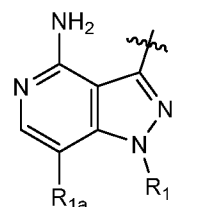
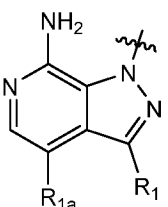
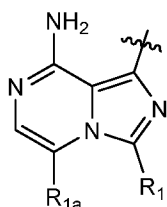
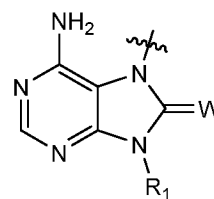
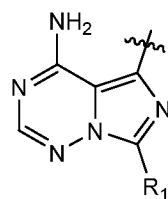
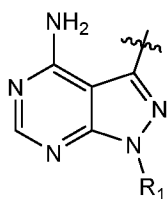
R_3 выбран из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, нитро, (2-4C)алкинила, NR_lR_m , OR_l , $C(O)R_l$, $C(O)OR_l$, $OC(O)R_l$, $C(O)N(R_m)R_l$, $N(R_m)C(O)R_l$ или $(CH_2)_yNR_lR_m$ (где y равен 1, 2 или 3); причем указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из amino, гидроксид, (1-2C)алкокси или галогена; и где R_l и R_m , каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила.

Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в международной публикации № WO2017178844, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль, где:




(V)

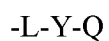
HET выбран из одного из следующих:



5

где  обозначает точку присоединения;

R₁ выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы:



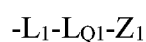
где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a) или N(R_a)SO₂, где R_a и R_b, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C) алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; причем Q необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто, уреидо, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_yR_c (где y равен 0, 1 или 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_d)(R_c)R_e или (CH₂)_zNR_cR_d (где z равен 1, 2 или 3); где R_c, R_d и R_e, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d могут быть связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано или гидроксила; или

Q необязательно замещен группой формулы:



где:

L₁ отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_g)C(O)N(R_f), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f) или N(R_f)SO₂, где R_f и R_g, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

Z₁ представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где

Z_1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамид, меркапто, уреид, арил, гетероарил, гетероцикл, (3-6C)циклоалкил, NR_hR_i , OR_h , $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_{y^a}R_h$ (где y^a равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_{z^a}NR_iR_h$ (где z^a равен 1, 2 или 3); где R_h и R_i , каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

5

R_{1a} и R_{1b} , каждый, выбраны из водорода, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамид или меркапто;

10

W выбран из O, S или NR_j , где R_j выбран из H или (1-2C)алкила;

X_1 и X_2 , каждый независимо, выбраны из N или CR_k ;

где

15

R_k выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, amino, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинил, $C(O)R_{k1}$, $C(O)OR_{k1}$, $OC(O)R_{k1}$, $C(O)N(R_{k2})R_{k1}$, $N(R_{k2})C(O)R_{k1}$, $S(O)_{y^b}R_{k1}$ (где y^b равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{k2})R_{k1}$, $N(R_{k2})SO_2R_{k1}$ или $(CH_2)_{z^b}NR_{k1}R_{k2}$ (где z^b равен 1, 2 или 3); причем указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из amino, гидроксид, (1-2C)алкокси или галогена; и

20

R_{k1} и R_{k2} , каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила;

X_3 выбран из N или CR_m ;

где

25

R_m выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, amino, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинил, $C(O)R_{m1}$, $C(O)OR_{m1}$, $OC(O)R_{m1}$, $C(O)N(R_{m2})R_{m1}$, $N(R_{m2})C(O)R_{m1}$, $S(O)_{y^c}R_{m1}$ (где y^c равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{m2})R_{m1}$, $N(R_{m2})SO_2R_{m1}$ или $(CH_2)_{z^c}NR_{m1}R_{m2}$ (где z^c равен 1, 2 или 3); причем указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из amino, гидроксид, (1-2C)алкокси или галогена; и

30

R_{m1} и R_{m2} , каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила;

R_o выбран из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, amino, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинил, $C(O)R_{o1}$, $C(O)OR_{o1}$, $OC(O)R_{o1}$, $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$,

$N(R_{02})C(O)R_{01}$, $S(O)_{y^d}R_{01}$ (где y^d равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{02})R_{01}$, $N(R_{02})SO_2R_{01}$ или $(CH_2)_{z^d}NR_{01}R_{02}$ (где z^d равен 1, 2 или 3); причем указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из amino, гидрокси, (1-2C)алкокси или галогена; и

5 R_{01} и R_{02} , каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила;

R_2 выбран из водорода, (1-4C)алкила или группы формулы:



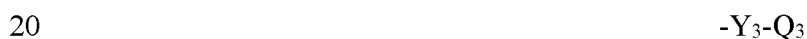
где:

10 L_2 отсутствует или представляет собой (1-3C) алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y_2 отсутствует или представляет собой $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_p)$, где R_p выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

15 Q_2 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл; причем Q_2 необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфоамила, NR_qR_r , OR_q , где R_q и R_r , каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

R_3 выбран из группы формулы:



где:

25 Y_3 представляет собой $C(O)$, $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, $C(O)O$, $OC(O)$, $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$, $SO_2N(R_y)$, $N(R_y)SO_2$, оксазолил, триазолил, оксадиазолил, тиазолил, имидазолил, тиадиазолил, пиридинил, пирозолил, пирролил или тетразолил, где R_y и R_{y1} независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

30 Q_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл; причем Q_3 необязательно дополнительно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфоамила, NR_zR_{aa} , OR_z , где R_z и R_{aa} , каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Q_3 необязательно замещен группой формулы:

-L₄-L_{Q4}-Z₄

где:

L₄ отсутствует или представляет собой (1-3C) алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

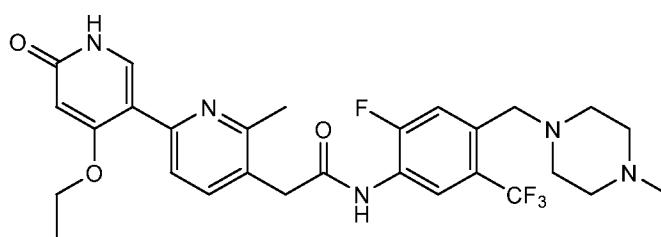
L_{Q4} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO₂, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O), N(R_{ac})C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O)O, OC(O)N(R_{ab}), S(O)₂N(R_{ab}) или N(R_{ab})SO₂, где R_{ab} и R_{ac}, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

Z₄ представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл, причем Z₄ необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_{ad}R_{ae}, OR_{ad}, C(O)R_{ad}, C(O)OR_{ad}, OC(O)R_{ad}, C(O)N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})C(O)R_{ad}, S(O)_{ye}R_{ad} (где y^e равен 0, 1 или 2), SO₂N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})SO₂R_{ad} или (CH₂)_{ze}NR_{ad}R_{ae} (где z^e равен 1, 2 или 3); где R_{ad} и R_{ae}, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

Q₃ и R_y связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид;

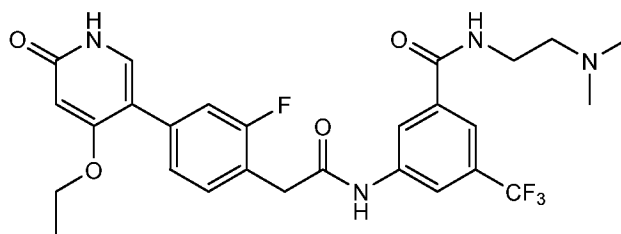
при условии, что только один или два из X₁, X₂ или X₃ могут представлять собой N.

Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в международной публикации № WO 2017145050, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другая RET имеет Формулу (VI) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль.

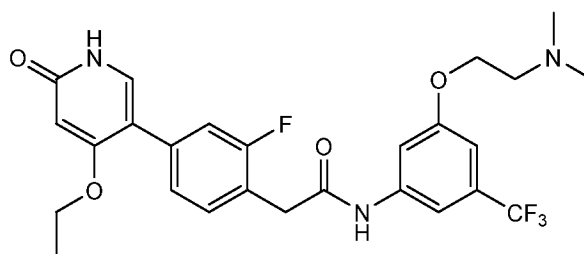


(VI)

5 Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают те, которые описаны в международной публикации № WO 2016038552, которая включена в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах осуществления изобретения другой RET имеет Формулу (VII) или Формулу (VIII) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль.



(VII)

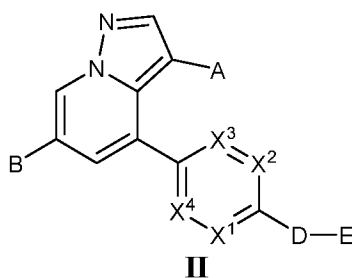


(VIII)

10
15
20 Другие терапевтические агенты включают в себя такие ингибиторы RET, как те, которые описаны, например, в патентах США № 10030005; 9738660; 9801880; 9682083; 9789100; 9550772; 9493455; 9758508; 9604980; 9321772; 9522910; 9669028; 9186318; 8933230; 9505784; 8754209; 8895744; 8629135; 8815906; 8354526; 8741849; 8461161; 8524709; 8129374; 8686005; 9006256; 8399442; 7795273; 7863288; 7465726; 8552002; 8067434; 8198298; 8106069; 6861509; 8299057; 9150517; 9149464; 8299057; и 7863288; публикациях США № 2018/0009818; 2018/0009817; 2017/0283404; 2017/0267661; 2017/0298074; 2017/0114032; 2016/0009709; 2015/0272958; 2015/0238477; 2015/0099721; 2014/0371219; 2014/0137274; 2013/0079343; 2012/0283261; 2012/0225057; 2012/0065233; 2013/0053370; 2012/0302567; 2011/0189167; 2016/0046636; 2013/0012703; 2011/0281841; 2011/0269739; 2012/0271048;

2012/0277424; 2011/0053934; 2011/0046370; 2010/0280012; 2012/0070410; 2010/0081675;
2010/0075916; 2011/0212053; 2009/0227556; 2009/0209496; 2009/0099167; 2010/0209488;
2009/0012045; 2013/0303518; 2008/0234267; 2008/0199426; 2010/0069395; 2009/0312321;
2010/0173954; 2011/0195072; 2010/0004239; 2007/0149523; 2017/0281632; 2017/0226100;
5 2017/0121312; 2017/0096425; 2017/0044106; 2015/0065468; 2009/0069360; 2008/0275054;
2007/0117800; 2008/0234284; 2008/0234276; 2009/0048249; 2010/0048540; 2008/0319005;
2009/0215761; 2008/0287427; 2006/0183900; 2005/0222171; 2005/0209195; 2008/0262021;
2008/0312192; 2009/0143399; 2009/0130229; 2007/0265274; 2004/0185547; и 2016/0176865; и
международных публикациях № WO 2018/149382; WO 2018/136796; WO 2017/079140; WO
10 2017/145050; WO 2017/097697; WO 2017/049462; WO 2017/043550; WO 2017/027883; WO
2017/013160; WO 2017/009644; WO 2016/168992; WO 2016/137060; WO 2016/127074; WO
2016/075224; WO 2016/038552; WO 2015/079251; WO 2014/086284; WO 2013/042137; WO
2013/036232; WO 2013/016720; WO 2012/053606; WO 2012/047017; WO 2007/109045; WO
2009/042646; WO 2009/023978; WO 2009/017838; WO 2017/178845; WO 2017/178844; WO
15 2017/146116; WO 2017/026718; WO 2016/096709; WO 2007/057397; WO 2007/057399; WO
2007/054357; WO 2006/130613; WO 2006/089298; WO 2005/070431; WO 2003/020698; WO
2001/062273; WO 2001/016169; WO 1997/044356; WO 2007/087245; WO 2005/044835; WO
2014/075035; и WO 2016/038519; и *J. Med. Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876, каждый из которых
включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение
Формулы II:



25 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X¹ представляет собой CH, CCH₃, CF, CCl или N;

X² представляет собой CH, CF или N;

X³ представляет собой CH, CF или N;

X⁴ представляет собой CH, CF или N;

где ноль, один или два из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

A представляет собой H, Cl, CN, Br, CH₃, CH₂CH₃ или циклопропил;

5 В представляет собой hetAr¹;

hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, причем указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксиг1-C6 алкила, фторг1-C6 алкила, дигфторг1-C6 алкила, трифторг1-C6 алкила, цианог1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)г1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)г1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)г1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)г1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO₂)г1-C6 алкила, hetCyc^a и 4-метоксибензила;

R^a и R^b независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

15 hetCyc^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевую гетероатом, выбранный из N и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено галогеном, C1-C6 алкилом, фторг1-C6 алкилом, дигфторг1-C6 алкилом, трифторг1-C6 алкилом, (C1-C6 алкокси)г1-C6 алкилом, ди(C1-C3 алкил)NCH₂C(=O), (C1-C6 алкокси)C(=O) или (C1-C6 алкокси)CH₂C(=O);

20 D представляет собой hetCyc¹, hetCyc², hetCyc³ или hetCyc⁹;

hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома, выбранных из N и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторг1-C3 алкила, дигфторг1-C3 алкила, трифторг1-C3 алкила и OH, или указанное гетероциклическое кольцо замещено C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксогруппой;

hetCyc² представляет собой 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом;

hetCyc³ представляет собой 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанное кольцо

необязательно замещено C1-C3 алкилом;

hetCyc⁹ представляет собой конденсированное 9-10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота и необязательно замещенное оксо;

E представляет собой

- 5 (a) водород,
(b) OH,
(c) R^aR^bN-, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил;
(d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
10 (e) гидроксис1-C6-алкил-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
(f) C1-C6 алкокси, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
(g) гидроксис(C1-C6 алкокси), необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
(h) (C1-C6 алкокси)гидроксис1-C6 алкил-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
15 (i) (C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
(j) (гидроксис C1-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,
(k) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,
(l) (C1-C6 алкокси)(C1-C6 алкил)C(=O)-,
20 (m) HC(=O)-,
(n) Cys¹,
(o) Cys¹C(=O)-,
(p) Cys¹(C1-C6 алкил)C(=O)-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена одной или несколькими группами, независимо выбранными из группы,
25 состоящей из OH, фтора, C1-C3 алкокси и R^cR^dN-, где R^c и R^d независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,
(q)hetCyc⁴,
(r)hetCyc⁴C(=O)-,
(s)hetCyc⁴(C1-C3 алкил)C(=O)-,
30 (t)(hetCyc⁴)C(=O)C1-C2 алкил-,
(u)hetCyc⁴C(=O)NH-,
(v) Ar²,

- (w) Ar²C(=O)-,
- (x) Ar²C1-C6 алкил-,
- (y) (Ar²)гидрокси C2-C6 алкил-,
- (z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, причем указанная алкильная часть необязательно
 5 замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей
 из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6
 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-
 C6 алкил, или R^e и R^f вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-
 членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный
 10 гетероатом в кольце, выбранный из N и O,
- (aa) hetAr²C(=O)-,
- (bb) (hetAr²)гидроксиC2-C6 алкил-,
- (cc) hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-, причем указанная алкильная часть необязательно
 15 замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей
 из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f
 независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с азотом, к
 которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо,
 необязательно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и
 O,
- (dd) R¹R²NC(=O)-,
- (ee) R¹R²N(C1-C3 алкил)C(=O)-, причем указанная алкильная часть необязательно
 20 замещена фенилом,
- (ff) R¹R²NC(=O)C1-C2 алкил-,
- (gg) R¹R²NC(=O)NH-,
- (hh) CH₃SO₂(C1-C6 алкил)C(=O)-,
- (ii) (C1-C6 алкил)SO₂-,
- (jj) (C3-C6 циклоалкил)CH₂SO₂-,
- (kk) hetCyc⁵-SO₂-,
- (ll) R⁴R⁵NSO₂-,
- (mm) R⁶C(=O)NH-,
- (nn) hetCyc⁶,
- (oo) hetAr²C1-C6 алкил-,

- (pp)(hetCyc⁴)C1-C6 алкил-,
 (qq) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
 (rr) (C3-C6 циклоалкокси)C1-C6 алкил-,
 (ss) (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил-, где указанный циклоалкил необязательно
 5 замещен 1-2 атомами фтора,
 (tt) (R^gR^hN)C1-C6 алкил-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6
 алкил,
 (uu) Ar²-O-,
 (vv)(C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкил-,
 10 (ww) (C1-C6 алкокси)C(=O)NHC1-C6 алкил-,
 (xx) (C3-C6 циклоалкокси)C(=O)-,
 (yy) (C3-C6 циклоалкил)SO₂-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен
 C1-C6 алкилом,
 (zz)Ar⁴CH₂OC(=O)-,
 15 (aaa) (N-(C1-C3 алкил)пиридинонил)C1-C3-алкил-, и
 (bbb) (Ar⁴SO₂)C1-C6 алкил-;

Cyc¹ представляет собой C3-C6 циклоалкил, причем (a) указанный циклоалкил
 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы,
 состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксигC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-
 20 C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенных 1-3 атомами фтора, или (b) указанный
 циклоалкил замещен фенилом, при этом указанный фенил необязательно замещен одним или
 более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3
 алкила, C1-C3 алкокси и CF, или (c) указанный циклоалкил замещен 5-6-членным
 гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных
 25 из N и O, причем указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено один или более
 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила,
 C1-C3 алкокси и CF₃;

Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более
 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила,
 30 C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), фторC1-C6 алкила,
 дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6-членного гетероциклического кольца,
 содержащего 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и RⁱR^jN-, где Rⁱ и

R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

hetAr² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксидC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN, OH и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой H или C1-C3 алкил;

hetCyc⁴ представляет собой (a) 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный атом S необязательно окислен до SO₂, (b) 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, (c) 6-12-членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно независимо замещенное 1-2 C1-C6 алкильными заместителями, или (d) 7-10-членное спироциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, при этом каждое из указанных гетероциклических колец необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкил)C(=O)-, 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и фенила, причем указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, C1-C6 алкила и C1-C6 алкокси;

hetCyc⁵ представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N;

hetCyc⁶ представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанное кольцо замещено оксо-группой, и при этом указанное кольцо дополнительно необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH и C1-C6 алкила;

R¹ представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил;

R² представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора),

(C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), Cус³, гидроксис1-с6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCус⁷, Ar³, Ar³C1-C3 алкил-, гидроксис1-с6 алкокси или (3-6C циклоалкил)CH₂O-;

5 Cус³ представляет собой 3-6-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C6 алкокси, OH и галогена;

10 hetCус⁷ представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, причем указанное кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом;

Ar³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

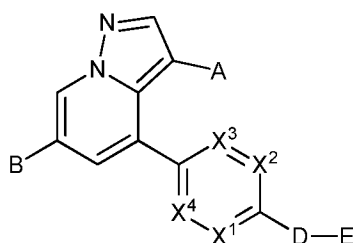
15 R⁶ представляет собой C1-C6 алкил, гидроксис1-с6 алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, фенил или hetCус⁸;

hetCус⁸ представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом; и

20 Ar⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы III:

25



III

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X¹ представляет собой СН или N;

X² представляет собой СН или N;

X³ представляет собой СН или N;

X⁴ представляет собой СН или N;

5 причем один или два из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

A представляет собой CN;

B представляет собой hetAr¹;

10 hetAr¹ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, причем указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксигруппы, фторированной C1-C6 алкила, дифторированной C1-C6 алкила, трифторированной C1-C6 алкила, цианогруппы, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH₂C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO₂)C1-C6 алкила и 4-метоксибензила;

15 R^a и R^b независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

D представляет собой hetCyc¹;

20 hetCyc¹ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторированной C1-C3 алкила, дифторированной C1-C3 алкила, трифторированной C1-C3 алкила и OH, или указанное гетероциклическое кольцо замещено C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксо-группой;

E представляет собой

(w) Ar²C(=O)-,

25 (x) Ar²C1-C6 алкил-,

(z) Ar²(C1-C3 алкил)C(=O)-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксигруппы, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом в кольце, выбранный из N и O,

(cc) hetAr²(C1-C3 алкил)C(=O)-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксис1-с6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

(dd)R¹R²NC(=O)-,

(oo)hetAr²C1-C6 алкил-,

10 Ar² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, CN, 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и RⁱR^jN-, где Rⁱ и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

15 hetAr² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксис1-с6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN, OH и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой H или C1-C3 алкил;

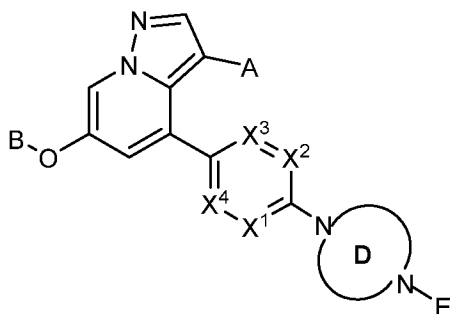
R¹ представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; и

25 R² представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксис1-с6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), гидроксис1-с6 алкокси или (3-6C циклоалкил)CH₂O.

30 В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-

(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение



Формулы IV:

20

IV

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF, CCH₃ или N, причем ноль, один или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, циклопропил, -CH₂CN или -CH(CN)CH₃;

25

B представляет собой

(a) водород,

- (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (c) гидроксис2-С6-алкил-, причем алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора или C3-С6 циклоалкилиденовым кольцом,
- (d) дигидроксис3-С6-алкил-, причем алкильная часть необязательно замещена C3-С6 циклоалкилиденовым кольцом,
- (e) (C1-С6 алкокси)C1-С6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (f) (R¹R²N)C1-С6 алкил-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена ОН, и где R¹ и R² независимо представляют собой Н или C1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);
- (g) hetAr¹C1-С3алкил-, где hetAr¹ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одним или более независимо выбранными C1-С6 алкильными заместителями;
- (h) (C3-С6 циклоалкил)C1-С3 алкил-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен ОН,
- (i)(hetCyc^a)C1-С3 алкил-,
- (j)hetCyc^a-,
- (k) C3-С6 циклоалкил-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен ОН,
- (l) (C1-С4-алкил)C(=O)O-C1-С6 алкил-, причем каждая из C1-С4 алкильных и C1-С6 алкильных частей необязательно и независимо замещена 1-3 атомами фтора, или
- (m) (R¹R²N)C(=O)C1-С6 алкил-, где R¹ и R² независимо представляют собой Н или C1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

hetCyc^a- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из ОН, C1-С6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксис1-С6 алкила-, C1-С6 алкокси, (C1-С6-алкил)C(=O)-, (C1-С6 алкокси)C1-С6 алкил- и фтора, или hetCyc^a замещен оксо;

кольцо D представляет собой (i) насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, (iii) насыщенное 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома

азота, или (iv) насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем каждое из указанных колец необязательно замещено (а) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, ОН, С1-С3 алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или С1-С3 алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) С3-С6 циклоалкилиденовым кольцом или (с) оксогруппой;

Е представляет собой

- (a) водород,
- (b) С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- 10 (c) (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- (d) (С1-С6 алкил)С(=О)-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора или заместителем R^gR^hN -, где R^g и R^h независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил,
- (e) (гидроксиС2-С6 алкил)С(=О)-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- 15 (f) (С1-С6 алкокси)С(=О)-,
- (g) (С3-С6 циклоалкил)С(=О)-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из С1-С6 алкила, С1-С6 алкокси, ОН и (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, или указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O,
- 20 (h) Ar^1 С1-С6 алкил-,
- (i) Ar^1 (С1-С6 алкил)С(=О)-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена ОН, гидроксиС1-С6 алкил-, С1-С6 алкокси, R^mR^n - или $R^mR^nN-CH_2$ -, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой Н или С1-С6 алкил,
- 25 (j) $hetAr^2$ С1-С6 алкил-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,
- (k) $hetAr^2$ (С1-С6 алкил)С(=О)-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена ОН, гидроксиС1-С6 алкил- или С1-С6 алкокси,
- (l) $hetAr^2$ С(=О)-,
- 30 (m) $hetCyc^1$ С(=О)-,
- (n) $hetCyc^1$ С1-С6 алкил-,
- (o) $R^3R^4NC(=O)$ -,

- (p)Ar¹N(R³)C(=O)-,
 (q)hetAr²N(R³)C(=O)-,
 (r) (C1-C6 алкил)SO₂-, причем алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,
 5 (s)Ar¹SO₂-,
 (t)hetAr²SO₂-,
 (u)N-(C1-C6 алкил)пиридинонил,
 (v)Ar¹C(=O)-;
 (w)Ar¹O-C(=O)-,
 10 (x) (C3-C6 циклоалкил)(C1-C6 алкил)C(=O)-,
 (y) (C3-C6 циклоалкил)(C1-C6 алкил)SO₂-, причем алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,
 (z)Ar¹(C1-C6 алкил)SO₂-,
 (aa)hetCyc¹-O-C(=O)-,
 15 (bb) hetCyc¹CH₂C(=O)-,
 (cc)hetAr², или
 (dd)C3-C6 циклоалкил;

Ar¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H, C1-C6 алкил, (R^pR^qN)C1-C6 алкокси-, где R^p и R^q независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и (hetAr^a) C1-C6 алкил-, где hetAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота в кольце, или Ar¹ представляет собой фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O;

hetAr² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота в кольце, причем hetAr² необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-

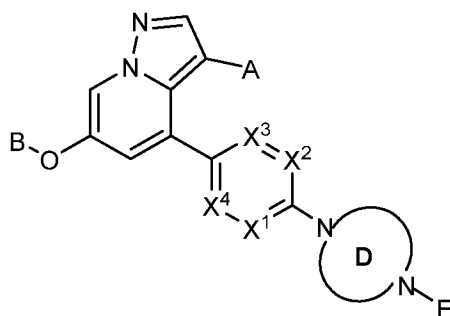
(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), $R^e R^f N$ -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, OH, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси- и C3-C6 циклоалкил;

5 $hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и галогена;

R^3 представляет собой H или C1-C6 алкил; и

R^4 представляет собой C1-C6 алкил.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы V:



15

V

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CH или N, причем ноль, один или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой CN;

20

B представляет собой

(b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(c) гидроксигидроксиC2-C6-алкил-, причем алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора или C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,

(e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

25

(f) $(R^1 R^2 N)$ C1-C6 алкил-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена OH, и где R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C1-C6 алкил (необязательно

замещенный 1-3 атомами фтора);

(g) $\text{hetAr}^1\text{C1-C3}$ алкил-, где hetAr^1 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями; или

(i) $(\text{hetCyc}^a)\text{C1-C3}$ алкил-,

hetCyc^a - представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксис1-C6 алкил-, C1-C6 алкокси, (C1-C6-алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- и фтора, или hetCyc^a замещен оксо;

Кольцо D представляет собой (i) насыщенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, или (ii) насыщенное 7-9-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота и необязательно содержащее третий кольцевой гетероатом, который представляет собой кислород, причем каждое из указанных колец необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C1-C3 алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C1-C3 алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом или (c) оксогруппой;

E представляет собой

(h) $\text{Ar}^1\text{C1-C6}$ алкил-,

(j) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6}$ алкил-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора, или

(l) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})$ -,

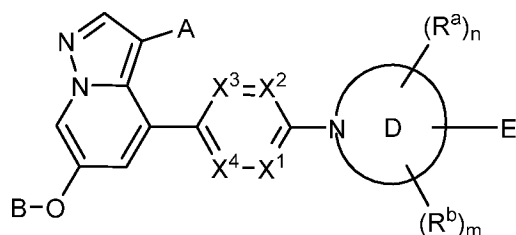
Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}$ -, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, $(\text{R}^p\text{R}^q\text{N})\text{C1-C6}$ алкокси-, где R^p и R^q независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и $(\text{hetAr}^a)\text{C1-C6}$ алкил-, где hetAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота в кольце, или Ar^1 представляет собой фенильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим 1-2 гетероатома

в кольце, независимо выбранных из N и O; и

hetAr² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 атома азота в кольце, где hetAr² необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, OH, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси- и C3-C6 циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение
Формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

5 X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CCH₃, CF или N, причем ноль, один или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой H, CN, Cl, метил, этил или циклопропил;

B представляет собой:

- (a) водород,
- (b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- 10 (c) гидроксис2-C6 алкил-, причем алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,
- (d) дигидроксис3-C6 алкил-, причем алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,
- (e) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,
- 15 (f) (R¹R²N)C1-C6 алкил, где R¹ и R² независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, (C1-C6-алкил)C(=O)- и (C1-C6-алкокси)C(=O)-;
- (g) hetAr¹C1-C3 алкил-, где hetAr¹ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и
- 20 необязательно замещен одним или более независимо выбранными C1-C6 алкильными заместителями;
- (h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-, причем указанный циклоалкил необязательно замещен OH,
- (i)(hetCyc^a)C1-C3 алкил-,
- 25 (j)hetCyc^a,
- (k) (R¹R²N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R¹ и R² независимо выбраны из H и C1-C6 алкила;
- (l) (R¹R²N)C(=O)-, где R¹ и R² независимо выбраны из H и C1-C6 алкила, или

(m) hetCyc^aC(=O)C1-C6 алкил-;

hetCyc^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2
кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним
или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно
5 замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, галогена, (C1-C6 алкил)C(=O)-, C1-
C6 алкокси, оксо и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

кольцо D представляет собой (i) насыщенное моноциклическое 4-7-членное
гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом в кольце, который представляет
10 собой азот, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее
один гетероатом в кольце, который представляет собой азот, или (iii) насыщенную 7-11-
членную гетероспироциклическую кольцевую систему, содержащую один гетероатом в
кольце, который представляет собой азот;

каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3
атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-;

15 R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) hetCyc^bCH₂-, (d)
RⁱR^jNC(=O)CH₂OCH₂-, где Rⁱ и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e)
R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH₂-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, причем указанная
алкильная часть необязательно замещена hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 алкокси- или R'R''N-, или
указанная алкильная часть необязательно замещена двумя заместителями, независимо
20 выбранными из R'R''N- и OH, где каждый R' и R'' независимо представляет собой водород или
C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси(CH₂)_n-, где n равен 0 или 1, и R' и R'' независимо
представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j)hetCyc^b(C1-C3 алкил)OCH₂-, (k)
hetCyc^bC(=O)NH- или (l) hetAr^aC(=O)NH-;

hetCyc^b представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное
25 мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо,
причем каждое кольцо содержит 1-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O,
при этом hetCyc^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо
выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора),
гидроксиC1-C6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-
30 C6 алкил-, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси и R'R''N-, где R' и R'' независимо
представляют собой водород или C1-C6 алкил;

hetAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых

гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем hetAr^a необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора),

5 R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксис C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксис C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^mRⁿNC(=O)C1-C6 алкил-,
10 где R^m и Rⁿ независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH₂-, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- (необязательно замещенный 1-3 атомами фторами), C3-C6 циклоалкила, гидроксис C1-
15 C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO₂-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкил-, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или hetCyc^c, где hetCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, и необязательно замещенное C1-C6 алкилом;

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

20 m равен 0 или 1;

E представляет собой:

(a) водород,

(b) гидроксис,

(c) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

25 (d) Ar¹C1-C6 алкил-, причем указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,

(e) hetAr²C1-C6 алкил-,

(f) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси-,

(g) Ar¹O-,

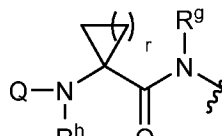
30 (h) hetAr²-O-,

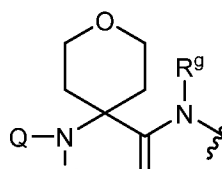
(i) Ar¹NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

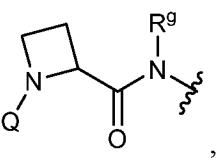
(j) hetAr²NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

- (k) $R^3C(=O)NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;
- (l) $Ar^1C(=O)NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$ -, где p равен 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- 5 (n) $R^4R^5NC(=O)$ -,
- (o) $Ar^1NR^gC(=O)$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (q) $Ar^1(C1-C6 \text{ алкил})C(=O)$ -, где указанная алкильная часть необязательно замещена OH, гидрокси(C1-C6 алкилом), C1-C6 алкокси или NH_2 ,
- 10 (r) $hetCyc^5C(=O)$ -,
- (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или
- (t) $(C1-C6 \text{ алкил})SO_2$ -;
- (u) $Ar^1(C1-C6 \text{ алкил})C(=O)NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (v) $hetAr^4C(=O)NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- 15 (w) $hetAr^2-S(=O)$ -,
- (x) $(C3-C6 \text{ циклоалкил})CH_2SO_2$ -,
- (y) $Ar^1(C1-C6 \text{ алкил})SO_2$ -,
- (z) $hetAr^2SO_2$ -,
- (aa) Ar^1 ,
- 20 (bb) $hetAr^2$,
- (cc) $hetCyc^5$,
- (dd) C1-C6 алкокси,
- (ee) $Ar^1(C1-C6 \text{ алкил})-O$ -,
- (ff) $hetAr^2(C1-C6 \text{ алкил})-O$ -,
- 25 (gg) $hetAr^2-O-C1-C6 \text{ алкил}$ -,
- (hh) $Ar^1(C1-C6 \text{ алкил})NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (ii) $hetAr^2-S$ -,
- (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$ -, где p равен 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (kk) $(C1-C6 \text{ алкокси})C(=O)$ -,
- 30 (ll) $(C1-C6 \text{ алкил})NR^gC(=O)O$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (mm) $(C1-C6 \text{ алкил})NR^gSO_2$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,
- (nn) $hetCyc^5C(=O)NR^g$ -, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(oo) $Q-NR^h(C1-C3 \text{ алкил})C(=O)NR^g$ -, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(pp) , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, и r равен 1, 2, 3 или 4,

(qq) , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(rr) , где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, или

(ss) R^gR^hN -, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

(tt) (C3-C6 циклоалкил)C(=O)NR^g-, где циклоалкил обязательно и независимо замещен одним или более галогенами,

(uu) (C1-C6 алкил)C(=O)NR^gCH₂-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

(vv) C1-C6 алкил)SO₂NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

15 Ar¹ представляет собой фенил, обязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксис1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO₂-, R^eR^fN- и
20 (R^eR^fN)C1-C6 алкил-, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

hetAr² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота, причем hetAr² обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,
25 CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси

(необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксис1-с6 алкокси-;

5 hetCyc^5 представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из С1-С6 алкокси и оксо;

10 R^3 представляет собой С1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксис1-с6 алкил-, С1-С6 алкокси, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)СН₂-, (С3-С6 циклоалкил)О-, (С3-С6 циклоалкил)СН₂О-, $\text{hetCyc}^7\text{-O-}$, Ph-O или (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил; причем каждый из указанных С3-С6 циклоалкильных фрагментов необязательно замещен С1-С6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), С1-С6 алкокси, ОН или $R'R''N$ -, где R' и R'' независимо представляют собой водород или С1-С6 алкил;

R^4 представляет собой H или С1-С6 алкил;

15 R^5 представляет собой Ar^2 , hetAr^3 , Ar^2CH_2 -, $\text{hetCyc}^6\text{-CH}_2$ -, гидроксис1-с6 алкил-, (С3-С6 циклоалкил)СН₂- или С1-С6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

20 Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, С1-С6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), С1-С6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 фтора), С3-С6 циклоалкила и R^gR^hN -, где R^g и R^h независимо представляют собой H или С1-С6 алкил, или Ar^2 представляет собой фенил, конденсированный с 6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим кольцевой атом азота и необязательно замещенным С1-С6 алкилом;

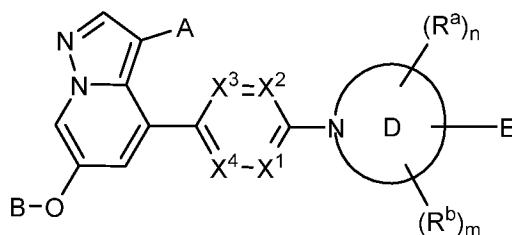
25 hetAr^3 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S и необязательно замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, С1-С6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), С1-С6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

30 hetAr^4 представляет собой пиридин-4(1H)-онил или пиридин-2(1H)-онил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из С1-С6 алкила и галогена;

hetCyc⁶ представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

hetCyc⁷ представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы VII:



10

VII

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X¹, X², X³ и X⁴ независимо представляют собой CH или N, причем ноль, один или два из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

A представляет собой CN;

15 B представляет собой:

(b) C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(c) гидроксиC2-C6 алкил-, причем алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или

(i) (hetCyc^a)C1-C3 алкил-;

20 hetCyc^a представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, галогена, (C1-C6 алкил)C(=O)-, C1-C6 алкокси, оксо и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

25 кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом в кольце, который представляет собой азот;

каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

R^b представляет собой (a) гидрокси;

n равен 0 или 1;

5 m равен 0 или 1;

E представляет собой:

(e)hetAr²C1-C6 алкил-,

(h)hetAr²-O-,

(k) R³C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

10 (l) Ar¹C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

(m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p-, где p равен 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

Ar¹ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO₂-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкил-, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

20 hetAr² представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота, причем hetAr² необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-; и

25 R³ представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH₂-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH₂O-, hetCyc⁷-O-, Ph-O или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; причем каждый из указанных C3-C6 циклоалкильных фрагментов необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор RET (например,

первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Неограничивающие примеры терапевтических агентов, нацеленных на рецепторную тирозинкиназу (например, Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтректиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, пазопаниб, панитумумаб, пертузумаб, сунитиниб, трастузумаб, 1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005 и TSR-011. Дополнительные терапевтические агенты, нацеленные на Trk, включают те, которые описаны в патентах США № 8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226; 8450322; 8299057; и 8912194; публикациях США № 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; и 2015/0306086; международных публикациях № WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO

2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; и WO 2013/074518, которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

5 Дополнительные примеры ингибиторов Trk могут быть найдены в патенте США № 8637516, международной публикации № WO 2012/034091, патенте США № 9102671, международной публикации № WO 2012/116217, публикации США № 2010/0297115, международной публикации № WO 2009/053442, патенте США № 8642035, международной публикации № WO 2009092049, патенте США № 8691221, международной публикации №
10 WO2006131952, которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают GNF-4256, описанный в *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015; и GNF-5837 (N-[3-[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-ил-метил)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-
15 (трифторметил)фенил]мочевина), описанный в *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

 Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают те, которые раскрыты в публикации США № 2010/0152219, патенте США № 8114989 и международной публикации № WO 2006/123113, которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают AZ623, описанный в *Cancer*
20 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, описанный в *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64 описанный в *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пирозол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин), описанный в *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; и AZD7451; каждый из которых включен в полном объеме посредством ссылки.

25 Ингибитор Trk может включать те, которые описаны в патентах США № 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016 и 5844092, каждый из которых включен в полном объеме посредством ссылки.

 Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают CEP-751, описанный в *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, описанный в *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015;
30 соединения, описанные в международной публикации № WO 2012/034095; соединения, описанные в патенте США № 8673347 и международной публикации № WO 2007/022999; соединения, описанные в патенте США № 8338417; соединения, описанные в международной

публикации № WO 2016/027754; соединения, описанные в патенте США № 9242977; соединения, описанные в публикации США № 2016/0000783; сунитиниб (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид), описанный в *PLoS One* 9:e95628, 2014; соединения, описанные в международной публикации № WO 2011/133637; соединения, описанные в патенте США № 8637256; соединения, описанные в *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; соединения, описанные в *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; замещенные (R)-2-фенилпирролидином имидазопиридазины, например GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)пиперидин-4-ол, описанный в *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015; GTx-186 и другие, описанные в *PLoS One* 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(метоксикарбонил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазозин-1-он), описанный в *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-аминопиразолилпиримидины, например AZ-23 (((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин)), описанный в *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; РНА-739358 (данусертиб), описанный в *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; G δ 6976 (5,6,7,13-тетрагидро-13-метил-5-оксо-12H-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-12-пропаннитрил), описанный в *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), описанный в *IJAE* 115:117, 2010; милциклиб (РНА-848125AC), описанный в *J. Carcinog.* 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-циано-2-пропентиоамид); алтиратиниб (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); кабозантиниб (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); лестортиниб ((5S,6S,8R)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-5-метил-7,8,14,15-тетрагидро-5H-16-окса-4b,8a,14-триаза-5,8-метанодинбензо[b,h]циклоокта[jkl]циклопента[e]-асим-индацен-13(6H)-он); доватиниб (4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она моно-2-гидроксипропаноата гидрат); ситраватиниб (N-(3-фтор-4-((2-(5-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)окси)фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); ONO-5390556; регорафениб (4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид гидрат); и VSR-902A; все литературные источники выше включены в данный документ в

полном объеме посредством ссылки.

Способность ингибитора Trk действовать в качестве ингибитора TrkA, TrkB, и/или Trk C может быть испытана с применением анализов, описанных в Примерах А и В в патенте США № 8513263, который включен в данный документ посредством ссылки.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор рецепторной тирозинкиназы представляет собой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Например, ингибиторы EGFR могут включать осимертиниб (мерелектиниб, тагриссо), эрлотиниб (тарцева), гефитиниб (иресса), цетуксимаб (эрбитукс), нецитумумаб (портрацца), нератиниб (нерлинкс), лапатиниб (тайкерб), панитумумаб
10 (вектибикс) и вандетаниб (капрелса). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибиторы путей передачи сигналов включают ингибиторы пути Ras-Raf-МЕК-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафиниб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-
15 Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсиролимус) и другие ингибиторы киназ, такие как барицитиниб, бригагиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, милциклиб, кверцетин, регорафениб, руксолитиниб, семаксаниб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-
20 1286937, PF 477736, ((R)-амино-N-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1H-пирроло[4,3,2-ef][2,3]бензодиазепин-8-ил]-циклогексанацетамид), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 и TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-ил-амино)бензолсульфонамид).

Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб,
25 тремелимумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения цитотоксические химиотерапевтические средства выбраны из триоксида мышьяка, блеомицина, кабазитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосамида, цитарабина, дакарбазина,
30 даунорубицина, доцетаксела, доксорубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина C, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида и винкристина.

Неограничивающие примеры способов лечения, нацеленных на ангиогенез, включают афлиберцепт и бевацизумаб.

Термин «иммуноterapia» относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуноterapia может повысить экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуноterapia может уменьшить экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуноterapia может привлекать и/или повышать активность иммунной клетки.

10 В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуноterapia представляет собой клеточную иммуноterapia (например, адаптивную Т-клеточную терапия, терапия дендритными клетками, терапия природными клетками-киллерами). В некоторых вариантах осуществления изобретения клеточная иммуноterapia представляет собой сипулейцел-Т (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) *Drugs* 71(1): 101-108). В некоторых вариантах
15 осуществления изобретения клеточная иммуноterapia включает клетки, которые экспрессируют химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых вариантах осуществления изобретения клеточная иммуноterapia представляет собой CAR-Т-клеточную терапия. В некоторых вариантах осуществления изобретения CAR-Т клеточная терапия представляет собой тисагенлеклейцел (Kymriah™).

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуноterapia представляет собой терапия антителами (например, моноклональным антителом, конъюгированным антителом). В некоторых вариантах осуществления изобретения терапия антителами представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, Avastin®), трастузумаб (Herceptin®), авелумаб (Bavencio®), ритуксимаб (MabThera™, Rituxan®), эдреколомаб (панорекс (Panorex)),
25 даратумумаб (Darzalex®), оларатумаб (Lartruvo™), офатумумаб (Arzerra®), алемтузумаб (Campath®), цетуксимаб (Erbix®), ореговомаб, пембролизумаб (Keytruda®), динутиксимаб (Unituxin®), обинутузумаб (Gazyva®), тремелизумаб (CP-675,206), рамуцизумаб (Cyramza®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Vectibix®), элотузумаб (Empliciti™), авелумаб (Bavencio®), нецитумумаб (Portrazza™), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб
30 (Zevalin®), изатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фресолизумаб (GC1008), лирилумаб (INN), могамулизумаб (Poteligeo®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Xgeva®), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб или аматуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления изобретения конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой гемтузумаб озогамин (Mylotarg™), инотузумаб озогамин (Besponsa®), брентуксимаб ведотин (Adcetris®), адо-трастузумаб эмтансин (TDM-1; Kadcyra®), мирветуксимаб соравтанзин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия включает блинатумомаб (AMG103; Blincyto®) или мидостаурин (ридапт (Rydapt)).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия включает токсин. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой денилейкин дифтитокс (Ontak®).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой цитокиновую терапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения цитокиновая терапия представляет собой терапию интерлейкином-2 (ИЛ-2), терапию интерфероном-альфа (ИФН-α), терапию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), терапию интерлейкином-12 (ИЛ-12), терапию интерлейкином-15 (ИЛ-15), терапию интерлейкином-7 (ИЛ-7) или терапию эритропоэтином-альфа (ЭПО). В некоторых вариантах осуществления изобретения терапия ИЛ-2 представляет собой альдеслейкин (Proleukin®). В некоторых вариантах осуществления изобретения терапия ИФН-α представляет собой IntronA® (Roferon-A®). В некоторых вариантах осуществления изобретения терапия Г-КСФ представляет собой филграстим (Neupogen®).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия включает один или более ингибиторов иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Yervoy®) или тремелимумаб (CP-675206). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®) или ниволумаб (Opdivo®). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®) или дурвалумаб (Imfinzi™).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой иммунотерапию на основе мРНК. В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия на основе мРНК представляет собой CV9104 (см., например, Rausch *et al.* (2014) *Human Vaccin Immunother* 10(11): 3146-52; и Kubler *et al.* (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой терапию бациллами Кальмета-Герена (БЦЖ).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой терапию онколитическим вирусом. В некоторых вариантах осуществления изобретения терапия онколитическим вирусом представляет собой талимоген лагерпарепвек (T-VEC; Imlygic®).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой вакцину против рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой вакцину против человеческого папилломавируса (ВПЧ). В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против ВПЧ представляет собой Gardasil®, Gardasil9® или Cervarix®. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой вакцину против вируса гепатита В (ВГВ). В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против ВГВ представляет собой Engerix-B®, Recombivax HB® или GI-13020 (Tarmogen®). В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой Twinrix® или Pediarix®. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindoperimut®, CimaVax-EGF, лапулейцел-Т (APC8024; Neuvence™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлисимум-Л (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac или виагенпуматуцел-Л (HS-110).

В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунотерапия представляет собой пептидную вакцину. В некоторых вариантах осуществления изобретения пептидная вакцина представляет собой нелипепимум-С (Е75) (NeuVax™), IMA901 или SurVaxM (SVN53-67). В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой иммуногенную индивидуальную неоантигенную вакцину (см., например, Ott *et al.* (2017) *Nature* 547: 217-221; Sahin *et al.* (2017) *Nature* 547: 222-226). В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой RGSН4К или

NEO-PV-01. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина против рака представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах осуществления изобретения вакцина на основе ДНК представляет собой ДНК-вакцину маммаглобин-А (см., например, Kim *et al.* (2016) *OncoImmunology* 5(2): e1069940).

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения нацеленные на иммунную систему агенты выбраны из альдеслейкина, интерферона-альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцела-Т.

Неограничивающие примеры лучевой терапии включают лучевую терапию с применением йода, дистанционную лучевую терапию и терапию с применением радия-223.

10 Дополнительные ингибиторы киназ включают те, которые описаны, например, в патентах США № 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; публикации США № US 2015/0018336; международной публикации № WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 15 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; и WO 2016/075224, 20 которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Дополнительные примеры ингибиторов киназ включают те, которые описаны, например, в WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 25 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; и WO 2014/011900, каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Дополнительные примеры ингибиторов киназы включают люминеспиб (AUY-922, NVP-AUY922) (5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид) и дорамапимод (BIRB-796) (1-[5-трет- 30 бутил-2-(4-метилфенил)пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевина).

Соответственно, в данном изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая включает (а) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента в совокупности являются эффективными при лечении рака.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент (агенты) включает любой из перечисленных выше вариантов терапии или терапевтических агентов, которые являются стандартами лечения при различных раковых заболеваниях, при которых рак характеризуется нарушением регуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных.

Эти дополнительные терапевтические агенты можно вводить с одной или более дозами соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве части одной или отдельных лекарственных форм, с помощью одних и тех же или различных путей введения и/или по одним и тем же или различным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

Также в данном изобретении предложена (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, которая включает (а) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из иллюстративных дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), и (с) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель

для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента в совокупности являются эффективными при лечении рака; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для получения лекарственного препарата для лечения рака; и (iv) коммерческий набор или продукт, содержащий такую комбинацию, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения; и способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления изобретения пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Термин «фармацевтическая комбинация», при использовании в данном документе, относится к терапии фармацевтическими препаратами, являющейся следствием смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что как соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), так и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) вводят пациенту одновременно в виде одной композиции или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) изготовлены в виде отдельных композиций или дозировок так, что они могут быть введены пациенту, нуждающемуся в этом, одновременно, совместно или последовательно с различными промежутками времени, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме пациента. Это также применимо к способам

лечения на основе смесей лекарственных препаратов, например, введение трех или более активных ингредиентов.

Соответственно, в данном изобретении также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для

5 лечения рака, которая включает (а) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или

10 последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента в совокупности являются эффективными при лечении рака. В одном варианте осуществления изобретения

15 соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят совместно в виде отдельных дозировок. В одном варианте осуществления изобретения

20 соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке в совокупно терапевтически эффективных количествах, например раз в сутки или в виде периодических дозировок. В одном варианте осуществления изобретения

25 соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде объединенной дозировки. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-

30 ассоциированный рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения

дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак легкого (например, рак легкого, ассоциированный с RET).

Также в данном изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства опосредованного RET у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или расстройство, опосредованное RET, представляет собой нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных. Например, нарушение регуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных включает одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. Заболевание или расстройство, опосредованное RET, может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью RET, включая сверхэкспрессию и/или патологические уровни активности. В одном варианте осуществления изобретения заболевание представляет собой рак (например, RET-ассоциированный рак). В одном варианте осуществления изобретения рак представляет собой любое из раковых заболеваний или RET-ассоциированных раковых заболеваний, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) до введения

фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак легкого (например, рак легкого, ассоциированный с RET).

Несмотря на то, что генетическая основа онкогенеза может варьироваться при разных типах рака, клеточные и молекулярные механизмы, необходимые для образования метастазов, по-видимому, являются сходными для всех типов солидных опухолей. Во время метастатического каскада раковые клетки теряют ингибирующие рост ответы, подвергаются изменениям адгезивности и вырабатывают ферменты, которые могут разрушить компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к откреплению опухолевых клеток от исходной опухоли, инфильтрации в кровотоки через новообразованную сосудистую сеть, миграции и трансудации опухолевых клеток в благоприятных отдаленных участках, где они могут образовывать колонии. Был выявлен ряд генов, которые являются промоторами или супрессорами метастазирования. Например, сверхэкспрессия нейротрофического фактора из глиальных клеток (GDNF) и его рецепторной тирозинкиназы RET коррелировала с пролиферацией и метастазированием рака. См., например, Zeng, Q. *et al. J. Int. Med. Res.*(2008) 36(4): 656-64.

Соответственно, в данном изобретении также предложены способы ингибирования, профилактики, способствования профилактике или уменьшения симптомов метастазирования рака у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых и жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе. Такие способы можно применять при лечении одного или более раковых заболеваний, описанных в данном документе. См., например, публикацию США № 2013/0029925; международную публикацию № WO 2014/083567; и патент США № 8568998. См. также, например, Hezam K *et al.*, *Rev Neurosci* 2018 Jan 26;29:93-98; Gao L, *et al.*, *Pancreas* 2015 Jan;44:134-143; Ding K *et al.*, *J Biol Chem* 2014 Jun 6; 289:16057-71; и Amit M *et al.*, *Oncogene* 2017 Jun 8; 36:3232-3239. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) используют в сочетании с дополнительной

терапией или другим терапевтическим агентом, включая химиотерапевтический агент, такой как ингибитор киназы. Например, первый или второй ингибитор киназы RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак легкого (например, рак легкого, ассоциированный с RET).

Термин «метастазирование» представляет собой известный в данной области техники термин, который означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в участке, отдаленном от первичной опухоли, у субъекта или пациента, причем дополнительная опухоль включает раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли.

В данном изобретении также предложены способы уменьшения риска развития метастазов или дополнительных метастазов у пациента, имеющего RET-ассоциированный рак, которые включают: отбор, выявление или диагностирование пациента, как имеющего RET-ассоциированный рак, и введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) пациенту, отобранному, выявленному или диагностированному, как имеющий RET-ассоциированный рак. В данном изобретении также предложены способы уменьшения риска развития метастазов или дополнительных метастазов у пациента, страдающего от RET-ассоциированного рака, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) пациенту, страдающему от RET-ассоциированного рака. Уменьшение риска развития метастазов или дополнительных метастазов у пациента, страдающего от RET-ассоциированного рака, может быть сопоставлено с риском развития

метастазов или дополнительных метастазов у пациента до лечения, или сопоставлено с пациентом или группой пациентов, имеющих сходный или аналогичный RET-ассоциированный рак, которые не получали лечение или получали другое лечение. В некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированный рак представляет собой RET-ассоциированный рак, содержащий одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) до введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак легкого (например, рак легкого, ассоциированный с RET).

Фраза «риск развития метастазов» означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль, разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в участке, отдаленном от первичной опухоли у субъекта или пациента, в течение заданного периода времени, при этом дополнительная опухоль содержит раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли. В данном документе описаны способы снижения риска развития метастазов у субъекта или пациента, страдающего от рака.

Фраза «риск развития дополнительных метастазов» означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль и одну или более дополнительных опухолей в участках, отдаленных от первичной опухоли (в случае если одна или более дополнительных опухолей содержат раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли), разовьется одна или более дополнительных опухолей, отдаленных от первичной опухоли, причем дополнительные опухоли содержат раковые клетки, аналогичные или сходные с клетками первичной опухоли. В данном документе описаны способы снижения риска развития дополнительных метастазов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения присутствие одной или более мутаций устойчивости к ингибитору RET в опухоли вызывает более высокую устойчивость опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. Способы, пригодные в том случае, если мутация устойчивости к ингибитору RET вызывает более высокую устойчивость

опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET, описаны ниже. Например, в данном изобретении предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: выявление субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и введение выявленному субъекту соединения

5 **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из

10 твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Также в данном изобретении предложены способы лечения субъекта, у которого выявлена раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, которые включают введение субъекту соединения **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или

15 фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с первым

20 ингибитором RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в

25 Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

Например, в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанный

30 способ включает (а) детектирование нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутаций устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из

твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b),
5 если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1
10 и/или одной или более мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2а в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агеграфениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-
15 (6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к
20 ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит
25 по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутаций устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем
30 указанный способ включает (а) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из

алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы, состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутаций устойчивости к ингибитору RET.

В качестве другого примера в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-

метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены

способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2а в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй

ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В качестве другого примера в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из кризотиниба и осимертиниба, в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии

(b), если у указанного субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение
5 одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок белка киназы RET из Таблицы 2 в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,
10 описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из кризотиниба и осимертиниба, в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов,
15 описанных в данном документе), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии
20 (b), если у указанного субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления вышеизложенного RET-ассоциированный рак представляет собой рак легкого.
25

В некоторых вариантах осуществления изобретения присутствие одной или более мутаций устойчивости к ингибитору RET в опухоли вызывает более высокую устойчивость опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. Способы, пригодные в том случае, если мутация устойчивости к ингибитору RET вызывает более высокую устойчивость
30 опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET, описаны ниже. Например, в данном изобретении предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: выявление субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более

мутаций устойчивости к ингибитору RET; и введение выявленному субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Также в данном изобретении предложены способы лечения субъекта, у которого выявлена раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; которые включают введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с первым ингибитором RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

Например, в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-

фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-
ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-
5 (2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-
ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-
1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-
карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-
ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-
фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-
10 ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-
дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-
метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-
ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
15 карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-
метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически
приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы
дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в
образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к
20 ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически
приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической
композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном
документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если
указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию
25 устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого
ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая
не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы
лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем
30 способы включают (a) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или
одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2a в
образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества

первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает (a) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET,

причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамида; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамида; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы, состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В качестве другого примера в данном изобретении предложены способы лечения RET-

ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения

5 Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию

10 устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-

15 (2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-

20 фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-

25 ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей

30 мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например,

любой из твердых или жидких композиций, описанных в настоящем документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей

мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любой из твердых или жидких композиций, описанных в настоящем документе) согласно 5 стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из 10 Таблиц 2 и 2а в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) 15 определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5- 20 а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5- 25 а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5- 30 а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-

метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: ((S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамид; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамид; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил-бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим
5 противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии
10 (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET,
15 или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-
20 (4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-
25 ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-
30 диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-

а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-

метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает (a) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2a в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-

ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этоксид-4-(5-(6-((5-фтор-6-метокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает (a) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтоксид)-4-(6-(6-((6-метокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропоксид)-4-(6-(4-((6-метокси)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтоксид)-4-(6-(4-((6-метокси)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропоксид)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этоксид)-4-(6-(6-((6-метокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтоксид)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-

ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы, состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В качестве другого примера в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-

(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиперазин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-

морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиперазин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2а в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли

раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-5 гидроксизэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-10 4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-15 а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-20 а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,25 описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение30 субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,

описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET
5 выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I)
25 или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы
30 лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта;

и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этоксид-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)пиколинамида; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET,

или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)пиколинамида; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем

способы включают (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2а в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из:

5 N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этоксипиперидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)пиколинамида; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает (а) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этоксипиридин-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы, состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит

по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В качестве другого примера в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразола[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим

противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, 5 любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, 10 киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах 15 осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин- 20 4-ил)бензамида; 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2- 25 метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-

карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2а в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-

метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-
а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-
гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-
ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-
5 6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-
ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве
монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть
раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к
ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I)
10 или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или
фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,
описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка,
которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах
осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного
15 рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а)
обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение
субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его
фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или
фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,
20 описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения
способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение, содержит ли раковая клетка в
образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S
или G810R; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET
выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-
25 метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-
ил)бензамида; 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-
ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-
(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-
(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-
30 ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-
метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-

ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилгроксокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном документе, циркулирующая опухолевая ДНК может быть использована для мониторинга отклика пациента к конкретной терапии (например, первый ингибитор RET, второй ингибитор RET или соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)). Например, до начала лечения с использованием терапии, описанной в данном документе (например, первым ингибитором RET, вторым ингибитором RET или соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)), от субъекта может быть получен биологический образец, и уровень циркулирующей опухолевой ДНК определен в биологическом образце. Этот образец можно считать исходным образцом. Затем субъекту можно вводить одну или более доз в соответствии с терапией, описанной в данном документе (например, первый ингибитор RET, второй ингибитор RET или соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например,

любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)), и можно контролировать уровни циркулирующей опухолевой ДНК (например, после первой дозы, второй дозы, третьей дозы и т. д. или через одну неделю, две недели, три недели, четыре недели и т. д.). Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК ниже чем в исходном образце (например, снижение от 1 % до около 99 %, снижение от 1 % до около 95 %, снижение от 1 % до около 90 %, снижение от 1 % до около 85 %, снижение от 1 % до около 80 %, снижение от 1 % до около 75 %, снижение от 1 % до около 70 %, снижение от 1 % до около 65 %, снижение от 1 % до около 60 %, снижение от 1 % до около 55 %, снижение от 1 % до около 50 %, снижение от 1 % до около 45 %, снижение от 1 % до около 40 %, снижение от 1 % до около 35 %, снижение от 1 % до около 30 %, снижение от 1 % до около 25 %, снижение от 1 % до около 20 %, снижение от 1 % до около 15 %, снижение от 1 % до около 10 %, снижение от 1 % до около 5 %, снижение от около 5 % до около 99 %, снижение от около 10 % до около 99 %, снижение от около 15 % до около 99 %, снижение от около 20 % до около 99 %, снижение от около 25 % до около 99 %, снижение от около 30 % до около 99 %, снижение от около 35 % до около 99 %, снижение от около 40 % до около 99 %, снижение от около 45 % до около 99 %, снижение от около 50 % до около 99 %, снижение от около 55 % до около 99 %, снижение от около 60 % до около 99 %, снижение от около 65 % до около 99 %, снижение от около 70 % до около 99 %, снижение от около 75 % до около 95 %, снижение от около 80 % до около 99 %, снижение от около 90 % до около 99 %, снижение от около 95 % до около 99 %, снижение от около 5 % до около 10 %, снижение от около 5 % до около 25 %, снижение от около 10 % до около 30 %, снижение от около 20 % до около 40 %, снижение от около 25 % до около 50 %, снижение от около 35 % до около 55 %, снижение от около 40 % до около 60 %, снижение от около 50 % до около 75 %, снижение от около 60 % до около 80 % или снижение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это указывает на отклик к терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень циркулирующей опухолевой ДНК снижается так, что он ниже предела обнаружения оборудования. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от пациента (n), сравнивают с образцом, взятым перед ним (n-1). Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК в образце n ниже чем в образце n-1 (например, снижение от 1 % до около 99 %, снижение от 1 % до около 95 %, снижение от 1 % до около 90 %, снижение от 1 % до около 85 %, снижение от 1 % до около 80 %, снижение от 1 % до около 75 %, снижение от 1 % до около 70 %, снижение от 1 % до около 65 %, снижение от 1

% до около 60 %, снижение от 1 % до около 55 %, снижение от 1 % до около 50 %, снижение от 1 % до около 45 %, снижение от 1 % до около 40 %, снижение от 1 % до около 35 %, снижение от 1 % до около 30 %, снижение от 1 % до около 25 %, снижение от 1 % до около 20 %, снижение от 1 % до около 15 %, снижение от 1 % до около 10 %, снижение от 1 % до около 5 %, снижение от около 5 % до около 99 %, снижение от около 10 % до около 99 %, снижение от около 15 % до около 99 %, снижение от около 20 % до около 99 %, снижение от около 25 % до около 99 %, снижение от около 30 % до около 99 %, снижение от около 35 % до около 99 %, снижение от около 40 % до около 99 %, снижение от около 45 % до около 99 %, снижение от около 50 % до около 99 %, снижение от около 55 % до около 99 %, снижение от около 60 % до около 99 %, снижение от около 65 % до около 99 %, снижение от около 70 % до около 99 %, снижение от около 75 % до около 95 %, снижение от около 80 % до около 99 %, снижение от около 90 % до около 99 %, снижение от около 95 % до около 99 %, снижение от около 5 % до около 10 %, снижение от около 5 % до около 25 %, снижение от около 10 % до около 30 %, снижение от около 20 % до около 40 %, снижение от около 25 % до около 50 %, снижение от около 35 % до около 55 %, снижение от около 40 % до около 60 %, снижение от около 50 % до около 75 %, снижение от около 60 % до около 80 % или снижение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это указывает на отклик к терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень циркулирующей опухолевой ДНК снижается так, что он ниже предела обнаружения оборудования. В случае отклика на терапию субъекту можно вводить одну или более доз в соответствии с терапией, и можно продолжать наблюдать за циркулирующей опухолевой ДНК.

Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК в образце выше, чем исходный уровень (например, повышение от 1 % до около 99 %, повышение от 1 % до около 95 %, повышение от 1 % до около 90 %, повышение от 1 % до около 85 %, повышение от 1 % до около 80 %, повышение от 1 % до около 75 %, повышение от 1 % до около 70 %, повышение от 1 % до около 65 %, повышение от 1 % до около 60 %, повышение от 1 % до около 55 %, повышение от 1 % до около 50 %, повышение от 1 % до около 45 %, повышение от 1 % до около 40 %, повышение от 1 % до около 35 %, повышение от 1 % до около 30 %, повышение от 1 % до около 25 %, повышение от 1 % до около 20 %, повышение от 1 % до около 15 %, повышение от 1 % до около 10 %, повышение от 1 % до около 5 %, повышение от около 5 % до около 99 %, повышение от около 10 % до около 99 %, повышение от около 15 % до около 99 %, повышение от около 20 % до около 99 %, повышение от около 25 % до около 99 %, повышение от около 30 % до около 99 %, повышение от около 35 % до около 99 %, повышение от около 40 % до около 99 %, повышение от около 45 % до около 99 %, повышение от около 50 % до около 99 %, повышение от около 55 % до около 99 %, повышение от около 60 % до около 99 %, повышение от около 65 % до около 99 %, повышение от около 70 % до около 99 %, повышение от около 75 % до около 99 %, повышение от около 80 % до около 99 %, повышение от около 85 % до около 99 %, повышение от около 90 % до около 99 %, повышение от около 95 % до около 99 %), это указывает на отклик к терапии.

повышение от около 30 % до около 99 %, повышение от около 35 % до около 99 %,
повышение от около 40 % до около 99 %, повышение от около 45 % до около 99 %,
повышение от около 50 % до около 99 %, повышение от около 55 % до около 99 %,
повышение от около 60 % до около 99 %, повышение от около 65 % до около 99 %,
5 повышение от около 70 % до около 99 %, повышение от около 75 % до около 95 %,
повышение от около 80 % до около 99 %, повышение от около 90 % до около 99 %,
повышение от около 95 % до около 99 %, повышение от около 5 % до около 10 %,
повышение от около 5 % до около 25 %, повышение от около 10 % до около 30 %,
повышение от около 20 % до около 40 %, повышение от около 25 % до около 50 %,
10 повышение от около 35 % до около 55 %, повышение от около 40 % до около 60 %,
повышение от около 50 % до около 75 %, повышение от около 60 % до около 80 % или
повышение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это может указывать на устойчивость к
терапии. Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК в образце n выше, чем в образце n-1
(например, повышение от 1 % до около 99 %, повышение от 1 % до около 95 %, повышение
15 от 1 % до около 90 %, повышение от 1 % до около 85 %, повышение от 1 % до около 80 %,
повышение от 1 % до около 75 %, повышение от 1 % до около 70 %, повышение от 1 % до
около 65 %, повышение от 1 % до около 60 %, повышение от 1 % до около 55 %, повышение
от 1 % до около 50 %, повышение от 1 % до около 45 %, повышение от 1 % до около 40 %,
повышение от 1 % до около 35 %, повышение от 1 % до около 30 %, повышение от 1 % до
20 около 25 %, повышение от 1 % до около 20 %, повышение от 1 % до около 15 %, повышение
от 1 % до около 10 %, повышение от 1 % до около 5 %, повышение от около 5 % до около 99
%, повышение от около 10 % до около 99 %, повышение от около 15 % до около 99 %,
повышение от около 20 % до около 99 %, повышение от около 25 % до около 99 %,
повышение от около 30 % до около 99 %, повышение от около 35 % до около 99 %,
25 повышение от около 40 % до около 99 %, повышение от около 45 % до около 99 %,
повышение от около 50 % до около 99 %, повышение от около 55 % до около 99 %,
повышение от около 60 % до около 99 %, повышение от около 65 % до около 99 %,
повышение от около 70 % до около 99 %, повышение от около 75 % до около 95 %,
повышение от около 80 % до около 99 %, повышение от около 90 % до около 99 %,
30 повышение от около 95 % до около 99 %, повышение от около 5 % до около 10 %,
повышение от около 5 % до около 25 %, повышение от около 10 % до около 30 %,
повышение от около 20 % до около 40 %, повышение от около 25 % до около 50 %,

повышение от около 35 % до около 55 %, повышение от около 40 % до около 60 %, повышение от около 50 % до около 75 %, повышение от около 60 % до около 80 % или повышение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это может указывать на устойчивость к терапии. При подозрении на устойчивость к терапии субъект может пройти одну или более визуализаций, биопсий, операций или других диагностических тестов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда есть подозрение на устойчивость к терапии, субъекту можно вводить (либо в виде монотерапии, либо в сочетании с предыдущей терапией) соединение, способное лечить устойчивость к ингибитору RET (например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), как представлено в данном документе). См., например, *Cancer Discov*; 7(12); 1368–70 (2017); и *Cancer Discov*; 7(12); 1394–403 (2017).

В некоторых вариантах осуществления, представленных в данном документе, для мониторинга отклика пациента к конкретной терапии (например, первый ингибитор RET, второй ингибитор RET или соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)) может быть использован белковый биомаркер. Например, до начала лечения с использованием терапии, описанной в данном документе (например, первым ингибитором RET, вторым ингибитором RET или соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)), от субъекта может быть получен биологический образец, и уровень белкового биомаркера может быть определен в биологическом образце. Этот образец можно считать исходным образцом. Затем субъекту можно вводить одну или более доз в соответствии с терапией, описанной в данном документе (например, первый ингибитор RET, второй ингибитор RET или соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)), и можно контролировать уровни белкового биомаркера (например, после первой дозы, второй дозы, третьей дозы и т. д. или через одну неделю, две недели, три недели, четыре недели и т. д.). Если уровень белкового биомаркера ниже, чем в исходном образце (например, снижение от 1 % до около 99 %, снижение от 1 % до около 95

%, снижение от 1 % до около 90 %, снижение от 1 % до около 85 %, снижение от 1 % до около 80 %, снижение от 1 % до около 75 %, снижение от 1 % до около 70 %, снижение от 1 % до около 65 %, снижение от 1 % до около 60 %, снижение от 1 % до около 55 %, снижение от 1 % до около 50 %, снижение от 1 % до около 45 %, снижение от 1 % до около 40 %, снижение от 1 % до около 35 %, снижение от 1 % до около 30 %, снижение от 1 % до около 25 %, снижение от 1 % до около 20 %, снижение от 1 % до около 15 %, снижение от 1 % до около 10 %, снижение от 1 % до около 5 %, снижение от около 5 % до около 99 %, снижение от около 10 % до около 99 %, снижение от около 15 % до около 99 %, снижение от около 20 % до около 99 %, снижение от около 25 % до около 99 %, снижение от около 30 % до около 99 %, снижение от около 35 % до около 99 %, снижение от около 40 % до около 99 %, снижение от около 45 % до около 99 %, снижение от около 50 % до около 99 %, снижение от около 55 % до около 99 %, снижение от около 60 % до около 99 %, снижение от около 65 % до около 99 %, снижение от около 70 % до около 99 %, снижение от около 75 % до около 95 %, снижение от около 80 % до около 99 %, снижение от около 90 % до около 99 %, снижение от около 95 % до около 99 %, снижение от около 5 % до около 10 %, снижение от около 5 % до около 25 %, снижение от около 10 % до около 30 %, снижение от около 20 % до около 40 %, снижение от около 25 % до около 50 %, снижение от около 35 % до около 55 %, снижение от около 40 % до около 60 %, снижение от около 50 % до около 75 %, снижение от около 60 % до около 80 % или снижение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это указывает на отклик к терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень белкового биомаркера снижается так, что он ниже предела обнаружения оборудования. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень белкового биомаркера в биологическом образце, полученном от пациента (n), сравнивают с образцом, отобранном перед ним (n-1). Если уровень белкового биомаркера в образце n ниже, чем в образце n-1 (например, снижение от 1 % до около 99 %, снижение от 1 % до около 95 %, снижение от 1 % до около 90 %, снижение от 1 % до около 85 %, снижение от 1 % до около 80 %, снижение от 1 % до около 75 %, снижение от 1 % до около 70 %, снижение от 1 % до около 65 %, снижение от 1 % до около 60 %, снижение от 1 % до около 55 %, снижение от 1 % до около 50 %, снижение от 1 % до около 45 %, снижение от 1 % до около 40 %, снижение от 1 % до около 35 %, снижение от 1 % до около 30 %, снижение от 1 % до около 25 %, снижение от 1 % до около 20 %, снижение от 1 % до около 15 %, снижение от 1 % до около 10 %, снижение от 1 % до около 5 %, снижение от около 5 % до около 99 %, снижение от около 10 % до около 99 %,

снижение от около 15 % до около 99 %, снижение от около 20 % до около 99 %, снижение от около 25 % до около 99 %, снижение от около 30 % до около 99 %, снижение от около 35 % до около 99 %, снижение от около 40 % до около 99 %, снижение от около 45 % до около 99 %, снижение от около 50 % до около 99 %, снижение от около 55 % до около 99 %, снижение от около 60 % до около 99 %, снижение от около 65 % до около 99 %, снижение от около 70 % до около 99 %, снижение от около 75 % до около 95 %, снижение от около 80 % до около 99 %, снижение от около 90 % до около 99 %, снижение от около 95 % до около 99 %, снижение от около 5 % до около 10 %, снижение от около 5 % до около 25 %, снижение от около 10 % до около 30 %, снижение от около 20 % до около 40 %, снижение от около 25 % до около 50 %, снижение от около 35 % до около 55 %, снижение от около 40 % до около 60 %, снижение от около 50 % до около 75 %, снижение от около 60 % до около 80 % или снижение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это указывает на отклик к терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения уровень белкового биомаркера снижается так, что он ниже предела обнаружения оборудования. В случае отклика на терапию субъекту можно вводить одну или более доз в соответствии с терапией, и можно продолжать наблюдать за белковым биомаркером.

Если уровень белкового биомаркера в образце выше, чем исходный уровень (например, повышение от 1 % до около 99 %, повышение от 1 % до около 95 %, повышение от 1 % до около 90 %, повышение от 1 % до около 85 %, повышение от 1 % до около 80 %, повышение от 1 % до около 75 %, повышение от 1 % до около 70 %, повышение от 1 % до около 65 %, повышение от 1 % до около 60 %, повышение от 1 % до около 55 %, повышение от 1 % до около 50 %, повышение от 1 % до около 45 %, повышение от 1 % до около 40 %, повышение от 1 % до около 35 %, повышение от 1 % до около 30 %, повышение от 1 % до около 25 %, повышение от 1 % до около 20 %, повышение от 1 % до около 15 %, повышение от 1 % до около 10 %, повышение от 1 % до около 5 %, повышение от около 5 % до около 99 %, повышение от около 10 % до около 99 %, повышение от около 15 % до около 99 %, повышение от около 20 % до около 99 %, повышение от около 25 % до около 99 %, повышение от около 30 % до около 99 %, повышение от около 35 % до около 99 %, повышение от около 40 % до около 99 %, повышение от около 45 % до около 99 %, повышение от около 50 % до около 99 %, повышение от около 55 % до около 99 %, повышение от около 60 % до около 99 %, повышение от около 65 % до около 99 %, повышение от около 70 % до около 99 %, повышение от около 75 % до около 95 %, повышение от около 80 % до около 99 %, повышение от около 85 % до около 99 %, повышение от около 90 % до около 99 %, повышение от около 95 % до около 99 %).

повышение от около 80 % до около 99 %, повышение от около 90 % до около 99 %,
повышение от около 95 % до около 99 %, повышение от около 5 % до около 10 %,
повышение от около 5 % до около 25 %, повышение от около 10 % до около 30 %,
повышение от около 20 % до около 40 %, повышение от около 25 % до около 50 %, 5
повышение от около 35 % до около 55 %, повышение от около 40 % до около 60 %,
повышение от около 50 % до около 75 %, повышение от около 60 % до около 80 % или
повышение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это может указывать на устойчивость к
терапии. Если уровень белкового биомаркера в образце n выше, чем в образце n-1 (например,
повышение от 1 % до около 99 %, повышение от 1 % до около 95 %, повышение от 1 % до
10 около 90 %, повышение от 1 % до около 85 %, повышение от 1 % до около 80 %, повышение
от 1 % до около 75 %, повышение от 1 % до около 70 %, повышение от 1 % до около 65 %,
повышение от 1 % до около 60 %, повышение от 1 % до около 55 %, повышение от 1 % до
около 50 %, повышение от 1 % до около 45 %, повышение от 1 % до около 40 %, повышение
от 1 % до около 35 %, повышение от 1 % до около 30 %, повышение от 1 % до около 25 %, 15
повышение от 1 % до около 20 %, повышение от 1 % до около 15 %, повышение от 1 % до
около 10 %, повышение от 1 % до около 5 %, повышение от около 5 % до около 99 %,
повышение от около 10 % до около 99 %, повышение от около 15 % до около 99 %,
повышение от около 20 % до около 99 %, повышение от около 25 % до около 99 %,
повышение от около 30 % до около 99 %, повышение от около 35 % до около 99 %, 20
повышение от около 40 % до около 99 %, повышение от около 45 % до около 99 %,
повышение от около 50 % до около 99 %, повышение от около 55 % до около 99 %,
повышение от около 60 % до около 99 %, повышение от около 65 % до около 99 %,
повышение от около 70 % до около 99 %, повышение от около 75 % до около 95 %,
повышение от около 80 % до около 99 %, повышение от около 90 % до около 99 %, 25
повышение от около 95 % до около 99 %, повышение от около 5 % до около 10 %,
повышение от около 5 % до около 25 %, повышение от около 10 % до около 30 %,
повышение от около 20 % до около 40 %, повышение от около 25 % до около 50 %,
повышение от около 35 % до около 55 %, повышение от около 40 % до около 60 %,
повышение от около 50 % до около 75 %, повышение от около 60 % до около 80 % или 30
повышение от около 65 % до около 85 % и т. д.), это может указывать на устойчивость к
терапии. При подозрении на устойчивость к терапии субъект может пройти одну или более
визуализаций, биопсий, операций или других диагностических тестов. В некоторых

вариантах осуществления изобретения, когда есть подозрение на устойчивость к терапии, субъекту можно вводить (либо в виде монотерапии, либо в сочетании с предыдущей терапией) соединение, способное лечить устойчивость к ингибитору RET (например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), как представлено в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления изобретения контролируется один или более белковых биомаркеров. Конкретные белковые биомаркеры, подлежащие контролю, могут зависеть от типа рака и могут быть легко идентифицированы специалистом в данной области техники. Неограничивающие примеры белковых биомаркеров включают: СА 125, карциноэмбриональный антиген (СЕА), кальцитонин, тироглобулин, адренкортикотропный гормон (АСТН), кортизол, СА 19-9, пролактин, фактор роста гепатоцитов, остеопонтин, миелопероксидазу, тканевый ингибитор металлопротеиназ 1 ангиопоэтин-1 (Ang-1), цитокератин 19 (СК-19), тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40), галектин-3 (GAL-3), CYFRA 21-1 (цитокератины), EPCAM (адгезивная молекула эпителиальных клеток), ProGRP (прогастрин-высвобождающий пептид) и CEACAM (карциноэмбриональный антиген). См., например, Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*; Published online 18 January 2018. pii: eaar3247. DOI: 10.1126/science.aar3247; Fawaz M Makki et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42(1): 16; и Tatiana N. Zamay et al. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers* (Basel). 2017 Nov; 9(11): 155. В некоторых вариантах осуществления изобретения биомаркеры включают один или более из СЕА, кальцитонина, тироглобулина, АКТГ и кортизола. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы, и белковые биомаркеры включают СЕА и кальцитонин. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой немедуллярный рак щитовидной железы, и белковый биомаркер включает тироглобулин. В некоторых вариантах осуществления изобретения биомаркеры представляют собой АКТГ и кортизол (например, когда у пациента наблюдается связанная с раком болезнь Кушинга).

В данном изобретении также предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, которые включают (а) введение одной или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более или десяти или более) доз первого

ингибитора киназы RET субъекту, у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET (например, любой из типов рака, ассоциированного с RET, описанных в данном документе) (например, у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET, с использованием любого из иллюстративных способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники); (b) после стадии (a) определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта; (c) введение терапевтически эффективного количества второго ингибитора RET или соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого идентифицирован примерно такой же или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с контрольным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, любым из контрольных уровней циркулирующей опухолевой ДНК, описанных в данном документе). В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до стадии (a). Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, до стадии (a). В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих сходный RET-ассоциированный рак и имеющих сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающих неэффективное лечение или плацебо или еще не получающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего сходный RET-ассоциированный рак и имеющего сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающего неэффективное лечение или плацебо или еще не получающего терапевтическое лечение). В некоторых примерах этих способов первый ингибитор RET выбран из группы: кабозантиниб, вандетаниб, алектиниб, апатиниб, ситраватиниб, сорафениб, ленватиниб, понатиниб, довитиниб, сунитиниб, форетиниб, BLU667 и BLU6864.

Также в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного

рака у субъекта, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), субъекту, (i) у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET (например, любой из типов рака, ассоциированного с RET, описанных в данном документе) (например, у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET, с использованием любого из иллюстративных способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или десять или более) доз второго ингибитора киназы RET, и (ii) у которого после предшествующего введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET, идентифицирован примерно такой же или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с контрольным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, любым из контрольных уровней циркулирующей опухолевой ДНК, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых вариантах осуществления этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, плазму или сыворотку), полученном от субъекта до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих сходный RET-ассоциированный рак и имеющих сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающих неэффективное лечение или плацебо или еще не получающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего сходный RET-ассоциированный рак и имеющего сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающего неэффективное лечение или плацебо или еще не получающего терапевтическое лечение). В некоторых вариантах осуществления этих способов второй ингибитор киназы RET выбран из группы, состоящей из: кабозантиниба,

вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

В данном изобретении также предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, которые включают: (а) введение одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии субъекту, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак (например, любой из типов RET-ассоциированного рака, описанных в данном документе) (например, субъект, у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET, с использованием любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники); (б) после стадии (а) определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта; (с) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента или способа лечения (например, любого из дополнительных терапевтических агентов или способов лечения RET-ассоциированного рака, описанных в данном документе или известных в данной области техники) субъекту, у которого идентифицирован примерно такой же или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с контрольным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, любым из иллюстративных контрольных уровней циркулирующей опухолевой ДНК, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых вариантах осуществления этих способов дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET (например, ингибитор киназы RET, выбранный из группы: кабозантиниб, вандетаниб, алектиниб, апатиниб, ситраватиниб, сорафениб, ленватиниб, понатиниб, довитиниб, сунитиниб, форетиниб, BLU667 и BLU6864. В некоторых примерах любого из этих способов дополнительный терапевтический агент или лечение включает одно или более из: лучевой терапии, химиотерапевтического агента (например, любого из иллюстративных химиотерапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), ингибитора контрольной точки (например, любого из иллюстративных

ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе или известных в данной области техники), хирургии (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и одного или более других ингибиторов киназы (например, любого из иллюстративных ингибиторов киназы, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта до стадии (а). В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих сходный RET-ассоциированный рак и имеющих сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающих неэффективное лечение или плацебо или еще не получающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего сходный RET-ассоциированный рак и имеющего сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающего неэффективное лечение или плацебо или еще не получающего терапевтическое лечение).

В данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, которые включают: введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента или способа лечения субъекту, (i) у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак (например, любой из типов RET-ассоциированного рака, описанных в данном документе) (например, субъект, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак с использованием любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) в качестве монотерапии, и (ii) у которого после введения одной или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более или десяти или более) доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или

фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) в качестве монотерапии, идентифицирован примерно одинаковый или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с контрольным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, любым из иллюстративных контрольных уровней циркулирующей опухолевой ДНК, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более или десяти или более) доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих сходный RET-ассоциированный рак и имеющих сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающих неэффективное лечение или плацебо или еще не получающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего сходный RET-ассоциированный рак и имеющего сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающего неэффективное лечение или плацебо или еще не получающего терапевтическое лечение). В некоторых вариантах осуществления этого способа дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET (например, второй ингибитор киназы RET, выбранный из группы: кабозантиниб, вандетаниб, алектиниб, апатиниб, ситраватиниб, сорафениб, ленватиниб, понатиниб, довитиниб, сунитиниб, форетиниб, VLU667 и VLU6864). В некоторых вариантах осуществления любого из этих способов дополнительный терапевтический агент или лечение включает одно или более из:

лучевой терапии, химиотерапевтического агента (например, любого из иллюстративных химиотерапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), ингибитора контрольной точки (например, любого из иллюстративных ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе или известных в данной области техники), хирургии (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и одного или более других ингибиторов киназы (например, любого из ингибиторов киназы, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

Также в данном изобретении предложены способы выбора лечения для субъекта, которые включают: выбор терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), субъекту, (i) у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET (например, любое из раковых заболеваний, ассоциированных с RET, описанных в данном документе) (например, субъект, у которого идентифицирован или диагностирован рак, ассоциированный с RET, с использованием любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или десять или более) доз второго ингибитора киназы RET (например, любого из ингибиторов киназы RET, описанных в данном документе или известных в данной области техники), и (ii) у которого после введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET, идентифицирован примерно такой же или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с контрольным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах осуществления любых из этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей

опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих сходный RET-ассоциированный рак и имеющих сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающих неэффективное лечение или плацебо или еще не получающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего сходный RET-ассоциированный рак и имеющего сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающего неэффективное лечение или плацебо или еще не получающего терапевтическое лечение). В некоторых вариантах осуществления любых из этих способов второй ингибитор киназы RET выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форотиниба, VLU667 и VLU6864.

В данном изобретении предложены способы выбора лечения для субъекта, которые включают: выбор терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента или способа лечения для субъекта, (i) у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак (например, любые RET-ассоциированные раковые заболевания, описанные в данном документе или известные в данной области техники) (например, субъект, у которого диагностирован или идентифицирован RET-ассоциированный рак с использованием любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более доз (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или десять или более) соединения Формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) в качестве монотерапии, и (ii) у которого после введения одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов), идентифицирован примерно одинаковый или повышенный уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с контрольным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах осуществления этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце

(например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. Некоторые варианты осуществления изобретения дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. В некоторых примерах этих способов контрольный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих сходный RET-ассоциированный рак и имеющих сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающих неэффективное лечение или плацебо или еще не получающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК у субъекта, имеющего сходный RET-ассоциированный рак и имеющего сходную стадию RET-ассоциированного рака, но получающего неэффективное лечение или плацебо или еще не получающего терапевтическое лечение). В некоторых вариантах осуществления любых из этих способов дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET (например, второй ингибитор киназы RET, выбранный из группы: кабозантиниб, вандетаниб, алектиниб, апатиниб, ситраватиниб, сорафениб, ленватиниб, понатиниб, довитиниб, сунитиниб, форетиниб, BLU667 и BLU6864). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, дополнительный терапевтический агент или лечение включает одно или более из: лучевой терапии, химиотерапевтического агента (например, любого из примеров химиотерапевтического агента, описанных в данном документе или известных в данной области техники), ингибитора контрольной точки (например, любого из ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе или известных в данной области техники), хирургии (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и одного или более других ингибиторов киназы (например, любого из других ингибиторов киназы, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении также предложены способы определения эффективности

лечения у субъекта, которые включают: (а) определение первого уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак в первый момент времени; (b) применение

5 лечения, включающего одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) к субъекту, после первого момента времени и до второго момента времени; (с)

10 определение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта во второй момент времени; и (d) установление того, что лечение является эффективным у субъекта, для которого установлено, что у него наблюдается пониженный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК; или установление того, что лечение не является

15 эффективным у субъекта, для которого установлено, что у него наблюдается примерно такой же или повышенный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах осуществления этих способов первый момент времени и второй момент времени имеют интервал от около 1 недели до около 1 года (например, от около 1 недели до около 10 месяцев, от около 1 недели

20 до около 8 месяцев, от около 1 недели до около 6 месяцев, от около 1 недели до около 4 месяцев, от около 1 недели до около 3 месяцев, от около 1 недели до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца или от 1 недели до около 2 недель).

В данном изобретении также предложены способы определения, развил ли субъект устойчивость к лечению, которые включают: (а) определение первого уровня

25 циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, биологическом образце, включающем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак в первый момент времени; (b) применение лечения, включающего одну или более (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более или десять или более) доз соединения Формулы (I)

30 или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов), к субъекту после первого момента времени и до второго

момента времени; (с) определение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта во второй момент времени; и (d) установление того, что у субъекта, имеющего сниженный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, не развилась устойчивость к лечению; или установление того, что у субъекта, имеющего примерно такой же или повышенный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, развилась устойчивость к лечению. В некоторых вариантах осуществления этих способов первый момент времени и второй момент времени имеют интервал от около 1 недели до около 1 года (например, от 5 около 1 недели до около 10 месяцев, от около 1 недели до около 8 месяцев, от около 1 недели до около 6 месяцев, от около 1 недели до около 4 месяцев, от около 1 недели до около 3 месяцев, от около 1 недели до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца или от 1 10 недели до около 2 недель).

Иллюстративные способы обнаружения циркулирующей опухолевой ДНК описаны в 15 Moati et al., *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* April 4, 2018; Oussalah et al., *EBioMedicine* March 28, 2018; Moon et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* April 4, 2018; Solassaol et al., *Clin. Chem. Lab. Med.* April 7, 2018; Arriola et al., *Clin. Transl. Oncol.* April 5, 2018; Song et al., *J. Circ. Biomark.* March 25, 2018; Aslibekyan et al., *JAMA Cardiol.* April 4, 2018; Isbell et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* March 13, 2018; Boeckx et al., *Clin. Colorectal Cancer* February 22, 2018; Anunobi et al., *J. Surg. 20 Res.* March 28, 2018; Tan et al., *Medicine* 97(13):e0197, 2018; Reithdorf et al., *Transl. Androl. Urol.* 6(6):1090-1110, 2017; Volckmar et al., *Genes Chromosomes Cancer* 57(3):123-139, 2018; и Lu et al., *Chronic Dis. Transl. Med.* 2(4):223-230, 2016. В данной области техники известны дополнительные способы обнаружения циркулирующей опухолевой ДНК.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы 25 лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества мультикиназного ингибитора, причем мультикиназный ингибитор выбран из вандетаниба или кабозантиниба; 30 или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну

мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

10 В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого мультикиназного ингибитора, причем мультикиназный ингибитор выбран из группы, состоящей из вандетаниба или кабозантиниба; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает (a) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2a в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества

мультикиназного ингибитора RET, причем мультикиназный ингибитор выбран из группы, состоящей из вандетаниба или кабозантиниба; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутаций устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения рака, ассоциированного с RET, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает (a) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества мультикиназного ингибитора RET, причем мультикиназный ингибитор выбран из группы, состоящей из вандетаниба или кабозантиниба; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы, состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к

ингибитору RET.

В качестве другого примера в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом,

если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET из Таблиц 2 и 2а в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (с) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (е) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления

изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

Также в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня

любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций из Таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы, состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в

комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d). В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение слитого белка KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106,

GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d).

Также в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение по меньшей мере одной мутации устойчивости к ингибитору RET в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией). В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение по меньшей мере одной мутации устойчивости к ингибитору RET в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией)

или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией). В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение одного или более слитых белков из

5 Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций из Таблиц 2 и 2а в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), выбранных из группы,

10 состоящей из соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение по меньшей мере одной мутации устойчивости к ингибитору RET из Таблиц 3 или 4 в

15 раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET

20 или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией). В некоторых вариантах осуществления изобретения второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-

25 ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d). В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение слитого белка KIF5B-

30 RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например,

любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение мутации устойчивости к ингибитору RET V804M, G810S или G810R в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом (например, вторым ингибитором RET или иммунотерапией) или противораковой терапией (например, хирургическим вмешательством или лучевой терапией). В некоторых вариантах осуществления изобретения второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d).

Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения рака легких у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), кризотиниба, осимертиниба или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легких представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, способ может включать: (a) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET (например, нарушение

регуляции MET, такое как амплификация гена MET); и (d) введение субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент представляет собой кризотиниб в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у указанного субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способ включают (a) обнаружение одного или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок белка киназы RET из Таблицы 2 в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В дополнительных вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET (например, нарушение регуляции MET, такое как амплификация гена MET); и (d) введение субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент представляет собой кризотиниб в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (b), если у указанного субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легкого представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Например, способ может включать: (a) обнаружение нарушения регуляции гена EGFR, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора EGFR (например, осимертиниба). В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, наблюдается ли в раковой клетке в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одно нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, гибридизация гена RET); и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии или в сочетании с ингибитором EGFR (например, осимертинибом), если у субъекта есть раковая клетка, в которой наблюдается по меньшей мере одно нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, гибридизация гена RET); или (e) введение субъекту дополнительных доз ингибитора EGFR (например, осимертиниба) в соответствии со стадией (b), если у субъекта есть раковая клетка, в которой не наблюдается нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных (например, гибридизация гена RET). В некоторых таких вариантах осуществления изобретения способ включает: (a) обнаружение нарушения регуляции гена EGFR, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества осимертиниба. В дополнительных вариантах осуществления способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, один или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназе RET из Таблицы 2; и (d) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии или в сочетании с осимертинибом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит один или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназе RET из Таблицы 2; или (e) введение

субъекту дополнительных доз осимертиниба согласно стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит один или более слитых белков из Таблицы 1 и/или одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназе RET из Таблицы 2.

5 Термин «EGFR-ассоциированный рак», при использовании в данном документе, относится к различным раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся нарушением регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных.

10 Фраза «нарушение регуляции гена EGFR, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных» относится к генетической мутации (например, транслокации гена EGFR, которая приводит к экспрессии слитого белка, делеции в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком EGFR дикого типа, или мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR с одной или более точечными мутациями, или альтернативному сплайс-варианту мРНК EGFR, который приводит к
15 выработке белка EGFR, содержащего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке EGFR по сравнению с белком EGFR дикого типа), или амплификации гена EGFR, которая приводит к сверхэкспрессии белка EGFR или аутокринной активности, возникающей в результате сверхэкспрессии гена EGFR в клетке, которая приводит к патогенному увеличению активности киназного домена белка EGFR (например, конститутивно активный
20 киназный домен белка EGFR) в клетке. В качестве другого примера, нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене EGFR, кодирующем белок EGFR, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном EGFR, который не содержит мутацию. Например, нарушение
25 регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, приводящей к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть из EGFR, содержащую функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е. который не является EGFR). В некоторых примерах нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или
30 экспрессии, или активности может быть результатом транслокации гена одного гена EGFR с другим геном, не являющимся EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация EGFR представляет собой мутацию T790M. В некоторых вариантах осуществления

изобретения мутация EGFR представляет собой мутацию C797S.

Термин «дикий тип EGFR» или «EGFR дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген EGFR или мРНК EGFR) или белок (например, белок EGFR), которые обнаруживаются у субъекта, который не имеет EGFR-ассоциированного рака (и
5 необязательно также не подвергается повышенному риску развития EGFR-ассоциированного рака и/или у которого не подозревают наличие EGFR-ассоциированного рака), или обнаруживаются в клетке или ткани субъекта, который не имеет EGFR-ассоциированного рака (и необязательно также не подвергается повышенному риску развития EGFR-ассоциированного рака и/или у которого не подозревают наличие EGFR-ассоциированного
10 рака).

Также предложены способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: выявление субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и выбор лечения, которое включает введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной
15 формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение
20 Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Также предложены способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: выбор лечения, которое включает введение соединения Формулы (I) или его
25 фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) для субъекта, у которого идентифицирована раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не
30 включает первый ингибитор RET в качестве монотерапии, и которое включают: выявление субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и отбор выявленного субъекта для лечения, которое

включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Также предложены способы отбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает первый ингибитор RET в качестве монотерапии, и которое включает: отбор субъекта, у которого идентифицирована раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, для лечения которое включает введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

В данном изобретении также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака (например, RET-ассоциированного рака), будет иметь положительный ответ на лечение с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии, которые включают: определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и установление того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, имеет сниженную вероятность положительного ответа (т. е. повышенную вероятность отрицательного ответа) на лечение с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии. В данном изобретении также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака (например, RET-ассоциированного рака), будет иметь положительный ответ на лечение с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии, которые включают: определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и установление того, что субъект, не имеющий раковой клетки, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, имеет повышенную вероятность положительного ответа на лечение с применением первого

ингибитора RET в виде монотерапии по сравнению с субъектом, имеющим раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В данном изобретении также предложены способы прогнозирования эффективности лечения с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и установление того, что лечение с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии менее вероятно будет эффективным у субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В данном изобретении также предложены способы прогнозирования эффективности лечения с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, что лечение с применением первого ингибитора RET в виде монотерапии менее вероятно будет эффективным у субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение одной или более доз первого ингибитора RET субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (c) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию

устойчивости к ингибитору RET; или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET согласно стадии (a), то субъекту также может быть введен другой противораковый агент (например, второй ингибитор RET, или соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), или иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления стадии (c) другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение одной или более доз первого ингибитора RET субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (c) введение субъекту второго ингибитора RET в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к

ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET согласно стадии (а), то субъекту также может быть введен другой противораковый агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную

5 устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804,

10 например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение

15 Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию.

Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака (например, RET-ассоциированного рака), которые включают: (а) определение того, содержит ли раковая

20 клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака, и который ранее получал одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и (b) введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или

25 фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (c) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, который вводили ранее, если указанный

30 субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, который субъекту вводили ранее, то

субъекту также может быть введен другой противораковый агент (например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления стадии (b) другой противораковый агент может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака, и который ранее получал одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и (b) введение субъекту второго ингибитора RET в виде монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (c) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, который вводили ранее, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутации устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, который субъекту вводили ранее, то субъекту также может быть введен другой противораковый агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET

придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления (b) другой противораковый агент может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

В некоторых вариантах осуществления изобретения RET-ассоциированный рак, как описано в данном документе, может возникнуть у субъекта наряду с нарушением регуляции другого гена, другого белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного.

Например, рак, ассоциированный с RET, который демонстрирует слияние RET, может возникать у субъекта вместе с одним или более из: нарушения регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушение регуляции гена PIK3CA, белка PIK3CA, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена KRAS, белка KRAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация гена EGFR); нарушения регуляции гена FGFR2, белка FGFR2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, слияние гена FGFR2 или белка FGFR2); нарушения регуляции гена CDK4, белка CDK4, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация гена CDK4); нарушения регуляции гена mTOR, белка mTOR, или экспрессии, или активности, или уровня

любого из перечисленного; нарушения регуляции гена CDKN2A, белка CDKN2A, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, делеция в гене CDKN2A или белке CDKN2A); нарушения регуляции гена CDKN2B, белка CDKN2B, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, делеция в гене CDKN2B или белке CDKN2B); нарушения регуляции гена NF1, белка NF1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена MYC, белка MYC, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация в гене MYC); нарушения регуляции гена MDM2, белка MDM2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация в гене MDM2); нарушения регуляции гена GNAS, белка GNAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена BRCA2, белка BRCA2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного.

В некоторых вариантах осуществления изобретения RET- ассоциированный рак, который демонстрирует мутацию гена RET и/или белка RET, может возникнуть у субъекта вместе с одним или более из: нарушения регуляции гена PIK3CA, белка PIK3CA, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена KRAS, белка KRAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного; нарушения регуляции гена FGFR1, белка FGFR1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация гена FGFR1); нарушения регуляции гена FGFR2, белка FGFR2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация гена FGFR2); нарушения регуляции гена FGFR3, белка FGFR3, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, слияние гена FGFR3 или белка FGFR3); нарушения регуляции гена ERBB2, белка ERBB2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного (например, амплификация гена ERBB2); и нарушения регуляции гена KIT, белка KIT, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного.

В некоторых вариантах осуществления изобретения RET- ассоциированный рак, который демонстрирует амплификацию гена RET, может возникать у пациента вместе с одной или более дополнительными амплификациями киназы. Например, амплификацией гена

FGFR1; амплификацией гена FGFR2; амплификацией гена FGFR3; амплификацией гена FGFR4; амплификацией гена CDK4; и амплификацией гена CDK6.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых RET-ассоциированный рак, как описано в данном документе, может возникать у субъекта наряду с нарушением регуляции других киназ, способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать введение дополнительного терапевтического агента, который нацелен и/или лечит нарушение регуляции другой киназы. Например, в данном изобретении предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем указанные способы включают: (а) обнаружение нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает (с) обнаружение нарушения регуляции другой киназы в образце от субъекта; и (d) введение субъекту терапевтического агента, который нацелен и/или лечит нарушение регуляции другой киназы. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) осуществляют одновременно, последовательно или периодически. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадии обнаружения (а) и (с) могут выполняться одновременно или последовательно в любом порядке.

Дополнительные терапевтические агенты, которые нацелены и/или лечат нарушение регуляции другой киназы, могут включать любой известный ингибитор другой киназы. Примеры таких агентов представлены далее.

Иллюстративные ингибиторы PARP включают: 3-аминобензамид (INO-1001), 5-аминоизохинолин, ABT472, ABT767, AG140361, AG14032, ANG2864, ANG3186, AZD2281, AZD2461, BGP-15, BSI101, BSI401, CEP6800, CEP8983, CK102, CEP9722 (пролекарство CEP8983), CPN101 с CPN102, DR2313, E7016 (GPI-21016), E7449, GP16150, IMP4297, IMP04149, INO1002, INO1003, JPI283, JPI289, KU0687, KU58948, нирапариб (МК-4827), NT125, олапариб (AZD2281), ONO-1924H, ONO2231, памипариб (BGB-290), PJ-34, рукапариб

(AG014699), SC10914, SOMCL9112, талазопариб (BMN-673) и велипариб (ABT-888).

Иллюстративные ингибиторы CDK 4/6 включают: палбоциклиб (PD0332991), абемациклиб (LY2835219), рибоциклиб (LEE011), трилациклиб (G1T28), воруциклиб и G1T38.

5 Иллюстративные ингибиторы ERBB2 (HER2/neu) включают: афатиниб, афатиниб, дакомитиниб (PF-00299804), DS8201-а, эрлонтиниб, гефитиниб, KU004, лапатиниб, лапатиниба дитозилат, MM-111, мубритиниб (ТАК-165), нератиниб, пиротиниб (НТИ-1001), тукатиниб (ONT-380, ARRY-380), 7С3, цетуксимаб, HER2-BsAb, герсинтузумаб, маргетуксимаб, МП130004, NeuVax, панитумумаб, пертузумаб, SYD985, трастузумаб и
10 трастузумаб эмтанзин.

Иллюстративные ингибиторы амплифицированного ERBB2 (HER2/neu) включают дакомитиниб (PF-00299804), лапатиниб, нератиниб, пертузумаб, трастузумаб и трастузумаб эмтанзин.

Иллюстративные ингибиторы EGFR включают: AC0010, афатиниб, AP26113,
15 ASP8273, аватиниб, авитиниб, AZD3759, BMS-690514, бригагиниб, канертиниб, Сар-701, CHMFL-EGFR-202, CUDC-101, дакомитиниб, EAI045, EGF816, эрлонтиниб, эрлотиниб, гефитиниб, GNS-1481, GNS-1486, Gö6976, HS-10296, икотиниб, KU004, лапатиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб (HM61713, BI 1482694), осимертиниб, осимертиниб (AZD9291), пелитиниб, PF-06747775, РКC412, пиротиниб (НТИ-1001), роцилентиниб,
20 вандетаниб, варлитиниб, XL647, 7С3, цетуксимаб, депатуксизумаба мафодотин (ABT-414), матузумаб, нимотузумаб, панитумумаб и залутумумаб.

Иллюстративные ингибиторы EGFR дикого типа включают: афатиниб, BMS-690514, канертиниб, CUDC-101, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, нератиниб, пелитиниб, вандетаниб, варлитиниб, XL647, цетуксимаб, матузумаб, нимотузумаб,
25 панитумумаб и залутумумаб.

Иллюстративные ингибиторы мутантного EGFR включают: AC0010, афатиниб, AP26113, ASP8273, аватиниб, авитиниб, AZD3759, BMS-690514, бригагиниб, канертиниб, Сар-701, CHMFL-EGFR-202, CUDC-101, дакомитиниб, EAI045, EGF816, GNS-1481, GNS-1486, Gö6976, HS-10296, икотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб (HM61713, BI 1482694), осимертиниб (AZD9291), PF-06747775, РКC412, роцилентиниб, вандетаниб,
30 варлитиниб и цетуксимаб.

Иллюстративный ингибитор амплифицированного EGFR представляет собой

депатуксизумаб мафодотин (АВТ-414).

Иллюстративные ингибиторы FGFR включают: ASP5878, AZD4547, BGJ398, BLU9931, бриватиниб, цедираниб, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), довитиниб (CHIR258), E7090, ENMD-2076, эрдафитиниб (JNJ-42756293), FGF 401, FIIN-1, FRIN-1, 5 INCB054828, L16H50, ленватиниб, луцитаниб, LY2874455, нинтеданиб, NP603, орантиниб (SU6668), пазопаниб, PBI05204, PD173074, понатиниб, PRN1371, регорафениб, рогаратиниб (BAY-1163877), S49076, SOMCL-085, SU5402, сунитиниб, TAS-120, FP-1039, GAL-F2, GAL-FR21, GAL-FR22, GAL-FR23, GP369, hLD1.vb, LD1, MFGR1877S, MM-161, PRO-001 и R3Mab.

10 Иллюстративные ингибиторы слияний FGFR включают: BGJ398, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), E7090, эрдафитиниб (JNJ-42756293), луцитаниб и TAS-120.

Иллюстративные ингибиторы FGFR1, FGFR2 и FGFR3 включают: AZD4547, BGJ398, DEBIO 1347, E7090, INCB054828, S49076, SOMCL-085 и TAS-120.

15 Иллюстративные ингибиторы FGF4 включают: BLU-554, BLU9931, NVP-FGF401 и hLD1.vb.

Иллюстративные ингибиторы амплифицированного FGFR1 включают: AZD4547, BGJ398, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), эрдафитиниб (JNJ-42756293), INCB054828 и луцитаниб.

20 Иллюстративные ингибиторы амплифицированного FGFR2 включают: AZD4547, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), луцитаниб, регорафениб и TAS-120.

Иллюстративный ингибитор амплифицированного FGFR3 представляет собой AZD4547.

25 Иллюстративные ингибиторы MEK включают: AZD8330 (ARRY-424704), AZD6244 (ARRY-142866), BI-847325, биниметиниб, BIX02188, BIX02189, CH4987655, CH5126766, CI-1040, кобеметиниб (GDC-0973), EBI-1051, G-573, G8935, GDC-0623, мирицетин, нобилетин, PD0325901, PD184161, PD318088, PD98059, PD334581, пимасертиб (AS-703026), рефаметиниб (RDEA119, BAY 869766), селуметиниб (AZD6244), SL-327, TAK-733, траметиниб и U0126.

30 Иллюстративные ингибиторы KRAS включают: 0375-0604, ковалентно связанное соединение переключателя II кармана (SIIP) на основе хиназолина, ARS-1620, AZD4785 и LP1.

Иллюстративные ингибиторы PI3K включают: 3-метиладенин, А66, алпелисиб

(BYL719), AMG319, апитолисиб (GDC-0980, RG7422), AS-252424, AS-604850, AS-605240, AZD6842, AZD8186, AZD8835, BGT226 (NVP-BGT226), бупарлисиб (BKM120), CAY10505, CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), CUDC-907, CZC24832, дактолисиб (BEZ235, NVP-BEZ235), DS7423, дувелисиб (IPI-145, INK1197), GDC-0032, GDC-0084, GDC-0326, 5 гедатолисиб (PF-05212384, PKI-5587), GNE-317, GS-9820, GSK1059615, GSK2292767, GSK2636771, HS-173, IC-87114, иделалисиб (CAL-101, GS-1101), IPI-145, IPI-3063, IPI-549, LY294002, LY3023414, немиралисиб (GSK2269557), омипалисиб (GSK2126458, GSK458), PF-04691502, PF-4989216, PI-103, PI-3065, пиктилисиб (GDC-0941), PIK-293, PIK-294, PIK-75, PIK-90, PIK-93, PIK-III, пиларалисиб (XL147), PKI-587, PP-110, PQR309, PQR309, PW-12, PX-10 866, кверцетин, S14161, SAR245409 (XL765), SAR260301, SAR405, серабелисиб (INK-1117, MLN-1117, TAK-1117), SF-1126, SF-2523, SN32976, таселисиб (GDC-0032), ТВ101110, TG100-115, TG100-713, TGR-1202, TGX-221, умбралисиб (TGR-1202), воксталисиб (XL765, SAR245409), VPS34-IN1, VS-5584 (SB2343), WJD008, вортманнин и ZSTK474.

Иллюстративные ингибиторы КИТ включают: AMG 706, амуватиниб (MP-470), 15 APcK110, акситиниб (AG-013736), AZD2932, дазатиниб (BMS-354825), довитиниб (TKI-258, CHIR-258), EXEL-0862, иматиниб, KI-328, маситиниб (AB1010), мидостаурин, MLN518, мотесаниб, N3-(6-аминопиридин-3-ил)-N1-(2-циклопентилэтил)-4-метилизофталамид, нилотиниб, OSI-930, пазопаниб (GW786034), пексидартиниб (PLX3397), PKC412, PLX647, PP1, квизартиниб (AC220), регорафениб (BAY 73-4506), семаксиниб (SU 5416), ситраватиниб 20 (MGCD516), сорафениб, STI571, SU11248, SU9529, сунитиниб, телатиниб, тивозаниб (AV-951), тирфостин AG 1296, VX-322 и WBZ_4.

Иллюстративные ингибиторы MDM2 включают: (-)-партенолид, ALRN6924, AM-8553, AMG232, CGM-097, DS-3032b, GEM240, HDM201, HLI98, идасанутлин (RG-7338), JapA, MI-219, MI-219, MI-319, MI-77301 (SAR405838), MK4828, MK-8242, MX69, NSC 207895 (XI-25 006), нутлин-3, нутлин-3а, нутлин-3b, NVP-CFC218, NVP-CGM097, PXn727/822, RG7112, RO2468, RO5353, RO5503781, сердеметан (JNJ-26854165), SP-141 и YH239-EE.

Иллюстративные ингибиторы амплифицированного MDM2 включают: AM-8553, AMG232, DS-3032b, MI-77301 (SAR405838), NSC 207895 (XI-006), нутлин-3а, NVP-CFC218, NVP-CGM097 и RG7112.

30 Иллюстративные ингибиторы MET включают: (-)-олеокантал, ABBV-399, AMG-208, AMG-337, AMG-458, BAY-853474, BMS-754807, BMS-777607, BMS-794833, кабозантиниб (XL184, BMS-907351), капматиниб (INCB28060), кризотиниб (PF-02341066), DE605,

форетиниб (GSK1363089, XL880), глесатиниб (MGCD265), голватиниб (E7050), INCB028060, JNJ-38877605, KRC-408, мерестиниб (LY2801653), МК-2461, МК8033, NPS-1034, NVP-BVU972, PF-04217903, PHA-665752, S49076, саволитиниб (AZD6094, HMPL-504), SGX-523, SU11274, TAS-115, тепотиниб (EMD 1214063, MSC2156119J), волитиниб, CE-355621 и онартузумаб.

Иллюстративные ингибиторы mTOR включают: антрацимицин, апитолисиб (GDC-0980, RG7422), AZD-8055, BGT226 (NVP-BGT226), CC-223, CZ415, дактолисиб (BEZ235, NVP-BEZ235), DS7423, эверолимус (RAD001), GDC-0084, GDC-0349, гедатолисиб (PF-05212384, PKI-5587), GSK1059615, INK128, KU-0063794, LY3023414, MLN0128, омипалисиб (GSK2126458, GSK458), OSI-027, OSU-53, паломид 529 (P529), PF-04691502, PI-103, PKI-587, PP242, PQR309, ридафаролимус (AP-23573), сапанисертиб (INK 128, MLN0128), SAR245409 (XL765), SF-1126, SF2523, сиролимус (рапамицин), SN32976, TAK228, темсиролимус (CCI-779, NSC 683864), торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), умиролимус, вистусертиб (AZD2014), воксталисиб (XL765, SAR245409), VS-5584, VS-5584 (SB2343), WAY-600, WYE-125132 (WYE-132), WYE-354, WYE-687, XL388 и зотаролимус (ABT-578).

Иллюстративные ингибиторы MYC включают: 10058-F4, 10074-G5 и KSI-3716.

Фраза «нарушение регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы и партнера по слиянию, мутации в гене, которая приводит к экспрессии белка, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком дикого типа, мутации в гене, которая приводит к экспрессии белка с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком дикого типа, мутации в гене, которая приводит к экспрессии белка с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК, который приводит к образованию белка, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке по сравнению с белком дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровням) белка дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с

контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может представлять собой мутацию в гене, который кодирует белок, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном, не содержащим такую мутацию. Например, нарушение регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может представлять собой результат генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из белка, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е. такого, который не является первичным белком). В некоторых примерах нарушение регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена с другим геном.

Лечение пациента, страдающего от рака, с помощью мультикиназного ингибитора (МКИ) или ингибитора, специфически нацеленного на киназу (например, ингибитора BRAF, ингибитора EGFR, ингибитора MEK, ингибитора ALK, ингибитора ROS1, ингибитора MET, ингибитора ароматазы, ингибитора RAF или ингибитора RAS) может приводить к нарушению регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного при раке, и/или к устойчивости к ингибитору RET. См., например, Bhing et al., *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang et al., *Yonsei Med.J.* 58:9-18, 2017; и Lopez-Delisle et al., doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018.

Лечение пациента, страдающего от рака, с помощью ингибитора RET в сочетании с мультикиназным ингибитором или ингибитором, специфически нацеленным на киназу (например, ингибитором BRAF, ингибитором EGFR, ингибитором MEK, ингибитором ALK, ингибитором ROS1, ингибитором MET, ингибитором ароматазы, ингибитором RAF или ингибитором RAS) может иметь повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с лечением того же пациента или аналогичного пациента с помощью ингибитора RET в качестве монотерапии или с помощью мультикиназного ингибитора или ингибитора, специфически нацеленного на киназу, в качестве монотерапии. См., например, Tang et al., doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod. Pathol.* 2017; Andreucci et al., *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor et al., *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017; и Kato et al., *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017.

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака

(например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которому ранее вводили мультикиназный ингибитор (МКИ) или ингибитор, специфически нацеленный на киназу, (например, ингибитор BRAF, ингибитор EGFR ингибитор MEK, ингибитор ALK, ингибитор ROS1, ингибитор MET, ингибитор ароматазы, ингибитор RAF или ингибитор RAS) (например, в качестве монотерапии), которые включают: введение пациенту (i) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) в виде монотерапии, или (ii) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и терапевтически эффективной дозы ранее применяемого МКИ или ранее применяемого ингибитора, специфически нацеленного на киназу.

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которому ранее вводили МКИ или ингибитор, специфически нацеленный на киназу (например, ингибитор BRAF, ингибитор EGFR ингибитор MEK, ингибитор ALK, ингибитор ROS1, ингибитор MET, ингибитор ароматазы, ингибитор RAF или ингибитор RAS) (например, в качестве монотерапии), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного; и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) в виде монотерапии, или (ii) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и терапевтически эффективной дозы ранее применяемого МКИ или ранее применяемого ингибитора, специфически нацеленного на киназу.

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые

включают: введение пациенту терапевтически эффективного количества МКИ или ингибитора, специфически нацеленного на киназу (например, ингибитора BRAF, ингибитора EGFR, ингибитора MEK, ингибитора ALK, ингибитора ROS1, ингибитора MET, ингибитора ароматазы, ингибитора RAF или ингибитора RAS) (например, в качестве монотерапии) в течение первого периода времени; после указанного периода времени установление пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет нарушение регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного; и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) в виде монотерапии, или (ii) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и терапевтически эффективной дозы ранее применяемого МКИ или ранее применяемого ингибитора, специфически нацеленного на киназу.

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена BRAF, киназы BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора BRAF (например, любого из ингибиторов BRAF, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена BRAF, киназы BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной

формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора BRAF (например, любого из ингибиторов BRAF, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

5 В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора EGFR (например, любого из ингибиторов EGFR, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

15 В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора EGFR (например, любого из ингибиторов EGFR, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

25 В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MEK (например, любого из

ингибиторов MEK, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые
5 включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из
10 твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MEK (например, любого из ингибиторов MEK, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого
15 наблюдается нарушение регуляции гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii)
20 терапевтически эффективного количества ингибитора ALK (например, любого из ингибиторов ALK, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые
25 включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из
30 твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ALK (например, любого из ингибиторов ALK, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака

(например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена ROS, белка ROS, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, 5 любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ROS (например, любого из ингибиторов ROS, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака 10 (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена ROS, белка ROS, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной 15 формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ROS (например, любого из ингибиторов ROS, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака 20 (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, 25 любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MET (например, любого из ингибиторов MET, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые 30 включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного

количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MET (например, любого из ингибиторов MET, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена ароматазы, белка ароматазы, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ароматазы (например, любого из ингибиторов ароматазы, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена ароматазы, белка ароматазы, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ароматазы (например, любого из ингибиторов ароматазы, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например,

любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAF (например, любого из ингибиторов RAF, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAF (например, любого из ингибиторов RAF, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), у которого наблюдается нарушение регуляции гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAS (например, любого из ингибиторов RAS, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого из описанных в данном документе раковых заболеваний), которые включают: установление пациента, имеющего раковую клетку, в которой наблюдается нарушение регуляции гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, и введение установленному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAS (например, любого из ингибиторов RAS, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

Фраза «нарушение регуляции гена BRAF, белка BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы BRAF и партнера по слиянию, мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком BRAF дикого типа, мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком BRAF дикого типа, мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком BRAF дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка BRAF в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка BRAF в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК BRAF, который приводит к образованию белка BRAF, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке BRAF по сравнению с белком BRAF дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) белка BRAF дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена BRAF, белка BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может представлять собой мутацию в гене BRAF, который кодирует белок BRAF, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном BRAF, не содержащим такую мутацию. Например, нарушение регуляции гена BRAF, белка BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может представлять собой результат генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из белка BRAF, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е. такого, который не является BRAF). В некоторых примерах нарушение регуляции гена BRAF, белка BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может быть результатом генной транслокации одного гена BRAF с другим геном, отличным от BRAF.

Неограничивающие примеры ингибитора BRAF включают дабрафениб, вемурафениб

(также называемый RG7204 или PLX4032), сорафениба тозилат, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb), LGX818 (Novartis), PLX3603 (Hofmann-LaRoche), RAF265 (Novartis), RO5185426 (Hofmann-LaRoche) и GSK2118436 (GlaxoSmithKline). В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора BRAF.

5 Фраза «нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы EGFR и партнера по слиянию, мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR, который содержит делецию по меньшей мере одной

10 аминокислоты по сравнению с белком EGFR дикого типа, мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком EGFR дикого типа, мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком EGFR дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка EGFR в клетке, или

15 мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка EGFR в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК EGFR, который приводит к образованию белка EGFR, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке EGFR по сравнению с белком EGFR дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) белка дикого типа

20 EGFR в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене EGFR, который кодирует белок

25 EGFR, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность, по сравнению с белком, кодируемым геном EGFR, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, приводящей к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть из белка EGFR, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е.

30 который не является EGFR). В некоторых примерах нарушение регуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть

результатом генной транслокации одного гена EGFR с другим геном, отличным от гена EGFR.

Неограничивающие примеры ингибитора EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб, бригаиниб, лапатиниб, нератиниб, икотиниб, афатиниб, дакомитиниб, позитиниб, вандетаниб, афатиниб, AZD9291, CO-1686, HM61713, AP26113, CI-1033, PKI-166, GW-2016, ЕКВ-569, PDI-168393, AG-1478, CGP-59326A. В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора EGFR.

Фраза «нарушение регуляции гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы MEK и партнера по слиянию, мутации в гене MEK, которая приводит к экспрессии белка MEK, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком MEK дикого типа, мутации в гене MEK, которая приводит к экспрессии белка MEK с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком MEK дикого типа, мутации в гене MEK, которая приводит к экспрессии белка MEK с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком MEK дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка MEK в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка MEK в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК MEK, который приводит к образованию белка MEK, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке MEK по сравнению с белком MEK дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) белка MEK дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может представлять собой мутацию в гене MEK, который кодирует белок MEK, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MEK, не содержащим такую мутацию. Например, нарушение регуляции гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может представлять собой результат генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из

белка MEK, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е. такого, который не является MEK). В некоторых примерах нарушение регуляции гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного может быть результатом генной транслокации одного гена MEK с другим геном, отличным от MEK.

Неограничивающие примеры ингибитора MEK включают мекинист, траметиниб (GSK1120212), кобиметиниб (XL518), биниметниб (MEK162), селуметиниб, PD-325901, CI-1040, PD035901, TAK-733, PD098059, U0126, AS703026/MSK1935369, XL-518/GDC-0973, BAY869766/RDEA119 и GSK1120212. В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора MEK.

Фраза «нарушение регуляции гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы ALK и партнера по слиянию, мутации в гене ALK, которая приводит к экспрессии белка ALK, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком ALK дикого типа, мутации в гене ALK, которая приводит к экспрессии белка ALK с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком ALK дикого типа, мутации в гене ALK, которая приводит к экспрессии белка ALK с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком ALK дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка ALK в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка ALK в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК ALK, который приводит к образованию белка ALK, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке ALK по сравнению с белком ALK дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровням) белка ALK дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене ALK, который кодирует белок ALK, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность, по сравнению с белком, кодируемым геном ALK, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции

гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, приводящей к экспрессии слитого белка, который содержит первую часть из белка ALK, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т.е. который не является ALK). В некоторых примерах нарушение регуляции гена ALK, белка ALK или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена ALK с другим геном, отличным от гена ALK.

Неограничивающие примеры ингибитора ALK включают кризотиниб (ксалкори), церитиниб (зикадия), алектиниб (алеценса), далантерцепт, ACE-041 (бригатиниб) (AP26113), энтректиниб (NMS-E628), PF-06463922 (Pfizer), TSR-011 (Tesarо), CEP-37440 (Teva), CEP-37440 (Teva), X-396 (Xcovery) и ASP-3026 (Astellas). В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора ALK.

Фраза «нарушение регуляции гена ROS1, белка ROS1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы ROS1 и партнера по слиянию, мутации в гене ROS1, которая приводит к экспрессии белка ROS1, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком ROS1 дикого типа, мутации в гене ROS1, которая приводит к экспрессии белка ROS1 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком ROS1 дикого типа, мутации в гене ROS1, которая приводит к экспрессии белка ROS1 с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком ROS1 дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка ROS1 в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка ROS1 в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК ROS1, который приводит к образованию белка ROS1, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке ROS1 по сравнению с белком ROS1 дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровням) белка ROS1 дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена ROS1, белка ROS1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене ROS1, который кодирует белок

ROS1, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном ROS1, который не содержит указанную мутацию. Например, нарушение регуляции гена ROS1, белка ROS1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из белка ROS1, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т. е. который не является ROS1). В некоторых примерах нарушение регуляции гена ROS1, белка ROS1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена ROS1 с другим геном, отличным от гена ROS1.

Неограничивающие примеры ингибитора ROS1 включают кризотиниб, этректиниб (RXDX-101), лорлатиниб (PF-06463922), цертиниб, TPX-0005, DS-605 и кабозантиниб. В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора ROS1.

Фраза «нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы MET и партнера по слиянию, мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком MET дикого типа, мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком MET дикого типа, мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком MET дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка MET в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка MET в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК MET, который приводит к образованию белка MET, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке MET по сравнению с белком MET дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) белка MET дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из

перечисленных может представлять собой мутацию в гене MET, кодирующем белок MET, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MET, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из белка MET, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т. е. который не является MET). В некоторых примерах нарушение регуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена MET с другим геном, отличным от гена MET.

Неограничивающие примеры ингибитора MET включают кризотиниб, кабозантиниб, JNJ-38877605, PF-04217903 (Pfizer), MK-2461, GSK 1363089, AMG 458 (Amgen), тивантиниб, INCB28060 (Incyte), PF-02341066 (Pfizer), E7050 (Eisai), BMS-777607 (Bristol-Meyers Squibb), JNJ-38877605 (Johnson & Johnson), ARQ197 (ArQule), GSK/1363089/XL880 (GSK/Exelixis) и XL174 (BMS/Exelixis). В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора MET.

Фраза «нарушение регуляции гена ароматазы, белка ароматазы, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных» относится к генетической мутации (например, мутации в гене ароматазы, которая приводит к экспрессии белка ароматазы, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком ароматазой дикого типа, мутации в гене ароматазы, которая приводит к экспрессии белка ароматазы с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком ароматазой дикого типа, мутации в гене ароматазы, которая приводит к экспрессии белка ароматазы с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком ароматазой дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка ароматазы в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка ароматазы в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК ароматазы, который приводит к образованию белка ароматазы, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке ароматазе по сравнению с белком ароматазой дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) белка ароматазы дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной

передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена ароматазы, белка ароматазы, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене ароматазы, который кодирует белок ароматазу, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность, по сравнению с белком, кодируемым геном ароматазы, который не содержит мутацию.

Неограничивающие примеры ингибитора ароматазы включают аримидекс (анастрозол), аромазин (эксеместан), фемару (летрозол), теслак (тестолактон) и форместан. В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора ароматазы.

Фраза «нарушение регуляции гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы RAF и партнера по слиянию, мутации в гене RAF, которая приводит к экспрессии белка RAF, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RAF дикого типа, мутации в гене RAF, которая приводит к экспрессии белка RAF с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком RAF дикого типа, мутации в гене RAF, которая приводит к экспрессии белка RAF с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком RAF дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка RAF в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка RAF в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК RAF, который приводит к образованию белка RAF, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке RAF по сравнению с белком RAF дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровням) белка RAF дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене RAF, который кодирует белок RAF, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RAF, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных

может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из белка RAF, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т. е. который не является RAF). В некоторых примерах нарушение регуляции гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена RAF с другим геном, отличным от гена RAF.

Неограничивающие примеры ингибитора RAF включают сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, BMS-908662/XL281, GSK2118436, RAF265, RO5126766 и RO4987655. В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора RAF.

Фраза «нарушение регуляции гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего домен киназы RAS и партнера по слиянию, мутации в гене RAS, которая приводит к экспрессии белка RAS, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RAS дикого типа, мутации в гене RAS, которая приводит к экспрессии белка RAS с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком RAS дикого типа, мутации в гене RAS, которая приводит к экспрессии белка RAS с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком RAS дикого типа, дубликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка RAS в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка RAS в клетке), альтернативному сплайс-варианту мРНК RAS, который приводит к образованию белка RAS, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке RAS по сравнению с белком RAS дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровням) белка RAS дикого типа в клетке млекопитающего вследствие нарушенной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера нарушение регуляции гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может представлять собой мутацию в гене RAS, который кодирует белок RAS, являющийся конститутивно активным или имеющий повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RAS, который не содержит мутацию. Например, нарушение регуляции гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных

может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии слитого белка, содержащего первую часть из белка RAS, который содержит функциональный киназный домен, и вторую часть из белка-партнера (т. е. который не является RAS). В некоторых примерах нарушение регуляции гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленных может быть результатом генной транслокации одного гена RAS с другим геном, отличным от гена RAS.

Неограничивающие примеры ингибитора RAS включают K065 и K2602. В данной области техники известны дополнительные примеры ингибитора RAS.

Неограничивающие примеры мультикиназных ингибиторов (МКИ) включают дазатиниб и сунитиниб.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (а) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET или соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в течение определенного периода времени; (b) после (а) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одно нарушение регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного, причем указанный ген или белок выбран из группы, состоящей из EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2; и (с) введение 1) второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, 2) введение дополнительных доз первого ингибитора RET или соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в комбинации с ингибитором, нацеленным на ген или белок (например, с ингибитором EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2), или 3) прекращение введения ингибитора RET со стадии а) и введение субъекту ингибитора, нацеленного на ген или белок (например, ингибитора EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одно нарушение регуляции гена, белка, или их экспрессии, или активности, или уровня перечисленного, причем указанный ген или белок выбран из группы, состоящей из EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2; или (d) введение субъекту

дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (а), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного, причем 5 указанный ген или белок выбран из группы, состоящей из EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2, придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором RET или соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, 10 описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль представляет собой опухоль НМКРЛ, а одно или более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного выбраны из представляющих мишень мутаций в EGFR или MET, представляющих мишень перегруппировок, затрагивающих ALK или ROS1, или активирующих мутаций в KRAS. В 15 некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль представляет собой опухоль щитовидной железы (не МТС), а одно или более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного выбраны из представляющих мишень мутаций в BRAF или активирующих мутаций в RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль представляет собой опухоль МТС, а одно или 20 более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного выбраны из представляющих мишень мутаций в ALK или активирующих мутаций в RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль представляет собой опухоль поджелудочной железы, а одно или более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного представляют собой 25 активирующие мутации в KRAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль представляет собой опухоль толстой и прямой кишок, а одно или более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного выбраны из представляющих мишень мутаций в BRAF или PIK3CA или активирующей мутации в RAS. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухоль 30 представляет собой опухоль молочной железы, а одно или более нарушений регуляции гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного выбраны из представляющих мишень мутаций в PIK3CA или альтерации в HER2.

Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (c) выбор для субъекта соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; или (d) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения при выборе дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), указанный способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента для данного субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе)). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления стадии (c) другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (а) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (а) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; и (c) выбор для субъекта второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; или (d) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET согласно стадии (а), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда для субъекта выбраны дополнительные дозы первого ингибитора RET со стадии (а), способ может дополнительно включать выбор для субъекта доз другого противоракового агента (например, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов)). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (а).

Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (а) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном

от субъекта, который страдает от рака и ранее получал одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; (b) выбор для субъекта второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (c) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда для субъекта выбраны дополнительные дозы первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, способ может дополнительно включать выбор для субъекта доз другого противоракового агента (например, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов) или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления стадии (c) другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (a) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака и ранее получал одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; (b) выбор для

5 субъекта второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (с) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда для субъекта выбраны дополнительные дозы первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента (например, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, 10 полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из описанных в данном документе твердых или жидких составов)). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

15 Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную устойчивость к первому ингибитору RET, которые включают: определение того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, как субъекта с 20 повышенной вероятностью развития рака, который имеет определенную устойчивость к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную устойчивость к первому ингибитору RET, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, как субъекта с повышенной вероятностью 25 развития рака, имеющего определенную устойчивость к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения наличия рака, который имеет определенную устойчивость к первому ингибитору RET, которые включают: определение того, содержит ли клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и установление того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или 30 более мутаций устойчивости к ингибитору RET, страдает от рака, который имеет определенную устойчивость к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения наличия рака у субъекта, который имеет определенную устойчивость к первому

ингибитору RET, которые включают: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, страдает от рака, который имеет определенную устойчивость к первому ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придают повышенную устойчивость раковой клетке или опухоли к лечению с применением первого ингибитора RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET включают одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, мутация устойчивости к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, может представлять собой любую из мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблице 3 или 4 (например, замену в положении аминокислоты 804, например V804M, V804L или V804E, или замену в положении аминокислоты 810, например G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D).

В некоторых вариантах осуществления изобретения наличие одной или более мутаций устойчивости к ингибитору RET в опухоли обуславливает более высокую устойчивость опухоли к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Ниже описаны способы, пригодные в случаях когда мутация устойчивости к ингибитору RET обуславливает более высокую устойчивость опухоли к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Например, в данном изобретении предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: выявление субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и применение к выявленному субъекту лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или

фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET). Также в данном изобретении предложены способы лечения субъекта, у которого выявлена раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, которые включают применение к субъекту лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в виде монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Также предложены способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: выявление субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и выбор лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии, для выявленного субъекта (например, второй ингибитор киназы RET). Также предложены способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: выбор лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET), для субъекта, у которого выявлена раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET), которые включают: выявление субъекта,

имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и отбор выявленного субъекта для лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET). Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET), которые включают: выбор субъекта, у которого выявлена раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, для лечения, которое не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака, будет демонстрировать положительный ответ на лечение соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии, которые включают: определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и установление того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, имеет сниженную вероятность положительного ответа на лечение соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. Также предложены способы

определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака, будет демонстрировать положительный ответ на лечение соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии, которые включают: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, имеет сниженную вероятность положительного ответа на лечение соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и установление того, что лечение соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии менее вероятно будет эффективным у субъекта, который имеет раковую клетку в образце, полученном от субъекта, у которого наблюдается одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, что лечение соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве монотерапии, менее вероятно, будет эффективным у субъекта, у которого есть раковая клетка в образце, полученном от субъекта, у которого наблюдается одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET.

Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые

включают: (а) введение одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в течение определенного периода времени; (b) после (а) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и (с) введение второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого есть раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; или (d) введение дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (а), которые выбраны для субъекта, при этом способ может также включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой RET может иметь Формулу (I) или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (а) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака, и которому вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких

составов, описанных в данном документе), одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; (b) введение второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого есть раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; или (c) введение дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), которые ранее вводили субъекту, имеющему раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых субъекту вводят дополнительные дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (a), субъекту можно также вводить другой противораковый агент. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой RET может представлять собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), введенные на стадии (a).

Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение субъекту одной или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в течение определенного периода времени; (b) после (a)

определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и (с) выбор для субъекта второго ингибитора RET в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если субъект имеет раковую клетку, которая содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (d) выбор для субъекта дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых для субъекта выбраны дополнительные дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (a), способ может также включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой RET может представлять собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), введенные на стадии (a).

Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака, и которому вводили одну или более доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной

формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; (b) выбор для субъекта второго ингибитора RET в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если субъект имеет раковую клетку, которая содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET; или (c) выбор дополнительных доз соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), ранее введенных субъекту, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в которых для субъекта выбраны дополнительные дозы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) согласно стадии (a), способ может также включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления изобретения другой RET может представлять собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), введенные на стадии (a).

Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции

(например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), которые включают: определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и идентификацию субъекта, если субъект имеет раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), которые включают: идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Также предложены способы определения наличия рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), которые включают: определение того, содержит ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET; и определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, страдает от рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). Также предложены способы определения наличия рака у субъекта, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов,

описанных в данном документе), которые включают: установление того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, страдает от рака, который имеет определенную устойчивость к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной форме, полиморфной форме или фармацевтической композиции (например, любому из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более мутаций устойчивости к ингибитору RET придает раковой клетке или опухоли более высокую устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления любых способов, описанных в данном документе, мутация устойчивости к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), может представлять собой любую из мутаций устойчивости к ингибитору RET, перечисленных в Таблице 3 или 4.

Способы определения степени устойчивости раковой клетки или опухоли к ингибитору RET (например, к любому ингибитору RET, описанному в данном документе или известному в данной области техники) могут быть установлены с помощью способов, известных в данной области техники. Например, степень устойчивости раковой клетки к ингибитору RET можно оценить посредством определения IC_{50} ингибитора RET (например, любого из ингибиторов RET, описанных в данном документе или известных в данной области техники) относительно жизнеспособности раковой клетки. В других примерах степень устойчивости раковой клетки к ингибитору RET можно оценить посредством определения скорости роста раковой клетки в присутствии ингибитора RET (например, любого из ингибиторов RET, описанных в данном документе). В других примерах степень устойчивости опухоли к ингибитору RET можно оценить посредством определения массы или размера одной или более опухолей в организме субъекта с течением времени при лечении с применением ингибитора RET (например, любого из ингибиторов RET, описанных в данном документе). В других примерах степень устойчивости раковой клетки или опухоли

к ингибитору RET можно косвенно оценить посредством определения активности киназы RET, содержащей одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET (т.е. той же киназы RET, что экспрессируется в раковой клетке или в опухоли в организме субъекта). Степень устойчивости к ингибитору RET раковой клетки или опухоли, содержащей одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, связана со степенью устойчивости раковой клетки или опухоли, которая не содержит мутацию устойчивости к ингибитору RET (например, раковой клетки или опухоли, которые не содержат те же мутации устойчивости к ингибитору RET, раковой клетки или опухоли, которые не содержат никакие мутации устойчивости к ингибитору RET, или раковой клетки или опухоли, которые экспрессируют белок RET дикого типа). Например, установленная степень устойчивости раковой клетки или опухоли, содержащих одну или более мутаций устойчивости к ингибитору RET, может составлять более чем около 1 %, более чем около 2 %, более чем около 3 %, более чем около 4 %, более чем около 5 %, более чем около 6 %, более чем около 7 %, более чем около 8 %, более чем около 9 %, более чем около 10 %, более чем около 11 %, более чем около 12 %, более чем около 13 %, более чем около 14 %, более чем около 15 %, более чем около 20 %, более чем около 25 %, более чем около 30 %, более чем около 35 %, более чем около 40 %, более чем около 45 %, более чем около 50 %, более чем около 60 %, более чем около 70 %, более чем около 80 %, более чем около 90 %, более чем около 100 %, более чем около 110 %, более чем около 120 %, более чем около 130 %, более чем около 140 %, более чем около 150 %, более чем около 160 %, более чем около 170 %, более чем около 180 %, более чем около 190 %, более чем около 200 %, более чем около 210 %, более чем около 220 %, более чем около 230 %, более чем около 240 %, более чем около 250 %, более чем около 260 %, более чем около 270 %, более чем около 280 %, более чем около 290 % или более чем около 300 % от степени устойчивости раковой клетки или опухоли, которые не содержат мутацию устойчивости к ингибитору RET (например, раковой клетки или опухоли, которые не содержат те же мутации устойчивости к ингибитору RET, раковой клетки или опухоли, которые не содержат никакие мутации устойчивости к ингибитору RET, или раковой клетки или опухоли, которые экспрессируют белок RET дикого типа).

Полагают, что RET играет важную роль в развитии и выживании афферентных ноцицепторов в коже и кишечнике. У мышей, нокаутных по киназе RET, отсутствуют энтеросолюбильные нейроны и есть другие аномалии нервной системы, что свидетельствует о необходимости функционального белкового продукта киназы RET во время развития

(Taraviras, S. *et al.*, *Development*, 1999, 126:2785-2797). Кроме того, в популяционных исследованиях пациентов с болезнью Гиршпрунга, характеризующейся обструкцией толстой кишки вследствие отсутствия нормальной энервации толстой кишки, наблюдается более высокая доля как наследственных, так и спорадических мутаций RET с потерей функции (Butler Tjaden N., *et al.*, *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным заболеванием, поражающим 10-20 % людей в развитых странах, и характеризуется аномальным ритмом дефекации, вздутием живота и висцеральной гиперчувствительностью (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). Хотя этиология СРК неизвестна, считается, что он является результатом или расстройства между 5 10 мозгом и желудочно-кишечным трактом, нарушения в микробиоме кишечника, или усиления воспаления. Результирующие изменения в желудочно-кишечном тракте влияют на нормальный кишечный транзит, что приводит к диарее или запорам. Кроме того, у многих пациентов с СРК сенсбилизация периферической нервной системы приводит к висцеральной гиперчувствительности или аллодинии (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 15 1444-1454). См., например, публикацию США № 2015/0099762.

Соответственно, в данном изобретении предложены способы лечения пациента, у которого диагностирован (или идентифицировано наличие) синдром раздраженного кишечника (СРК), включая болезнь с преобладанием диареи, с преобладанием запора или с чередующимся характером стула, функциональное вздутие, функциональный запор, 20 функциональную диарею, неспецифическое функциональное расстройство кишечника, синдром функциональной абдоминальной боли, хронический идиопатический запор, функциональные нарушения пищевода, функциональные гастродуоденальные расстройства, функциональную аноректальную боль и воспалительную болезнь кишечника, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения 25 **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Также предложены способы лечения пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного синдрома раздраженного кишечника (СРК) (например, пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET- 30 ассоциированного синдрома раздраженного кишечника (СРК) с помощью одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, набора для идентификации нарушения

регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного у пациента, или в образце биопсии, полученном от пациента), которые включают введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

Также в данном изобретении предложены способы лечения боли, связанной с СРК, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом, полезным для лечения одного или более симптомов СРК.

Предложены также способы лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у пациента, нуждающегося в этом, включающие: (а) определение того, является ли синдром раздраженного кишечника (СРК) у пациента RET-ассоциированным СРК (например, с применением одобренного регуляторным органом, например одобренного FDA, набора для идентификации нарушения регуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из перечисленного у пациента или в образце биопсии, полученном от пациента или посредством осуществления любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе); и (b) если установлено, что СРК является RET-ассоциированным СРК, введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению пригодны для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или терапиями, эффективными для лечения синдрома раздраженного кишечника, которые работают по такому же или другому механизму действия. По меньшей мере один

терапевтический агент можно вводить с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) в качестве составляющей одной или отдельных лекарственных форм с помощью
5 одних и тех же или различных путей введения и по одним и тем же или различным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) включают пробиотики, добавки с пищевыми
10 волокнами (например, псиллиум, метилцеллюлоза), противодиарейные препараты (например, лоперамид), агенты для связывания желчных кислот (например, холестирамин, колестипол, колесевелам), антихолинергические и антиспазматические препараты (например, гиосциамин, дицикломин), антидепрессанты (например, трициклические антидепрессанты, такие как имипрамин или нотриптилин, или селективные ингибиторы обратного захвата
15 серотонина (СИОЗС, SSRI), такие как флуоксетин или пароксетин), антибиотики (например, рифаксимин), алосетрон и лубипростон.

Соответственно, в данном изобретении также предложены способы лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК), включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения СРК, которая включает (а) соединение Формулы
20 (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения СРК, причем
25 количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента в совокупности являются эффективными при лечении СРК. В одном варианте осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически
30 приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят совместно в виде отдельных

дозировок. В одном варианте осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят в виде
5 отдельных дозировок последовательно в любом порядке в совокупно терапевтически эффективных количествах, например раз в сутки или в виде периодических дозировок. В одном варианте осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов,
10 описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде объединенной дозировки.

Также в данном изобретении предложена (i) фармацевтическая комбинация для лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом, которая включает (a) соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную
15 форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из иллюстративных дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе для лечения синдрома раздраженного кишечника или известных в данной области техники), и (c)
20 необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения синдрома раздраженного кишечника, причем количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов,
25 описанных в данном документе) и дополнительного терапевтического агента в совокупности являются эффективными при лечении синдрома раздраженного кишечника; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для получения лекарственного препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника; и (iv) коммерческий пакет или продукт, содержащий такую комбинацию, в виде
30 комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения; и способ лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления изобретения пациент представляет

собой человека.

Термин «фармацевтическая комбинация», при использовании в данном документе, относится к терапии с использованием фармацевтических препаратов, являющейся следствием смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что как соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), так и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, агент, эффективный при лечении синдрома раздраженного кишечника) вводят пациенту одновременно в виде одной композиции или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, агент, эффективный при лечении синдрома раздраженного кишечника) изготовлены в виде отдельных композиций или дозировок так, что они могут быть введены пациенту, нуждающемуся в этом, одновременно, совместно или последовательно с различными промежутками времени, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме пациента. В одном варианте осуществления изобретения соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму, полиморфную форму или фармацевтическую композицию (например, любой из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных единичных лекарственных форм, причем отдельные лекарственные формы пригодны как для последовательного, так и для совместного введения. Это также применимо к видам терапии на основе смесей лекарственных препаратов, например введение трех или более активных ингредиентов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, предложенное в данном документе, можно использовать в качестве агента для поддерживающей терапии пациента, проходящего противораковое лечение. Например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная форма, полиморфная форма или фармацевтическая композиция (например, любой из твердых или жидких составов,

описанных в данном документе) могут быть пригодны для уменьшения одного или более симптомов, связанных с лечением с применением одной или более противораковых терапий, таких как осложнения в виде диареи или запоров и/или абдоминальная боль. См., например, публикацию США № 2015/0099762 и Hoffman, J.M. *et al. Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Соответственно, соединение или его фармацевтически приемлемую соль или композицию, предложенную в данном документе, можно вводить пациенту для сдерживания одного или более осложнений, связанных с лечением рака (например, желудочно-кишечных осложнений, таких как диарея, запор или абдоминальная боль).

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) можно вводить пациенту, проходящему противораковое лечение (например, пациенту, ощущающему побочный эффект, связанный с лечением рака, такой как побочный эффект, связанный с иммунной системой, или желудочно-кишечное осложнение, включая диарею, запор и абдоминальную боль). Например, соединение, представленное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для лечения колита или СРК, связанного с введением ингибитора контрольной точки; см., например, Postow, M.A. *et al. Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения соединение, представленное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в состав для обеспечения низкой биодоступности и/или прицельной доставки в желудочно-кишечный тракт. См., например, патент США № 6531152.

Также предложен способ ингибирования активности киназы RET в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В одном варианте осуществления изобретения приведение в контакт осуществляют *in vitro*. В одном варианте осуществления изобретения приведение в контакт осуществляют *in vivo*. В одном варианте осуществления изобретения приведение в контакт осуществляют *in vivo*, при этом указанный способ включает введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из

твердых или жидких составов, описанных в данном документе) субъекту, имеющему клетку, которая обладает активностью киназы RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка представляет собой раковую клетку. В одном варианте осуществления изобретения раковая клетка представляет собой любой рак, описанный в данном документе.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения раковая клетка представляет собой клетку RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка представляет собой клетку желудочно-кишечного тракта.

Также предложен способ ингибирования активности киназы RET в клетке млекопитающего, включающий приведение клетки в контакт с соединением Формулы (I) или
10 его фармацевтически приемлемой солью, аморфной формой, полиморфной формой или фармацевтической композицией (например, любым из твердых или жидких составов, описанных в данном документе). В одном варианте осуществления изобретения приведение в контакт осуществляют *in vitro*. В одном варианте осуществления изобретения приведение в контакт осуществляют *in vivo*. В одном варианте осуществления изобретения приведение в
15 контакт осуществляют *in vivo*, при этом указанный способ включает введение эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) млекопитающему, имеющему клетку, которая обладает активностью киназы RET. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего.
20 В одном варианте осуществления изобретения клетка млекопитающего представляет собой клетку любого рака, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения раковая клетка млекопитающего представляет собой клетку RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетка
25 млекопитающего представляет собой клетку желудочно-кишечного тракта.

При использовании в данном документе, термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» киназы RET с соединением, представленным в данном документе, включает введение соединения, представленного в данном документе, индивидууму или
30 пациенту, такому как человек, имеющему киназу RET, а также, например, введение соединения, представленного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий киназу RET.

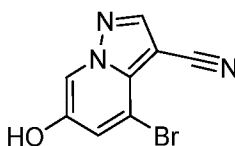
Также в данном изобретении предложен способ ингибирования клеточной пролиферации, *in vitro* или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе) или фармацевтической композиции на их основе, как определено в данном документе.

Фраза «эффективное количество» означает такое количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с RET-киназой, (ii) облегчения, улучшения или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или расстройства, или (iii) отсрочки возникновения одного или более симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или расстройства, описанного в данном документе. Количество соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы, полиморфной формы или фармацевтической композиции (например, любого из твердых или жидких составов, описанных в данном документе), которое соответствует такому количеству, будет изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, особенности (например, масса) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено обычным способом специалистом в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Синтез соединения Формулы (I) через промежуточные соединения 1-4

Промежуточное соединение 1



4-Бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

Часть А: Получение О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина

Стадия 1: трет-бутил(мезитилсульфонил)оксикарбамат: к раствору 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонилхлорида (10,0 г, 45,72 ммоль) и трет-бутил-гидроксикарбамата

(6,088 г, 45,72 ммоль) в МТБЭ (100 мл) при 0 °С добавляли по каплям ТЭА (14,46 мл, 48,01 ммоль) при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали при 0 °С в течение еще 30 мин, а затем нагревали до температуры окружающей среды. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и доводили до рН 4 с помощью 1 н. HCl_(водн). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, что давало целевое соединение первоначально в виде желтоватого масла, которое при сушке в течение ночи под глубоким вакуумом становилось белым твердым веществом (12,89 г, выход 89 %). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,66 (ш. с, 1H), 6,98 (с, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

Стадия 2: О-(мезитилсульфонил)гидроксиламин: к ТФК (117 мл, 1521 ммоль) при 0 °С медленно добавляли трет-бутил-(мезитилсульфонил)оксикарбамат (39,0 г, 124 ммоль) в течение 25 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч, а затем гасили последовательным добавлением измельченного льда и воды. Полученную густую суспензию энергично перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин. Не позволяя осадку на фильтре высохнуть, твердые вещества собирали путем осторожного вакуумного фильтрования с последующим промыванием водой (4 л) до достижения рН фильтрата 6 (*Предупреждение: существует риск взрыва сухого соединения при температуре окружающей среды*). Влажный осадок на фильтре переносили в дихлорметан (150 мл), и полученный двухфазный раствор разделяли. Дихлорметановый слой сушили над MgSO₄ в течение 30 мин, а затем фильтровали и промывали дихлорметаном (420 мл), чтобы получить целевое соединение в виде 0,22 М раствора в дихлорметане.

Часть В: Получение 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила

Стадия 1: 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфонат. К раствору О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (часть А, 26,6 г, 117 ммоль) в дихлорметане (570 мл), охлажденному до 0 °С, порциями добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (22,1 г, 117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °С, затем обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-5-метоксипиридина (250 мг, 1,39 ммоль) и перемешивали в течение еще 2 часов при 0 °С. Реакционную смесь разбавляли Et₂O (600 мл), перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, а затем фильтровали в вакууме и промывали Et₂O (3 × 250 мл). При уменьшении объема примерно на 1/3 фильтрат давал дополнительный осадок, который собирали фильтрованием. Оба осадка на фильтре сушили в вакууме, чтобы получить целевое соединение (39,3 г, выход 83 %). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,25 (ш. с, 1H), 8,99 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,65 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

Стадия 2: этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат. К перемешиваемой на магнитной мешалке белой суспензии 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в ДМФА (82 мл) при температуре окружающей среды добавляли ТЭА (22,98 мл, 164,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям этилпропионата (16,71 мл, 164,8 ммоль). После интенсивного перемешивания в течение 2 дней реакционную смесь медленно гасили путем добавления порциями к быстро перемешиваемой ледяной воде (820 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, а затем фильтровали в вакууме. Собранные твердые вещества промывали водой и сушили на воздухе, получая целевые соединения в виде оранжевого твердого вещества в изомерном соотношении около 4:1 (по данным ^1H ЯМР), при этом 6-Br-изомер представлял собой основной изомер (21 г). Влажную твердую смесь изомеров (около 75 % мас./мас.) непосредственно использовали на Стадии 3 без дополнительной очистки. МС (арси) $m/z = 298,9, 300,9$ (M+H). Соотношение региоизомеров определяли по химическому сдвигу MeO в ^1H ЯМР (CDCl_3) $\delta 3,98$ (6-Br-изомер) в сравнении с $3,83$ (4-Br-изомер).

Стадия 3: 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин (Промежуточное соединение 1) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин. Смесь изомеров этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата со Стадии 2 (15 г, 50,1 ммоль) добавляли к 48 % HBr (114 мл) при перемешивании, затем нагревали при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 90 мин с последующим перемешиванием при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали в вакууме и промывали водой. Водный фильтрат и осадок на фильтре обрабатывали независимо. Осадок на фильтре помещали в МТБЭ и фильтровали в вакууме для удаления нерастворимых примесей. Фильтрат МТБЭ сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина в виде твердого вещества бежевого цвета (около 98:2 6-/4-Br; 5,08 г). МС (арси) $m/z = 226,9, 228,9$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta 8,26$ (м, 1H), $7,82$ (д, 1H), $6,61$ (м, 1H), $6,43$ (м, 1H), $3,94$ (с, 3H). Независимо исходный водный фильтрат реакционной смеси экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток переносили в ДХМ (50 мл), а затем фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. Концентрирование фильтрата ДХМ в вакууме с последующей хроматографией на силикагеле

(от 0 до 50 % EtOAc/смесь изомеров гексана) давало вторую часть 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (Промежуточное соединение 1) в виде белого твердого вещества (пятно с более высоким R_f , 2,06 г), а также минорный изомер целевое соединение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин также в виде белого твердого вещества (пятно с более низким R_f , 1,32 г). МС (арси) $m/z = 226,9, 228,9$ (M+H). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,02 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

Стадия 4: 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегид. Раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (5,0 г, 22 ммоль) в ДМФА (220 мл) охлаждали до 0 °С, а затем медленно обрабатывали POCl_3 (6,2 мл, 66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили водой (220 мл) и подщелачивали 6 М NaOH (водн) до pH 9-10. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем фильтровали в вакууме. Твердые вещества последовательно промывали водой (3 × 50 мл) и МТБЭ (3 × 50 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в ДХМ (500 мл) и перемешивали на ультразвуковой бане в течение 30 мин, а затем фильтровали в вакууме. Фильтрат сохраняли, а осадок на фильтре переносили в воду (300 мл) и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты вместе с оставшимся фильтратом ДХМ объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить целевое соединение (4,84 г, выход 86 %). МС (арси), $m/z = 256,9$ (M+H).

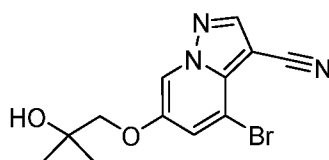
Стадия 5: 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксим. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (4,84 г, 19,0 ммоль) в EtOH (253 мл) при температуре окружающей среды добавляли воду (127 мл) и гидрохлорид гидросиламина (1,98 г, 28,5 ммоль). После перемешивания при 50 °С в течение ночи реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде (150 мл), а затем медленно гасили насыщенным NaHCO_3 (водн) (30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды суспензию фильтровали в вакууме, и осадок на фильтре последовательно промывали H_2O (500 мл) и МТБЭ (100 мл) с получением целевого соединения в виде смеси E/Z 2:1 (5,13 г, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (арси) $m/z = 271,9$ (M+H).

Стадия 6: 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. E/Z-Смесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксима (4,95 г, 18,33 ммоль) в

уксусном ангидриде (172,9 мл, 1833 ммоль) перемешивали при 140 °С в течение 25 ч, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию дополнительно охлаждали на ледяной бане в течение 15 мин, а затем фильтровали в вакууме и последовательно промывали водой (200 мл) и МТБЭ (300 мл), чтобы получить целевое соединение (3,74 г, выход 81 %). ¹Н ЯМР (d⁶-ДМСО): δ 8,70 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 3,83 (с, 3Н).

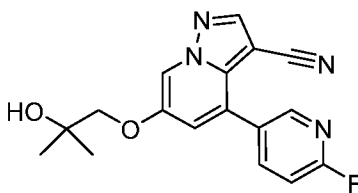
Стадия 7: 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. Суспензию 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (50,0 г, 198,4 ммоль) в ДХЭ (500 мл) обрабатывали AlCl₃ (79,34 г, 595,1 ммоль). В атмосфере N₂ (г) полученную смесь перемешивали 19 ч при 76 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры. Используя ТГФ (1750 мл) в качестве растворителя для промывки, реакционную смесь выливали в перемешиваемую на механической мешалке суспензию декагидрата сульфата натрия (10 экв., 639 г) в ТГФ (1000 мл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды полученную суспензию фильтровали, и твердые вещества промывали дополнительным количеством ТГФ (2 × 250 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученное твердое вещество сушили под глубоким вакуумом в течение 3 дней, что давало целевое соединение (46,18 г, выход 98 %) с достаточной чистотой для последующего использования. ¹Н ЯМР (d⁶-ДМСО): δ 10,48 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,64 (3, 1Н).

Промежуточное соединение 2



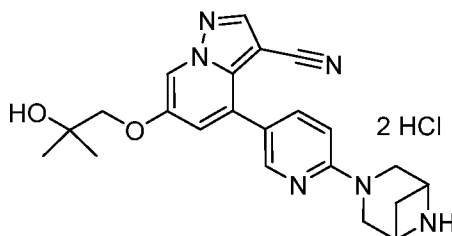
4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. В сосуде для работы под давлением смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 1; 10,0 г, 42,0 ммоль) и K₂CO₃ (тв) (17,4 г, 126 ммоль) в ДМФА (50 мл) обрабатывали 2,2-диметилоксираном (36,9 мл, 420 ммоль). После герметизации сосуда реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 60 °С, затем в течение 12 ч при 85 °С. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды. Смесь комнатной температуры выливали в воду (400 мл), затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали в вакууме, и осадок на фильтре промывали водой. Твердые вещества собирали и сушили в вакууме для получения чистого целевого соединения (11 г, выход 84 %).

Промежуточное соединение 3



4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил. Смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 2; 10,0 г, 32,2 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (10,8 г, 48,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,12 г, 0,967 ммоль) в диоксане (200 мл) обрабатывали 2 М Na₂CO₃ (водн.) (64,5 мл, 129 ммоль). Полученную смесь продували Ar_(г), затем перемешивали в течение 12 ч при 85 °С в атмосфере N₂ (г). После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь выливали в холодную воду (1,5 л). рН смеси доводили до около 6 добавлением 10 % лимонной кислоты. После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды полученную суспензию фильтровали в вакууме. Твердые вещества собирали и сушили в вакууме для получения чистого целевого соединения (10 г, выход 95 %).

Промежуточное соединение 4

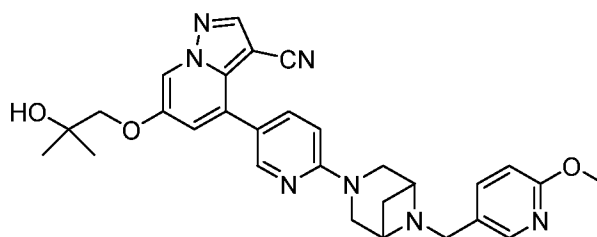


4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин 3-карбонитрила дигидрохлорид
Стадия 1: трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридина-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 3; 1,70 г, 8,55 ммоль), трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (1,70 г, 8,55 ммоль) и K₂CO₃ (ТВ) (7,88 г, 57,0 ммоль) в ДМСО (7 мл) перемешивали 12 ч при 90 °С. Полученную густую суспензию разбавляли дополнительным количеством ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 90 °С. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (100 мл).

Водную смесь промывали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_4$ (тв.), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-80 % EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве системы градиентного элюента), чтобы получить чистое целевое соединение (2,87 г, выход 100 %). МС (арси) $m/z = 505,2$ (M+H).

Стадия 2: 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид. Раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (см. стадию 1; 3,05 г, 6,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали 4 н. HCl в смеси изомеров диоксана (15,1 мл, 60,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при температуре окружающей среды, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли ДХМ и толуолом, а затем обрабатывали ультразвуком перед концентрированием в вакууме, что давало целевое соединение в виде дигидрохлоридной соли (2,44 г, количественный выход). МС (арси) $m/z = 405,2$ (M+H).

Формула (I)



6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил

Методика А. Раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (Промежуточное соединение 4; 12,2 мг, 0,0277 ммоль) в ДХЭ (513 мкл) обрабатывали последовательно 6-метоксиникотинальдегидом (7,59 мг, 0,0553 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (17,6 мг, 0,0830 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20 % MeOH в ДХМ в качестве градиентного элюента), что давало 13,59 мг (выход 93 %) целевого соединения. Очищенное вещество затем перекристаллизовывали либо в ДХМ/гептан, либо в ДМСО/вода.

Методика В. К смеси 4-(6-(3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (Промежуточное соединение 4, 6,0 г, 12,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтиламин (5,3 мл, 37,7 ммоль), после чего 6-метоксиникотинальдегид (2,59 г, 18,9 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (5,33 г, 25,1 ммоль) одной порцией при перемешивании. Добавляли дополнительное количество ДХМ (30 мл), и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). После разделения фаз органический слой промывали водой (2 × 200 мл). Объединенные водн. промывочные растворы снова экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), пропускали через фритту для разделения фаз и обрабатывали активированным углем (Dagco G-60, 6 г). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 часов смесь фильтровали в вакууме и промывали ДХМ (3 × 10 мл). Фильтрат обрабатывали 3-(триметоксисилил)пропан-1-тиолом (11 г, 7,4 ммоль) и перемешивали на магнитной мешалке в течение ночи. Смесь фильтровали в вакууме и концентрировали на роторном испарителе до приблизительно 200 мл. К вышеуказанному раствору ДХМ порциями добавляли *n*-гептан (150 мл), при этом перемешивая до помутнения. После перемешивания в течение 90 мин белую взвесь фильтровали в вакууме, промывали гептаном (200 мл), получая целевой продукт в виде мелкого кристаллического белого порошка (3,9 г, 59 %).

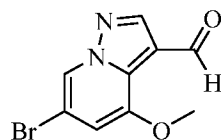
Перекристаллизация соединения Формулы (I), полученного по методике А или методике В. Перекристаллизацию соединения Формулы (I) в ДМСО/воде проводили, как изложено далее. В реакционную колбу помещали соединение Формулы (I) (10,1 г) и ДМСО (110 мл). Смесь нагревали до 50 °С, пока все твердое вещество не перешло в раствор. Смесь охлаждали до 25 °С и отфильтровывали на мелкопористом фильтре. Через фильтр пропускали ДМСО (10 мл) в качестве промывки. Полученный раствор нагревали до 45 °С и медленно добавляли воду (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и образовывалась затравка. В течение 1 ч добавляли воду (25 мл), и взвесь выдерживали при 45 °С в течение еще 1 часа. Затем взвеси давали остыть до 25 °С и перемешивали в течение 2 часов. Взвесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (20 мл × 3), MeOH (20 мл × 2) и МТБЭ (20 мл × 2). Осадок на фильтре высушивали при комнатной температуре в вакуумном сушильном шкафу, что давало 9,35 г (74 %) целевого соединения. MS (apci) $m/z = 526,2$

(M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,64 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 8,04 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,80 (дд, 1H, J = 8,6, 2,3 Гц), 7,64 (дд, 1H, J = 8,6, 2,3 Гц), 7,27 (д, 1H, J = 2,0 Гц), 6,76 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,73 (д, 1H, J = 8,2 Гц), 4,67 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (д, 2H, J = 12,5 Гц), 3,64 (д, 2H, J = 5,9 Гц), 3,51 (ш. д, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55 (д, 1H), 1,20 (с, 6H).

Пример 2: Синтез соединения Формулы (I) через соединение А

1. Получение соединения А

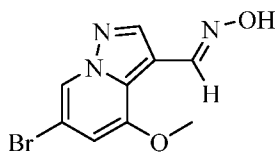
10



6A

6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегид (6A). К раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (0,75 г, 3,303 ммоль) в ДМФА (33 мл) при 0°C медленно добавляли POCl_3 (0,92 мл, 9,909 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч, а затем разбавляли H_2O (30 мл). Полученную суспензию подщелачивали до pH 9-10 с помощью 1 М NaOH (водн), затем перемешивали в течение 1 ч и фильтровали под вакуумом, затем последовательно промывали H_2O (25 мл) и МТБЭ (50 мл), что давало целевое соединение (0,76 г, выход 90 %). МС (арси) $m/z = 256,9$ (M+H).

20

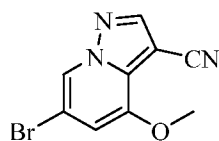


7A

(E)-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксим (7A). К суспензии 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (6A) (0,76 г, 3,0 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (0,31 г, 4,5 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде, затем обрабатывали насыщенным NaHCO_3 (водн) и фильтровали в

25

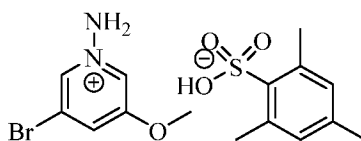
вакууме. Твердые вещества последовательно промывали H₂O (25 мл) и МТБЭ (50 мл), что давало целевое соединение (0,68 г, выход 84 %). МС (арси) m/z = 271,9 (M+H).



A

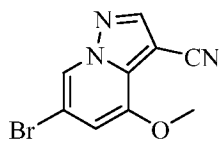
5 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (A). Раствор (E)-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксима (**7A**) (17,15 г, 63,50 ммоль) в уксусном ангидриде (707 мл, 7,49 моль) нагревали при 120 °С в течение ночи. После последующей перегонки для удаления уксусного ангидрида оставшийся остаток сушили в вакууме, что давало целевое соединение (15,92 г, выход 99,4 %). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,32 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,03 (с, 3H).

Соединение **A** также может быть получено в соответствии с методикой, описанной ниже.



2a

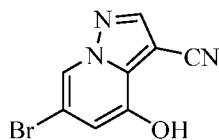
15 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфонат (2a). К раствору O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (146 моль) в ДХМ (200 кг) по каплям при 0-5 °С добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (24,6 кг, 131 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 0-5 °С. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли *n*-гептан (130 кг), и смесь перемешивали при 0-5 °С в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали *n*-гептаном (20 кг × 2) и сушили, что давало соединение **2** (40 кг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆), δ (м. д.): 8,71 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,26 (с, 1H), 6,75 (с, 2H), 3,975 (с, 3H), 2,176 (с, 3H).



A

6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (А). К раствору 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (**2а**) (40 кг, 100 моль) в ацетонитриле (300 кг) одной порцией при -5 °С добавляли 2-хлоракрилонитрил (13 кг, 150 моль). По каплям при -10-0 °С к полученному раствору добавляли ДБУ (56 кг, 370 моль).
5 Реакционную смесь перемешивали при 25-30 °С в течение 16 ч. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (900 л), суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали H₂O (100 л). Полученное твердое вещество объединяли с другой партией соединения **А**. К объединенным твердым веществам добавляли ДХМ (400 л), и оставшееся твердое вещество промывали ДХМ (4 × 400 л). Объединенные органические слои
10 концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в *n*-гептане (80 кг), фильтровали и сушили, что давало соединение **А** (20,8 кг, 39,1 %) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м. д.): 8,92 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 4,036 (с, 3Н).

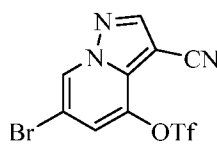
2. Получение соединения Формулы (I) из соединения А



15

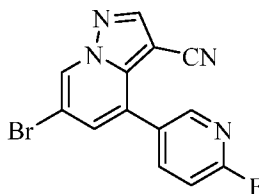
18

6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (18). К раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**А**) (20,8 кг, 82,5 моль) в ДМФА (200 кг) одной порцией при 40 °С добавляли водный раствор NaOH (6,6 кг в 13,5 H₂O). К полученному раствору добавляли 1-додекантиол (33,5 кг, 165 моль) при 40-45 °С, и
20 реакцию смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (900 кг) при 0-5 °С, затем добавляли 10 %-й водный раствор моногидрата лимонной кислоты, который использовали для доведения pH до 5-6. Смесь экстрагировали этилацетатом (400 л × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при
25 пониженном давлении. Остаток суспендировали в *n*-гептане (80 кг) и фильтровали, а осадок на фильтре промывали *n*-гептаном (20 кг × 2) и сушили, что давало **18** (17,8 кг, 90,8 %) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м. д.): 8,75 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 6,84 (д, 1Н).



19

6-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-илтрифторметансульфонат (**19**). К раствору 6-бром-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**18**) (17,8 кг, 74,8 моль) в ДМФА (170 кг) порциями при -5-5 °С добавляли DIPEA (19,0 кг, 147 моль). Порциями к вышеуказанному раствору при -5-0 °С добавляли *N,N*-бис(трифторметилсульфонил)анилин (26,2 кг, 73,5 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат, 2:1, $R_F=0,5$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (500 кг), и образовывалась суспензия. Твердое вещество получали фильтрованием, а затем растворяли в этилацетате (300 л) и насыщенном водном растворе хлорида натрия (70 л). Органический слой концентрировали до 30 л и добавляли *n*-гептан (80 кг). Суспензию перемешивали при 30 °С в течение 0,5 ч, затем фильтровали. Твердое вещество промывали *n*-гептаном (20 кг × 2), сушили, что давало **19** (22,5 кг, 81,0 %) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м. д.): 8,768 (с, 1H), 8,321 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,84 (с, 3H).

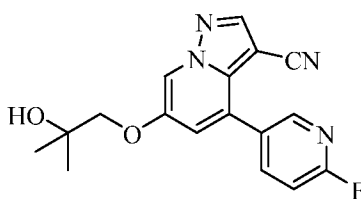


20a

6-бром-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**20a**). К раствору 6-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-илтрифторметансульфоната (**19**) (21,5 кг, 58 моль), 2-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (**12**) (12,9 кг, 58 моль) и $Pd(dppf)Cl_2$:ДХМ (1,4 кг, 1,7 моль) в ТГФ (400 кг) в атмосфере N_2 добавляли водный раствор ацетата калия (11,5 кг в 100 кг воды) при 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25-30 °С в течение 48 ч. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили добавлением воды (150 кг), и суспензию фильтровали. Твердое вещество суспендировали в $MeOH$ (200 л), и суспензию перемешивали при 25-30 °С в течение 0,5 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали $MeOH$ (50 л) и сушили, что давало неочищенный продукт (17

кг), который очищали перекристаллизацией, что давало **20a** (15,03 кг, 81,6 %) в виде белого твердого вещества.

Процесс перекристаллизации был следующим: к раствору неочищенного продукта **20a** (17 кг) в ТГФ (600 л) при 60 °С добавляли ДМФА (36 кг). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 20 °С и добавляли воду (300 л) с последующим фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой (100 л) и сушили, что давало соединение **20a** (15,0 кг, 82 %). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 40 МГц) δ (м. д.): 9,48 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,25-8,29 (м, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,38-7,41 (м, 1H). ВЭЖХ: 99,33 %. МС: [M] = 316,8, [M + 2] = 318,8.



13a

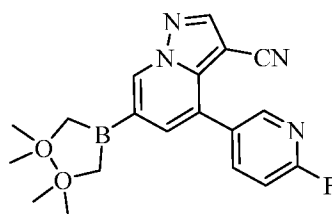
4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (13a)

Прямой синтез:

В реакционный сосуд загружали 6-бром-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**20a**) (7,8 кг, 5,68 моль), *n*-диоксан (28 л), воду (9,5 л) и Cs₂CO₃ (5,55 кг, 17,03 моль). Смесь встряхивали и продували N₂ в течение не менее 30 мин. В колбу помещали *ди-трет*-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (436 г, 908 ммоль), Pd₂(dba)₃ (208 г, 227 ммоль) и *n*-диоксан (0,8 л). Смесь встряхивали и продували N₂ в течение не менее 30 мин, а затем помещали 2,2-диметилоксиран (5,04 л, 56,8 моль), и реакционную смесь нагревали до 72 °С в течение ночи и на следующий день. Отбирали образец реакционной смеси, чтобы показать, что реакция завершена. Нагревание прекращали, и реакционной смеси давали остыть. Когда внутренняя температура составляла ~ 40 °С, добавляли Darco G60 (180 г). Реакционную смесь перемешивали (продолжая охлаждать) в течение не менее 1 ч. Когда температура реакционной смеси составляла ~30 °С, ее фильтровали через целит (2,7 кг). Осадок на целите промывали этилацетатом (7,2 л × 5). Смесь разбавляли водой (18 л), и фазы разделяли. Органический слой промывали 1:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (36 л). Слои разделяли. Водные слои объединяли и экстрагировали этилацетатом (18 л). Слои

разделяли, и органические слои концентрировали до 18 л (температура ванны 35 °С). В органический слой загружали Silicycle (2,3 кг) и древесный уголь (1,8 кг). Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем фильтровали через целит (2,2 кг). Осадок на целите промывали этилацетатом (10,8 л, а затем 14,4 л). Растворитель удаляли под вакуумом до общего количества ~3,6 л. Осуществляли загрузку МТБЭ (3,6 л), и растворитель концентрировали до 3,6 л. Эту стадию повторяли еще два раза, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали МТБЭ (3,6 л × 2). Твердые вещества переносили в вакуумный сушильный шкаф и сушили, что давало **13a** (1085 г, 89 % мас., скорректированный выход 56 %).

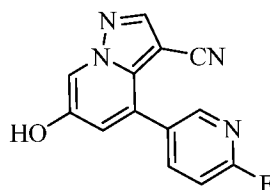
Постадийный синтез:



22a

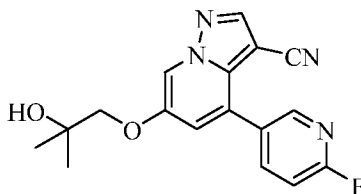
4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (22a). В реакционной колбе суспендировали 6-бром-4-(6-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**20a**) (50,2 г, 153 ммоль), бис(пинаколато)дибор (40,9 г, 161 ммоль) и ацетат калия (45,2 г, 460 ммоль) в ДМСО (395 мл, 0,4 М), а затем продували аргоном в течение 10 минут. Затем реакционную смесь обрабатывали Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (1,25 г, 1,54 ммоль) и барботировали аргоном в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 16 ч в противотоке N₂, а затем охлаждали до комнатной температуры. Затем смесь разбавляли этилацетатом (2 л) и водой (2 л). Двухфазную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем твердые вещества удаляли фильтрованием, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (250 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (1 л). Объединенные органические слои промывали водой (1 л × 2) и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 × 250 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат обрабатывали 15 г смолы Si-тиол и перемешивали в течение 16 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Органические слои концентрировали под

вакуумом, что давало **22a** (54,1 г, 85,8 % мас.). Соединение **22a** использовали непосредственно на следующей стадии.



23a

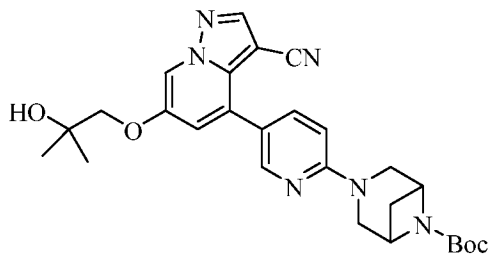
5 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (23a). 4-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**22a**) (54,1 г, 127,5 ммоль) растворяли в ТГФ (750 мл, 0,2 М) и охлаждали до ~3 °С в противотоке N₂. Затем реакционную смесь обрабатывали гидроксидом натрия (319 мл, 637 ммоль) и давали охладиться до ~3 °С. Смесь обрабатывали по каплям охлажденной (~
10 2 °С) 35 %-ной перекисью водорода (89 мл, 1,02 моль) со скоростью ~ 1 капля каждые 2 секунды. Смесь перемешивали в течение 4 ч после завершения добавления перекиси. Чтобы довести реакцию до завершения добавляли дополнительно 1,0 экв. H₂O₂, и смесь перемешивали при ~3 °С в течение еще 1 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали по каплям со скоростью ~ 2 капли в секунду тиосульфатом натрия (382 мл, 1,1 моль) при 3 °С, а
15 затем давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли МТБЭ (1,5 л) и водой (500 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Слои разделяли, и органический слой промывали 0,1 М NaOH (200 мл). Объединенные водные слои экстрагировали МТБЭ (500 мл). Водный слой затем подкисляли до pH ~5, используя твердую лимонную кислоту, а затем разбавляли водой
20 (1 л) и оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали, промывали дополнительным количеством воды (~ 200 мл) и сушили под вакуумом в течение ~60 ч, что давало **23a** (25,6 г, 81 %).



13a

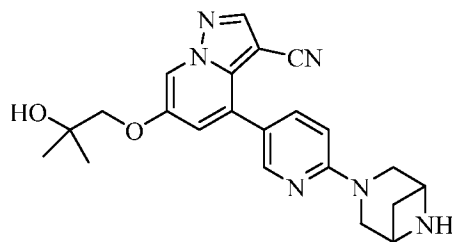
25 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (13a). 4-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-

карбонитрил (**23a**) (2,46 г, 9,68 ммоль) растворяли в ДМФА (48 мл, 0,2 М) и охлаждали до 0 °С. Затем смесь обрабатывали гидроксидом натрия (4,98 мл, 9,97 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, а затем обрабатывали изобутиленоксидом (8,50 мл, 96,8 ммоль), герметично закрывали и нагревали до 80 °С в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (500 мл) и подкисляли до pH ~5, используя твердую лимонную кислоту, и перемешивали в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (250 мл × 2), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали хроматографией на силикагеле (от 1 до 50 % ДХМ/ацетон), что давало **13a** (1,94 г, 61 %).

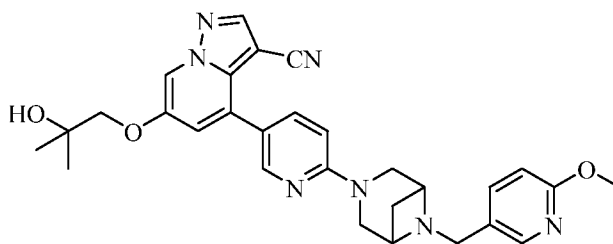


15a

трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (15a). В реактор загружали 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**13a**) (50 г, 153 ммоль), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (**14a**) (42,5 г, 215 ммоль), ДМСО (200 мл) и KOAc (30,1 г, 306 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75 °С при перемешивании в течение 24 ч. Партию охлаждали до ~15 °С и добавляли воду (50 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру <35 °С, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали 30 % ДМСО/вода (200 мл), а затем водой (200 мл). К осадку на фильтре добавляли ацетон (200 мл) и через 2 ч твердое вещество переносили в вакуумный сушильный шкаф и сушили при 45 °С, что давало **15a** (66,2 г, 87 %).



4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**16**). В реактор загружали *трет-*бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (**15a**) (80 г, 159 ммоль) и 5 % ИПС/вода (320 мл). Реакционную смесь нагревали до 45 °С. К реакционной смеси добавляли H₂SO₄ (35 мл, 634 моль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 60 °С. Реакционную смесь выдерживали при 45 °С в течение 2 ч, а затем охлаждали до <30 °С. В течение 5 минут медленно добавляли изопропиловый спирт (ИПС, 720 мл), и реакционную смесь перемешивали не менее 1 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали ИПС (160 мл), затем ИПС/МТБЭ 1:1 (160 мл), а затем МТБЭ (160 мл × 2). Осадок на фильтре сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45 °С, что давало **16** в виде желтовато-белого твердого вещества (70,4 г, 92 % мас., скорректированный выход 74 %).



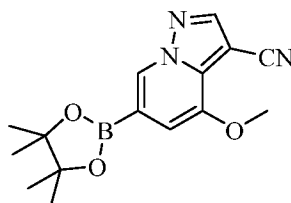
I

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил(**I**). В реактор загружали 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**16**) (15 г, 25 ммоль), 6-метоксиникотинальдегид (5,14 г, 25,0 ммоль), ДХМ (150 мл) и ТЭА (12,2 мл, 87,4 ммоль). В реакционную смесь загружали (двумя порциями) триацетоксиборгидрид натрия (СТАВ) (10,6 г, 50,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительную порцию СТАВ (2,65 г, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при температуре окружающей среды, и оценивали по результатам ВЭЖХ анализа полноту протекания реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и ДХМ (225 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали 1:1 вода/насыщ. NaHCO₃ (2 × 150 мл) и 1:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (150 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом

до ~300 мл и затем нагревали до ~32 °С для получения гомогенного раствора. Медленно добавляли *n*-гептан (105 мл), и суспензии давали остыть до 25 °С. Добавляли дополнительное количество *n*-гептана (195 мл), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, и осадок на фильтре промывали *n*-гептаном (30 мл × 2) и МТБЭ (30 мл × 2). Осадок на фильтре высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45 °С, что давало соединение Формулы (I) в виде желтовато-белого твердого вещества (10,5 г).

Соединение Формулы (I) перекристаллизовывали, как указано далее. В реакционную колбу помещали (I) (10,1 г) и ДМСО (110 мл). Смесь нагревали до 50 °С, пока все твердое вещество не перешло в раствор. Смесь охлаждали до 25 °С и отфильтровывали на мелкопористом фильтре. Через фильтр пропускали ДМСО (10 мл) в качестве промывки. Полученный раствор нагревали до 45 °С, и медленно добавляли воду (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и образовывалась затравка. В течение 1 часа добавляли воду (25 мл), и взвесь выдерживали при 45 °С в течение еще 1 ч. Затем взвеси давали остыть до 25 °С и перемешивали в течение 2 ч. Взвесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (20 мл × 3), MeOH (20 мл × 2) и МТБЭ (20 мл × 2). Осадок на фильтре высушивали при комнатной температуре в вакуумном сушильном шкафу, что давало 9,35 г (74 %) соединения Формулы (I). МС (арси) $m/z = 526,2$ (M+N). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,64 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 8,04 (д, 1H, J = 2,3 Гц), 7,80 (дд, 1H, J = 8,6, 2,3 Гц), 7,64 (дд, 1H, J = 8,6, 2,3 Гц), 7,27 (д, 1H, J = 2,0 Гц), 6,76 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,73 (д, 1H, J = 8,2 Гц), 4,67 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (д, 2H, J = 12,5 Гц), 3,64 (д, 2H, J = 5,9 Гц), 3,51 (ш. д, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55 (д, 1H), 1,20 (с, 6H).

3. Получение соединения Формулы (I) из соединения А

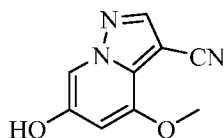


25

32a

4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (32a). В реакционный сосуд загружали 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (А) (200 г, 793,4 ммоль), KOAc (233,6 г, 2,38 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (261,9 г, 1,03 моль) и п-диоксан (3000

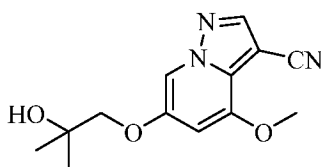
мл). Реакционную смесь дегазировали в течение 20 минут при температуре окружающей среды. К реакционной смеси добавляли Pd(dppf)ДХМ (12,96 г, 15,87 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 20 минут при температуре окружающей среды, а затем нагревали до 75 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли древесный уголь (20 г), и суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ≥ 2 часов. Смесь фильтровали через целит (200 г), и осадок на фильтре промывали EtOAc (7×400 мл). В реактор добавляли смесь, а затем промывали водой (2000 мл). Водный слой удаляли, а органический слой промывали 3:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (2000 мл), а затем 1:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (2000 мл). Первый водный слой снова экстрагировали EtOAc (1000 мл). Объединенные органические слои добавляли в колбу, и добавляли Silicycle-thiol (240 г) и древесный уголь (100 г). Суспензию нагревали до 50 °С и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 30 °С и фильтровали через целит (250 г). Осадок на фильтре промывали EtOAc (6×400 мл). Фильтрат перегоняли под вакуумом при нагревании до заданного объема, и образовывалась густая взвесь. К взвеси медленно в течение ~ 10 минут (400 мл) добавляли *n*-гептан, и смесь снова перегоняли до заданного объема. Добавляли дополнительное количество *n*-гептана (400 мл), и перегонку продолжали до достижения заданного объема. Вакуум убирали и прекращали нагревание. Добавляли *n*-гептан (200 мл) и МТБЭ (50 мл), и суспензию перемешивали в течение ночи. После перемешивания в течение ночи оказалось, что отсутствует растворитель, и медленно добавляли *n*-гептан (1250 мл). Суспензию выдерживали при температуре окружающей среды в течение ~ 10 минут, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали *n*-гептаном (2×200 мл) и сушили при температуре окружающей среды, пропуская через него воздух, что давало **32a** (168,2 г, 87 % мас., скорректированный выход 62 %).



33

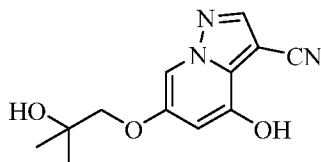
6-Гидрокси-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (33). В колбу помещали 4-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**32a**) (100,0 г, 334,3 ммоль), NMO (78,3 г, 668,6 ммоль, 2 экв.) и ТГФ (1000 мл, 10 об.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 1 часа, а затем добавляли

дополнительное количество NMO (19,5 г, 167 ммоль, 0,5 экв.). Через 1 час добавляли дополнительное количество NMO (19,5 г, 167 ммоль, 0,5 экв.), и реакционную смесь нагревали до 45 °С в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь снова нагревали до 50 °С и добавляли NMO (40 г, 334 ммоль, 1 экв.). После нагревания в течение 5 часов реакционную смесь перегоняли до общего объема 600 мл (внутреннюю температуру во время перегонки поддерживали между 42 °С и 50 °С). Смесь охлаждали до 40 °С и добавляли воду (всего 1800 мл, 18 об.). Получали суспензию и добавляли дополнительное количество воды (500 мл). Густую взвесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение ночи, а затем суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (250 мл) и *n*-гептаном (250 мл), и твердое вещество сушили под вакуумом при 50 °С в течение ночи, что давало **33** (49,6 г, 95,3 % мас., скорректированный выход 85,9 % на основе 87 % мас. **32a**).



34

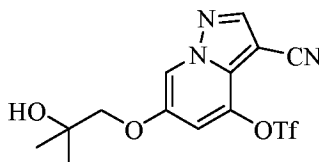
15 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил
(**34**). В колбу помещали 6-гидрокси-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**33**) (10,00 г, 52,86 ммоль) и ТГФ (50,0 мл, 5 об.). Одной порцией добавляли NaOH (28 мл, 2М) и после перемешивания в течение ~5 минут добавляли 2,2-диметилоксиран (23,5 мл, 264,3 ммоль), реакционную смесь нагревали до 60 °С, а затем перемешивали в течение ночи.
20 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли ТГФ (10,0 мл) и затем медленно добавляли воду (200 мл). Получали суспензию и добавляли дополнительное количество воды (25 мл). Твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали водой (3 × 20 мл), *n*-гептаном (20 мл) и сушили в вакууме при 50 °С, что давало **34** (10,273 г, 96,2 % мас., скорректированный выход 75,1 % на основе на 95 % мас. **33**).



35

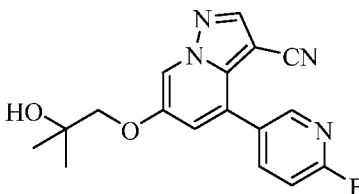
25

4-Гидрокси-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (35). В колбу помещали 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пириди-3-карбонитрил (**34**) (8,00 г, 30,62 ммоль) и ДМА (40 мл, 5 об.). Добавляли NaOH (2,40 мл, 50 % мас.) и смесь нагревали до 30 °С. Добавляли додекан-1-тиол (11,1 мл, 45,93 ммоль), и смесь нагревали до 60 °С. Считали, что реакция завершилась, и нагревание прекращали. К реакционной смеси добавляли воду (24 мл, 3 об.) (~ 60 °С), и смеси давали остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь медленно добавляли (температура <20 °С во время добавления) к 15 % мас. лимонной кислоты (160 мл), предварительно охлажденной до 10 °С. Твердые вещества отфильтровывали, осадок на фильтре промывали водой (2 × 16 мл), *n*-гептаном (3 × 16 мл) и сушили под вакуумом при 50 °С в течение ночи, что давало **35** (6,333 г, 93 % мас., скорректированный выход 81 % на основе 96 % мас. **34**).



36

3-Циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-илтрифторметансульфонат (36). В колбу помещали 4-гидрокси-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**35**) (3,31 г), 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (4,79 г) и ДМА (33 мл, 10 об.). Добавляли DIEA (4,67 мл) и через 10 минут считали, что реакция завершилась. Реакционную смесь медленно (поддерживая температуру <20 °С) добавляли к HOAc (0,92 мл, 1,2 экв.) в воде (33 мл), которую предварительно охлаждали до 15 °С (баня лед/вода). Взвесь перемешивали в течение 15 минут, и твердые вещества отфильтровывали, осадок на фильтре промывали водой (3 × 7 мл), *n*-гептаном (2 × 7 мл), а затем сушили под вакуумом при 50 °С, что давало **36** (3,517 г, 99,4 % мас., выход 68,9 % (нескорректированный)).



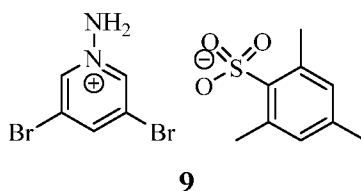
13

4-(6-Фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (13). В колбу помещали 3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-

а)пиридин-4-илтрифторметансульфонат (**36**) (3,00 г, 7,91 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,85 г, 8,30 ммоль) и ТГФ (60 мл, 20 об.). Раствор продували азотом в течение 15 минут, и добавляли PdCl₂(dppf)ДХМ (452 мг, 0,553 ммоль), и смесь продували азотом в течение дополнительных 5 минут. В отдельную колбу добавляли KOAc (1,55 г, 15,82 ммоль) и воду (15 мл). Эту смесь продували азотом в течение 2 минут, а затем добавляли к реакционной смеси, которую продували азотом в течение дополнительных 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали в МТБЭ (60 мл) и воду (45 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали водой (30 мл), затем 3:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл). Первый и второй водные слои объединяли и снова экстрагировали МТБЭ (30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали до твердого вещества. Твердое вещество переносили в МТБЭ (30 мл) и после перемешивания в течение 2 часов при температуре окружающей среды суспензию фильтровали, осадок промывали *n*-гептаном (3 × 6 мл), и твердые вещества сушили в вакууме, что давало **13** (1,69 г, выход 65 %). Соединение **13** превращали в соединение Формулы **I**, как описано выше.

Пример 3: Синтез соединения Формулы (I) через Соединение В

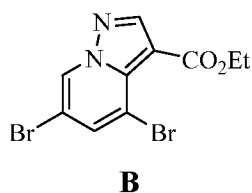
1. Получение соединения В



20

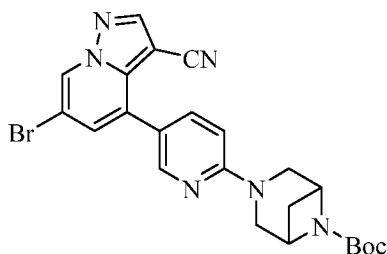
1-Амино-3,5-дибромпиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфонат (9). К раствору *O*-(меситилсульфонил)гидроксиламина в ДХМ (2 л) добавляли раствор 3,5-дибромпиридина (320 г, 1,35 моль) в ДХМ (2,5 л) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при этой температуре, а затем добавляли эфир (5 л) при 0-5 °C. Затем суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали Et₂O (4 л), что давало соединение **9** (500 г неочищенного).

25



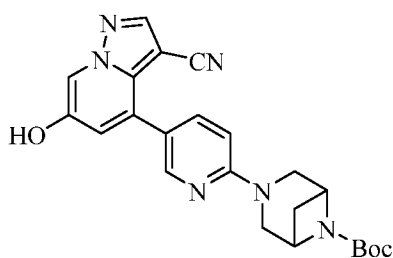
4,6-дибромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (**B**). К смеси соединения **9** (40 г, 88,5 ммоль) в п-диоксане (400 мл) добавляли акрилонитрил (10,72 г, 202 ммоль) и DIPEA (14,8 г, 11,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли DDQ (41,8 г, 184 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (элюент: этилацетат/петролейный эфир, 1:2), которая показала, что соединение **9** было израсходовано. Реакционную смесь выливали в воду (1,6 л), и полученное твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество собирали, а затем очищали с помощью колоночной хроматографии (колонка с силикагелем, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2)), чтобы получить соединение **B** (13,8 г, 56,5 ммоль, 52,1 %).

2. Получение соединения Формулы (I) из соединения B



25a

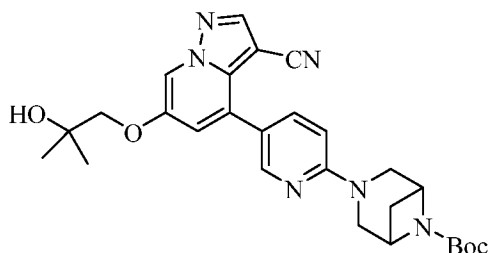
трет-Бутил-3-(5-(6-бром-3-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-
15 диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (25a). Раствор 4,6-дибромпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**B**) (0,295 г, 0,980 ммоль) и *трет*-бутил-3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (**24a**) (0,413 г, 1,03 ммоль) в ДМФА (9,8 мл, 0,980 ммоль) нагревали до 50 °С, чтобы растворить все твердые вещества. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Медленно добавляли водный раствор K₂CO₃ (0,980 мл, 1,96 ммоль), и смесь продували газообразным Ar в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60 мг, 0,0735 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли этилацетат и воду. Слои разделяли, и органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили с помощью Na₂SO₄. Органический слой концентрировали под вакуумом, а затем очищали с использованием колоночной хроматографии (смесь изомеров гексана/этилацетат, 10-90 %), что давало **25a** (0,332 г, 0,670 ммоль, выход 68,4 %).



26a

Трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (26a). *tert*-Бутил-3-(5-(6-бром-3-

5 цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат(**25a**) (475 мг, 0,959 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл, 0,1 М) и обрабатывали бис(пинаколато)дибором (255 мг, 1,00 ммоль), комплексом дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана (39 мг, 0,0479 ммоль) и ацетатом калия (282 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметично
10 закрывали и нагревали до 70 °С в течение 16 ч. Реакцию считали завершённой, и затем смесь охлаждали до 0 °С и обрабатывали гидроксидом натрия (4,8 мл, 4,79 ммоль), затем порциями перекисью водорода (0,49 мл × 15, 7,35 мл) каждые 15 минут. После завершения добавления перекиси водорода реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и
15 экстрагировали ДХМ:ИПС 4:1 (2х). Водный слой затем подкисляли до pH ~5, используя АсОН, и экстрагировали смесью ДХМ:ИПС 4:1 (2х). Объединённые органические слои промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали хроматографией на силикагеле (от 5 до 75 % ДХМ/ацетон), что давало **26a** (314 мг, 75,7 %).



15a

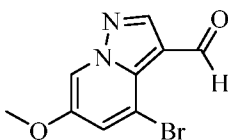
tert-Бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (15a). Трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-

6-карбоксилат (**26a**) (312 мг, 0,721 ммоль) растворяли в ДМФА (4,8 мл, 0,15 М) и обрабатывали гидроксидом натрия (794 мкл, 0,794 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем обрабатывали изобутиленоксидом (634 мкл, 7,21 ммоль), герметично закрывали и нагревали до 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, что давало **15a** (304 мг, 84 %) в виде светло-коричневого твердого вещества. Соединение **15a** превращали в соединение Формулы (**I**), как описано выше в Примере 3 (из соединения **A**).

10 **Пример 4: Синтез соединения Формулы (I) через соединение С**

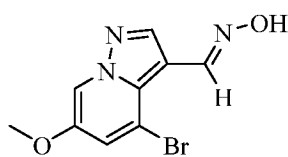
1. Получение соединения С

Соединение С может быть получено в соответствии со способом, описанным в предварительной заявке США No. 62/406252. Кратко:



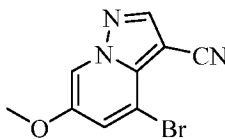
6C

15 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегид (6C). Раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (**5C**) (5,0 г, 22 ммоль) в ДМФА (220 мл) охлаждали до 0 °С, а затем медленно обрабатывали POCl₃ (6,2 мл, 66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили водой (220 мл) и подщелачивали 6 М NaOH (водн) до pH 9-10. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем фильтровали в вакууме. Твердые вещества последовательно промывали водой (3 × 50 мл) и МТБЭ (3 × 50 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в ДХМ (500 мл) и перемешивали на ультразвуковой бане в течение 30 мин, а затем фильтровали в вакууме. Фильтрат сохраняли, а осадок на фильтре переносили в воду (300 мл) и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты вместе с оставшимся фильтратом ДХМ объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить целевое соединение (4,84 г, выход 86 %). МС (арси), m/z = 256,9 (M+H).



7C

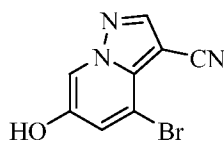
4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксим (7C). К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегида (6C) (4,84 г, 19,0 ммоль) в EtOH (253 мл) при температуре окружающей среды добавляли воду (127 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (1,98 г, 28,5 ммоль). После перемешивания при 50 °C в течение ночи реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в воде (150 мл), а затем медленно гасили насыщенным NaHCO₃ (водн) (30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды суспензию фильтровали в вакууме, и осадок на фильтре последовательно промывали H₂O (500 мл) и МТБЭ (100 мл) с получением целевого соединения в виде смеси E/Z 2:1 (5,13 г, количественный выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (apci) m/z = 271,9 (M+H).



C

4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (C). Смесь E/Z 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбальдегидоксима (7C) (4,95 г, 18,33 ммоль) в уксусном ангидриде (172,9 мл, 1833 ммоль) перемешивали при 140 °C в течение 25 ч, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Полученную суспензию дополнительно охлаждали на ледяной бане в течение 15 мин, а затем фильтровали в вакууме и последовательно промывали водой (200 мл) и МТБЭ (300 мл), чтобы получить целевое соединение (3,74 г, выход 81 %). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

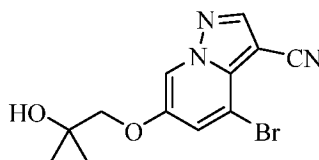
2. Получение соединения Формулы (I) из соединения C



10

4-Бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (10). Взвесь 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**С**) (50,0 г, 198,4 ммоль) в ДХЭ (500 мл) обрабатывали AlCl_3 (79,34 г, 595,1 ммоль). В атмосфере $\text{N}_{2(\text{г})}$ полученную смесь перемешивали в течение 19 ч при 76 °С, а затем охлаждали до комнатной температуры.

5 Используя ТГФ (1750 мл) в качестве растворителя для промывки, реакционную смесь выливали в перемешиваемую на механической мешалке суспензию декагидрата сульфата натрия (10 экв., 639 г) в ТГФ (1000 мл). После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды полученную суспензию фильтровали, и твердые вещества промывали дополнительным количеством ТГФ (2×250 мл). Фильтрат концентрировали в
10 вакууме, и полученное твердое вещество сушили под глубоким вакуумом в течение 3 дней, что давало целевое соединение (46,18 г, выход 98 %) с достаточной чистотой для последующего использования. ^1H ЯМР (d^6 -ДМСО): δ 10,48 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,64 (3, 1H).

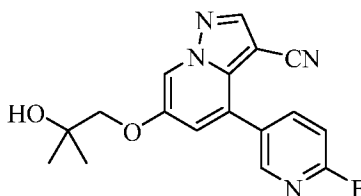


15

11

4-Бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (11).

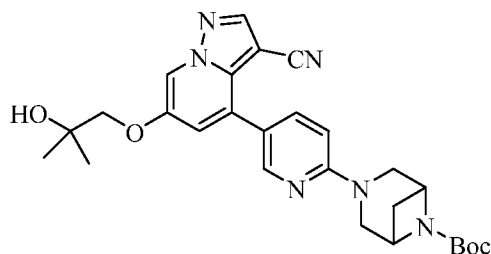
В сосуде под давлением смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**10**) (10,0 г, 42,0 ммоль) и K_2CO_3 (тв.) (17,4 г, 126 ммоль) в ДМФА (50 мл) обрабатывали 2,2-диметилоксираном (36,9 мл, 420 ммоль). После герметизации сосуда реакционную смесь
20 перемешивали в течение 12 ч при 60 °С, затем в течение 12 ч при 85 °С. Смеси давали остыть до температуры окружающей среды. Смесь комнатной температуры выливали в воду (400 мл), затем перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Полученную суспензию фильтровали в вакууме, и осадок на фильтре промывали водой. Твердые вещества собирали и сушили в вакууме для получения чистого целевого соединения (11 г, выход 84 %).



25

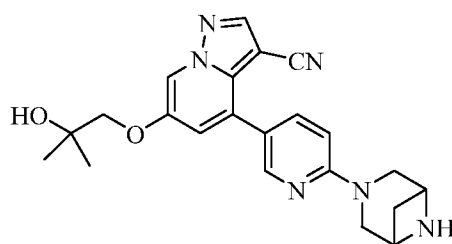
13a

4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (13a). Смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**11**) (10,0 г, 32,2 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (10,8 г, 48,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,12 г, 0,967 ммоль) в диоксане (200 мл) обрабатывали 2 М Na₂CO₃(водн.) (64,5 мл, 129 ммоль). Полученную смесь продували Ar(г), затем перемешивали в течение 12 ч при 85 °С в атмосфере N₂(г). После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь выливали в холодную воду (1,5 л). рН смеси доводили до около 6 добавлением 10 % лимонной кислоты. После перемешивания в течение 1 часа при температуре окружающей среды полученную суспензию фильтровали в вакууме. Твердые вещества собирали и сушили в вакууме для получения чистого целевого соединения (10 г, выход 95 %).



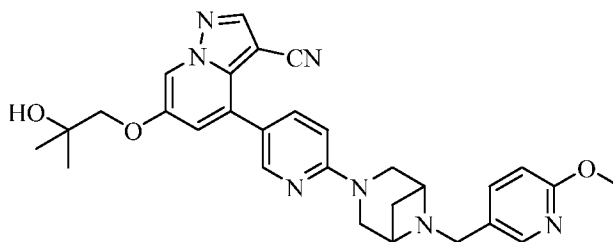
15a

трет-Бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (15a). Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (**13a**) (1,70 г, 8,55 ммоль), трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (1,70 г, 8,55 ммоль) и K₂CO₃(тв.) (7,88 г, 57,0 ммоль) в ДМСО (7 мл) перемешивали в течение 12 ч при 90 °С. Полученную густую суспензию разбавляли дополнительным количеством ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 90 °С. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (100 мл). Водную смесь промывали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO₄(тв.), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-80 % EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве системы градиентного элюента), чтобы получить чистое целевое соединение (2,87 г, выход 100 %). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).



16

4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид (16). Раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (15а) (3,05 г, 6,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали 4 н. НСl в смеси изомеров диоксана (15,1 мл, 60,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли ДХМ и толуолом, а затем обрабатывали ультразвуком перед концентрированием в вакууме, что давало целевое соединение в виде дигидрохлоридной соли (2,44 г, количественный выход). МС (арси) $m/z = 405,2$ (M+H).



I

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (I). Раствор 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (16) (12,2 мг, 0,0277 ммоль) в ДХЭ (513 мкл) последовательно обрабатывали 6-метоксиникотинальдегидом (7,59 мг, 0,0553 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (17,6 мг, 0,0830 ммоль), затем перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ в качестве градиентного элюента) с получением чистого целевого соединения (13,59 мг, выход 93 %). МС (арси) $m/z = 526,2$ (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 8,64 (д, 1H, $J = 2,3$ Гц), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, $J = 2,3$ Гц), 8,04 (д, 1H, $J = 2,3$ Гц), 7,80 (дд, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Гц), 7,64 (дд, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Гц), 7,27 (д,

1H, J = 2,0 Гц), 6,76 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 6,73 (д, 1H, J = 8,2 Гц), 4,67 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (д, 2H, J = 12,5 Гц), 3,64 (д, 2H, J = 5,9 Гц), 3,51 (ш. д, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55 (д, 1H), 1,20 (с, 6H).

5 Пример 5: Отбор полиморфных солей

А. Оборудование и методы анализа

Оборудование и методы анализа, используемые при отборе полиморфных форм, описанном в примерах ниже, являются следующими.

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД)

10 Анализ ПРД проводили на Panalytical X'pert pro, сканируя образцы между 3 и 35° 2 θ . Материал осторожно измельчали и загружали на многолуночный планшет с полимерной пленкой Karton или Mylar для поддержки образца. Многолуночный планшет затем загружали в дифрактометр Panalytical, работающий в режиме пропускания, и анализировали, используя следующие экспериментальные условия.

- 15
 - Источник исходных данных: измерение ПРД (*.XRDML)
 - Ось сканирования: гонио
 - Начальное положение [$^{\circ}2\theta$]: 3,0066
 - Конечное положение [$^{\circ}2\theta$]: 34,9866
 - Размер шага [$^{\circ}2\theta$]: 0,0130
- 20
 - Время шага сканирования [с]: 18,8700
 - Тип сканирования: непрерывный
 - Режим PSD: сканирование
 - Длина PSD [$^{\circ}2\theta$]: 3,35
 - Смещение [$^{\circ}2\theta$]: 0,0000
- 25
 - Тип щели расходимости: фиксированная
 - Размер щели расходимости [$^{\circ}$]: 1,0000
 - Температура измерения [$^{\circ}\text{C}$]: 25,00
 - Материал анода: Cu
 - К-альфа1 [\AA]: 1,54060
- 30
 - К-альфа2 [\AA]: 1,54443
 - К-бета [\AA]: 1,39225

- Коэффициент К-А2 / К-А1: 0,50000
 - Настройки генератора: 40 мА, 40 кВ
 - Радиус гониометра [мм]: 240,00
 - Расст. фокус-щель расходимости [мм]: 91,00
- 5
- Монохроматор падающего луча: нет
 - Вращение: нет

Микроскопия в поляризованном свете (PLM)

Наличие кристалличности (двулучепреломление) определяли с использованием поляризационного микроскопа Olympus BX50, снабженного камерой Motic и программным обеспечением для захвата изображений (Motic Images Plus 2.0). Все изображения были записаны с использованием объектива 20х, если не указано иное.

Термогравиметрический анализ (ТГА)

Примерно 5 мг материала взвешивали в открытой алюминиевой чашке и загружали в одновременный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (ТГ/ДТА) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10 °С/мин от 20 °С до 300 °С, в течение которых регистрировали изменение массы образца вместе с любыми дифференциальными термическими явлениями (ДТА). В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока 300 см³/мин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Примерно 5 мг материала взвешивали в алюминиевой чашке для ДСК и негерметично закрывали алюминиевой крышкой с отверстием. Затем чашку с образцом загружали в Seiko DSC6200 (оборудованный охладителем), охлаждали и выдерживали при 20 °С. Как только был получен стабильный отклик теплового потока, образец и стандарт нагревали со скоростью изменения температуры 10 °С/мин, и наблюдали за полученным откликом теплового потока.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

Эксперименты ЯМР проводились на спектрометре Bruker AVIIIHD, оборудованном криозондом DCH, работающем на частоте 500,12 МГц для протонов. Эксперименты проводили в дейтерированных растворителях, и каждый образец готовили в концентрации приблизительно 10 мМ.

Динамическая сорбция паров (ДСП)

Примерно 10 мг образца помещали в чашку весов для измерения динамической сорбции паров и загружали на весы для динамической сорбции паров DVS-1 производства Surface Measurement Systems. Образец подвергали изменению относительной влажности (ОВ) в интервале 40–90 % с шагом 10 %, выдерживая образец на каждой стадии до достижения стабильного веса (99,5 %-ое завершение шага). После завершения цикла сорбции образец сушили с использованием той же процедуры до 0 % ОВ, а затем осуществляли второй цикл сорбции снова до 40 % ОВ. На график наносили изменение массы во время циклов сорбции/десорбции, что позволяет определить гигроскопическую природу образца. Затем проводили ПРД-анализ любого оставшегося твердого вещества.

Гравиметрическая сорбция пара (ГСП)

Примерно 10-20 мг образца помещали на чашку весов для сорбции паров и загружали в анализатор сорбции влаги IGASorp производства Hiden Analytical. Образец подвергали изменению ОВ в интервале 40–90 % с шагом 10 %, выдерживая образец на каждой стадии до достижения стабильной массы (98 %-ое завершение шага). После завершения цикла сорбции образец сушили с использованием той же процедуры до 0 % ОВ и, наконец, возвращали к исходной точке 40 % ОВ. На график наносили изменение массы во время циклов сорбции/десорбции, что позволяет определить гигроскопическую природу образца.

Высокоэффективная жидкостная хроматография с детектированием с использованием ультрафиолетового излучения (ВЭЖХ-УФ)

- Оборудование: ВЭЖХ с УФ-детектором.
- Колонка: колонка ACE Excel 3 Super C18, 75 мм × 4,6 мм
- Температура колонки: 40 °С
- Температура автоматического пробоотборника: 25 °С
- Длина УФ-волны: 235 нм
- Объем введения: 5,0 QL
- Скорость потока: 1,0 мл/мин
- Подвижная фаза А: 0,1 % ТФК в воде
- Подвижная фаза В: 0,1 % ТФК в ацетонитриле
- Градиентная программа:

Время (минуты)	Растворитель В (%)
----------------	--------------------

Время (минуты)	Растворитель В (%)
0,00	10
15,00	90
15,10	10
20,00	10

Детектирование заряженного аэрозоля (CAD)

- Оборудование: ВЭЖХ с детектированием заряженного аэрозоля
- Колонка: Thermo Acclaim P2, 50 x 2,1 мм 3,0 QL
- Температура: 30 °С
- 5 • Температура автоматического пробоотборника: температура окружающей среды
- Объем введения: 10 QL
- Скорость потока: 0,5 мл/мин
- Подвижная фаза А: деионизированная вода
- 10 • Подвижная фаза В: 100 мМ, буферный раствор формиата аммония с рН 3,65
- Градиентная программа:

Время (минуты)	Растворитель В (%)
0,00	35
2	35
12	65
15,3	65
18,6	40
19,3	35
23	35

В. Исходная характеристика

Соединение Формулы (I), полученное, как описано в приведенном выше Примере 1, анализировали с помощью ПРД, ТГ/ДТА, ДСК, ДСП, PLM, ¹Н ЯМР и ВЭЖХ и идентифицировали как Форму 1. Материал в соответствии с ПРД имел высокую степень кристалличности (Фиг. 44А). Анализ PLM показал агломераты мелких игольчатых кристаллов. Наблюдали небольшой эндотермический процесс с началом при приблизительно 189 °С с использованием ТГ/ДТА (Фиг. 44С), за которым следовал острый эндотермический

пик с началом при приблизительно 199 °С, связанный с плавлением. Этот процесс сопровождался термической деградацией. Начальный эндотермический процесс представлял собой, вероятно, переход твердое вещество-твердое вещество с последующим плавлением более стабильной твердой формы. В данных ДСК наблюдался небольшой эндотермический процесс с началом при приблизительно 184 °С, за которым следовал острый эндотермический пик, наблюдаемый с началом приблизительно 199 °С (Фиг. 44В). Материал оказался умеренно гигроскопичным в соответствии с ДСП (Фиг. 44D и 44E) с увеличением массы на приблизительно 3,6 % при ОВ 90 %. После ДСП не наблюдалось никаких изменений в Форме. Материал имел чистоту 99,2 % по данным ВЭЖХ. ¹Н ЯМР в d₆-DMCO показал наличие следов ДХМ (0,04 экв.) и MeOH (0,06 экв.) в материале (Фиг. 44F).

С. Первичный отбор солей

Первичный отбор солей проводили на соединении Формулы (I) с использованием противоионов кислот и систем растворителей, показанных в Таблицах 5 и 6 ниже.

Таблица 5. Кислоты, используемые при отборе

Соляная кислота	Серная кислота	1,2-Этандисульфоновая кислота
Метансульфоновая кислота	Нафталин-2-сульфоновая кислота	Бензолсульфоновая кислота
2-Гидроксиэтансульфоновая кислота	L-аспарагиновая кислота	Малеиновая кислота
Этансульфоновая кислота	L-Глутаминовая кислота	L-Винная кислота
Лимонная кислота	D-Глюкуроновая кислота	L-Яблочная кислота
D-Глюконовая кислота	L-Молочная кислота	L-Аскорбиновая кислота
Янтарная кислота	Щавелевая кислота	Фосфорная кислота
<i>n</i> -Толуолсульфоновая кислота	Фумаровая кислота	Гиппуровая кислота
Бензойная кислота		

Таблица 6. Системы растворителей

Система растворителей

ТГФ/вода (1 %)
1,4-Диоксан/вода (10 %)
MeCN/вода (20 %)
Ацетон/вода (10 %)
ИПС/вода (10 %)
EtOH/вода (10 %)

Отбор солей проводили, как описано далее. Исходный водный раствор кислоты добавляли к примерно 30 мг соединения Формулы (I) в каждой из систем растворителей, перечисленных в Таблице 6 выше. В тех случаях, когда исходные растворы не могли быть получены, кислоту добавляли в чистом виде к раствору соединения Формулы (I). Массы и объемы кислот, использованные при приготовлении исходных растворов, приведены в Таблице 7 ниже.

Таблица 7. Исходные растворы противоионов для первичного отбора солей

Кислота	Исходный раствор кислоты		Известный подходящий исходный растворитель	Количество добавки исходного раствора кислоты на флакон/лунку	Другое
	Количество кислоты	Объем растворителя (мл)			
Соляная кислота	83,5 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
Серная кислота	56,1 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
1,2-Этандисульфоновая кислота	234,2 мг	1	EtOH	57,1 мкл	Добавить 1 экв. HCl
п-Толуолсульфоновая кислота	190,2 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Метансульфоновая кислота	64,9 мкл	1	Вода	57,1 мкл	

Кислота	Исходный раствор кислоты		Известный подходящий исходный растворитель	Количество добавки исходного раствора кислоты на флакон/лунку	Другое
	Количество во кислоты	Объем раствора (мл)			
Нафталин-2-сульфоновая кислота	255,8 мг	1	EtOH	57,1 мкл	Добавить 1 экв. HCl
Бензолсульфоновая кислота	168,3 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Щавелевая кислота	90,0 мг	1	Вода	57,1 мкл	
2-Гидроксиэтансульфоновая кислота	148,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	Добавить 1 экв. HCl
L-аспарагиновая кислота	н/д	н/д	н/д	7,7 мг	Добавлено в чистом виде
Малеиновая кислота	116,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Фосфорная кислота	98,0 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Этансульфоновая кислота	81,6	1	Вода	57,1 мкл	
L-Глутаминовая кислота	н/д	н/д	н/д	8,5 мг	Добавлено в чистом виде
L-Винная кислота	150,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	

Кислота	Исходный раствор кислоты		Известный подходящий исходный растворитель	Количество добавки исходного раствора кислоты на флакон/лунку	Другое
	Количество во кислоты	Объем раствора (мл)			
Фумаровая кислота	н/д	н/д	н/д	6,5 мг	Добавлено в чистом виде
Лимонная кислота	192,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
D-Глюкуроновая кислота	194,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
L-Яблочная кислота	134,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Гиппуровая кислота	н/д	н/д	н/д	10,3 мг	Добавлено в чистом виде
D-Глюконовая кислота	319,0 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
L-Молочная кислота	76,0 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
L-Аскорбиновая кислота	176,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Бензойная кислота	122,1 мг	1	ИПС	57,1 мкл	
Янтарная кислота	118,1 мг	1	MeOH	57,1 мкл	

Затем образцы подвергали циклическому изменению температуры между температурой окружающей среды (к.т.) и 40 °С в виде 4-часовых циклов в течение 24 часов. Каждую смесь фильтровали, и выделенные твердые вещества анализировали (во влажном виде) с помощью ПРД для определения степени кристалличности и формы. Образцы, в которых твердое вещество не наблюдалось, хранили без крышки для испарения растворителя. Оставшиеся образцы помещали в печь при 40 °С и ОВ 75 % на ночь. Затем образцы повторно

анализировали с помощью ПРД для определения любых изменений формы или степени кристалличности. Наблюдения и результаты, включая различные дифрактограммы, наблюдаемые при отборе, показаны в Таблицах 8-32 ниже и на Фиг. от 6А-6В до 29А-29В.

Таблица 8. Наблюдения, полученные с использованием соляной кислоты, и результаты ПРД

5

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество	Бледно- оранжевое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Бледно- желтое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2
ПРД после изучения стабильности	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для соляной кислоты показаны на Фиг. 6А и 6В, соответственно.

Таблица 9. Наблюдения, полученные с использованием серной кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
---------------------	--------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтая смола	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество в желтом растворе	Бледно-желтый раствор
ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 3	Нет твердого вещества
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 5	Нет твердого вещества

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для серной кислоты показаны на Фиг. 7А и 7В, соответственно.

Таблица 10. Наблюдения, полученные с использованием 1,2-этандисульфоновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Бледно-желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор

ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества

Таблица 11. Наблюдения, полученные с использованием п-толуолсульфоновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе
ПРД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 4	Аморфное вещество	Аморфное вещество
ПРД после изучения стабильности	Форма 4	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 4	Форма 4	Аморфное вещество

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для п-толуолсульфоновой кислоты показаны на Фиг. 8А и 8В, соответственно.

Таблица 12. Наблюдения, полученные с использованием метансульфоновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтый раствор	Желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Форма 2	Аморфное вещество
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Форма 2	Аморфное вещество

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для метансульфоновой кислоты показаны на Фиг. 9А и 9В, соответственно.

5 **Таблица 13. Наблюдения, полученные с использованием нафталин-2-сульфоновой кислоты, и результаты ПРД**

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь

После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2
ПРД после изучения стабильности	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2/Форма 5	Форма 2

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для нафталин-2-сульфоновой кислоты показаны на Фиг. 10А и 10В, соответственно.

Таблица 14. Наблюдения, полученные с использованием бензолсульфоновой кислоты, и результаты ПРД

5

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество

ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 2	Форма 2
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 2	Форма 2

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для бензолсульфоновой кислоты показаны на Фиг. 11 и 11В, соответственно.

Таблица 15. Наблюдения, полученные с использованием щавелевой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Бледно- желтое твердое вещество	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Форма 6	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Форма 6	Нет твердого вещества	Форма 2/Форма 6	Форма 6	Форма 6

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для щавелевой кислоты показаны на Фиг. 12А и 12В, соответственно.

Таблица 16. Наблюдения, полученные с использованием 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 1 (свободное основание)/Форма 2	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 2/Форма 7	Форма 7
ПРД после изучения стабильности	Форма 1 (свободное основание)/Форма 2	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 2/Форма 7	Форма 7

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты показаны на Фиг. 13А и 13В, соответственно.

Таблица 17. Наблюдения, полученные с использованием L-аспарагиновой кислоты, и результаты ПРД

5

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бледно- желтый раствор	Бесцветный раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8
ПРД после изучения стабильности	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8	Форма 8	Форма 14	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для L-аспарагиновой кислоты показаны на Фиг. 14А и 14В, соответственно.

Таблица 18. Наблюдения, полученные с использованием малеиновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество
ПРД после изучения стабильности	Форма 15	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Аморфное вещество	Аморфное вещество

5 Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для малеиновой кислоты показаны на Фиг. 15А и 15В, соответственно.

Таблица 19. Наблюдения, полученные с использованием фосфорной кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
---------------------	--------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтая смола	Желтый раствор	Бледно-желтая смола	Бледно-желтая смола	Белое твердое вещество	Желтая смола
ПРД после циклического изменения температуры	Аморфное вещество	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 9	Форма 10	Слабая дифракция
ПРД после изучения стабильности	Форма 10	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 9/Форма 10	Форма 10	Форма 10

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для фосфорной кислоты показаны на Фиг. 16А и 16В, соответственно.

Таблица 20. Наблюдения, полученные с использованием этансульфоновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтая смола	Бледно-желтая смола	Бледно-желтая смола	Белое твердое вещество	Желтый раствор

ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Нет твердого вещества
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Аморфное вещество	Нет твердого вещества

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для этансульфоновой кислоты показаны на Фиг. 17А и 17В, соответственно.

Таблица 21. Наблюдения, полученные с использованием L-глутаминовой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диокса н/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество о в желтом растворе	Белое твердое вещество о	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество

ПРД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/Форма 2	Форма 1 (свободное основание)/Форма 2
ПРД после изучения стабильности	Форма 8	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/Форма 2	Форма 1 (свободное основание)

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для L-глутаминовой кислоты показаны на Фиг. 18А и 18В, соответственно.

Таблица 22. Наблюдения, полученные с использованием L-винной кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Слабая дифракция	Нет твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 11	Слабая дифракция

ПРД после изучения стабильности	Слабая дифракция	Слабая дифракция	Нет твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 11	Слабая дифракция
--	------------------	------------------	-----------------------	------------------	----------	------------------

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для L-винной кислоты показаны на Фиг. 19А и 19В, соответственно.

Таблица 23. Наблюдения, полученные с использованием фумаровой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Бледно-желтое твердое вещество	Белое твердое вещество	Бесцветный раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 12	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 8	Форма 8
ПРД после изучения стабильности	Форма 12	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 8	Форма 8

5 Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для фумаровой кислоты показаны на Фиг. 20А и 20В, соответственно.

Таблица 24. Наблюдения, полученные с использованием лимонной кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бледно- желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно- желтая смола	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 1 (свободное основание)	Нет твердого вещества
ПРД после изучения стабильности	Слабая дифракция	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 1 (свободное основание)	Нет твердого вещества

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для лимонной кислоты показаны на Фиг. 21А и 21В, соответственно.

5 Таблица 25. Наблюдения, полученные с использованием D-глюкуроновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь

После циклического изменения температуры	Бледно-желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Бесцветный раствор
ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Нет твердого вещества	Форма 8	Форма 8
ПРД после изучения стабильности	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Нет твердого вещества	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для D-глюкуроновой кислоты показаны на Фиг. 22А и 22В, соответственно.

Таблица 26. Наблюдения, полученные с использованием L-яблочной кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Аморфное вещество	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8

ПРД после изучения стабильности	Аморфное вещество	Нет твердого вещества	Нет твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)
--	-------------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------------	---------	-------------------------------

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для L-яблочной кислоты показаны на Фиг. 23А и 23В, соответственно.

Таблица 27. Наблюдения, полученные с использованием гиппуровой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8

ПРД после изучения стабильности	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8
--	---------	---------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для гиппуровой кислоты показаны на Фиг. 24А и 24В, соответственно.

Таблица 28. Наблюдения, полученные с использованием D-глюконовой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 13	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8

ПРД после изучения стабильности	Форма 13	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8
--	----------	---------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для D-глюконовой кислоты показаны на Фиг. 25А и 25В, соответственно.

Таблица 29. Наблюдения, полученные с использованием L-молочной кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Бледно-желтое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 13	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8
ПРД после изучения стабильности	Форма 13	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для L-молочной кислоты показаны на Фиг. 26А и 26В, соответственно.

Таблица 30. Наблюдения, полученные с использованием L-аскорбиновой кислоты, и результаты ПРД

Растворитель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклического изменения температуры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Белое твердое вещество в желтом растворе	Оранжевое твердое вещество	Оранжевое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Нет твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8

ПРД после изучения стабильно сти	Нет твёрдо го вещес тва	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 2	Форма 1 (свобод ное основан ие)	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 2	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8	Форма 1 (свободное основание)/Ф орма 8
---	-------------------------------------	---	--	---	---	---

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для L-аскорбиновой кислоты показаны на Фиг. 27А и 27В, соответственно.

Таблица 31. Наблюдения, полученные с использованием бензойной кислоты, и результаты ПРД

Раствори тель	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацето н/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До цикличес кого измени я температ уры	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь
После цикличес кого измени я температ уры	Белое твёрдое вещество	Белое твёрдое вещество	Белое твёрдое вещество	Белое твёрдо е вещест во	Белое твёрдое вещество	Белое твёрдое вещество

ПРД после цикличес кого измени я температ уры	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свобод ное основа ние)	Форма 8	Форма 8
ПРД после изучения стабильн ости	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свобод ное основа ние)	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для бензойной кислоты показаны на Фиг. 28А и 28В, соответственно.

Таблица 32. Наблюдения, полученные с использованием янтарной кислоты, и результаты ПРД

Растворите ль	ТГФ/ вода (1 %)	Диоксан/ вода (10 %)	MeCN/ вода (20 %)	Ацетон/ вода (10 %)	ИПС/ вода (10 %)	EtOH/ вода (10 %)
До циклическо го изменения температур ы	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь	Взвесь

После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
ПРД после циклического изменения температуры	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Слабая дифракция
ПРД после изучения стабильности	Форма 1 (свободное основание)/Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)

Изображения ПРД после циклического изменения температуры и после изучения стабильности для янтарной кислоты показаны на Фиг. 29А и 29В, соответственно.

По результатам ПРД при первичном отборе солей были выявлены исходные предпочтительные соли, которые показаны ниже в Таблице 33.

5 **Таблица 33. Исходные предпочтительные соли в соответствии с ПРД**

1	Сульфат, приготовленный в ИПС/воде (10 %)
2	Тозилат, приготовленный в ацетоне/воде (10 %)
3	Нафталин-2-сульфонат, приготовленный в ТГФ/воде (10 %)
4	Оксалат, приготовленный в 1,4-диоксане/воде (10 %)
5	Оксалат, приготовленный при выпаривании из ТГФ/воды
6	Фосфат, приготовленный в ацетоне/воде (10 %)

7	Фосфат, приготовленный в ИПС/воде (10 %)
8	Тартрат, приготовленный в ИПС/воде (10 %)
9	Фумарат, приготовленный в ТГФ/воде

Каждую соль подвергали термическому анализу с использованием ТГ/ДТА для выявления возможных солевых форм. Было установлено, что восемь из девяти исходных предпочтительных солей являлись сольватами или гидратами. Были получены следующие результаты.

- 5
 - Сульфат (ИПС/вода (10 %)): потеря массы наблюдалась с самого начала нагревания. Четких термических переходов не наблюдалось. Термическая деградация наблюдалась при приблизительно 257 °С. Изображение ТГ/ДТА сульфатной соли показано на Фиг. 30.
- 10
 - Тозилат (ацетон/вода (10 %)): потеря массы примерно 6 % наблюдалась с начала нагревания с последующей второй потерей массы на 3 % вследствие потери растворителя. Наблюдался широкий эндотермический пик с началом при около 28 °С, после чего следовал широкий экзотермический пик с началом при приблизительно 158 °С. Термическая деградация наблюдалась при температуре приблизительно 192 °С. Изображение ТГ/ДТА тозилатной соли
 - 15
 - показано на Фиг. 31.
 - Нафталин-2-сульфонат (ТГФ/вода (10 %)): потеря массы наблюдалась с самого начала нагревания. Четких термических переходов не наблюдалось. Изображение ТГ/ДТА нафталин-2-сульфонатной соли показано на Фиг. 32.
 - 20
 - Оксалат (1,4-диоксан/вода (10 %)): потеря массы примерно 0,6 % наблюдалась с начала нагревания. Наблюдался широкий эндотермический пик с началом при 194 °С с последующей термической деградацией. Изображение ТГ/ДТА оксалатной соли показано на Фиг. 33.
 - 25
 - Оксалат (испарение из ТГФ/вода): наблюдался широкий эндотермический пик с началом при приблизительно 31 °С с соответствующей потерей массы примерно 6,2 %. Наблюдался широкий эндотермический пик с началом при приблизительно 100 °С с соответствующей потерей массы примерно 1,6%. Термическая деградация наблюдалась при температуре приблизительно 150 °С. Анализ ДСК показал широкий эндотермический пик с началом при

приблизительно 27 °С. Изображение ТГ/ДТА оксалатной соли показано на Фиг. 34.

- Фосфат (ацетон/вода (10 %)): потеря массы примерно 3 % наблюдалась с начала нагревания. Изображение ТГ/ДТА фосфатной соли показано на Фиг. 35.
- 5 • Фосфат (ИПС/вода (10 %)): потеря массы примерно 2,5 % наблюдалась с начала нагревания. Наблюдался небольшой эндотермический пик при температуре приблизительно 162 °С. Термическая деградация наблюдалась после 200 °С. Изображение ТГ/ДТА фосфатной соли показано на Фиг. 36.
- 10 • Тартрат (ИПС/вода (10 %)): потеря массы примерно 3,7 % наблюдалась с начала нагревания. Наблюдался небольшой эндотермический пик с началом при приблизительно 173 °С с последующей термической деградацией. Изображение ТГ/ДТА тартратной соли показано на Фиг. 37.
- 15 • Фумарат (ТГФ/вода): потеря массы 5,2 % наблюдалась с началом при 128 °С, что соответствует небольшому эндотермическому пику при той же температуре. Второй небольшой эндотермический пик наблюдался при температуре приблизительно 190 °С с соответствующей потерей массы на 2,2 %. Острый эндотермический пик плавления наблюдался с началом при 202 °С, что относится к плавлению Формы 2 (свободное основание). Изображение ТГ/ДТА фумаратной соли показано на Фиг. 38.

20 **D. Вторичный отбор солей**

Фосфатную соль, приготовленную в ИПС/воде (10 %) во время первичного отбора солей, масштабировали и дополнительно характеризовали. Процедура масштабирования была такой, как изложено ниже. 300 мг соединения Формулы (I) суспендировали в 3 мл ИПС/вода (10 %) (10 мл/г), затем добавляли 1,0 эквивалент 1 М исходного раствора фосфорной кислоты. Смесь встряхивали и подвергали циклическому нагреванию по 4 часа при 40 °С в течение ночи. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали ИПС.

С помощью ПРД и РЛМ показано, что фосфатная соль, полученная в большем масштабе, являлась кристаллической. Пики ПРД фосфатной соли показаны в Таблице 34 ниже и на Фиг. 5А. Дифракционная картина соответствовала данным, полученным во время первичного отбора. Термический анализ указал на температуру плавления приблизительно 167 °С (Фиг. 5С). С начала нагревания наблюдалась потеря массы примерно на 1,3 %. Вторую потерю массы примерно на 1,2 % наблюдали с началом при приблизительно 167 °С. С

использованием ГСП установлено, что материал являлся очень гигроскопичным (Фиг. 5D и 5E), наблюдалось увеличение массы примерно на 14 %, но не наблюдалось никаких изменений в форме или степени кристалличности после анализа ГСП. В спектре ^1H ЯМР наблюдался широкий пик воды, что указывает на солеобразование (Фиг. 5F). Было определено, что соль имела чистоту 97,7 % в соответствии с ВЭЖХ. Анализ САД показал, что соль характеризовалась соотношением 1,4:1, PO_4 :свободное основание.

Таблица 34. Пики ПРД фосфатной соли

Положение [°2θ]	FWHM слева [°2θ]	Площадь [число импульсов*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Относит. инт. [%]
3,61	0,10	151,75	24,51	1503,25	100,00
6,20	0,15	87,25	14,26	576,19	38,33
7,19	0,15	57,90	12,30	382,36	25,44
8,91	0,15	35,23	9,93	232,63	15,48
9,54	0,10	40,79	9,27	404,11	26,88
10,31	0,15	69,31	8,58	457,72	30,45
12,50	0,10	41,74	7,08	413,47	27,51
13,00	0,15	39,81	6,81	262,90	17,49
14,61	0,10	44,88	6,06	444,57	29,57
15,12	0,10	35,26	5,86	349,27	23,23
15,89	0,15	133,60	5,58	882,27	58,69
16,72	0,10	101,45	5,30	1004,92	66,85
17,84	0,10	92,25	4,97	913,84	60,79
18,22	0,10	108,09	4,87	1070,70	71,23
19,13	0,10	48,49	4,64	480,33	31,95
20,28	0,13	108,57	4,38	860,39	57,24
20,92	0,10	56,42	4,25	558,88	37,18
22,15	0,18	82,62	4,01	467,65	31,11
23,05	0,10	39,45	3,86	390,79	26,00
23,88	0,10	41,78	3,73	413,88	27,53
24,21	0,13	39,71	3,68	314,69	20,93
24,61	0,15	30,06	3,62	198,52	13,21
25,10	0,13	37,82	3,55	299,73	19,94
25,52	0,13	75,71	3,49	599,97	39,91
27,04	0,10	26,96	3,30	267,03	17,76
27,30	0,26	78,12	3,27	309,55	20,59

28,52	0,18	61,69	3,13	349,18	23,23
29,21	0,15	16,56	3,06	109,36	7,28
30,07	0,20	21,19	2,97	104,97	6,98
31,22	0,15	18,15	2,87	119,87	7,97
34,03	0,20	8,71	2,63	43,12	2,87

Для исследования стабильности соли навески формы фосфатной соли взвешивали в 3 стеклянных флаконах. Каждый флакон хранили в течение 7 дней при: 1) температуре и освещенности окружающей среды; 40°C и 75 % ОВ; или 3) 80 °С. Через 7 дней каждый образец анализировали с помощью ПРД для определения степени кристалличности и формы.

5 Материал являлся стабильным в стрессовых условиях, не наблюдалось изменений формы или степени кристалличности после 7-дневных испытаний на стабильность в любых исследуемых условиях. Было установлено, что материал, который хранили при к. т., имел чистоту 98,03 %. Материал, который хранили при 40°C / ОВ 75 %, как установлено, имел чистоту 97,44 %. Материал, который хранили при 80 °С, как установлено, имел чистоту 64,96 %.
10 обнаружена одна основная примесь, скорее всего продукт разложения.

Термодинамическую растворимость фосфатной соли исследовали при рН 1, рН 4,5 и рН 6,8. Методика исследования термодинамической растворимости была такой, как изложено далее. Примерно 10 мг фосфатной соли взвешивали в стеклянном флаконе вместимостью 2 мл. Во флакон добавляли 2 мл требуемого буферного раствора, и полученную взвесь
15 встряхивали при к.т. в течение ночи. Каждый раствор центрифугировали, и собирали наблюдаемые твердые вещества. Было недостаточно собранного количества твердых веществ, чтобы проанализировать фосфатные соли из буферных растворов с рН 1 и 4,5. Фосфатная соль из буферного раствора с рН 6,8 была проанализирована методом ПРД, и было показано, что она представляет собой Форму 1. Маточную жидкость из каждого
20 эксперимента анализировали с помощью ВЭЖХ, чтобы определить растворимость каждой соли при каждом значении рН. Результаты показаны в Таблице 35 ниже.

Таблица 35. Термодинамическая растворимость

Соль	рН буферного раствора	Концентрация (мг/мл)	Результаты ПРД
Фосфат	1	4,1	Недостаточно твердого вещества

	4,5	0,97	Недостаточно твердого вещества
	6,8	<0,02	Форма 1

Пример 6: Отбор полиморфных форм

А. Оборудование и методы анализа

Оборудование и методы анализа, используемые при отборе полиморфных форм, описанных в Примерах 3, описаны в Примере 2 выше.

В. Установление растворимости в растворителях

Определение растворимости в растворителях проводили в 32 системах растворителей, как описано далее. Примерно 10 мг соединения Формулы (I) помещали в каждый из 32 флаконов, и в соответствующий флакон добавляли 5 аликвот по объему соответствующей системы растворителей. Между каждым добавлением смесь проверяли на растворение. Если растворения не было видно, смесь нагревали до приблизительно 40 °С и снова проверяли. Эту процедуру продолжали до тех пор, пока не наблюдалось растворение или пока не было добавлено 100 объемов растворителя. Нерастворенный материал после изучения растворимости был выделен и проанализирован с помощью ПРД. Системы растворителей и приблизительная растворимость соединения Формулы (I) в каждой протестированной системе растворителей показаны ниже в Таблице 36, где (P) обозначает частичную растворимость при 100 объемах.

Таблица 36. Список растворителей для изучения растворимости

	Растворитель	Приблизительная растворимость (мг/мл)
1	1,4-Диоксан	<5 (P)
2	1-Бутанол	<5
3	1-Пропанол	<5
4	Ацетон	<5
5	Ацетон:вода (50 %)	<5
6	Анизол	<5 (P)
7	CHCl ₃	<5 (P)
8	Циклогексан	<5

9	Циклогексанон	<5 (P)
10	ДХМ	<5 (P)
11	трет-Бутилметиловый эфир	н/д
12	ДМСО	41
13	Этанол	<5
14	EtOAc	<5
15	Гептан	н/д
16	ИПС	<5
17	Изопропилацетат	н/д
18	Изопропиловый эфир	н/д
19	MeCN	н/д
20	MeCN:вода (20 %)	5
21	МЭК	<5
22	MeOAc	<5
23	MeOH	н/д
24	2-Этоксиэтанол	<5 (P)
25	2-метил-ТГФ	<5 (P)
26	МИБК	<5
27	Нитрометан	<5 (P)
28	НМП	17
29	ТГФ	<5 (P)
30	ТГФ:вода (1 %)	48
31	Толуол	н/д
32	Вода	<5

Было обнаружено, что материал имеет низкую растворимость в большинстве исследованных систем растворителей, при этом умеренная растворимость наблюдалась только в 3 системах растворителей (ДМСО, НМП и ТГФ/вода (1 %)).

5 Наблюдаемые твердые вещества отфильтровывали и анализировали с помощью ПРД для определения формы и степени кристалличности. Результаты показаны в Таблице 37 ниже. На Фиг. 39 показаны изображения ПРД наблюдаемых твердых веществ.

Таблица 37. Результаты ПРД для наблюдаемых твердых частиц

	Растворитель	Форма
1	1,4-Диоксан	Недостаточно твердого вещества
2	1-Бутанол	Форма 7
3	1-Пропанол	Форма 8
4	Ацетон	Аморфное вещество
5	Ацетон:вода (50 %)	Аморфное вещество
6	Анизол	Недостаточно твердого вещества
7	CHCl ₃	Форма 1/Форма 13
8	Циклогексан	Форма 1
9	Циклогексанон	Недостаточно твердого вещества
10	ДХМ	Недостаточно твердого вещества
11	трет-Бутилметилвый эфир	Форма 1
12	ДМСО	Аморфное вещество
13	Этанол	Форма 8
14	EtOAc	Слабая дифракция
15	Гептан	Форма 1
16	ИПС	Форма 2
17	Изопропилацетат	Форма 1
18	Изопропиловый эфир	Форма 1
19	MeCN	Форма 1
20	MeCN:вода (20 %)	Форма 2/Форма 13
21	МЭК	Недостаточно твердого вещества
22	MeOAc	Форма 7
23	MeOH	Форма 1

24	2-Этоксизтанол	Недостаточно твердого вещества
25	2-метил-ТГФ	Форма 7
26	МИБК	Форма 1
27	Нитрометан	Форма 1
28	НМП	Недостаточно твердого вещества
29	ТГФ	Форма 13
30	ТГФ:вода (1 %)	Форма 8
31	Толуол	Форма 1
32	Вода	Форма 2/Форма 13

С. Первичный отбор полиморфных форм

Первичный отбор полиморфных форм проводили с использованием систем растворителей, показанных в Таблице 38 ниже, выбранных с использованием данных об определении растворимости в растворителях, представленных выше.

Таблица 38. Список растворителей для проведения первичного отбора полиморфных форм

	Растворитель
1	Ацетон
2	Ацетон/вода (50 %)
3	Анизол
4	1-Бутанол
5	2-Бутанон
6	Хлороформ
7	Циклогексан
8	Циклогексанон
9	Дихлорметан
10	1,4-Диоксан
11	Этанол
12	Этилацетат
13	Диметилсульфоксид
14	MeCN/вода (20 %)
15	Метилацетат
16	2-Этоксизэтанол
17	Нитрометан
18	Метилизобутилкетон
19	2-метил-ТГФ
20	2-Пропанол
21	1-Пропанол
22	Тetraгидрофуран
23	<i>N</i> -Метилпирролидон
24	ТГФ/вода (1 %)
25	Вода

1. Эксперименты с циклическим изменением температуры (созревание)

Взвеси для экспериментов с циклическим изменением температуры (созреванием) готовили с использованием систем растворителей из приведенной выше Таблицы 38, как указано далее. Примерно 40 мг кристаллического соединения Формулы (I) суспендировали в соответствующей системе растворителей. В любых случаях, когда происходило растворение, добавляли дополнительное количество материала до получения суспензии. Полученные взвеси подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания-охлаждения между 40 °С и к. т. в течение 72 часов.

После циклического изменения температуры каждую смесь фильтровали, и выделенные твердые вещества анализировали (во влажном состоянии) с помощью ПРД для определения степени кристалличности и формы. Образцы затем хранили при 40 °С и ОВ 75 % в течение ночи и повторно анализировали с помощью ПРД для определения любых изменений формы или степени кристалличности. Результаты показаны в Таблице 39 ниже и на Фиг. 40А-40D.

15 **Таблица 39. Эксперименты с циклическим изменением температуры (созревание)**

Растворитель	Наблюдения	После циклического изменения температуры	После исследования на стабильность
1,4-Диоксан	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
1-Бутанол	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
1-Пропанол	Твердое вещество	Форма 8	Форма 1
Ацетон	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
Ацетон:вода (50 %)	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Анизол	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
CHCl ₃	Твердое вещество	Аморфное вещество	Форма 1
Циклогексан	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Циклогексанон	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
ДХМ	Твердое вещество	Аморфное вещество	Форма 1

ДМСО	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Этанол	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
EtOAc	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
ИПС	Твердое вещество	Форма 8	Форма 1
MeCN:вода (20 %)	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
МЭК	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
MeOAc	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
2-Этоксипанол	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
2-метил-ТГФ	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
МИБК	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Нитрометан	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
НМП	Недостаточно твердого вещества	Недостаточно твердого вещества	Недостаточно твердого вещества
ТГФ	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
ТГФ:вода (1 %)	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1/Форма 8
Вода	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1

Надосадочную жидкость из каждого эксперимента разделяли поровну на 3 флакона для экспериментов по испарению, резкому охлаждению и добавлению антирастворителя (описано ниже).

2. Эксперименты по испарению

- 5 Для экспериментов по испарению часть образцов надосадочной жидкости из взвесей, содержащих соединение Формулы (I), переносили во флаконы. Затем флаконы открывали и оставляли испаряться при температуре окружающей среды. Любой извлеченный материал анализировали с помощью ПРД без предварительной сушки. Результаты показаны в Таблице 40 ниже и на Фиг. 41.

10 **Таблица 40. Эксперименты по испарению**

Растворитель	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
1,4-Диоксан	Да	Бледно-желтое твердое вещество	Форма 17
1-Бутанол	Нет	н/д	н/д

Растворитель	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
1-Пропанол	Нет	н/д	н/д
Ацетон	Да	Белое твердое вещество	Форма 1/Форма 8
Ацетон:вода (50 %)	Да	Белые игольчатые кристаллы	н/д
Анизол	Да	Белое твердое вещество	н/д
CHCl_3	Да	Желтое твердое вещество	Форма 1/Форма 8
Циклогексан	Нет	н/д	н/д
Циклогексанон	Нет	н/д	н/д
ДХМ	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
ДМСО	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
Этанол	Да	Белое твердое вещество	н/д
EtOAc	Да	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
ИПС	Нет	н/д	н/д
MeCN:вода (20 %)	Да	Белые игольчатые кристаллы	Форма 1
МЭК	Да	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
MeOAc	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
2-Этоксизтанол	Да	Белое твердое вещество	Форма 1

Растворитель	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
2-метил-ТГФ	Да	Белое твердое вещество	н/д
МИБК	Нет	н/д	н/д
Нитрометан	Да	Бледно-желтое твердое вещество	Форма 1
НМП	Нет	н/д	н/д
ТГФ	Да	Желтое твердое вещество	Форма 1/Форма 8
ТГФ:вода (1 %)	Нет	н/д	н/д
Вода	Нет	н/д	н/д

3. Эксперименты по резкому охлаждению

Эксперименты по резкому охлаждению проводили при 5°C и -20°C. Группу образцов надосадочной жидкости из взвесей, содержащих соединение Формулы (I), переносили во флаконы и оставляли для охлаждения при 5 °C в холодильнике. Когда было получено достаточное количество материала (осаждением), его анализировали без предварительной сушки с помощью ПРД. Образцы, в которых не происходило осаждение, переносили в морозильный аппарат и оставляли охлаждаться при -20 °C. Когда было получено достаточное количество материала, его анализировали без предварительной сушки с помощью ПРД. Результаты экспериментов по резкому охлаждению, проведенных при 5°C, показаны в Таблице 41 ниже и на Фиг. 42. В образцах, которые хранили при -20 °C, через 10 дней не наблюдалось твердого вещества.

Таблица 41. Эксперименты по резкому охлаждению (5 °C)

Растворитель	Твердое вещество	Температура	Наблюдения	Форма
1,4-Диоксан	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
1-Бутанол	Нет	н/д	н/д	н/д
1-Пропанол	Нет	н/д	н/д	н/д

Растворитель	Твердое вещество	Температура	Наблюдения	Форма
Ацетон	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Форма 1/Форма 8
Ацетон:вода (50 %)	Нет			н/д
Анизол	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Форма 18
CHCl ₃	Нет	н/д	н/д	н/д
Циклогексан	Нет	н/д	н/д	н/д
Циклогексанон	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
ДХМ	Да	2 °С	Белое твердое вещество	н/д
ДМСО	н/д	н/д	н/д	н/д
Этанол	Нет	н/д	н/д	н/д
EtOAc	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
ИПС	Нет	н/д	н/д	н/д
MeCN:вода (20 %)	Да	2 °С	Белые игольчатые кристаллы	Форма 1
МЭК	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
MeOAc	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
2-Этоксиэтанол	Да	2 °С	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
2-метил-ТГФ	Нет	н/д	н/д	н/д
МИБК	Нет	н/д	н/д	н/д
Нитрометан	Да	2 °С	Белые игольчатые кристаллы	Аморфное вещество

Растворитель	Твердое вещество	Температура	Наблюдения	Форма
НМП	Нет	н/д	н/д	н/д
ТГФ	Нет	н/д	н/д	н/д
ТГФ:вода (1 %)	Нет	н/д	н/д	н/д
Вода	Нет	н/д	н/д	н/д

4. Эксперименты по добавлению антирастворителей

Эксперименты по добавлению антирастворителей выполняли путем переноса группы образцов надосадочной жидкости из взвесей, содержащих соединение Формулы (I), во флаконы и поэтапного добавления антирастворителя к насыщенным растворам. Когда было получено достаточное количество материала, его анализировали без предварительной сушки с помощью ПРД. Растворители, использованные в экспериментах по добавлению антирастворителей, показаны в Таблице 42 ниже. Результаты экспериментов по добавлению антирастворителя показаны в Таблице 43 ниже и на Фиг. 43.

Таблица 42. Растворители и антирастворители из экспериментов по добавлению антирастворителей

Образец	Растворитель	Антирастворитель
1	Ацетон	МТБЭ
2	Ацетон/вода (50 %)	МТБЭ
3	Анизол	МТБЭ
4	1-Бутанол	МТБЭ
5	2-Бутанон	МТБЭ
6	Хлороформ	МТБЭ
7	Циклогексан	МТБЭ
8	Циклогексанон	Гептан
9	Дихлорметан	МТБЭ
10	1,4-Диоксан	ДИПЭ
11	Этанол	ДИПЭ
12	Этилацетат	МТБЭ
13	Диметилсульфоксид	н/д
14	MeCN/вода (20 %)	МТБЭ

Образец	Растворитель	Антирастворитель
15	Метилацетат	МТБЭ
16	2-Этоксиэтанол	Вода
17	Нитрометан	МТБЭ
18	Метилизобутилкетон	ДИПЭ
19	2-метил-ТГФ	Вода
20	2-Пропанол	МТБЭ
21	1-Пропанол	МТБЭ
22	Тetraгидрофуран	МТБЭ
23	N-Метилпирролидон	Вода
24	ТГФ/вода (1 %)	МТБЭ
25	Вода	МТБЭ

Таблица 43. Эксперименты по добавлению антирастворителей

Растворитель	Антирастворитель	Объем антирастворителя	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
1,4-Диоксан	ДИПЭ	0,5	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
1-Бутанол	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	н/д
1-Пропанол	МТБЭ	1,5	Нет	н/д	н/д
Ацетон	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Форма 1/Форма 8
Ацетон:вода (50 %)	МТБЭ	1	Да	Белые игольчатые кристаллы	н/д

Растворитель	Антирастворитель	Объем антирастворителя	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
Анизол	Вода	1	Да	Белое твердое вещество	н/д
CHCl_3	МТБЭ	1,5	Да	Белое твердое вещество	Форма 1/Форма 8
Циклогексан	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д
Циклогексанон	Гептан	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
ДХМ	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	н/д
ДМСО	н/д	н/д	Нет	н/д	н/д
Этанол	ДИПЭ	1	Нет	н/д	н/д
EtOAc	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д
ИПС	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д
MeCN:вода (20 %)	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д
МЭК	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	н/д
MeOAc	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
2-Этоксэтанол	Вода	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфное вещество

Растворитель	Антирастворитель	Объем антирастворителя	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
2-метил-ТГФ	Вода	1	Нет	н/д	н/д
МИБК	ДИПЭ	1	Нет	н/д	н/д
Нитрометан	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д
НМП	Вода	1	Да	Желтые игольчатые кристаллы	Форма 1
ТГФ	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфное вещество
ТГФ:вода (1 %)	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д
Вода	МТБЭ	1	Нет	н/д	н/д

D. Вторичный отбор полиморфных форм

Во время первичного отбора полиморфных форм из растворителей были идентифицированы четыре формы: Форма 1, Форма 2, Форма 7 и Форма 8. Каждую форму готовили в масштабе 300 мг и полностью характеризовали с помощью ПРД, ТГ/ДТА, ДСК, ГСП с ПРД после ГСП, ¹H ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-УФ и PLM.

Проводили также семидневные испытания стабильности, как указано далее. Навеску каждой полиморфной формы взвешивали в 3 стеклянных флаконах. Каждый флакон хранили в течение 7 дней при: 1) температуре и освещенности окружающей среды; 40°C и ОВ 75 %; или 3) 80 °C. Через 7 дней каждый образец анализировали с помощью ПРД для определения степени кристалличности и формы. Эти дополнительные исследования показали, что Форма 1 представляла собой наиболее стабильную форму соединения Формулы (I), идентифицированную во время отбора полиморфных форм. Установлено, что Формы 2 и 7 представляли собой гидратированные формы соединения Формулы (I), которые при нагревании дегидратируются в Форму 1. Форма 8 была идентифицирована как сольват ИПС, который при нагревании десольватируется в Форму 1. Ни для одного из образцов через 7 дней не наблюдалось никаких изменений во внешнем виде, и ни для одного из образцов через 7 дней не наблюдалось никаких изменений в форме в соответствии с ПРД, хотя образец

Формы 8, который хранили при 40 °С/ОВ 75 %, очевидно, имел более высокое содержание аморфного вещества.

1. Форма 1

Форма 1 представляла собой наиболее стабильную форму соединения Формулы (I), идентифицированную во время отбора полиморфных форм. Форма 1 была получена в масштабе 300 мг, как описано далее. Примерно 500 мг свободного основания соединения Формулы (I) взвешивали в скнтилляционный флакон вместимостью 20 мл. Во флакон добавляли этилацетат (4 мл), и температуру полученной суспензии циклически изменяли между 40 °С и комнатной температурой в течение 72 часов. Образец фильтровали, и собранный материал сушили в течение ночи под вакуумом при 40 °С.

Установлено, что после сушки (40 °С под вакуумом) материал представлял собой Форму 1 в соответствии с ПРД. Пики ПРД Формы 1 показаны в Таблице 44 ниже и на Фиг. 1А. Материал являлся кристаллическим. С помощью PLM были обнаружены сильно двулучепреломляющие агломераты частиц. С использованием ДСК установлен небольшой эндотермический процесс (Фиг. 1В) с началом при приблизительно 190 °С. Переход плавление наблюдался с началом при приблизительно 203 °С. С помощью ТГ/ДТА установлен небольшой эндотермический процесс (Фиг. 1С) с началом при приблизительно 190 °С с соответствующей потерей массы 0,4 %. Переход плавление наблюдался с началом при приблизительно 204 °С с соответствующей потерей массы 0,2 %. После плавления наблюдалось разрушение. С помощью ГСП установлено, что материал являлся умеренно гигроскопичным (Фиг. 1D и 1E) с увеличением массы на 2,6 % при ОВ 90 %. С помощью ПРД после анализа ГСП не установлено никаких изменений в форме. С помощью ¹H ЯМР наблюдали следовые количества растворителя (Фиг. 1F). Полученные спектры соответствовали спектрам полученного материала (соединение Формулы (I)).

Таблица 44. ПРД пики Формы 1

Положение [°2θ]	FWHM слева [°2θ]	Площадь [число импульсов*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Относит. инт. [%]
4,95	0,19	24,33	17,84	97,48	6,05
8,23	0,19	61,56	10,74	246,62	15,32
9,75	0,19	82,45	9,07	330,34	20,52
12,77	0,19	41,33	6,93	165,59	10,28

13,80	0,19	35,96	6,41	144,06	8,95
14,77	0,19	46,81	5,99	187,52	11,65
15,51	0,19	79,80	5,71	319,71	19,86
16,53	0,12	267,93	5,36	1610,16	100,00
17,11	0,19	44,95	5,18	180,08	11,18
17,82	0,12	93,39	4,97	561,24	34,86
18,86	0,16	220,48	4,70	1060,02	65,83
22,34	0,19	29,93	3,98	119,89	7,45
22,81	0,19	29,57	3,89	118,47	7,36
23,75	0,19	145,46	3,74	582,78	36,19
24,99	0,12	52,20	3,56	313,71	19,48
25,32	0,12	99,61	3,52	598,63	37,18
25,59	0,19	132,87	3,48	532,35	33,06
25,96	0,19	158,21	3,43	633,84	39,36
26,56	0,12	46,49	3,35	279,36	17,35
27,07	0,37	96,42	3,29	193,14	12,00
28,28	0,12	55,67	3,15	334,57	20,78
28,86	0,19	64,48	3,09	258,35	16,04
32,32	0,31	26,00	2,77	62,49	3,88
33,33	0,37	32,74	2,69	65,59	4,07

2. Форма 2

Форма 2 была выделена из Формы 7, и полагали, что она являлась гидратированной формой соединения Формулы (I), которая дегидратировалась до Формы 1 при нагревании. Форма 2 была получена в масштабе 300 мг, как указано далее. Примерно 500 мг свободного основания соединения Формулы (I) взвешивали в сцинтилляционный флакон вместимостью 20 мл. Во флакон добавляли этанол/воду (4 мл, 10 %), и температуру полученной суспензии циклически изменяли между 40 °С и комнатной температурой в течение 72 часов. Образец фильтровали, и собранный материал сушили в течение ночи на фильтре.

ПРД анализ материала взвеси (в увеличенном масштабе) не соответствовал материалу, полученному в малом масштабе, наблюдаемому при первичном отборе солей - дифрактограмма соответствовала кривой для Формы 7. Анализ ПРД, проведенный после

сушки (на фильтрующем слое) материала, указал на Форму 1. Пики ПРД Формы 2 показаны в Таблице 45 ниже и на Фиг. 2А. Материал являлся кристаллическим. С помощью РЛМ были обнаружены сильно двулучепреломляющие агломераты частиц. С использованием ДСК установлен небольшой эндотермический пик (Фиг. 2В) с началом при приблизительно 192 °С. Переход плавление Формы 1 наблюдался с началом при приблизительно 204 °С. С использованием ТГ/ДТА установлена потеря массы 0,7 % (Фиг. 2С) с начала нагревания. Наблюдали небольшой эндотермический процесс с началом при приблизительно 194 °С с соответствующей потерей массы 0,2 %. Переход твердое вещество-твердое вещество и плавление Формы 1 наблюдался с началом при приблизительно 205 °С. После плавления наблюдалось разрушение. С помощью ГСП установлено, что материал являлся умеренно гигроскопичным (Фиг. 2D и 2E) с увеличением массы на 2 % при ОВ 90 %. С помощью ПРД после анализа ГСП не установлено никаких изменений в форме. С помощью ¹H ЯМР наблюдали следовые количества растворителя (не показано). Полученные спектры соответствовали спектрам полученного материала (соединение Формулы (I)).

15 **Таблица 45. ПРД пики Формы 2**

Положение [°2θ]	FWHM слева [°2θ]	Площадь [число импульсов*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Относит. инт. [%]
6,19	0,15	92,45	14,28	610,55	9,20
8,91	0,10	34,21	9,93	338,85	5,11
10,29	0,15	65,01	8,60	429,31	6,47
13,43	0,41	18,88	6,59	46,76	0,70
13,87	0,15	11,28	6,38	74,48	1,12
14,68	0,15	76,40	6,03	504,57	7,60
15,12	0,10	194,68	5,86	1928,53	29,06
15,87	0,15	16,00	5,58	105,68	1,59
16,50	0,15	76,75	5,37	506,86	7,64
16,79	0,10	39,53	5,28	391,55	5,90
17,14	0,10	28,80	5,17	285,27	4,30
17,42	0,13	43,66	5,09	346,03	5,21
17,82	0,10	669,86	4,98	6635,61	100,00

18,14	0,10	64,77	4,89	641,58	9,67
18,72	0,15	11,62	4,74	76,73	1,16
19,09	0,15	11,11	4,65	73,40	1,11
20,38	0,10	80,18	4,36	794,26	11,97
21,08	0,15	100,83	4,21	665,90	10,04
22,10	0,15	85,85	4,02	566,98	8,54
22,81	0,10	44,29	3,90	438,70	6,61
23,37	0,10	62,75	3,81	621,59	9,37
24,20	0,10	182,81	3,68	1810,90	27,29
24,61	0,10	61,83	3,62	612,45	9,23
25,00	0,13	45,50	3,56	360,61	5,43
25,48	0,10	27,06	3,50	268,10	4,04
26,14	0,10	10,42	3,41	103,22	1,56
27,21	0,10	49,21	3,28	487,46	7,35
27,40	0,10	29,76	3,26	294,85	4,44
27,97	0,13	22,74	3,19	180,20	2,72
29,03	0,15	32,60	3,08	215,30	3,24
29,36	0,13	49,11	3,04	389,19	5,87
29,63	0,13	56,71	3,01	449,38	6,77
29,98	0,13	44,37	2,98	351,62	5,30
30,50	0,10	13,45	2,93	133,23	2,01
31,20	0,10	58,94	2,87	583,89	8,80
31,66	0,10	19,31	2,83	191,32	2,88
32,22	0,13	43,31	2,78	343,20	5,17
32,61	0,20	9,60	2,75	47,53	0,72
34,09	0,13	20,42	2,63	161,81	2,44
34,46	0,10	25,96	2,60	257,14	3,88

3. Форма 7

Форму 7 считали гидратированной формой соединения Формулы (I), которая дегидратировалась до Формы 1 при нагревании. Форма 7 была получена в масштабе 300 мг, как указано далее. Примерно 500 мг свободного основания соединения Формулы (I)

взвешивали в сцинтилляционный флакон вместимостью 20 мл. Во флакон добавляли 4 мл 1,4-диоксана/воды (10 %), и температуру полученной суспензии циклически изменяли между 40 °С и комнатной температурой в течение 72 часов. Образец фильтровали, и собранный материал сушили в течение ночи на фильтре.

5 ПРД анализ материала взвеси соответствовал материалу, полученному в малом масштабе, идентифицированному при первичном отборе солей. Установлено, что ПРД после сушки (на фильтрующем слое) материала показал **Форму 1**. Пики ПРД **Формы 7** показаны в Таблице 46 ниже и на **Фиг. 3А**. Материал являлся кристаллическим. С помощью PLM были обнаружены сильно двулучепреломляющие агломераты частиц. С использованием ДСК 10 установлен эндотермический процесс (**Фиг. 3В**) с началом при приблизительно 147 °С. Наблюдали небольшой эндотермический процесс с началом при приблизительно 196 °С, что связано с переходом, наблюдаемым в **Форме 1**. Переход плавление **Формы 1** наблюдали с началом при приблизительно 205 °С. С использованием ТГ/ДТА наблюдали эндотермический процесс (**Фиг. 3С**) с началом при приблизительно 147 °С с 15 соответствующей потерей массы примерно 7 %, связанной с потерей растворителя. Потеря массы соответствовала примерно 2 эквивалентам присутствующей воды. Наблюдали небольшой эндотермический процесс с началом при приблизительно 196 °С, что связано с переходом, наблюдаемым в **Форме 1**. Переход плавление **Формы 1** наблюдали с началом при приблизительно 206 °С. Материал показал небольшую гигроскопичность в соответствии с 20 ГСП (**Фиг. 3D и 3E**) с увеличением массы на 0,8 % при ОВ 90 %, а при анализе ПРД после ГСП не наблюдалось никаких изменений формы. С помощью ¹H ЯМР наблюдали следовые количества растворителя (**Фиг. 3F**).

Таблица 46. ПРД пики **Формы 7**

Положение [°2θ]	FWHM слева [°2θ]	Площадь [число импульсов*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Относит. инт. [%]
4,88	0,15	124,64	18,10	823,10	14,40
6,19	0,15	19,85	14,28	131,10	2,29
8,59	0,15	142,39	10,30	940,35	16,45
9,87	0,15	176,65	8,96	1166,58	20,41
10,31	0,15	28,54	8,58	188,50	3,30
11,62	0,10	34,57	7,62	342,41	5,99

12,58	0,10	36,56	7,03	362,18	6,34
14,14	0,15	140,39	6,27	927,13	16,22
14,84	0,15	143,38	5,97	946,87	16,57
15,77	0,26	452,10	5,62	1791,38	31,34
16,58	0,15	865,48	5,35	5715,58	100,00
17,26	0,10	199,94	5,14	1980,57	34,65
18,04	0,10	290,40	4,92	2876,67	50,33
18,97	0,10	237,60	4,68	2353,62	41,18
19,34	0,15	399,14	4,59	2635,93	46,12
19,91	0,10	334,71	4,46	3315,58	58,01
21,35	0,10	180,69	4,16	1789,93	31,32
21,84	0,10	138,81	4,07	1375,00	24,06
23,34	0,10	258,86	3,81	2564,23	44,86
24,28	0,13	108,82	3,67	862,39	15,09
25,12	0,10	217,06	3,55	2150,16	37,62
25,73	0,10	158,86	3,46	1573,65	27,53
26,04	0,10	95,40	3,42	945,00	16,53
27,11	0,10	121,21	3,29	1200,73	21,01
27,51	0,15	243,26	3,24	1606,48	28,11
28,47	0,20	64,59	3,14	319,91	5,60
28,84	0,13	73,98	3,10	586,26	10,26
30,18	0,15	26,71	2,96	176,40	3,09
31,17	0,15	38,53	2,87	254,43	4,45
31,61	0,10	27,96	2,83	276,98	4,85
32,81	0,15	32,51	2,73	214,67	3,76
33,58	0,20	21,74	2,67	107,69	1,88

4. Форма 8

Форма 8 была идентифицирована как сольват изопропилового спирта (ИПС), который десольватируется при нагревании в Форму 1. Форма 8 была получена в масштабе 300 мг, как указано далее. Примерно 500 мг свободного основания соединения Формулы (I) взвешивали в сцинтилляционный флакон вместимостью 20 мл. Во флакон добавляли 4 мл ИПС, и

температуру полученной суспензии циклически изменяли между 40 °С и комнатной температурой в течение 72 часов. Образец фильтровали, и собранный материал сушили в течение ночи под вакуумом при 40 °С.

ПРД анализ материала взвеси соответствовал данным для материала, полученного в малом масштабе, наблюдаемым при первичном отборе полиморфных форм и солей. ПРД анализ материала после сушки (40 °С под вакуумом) указал на Форму 8. Пики ПРД Формы 8 показаны в Таблице 47 ниже и на Фиг. 4А. Материал являлся кристаллическим. С помощью PLM были обнаружены сильно двулучепреломляющие агломераты частиц. С использованием ДСК установлен эндотермический процесс (Фиг. 4В) с началом при приблизительно 168 °С. Наблюдали небольшой эндотермический пик с началом при приблизительно 190 °С, что связано с переходом, наблюдаемым в Форме 1. Переход плавление Формы 1 наблюдали с началом при приблизительно 203 °С. С использованием ТГ/ДТА наблюдали эндотермический процесс (Фиг. 4С) с началом при приблизительно 165 °С с соответствующей потерей массы примерно 4 %, связанной с потерей растворителя. Потеря массы соответствовала примерно 0,5 эквивалентам ИПС, присутствующего в образце. Наблюдали небольшой эндотермический пик с началом при приблизительно 191 °С, что связано с переходом, наблюдаемым в Форме 1. Переход плавление Формы 1 наблюдали с началом при приблизительно 205 °С. С помощью ГСП установлено, что материал являлся умеренно гигроскопичным (Фиг. 4D и 4E) с увеличением массы на 2,6 % при ОВ 90 %. С помощью ПРД после анализа ГСП наблюдали более высокое содержание аморфного вещества. С помощью ¹H ЯМР наблюдали 0,5 эквивалента ИПС (Фиг. 4F).

Таблица 47. ПРД пики Формы 8

Положение [°2θ]	FWHM слева [°2θ]	Площадь [число импульсов*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Относит. инт. [%]
6,19	0,15	92,45	14,28	610,55	9,20
8,91	0,10	34,21	9,93	338,85	5,11
10,29	0,15	65,01	8,60	429,31	6,47
13,43	0,41	18,88	6,59	46,76	0,70
13,87	0,15	11,28	6,38	74,48	1,12
14,68	0,15	76,40	6,03	504,57	7,60
15,12	0,10	194,68	5,86	1928,53	29,06

15,87	0,15	16,00	5,58	105,68	1,59
16,50	0,15	76,75	5,37	506,86	7,64
16,79	0,10	39,53	5,28	391,55	5,90
17,14	0,10	28,80	5,17	285,27	4,30
17,42	0,13	43,66	5,09	346,03	5,21
17,82	0,10	669,86	4,98	6635,61	100,00
18,14	0,10	64,77	4,89	641,58	9,67
18,72	0,15	11,62	4,74	76,73	1,16
19,09	0,15	11,11	4,65	73,40	1,11
20,38	0,10	80,18	4,36	794,26	11,97
21,08	0,15	100,83	4,21	665,90	10,04
22,10	0,15	85,85	4,02	566,98	8,54
22,81	0,10	44,29	3,90	438,70	6,61
23,37	0,10	62,75	3,81	621,59	9,37
24,20	0,10	182,81	3,68	1810,90	27,29
24,61	0,10	61,83	3,62	612,45	9,23
25,00	0,13	45,50	3,56	360,61	5,43
25,48	0,10	27,06	3,50	268,10	4,04
26,14	0,10	10,42	3,41	103,22	1,56
27,21	0,10	49,21	3,28	487,46	7,35
27,40	0,10	29,76	3,26	294,85	4,44
27,97	0,13	22,74	3,19	180,20	2,72
29,03	0,15	32,60	3,08	215,30	3,24
29,36	0,13	49,11	3,04	389,19	5,87
29,63	0,13	56,71	3,01	449,38	6,77
29,98	0,13	44,37	2,98	351,62	5,30
30,50	0,10	13,45	2,93	133,23	2,01
31,20	0,10	58,94	2,87	583,89	8,80
31,66	0,10	19,31	2,83	191,32	2,88
32,22	0,13	43,31	2,78	343,20	5,17
32,61	0,20	9,60	2,75	47,53	0,72

34,09	0,13	20,42	2,63	161,81	2,44
34,46	0,10	25,96	2,60	257,14	3,88

Пример 7. Анализ фермента RET

Для соединения Формулы (I) оценивали способность ингибировать киназу RET дикого типа и с мутацией V804M с использованием технологии анализа HTRF® KinEASE™-TK, CisBio. Кратко, N-концевой GST-меченный рекомбинантный цитоплазматический домен RET человека (аминокислоты 658-конец) производства Eurofins (0,25 нМ RET; № по каталогу 14-570M) или N-концевой GST-меченный рекомбинантный цитоплазматический домен RET человека с мутацией V804M (аминокислоты 658-конец) производства Millipore (0,25 нМ фермента; № в каталоге 14-760) инкубировали с 250 нМ ТК-субстрата биотина (CisBio, № в каталоге 62TK0PEC) и 1 мМ АТФ вместе с тестируемым соединением в буферном растворе, состоящем из 25 мМ HEPES с рН 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,01 % Тритон X-100 и 2 % ДМСО в объеме 8 мкл. Соединение, как правило, получали в трехкратном последовательном разведении в ДМСО и вносили в смеси для проведения анализа с получением соответствующей конечной концентрации. Через 30 мин инкубации при 22 °С реакционную смесь гасили путем добавления 8 мкл нейтрализующего раствора, содержащего 31,25 нМ Sa-XL665 и 1X ТК-Аб-криптата в буферном растворе для обнаружения HTRF (все производства Cisbio, № в каталоге 62TK0PEC). Через 1 час инкубации при 22 °С определяли степень протекания реакции с использованием мультимодального ридера для планшетов PerkinElmer EnVision с помощью детектирования HTRF двух длин волн, и рассчитывали процент относительно контрольного образца (РОС) с использованием метода измерения соотношений коэффициентов эмиссии. 100 РОС определяли без использования тестируемых соединений, а 0 РОС определяли с использованием предварительно нейтрализованных контрольных реакций. Значения РОС соответствовали 4-параметрической логистической кривой, а IC₅₀ определяют как концентрацию ингибитора, при которой РОС равен 50 для аппроксимированной кривой. Было обнаружено, что соединение Формулы (I) имеет значения IC₅₀ 14,0 нМ и 24,1 нМ для ингибирования фермента RET дикого типа и киназы RET с мутацией V804M, соответственно.

Пример 8: Клеточный анализ RET

Клеточную активность соединения, ингибирующего киназу RET, определяли в клетках НЕК-293, экспрессирующих слитый белок Kif5b-RET. Кратко, клетки НЕК-293, экспрессирующие слитый белок Kif5b-RET, высевали в количестве 50000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином, за день до анализа. Клетки инкубировали в течение 1 часа с тестируемым соединением в DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) с конечной концентрацией ДМСО 0,5 %. Соединение Формулы (I), как правило, получали в трехкратном последовательном разведении в ДМСО и вносили в смеси для проведения анализа с получением соответствующей конечной концентрации. Через 1 час среду удаляли, клетки фиксировали 3,8 % формальдегидом в течение 20 минут, промывали ФСБ и пермеабелизировали в течение 10 мин 100 % метанолом. Затем планшеты промывали ФСБ с 0,05 % Твин 20 и блокировали блокирующим раствором LI-COR (№ в каталоге LI-COR 927-40000) в течение 1 часа. Планшеты промывали ФСБ с 0,05 % твин 20, затем инкубировали с антителом против фосфо-RET(Tyr1062) (№ в каталоге Santa Cruz sc-20252-R) и антителом против GAPDH (№ в каталоге Millipore MAB374) в течение 2 часов. Планшеты промывали ФСБ с 0,05 % твин-20 и инкубировали с вторичными антителами против иммуноглобулина кролика 680 (№ в каталоге Molecular Probes A21109) и против иммуноглобулина мыши 800 (№ в каталоге LI-COR 926-32210) в течение 1 часа. Все антитела разбавляли в блокирующем растворе LI-COR, содержащем 0,05 % твина. Планшеты промывали ФСБ с 0,05 % твин 20, в каждую лунку добавляли 100 мкл ФСБ, и планшеты считывали на флуориметрическом ридере для планшетов Aegius, LI-COR. Сигнал фосфо-RET был нормализован к сигналу GAPDH. 100 РОС (процент от контрольного образца) определяли, не используя испытуемых соединений, и 0 РОС определяли, используя 1 мкМ контрольного ингибитора. Значения РОС аппроксимировали 4-параметрической логистической кривой. Значение IC₅₀ представляет собой точку, где кривая пересекает 50 РОС. Было обнаружено, что соединение Формулы (I) имеет значение IC₅₀ 4,2 нМ при ингибировании киназы RET в клетках НЕК-293, экспрессирующих слитый белок Kif5b-RET.

Пример 9: Порошковые смеси в твердой желатиновой капсуле

Готовили составы порошковых смесей и заключали в твердую желатиновую капсулу в дозировках 10 мг, 20 мг или 80 мг (см. Таблицы 48 и 49). Компоненты состава включали соединение Формулы (I), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel® PH-102, FMC

Corporation, Филадельфия, Пенсильвания) и диоксид кремния (коллоидный диоксид кремния CAB-O-SIL® M-5P; Cabot Corporation, Биллерика, Массачусетс).

Для капсулы с дозировкой 10 мг (20 % соединения Формулы (I)) компоненты смешивали в течение заданного количества времени и затем помещали в твердые желатиновые капсулы по массе. Для капсул с дозировкой 20 мг и 80 мг (30 % соединения Формулы (I)) соединение Формулы (I) тонко измельчали, затем смешивали с диоксидом кремния и микрокристаллической целлюлозой в течение заданного количества времени. Затем смесь измельчали в мельнице и смешивали во второй раз. После прохождения контроля в ходе процесса (IPC) на однородность смеси, смесью по массе заполняли твердые желатиновые капсулы. Затем капсулы проходили IPC относительно однородности массы заполнения, после чего готовые капсулы помещали в бутылки из полиэтилена высокой плотности, индукционно запаивали и маркировали.

Таблица 48. Состав порошковой смеси с дозировкой 10 мг

Компонент	% мас.
Формула (I)	20 %
Микрокристаллическая целлюлоза	79 %
Диоксид кремния	1 %

Таблица 49. Составы порошковых смесей с дозировками 20 мг и 80 мг

Компонент	% мас.
Формула (I)	30 %
Микрокристаллическая целлюлоза	69 %
Диоксид кремния	1 %

Пример 10: Высушенная распылением дисперсная смесь

Была приготовлена смесь, содержащая дисперсию, высушенную распылением. Компоненты состава показаны в Таблице 49 ниже и включали соединение Формулы (I), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС; Shin-Etsu AQOAT®, Shin-Etsu Chemical Co., Плакемин, Луизианна), маннит (Parteck® M100, EMD Millipore Corp., Биллерика, Массачусетс), микрокристаллическую целлюлозу (Avicel® PH-102, FMC Corporation, Филадельфия, Пенсильвания), поллоксамер 188 (Kolliphor® P 188, BASF), кроскармеллозу натрия (Ac-Di-Sol SD-711, FMC Health and Nutrition, Филадельфия,

Пенсильвания) и стеарат магния (Hyqual® NF-GenAR®, Avantor, Центр-Велли, Пенсильвания).

Изготовление смеси состояло из взвешивания дихлорметана, метанола и соединения Формулы (I). Компоненты перемешивали до тех пор, пока все твердые вещества не растворились, и затем взвешивали ГПМЦ-АС и порциями добавляли, продолжая перемешивать. Как только был получен гомогенный раствор, его сушили распылением, используя заданные параметры, и полученное твердое вещество сушили под вакуумом при нагревании до тех пор, пока промежуточное соединение после сушки распылением (SDI) не проходило IPC относительно содержания остаточного растворителя. Когда SDI соответствовало спецификации к готовому продукту, его взвешивали с маннитом, микрокристаллической целлюлозой, поллоксамером 188 и кроскармеллозой натрия, а затем перемешивали в течение заданного количества времени. Смесь измельчали в мельнице, а затем перемешивали в течение заданного количества времени. Перемешанную смесь испытывали на однородность содержимого, а затем добавляли стеарат магния, и смесь перемешивали. Перемешанную смесь уплотняли с помощью вальцовочной машины, используя заданные параметры, и полученные гранулы смешивали в течение заданного количества времени, а полученной смесью по массе заполняли твердые желатиновые капсулы. Заполненные капсулы должны пройти IPC относительно однородности массы заполнения, после чего готовые капсулы помещали в бутылки из полиэтилена высокой плотности, индукционно запаивали и маркировали.

Таблица 49. Состав высушенной распылением дисперсионной смеси

Компонент	% мас.
Формула (I)	6,67
ГПМЦ-АС	13,4
Маннит	36,13
Микрокристаллическая целлюлоза	36,13
Полоксамер 188	5,00
Кроскармеллоза натрия	2,50
Стеарат магния	0,25

Пример 11: Суспензия для перорального применения

Составление порошка для суспендирования и дозирования для перорального применения

Фармацевтический продукт, соединение Формулы (I) в кристаллической Форме 1, порошок для суспензии для перорального введения, содержал лекарственную субстанцию (соединение Формулы (I) в кристаллической Форме 1), помещенное в бутылку Kylix вместимостью 300 мл из желтого стекла типа III с горлышком PP28 и закручивающейся белой крышкой размером 28 мм с контролем вскрытия, функцией защиты от детей и прокладкой TriSeal®. Соединение Формулы (I) в виде порошка кристаллической Формы 1 для суспензии для перорального применения хранили при контролируемой комнатной температуре от 15 до 30 °С. Соединение Формулы (I) в виде порошка кристаллической Формы 1 для суспензии для перорального применения готовили в виде жидкой суспензии перед введением.

Соединение Формулы (I) в виде порошка кристаллической Формы 1 для суспензии для перорального применения было доставлено в аптеку, где оно было приготовлено в виде суспензии 20 мг/мл посредством добавления 1:1 Ora-Sweet® SF и Ora-Plus®. Компоненты суспензии приведены в таблице ниже.

Таблица 50. Суспензия с соединением Формулы (I), 20 мг/мл

Компонент	Количество для восстановления
Соединение Формулы (I) (Форма 1)	5,0 г (5000 мг)
Ora-Sweet® SF (NDC № 0574-0302-16)	125 мл
Ora-Plus® (NDC № 0574-0303-16)	125 мл

Приготовление суспензии

Суспензию соединения Формулы (I) готовят следующим образом.

Вынимали крышку из бутылки из желтого стекла, содержащей 5,0 г лекарственной субстанции соединения Формулы (I) в кристаллической Форме 1.

В бутылку из желтого стекла добавляли 125 мл Ora-Plus® и 125 мл Ora-Sweet® SF до общего объема 250 мл.

Бутыль плотно закрывали, закручивали и затем встряхивали вручную, пока на дне бутылки не переставали наблюдаться твердые частицы. Если есть, можно использовать вихревую мешалку.

5 Предоставленную этикетку для приготовленной суспензии для перорального применения помещали поверх первоначальной этикетки на бутылке. Убирали страницы этикетки-буклета, и регистрировали уничтожение, если необходимо.

Вставка переходника

1. Бутыль хранили крышкой вверх.
- 10 2. Крышку отвинчивали, держа открытым концом вверх, чтобы не пролить.
3. Бутыль и крышку ставили на место, и подбирали переходник.
4. Переходник вставляли в бутылку через ребристый конец. Применяли некоторую силу, чтобы вставить его полностью.
5. Крышку заменяли.

15

Введение суспензии

Перед тем, как отмерить каждую дозу, флакон встряхивали вручную, чтобы обеспечить равномерную однородную суспензию в жидкости. По возможности избегали образования пузырьков.

20 Введение суспензии для перорального применения осуществляли с помощью градуированного шприца с отверстием с внутренним диаметром ≥ 2 мм. Использовались приемлемые шприцы на 1 и 5 мл и переходники для бутылей. Деления по 0,1 мл являются предпочтительными, но приемлемыми являются и деления по 0,2 мл или 0,5 мл. Дозирующий шприц заполняли равным объемом воды после каждого введения дозы, чтобы убедиться, что
25 все остатки суспензии приняты внутрь. Для каждой дозы использовали новый шприц.

Использование шприца

1. Бутыль хранили крышкой вверх, и крышку отвинчивали, держа открытым концом вверх, чтобы не пролить.
- 30 2. Наконечник шприца вставляли в бутылку.

3. Бутылки переворачивали, суспензию соединения Формулы (I) для перорального применения втягивали в шприц до желаемого объема. Поршень шприца не был извлечен из него.
4. Бутылки переворачивали, шприц удаляли, и бутылки повторно закрывали.

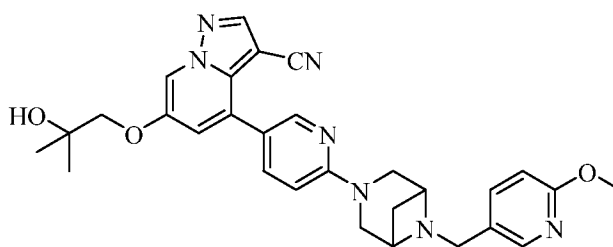
5

Пациентам было поручено хранить приготовленную суспензию в холодильнике.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердый состав, содержащий:

5 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-
диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил,
имеющий Формулу (I)



(I)

10 или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; и
вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из разбавителей или
наполнителей, связующих, гранулирующих агентов, клейких веществ, полимеров и
сополимеров, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, антиадгезивов,
15 веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, диспергирующих
или смачивающих агентов, замедлителей или усилителей растворения, адсорбентов,
буферных агентов, хелатообразующих агентов, консервантов, красителей, ароматизаторов и
подсластителей или их комбинаций.

2. Твердый состав по п. 1, отличающийся тем, что вспомогательное вещество
20 включает разбавитель или наполнитель.

3. Твердый состав по п. 2, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель
выбран из группы, состоящей из двухосновного фосфата кальция, каолина, лактозы,
декстрозы, карбоната магния, сахарозы, маннита, глюкозы или других моносахаридов,
25 декстрина или других полисахаридов, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной
целлюлозы, производных целлюлозы, осажденного карбоната кальция, сульфата кальция,
сорбита, инозита и крахмала или их комбинаций.

4. Твердый состав по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель присутствует в количестве от около 60 % мас. до около 90 % мас.
5. Твердый состав по п. 4, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель присутствует в количестве от около 65 % мас. до около 75 % мас.
6. Твердый состав по п. 4, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель присутствует в количестве от около 70 % мас. до около 80 % мас.
7. Твердый состав по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу.
8. Твердый состав по п. 7, отличающийся тем, что микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 65 % мас. до около 85 % мас.
9. Твердый состав по п. 7, отличающийся тем, что микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 30 % мас. до около 50 % мас.
10. Твердый состав по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель включает маннит.
11. Твердый состав по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что вспомогательное вещество включает вещество, способствующее скольжению.
12. Твердый состав по п. 11, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, выбрано из группы, состоящей из коллоидного кремнезема, коллоидного диоксида кремния, высокодисперсного кремнезема, диоксида кремния, кукурузного крахмала, талька, силиката кальция, силиката магния, трехосновного фосфата кальция и силикагеля.
13. Твердый состав по п. 12, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

14. Твердый состав по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, присутствует в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.

5

15. Твердый состав по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что вспомогательное вещество включает диспергирующий агент.

16. Твердый состав по п. 15, отличающийся тем, что диспергирующий агент
10 выбран из группы, состоящей из гидрофильного полимера, электролита, Tween® 60 или 80, поливинилпирролидона, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС), некристаллической целлюлозы,
15 алюмосиликата магния, триэтаноламина, поливинилового спирта (ПВС), сополимера винилпирролидона/ винилацетата (S630), тилоксапола, полоксамина, полоксамера (блок-сополимеры полиоксипропилена-полиоксиэтилена), поливинилпирролидона, сополимера поливинилпирролидона/винилацетата, полиэтиленгликоля (ПЭГ), натрий-карбоксиметилцеллюлозы, полисорбата-80, альгината натрия, трагакантовой камеди,
20 аравийской камеди, гуаровой камеди, ксантана, сахара, полиэтоксилированного сорбитанмонолаурата, повидона, карбомера, хитозана, целлюлозы и триэтилцеллюлозы или их комбинаций.

17. Твердый состав по п. 16, отличающийся тем, что диспергирующий агент
25 включает ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС).

18. Твердый состав по п. 16, отличающийся тем, что диспергирующий агент включает полоксамер.

30 19. Твердый состав по п. 16, отличающийся тем, что полоксамер представляет собой полоксамер 188.

20. Твердый состав по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что вспомогательное вещество включает разрыхлитель.

5 21. Твердый состав по п. 20, отличающийся тем, что разрыхлитель выбран из группы, состоящей из крахмала, карбоксиметилкрахмала натрия (натриевая соль гликолята крахмала), предварительно желатинизированного крахмала (крахмал 1500), микрокристаллического крахмала, нерастворимого в воде крахмала, натриевой соли гликолята крахмала, карбоната кальция, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, целлюлозы и производных целлюлозы, кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, 10 микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы кальция, кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы кальция, кармеллозы кальция, целлюлозы полакрилина калия, алюмосиликата магния (вигум), подсластителей, глин, бентонита, альгиновой кислоты, альгината натрия, альгинатов, камедей, агара, гуара, камеди рожкового дерева, карайи, пектина, трагаканта, мякоти цитрусовых и кросповидона или их комбинаций.

15

22. Твердый состав по п. 21, отличающийся тем, что разрыхлитель представляет собой производное целлюлозы, выбранное из группы, состоящей из кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы кальция, кроскармеллозы натрия, кроскармеллозы кальция, кармеллозы кальция и целлюлозы 20 полакрилина калия.

23. Твердый состав по п. 22, отличающийся тем, что производное целлюлозы представляет собой кроскармеллозу натрия.

25 24. Твердый состав по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что вспомогательное вещество включает смазывающее вещество.

30 25. Твердый состав по п. 24, отличающийся тем, что смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата, стеариновой кислоты, талька, минерального масла, диоксида кремния, солода, глицерилбегената, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния и лаурилсульфата натрия или их комбинаций.

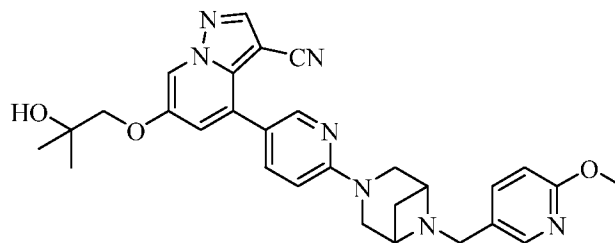
26. Твердый состав по п. 25, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат.
- 5 27. Твердый состав по п. 26, отличающийся тем, что стеарат представляет собой стеарат магния.
28. Твердый состав по любому из пп. 1-27, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) присутствует в количестве от около 0,5 % мас. до около 50 % мас.
- 10 29. Твердый состав по п. 28, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) присутствует в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас.
- 15 30. Твердый состав по любому из пп. 1-29, выполненный в виде таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавящейся полоски или плавящейся пленки.
- 20 31. Твердый состав по п. 30, отличающийся тем, что твердый состав представляет собой порошок.
32. Твердый состав по п. 31, отличающийся тем, что порошок высушен распылением.
- 25 33. Твердый состав по п. 31 или п. 32, отличающийся тем, что порошок заключен в капсулу.
- 30 34. Твердый состав по п. 33, отличающийся тем, что порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.
35. Твердый состав по п. 34, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг,

130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг.

36. Твердый состав по п. 35, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

37. Твердый состав, содержащий:

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; разбавитель или наполнитель; и вещество, способствующее скольжению.

38. Твердый состав по п. 37, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

39. Твердый состав по п. 37 или 38, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

40. Твердый состав по любому из пп. 37-39, который представляет собой порошок.

41. Твердый состав по п. 40, отличающийся тем, что порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

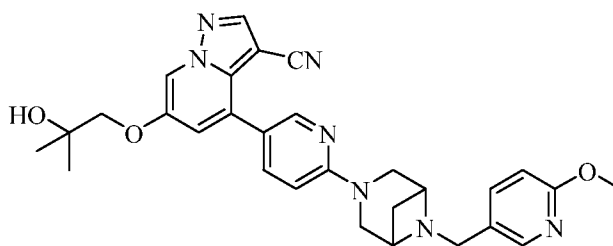
42. Твердый состав по п. 41, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг.

5

43. Твердый состав по п. 42, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

44. Твердый состав, содержащий:

10 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

15 или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму в количестве от около 15 % мас. до около 35 % мас.;

разбавитель или наполнитель в количестве от около 65 % мас. до около 85 % мас.; и вещество, способствующее скольжению, в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.

20

45. Твердый состав по п. 44, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

25 46. Твердый состав по п. 44 или 45, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

47. Твердый состав по любому из пп. 44-46, который представляет собой порошок.

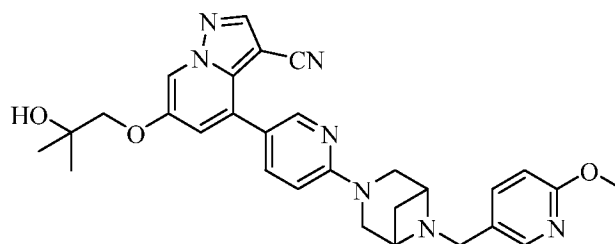
48. Твердый состав по п. 47, отличающийся тем, что порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

5 49. Твердый состав по п. 48, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг.

10 50. Твердый состав по п. 49, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

51. Твердый состав, содержащий:

15 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму;

20 разбавитель или наполнитель;

диспергирующий агент;

разрыхлитель; и

смазывающее вещество.

25 52. Твердый состав по п. 51, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

53. Твердый состав по п. 51 или 52, отличающийся тем, что диспергирующий агент включает ГПМЦ-АС и полоксамер 188.

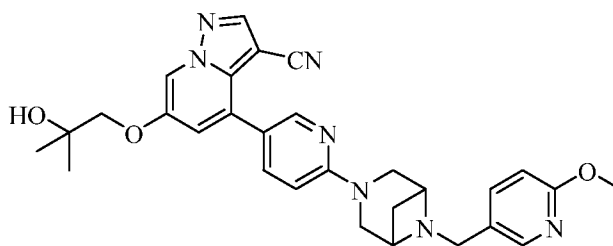
54. Твердый состав по любому из пп. 51-53, отличающийся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

55. Твердый состав по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

56. Твердый состав по любому из пп. 51-55, который представляет собой дисперсию, высушенную распылением.

57. Твердый состав, содержащий:

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму;

20 микрокристаллическую целлюлозу;

маннит;

ГПМЦ-АС;

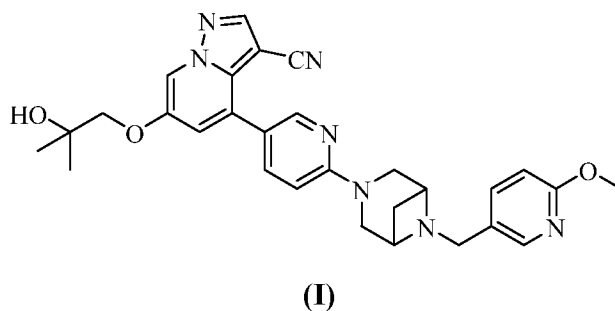
полоксамер 188;

кроскармеллозу натрия; и

25 стеарат магния.

58. Твердый состав по любому из пп. 1-57, отличающийся тем, что твердый состав получают из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

5 59. Твердый состав по любому из пп. 1-58, отличающийся тем, что твердый состав получают из кристаллической формы соединения Формулы (I), имеющего формулу

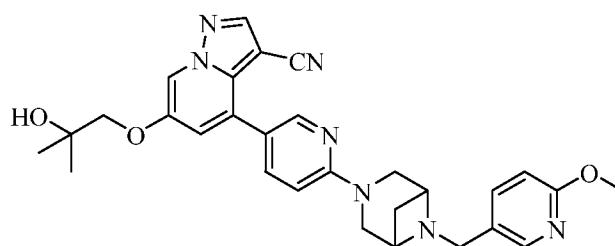


10 60. Твердый состав по п. 59, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

15 61. Твердый состав по п. 60, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

20 62. Твердый состав по п. 61, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

25 63. Твердый состав, содержащий:
кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

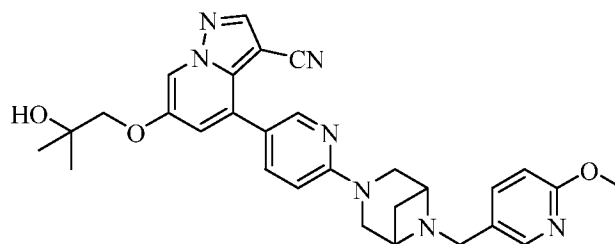
причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$, или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму; и вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из разбавителей или наполнителей, связующих, гранулирующих агентов, клейких веществ, полимеров и сополимеров, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, антиадгезивов, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, диспергирующих или смачивающих агентов, замедлителей или усилителей растворения, адсорбентов, буферных агентов, хелатообразующих агентов, консервантов, красителей, ароматизаторов и подсластителей или их комбинаций.

64. Твердый состав по п. 63, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

65. Твердый состав по п. 63, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

66. Твердый состав по п. 63, отличающийся тем, что кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся наличием дифрактограммы ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

67. Твердый состав, содержащий:
кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



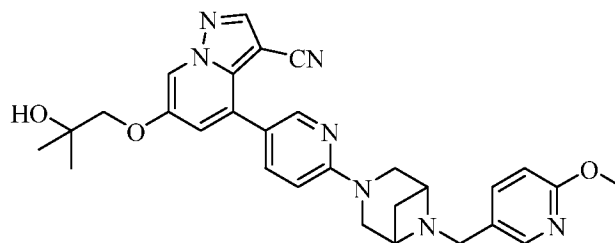
(I)

5 причём кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся
дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при
значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$,
или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму;
разбавитель или наполнитель; и
10 вещество, способствующее скольжению.

68. Твердый состав по п. 67, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель
представляет собой микрочеталлическую целлюлозу.

15 69. Твердый состав по п. 67 или 68, отличающийся тем, что вещество,
способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или
диоксид кремния.

20 70. Твердый состав, содержащий:
кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

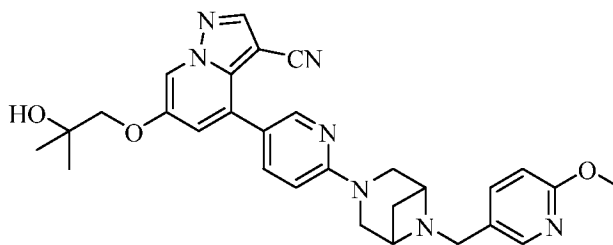
причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$, или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму в количестве от около 15 % мас. до около 35 % мас.;

разбавитель или наполнитель в количестве от около 65 % мас. до около 85 % мас.; и вещество, способствующее скольжению, в количестве от около 0,1 % мас. до около 5 % мас.

71. Твердый состав по п. 70, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

72. Твердый состав по п. 70 или 71, отличающийся тем, что вещество, способствующее скольжению, представляет собой высокодисперсный кремнезем или диоксид кремния.

73. Твердый состав, содержащий:
кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$, или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму;

разбавитель или наполнитель;
диспергирующий агент;
разрыхлитель; и
смазывающее вещество.

74. Твердый состав по п. 73, отличающийся тем, что разбавитель или наполнитель включает микрокристаллическую целлюлозу и маннит.

5 75. Твердый состав по п. 73 или 74, отличающийся тем, что диспергирующий агент включает ГПМЦ-АС и полоксамер 188.

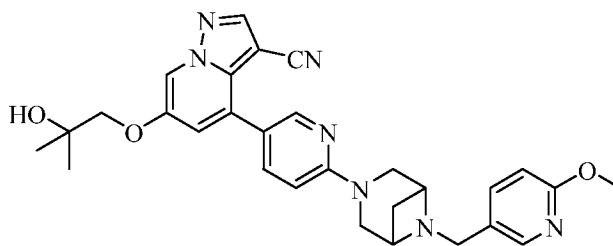
76. Твердый состав по любому из пп. 73-75, отличающийся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

10

77. Твердый состав по любому из пп. 73-76, отличающийся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

78. Твердый состав, содержащий:

15 кристаллическую форму соединения Формулы (I), имеющего формулу



(I)

причем кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся
дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при
20 значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$,

или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную форму или полиморфную форму;

микрокристаллическую целлюлозу;

маннит;

ГПМЦ-АС;

25 полоксамер 188;

кроскармеллозу натрия; и

стеарат магния.

79. Твердый состав по любому из пп. 58-69 или 73-78, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) присутствует в количестве от около 5 % мас. до около 35 % мас.

5 80. Твердый состав по любому из пп. 58-79, выполненный в виде таблетки, капсулы, саше, порошка, гранул, частицы с покрытием, таблетки с покрытием, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, капсулы с энтеросолюбильным покрытием, плавящейся полоски или плавящейся пленки.

10 81. Твердый состав по п. 80, отличающийся тем, что твердый состав представляет собой порошок.

82. Твердый состав по п. 81, отличающийся тем, что порошок высушен распылением.

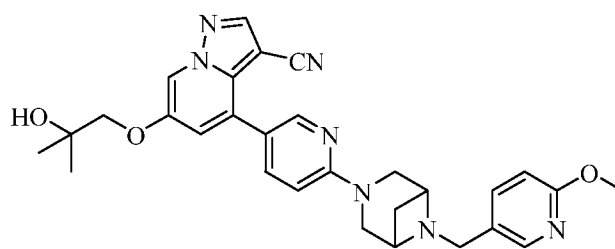
15 83. Твердый состав по п. 81 или п. 82, отличающийся тем, что порошок заключен в капсулу.

84. Твердый состав по п. 83, отличающийся тем, что порошок заключен в твердую желатиновую капсулу.

20 85. Твердый состав по п. 84, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг или 250 мг.

25 86. Твердый состав по п. 85, выполненный в виде лекарственной формы с дозировкой 10 мг, 20 мг или 80 мг.

30 87. Жидкий состав, содержащий:
6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль; и
водный агент смешивания.

5

88. Жидкий состав по п. 87, отличающийся тем, что водный агент смешивания содержит гликоль, масло, спирт, ароматизатор, консервант, стабилизатор, краситель или их комбинацию.

10 89. Жидкий состав по п. 87, отличающийся тем, что агент смешивания содержит микрокристаллическую целлюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую камедь, каррагинан или их комбинацию.

15 90. Жидкий состав по любому из пп. 87-89, дополнительно содержащий лимонную кислоту, цитрат, лактат, фосфат, малеат, тартрат, сукцинат, сульфат или ацетат.

91. Жидкий состав по любому из пп. 97-90, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл.

20 92. Жидкий состав по п. 91, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл.

93. Жидкий состав по любому из пп. 87-92, дополнительно содержащий подсластитель.

25

94. Жидкий состав по п. 93, отличающийся тем, что подсластитель представляет собой водный подсластитель.

95. Жидкий состав по п. 94, отличающийся тем, что водный подсластитель и водный агент смешивания присутствуют в соотношении около 1:1 (об./об.).
96. Жидкий состав по любому из пп. 93-95, отличающийся тем, что подсластитель
5 содержит сахарозу, глицерин, сорбит или их комбинацию.
97. Жидкий состав по любому из пп. 93-95, отличающийся тем, что подсластитель содержит глицерин, сорбит, сахарин натрия, ксантановую камедь или их комбинацию.
- 10 98. Жидкий состав по п. 97, отличающийся тем, что подсластитель не содержит сахарозу.
99. Жидкий состав по любому из пп. 93-95, отличающийся тем, что подсластитель содержит сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу,
15 мальтит, сукралозу или их комбинацию.
100. Жидкий состав по любому из пп. 87-99, отличающийся тем, что жидкий состав имеет рН от около 4,0 до около 4,5.
- 20 101. Жидкий состав по любому из пп. 87-100, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.
102. Жидкий состав по п. 101, отличающийся тем, что кристаллическая форма
25 соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.
103. Жидкий состав по п. 102, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся
30 дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

104. Жидкий состав по п. 103, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

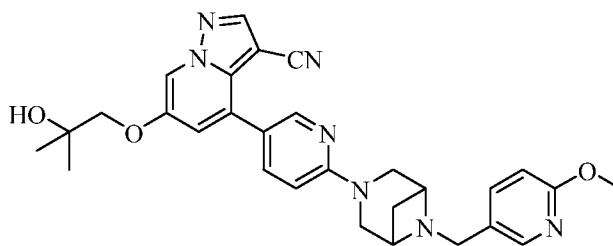
5

105. Жидкий состав по п. 104, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

10

106. Жидкий состав, содержащий:

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I)



15

(I)

или его фармацевтически приемлемую соль;

воду; и

микрористаллическую целлюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую

20 камедь, каррагинан или их комбинацию.

107. Жидкий состав по п. 106, дополнительно содержащий лимонную кислоту, цитрат, лактат, фосфат, малеат, тартрат, сукцинат, сульфат или ацетат.

25 108. Жидкий состав по любому из пп. 106-107, отличающийся тем, что соединение Формулы (I) присутствует в концентрации от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл.

109. Жидкий состав по п. 108, отличающийся тем, что соединение **Формулы (I)** присутствует в концентрации от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл.
- 5 110. Жидкий состав по любому из пп. 106-109, дополнительно содержащий подсластитель.
111. Жидкий состав по п. 110, отличающийся тем, что подсластитель представляет собой водный подсластитель.
- 10 112. Жидкий состав по п. 111, отличающийся тем, что водный подсластитель и водный агент смешивания присутствуют в соотношении около 1:1 (об./об.).
113. Жидкий состав по любому из пп. 110-112, отличающийся тем, что подсластитель содержит сахарозу, глицерин, сорбит или их комбинацию.
- 15 114. Жидкий состав по любому из пп. 110-112, отличающийся тем, что подсластитель содержит глицерин, сорбит, сахарин натрия, ксантановую камедь или их комбинацию.
- 20 115. Жидкий состав по п. 114, отличающийся тем, что подсластитель не содержит сахарозу.
116. Жидкий состав по любому из пп. 110-112, отличающийся тем, что подсластитель содержит сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу, мальтит, сукралозу или их комбинацию.
- 25 117. Жидкий состав по любому из пп. 106-116, отличающийся тем, что жидкий состав имеет рН от около 4,0 до около 4,5.
- 30 118. Жидкий состав по любому из пп. 106-117, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли.

119. Жидкий состав по п. 118, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.

5

120. Жидкий состав по п. 119, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

10

121. Жидкий состав по п. 120, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

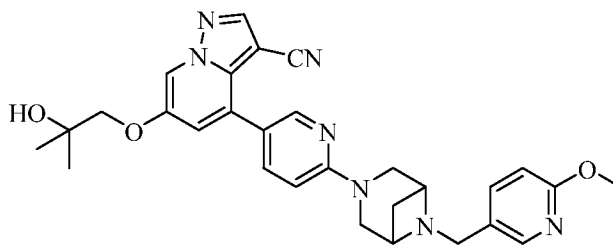
15

122. Жидкий состав по п. 121, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

20

123. Жидкий состав, содержащий:

6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I)



25

(I)

или его фармацевтически приемлемую соль; и

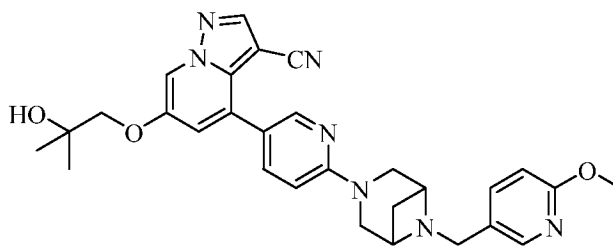
водный подсластитель.

124. Жидкий состав по п. 123, отличающийся тем, что водный подсластитель содержит сахарозу, глицерин, сорбит или их комбинацию.
- 5 125. Жидкий состав по п. 123, отличающийся тем, что водный подсластитель содержит глицерин, сорбит, сахарин натрия, ксантановую камедь или их комбинацию.
126. Жидкий состав по п. 125, отличающийся тем, что водный подсластитель не содержит сахарозу.
- 10 127. Жидкий состав по п. 123, отличающийся тем, что водный подсластитель содержит сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу, мальтит, сукралозу или их комбинацию.
- 15 128. Жидкий состав по любому из пп. 123-127, дополнительно содержащий агент смешивания.
129. Жидкий состав по любому из пп. 123-128, отличающийся тем, что жидкий состав имеет рН от около 4,0 до около 4,5.
- 20 130. Жидкий состав по любому из пп. 123-129, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.
- 25 131. Жидкий состав по п. 130, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.
- 30 132. Жидкий состав по п. 131, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

133. Жидкий состав по п. 132, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ 16,5 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 23,8 \pm 0,2, 25,3 \pm 0,2, 25,6 \pm 0,2, 26,0 \pm 0,2 и 28,3 \pm 0,2.

134. Жидкий состав по п. 133, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ 9,8 \pm 0,2, 16,5 \pm 0,2, 17,8 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 23,8 \pm 0,2, 25,0 \pm 0,2, 25,3 \pm 0,2, 25,6 \pm 0,2, 26,0 \pm 0,2 и 28,3 \pm 0,2.

135. Жидкий состав, содержащий:
6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил, имеющий Формулу (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль;
воду; и
сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу, мальтит, сукралозу или их комбинацию.

136. Жидкий состав по п. 135, дополнительно содержащий агент смешивания.

137. Жидкий состав по любому из пп. 135-136, отличающийся тем, что жидкий состав имеет рН от около 4,0 до около 4,5.

138. Жидкий состав по любому из пп. 135-137, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

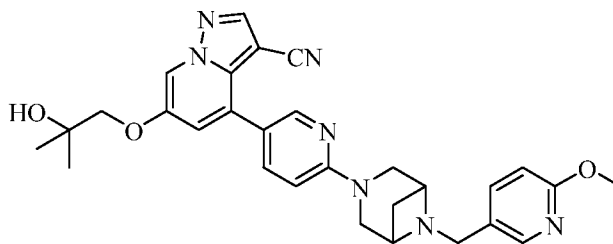
5 139. Жидкий состав по п. 138, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.

10 140. Жидкий состав по п. 139, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

15 141. Жидкий состав по п. 140, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

20 142. Жидкий состав по п. 141, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

25 143. Способ получения жидкого состава, включающий:
смешивание 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила, имеющего Формулу (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы с водным агентом смешивания.

5 144. Способ по п. 143, отличающийся тем, что водный агент смешивания содержит микрокристаллическую целлюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую камедь, каррагинан или их комбинацию.

10 145. Способ по любому из пп. 143-144, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.

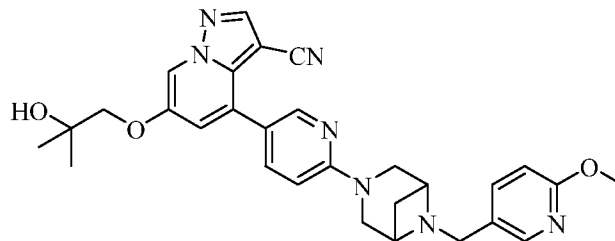
15 147. Способ по п. 146, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

20 148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

25 149. Способ по п. 148, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях $^{\circ}2\theta$ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

30 150. Способ получения жидкого состава, включающий:

смешивание 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазбицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила, имеющего Формулу (I)



(I)

5

или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы с водным подсластителем.

151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что водный подсластитель содержит сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу, мальтит, сукралозу или их комбинацию.

152. Способ по любому из пп. 150-151, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

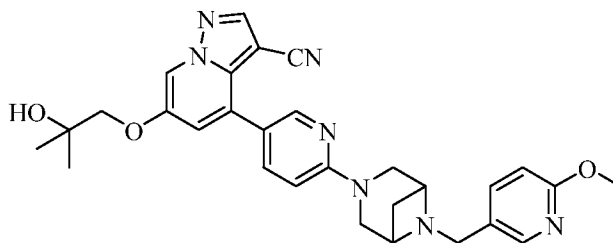
153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.

154. Способ по п. 153, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

155. Способ по п. 154, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

156. Способ по п. 155, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения
Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД,
включающей пики при значениях 2θ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$,
5 $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

157. Жидкий состав, полученный способом, включающим:
смешивание 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-
ил)метил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-
10 карбонитрила, имеющего Формулу (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной
формы с водным агентом смешивания.
15

158. Жидкий состав по п. 157, отличающийся тем, что водный агент смешивания
содержит микрокристаллическую целлюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, ксантановую
камедь, каррагинан или их комбинацию.

20 159. Жидкий состав по любому из пп. 157-158, отличающийся тем, что жидкий
состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения
Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

25 160. Жидкий состав по п. 159, отличающийся тем, что кристаллическая форма
соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их
комбинацию.

161. Жидкий состав по п. 160, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

5

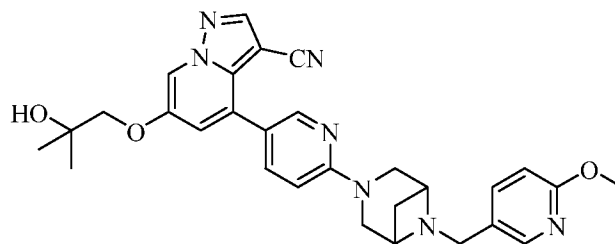
162. Жидкий состав по п. 161, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

10

163. Жидкий состав по п. 162, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

15

164. Жидкий состав, полученный способом, включающим:
смешивание 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазацикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила, имеющего Формулу (I)



20

(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной формы или полиморфной формы с водным подсластителем.

165. Жидкий состав по п. 164, отличающийся тем, что водный подсластитель содержит сахарозу, сахарин, маннит, сорбит, декстрозу, ацесульфам, аспартам, фруктозу, мальтит, сукралозу или их комбинацию.

25

166. Жидкий состав по любому из пп. 164-165, отличающийся тем, что жидкий состав получают, по меньшей мере частично, из кристаллической формы соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

5 167. Жидкий состав по п. 166, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, Форму 2, Форму 7, Форму 8 или их комбинацию.

10 168. Жидкий состав по п. 167, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$ и $26,0\pm 0,2$.

15 169. Жидкий состав по п. 168, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

20 170. Жидкий состав по п. 169, отличающийся тем, что кристаллическая форма соединения Формулы (I) представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой ПРД, включающей пики при значениях 2θ $9,8\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$.

25 171. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает:
(а) идентификацию нуждающегося в лечении пациента с дисфагией; и
(б) введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава в соответствии с любым из пп. 87-142.

30 172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что пациент является пациентом детского возраста.

173. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает:

- (a) идентификацию нуждающегося в лечении пациента с дисфагией;
- (b) определение того, является ли рак RET-ассоциированным раком; и
- (c) если определено, что рак является RET-ассоциированным раком, введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава в соответствии с любым из пп. 87-142.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что пациент является пациентом детского возраста.

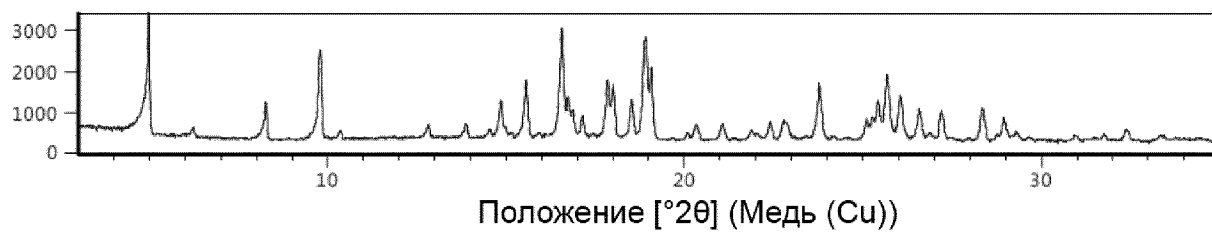
5 175. Способ лечения рака у пациента детского возраста, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение пациенту детского возраста терапевтически эффективного количества жидкого состава по любому из пп. 87-142.

10 176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что пациент детского возраста представляет собой младенца, ребенка или подростка.

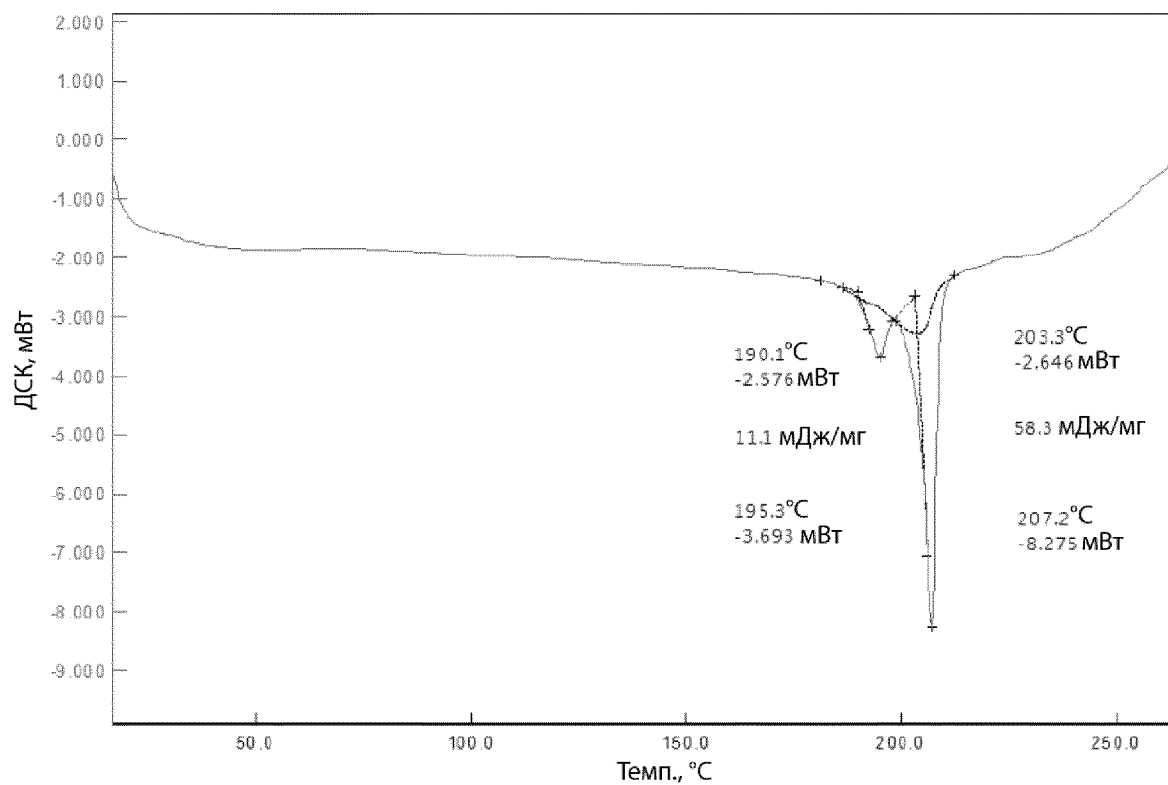
177. Способ лечения рака у пациента детского возраста, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает:

- (a) определение того, является ли рак RET-ассоциированным раком; и
- 15 (b) если определено, что рак является RET-ассоциированным раком, введение пациенту детского возраста терапевтически эффективного количества жидкого состава в соответствии с любым из пп. 87-142.

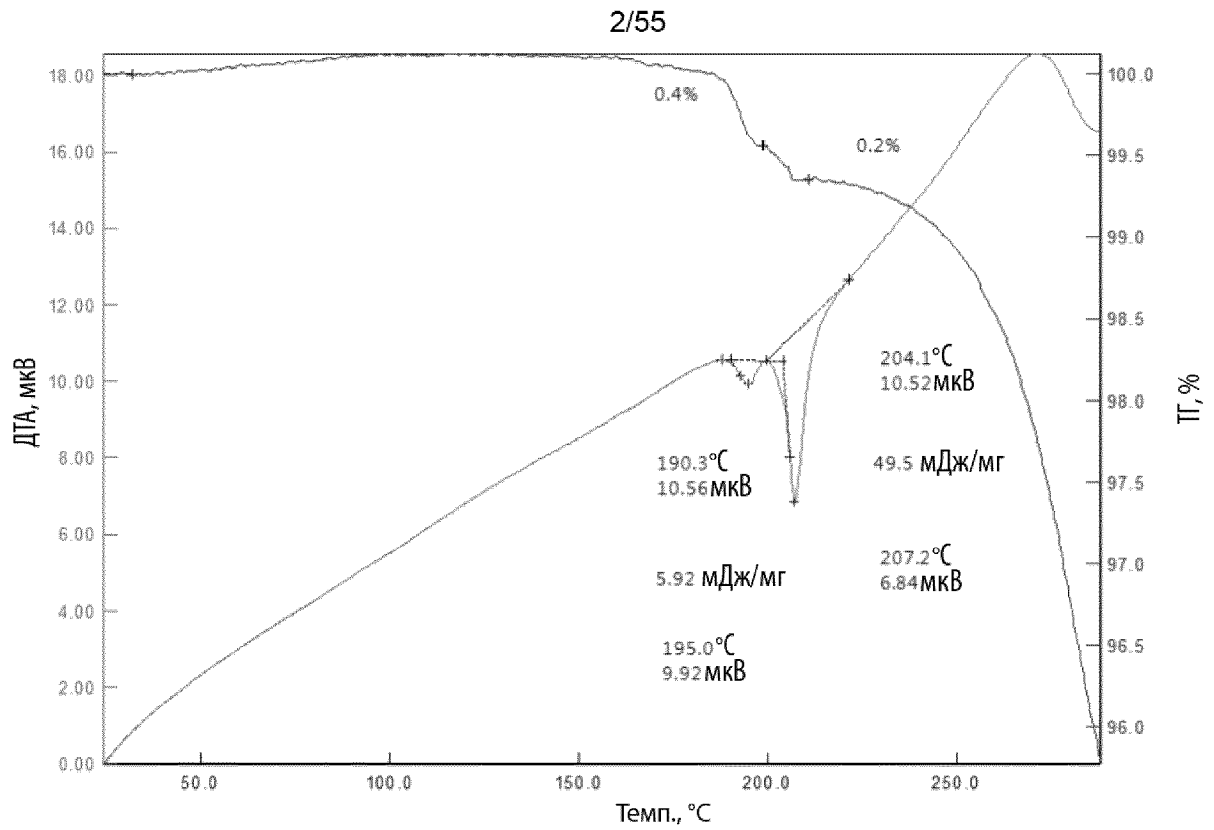
20 178. Способ по п. 177, отличающийся тем, что пациент детского возраста представляет собой младенца, ребенка или подростка.



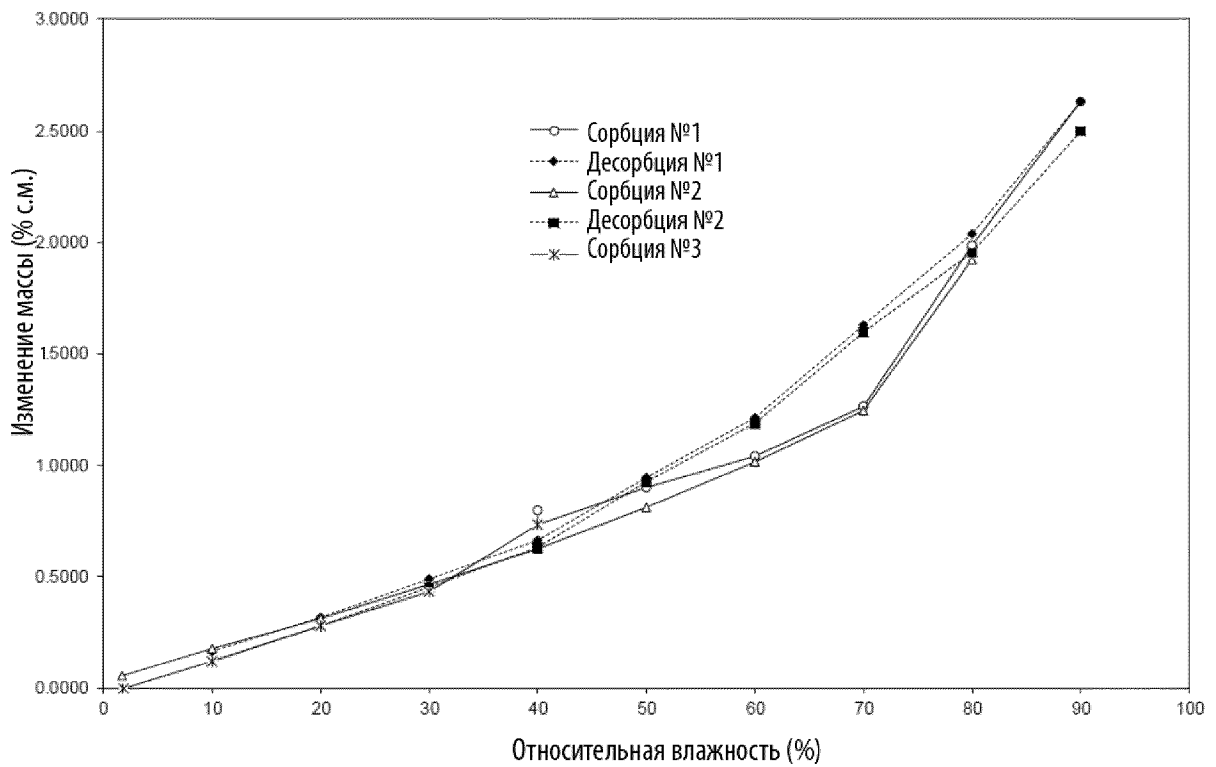
Фиг. 1А



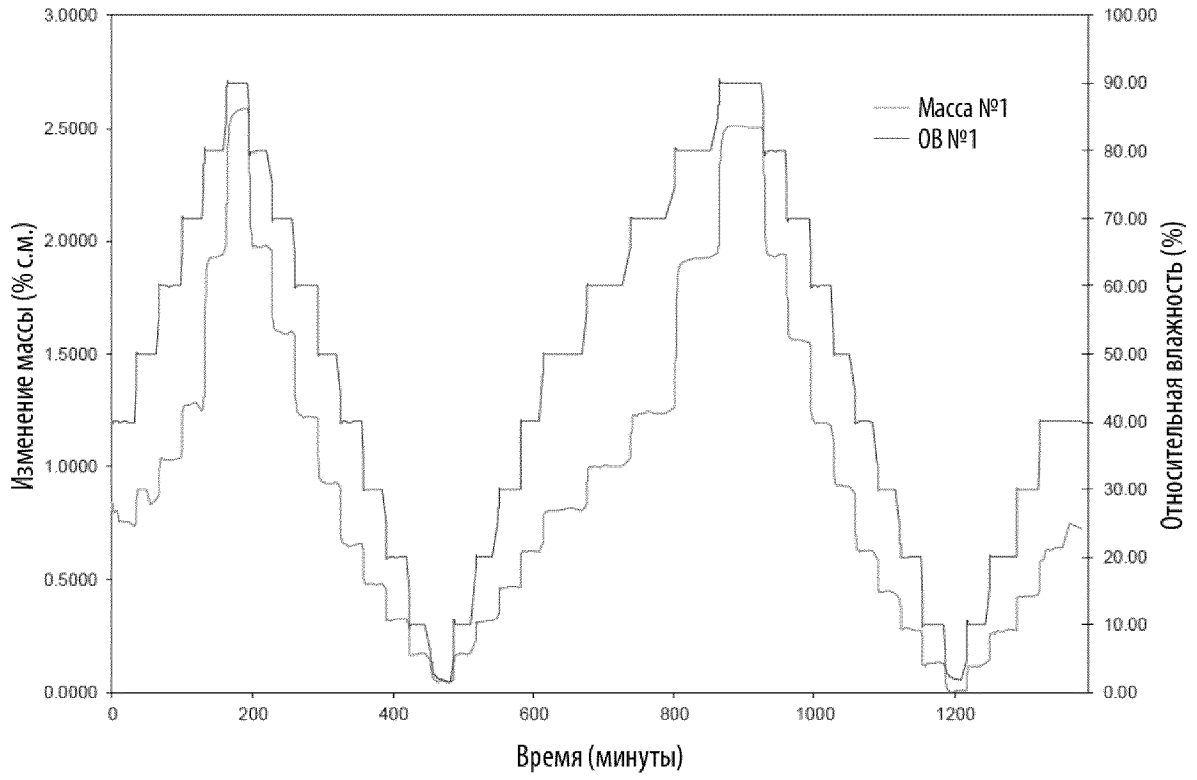
Фиг. 1В



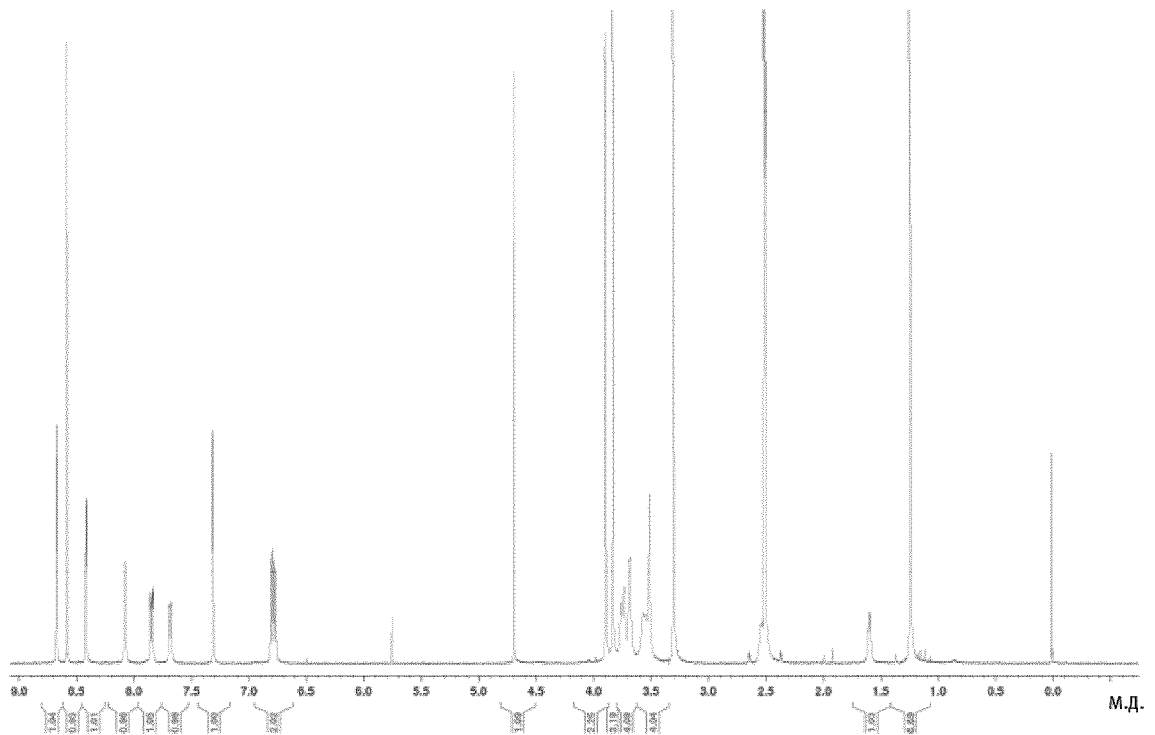
Фиг. 1С



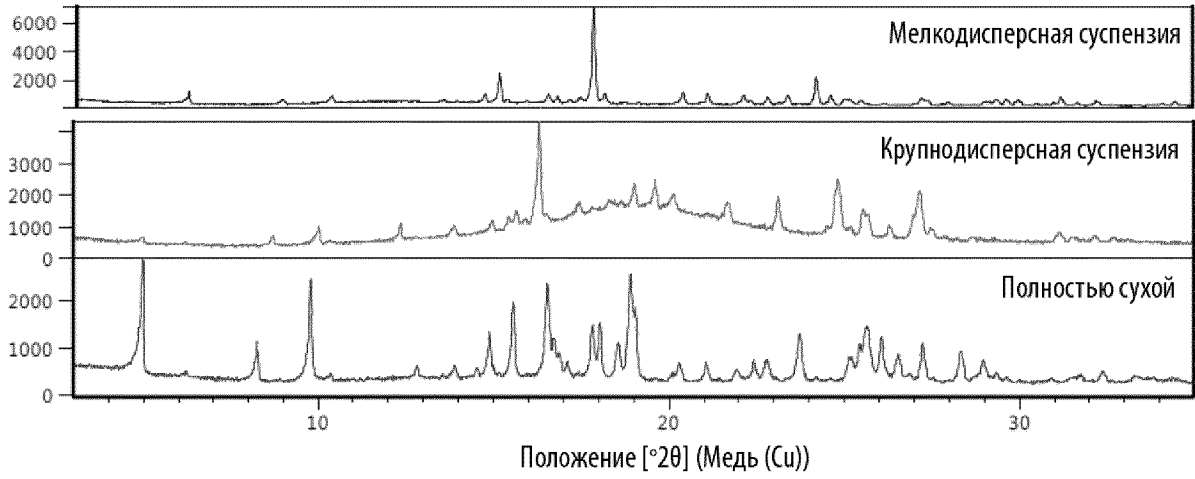
Фиг. 1D



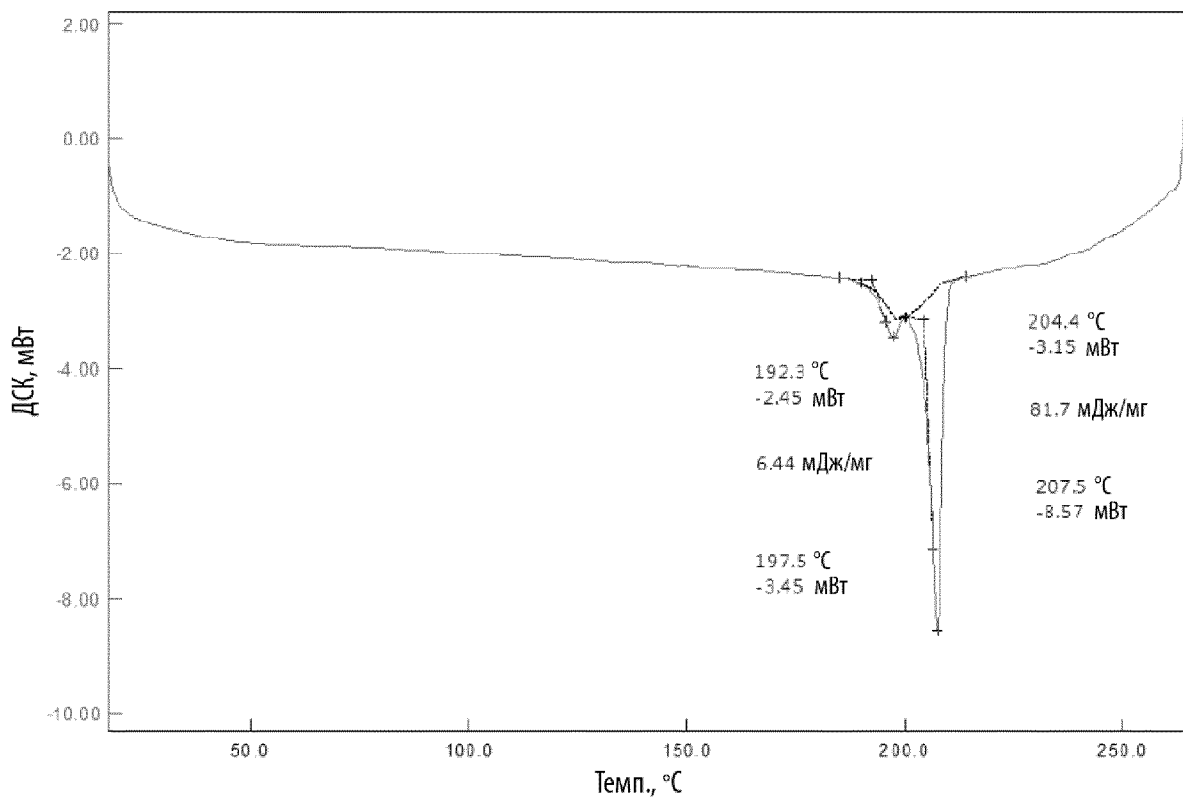
Фиг. 1Е



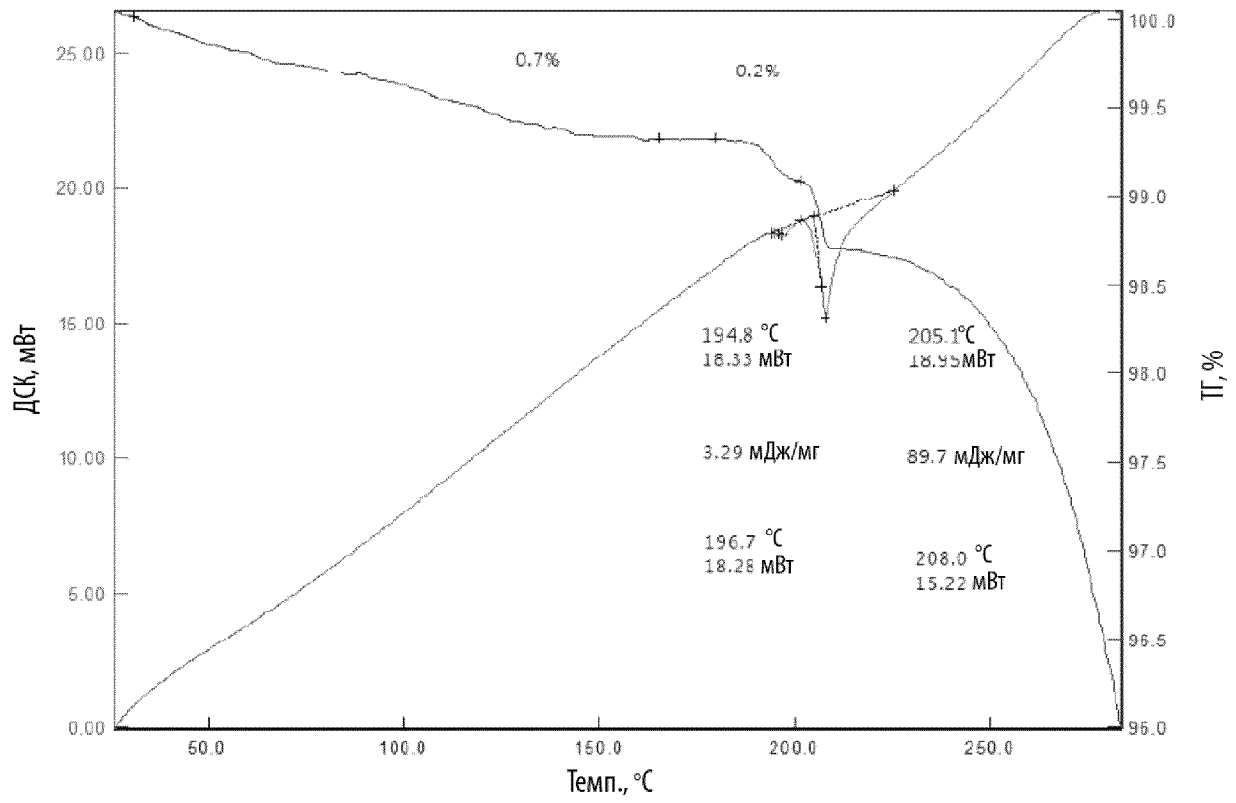
Фиг. 1F



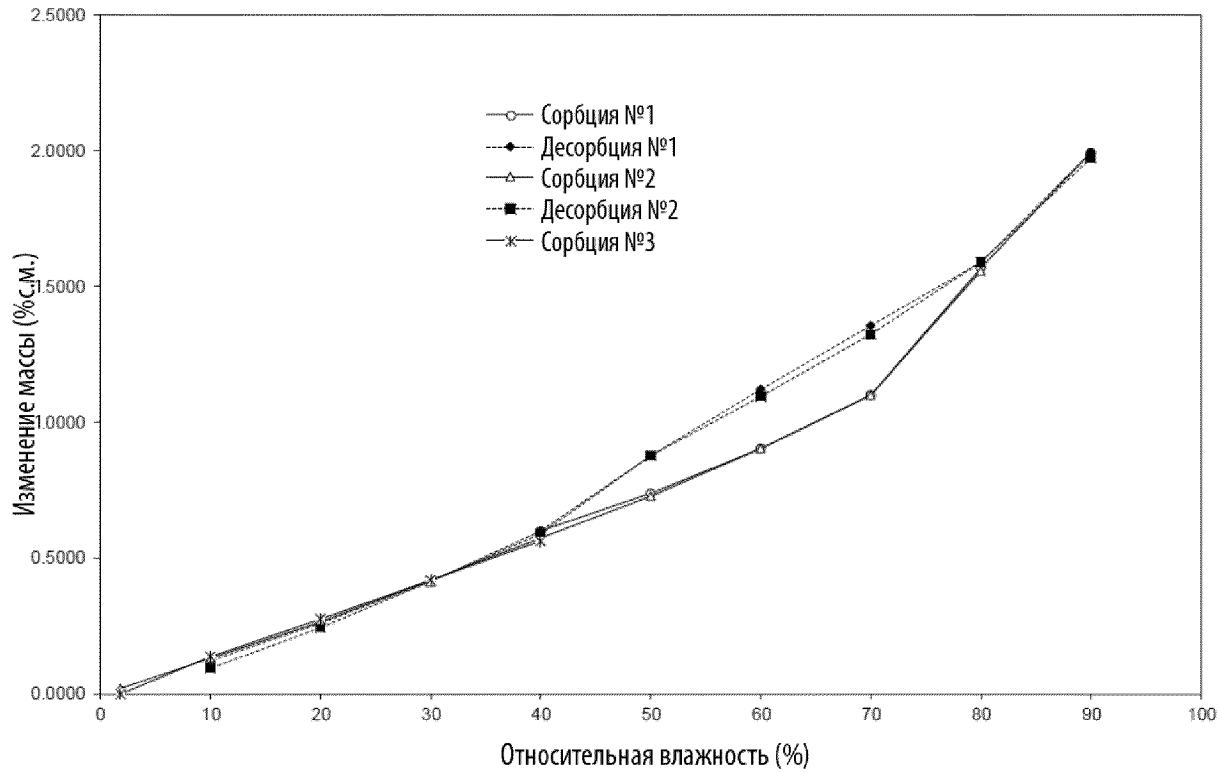
Фиг. 2А



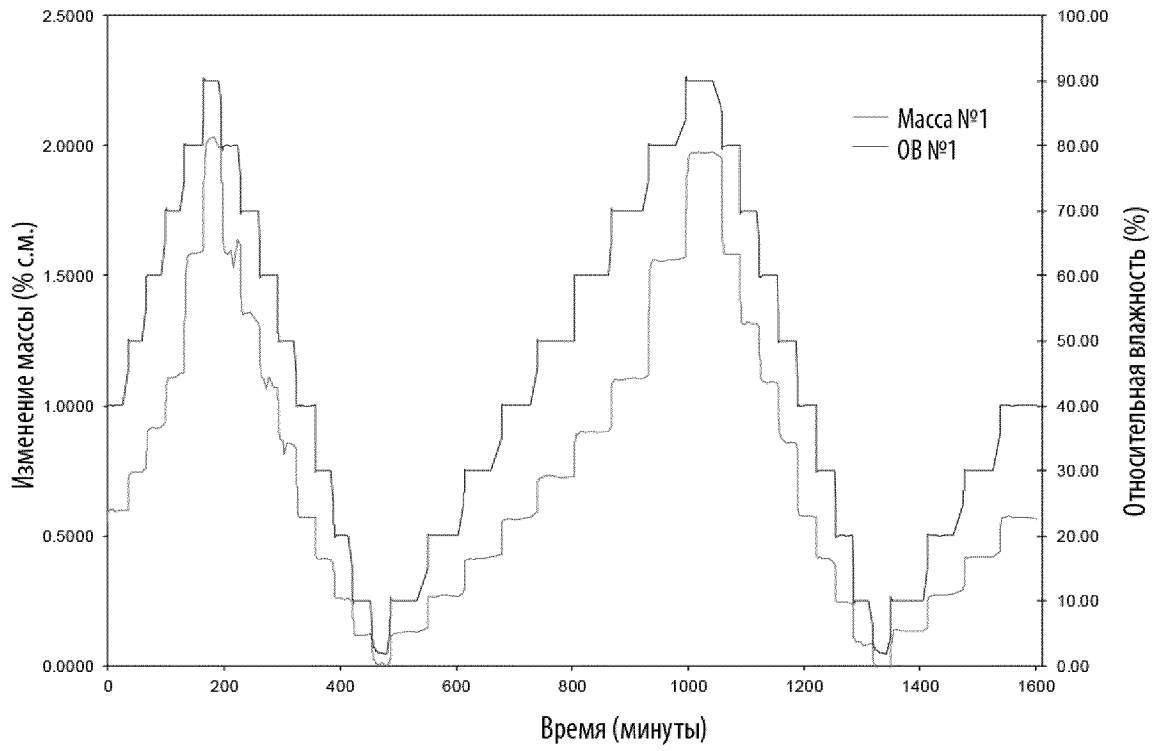
Фиг. 2В



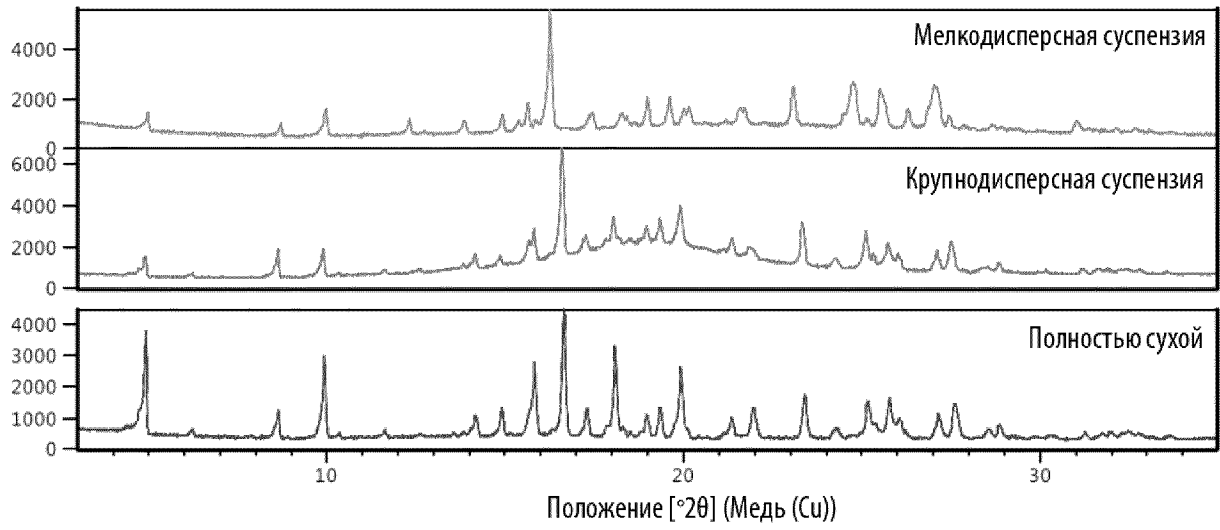
Фиг. 2С



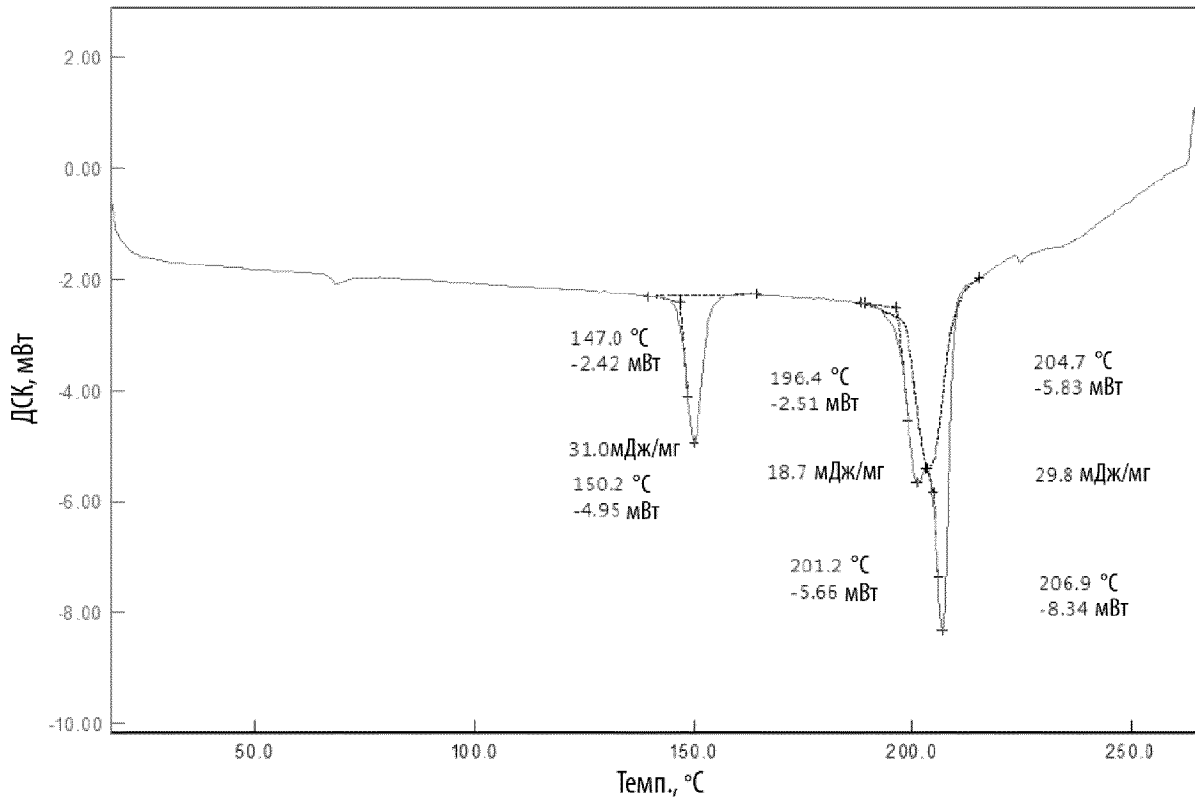
Фиг. 2D



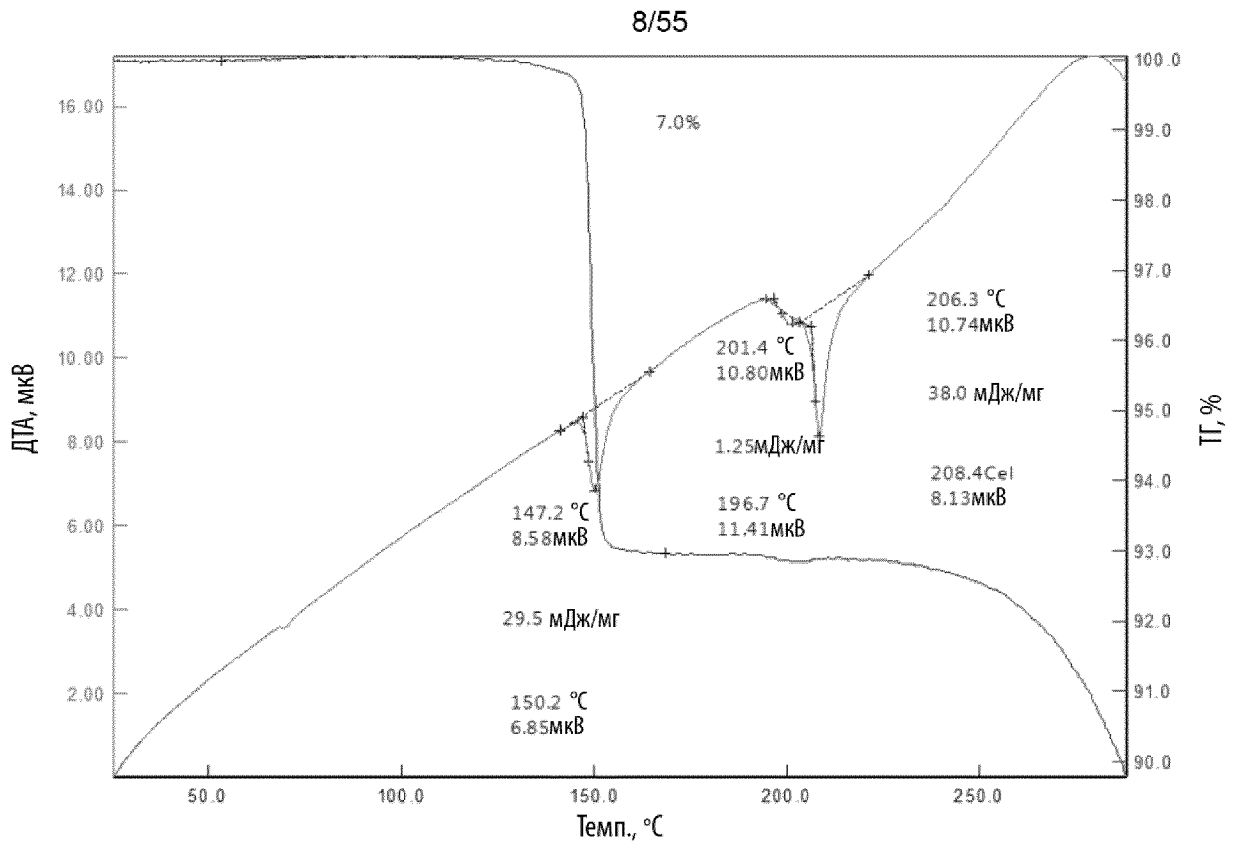
Фиг. 2Е



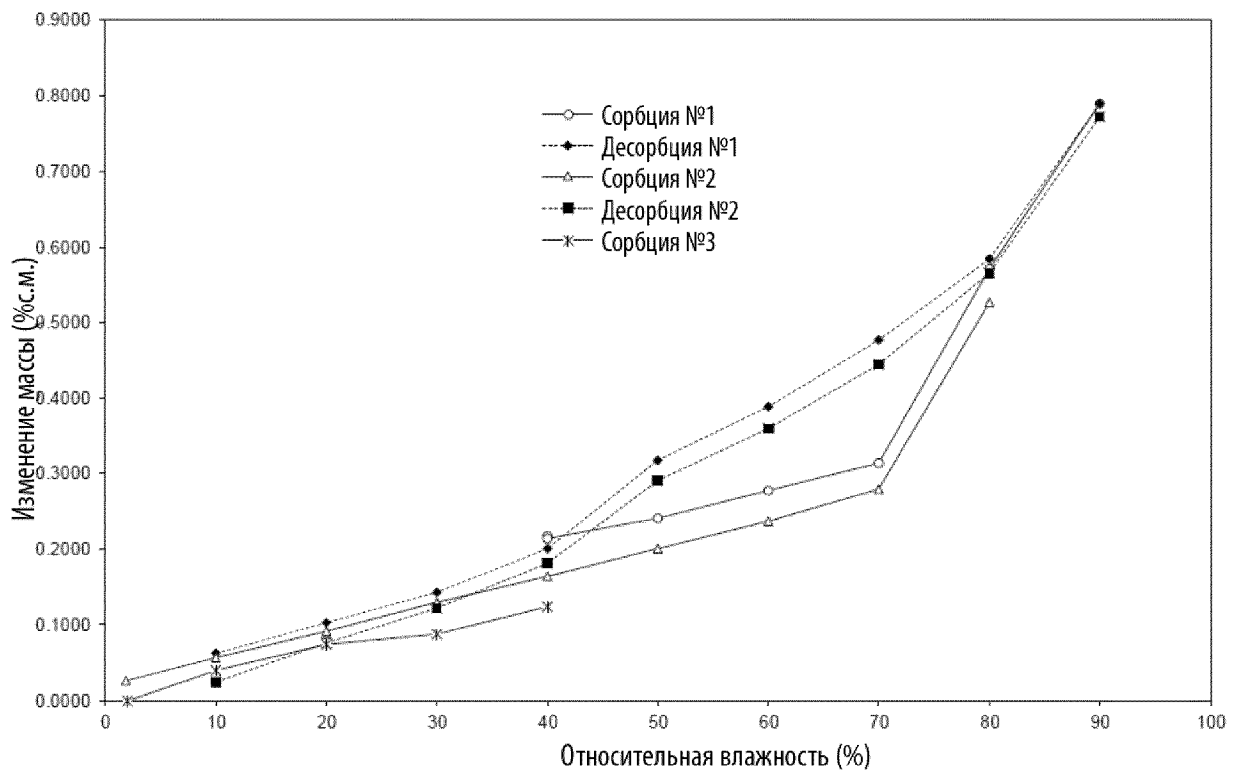
Фиг. 3А



Фиг. 3В

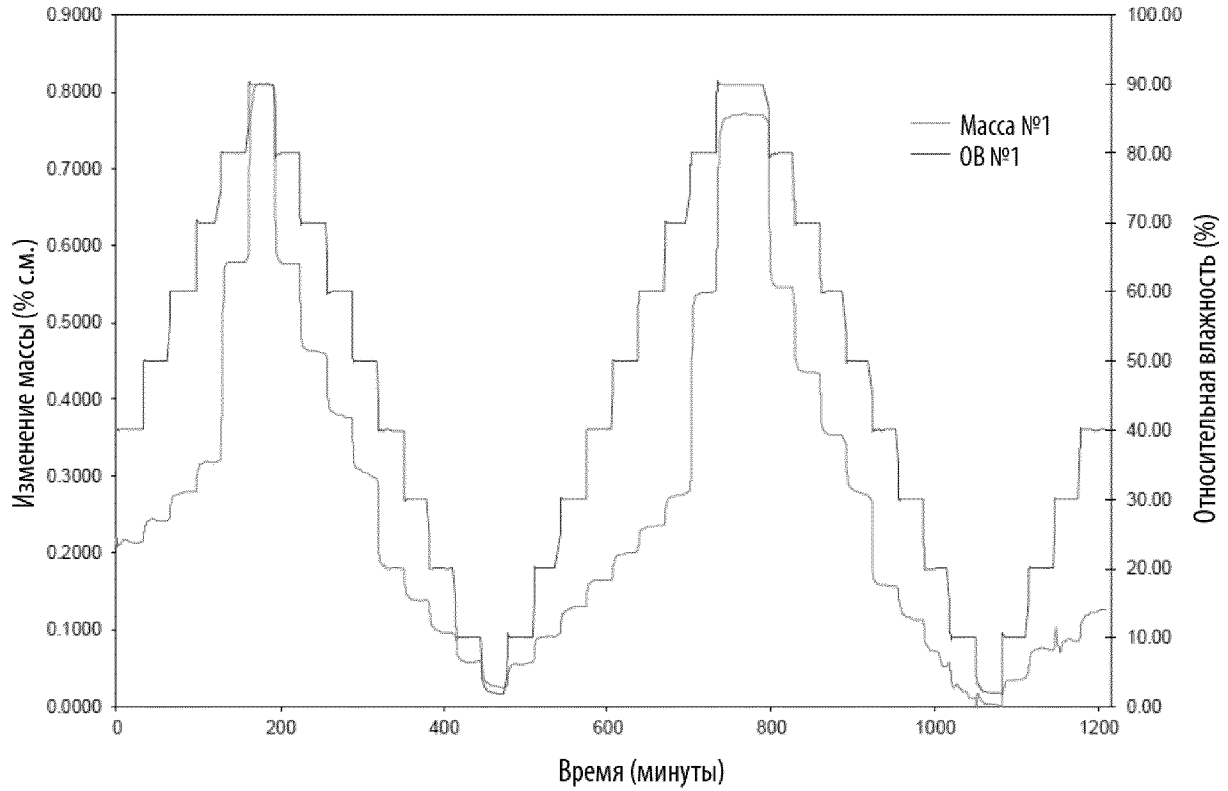


Фиг. 3С

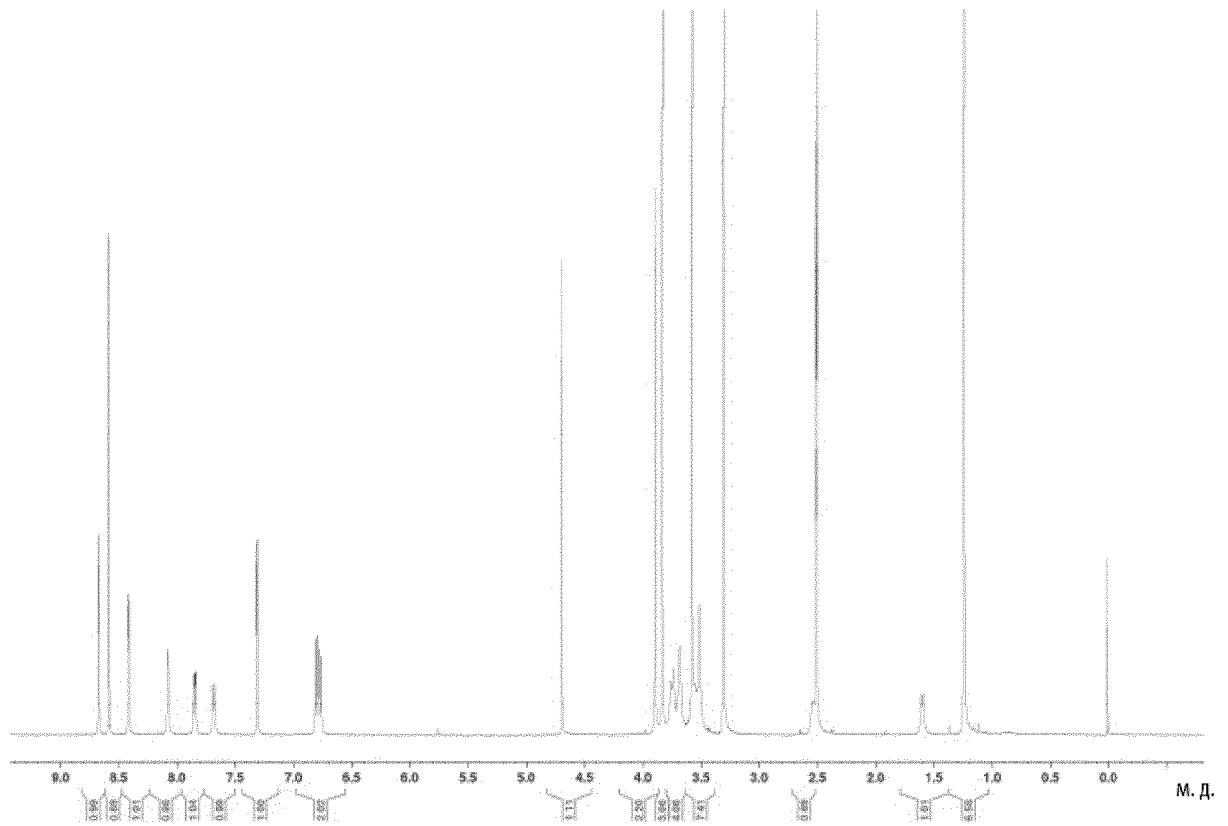


Фиг. 3D

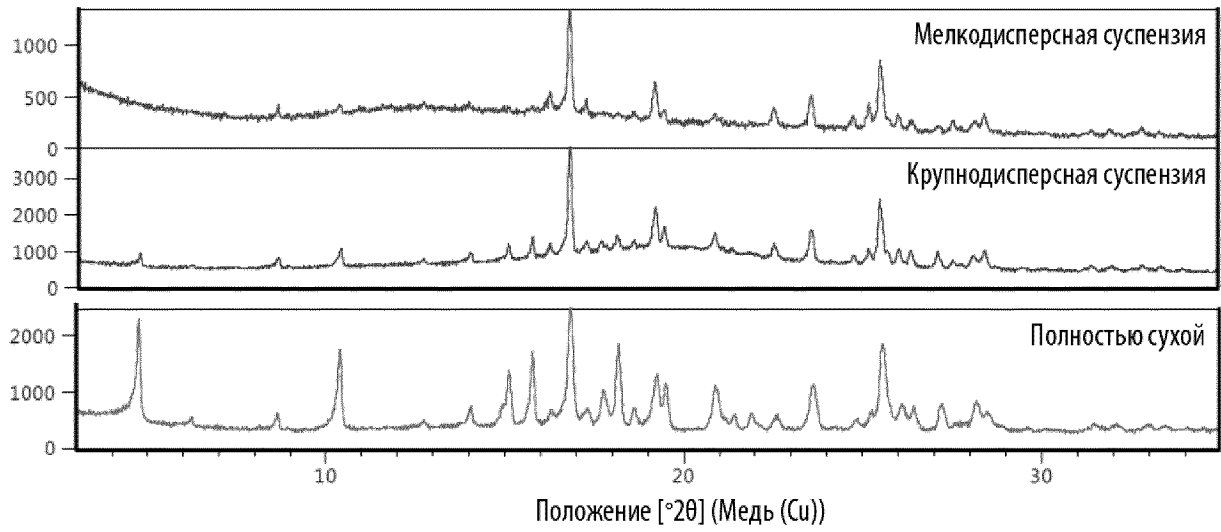
9/55



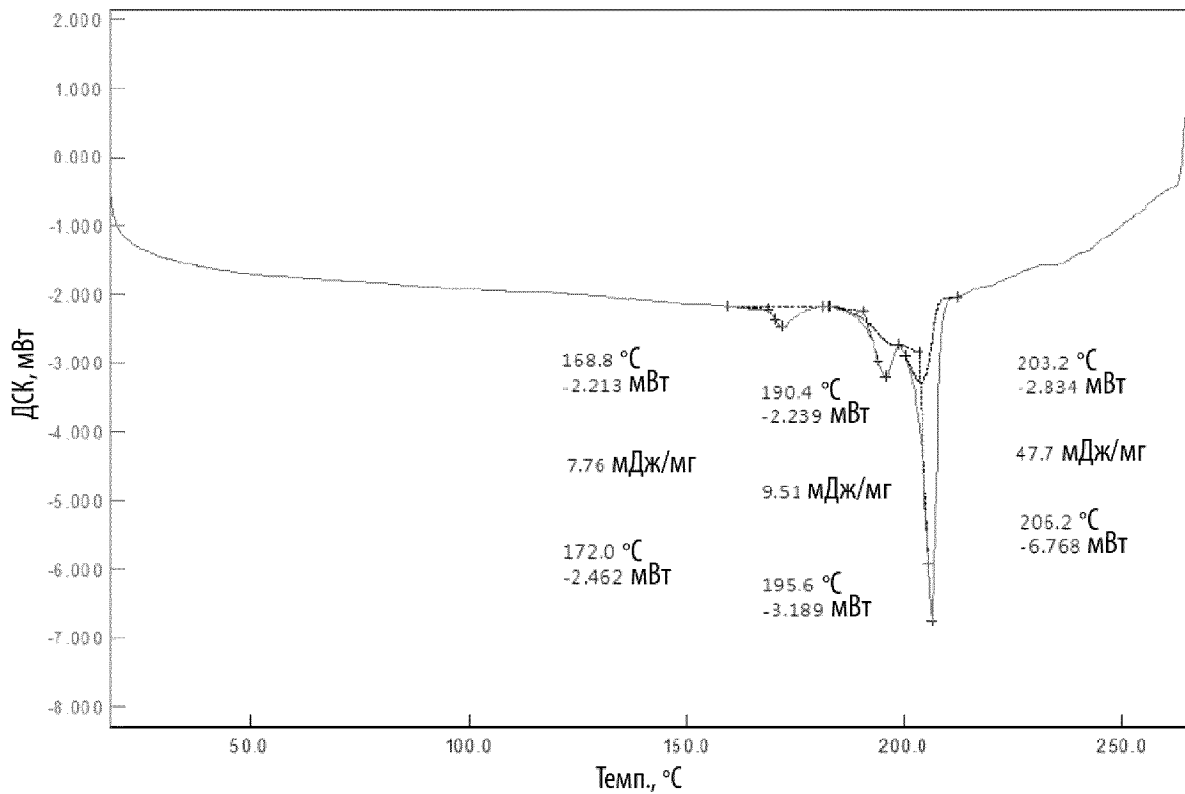
Фиг. 3Е



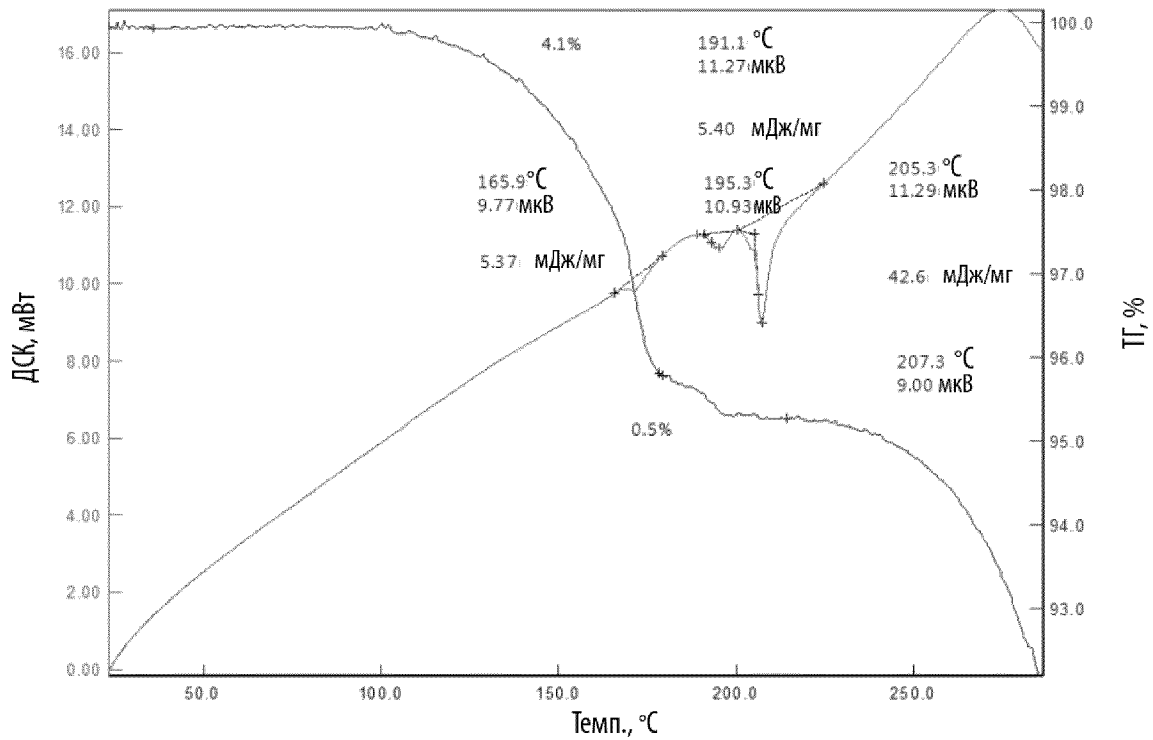
Фиг. 3F



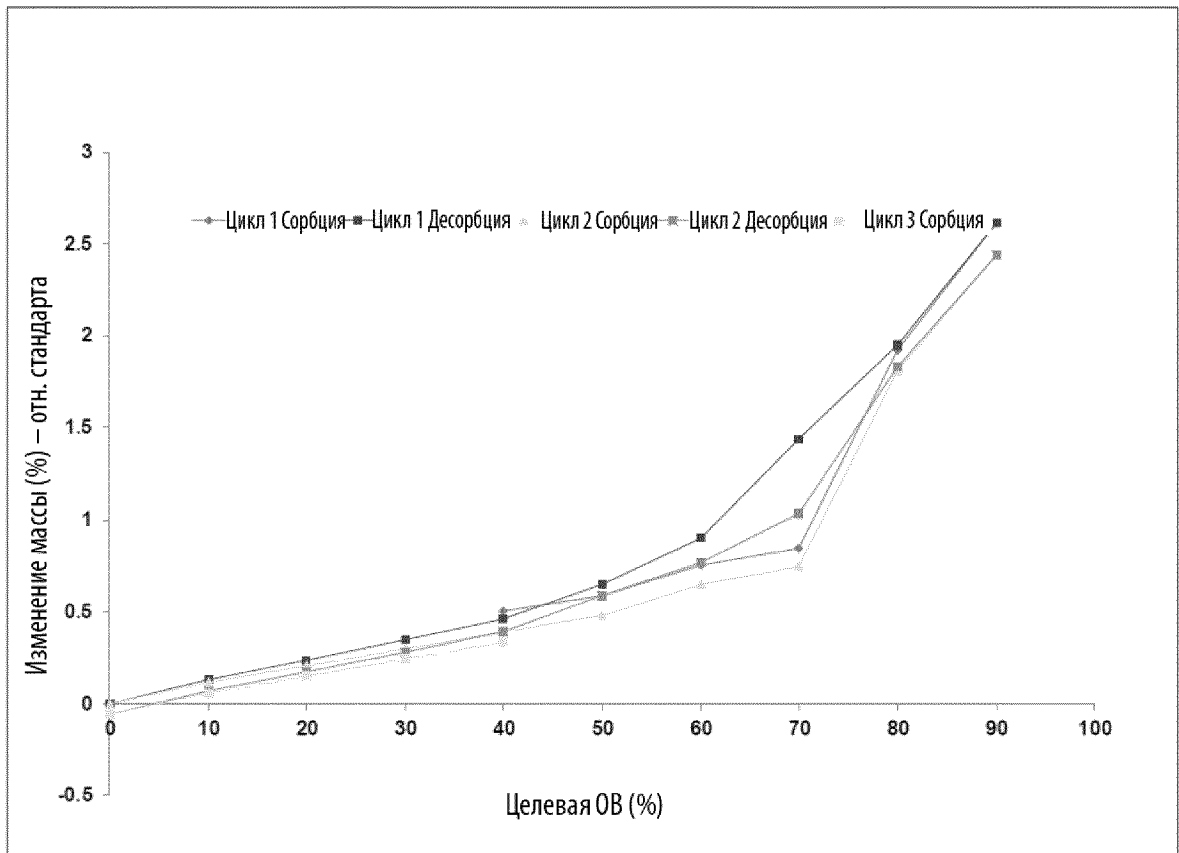
Фиг. 4А



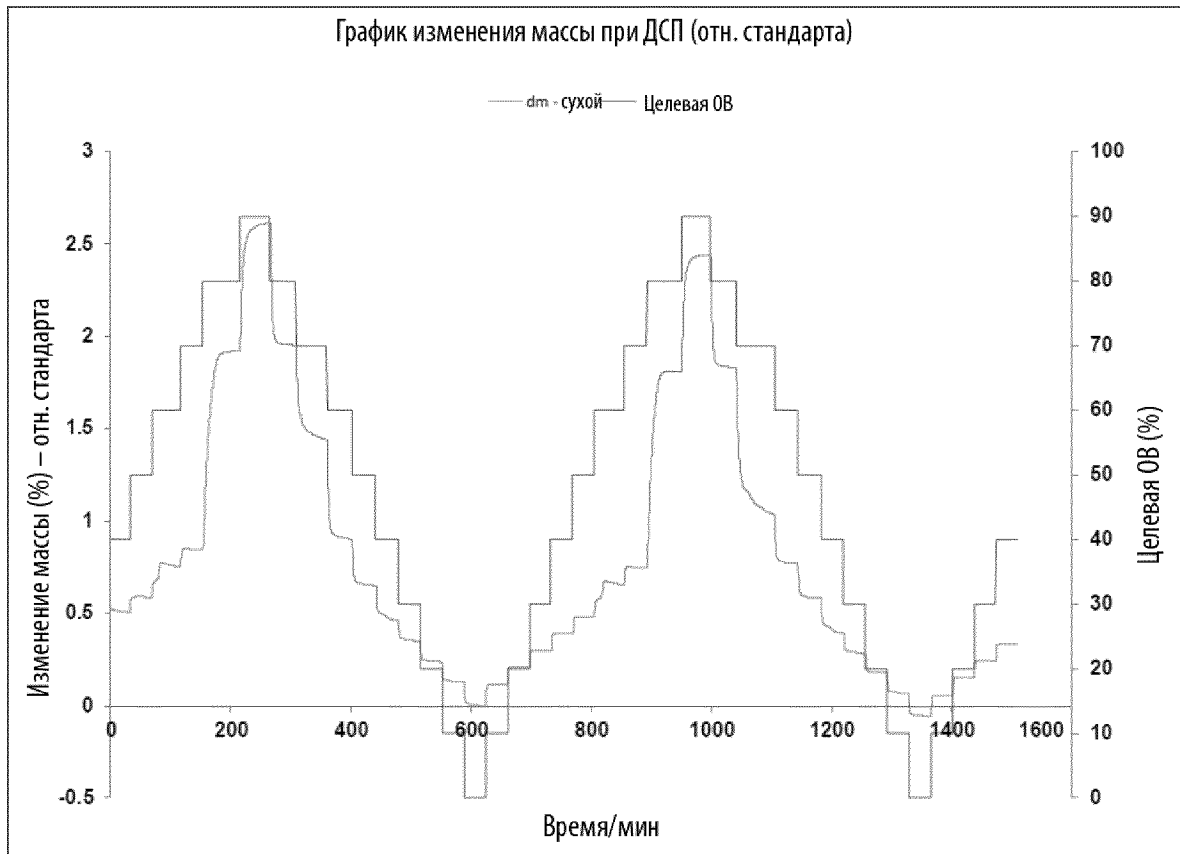
Фиг. 4В



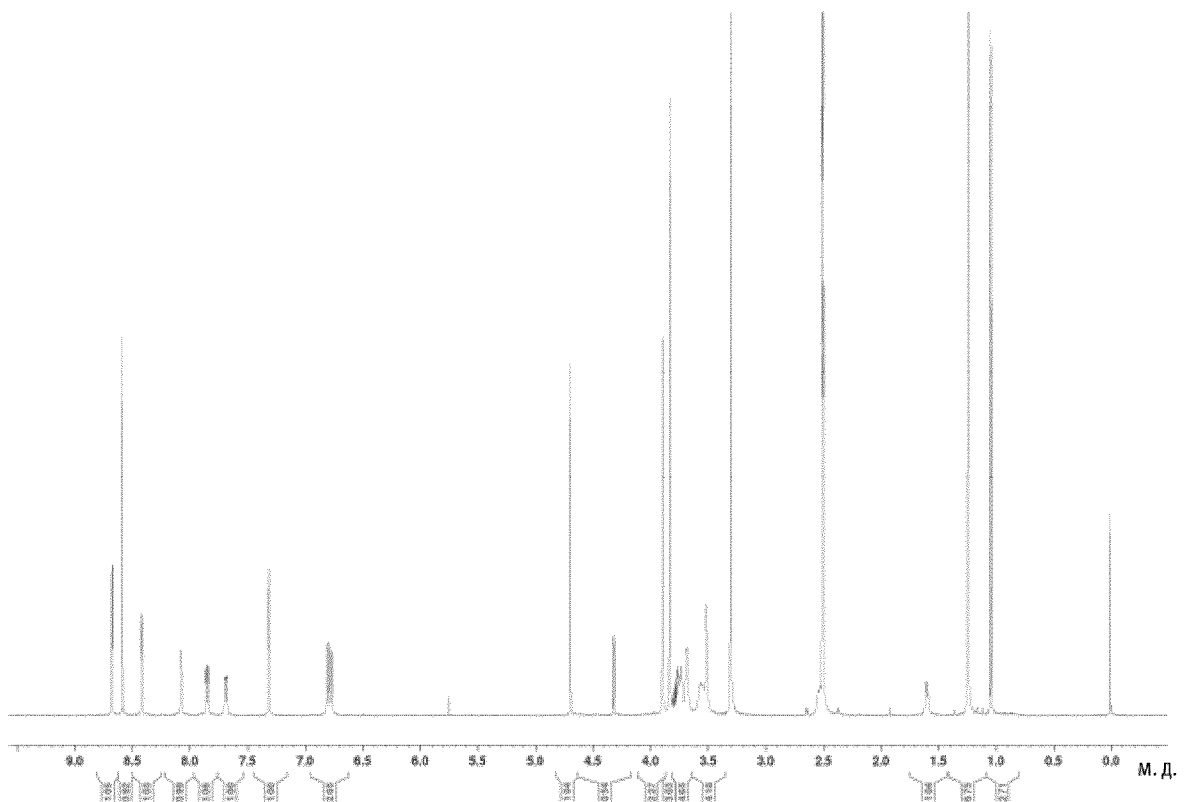
Фиг. 4С



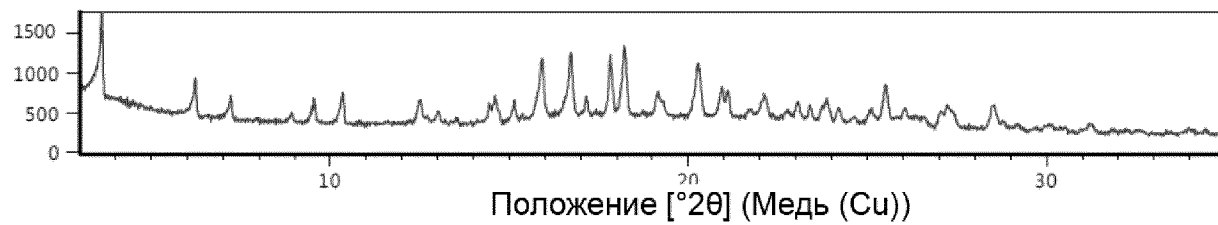
Фиг. 4D



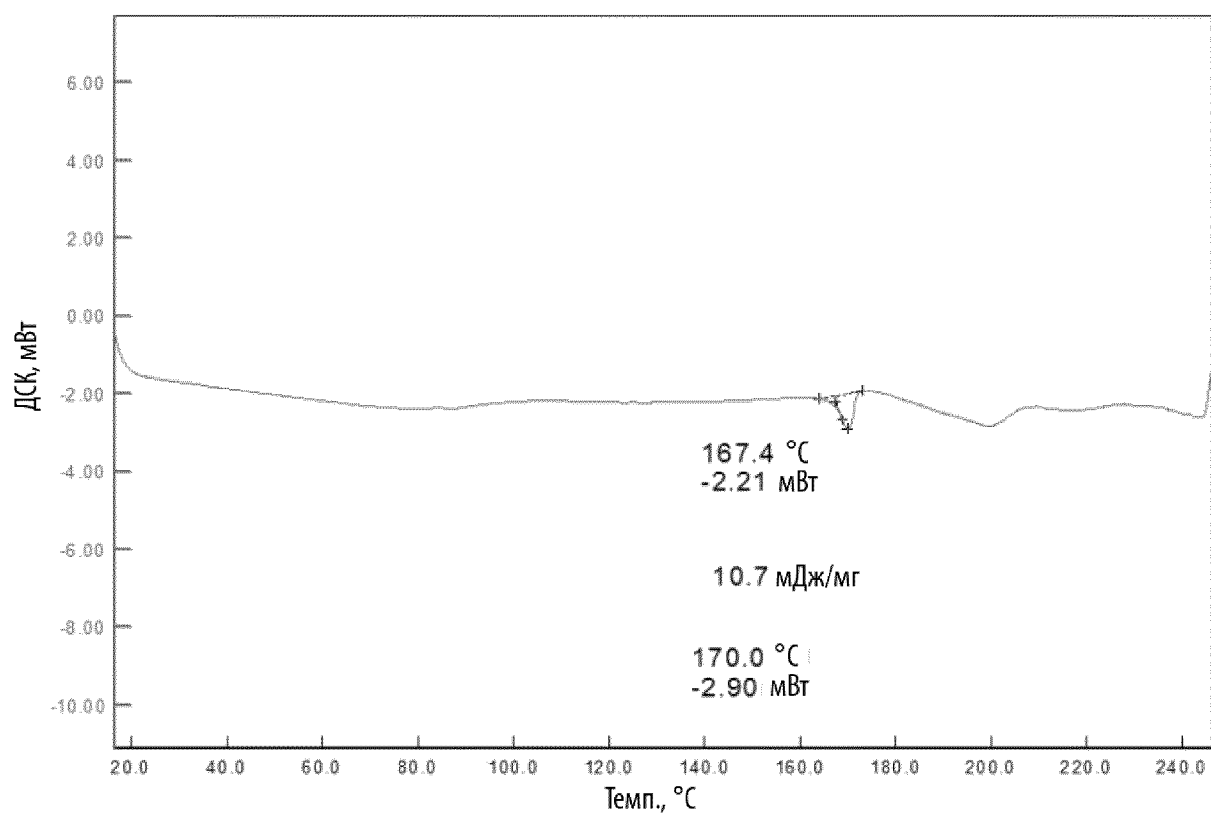
Фиг. 4Е



Фиг. 4F

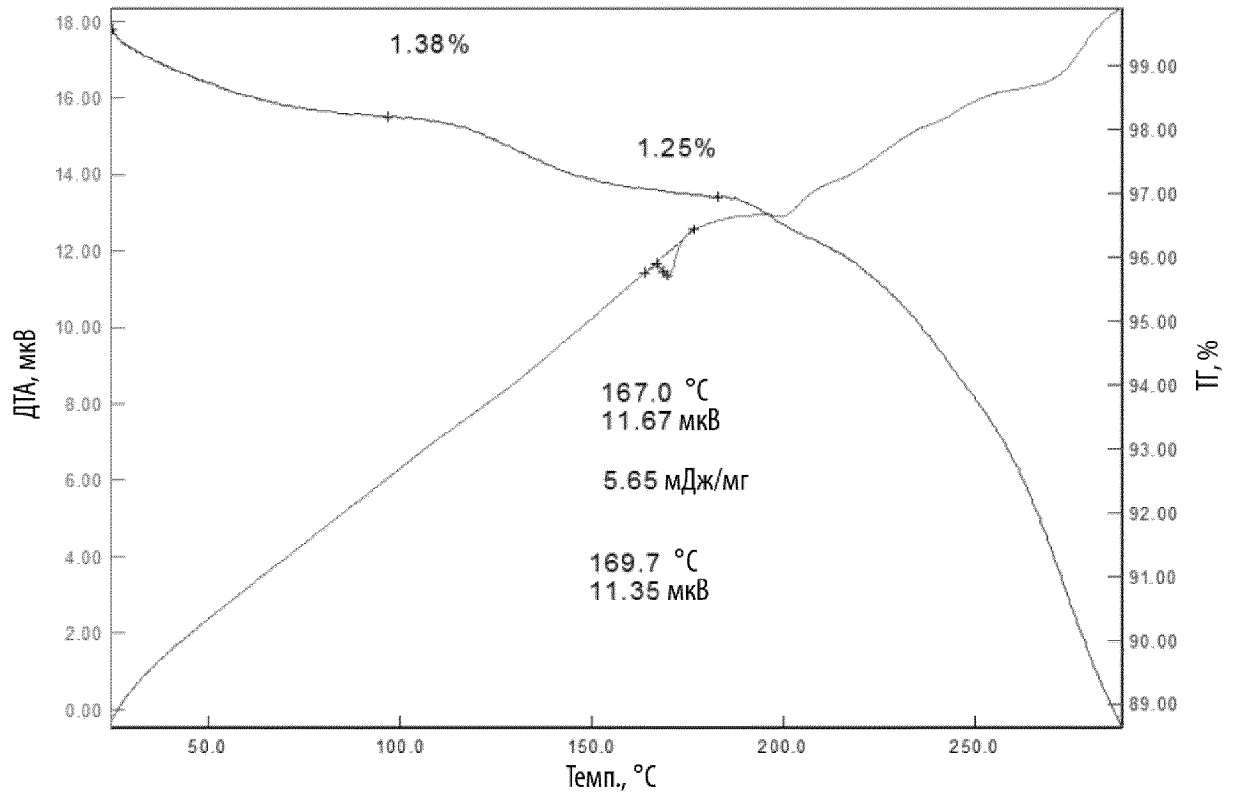


Фиг. 5А

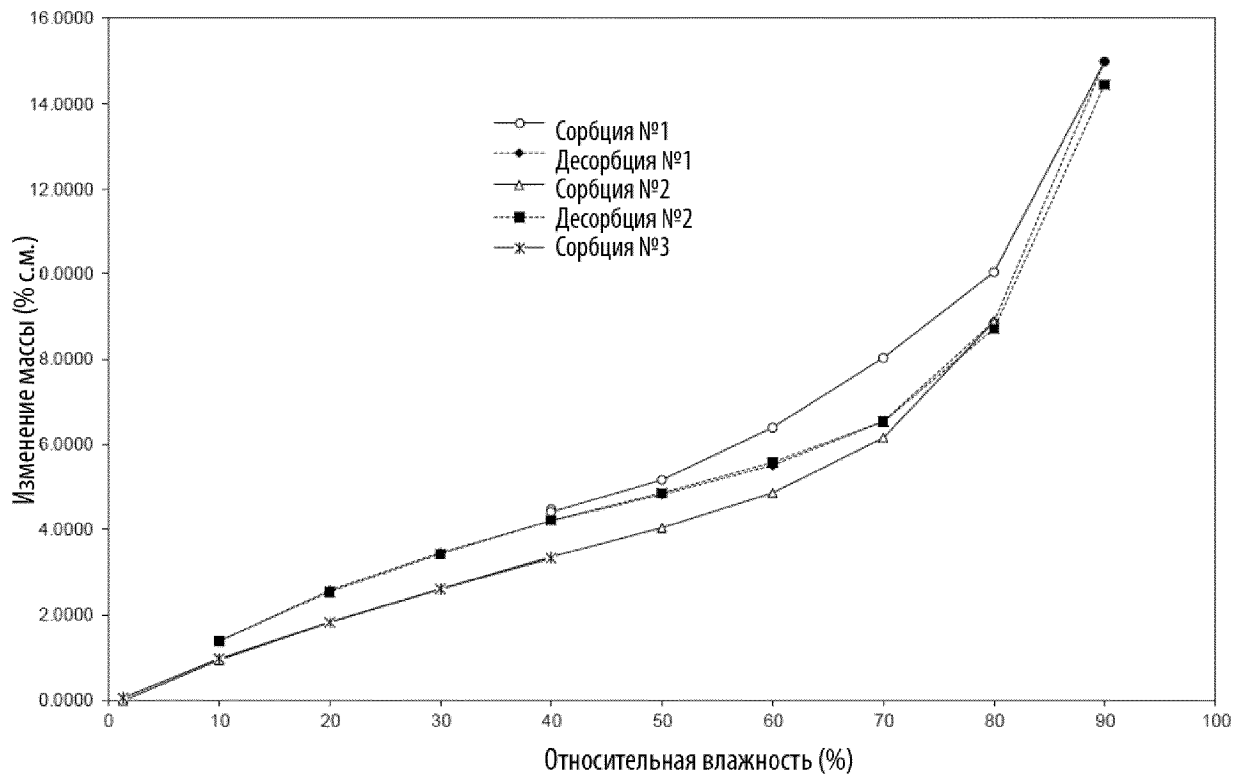


Фиг. 5В

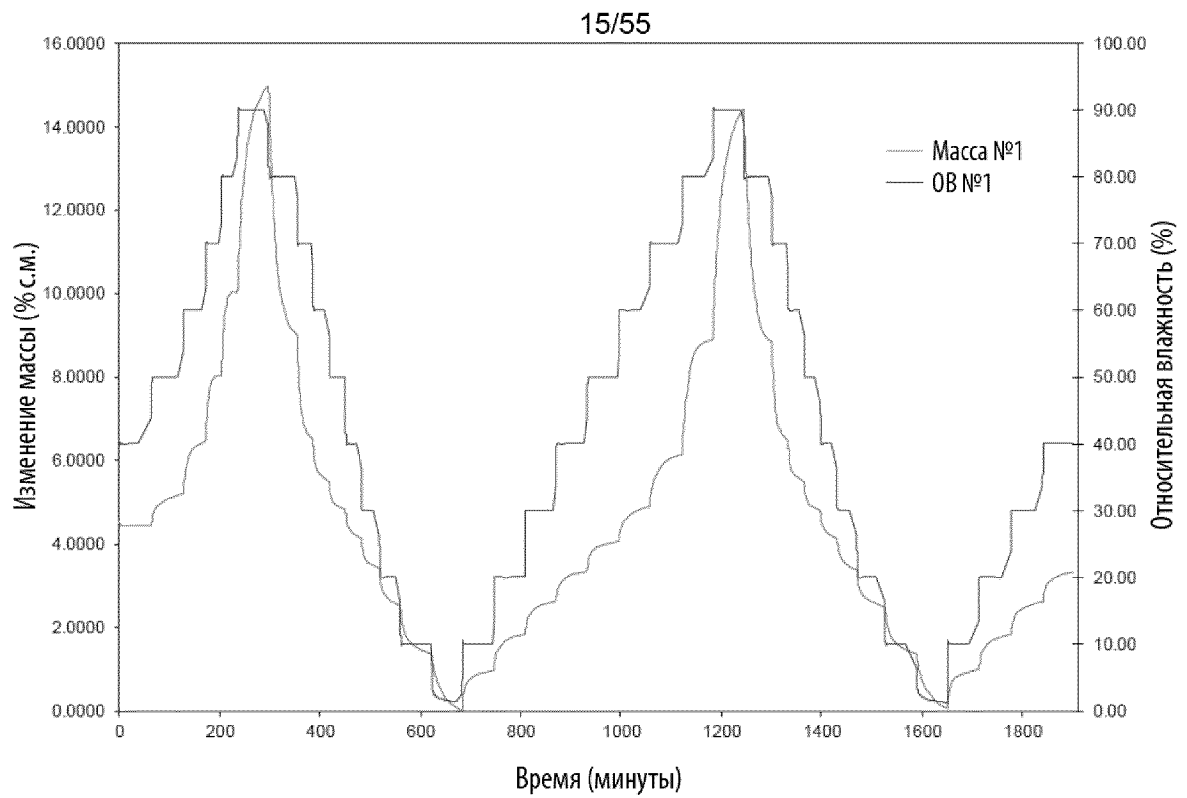
14/55



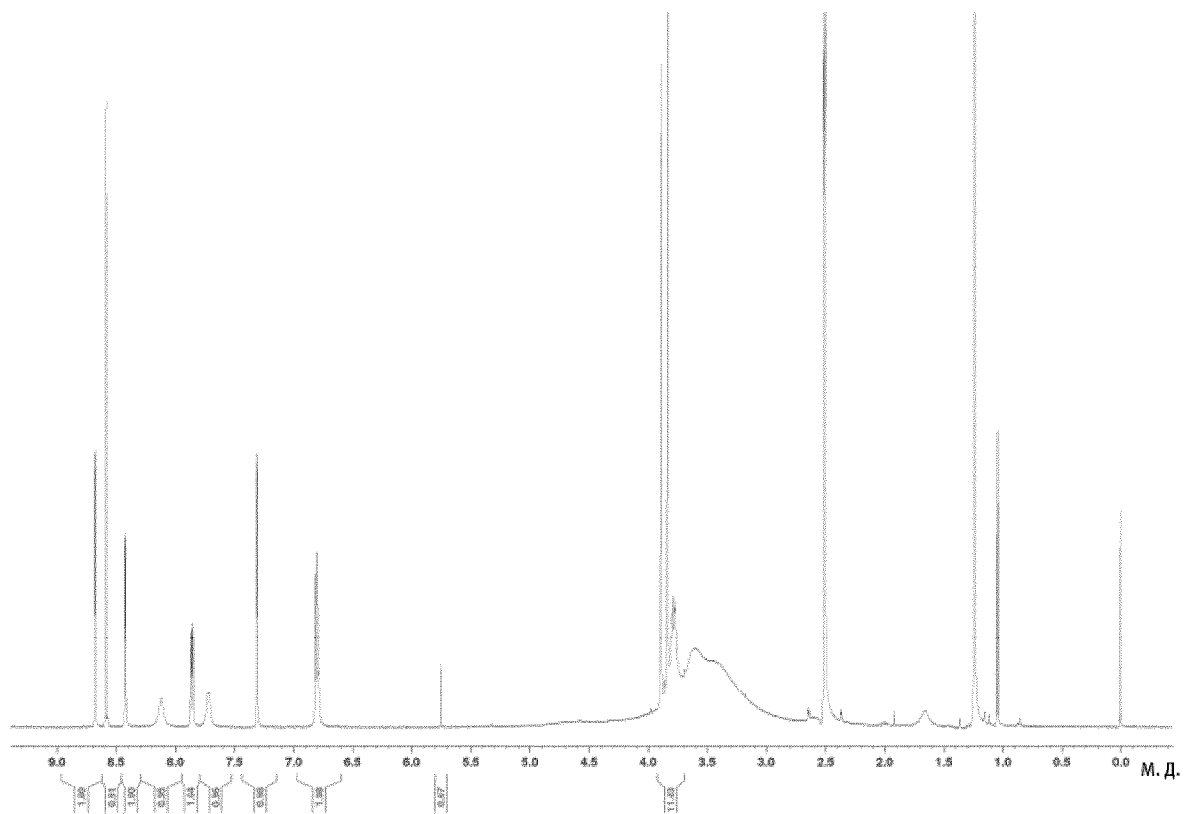
Фиг. 5С



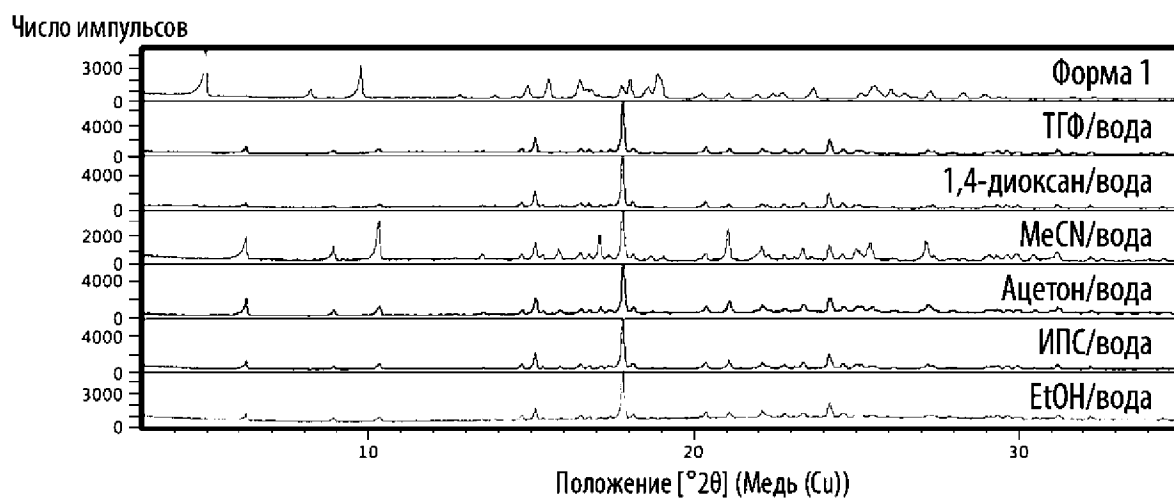
Фиг. 5D



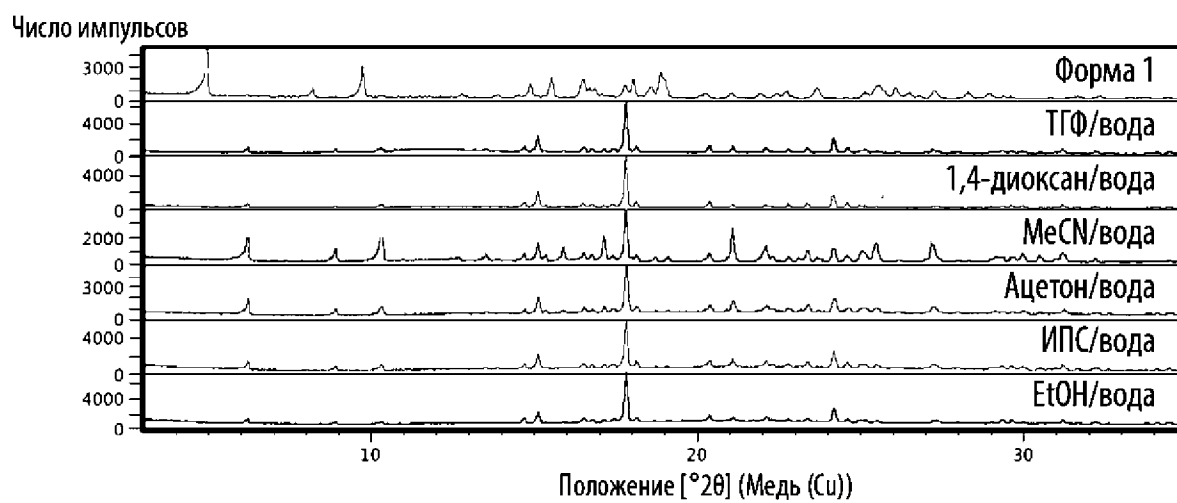
Фиг. 5Е



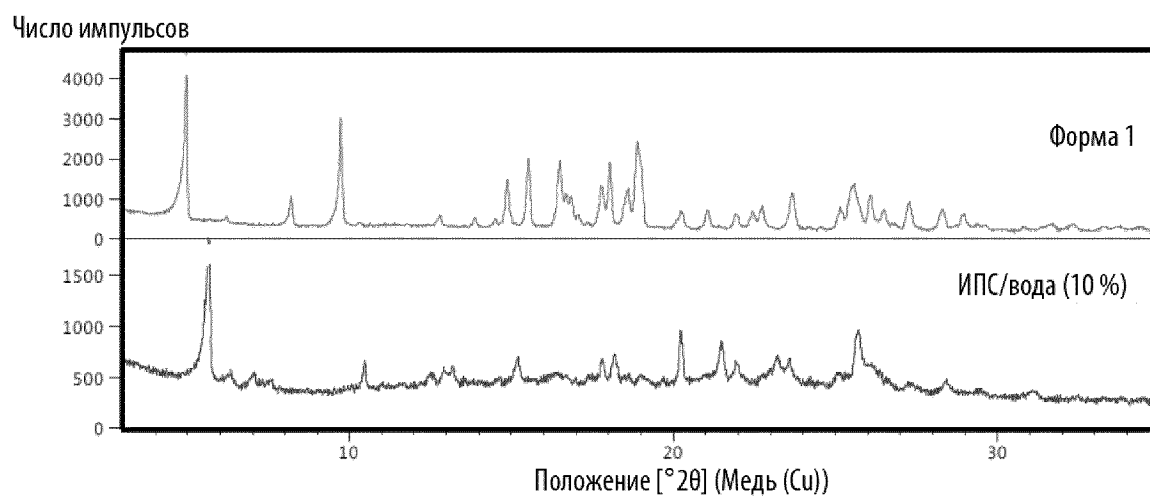
Фиг. 5F



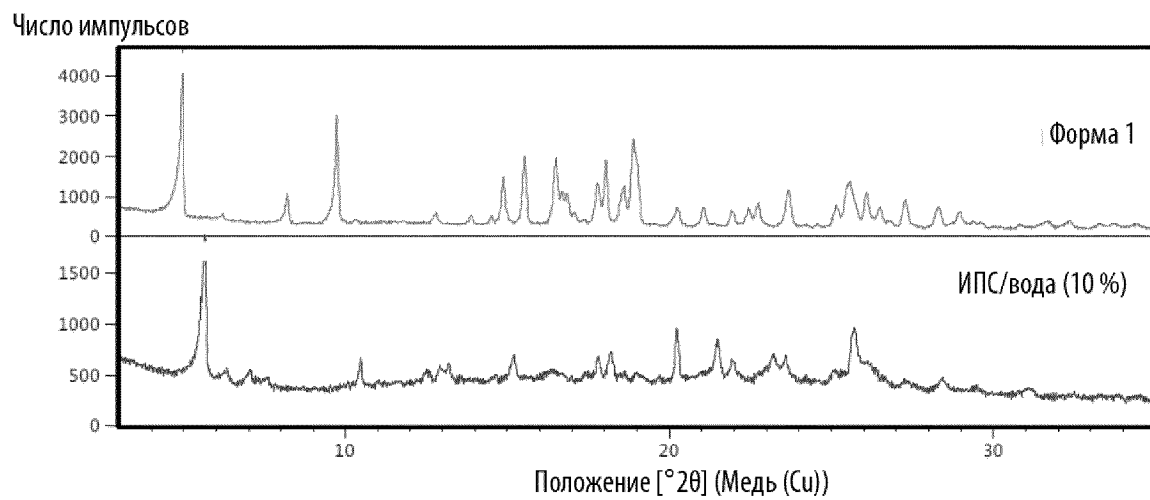
Фиг. 6А



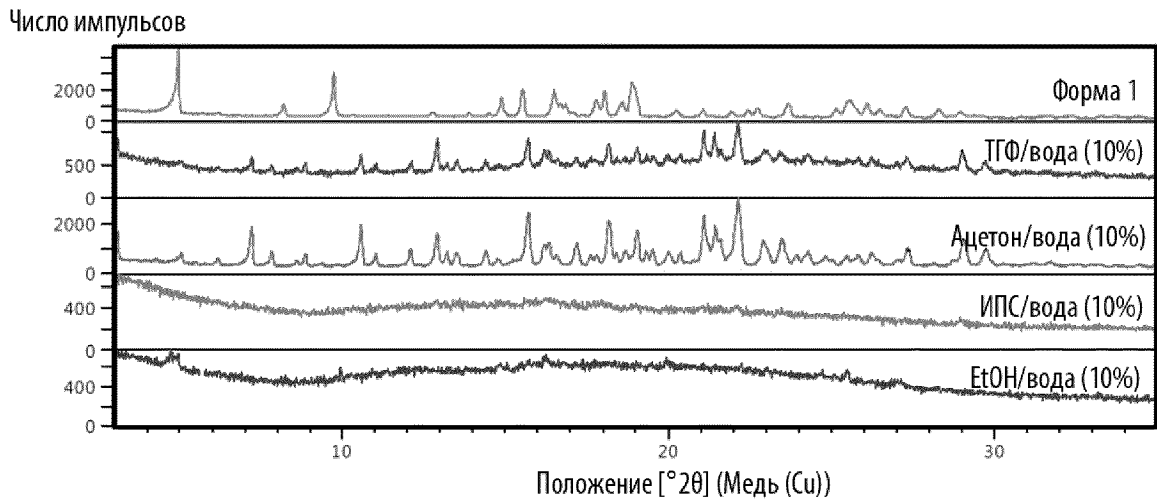
Фиг. 6В



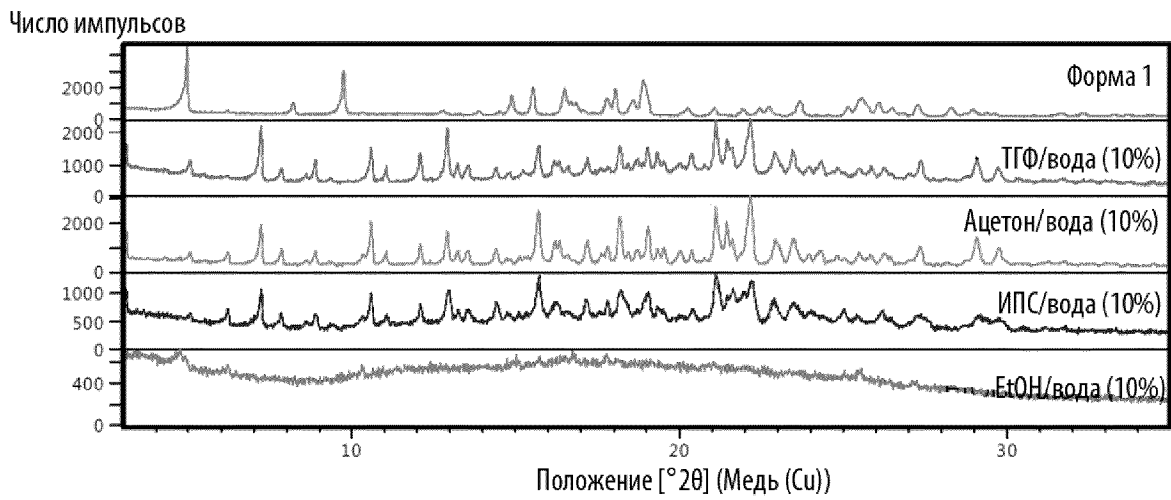
Фиг. 7А



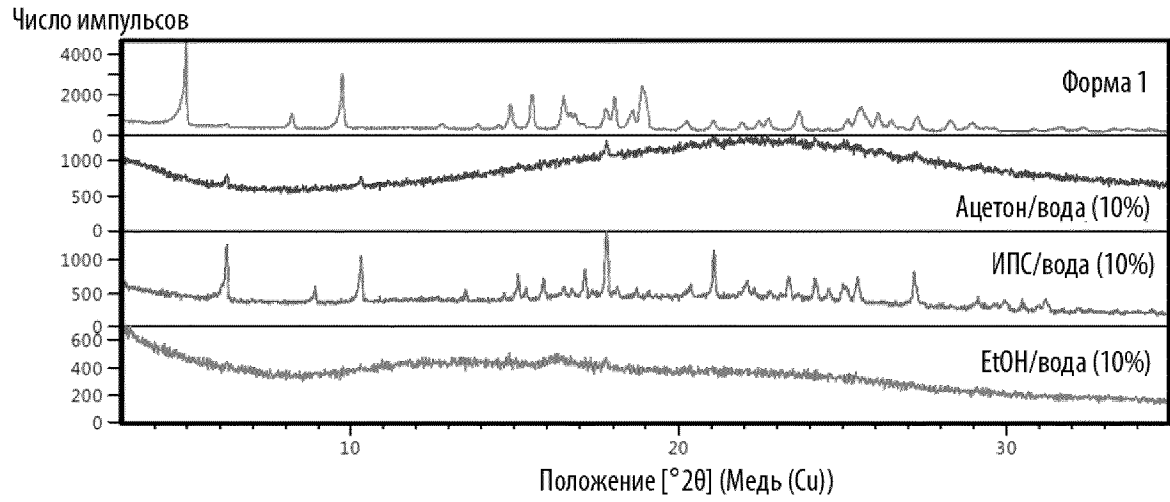
Фиг. 7В



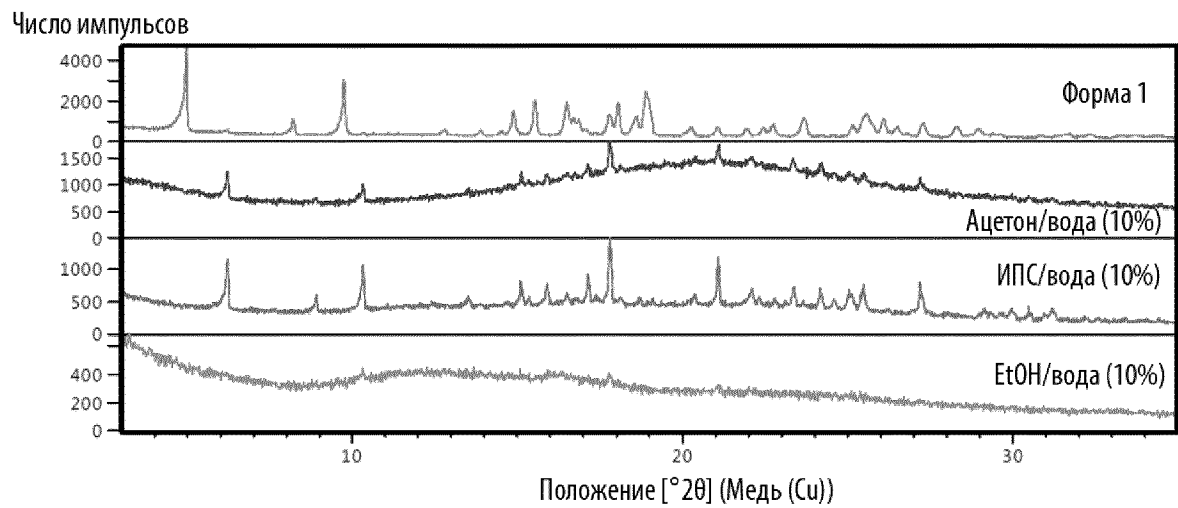
Фиг. 8А



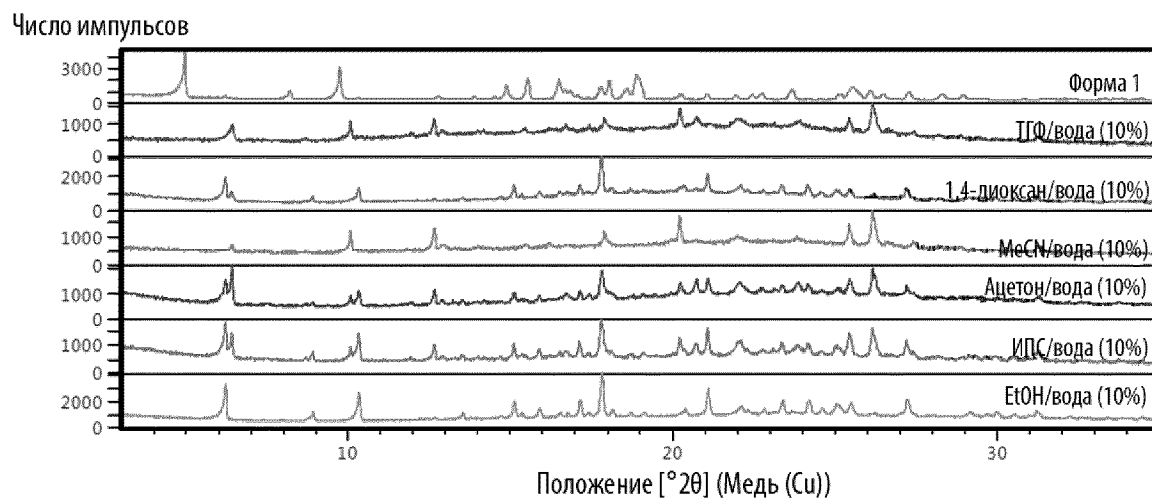
Фиг. 8В



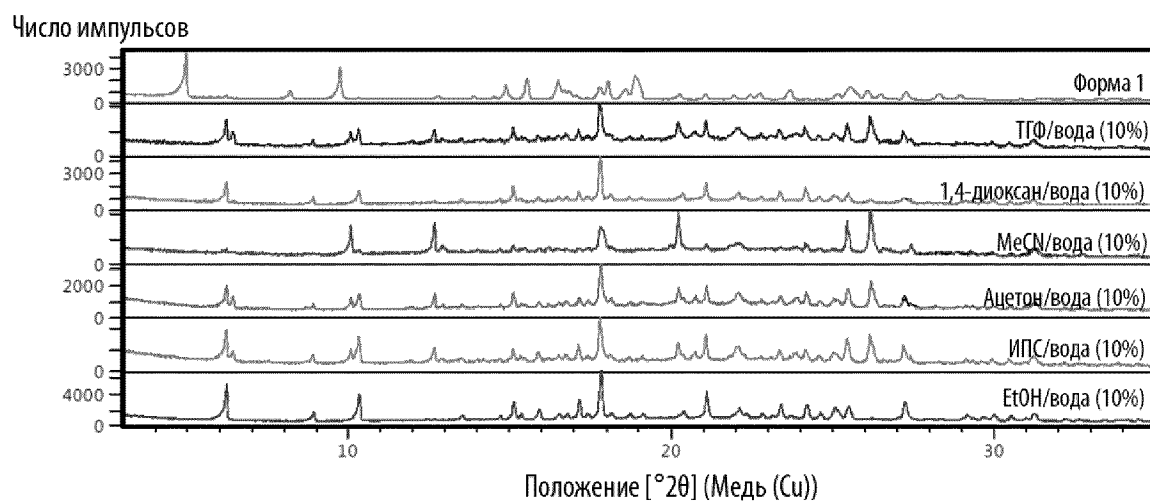
Фиг. 9А



Фиг. 9В

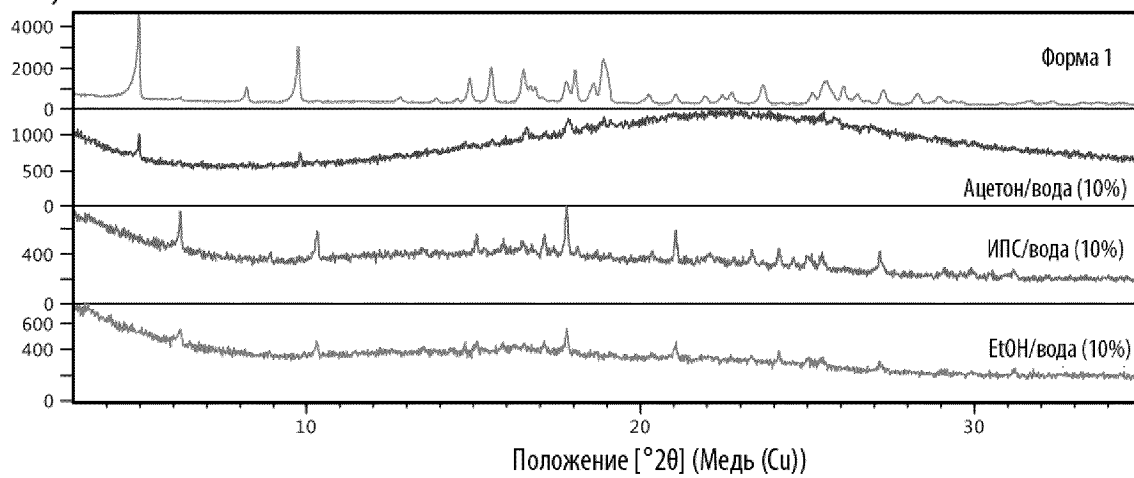


Фиг. 10А



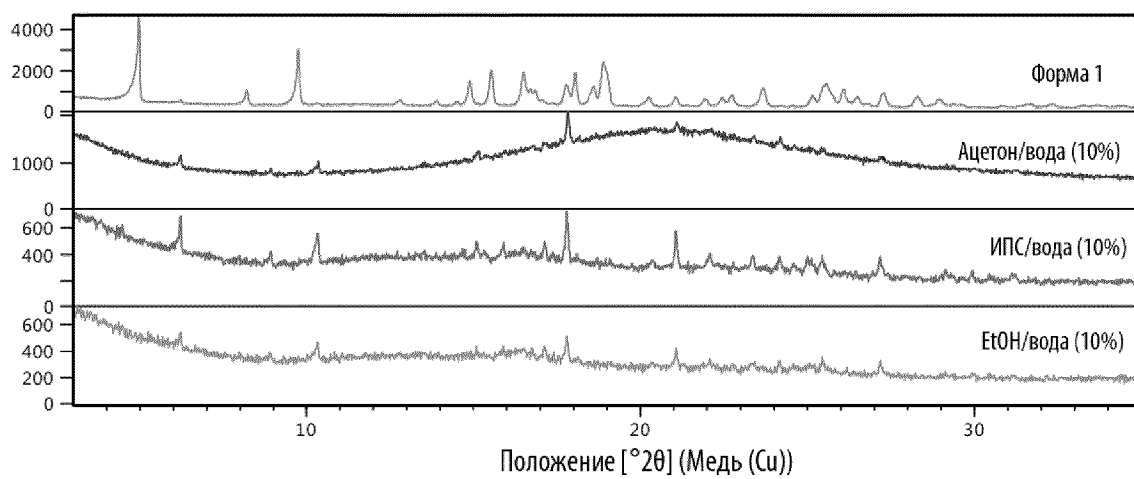
Фиг. 10В

Число импульсов



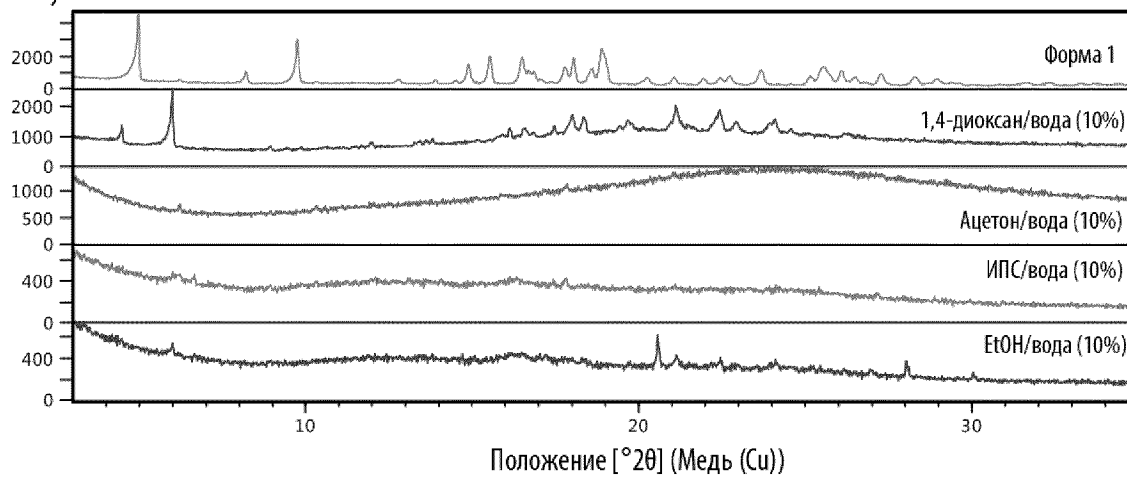
Фиг. 11А

Число импульсов



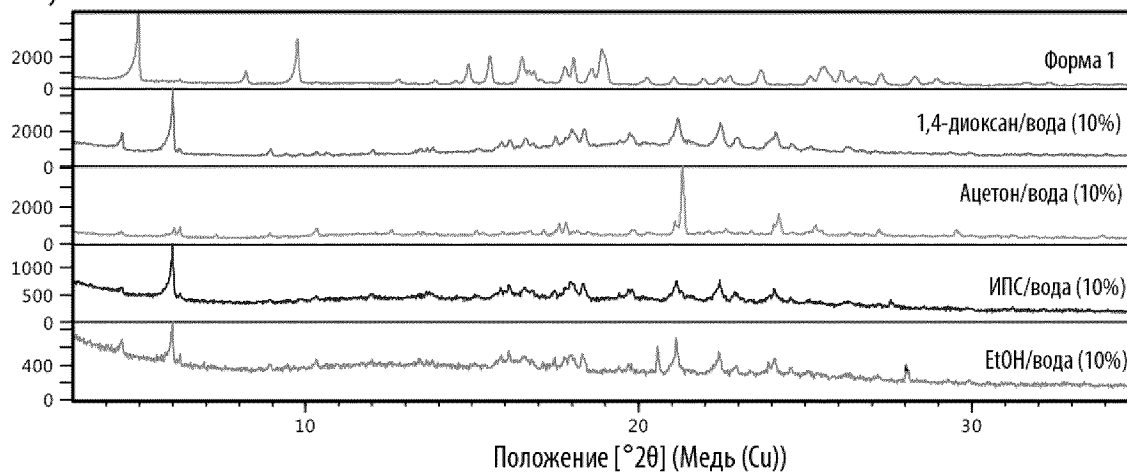
Фиг. 11В

Число импульсов



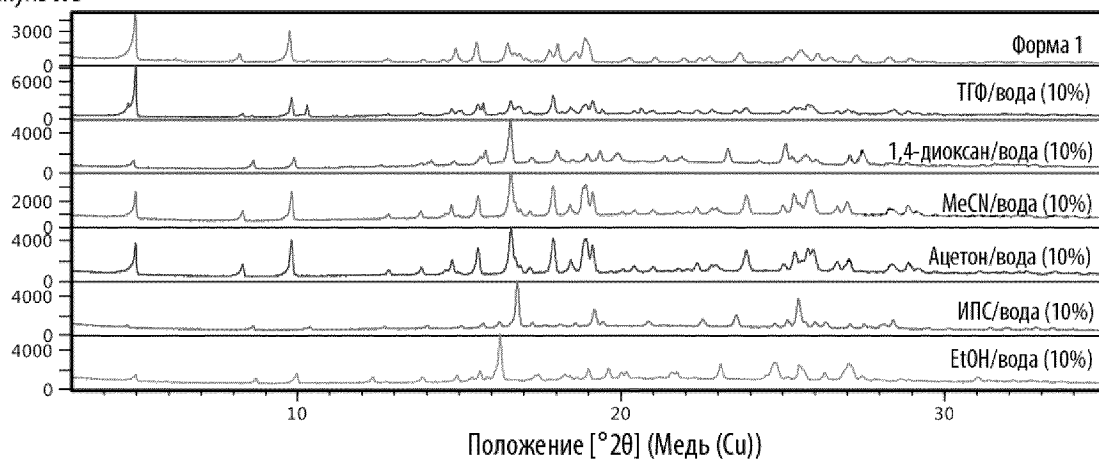
Фиг. 12А

Число импульсов



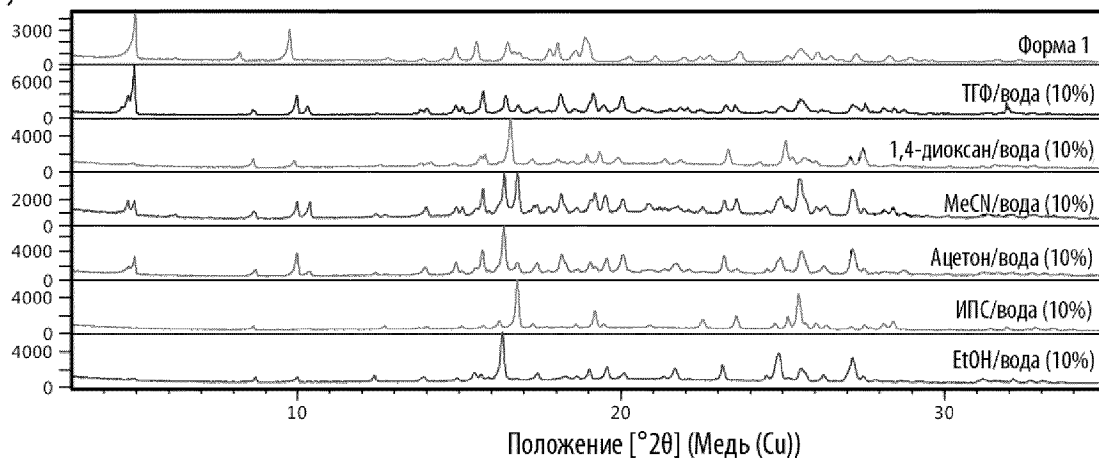
Фиг. 12В

Число импульсов



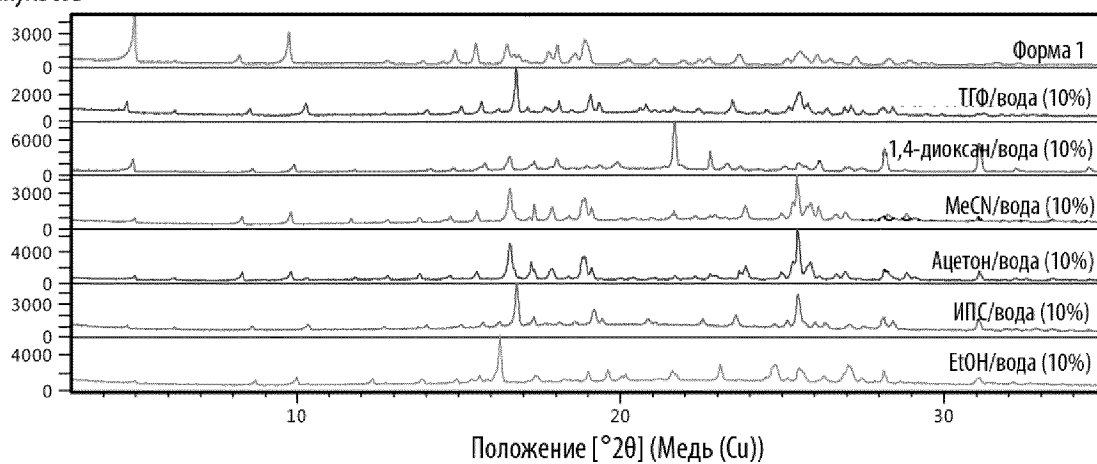
Фиг. 13А

Число импульсов



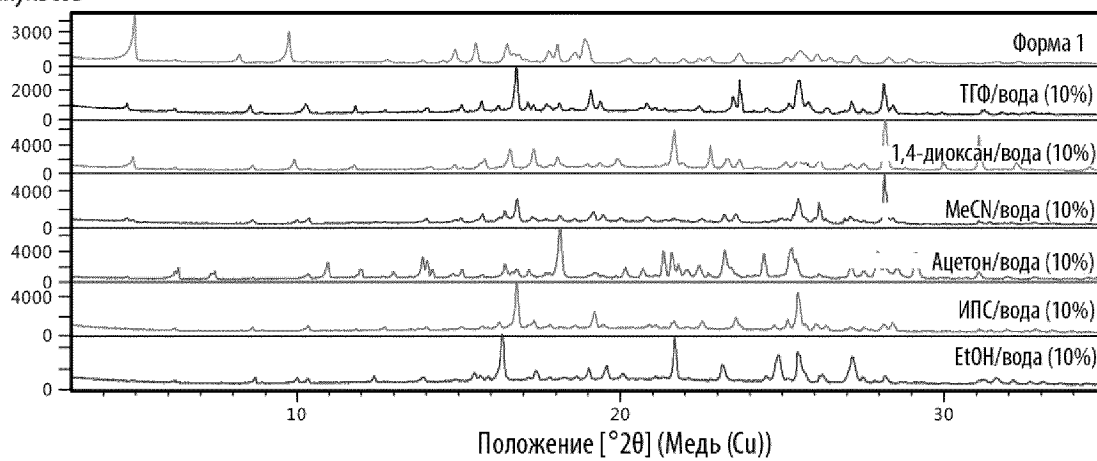
Фиг. 13В

Число импульсов



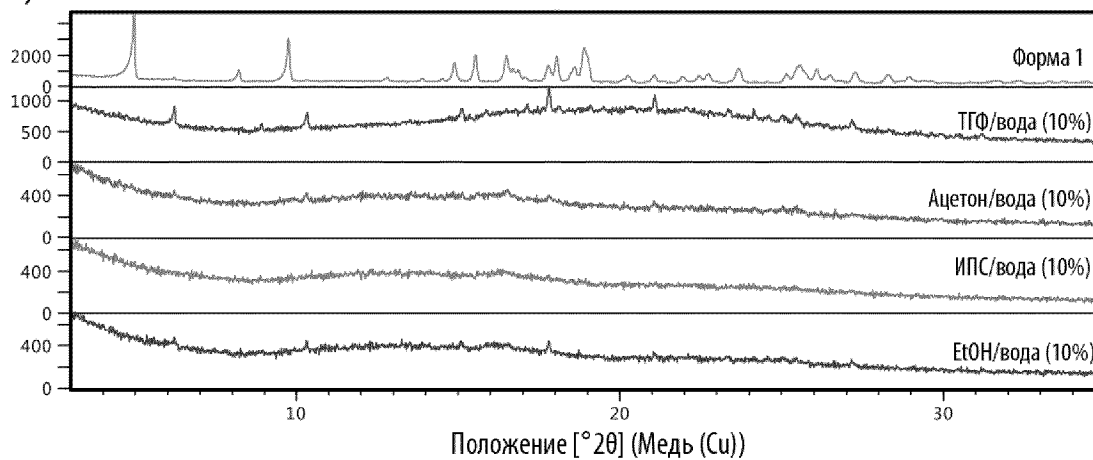
Фиг. 14А

Число импульсов



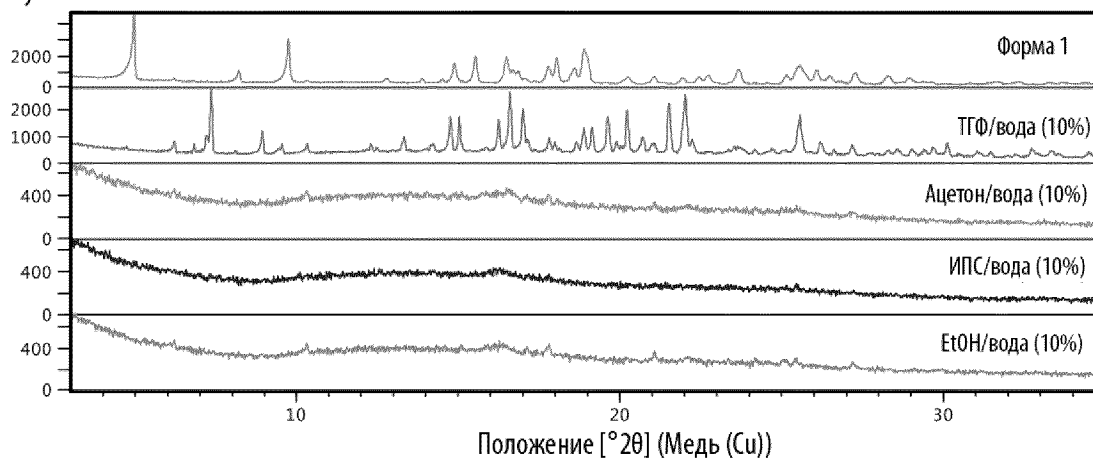
Фиг. 14В

Число импульсов



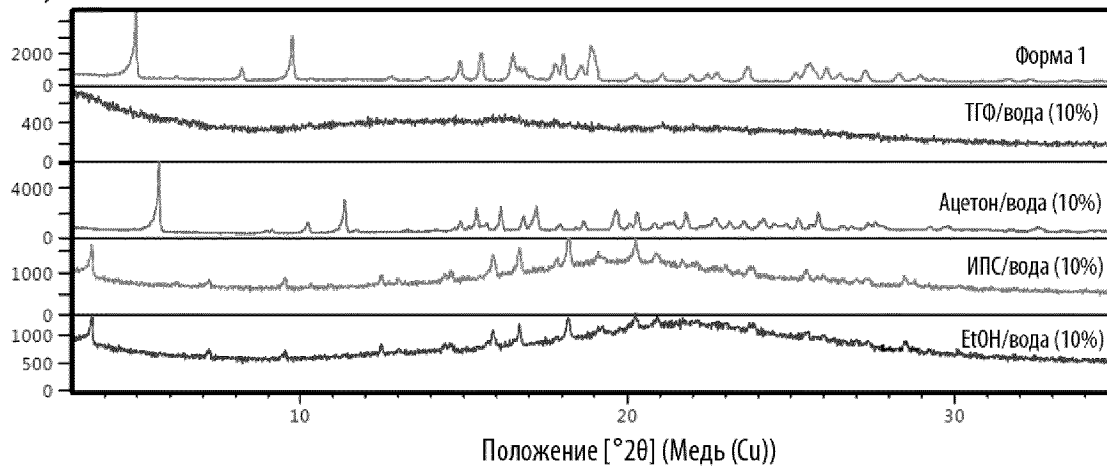
Фиг. 15А

Число импульсов



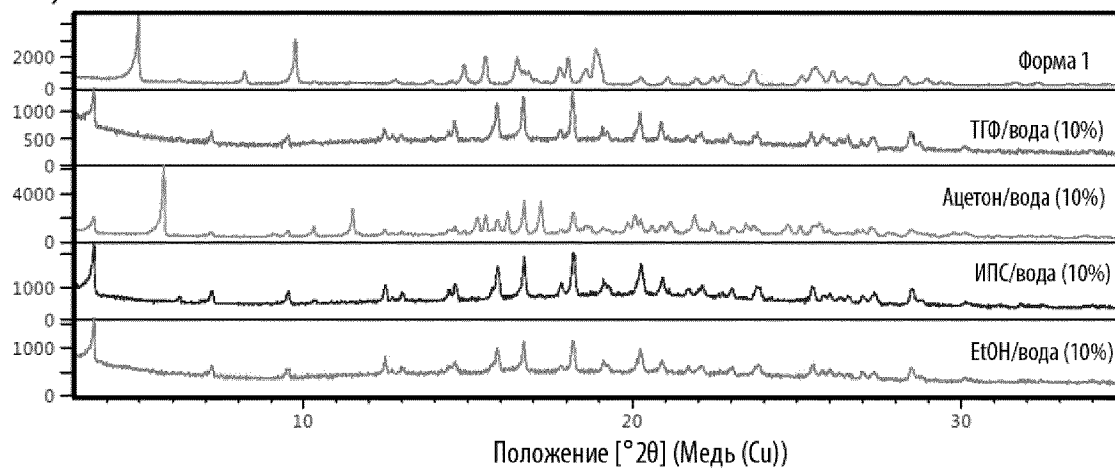
Фиг. 15В

Число импульсов



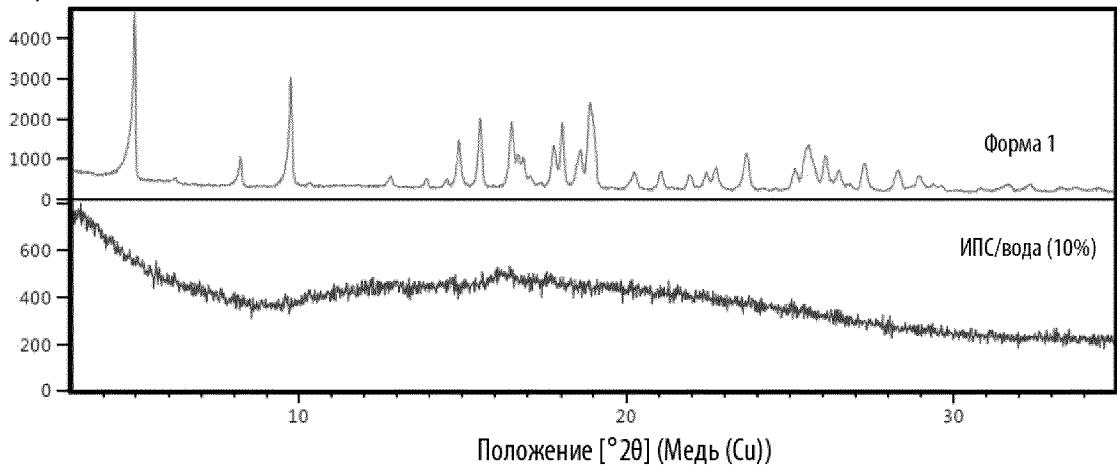
Фиг. 16А

Число импульсов



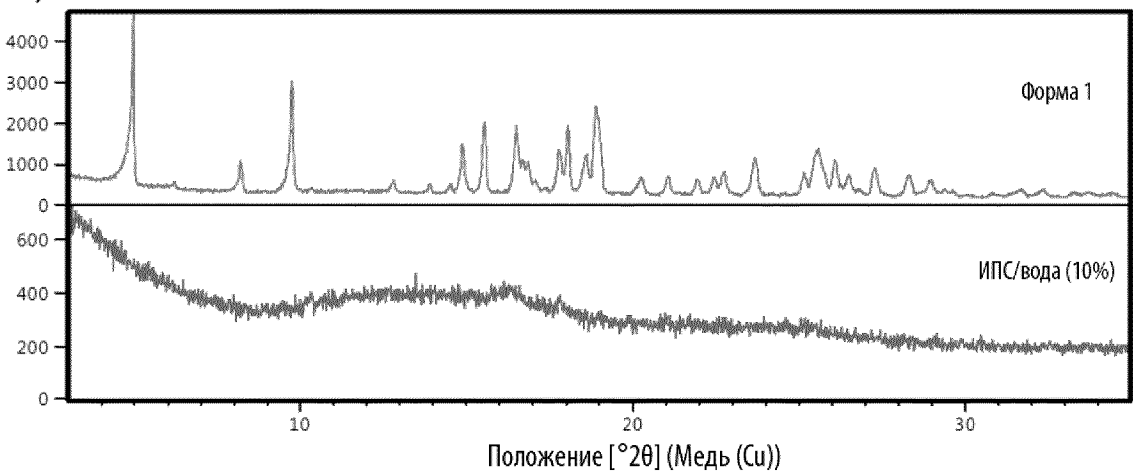
Фиг. 16В

Число импульсов



Фиг. 17А

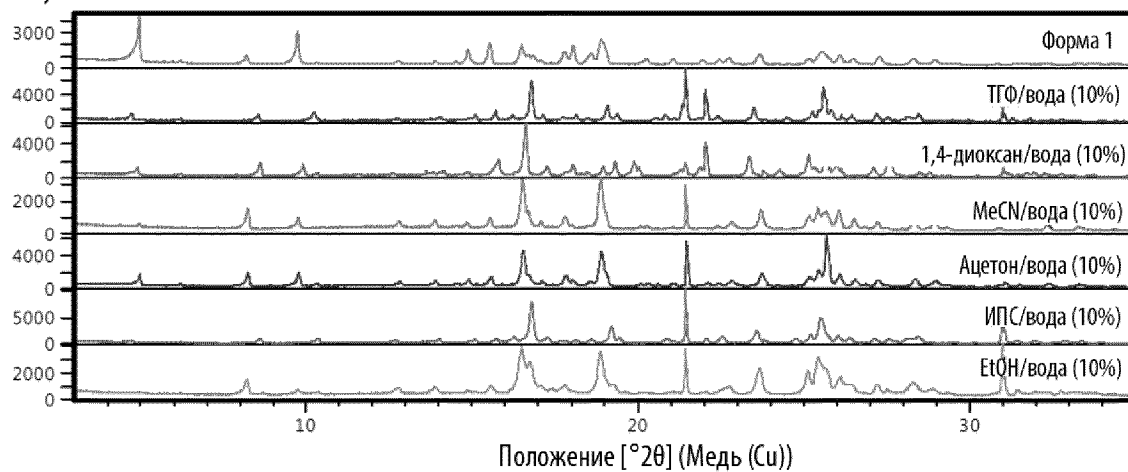
Число импульсов



Фиг. 17В

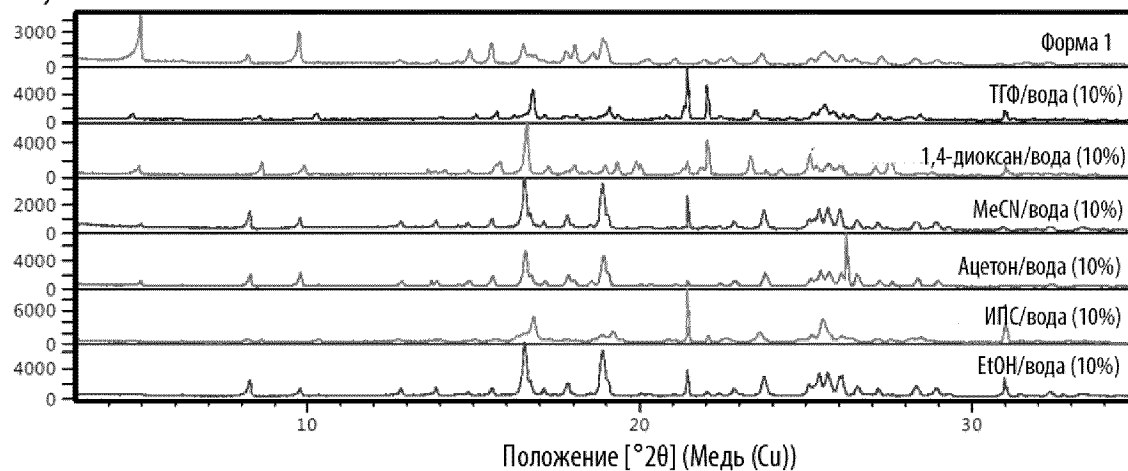
28/55

Число импульсов



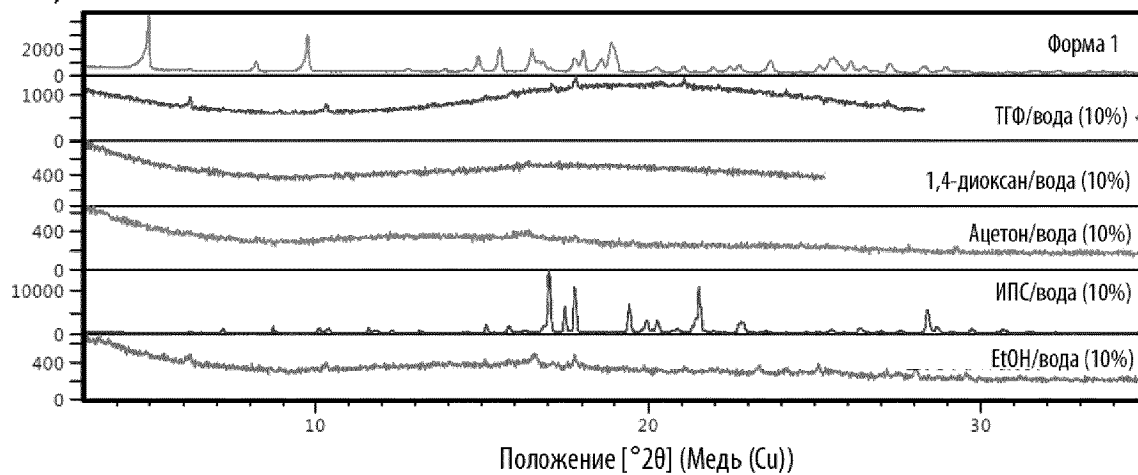
Фиг. 18А

Число импульсов



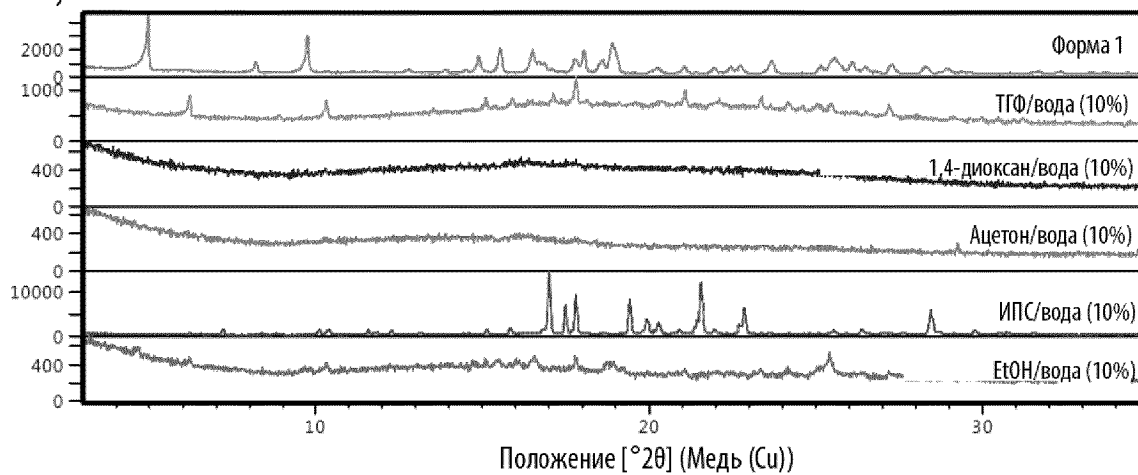
Фиг. 18В

Число импульсов



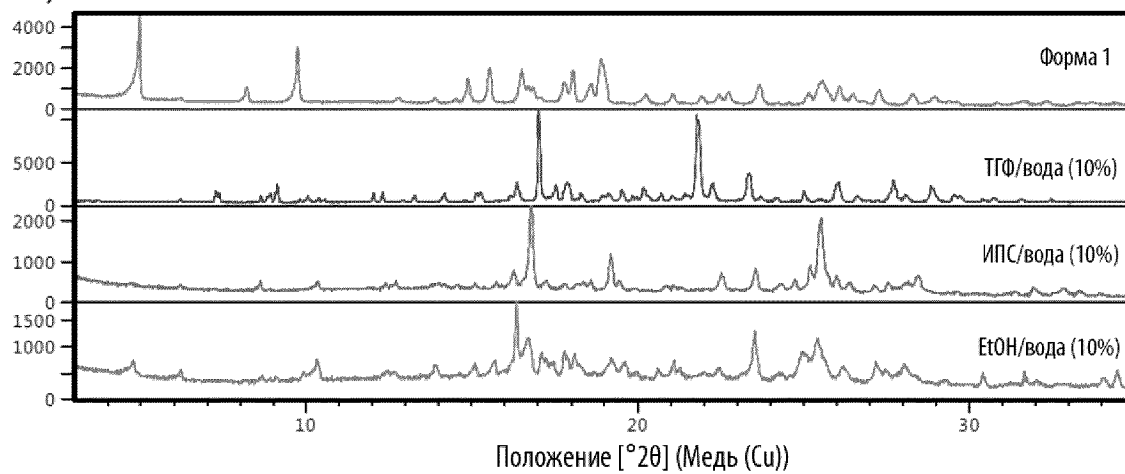
Фиг. 19А

Число импульсов



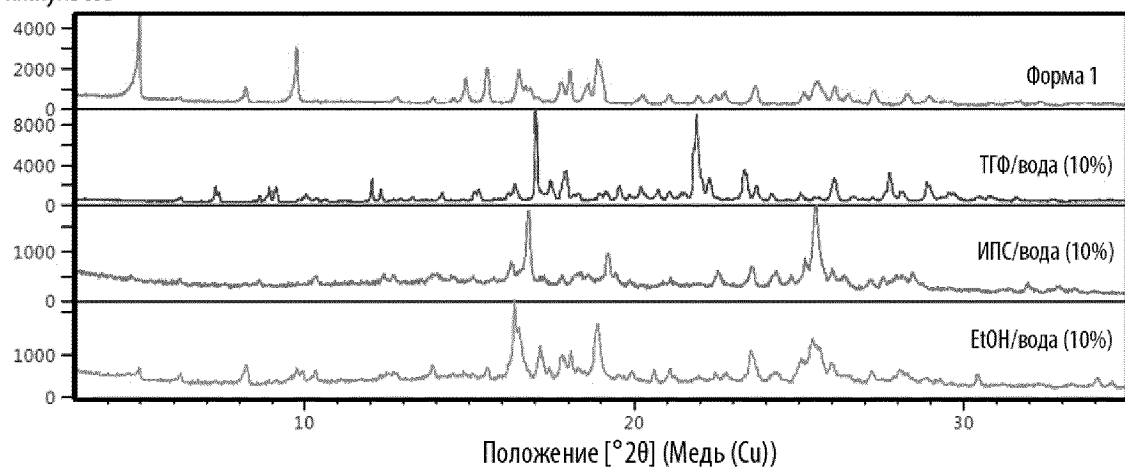
Фиг. 19В

Число импульсов

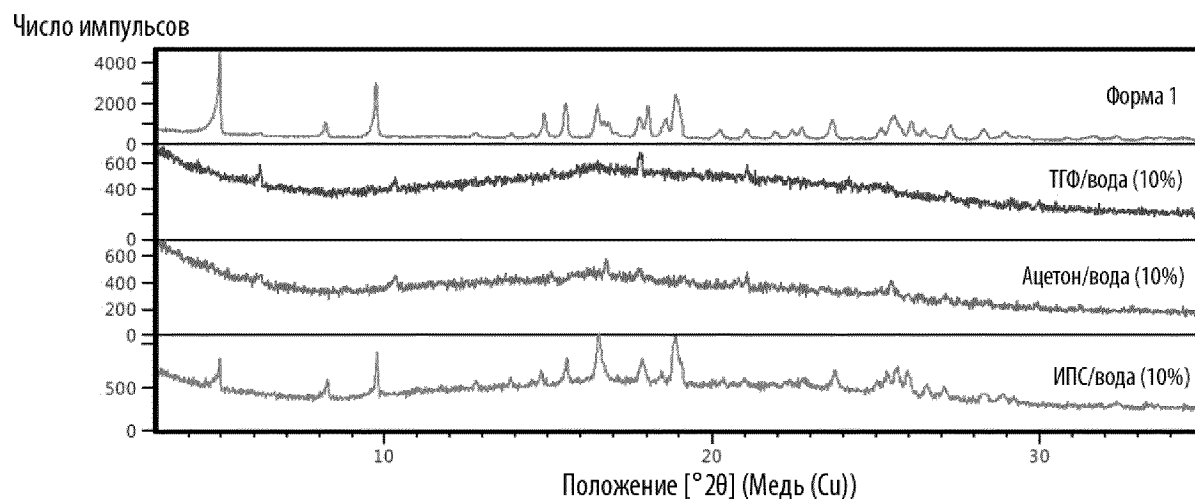


Фиг. 20А

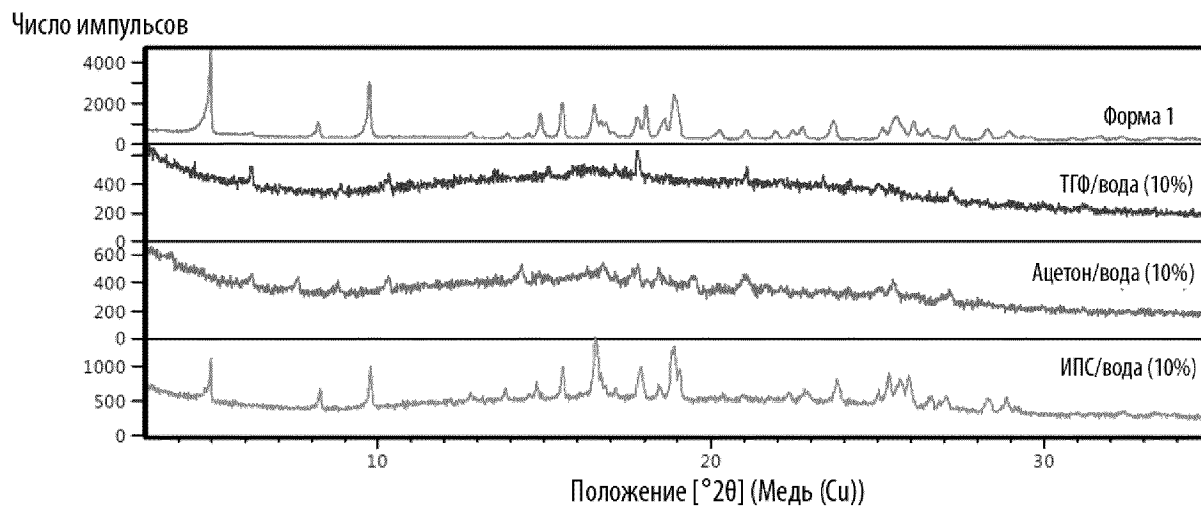
Число импульсов



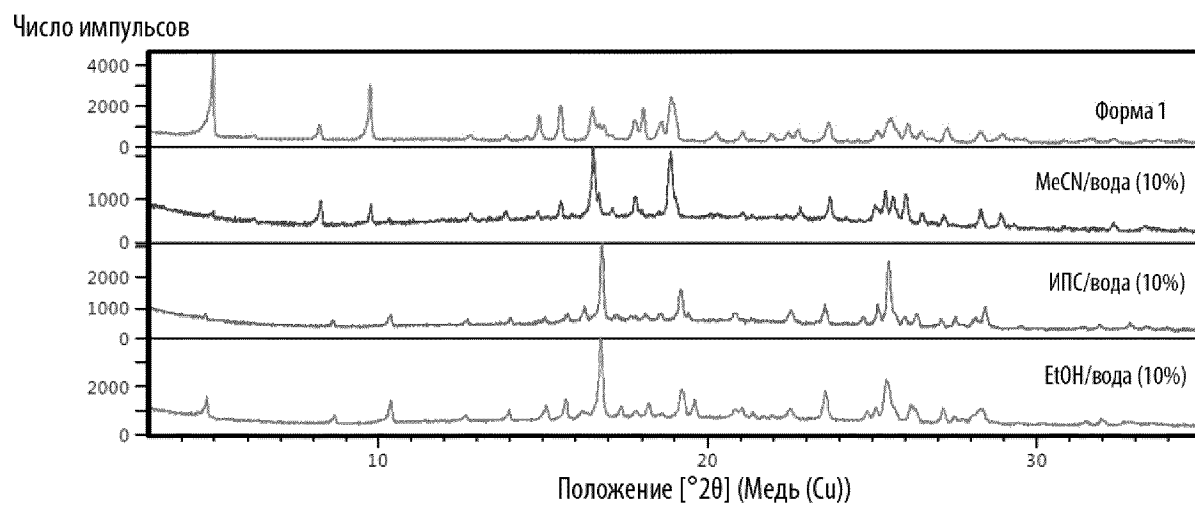
Фиг. 20В



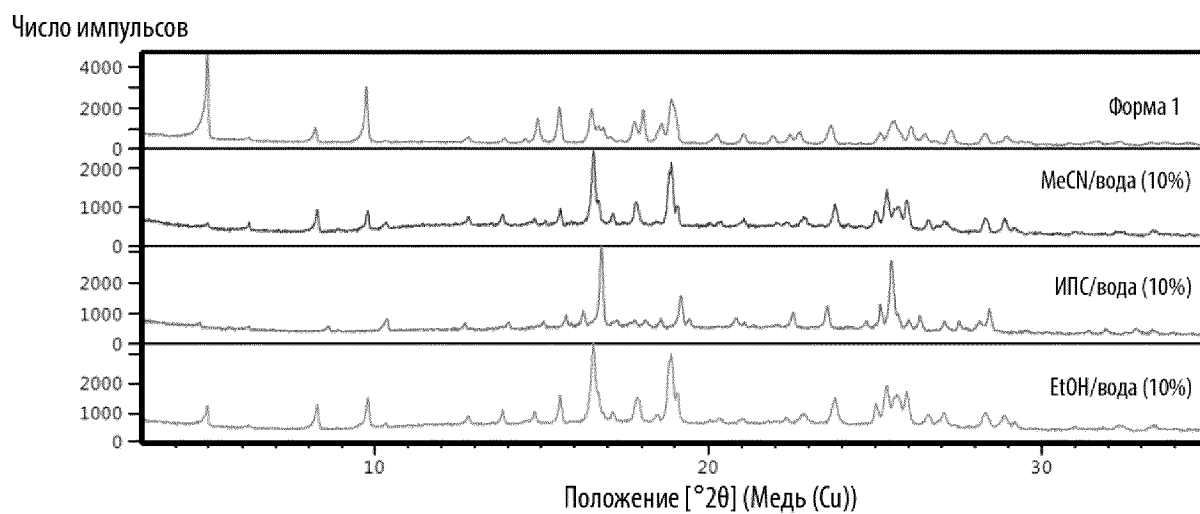
Фиг. 21А



Фиг. 21В

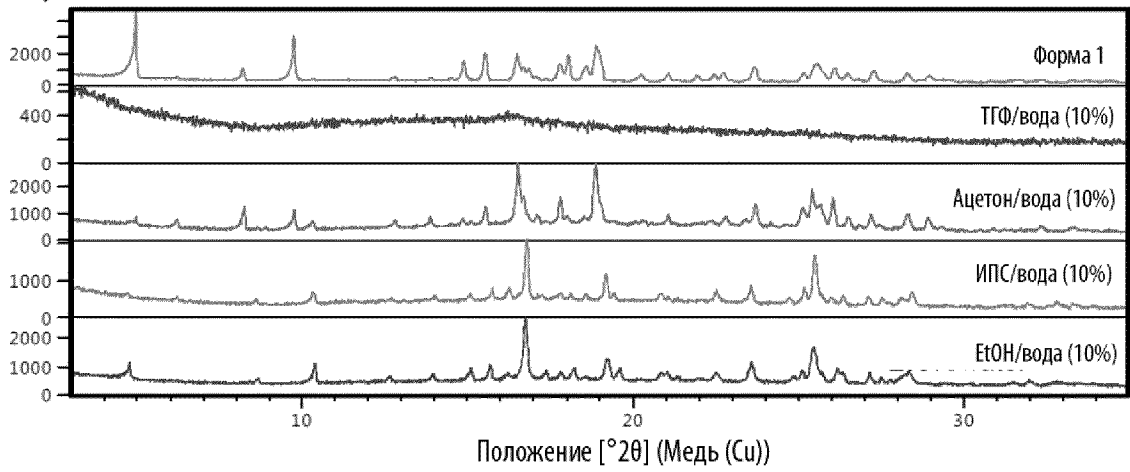


Фиг. 22А



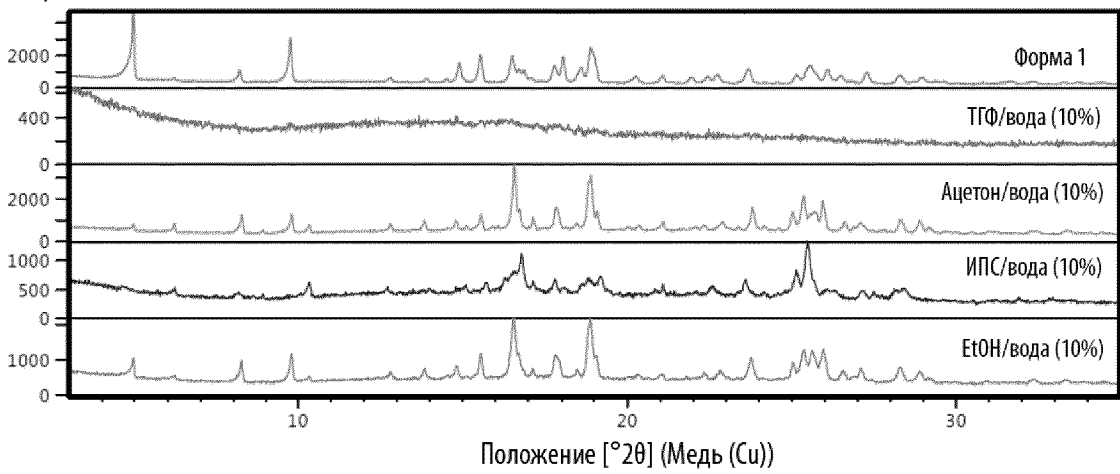
Фиг. 22В

Число импульсов



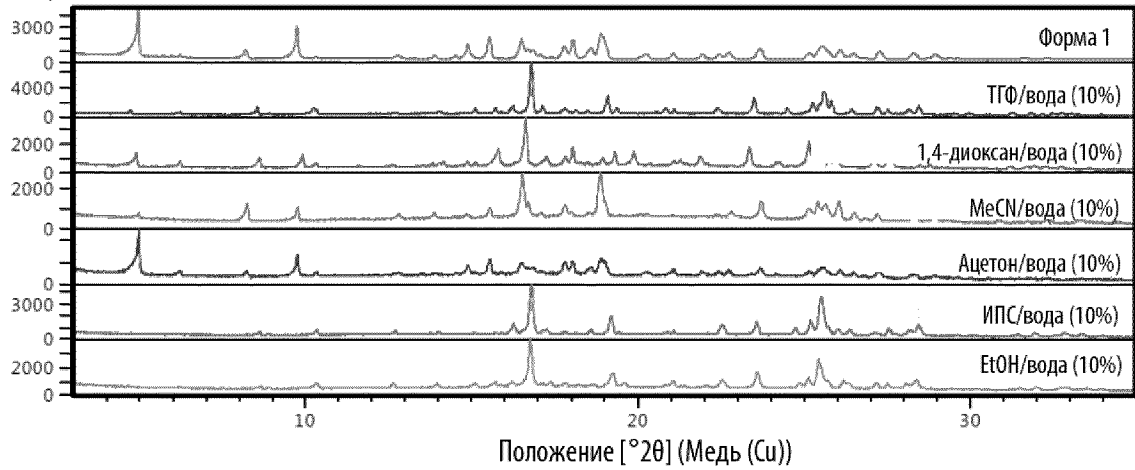
Фиг. 23А

Число импульсов



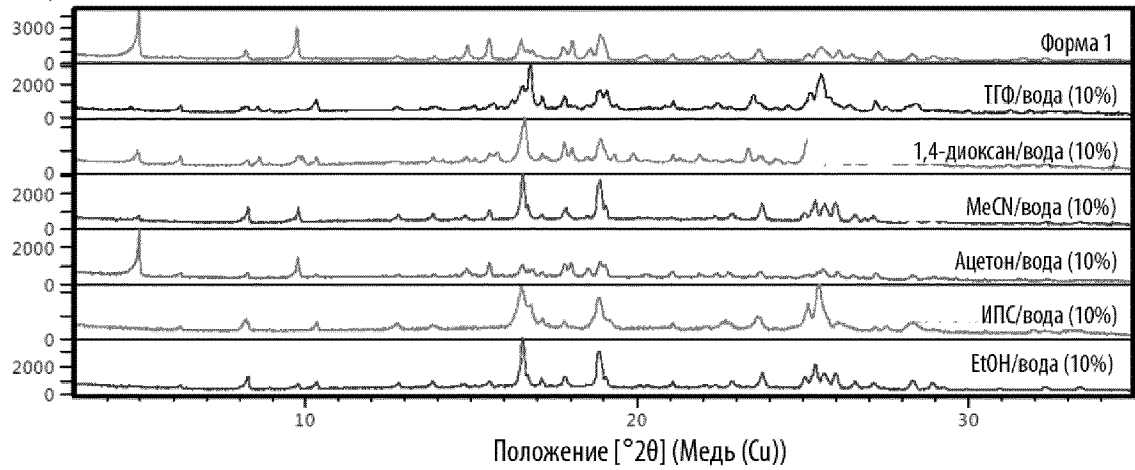
Фиг. 23В

Число импульсов



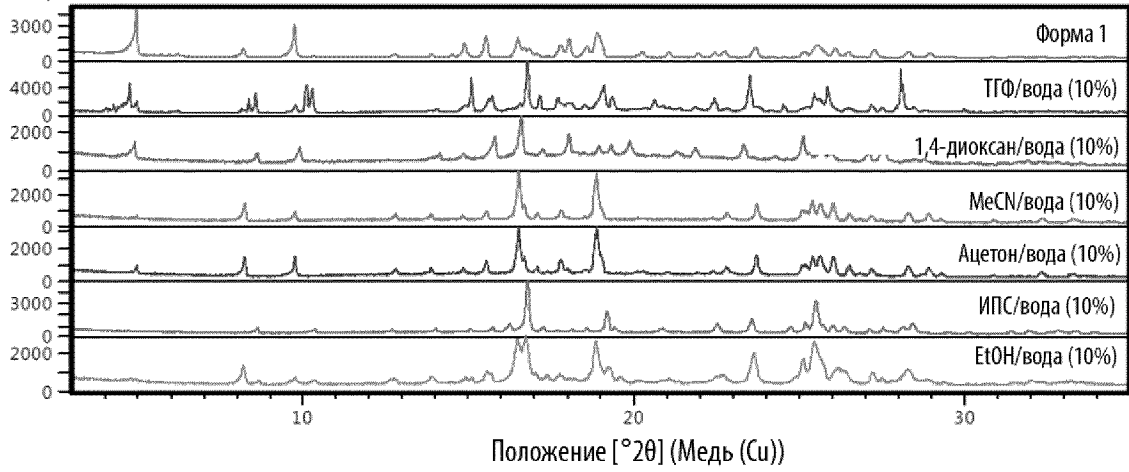
Фиг. 24А

Число импульсов



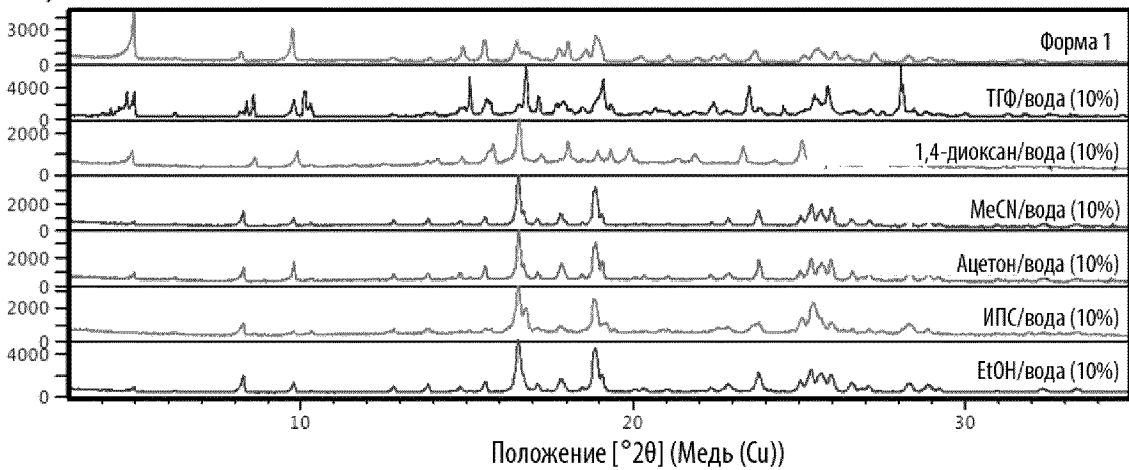
Фиг. 24В

Число импульсов



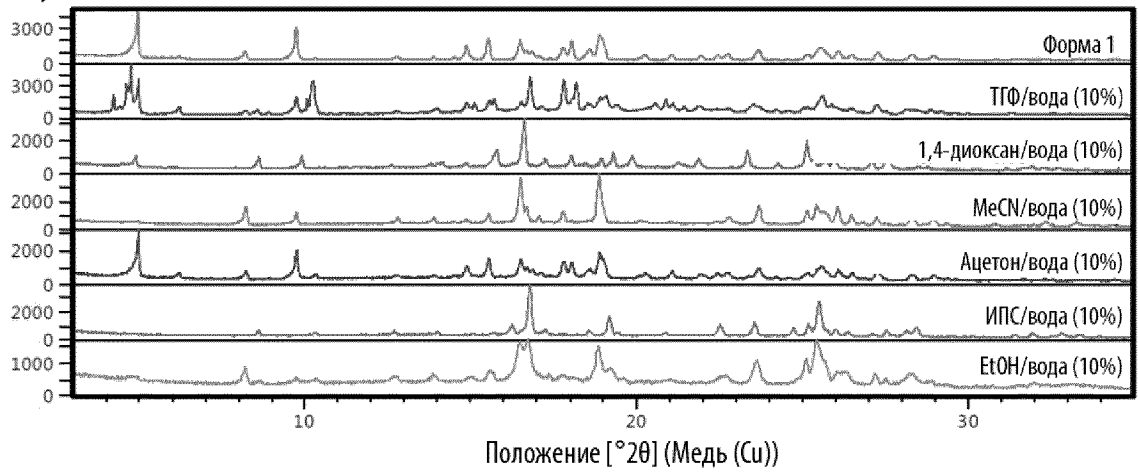
Фиг. 25А

Число импульсов



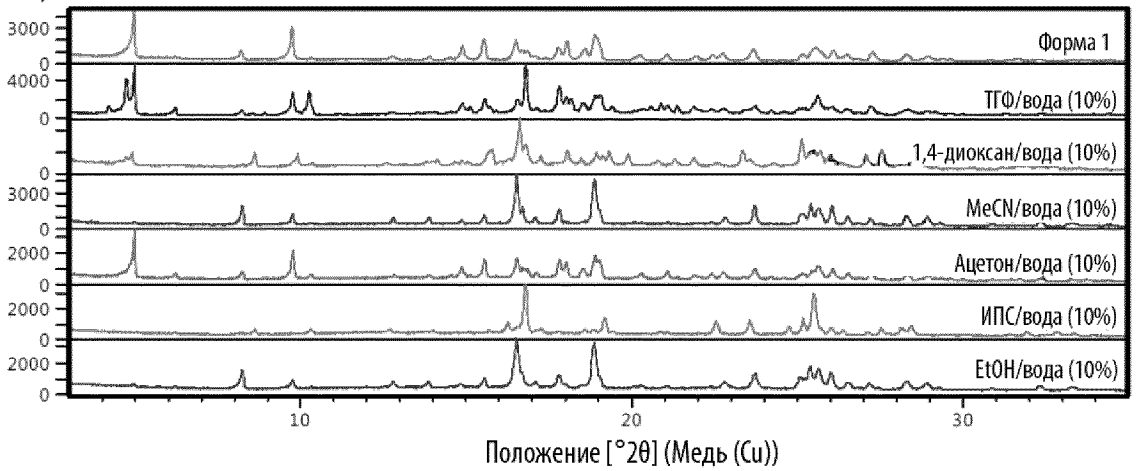
Фиг. 25В

Число импульсов



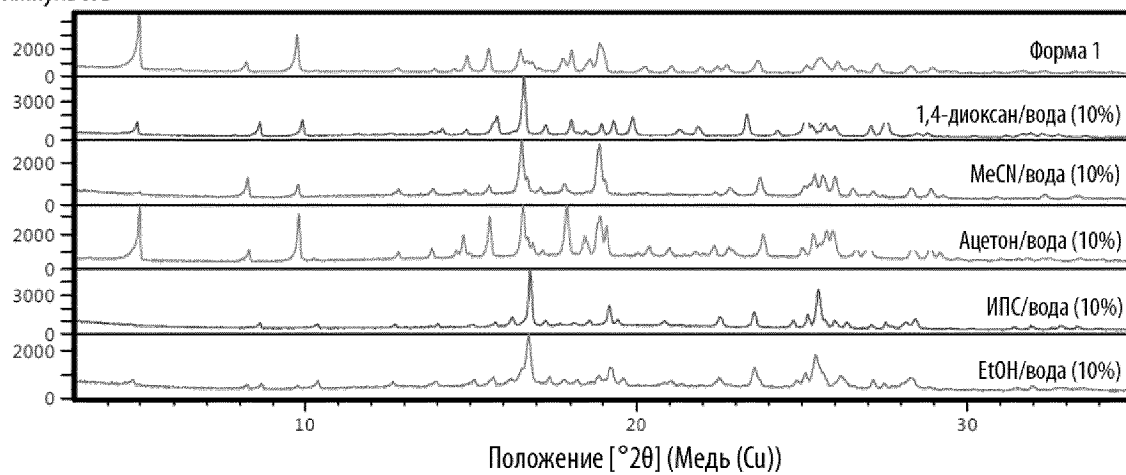
Фиг. 26А

Число импульсов



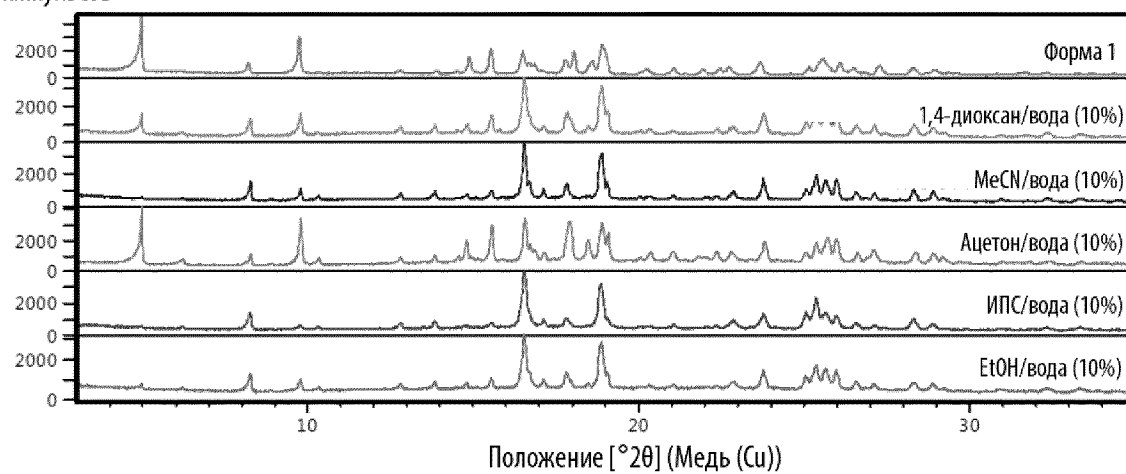
Фиг. 26В

Число импульсов



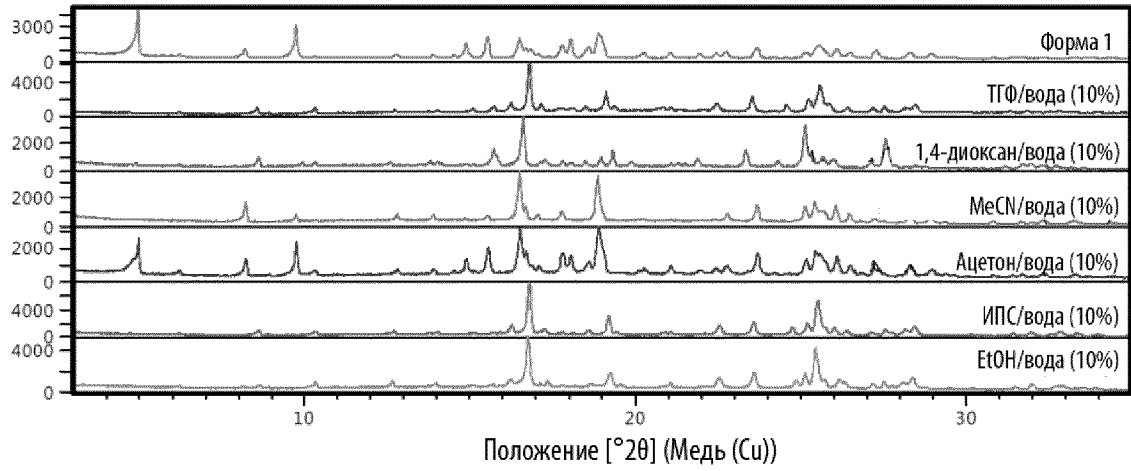
Фиг. 27А

Число импульсов



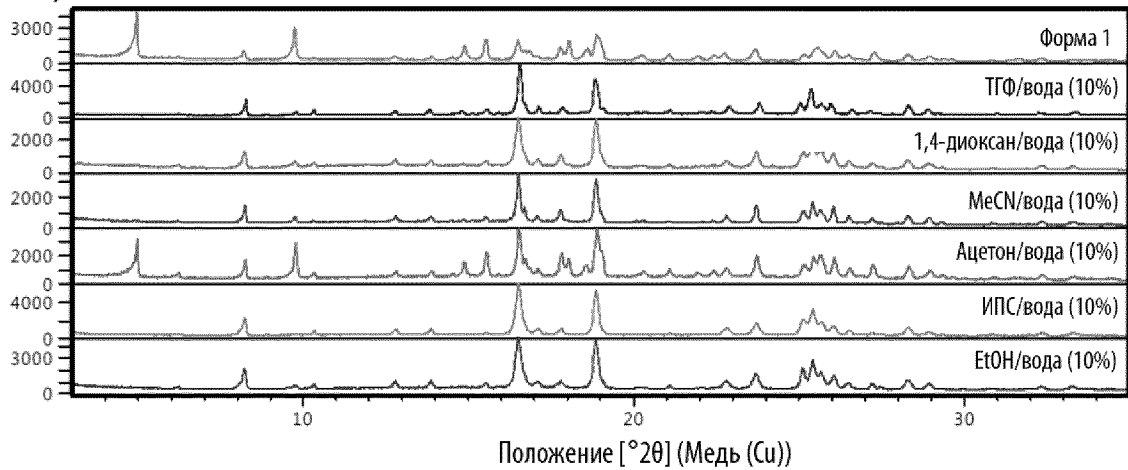
Фиг. 27В

Число импульсов



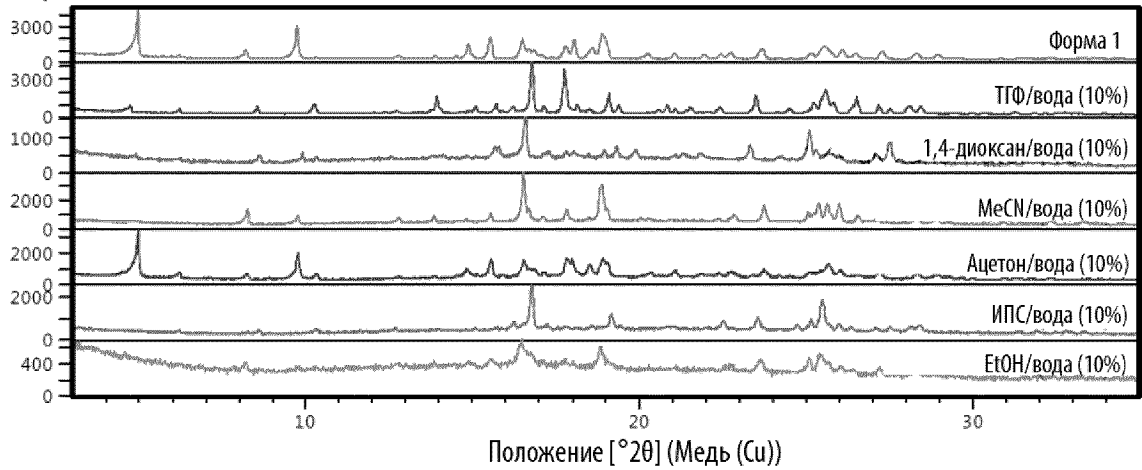
Фиг. 28А

Число импульсов



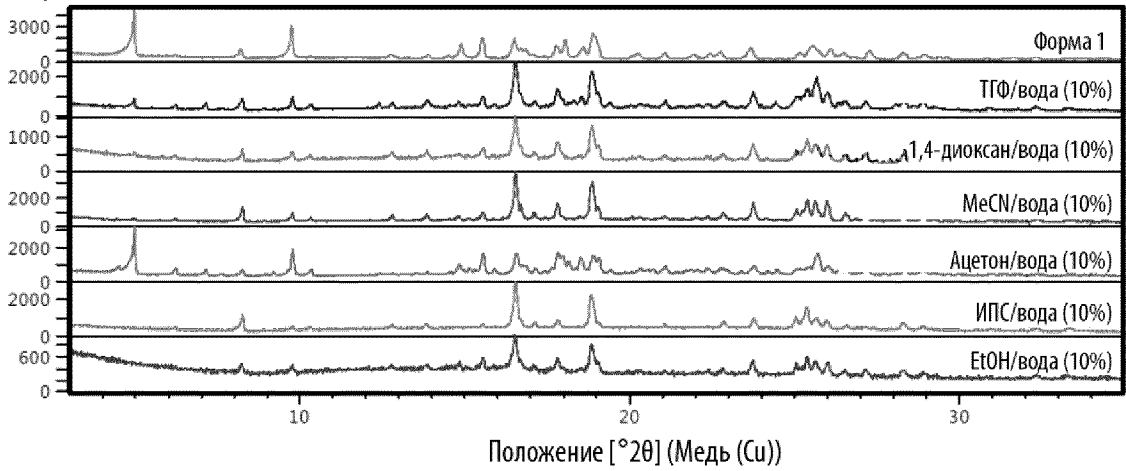
Фиг. 28В

Число импульсов



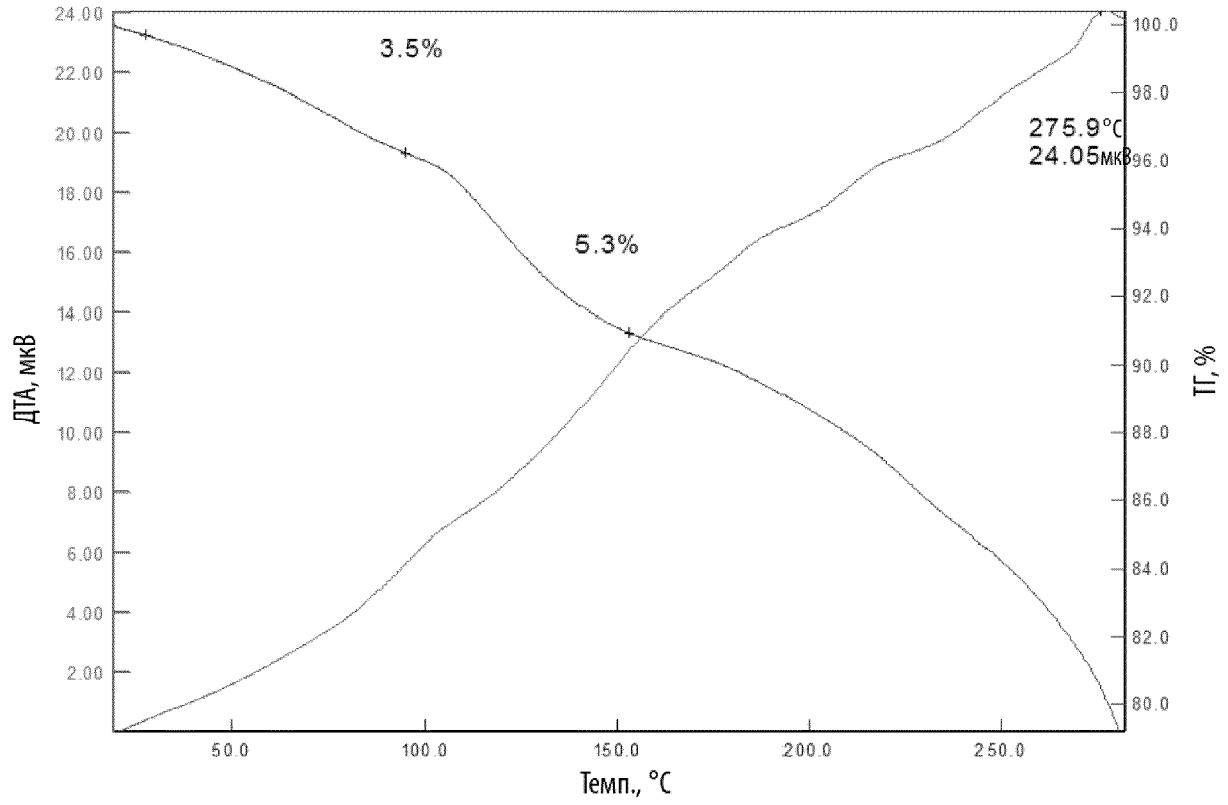
Фиг. 29А

Число импульсов

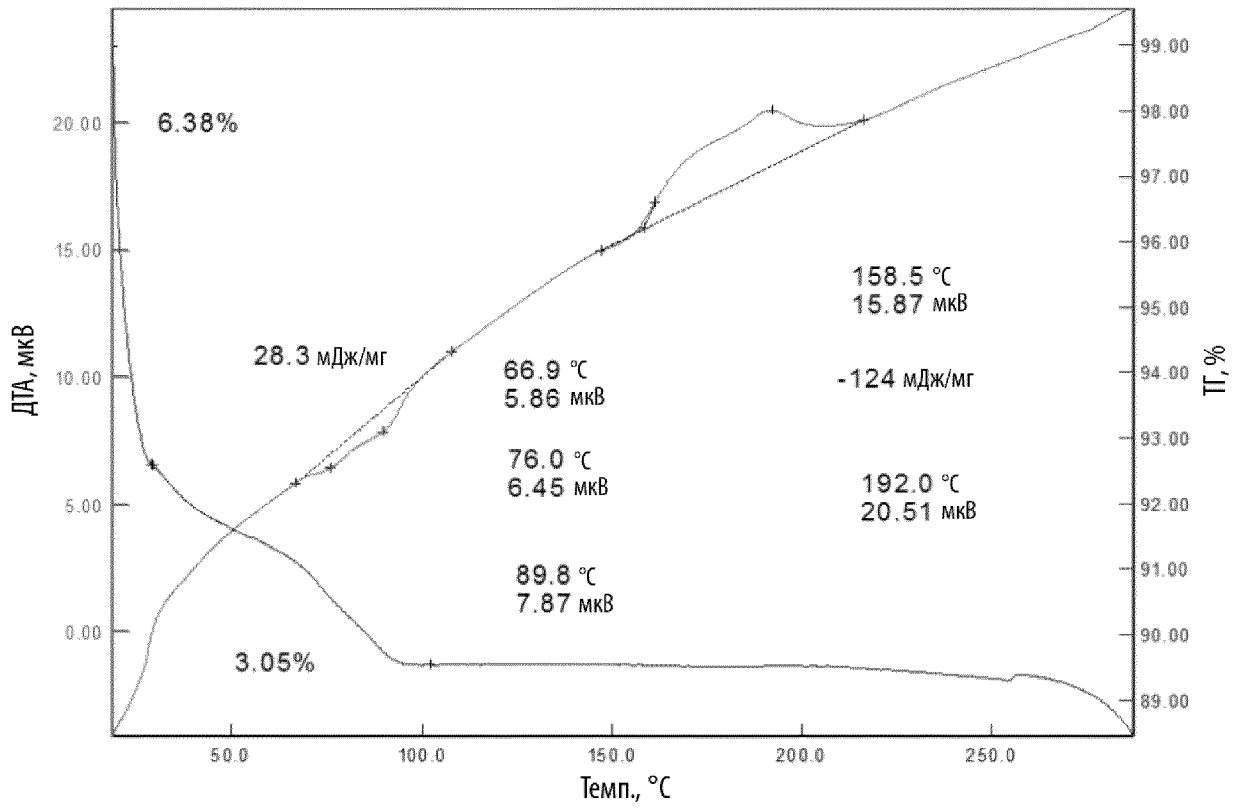


Фиг. 29В

40/55

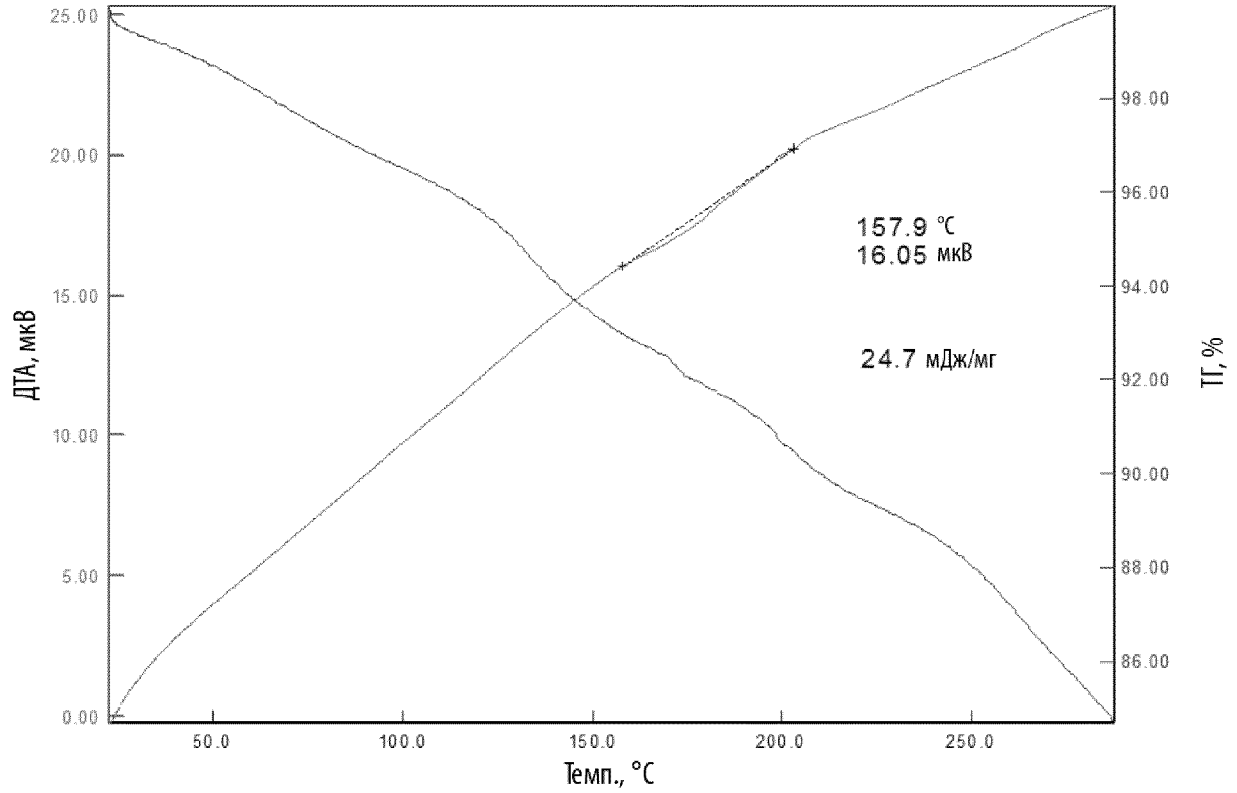


Фиг. 30

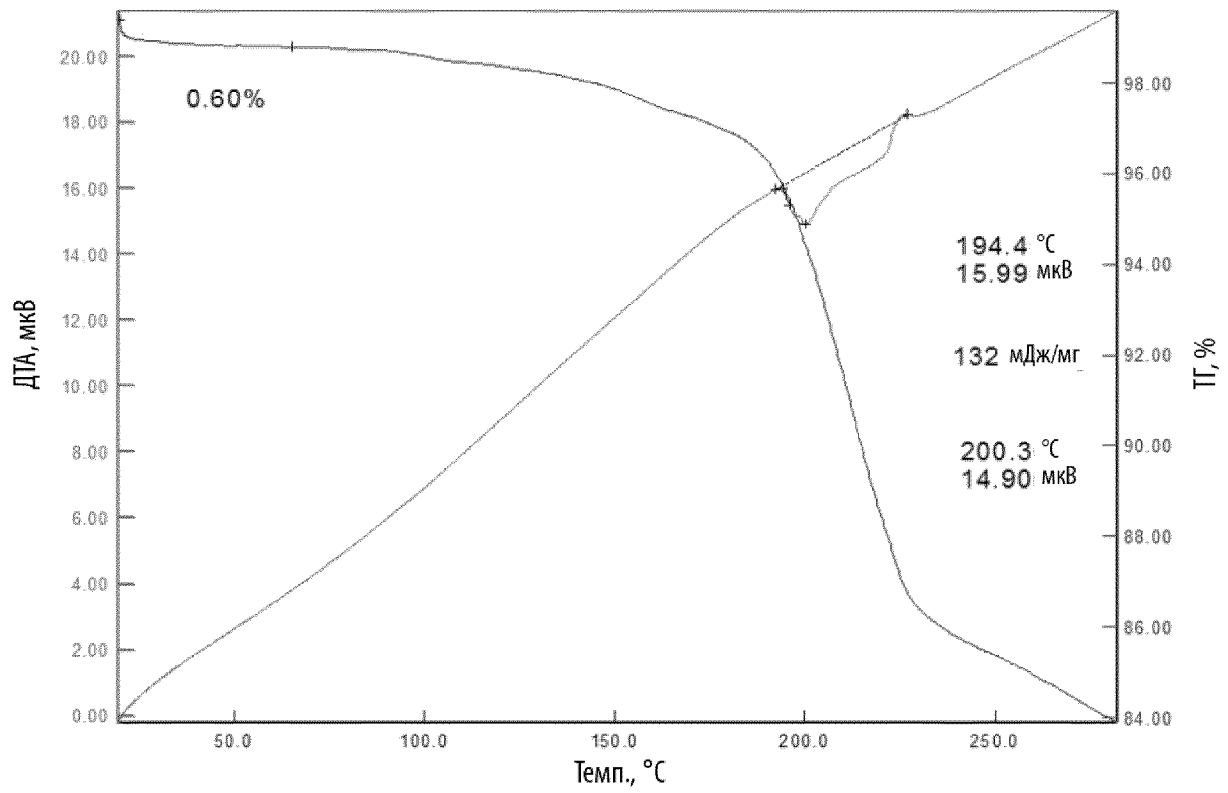


Фиг. 31

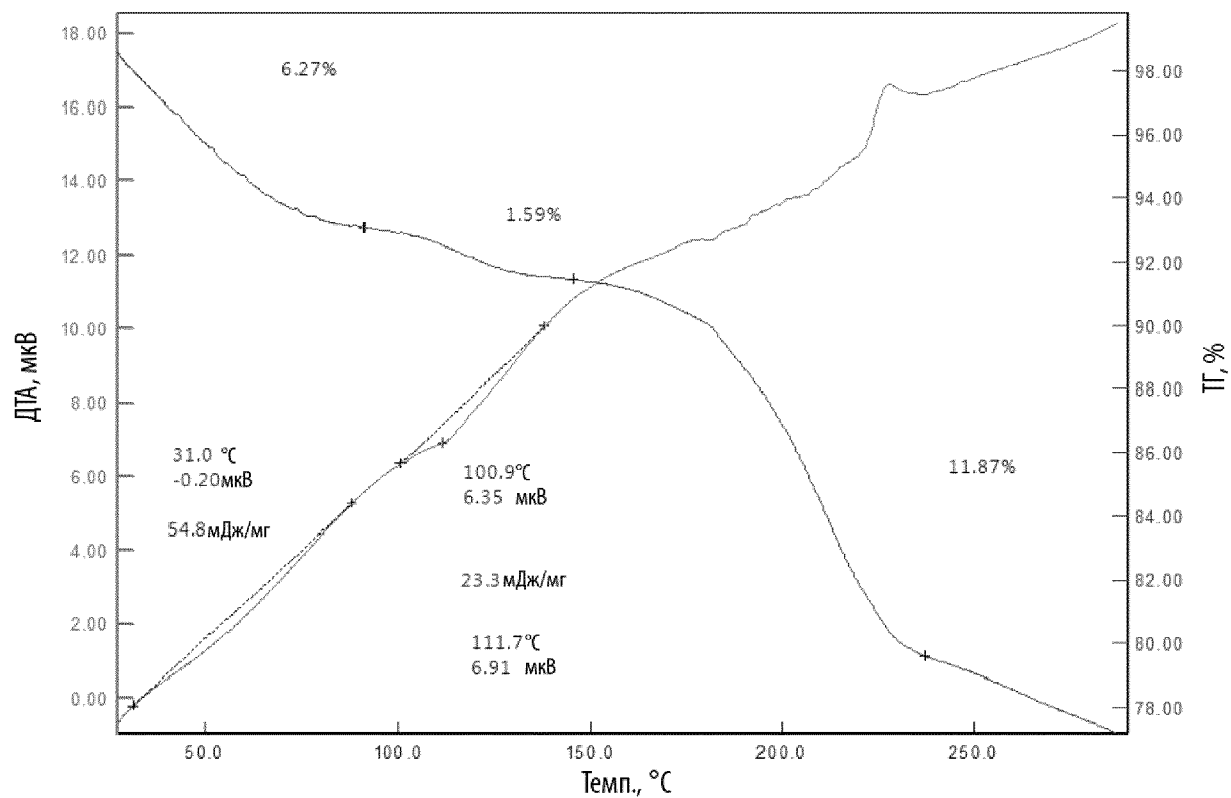
41/55



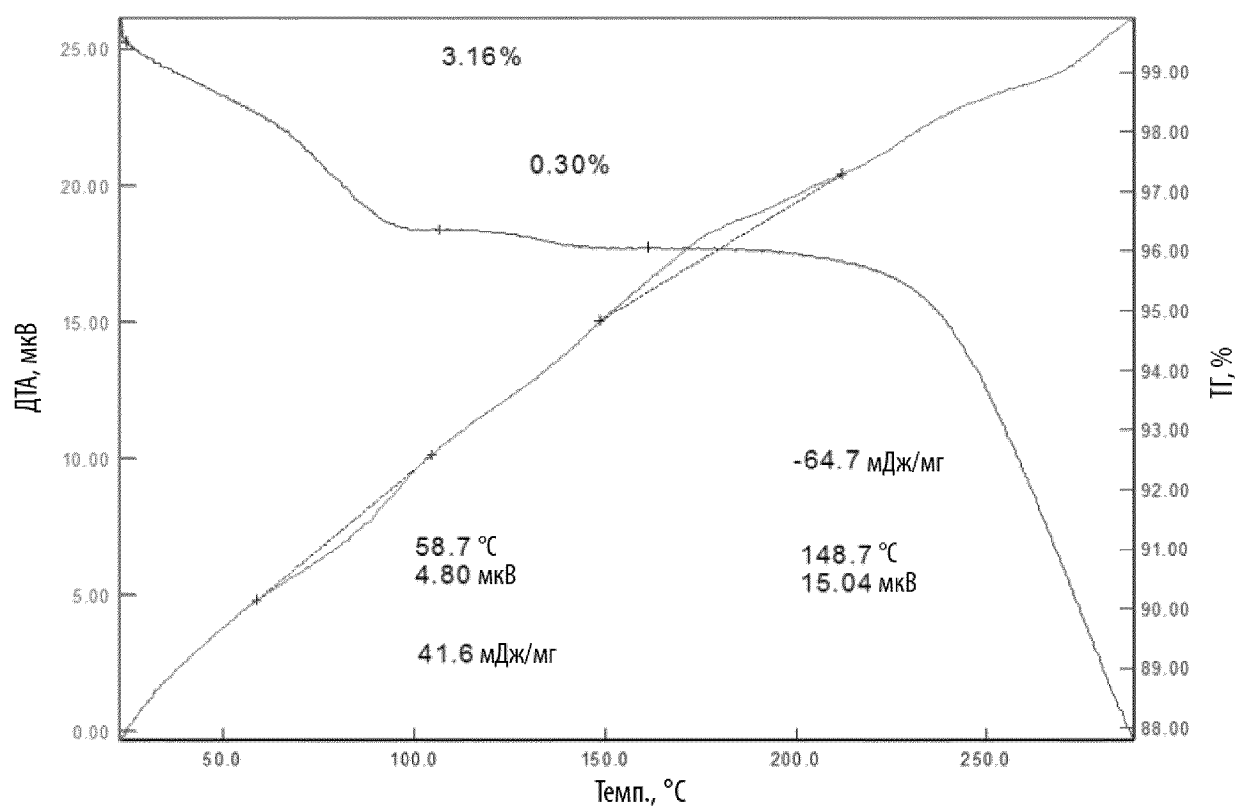
Фиг. 32



Фиг. 33

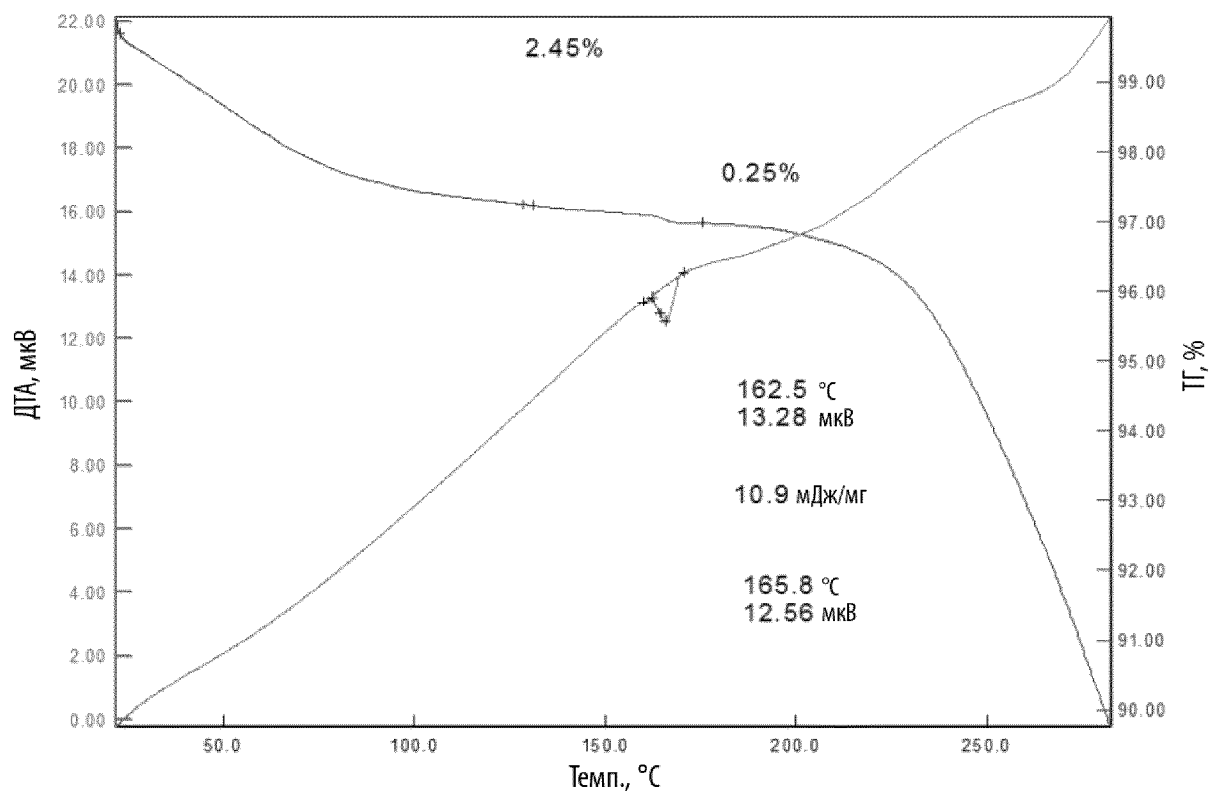


Фиг. 34

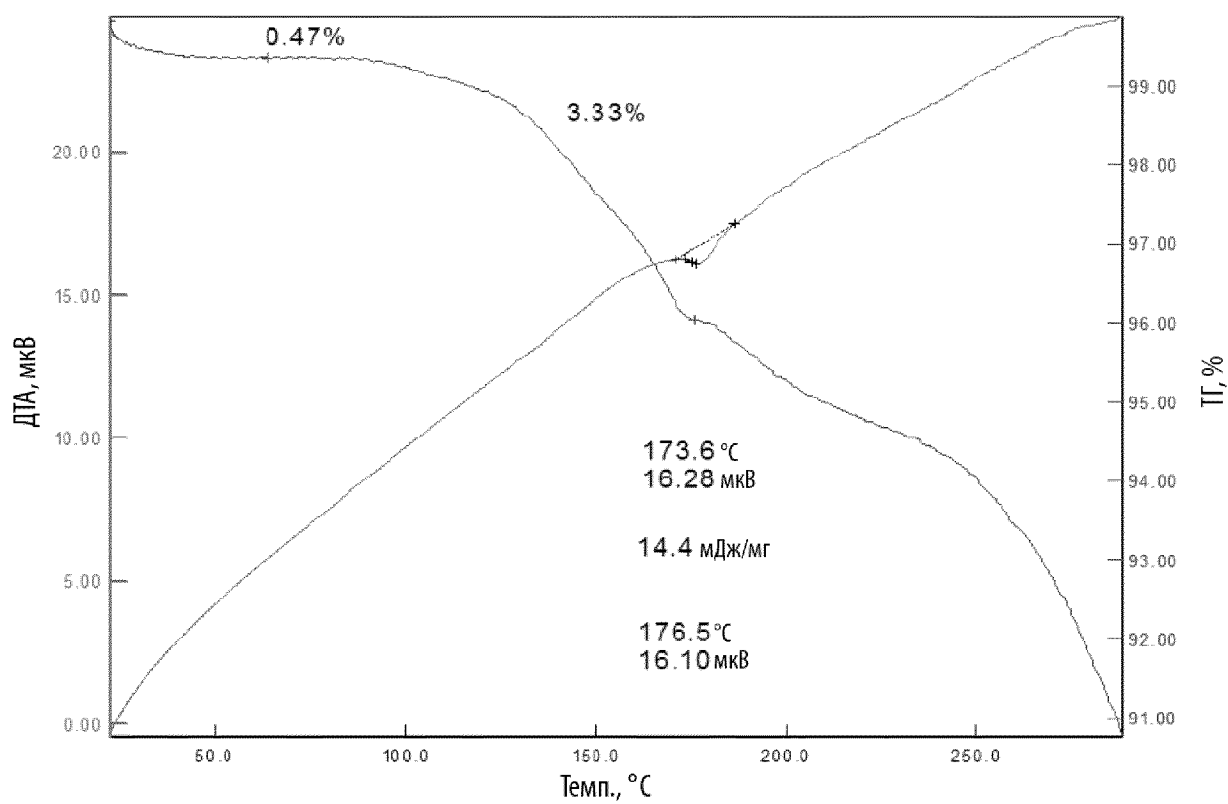


Фиг. 35

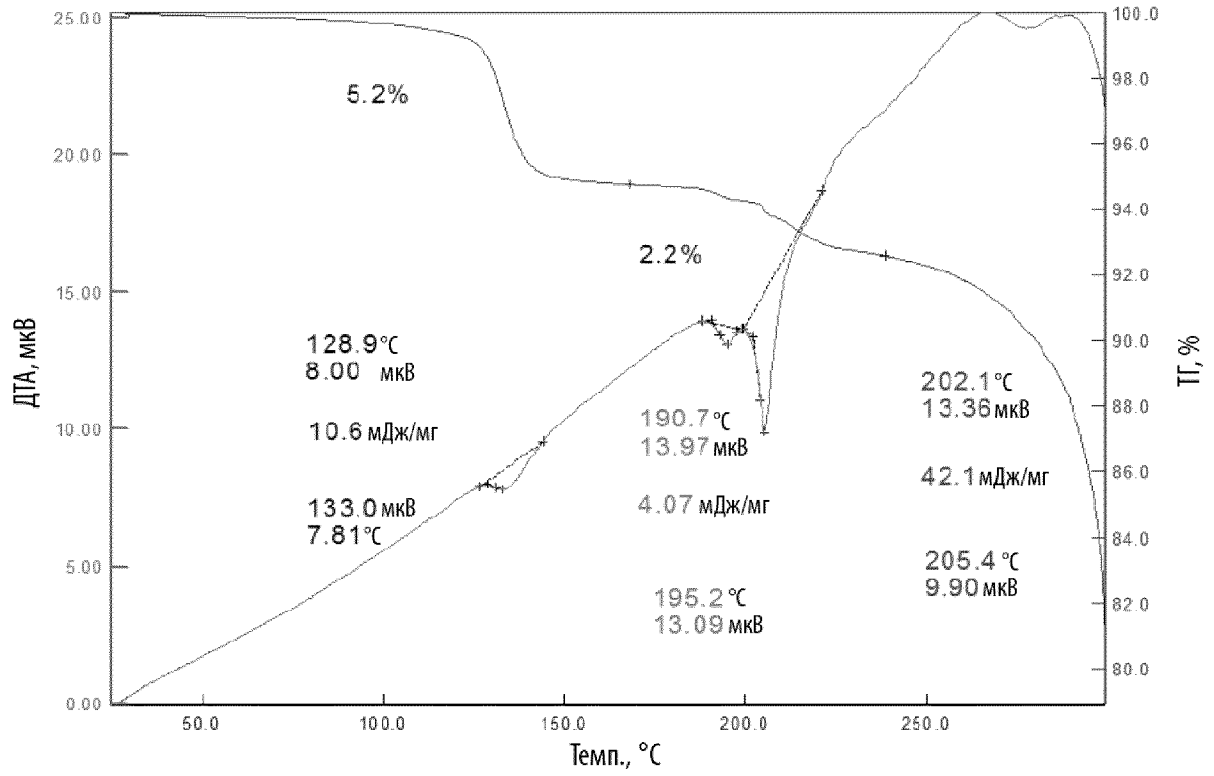
43/55



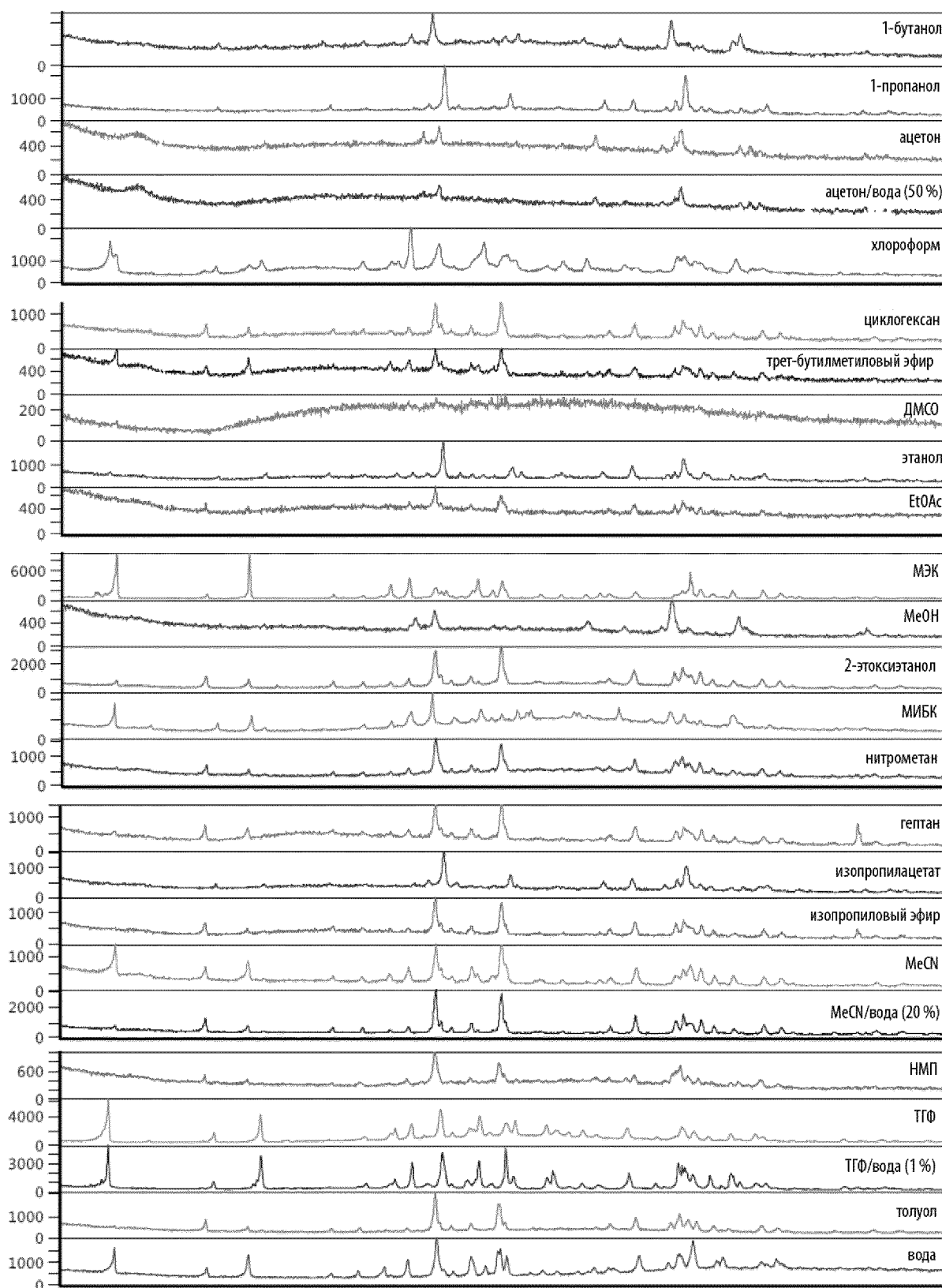
Фиг. 36



Фиг. 37

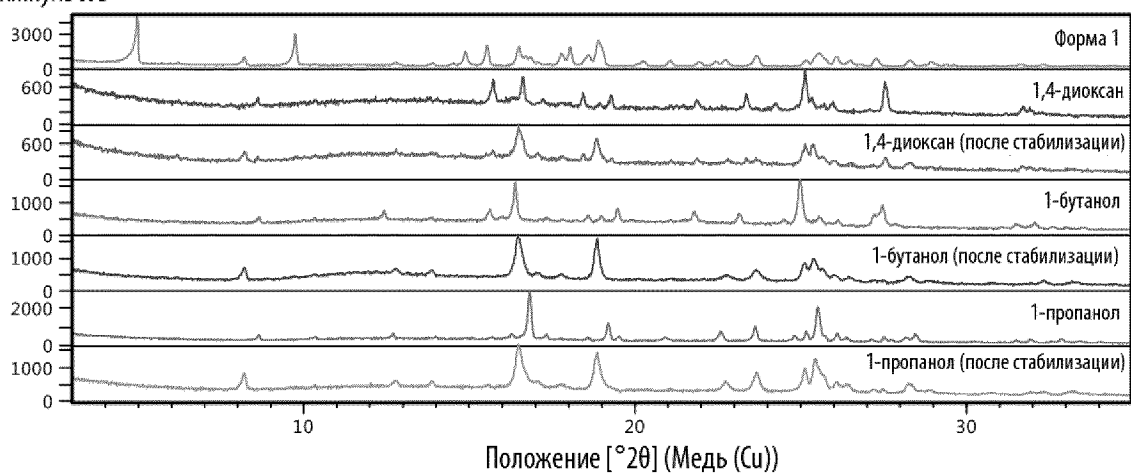


ФИГ. 38

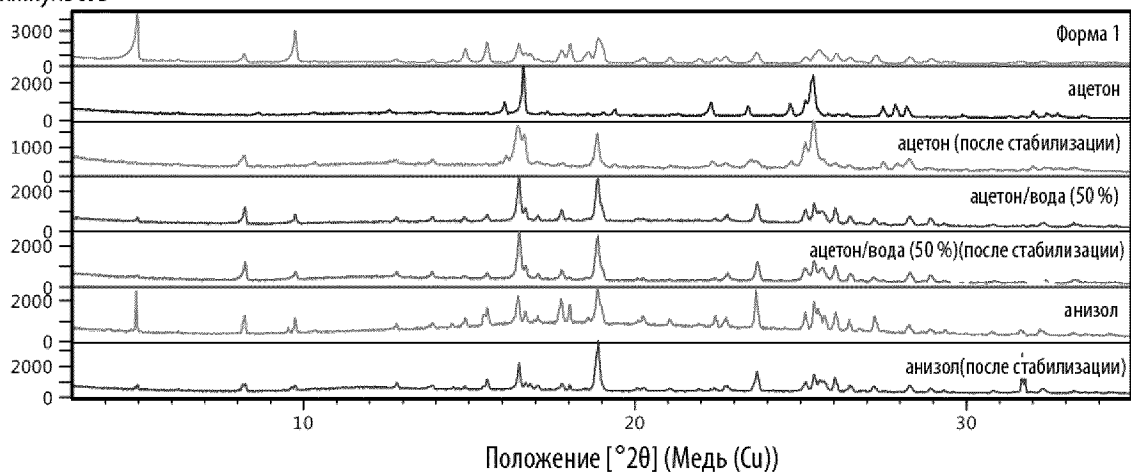


Фиг. 39

Число импульсов

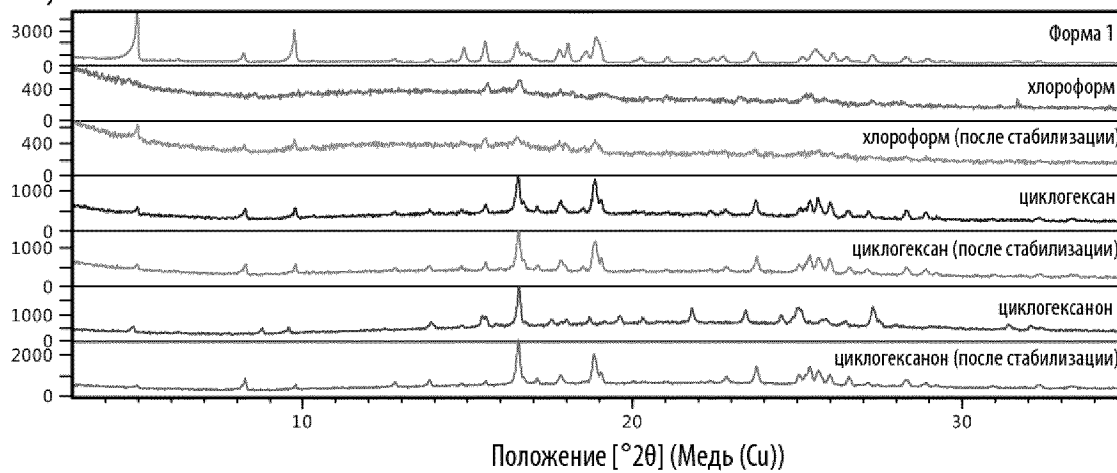


Число импульсов

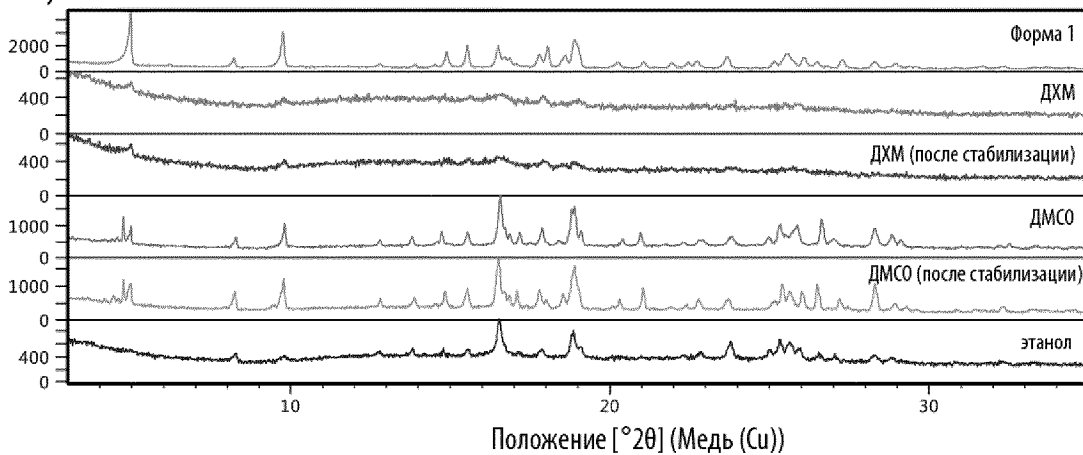


Фиг. 40А

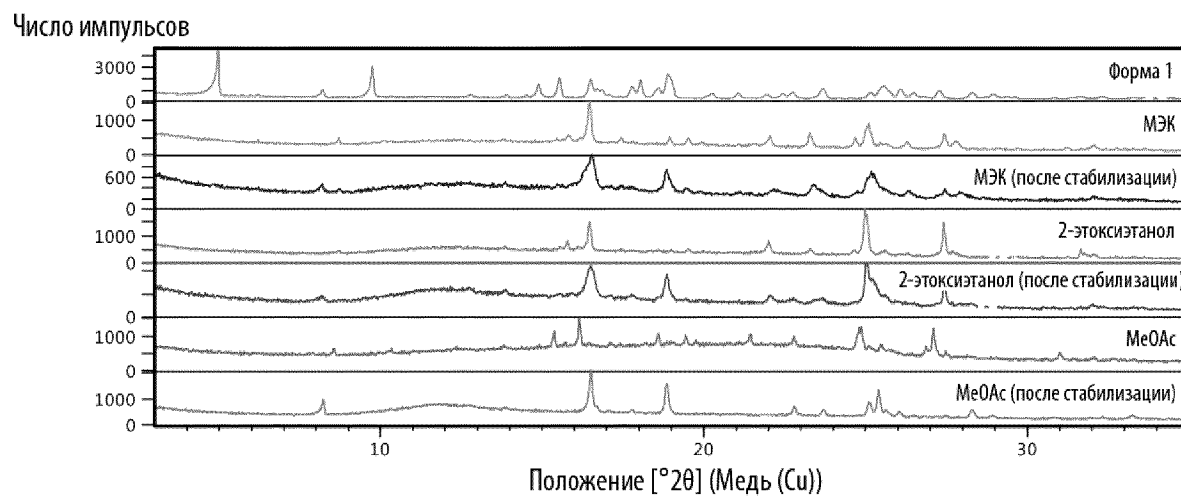
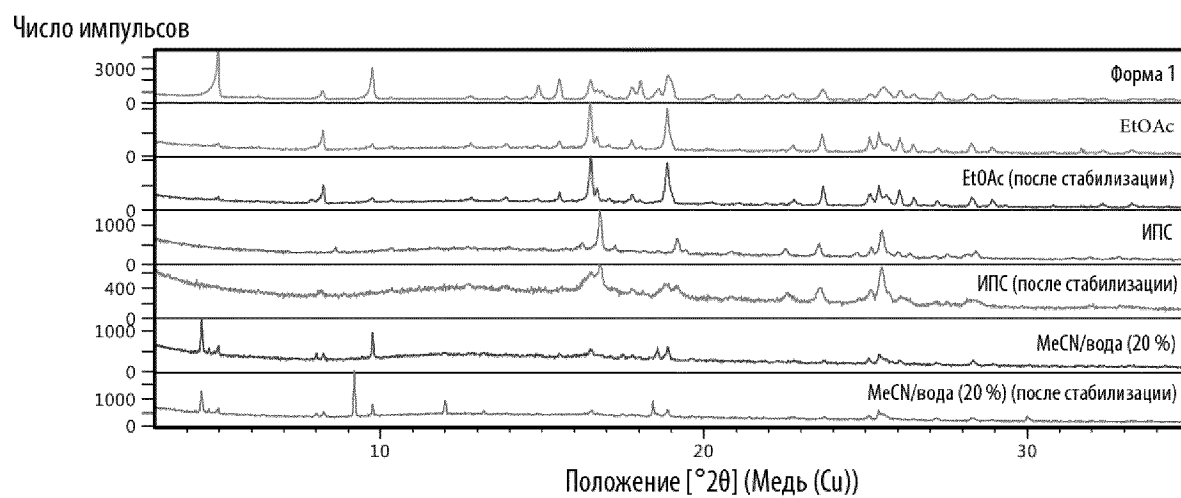
Число импульсов



Число импульсов

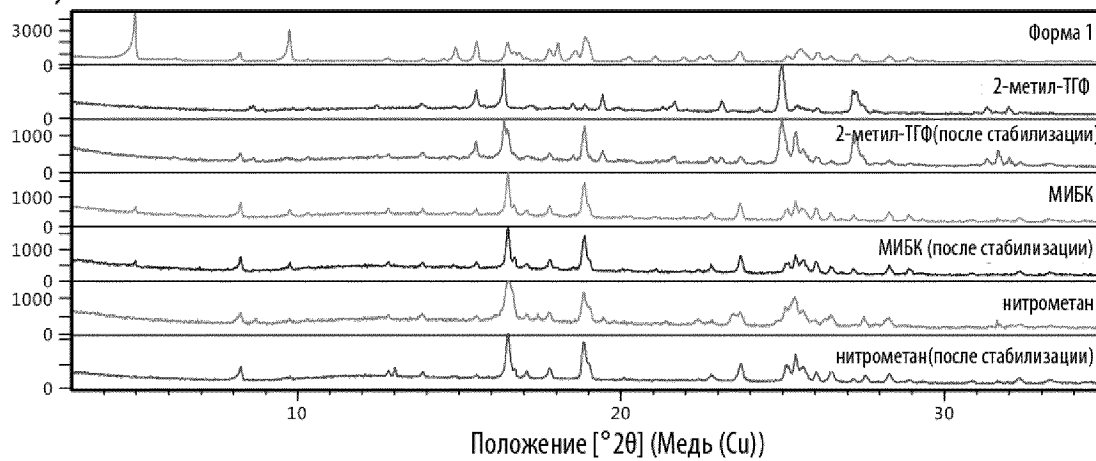


Фиг. 40В

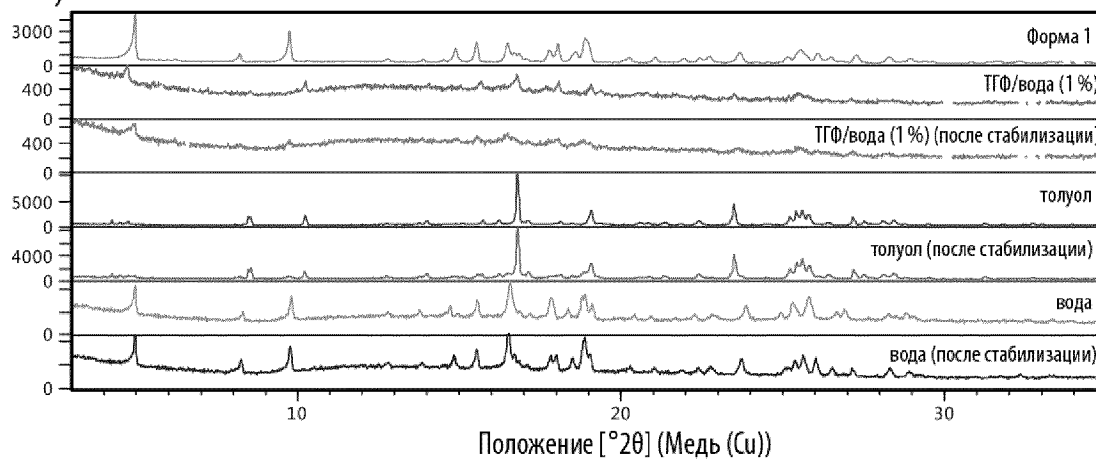


Фиг. 40С

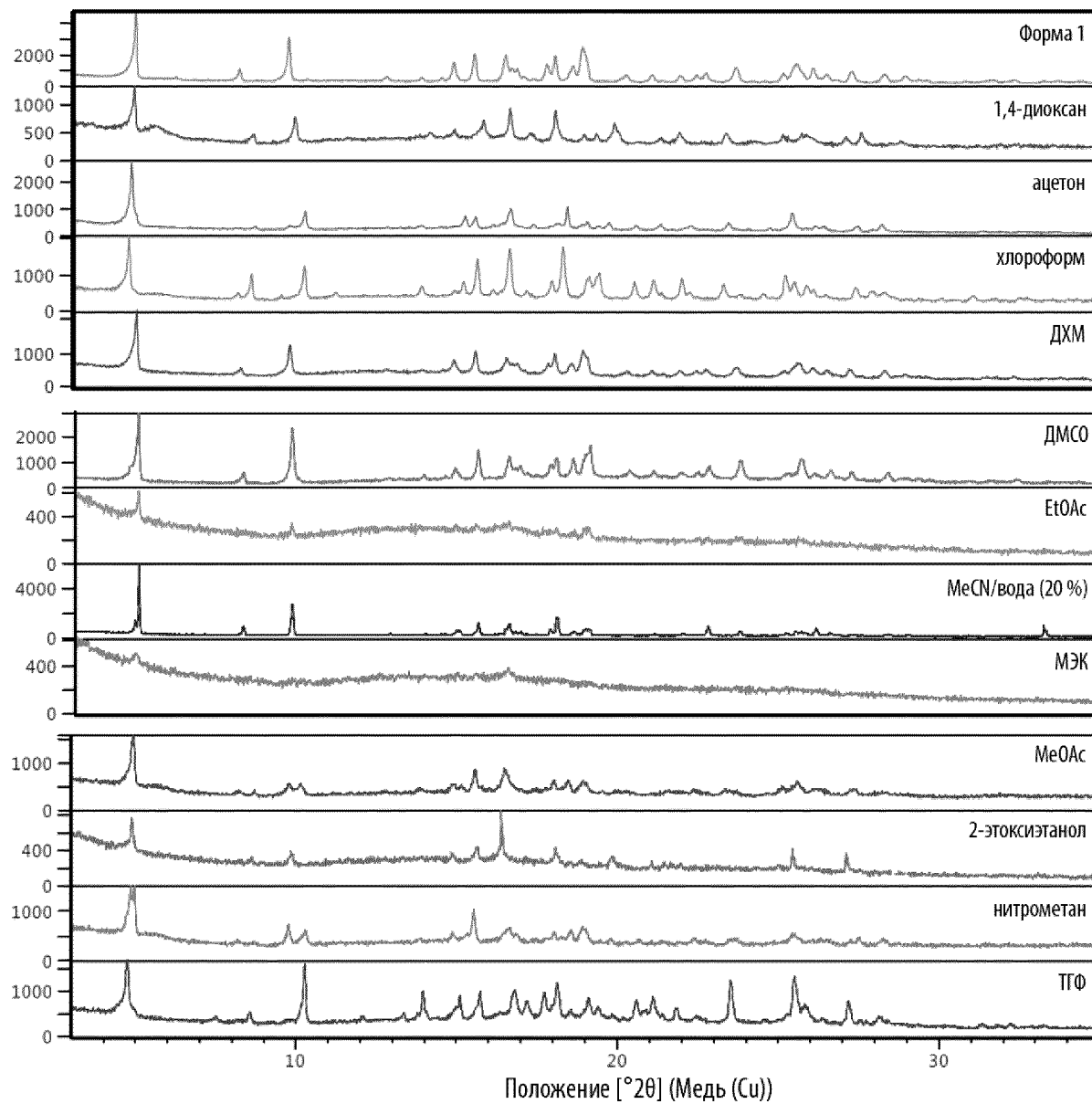
Число импульсов



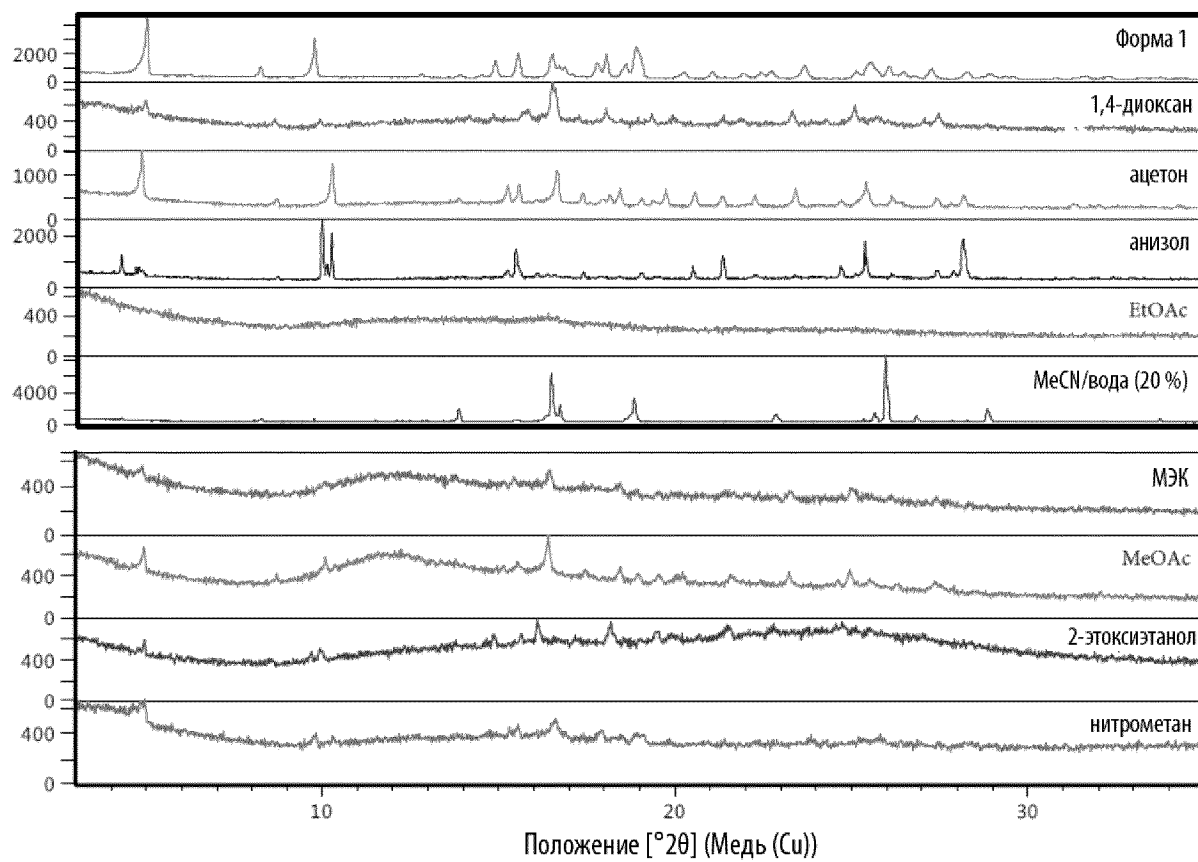
Число импульсов



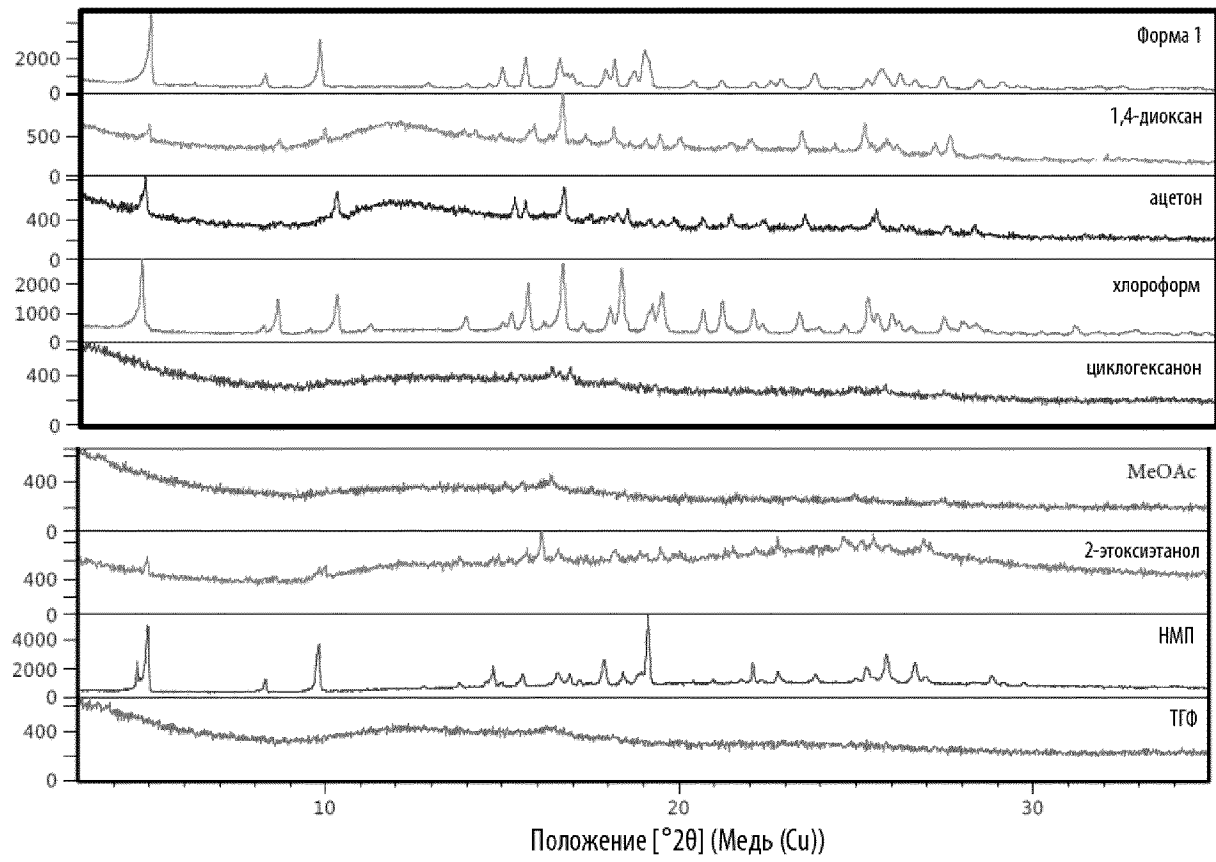
Фиг. 40D



Фиг. 41

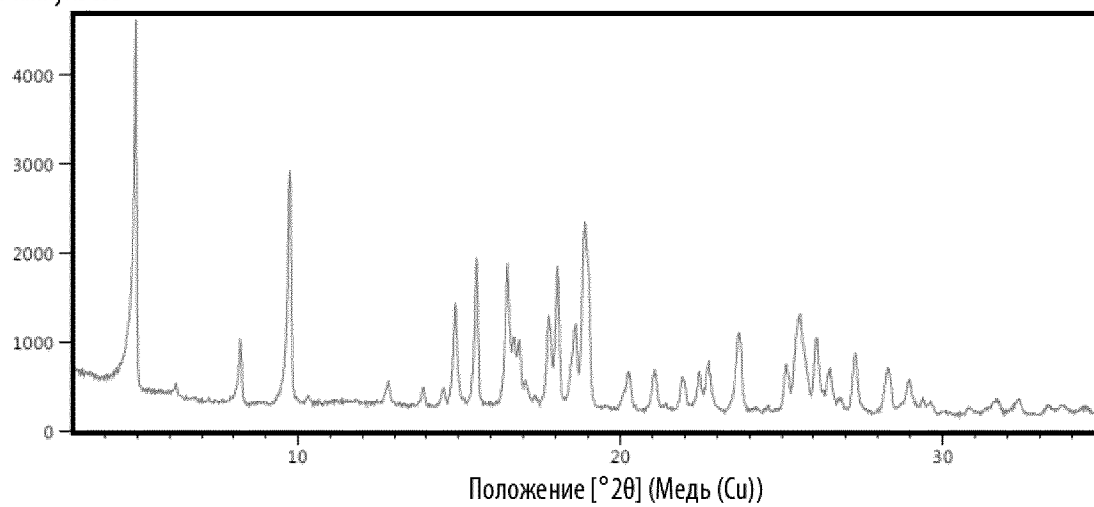


Фиг. 42

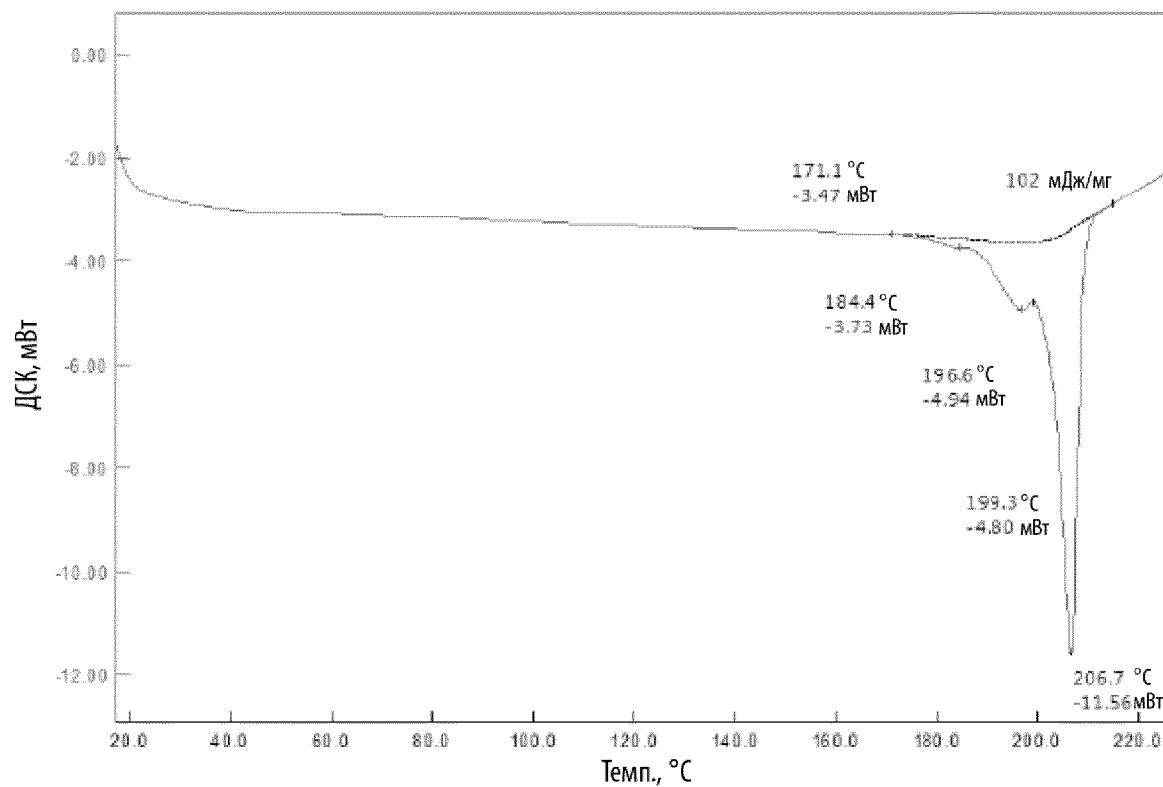


Фиг. 43

Число импульсов

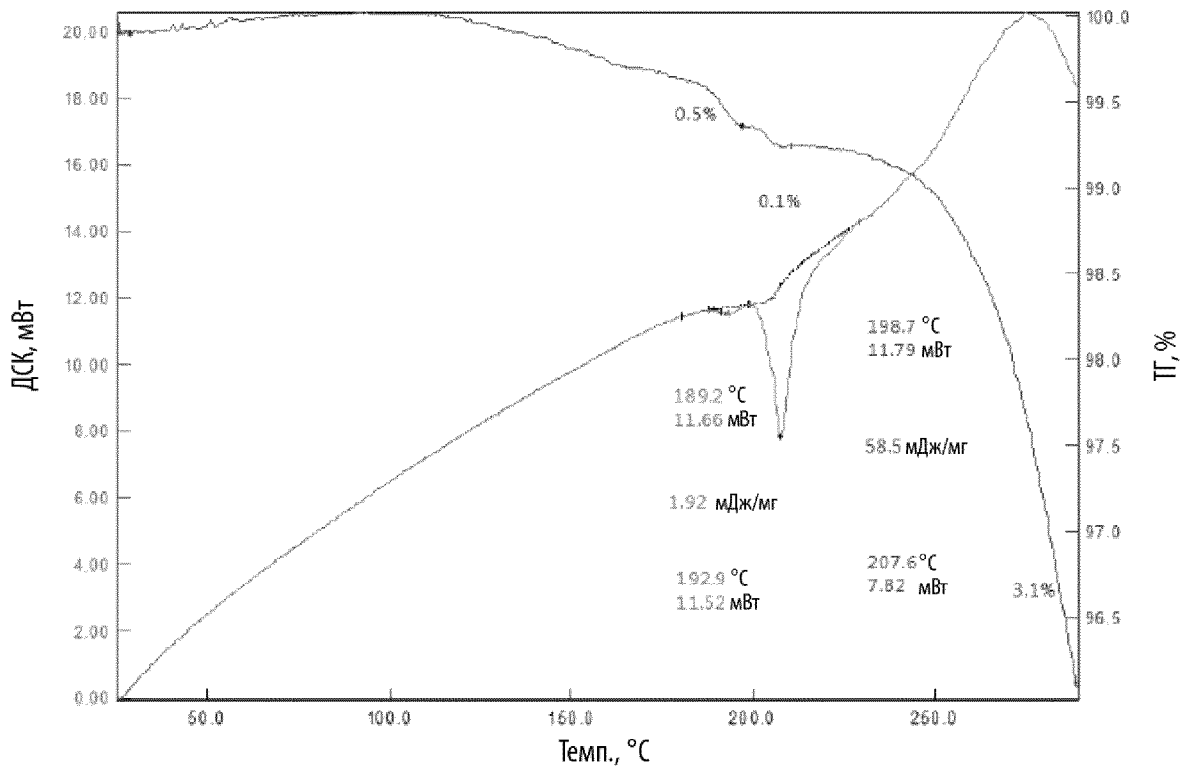


Фиг. 44А

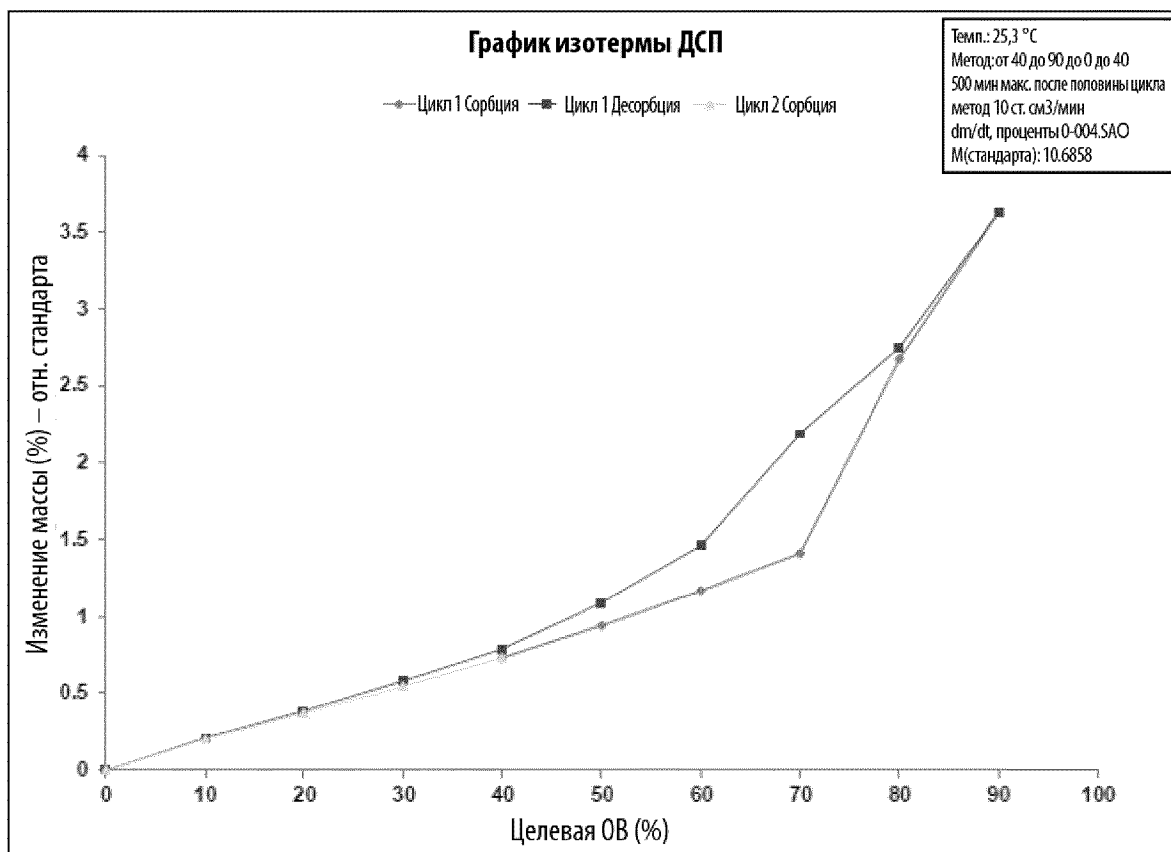


Фиг. 44В

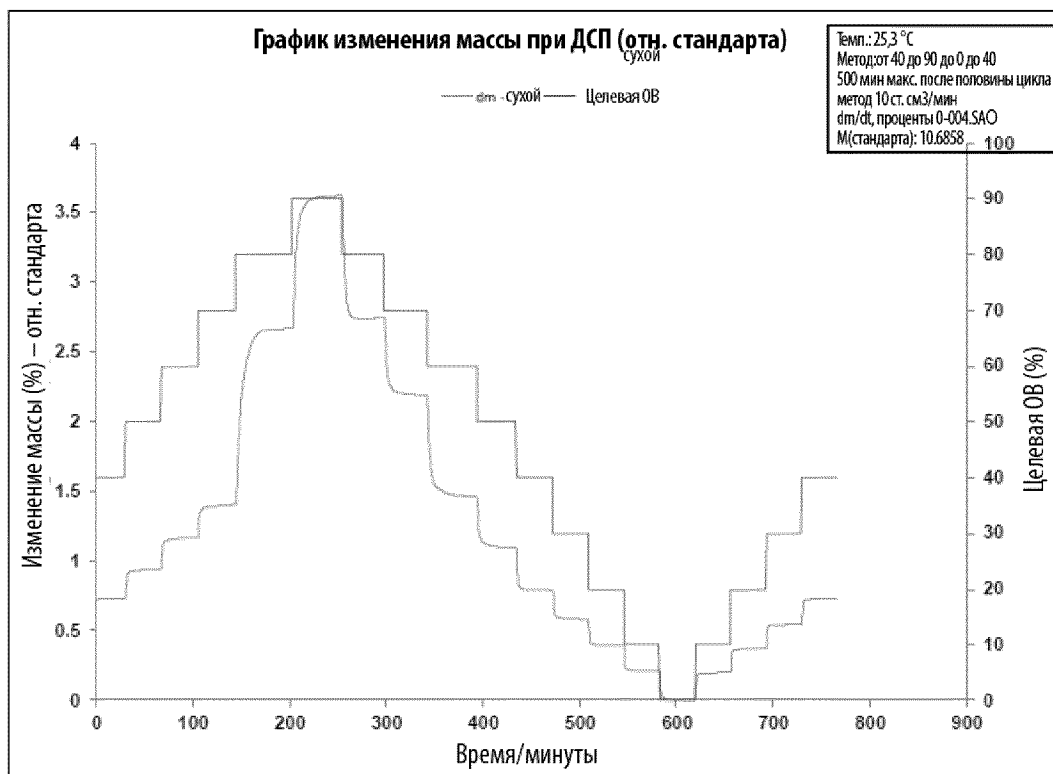
54/55



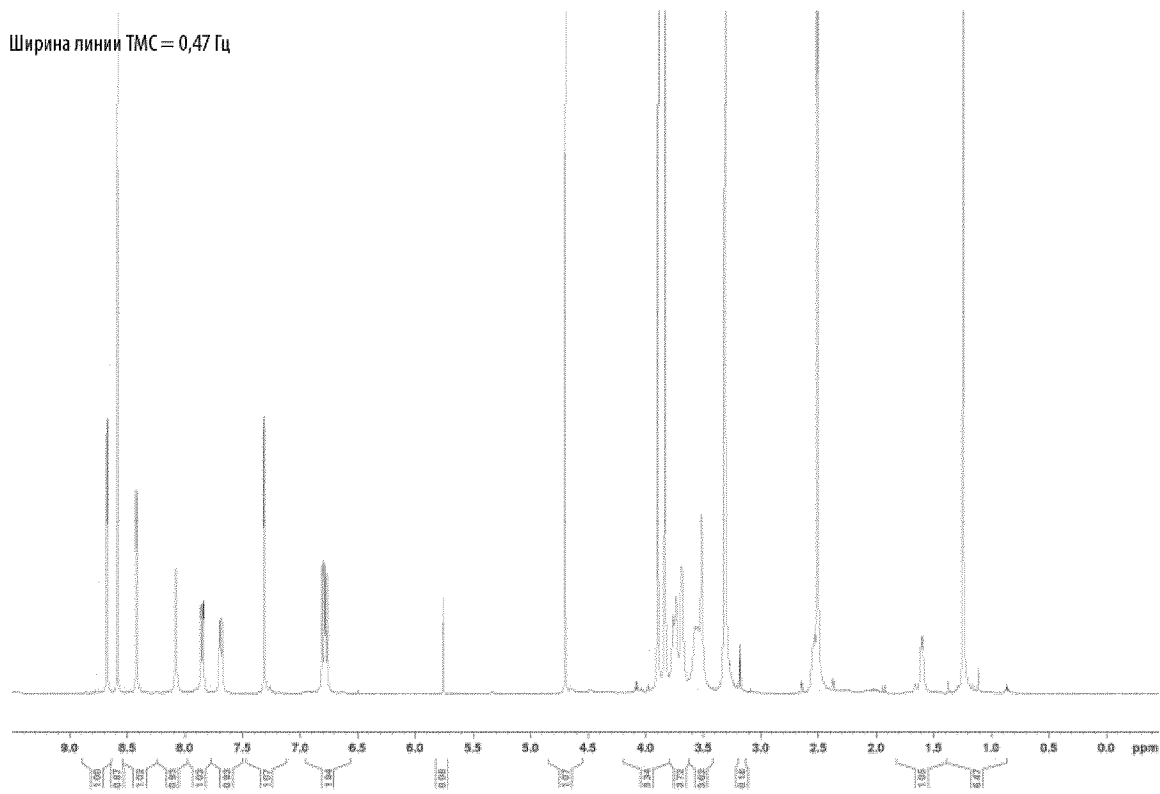
Фиг. 44С



Фиг. 44D



Фиг. 44Е



Фиг. 44F