

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191051 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/445* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.22

(54) ИНГИБИТОР АВРОРА-КИНАЗЫ А ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

(31) 62/773,367

(32) 2018.11.30

(33) US

(86) PCT/US2019/062718

(87) WO 2020/112514 2020.06.04

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

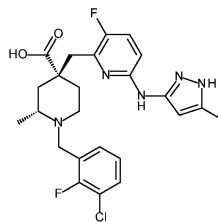
(72) Изобретатель:

Доулесс Мишель Суанна, Гун
Сюзьянь, Станкато Луис Франк (US)

(74) Представитель:

Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Строкова О.В. (RU)

(57) В изобретении предложен ингибитор аврора-киназы А формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения нейробластомы.

A1

202191051

202191051

A1

ИНГИБИТОР АВРОРА-КИНАЗЫ А ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

5 Данное изобретение относится к применению ингибитора аврора-киназы А и его солей для лечения нейробластомы.

Нейробластома является одной из самых распространенных солидных опухолей у детей, и в Северной Америке ежегодно диагностируется более 650 случаев нейробластомы. Нейробластому можно разделить на две отдельные подгруппы пациентов, обычно упоминаемые как нейробластома низкого риска и высокого риска. Нейробластома
10 низкого риска обычно встречается у детей младше 18 месяцев с ограниченной тяжестью заболевания, обуславливающей благоприятный прогноз. Однако нейробластома высокого риска обычно встречается у детей старше 18 месяцев, часто метастазирует в костную ткань, что обуславливает неблагоприятный прогноз. Несмотря на то, что достижения в стратегии комбинированного лечения привели к улучшению результатов лечения
15 пациентов с нейробластомой, выживаемость пациентов из категории высокого риска остается низкой, с выживаемостью на протяжении пяти лет после постановки диагноза менее 50%.

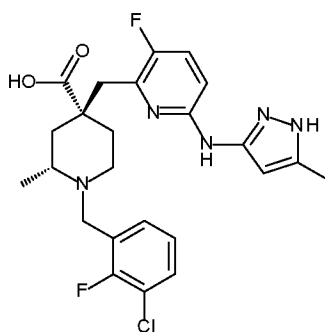
Нейробластома высокого риска связана с геном MYCN, который кодирует протоонкогенный белок N-мус (N-MYC). Несмотря на отсутствие полного понимания, N-
20 MYC и аврора-киназа А, по-видимому, взаимодействуют, и экспрессия и амплификация аврора-киназы А предположительно стабилизирует N-MYC и/или замедляет его деградацию, что, в свою очередь, приводит к повышению уровней N-MYC. Michaelis, M, et al., “Aurora Kinases as Targets in Drug-Resistant Neuroblastoma Cells”, PLOS One, 2014, 9(9) e108758.

25 В данной области техники известны ингибиторы аврора-киназы А (см., например, публикацию патентной заявки РСТ, WO2016/077191, где описано соединение формулы I (см. ниже)). Применение некоторых ингибиторов аврора-киназы, включая селективный ингибитор аврора-киназы А алисертиб и пан-ингибитор аврора-киназы тозасертиб, связано с непримемлемо высокой степенью нейтропении и других токсичных эффектов.

30 Существует потребность в новых подходах и лекарственных средствах для лечения нейробластомы, в частности, нейробластомы высокого риска. Кроме того, существует потребность в обеспечении способов ингибирования аврора-киназ, в частности, аврора-киназы А и снижения экспрессии и/или активности N-MYC. Данное изобретение

направлено на удовлетворение указанных потребностей и обеспечивает способ лечения нейробластомы.

В одной форме данного изобретения предложен способ лечения нейробластомы у пациента, нуждающегося в лечении. Предпочтительно, в данном изобретении предложен способ лечения нейробластомы высокого риска у пациента, нуждающегося в лечении. Предложенный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту, представленную ниже формулой I, или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I. В одном варианте реализации соединение формулы I представлено в форме свободной кислоты. В другом варианте реализации соединение формулы I представлено в форме соли присоединения основания. В одном предпочтительном варианте реализации соединение формулы I представлено в форме 2-метилпропан-2-аммониевой соли (также известной как эрбуминовая соль или *трет*-бутиламинная соль), то есть ((2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота : 2-метил-2-пропанамина (1:1)). В другом варианте реализации соединение формулы I представлено в форме аммониевой соли (соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота : амин (1:1)).



Формула I

В другой форме данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или более из фармацевтически приемлемых: носителей, разбавителей или вспомогательных веществ для применения для лечения нейробластомы, предпочтительно для лечения нейробластомы высокого риска. В одном варианте реализации композиция содержит соединение формулы I, которое представляет собой свободную кислоту. В

другом варианте реализации композиция содержит соединение формулы I в форме соли присоединения основания, предпочтительно 2-метилпропан-2-аммониевой соли или аммониевой соли, более предпочтительно метилпропан-2-аммониевой соли.

В данном изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения нейробластомы. В данном изобретении также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения нейробластомы. В одном варианте реализации соединение представлено в форме свободной кислоты. В другом варианте реализации соединение формулы I представлено в форме соли присоединения основания. В одном предпочтительном варианте реализации соединение формулы I представлено в форме 2-метилпропан-2-аммониевой соли. В другом варианте реализации соединение формулы I представлено в форме аммониевой соли.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в комбинации со стандартным лечением пациентов, нуждающихся в лечении нейробластомы. Стандартное лечение может включать одно или более из следующих: операция или отсекание всей опухоли или ее части, лучевая терапия, трансплантация стволовых клеток, введение химиотерапевтических агентов, дифференцирующих агентов и иммунотерапии.

Примеры дополнительных химиотерапевтических агентов, которые можно комбинировать или вводить с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, включают: алкилирующие агенты (циклофосфамид, темозоломид и гидрохлорид мелфалана), платиновые агенты (карбоплатин, цисплатин и оксалиплатин), антрациклины (гидрохлорид доксорубицина), ингибиторы топоизомеразы I (иринотекан и топотекан) и алкалоиды барвинка (сульфат винкристина). Дифференцирующие агенты включают изотретионин (13-*цис*-ретиноевая кислота), и иммунотерапевтические агенты включают моноклональные антитела, такие как моноклональные антитела GD2 (динутуксимаб). Для лечения нейробластомы соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или более дополнительных химиотерапевтических агентов, дифференцирующих агентов и/или иммунотерапевтических агентов можно вводить одновременно, по отдельности или последовательно.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном контексте относится к солям соединения формулы I. Примеры фармацевтически приемлемых солей и способы

их получения представлены в публикациях Stahl, P, et al., “ Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”, 2е пересмотренное издание, Wiley-VCH (2011) и Berge, S.,M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, **66**(1), 1-19; Gould, P.L., “Salt selection for basic drugs”, *International Journal of Pharmaceutics*, 1986, **33**: 201-217; и Bastin, R.J., *et al.* “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities”, *Organic Process Research and Development*, 2000, **4**(5) 427-435.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно составлять в фармацевтическую композицию для введения. Предпочтительные фармацевтические композиции могут быть составлены в форму таблетки или капсулы для перорального введения, раствора для перорального введения или раствора для инъекций. Таблетка, капсула или раствор может содержать соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения нейробластомы у пациента, нуждающегося в лечении. Более предпочтительно, такие композиции предназначены для перорального введения. Таким образом, фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть в комбинации с одной или более фармацевтически приемлемыми добавками. Термин «фармацевтически приемлемая добавка(и)» в отношении фармацевтических композиций в данном контексте относится к одному или более из: носителей, разбавителей и вспомогательных веществ, которые совместимы с другими добавками композиции или лекарственной формы и не вредны для пациента. Примеры фармацевтических композиций и способов их получения представлены в публикации “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Loyd, V., *et al.* ред., 22° изд., Mack Publishing Co., (2012). Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ включают: солевой раствор, воду, крахмал, сахара, маннит и производные диоксида кремния; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; каолин и бентонит; и полиэтиленгликоли.

«Эффективное количество» означает количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли; или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, которое вызывает биологический или медицинский ответ или требуемый терапевтический эффект в ткани, системе, организме животного, млекопитающего или человека, наблюдаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. В некоторых вариантах реализации эффективное количество относится к такому количеству соединения формулы

I или его фармацевтически приемлемой соли, которое при введении является эффективным для замедления, остановки или реверсирования развития нейробластомы; или для замедления или остановки роста или пролиферации клеток нейробластомы у пациента.

5 Фактически вводимое эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ или требуемый терапевтический эффект в ткани, системе или организме пациента, определяет врач с учетом релевантных обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактически вводимое
10 соединение по данному изобретению, возраст, массу и ответ конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента. Суточные дозы обычно составляют от около 0,1 до около 100 мг. В некоторых случаях могут быть более чем достаточны уровни доз, которые меньше нижнего предела указанного диапазона, а в других случаях могут быть использованы более высокие дозы. Предпочтительные дозы составляют от 1 до 80 мг;
15 более предпочтительно, от 1 до 50 мг; еще более предпочтительно от 1 до 30 мг; еще более предпочтительно от 1 до 25 мг. Дозы можно вводить один раз, два раза, три раза в сутки или чаще. В одном варианте реализации соединение по данному изобретению можно вводить в дозировке 15 мг или 25 мг на одну дозу, вводимую перорально дважды в
20 сутки (BID).

20 В данном контексте термин «пациент» относится к человеку или другому млекопитающему. Более конкретно, термин «пациент» относится к человеку.

Термин «лечить» (или «лечит», или «лечение») относится к процессу, включающему замедление, прекращение, остановку, сдерживание, ослабление или реверсирование развития или тяжести симптома, расстройства, патологического
25 состояния или заболевания, такого как нейробластома.

В данном контексте следующие термины имеют указанные значения: «ATCC» относится к Американской коллекции типовых культур; «BID» относится к введению доз два раза в сутки; «DMEM» относится к среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко; «ДНК» относится к дезоксирибонуклеиновой кислоте; «EMEM» относится к
30 минимальной поддерживающей среде Игла; «F12» относится к среде Хэма F12; «FBS» относится к эмбриональной бычьей сыворотке; «HBSS» относится к сбалансированному солевому раствору Хэнка; «HSRRB» относится к Банку ресурсов научных исследований в области здравоохранения; «JCRB» относится к Японской коллекции научных биоресурсов; «MEM» относится к минимальной поддерживающей среде»; «NBL»

относится к нейробластоме; «NEAA» относится к заменимым аминокислотам; «PBS» относится к фосфатно-солевому раствору; «RPMI» относится к Мемориальному институту Розуэлл-Парк; и «SCID» относится к мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом.

- 5 Соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли, включая 2-метилпропан-2-аммониевые и аммониевые соли, могут быть получены в соответствии со способами синтеза, описанными в патенте США 9637474.

Биологические анализы

Анализ анти-пролиферативной активности в монослое

- 10 Одной из мер эффективности ингибитора аврора-киназы А является его способность подавлять пролиферацию раковых клеток в культуре благодаря остановке клеточного цикла и митотической катастрофе. Антипролиферативная активность ингибитора авроры А в клеточных линиях NBL может быть индикативной для клинической восприимчивости к ингибиторам авроры А. Клеточные линии опухоли NBL
- 15 восстанавливали из замороженных исходных растворов и выращивали в 1-2 пересевах в колбах для клеточных культур. Клеточные линии опухоли NBL включают: CHP-212, GOTO, IMR-32, NB16, NH-6, SH-SY5Y, SK-N-AS, SK-N-DZ, SK-N-F1, SK-N-MC, SK-N-SH и TGW, как подробно указано в таблице 1.

20

25

30

Таблица 1

Клеточная линия	Поставщик	№ по каталогу	№ партии	Гистология	Полная среда
CHP-212	ATCC	CRL-2273	58063161	нейробластома	DMEM:F12(1:1)+10% FBS
IMR32	ATCC	CCL-127	59587034	нейробластома	EMEM + 10% FBS
SK-N-AS	ATCC	CRL-2137	58078525	нейробластома	DMEM + 0,1 мМ NEAA + 10% FBS
NH-6	JCRB	JCRB0832	06262000	нейробластома с опсомиоклонусом, атаксия туловища	альфа-MEM + 10% FBS
SK-N-DZ	ATCC	CRL-2149	3903996	головной мозг, нейробластома	DMEM + 0,1 мМ NEAA + 10% FBS
SK-N-FI	ATCC	CRL-2142	58078707	головной мозг, нейробластома	DMEM + 0,1 мМ NEAA + 10% FBS
SK-N-SH	ATCC	HTB-11	59257297	головной мозг, нейроэпителиома	EMEM + 10% FBS
GOTO	HSRRB	JCRB0612		нейробластома	RPMI1640:MEM(1:1) + 10% FBS
NB16	RIKEN	RCB0478		нейробластома	RPMI1640 + 15% FBS
SH-SY5Y	ATCC	CRL-2266		нейробластома	MEM:F12(1:1) + 10% FBS
TGW	HSRRB	JCRB0618		нейробластома	MEM + 10% FBS
KELLY	Sigma	92110411		нейробластома	DMEM + 0,1 мМ NEAA + 10% FBS

Антипролиферативная активность ингибитора авроры А может быть измерена с помощью анализа CellTiter Glo®. Перед обработкой соединением формулы I клетки высевали в полную питательную среду в микротитровальные планшеты с белыми стенками и прозрачным дном с предварительно определенной оптимальной плотностью для каждой клеточной линии. Через шестнадцать часов после высевания добавляли соединение формулы I. После двукратного удвоения клеток после добавления соединения получали реагенты CellTiter-Glo® по протоколам производителя и добавляли в каждую лунку. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем считывали на люминесцентном планшет-ридере по протоколу производителя для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo®, Promega, кат. № G7571.

Антипролиферативная активность ингибитора авроры А также может быть измерена подсчетом клеток после обработки. Для этого анализа высевали клеточные линии NBL SK-N-DZ, SK-N-F1 и KELLY в полной питательной среде на микротитровальные планшеты с черными стенками и прозрачным дном в количестве 5000

клеток на лунку. Через шестнадцать часов после высевания добавляли соединение формулы I на 72 часа. Затем клетки фиксировали в 3,7% формальдегиде (Sigma № F-1268), пермеабелизировали 0,1% раствором Triton X-100 (Roche № 92522020) в PBS в течение 10 минут, затем окрашивали ДНК реагентом Hoechst 33342 (Mol. Probes № H-21492), разбавленным 1:5000 в PBS. Окрашенные планшеты сканировали на скрининговой платформе CellInsight NXT® (Thermo Fischer), используя биоприложение для активации мишени, для количественного определения количества ядер в поле как меры количества клеток в лунке. Для обоих анализов записывали абсолютные значения EC₅₀ на основании кривых 10-точечного серийного разбавления формулы I.

10 Как показано в таблице 2, педиатрические клеточные линии NBL обладают высокой чувствительностью к *in vitro* обработке соединением формулы I. Это свидетельствует о том, что соединение формулы I может быть эффективным для подавления клеточного роста различных клеточных линий нейробластомы.

15 Таблица 2

Название клеточной линии	Тип анализа	Количество повторов биологических экспериментов	Количество повторов технических экспериментов	Среднее (Абс. † IC ₅₀)
CHP-212	CTG*	6		0,085
GOTO	CTG	4		20,000
IMR-32	CTG	4		0,016
NB16	CTG	4		0,035
NH-6	CTG	4		0,031
SH-SY5Y	CTG	4		0,047
SK-N-AS	CTG	4		0,823
SK-N-DZ	CTG	4		0,044
SK-N-DZ	Визуализация‡		4	0,135
SK-N-FI	CTG	4		0,098
SK-N-FI	Визуализация		4	0,290
SK-N-MC	CTG	4		0,873
SK-N-SH	CTG	4		0,078
TGW	CTG	4		0,154
KELLY	Визуализация		4	0,396

*CTG относится к люминесцентному анализу жизнеспособности клеток CellTiter-Glo®, который проводили в компании HDBiosciences; † Абс. означает абсолютное значение; ‡ Визуализация = анализ антипролиферативной активности, измеренной подсчетом клеток (окрашиванием ядер)

Эффективность одного агента в моделях ксенотрансплантата опухоли нейробластомы

Эффективность соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может быть оценена в *in vivo* мышинных моделях нейробластомы. Соединение формулы I в
5 форме 2-метил-2-пропанаминной соли (34,5 мг/кг) можно перорально вводить «голым» мышам или мышам C.B-17 SCID, несущим полученные из клеток ксенотрансплантаты (CDX), используя 28-дневную схему введения доз BID. Объем опухоли и массу тела можно измерять два раза в неделю.

Можно использовать следующий протокол для измерения уменьшения объема
10 опухоли в ответ на активный фармацевтический ингредиент. Размножали клетки рака NBL человека в культуре, повторяли сбор и осуществляли инъекцию 5×10^6 клеток в 200 мкл 1:1 раствора HBSS и Matrigel® подкожно в правый задний бок самок мышей (20-24 г, Charles River Laboratories). Использовали следующие комбинации клеточных линий/линий мышей: SH-SY5Y (ATCC, № CRL-2226) у бестимусных «голых» мышей, KELLY (Sigma-
15 № 92110411) у мышей C.B.-17 SCID и IMR-32 (ATCC, № CCL-127) у мышей C.B.-17 SCID.

Соединение формулы I составляли в композицию в форме 2-метил-2-пропанаминной соли в 20% растворе 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина в 25 mM фосфатном буфере, pH 2, и перорально вводили дозы 34,5 мг/кг BID в течение 28 дней.
20 Измеряли массу тела и объем опухоли два раза в неделю.

Установлено, что соединение формулы I в форме 2-метил-2-пропанаминной соли имеет % значения регрессии, указанные в таблице 3.

Таблица 3

25 Оценка соединения формулы I в форме 2-метил-2-пропанаминной соли в моделях ксенотрансплантата нейробластомы

Модель	Тип ксенотрансплантата	N	% регрессии (-) по окончании лечения	p-значение	% Изменения массы тела
KELLY	CDX*	5	-59,4	<0,001	-5,3
SH-SY5Y	CDX	5	-78,8	<0,001	-1,1
IMR-32	CDX	4	-94,3	<0,001	4,7

CDX относится к типу ксенотрансплантата, полученного из клеток.
N относится к количеству повторений.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение формулы I в форме 2-метил-2-пропанаминной соли демонстрирует существенную противоопухолевую активность в моделях ксенотрансплантата NBL человека. Соединение формулы I в форме 2-метил-2-пропанаминной соли является эффективным в качестве агента монотерапии в 100% (3/3) исследованных мышинных моделей педиатрической NBL *in vivo*, и результаты варьируются от стабилизации заболевания до полного ответа.

Формула изобретения:

1. Способ лечения нейробластомы у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
5
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту.
10
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты : 2-метилпропан-2-амин (1:1).
15
4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты : амина (1:1).
20
5. Способ лечения нейробластомы у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.
25
6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанная композиция содержит соединение, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту.
30

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанная композиция содержит соединение, которое представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты : 2-метилпропан-2-амина (1:1).

8. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанная композиция содержит соединение, которое представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты : амина (1:1).

9. Соединение, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения нейробластомы.

10. Соединение для применения по п. 9, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту.

11. Соединение для применения по п. 9, которое представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты : 2-метилпропан-2-амина (1:1).

12. Соединение по п. 9, которое представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты : амина (1:1).

13. Применение соединения, которое представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-

пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль, для производства лекарственного средства для лечения нейроblastомы.

14. Применение по п. 13, отличающееся тем, что указанное соединение
5 представляет собой (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту.

15. Применение по п. 13, отличающееся тем, что указанное соединение
10 представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты и 2-метилпропан-2-амин (1:1).

16. Применение по п. 13, отличающееся тем, что указанное соединение
15 представляет собой соль (2R,4R)-1-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-4-[[3-фтор-6-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-пиридил]метил]-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты и амина (1:1).