

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490540 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.27

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.30

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРА

(31) 63/251,536; 63/357,309
(32) 2021.10.01; 2022.06.30
(33) US
(86) PCT/US2022/077364
(87) WO 2023/056431 2023.04.06
(71) Заявитель:
НУВАЛЕНТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дешпанде Амит М., Ночи Дарлин,
Пелиш Генри Ефрем, Портер
Джеймс Р., Солья Джон Р.,
Тангпирачайкул Анупонг, Тёрнер
Кристофер Дюрант, Мейерс Майкл
(US)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В изобретении предложены способы применения гетероароматического соединения макроциклического эфира (например, соединение 1), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, предотвращения или контроля солидной опухоли.

ФАЗА 1 (n = 53)	ФАЗА 2 (n = 183)					
	КОГОРТА	N	ТИП ОПУХОЛИ	предварительно оценено по ИСВ	Исследована иммуногенность	ПОДРОБНОСТИ
150 мг QD ^a	2a	~70	ROS1-положительный НМРЛ	Ранее не оценено	≤ 1	
125 мг QD	2b	~45	ROS1-положительный НМРЛ	1 ^b	Ранее не оценено	Подруливаемый анализ для Q2022P
100 мг QD	2c	~37	ROS1-положительный НМРЛ	1 ^b	1	Подруливаемый анализ для Q2022P
75 мг QD	2d	~21	ROS1-положительный НМРЛ	2 ^c	≤ 1	Подруливаемый анализ для Q2022P
50 мг QD	2e	~10	Любые ROS1- положительные опухоли (любая)	Любая	Любая	Исследовательская когорта
25 мг QD						
ЦЕЛЬ	✓ Безопасность/Оптимизация ✓ Иммуногенность/Поддержка ИСО		Потенциальные когорты включения			

(a) Более высокие уровни доз (DL) могут быть изучены на основании рекомендации и одобрения SRC и подтверждения от Спонсора;
(b) иммуногенность на основе платины ± иммуногенность;
(c) либо кризотиниб, либо энтрактиниб;
(d) включает НМРЛ, который не соответствует критериям ни одной из других когорт.
I-O: Иммуногенность; QD: Один раз в день; RP2D: рекомендуемая доза для фазы 2; TKI: Ингибитор тирозинкиназы

A1

202490540

202490540

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ЭФИРА

[001] Настоящая заявка претендует на преимущество приоритета по отношению к заявке США с серийным номером 63/251536, поданной 1 октября 2021 г., и к заявке США с серийным номером 63/357309, поданной 30 июня 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой ферменты клеточной поверхности которые получают внешние сигналы, такие как сигналы роста или деления, и передают эти сигналы в клетку посредством киназной активности. Многие RTK являются протоонкогенами; aberrантная активность RTK может обуславливать выживаемость, рост и пролиферацию клеток, приводя к раку и схожим нарушениям. Эта aberrантная киназная активность может быть вызвана мутациями, такими как активирующие мутации в киназном домене, генными перестройками, результатом которых являются слитые белки, содержащие интактный киназный домен, амплификацией и другими изменениями. Протоонкогены RTK включают *ROS1*, киназу анапластической лимфомы (*ALK*), *NTRK1* (кодирует TRKA), *NTRK2* (кодирует TRKB) и *NTRK3* (кодирует TRKC).

[003] *ROS1* представляет собой протоонкоген RTK, при этом перестройки *ROS1* были выявлены в случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), глиобластомы, воспалительной миофибробластической опухоли (ВМО), холангиокарциномы, рака яичника, рака желудка, колоректального рака, ангиосаркомы и шпидоидной меланомы. Онкогенные слияния гена *ROS1* содержат киназный домен *ROS1* (3'-область), слитый с 5'-областью ряда генов-партнеров. Примеры генов-партнеров по слиянию *ROS1*, встречающихся в случае НМРЛ, включают SLC34A2, CD74, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2, CEP72, CLTL, CTNND2, GOPC, GPRC6A, LIMA1, LRIG3, MSN, MYO5C, OPRM1, SLC6A17 (предположительно), SLMAP, SRSF6, TFG, TMEM106B, TPD52L1, ZCCHC8 и CCDC6. Другие партнеры по слиянию включают CAPRIN1, CEP85L, CHCHD3, CLIP1 (предположительно), EEF1G, KIF21A (предположительно), KLC1, SART3, ST13 (предположительно), TRIM24 (предположительно), ERC1, FIP1L1, HLAA, KIAA1598, MYO5A, PPF1BP1, PWWP2A, FN1, YWHAЕ, CCDC30, NCOR2, NFKB2, APOB, PLG, RBP4 и GOLGB1.

[004] *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* представляют собой протоонкогены RTK, которые

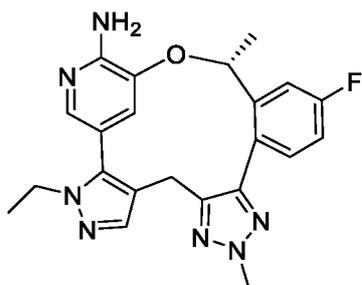
кодируют киназы семейства TRK, при этом хромосомные перестройки *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* были выявлены с низкой частотой в случаях многих видов рака. Однако в случае лечения ROS1-положительных или ALK-положительных пациентов ингибирование TRK, в частности в центральной нервной системе (ЦНС), было связано с нежелательными явлениями, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения.

[005] Существующие агенты, используемые для лечения онкогенных ROS1 и ALK, имеют существенные недостатки. Эти недостатки могут проявляться в виде одного или более из следующего: связанное ингибирование TRK, ограничение активности ЦНС и неадекватная активность против мутаций резистентности. Лечение ROS1-положительных или ALK-положительных пациентов, сопровождаемое ингибированием TRK, связано с нежелательными явлениями, в частности в ЦНС, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, набор массы и когнитивные изменения. Дополнительно существует необходимость в способных проникать в ЦНС и не затрагивающих TRK ингибиторах киназного домена ROS1 дикого типа и ROS1 с приобретенными мутациями резистентности, возникающими по отдельности или в комбинации, включая G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K и L2086F. Аналогично, существует необходимость в способных проникать в ЦНС и не затрагивающих TRK ингибиторах ALK с приобретенными мутациями резистентности. Сообщалось о ряде мутаций лекарственной резистентности ALK, возникающих по отдельности или в комбинации, включая G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, I151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T и F1245V.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] В настоящем документе предложены способы применения гетероароматического соединения макроциклического эфира (например, соединение 1), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, предотвращения или контроля солидной опухоли.

[007] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения солидной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1:



1,

или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1.

[008] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

[009] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль центральной нервной системы (ЦНС) (например, головного мозга). В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ в ЦНС (например, головной мозг).

[0010] В одном варианте осуществления пациент ранее не получал терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной или более предшествующих терапий ТКИ. В одном варианте осуществления пациент ранее получал одну терапию ROS1 ТКИ (например, кризотиниб или энтректиниб). В одном варианте осуществления пациент ранее лечился двумя или более ТКИ ROS1. В одном варианте осуществления опухоль пациента не имеет известных онкогенных изменений, кроме ROS1.

[0011] В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 400 мг один раз (QD) или два раза (BID) в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 200 мг (по массе соединения 1) один раз (QD) или два раза (BID) в день. В одном варианте осуществления

соединение вводят пациенту натощак (например, по меньшей мере за 1 час до и не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или напитков, отличных от воды). В одном варианте осуществления соединение вводят пациенту после приема пищи и/или напитков. В одном варианте осуществления пациент не принимает ни один из сильных ингибиторов CYP3A4, сильных индукторов CYP3A4, чувствительных субстратов CYP3A4, субстратов P-gp/белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1), субстратов BCRP/белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2), субстратов MATE1 или агентов, снижающих кислотность желудка. В одном варианте осуществления пациент принимает любой из сильных ингибиторов CYP3A4, сильных индукторов CYP3A4, чувствительных субстратов CYP3A4, субстратов P-gp/белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1), субстратов BCRP/белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2), субстратов MATE1 или агентов, снижающих кислотность желудка. В одном варианте осуществления соединение вводят в отсутствие сильного ингибитора CYP3A4, сильного индуктора CYP3A4 или чувствительного субстрата CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение вводят в присутствии сильного ингибитора CYP3A4, сильного индуктора CYP3A4 или чувствительного субстрата CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение вводят в отсутствие сильного ингибитора CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение вводят в отсутствие сильного индуктора CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение вводят при отсутствии чувствительного субстрата CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение вводят в отсутствие субстрата P-gp/белка 1 множественной лекарственной устойчивости (MDR1), субстрата BCRP/белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2) или MATE1. В одном варианте осуществления соединение вводят в присутствии субстрата P-gp/белка 1 множественной лекарственной устойчивости (MDR1), субстрата BCRP/белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2) или MATE1. В одном варианте осуществления соединение вводят в отсутствие агента, снижающего кислотность желудка (например, ингибиторов протонной помпы, например, лансопризола). В одном варианте осуществления соединение вводят в присутствии агента, снижающего кислотность желудка (например, ингибиторов протонной помпы, например, лансопризола). В одном варианте осуществления соединение вводят в отсутствие сильного индуктора CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение вводят в присутствии сильного индуктора CYP3A4.

[0012] В одном варианте осуществления соединение вводят при отсутствии чувствительного субстрата CYP3A4. В одном варианте осуществления соединение и чувствительный субстрат CYP3A4 не вводят одновременно. В одном варианте осуществления чувствительные субстраты CYP3A4 включают один или несколько из

буспирона, эверолимуса, ловастатина, мидазолама, симвастатина, триазолама, маравирока, кониваптана и дарифенацина.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0013] **На фиг. 1** показана схема исследования фазы 1 и фазы 2.

[0014] **На фиг. 2А, фиг. 2В и фиг. 2С** показана регрессия, индуцированная соединением 1, в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациента (PDX) Lu01-0414, CTG-0848 и CTG-2532, соответственно. Активность соединения 1 в различных моделях ROS1 PDX, подкожно имплантированных мышам Balb/c. Носитель представляет собой 20% HP- β -CD (гидроксипропил-бета-циклодекстрин). Показано среднее значение \pm SEM. Никаких существенных изменений массы тела не наблюдалось (данные не показаны). Соединение 1 вызывало регрессию независимо от партнера по слиянию (SDC4 или CD74).

[0015] **На фиг. 3** показан сигнал слияния ROS1 через пути PI3K и киназы MAP для воздействия на пролиферацию и другие транскрипционные изменения.

[0016] **На фиг. 4А** показано, что репрезентативный вестерн-блоттинг Lu01-0414 PDX, обработанного соединением 1 (BD \times 5 PO), выявил подавление ROS1-зависимой клеточной передачи сигналов за счет снижения уровней pROS1, ROS1, pAKT и pERK. Фармакокинетический анализ показал дозозависимые различия в концентрациях несвязанного соединения 1 в плазме крови. В этой модели 0,04 мг/кг приводили к стазису, а 5 мг/кг – к регрессу. **На фиг. 4В, фиг. 4С и фиг. 4D:** количественный вестерн-блоттинг трех моделей PDX, обработанных соединением 1 (BD \times 5 PO), подтвердил снижение уровней ROS1, pROS1 и pERK. Ось Y обозначает изменение кратности, нормализованное к обработке носителем, обозначенное незаполненным черным квадратом и горизонтальной серой линией. Показано среднее значение \pm SEM.

[0017] **На фиг. 5А, фиг. 5В и фиг. 5С** показано, что соединение 1 ингибирует передачу сигналов ROS1 в опухолях посредством количественного анализа цифровых изображений иммуногистохимических пятен. Показано среднее значение \pm SEM. Воздействие на pERK, ERK и pAKT зависело от модели.

[0018] **На фиг. 6А, фиг. 6В и фиг. 6С** показано снижение уровня экспрессии генов MAP-киназного пути соединения 1 в опухолях. Профилирование экспрессии генов в образцах опухолей с помощью панели nCounter PanCancer Pathways гена NanoString 770. Уровни экспрессии генов MAP-киназного пути *DUSP6*, *FOS*, *IL1R1* и *SPRY4* дозозависимо снижались в опухолях при лечении соединением 1. Ось Y обозначает относительную экспрессию, нормализованную к обработке носителем, обозначенную черными точками и горизонтальной серой линией. Показано среднее значение \pm SEM.

[0019] **На фиг. 7** показана дополнительная схема исследования фазы 1.

[0020] На **фиг. 8А** показаны репрезентативные изображения компьютерной томографии (КТ), демонстрирующие подтвержденный частичный ответ (PR) на лечение соединением 1 у пациента с аденокарциномой легких, положительной по слиянию *CD74-ROS1*, с мутацией устойчивости к *ROS1G2032R* после предшествующего кризотиниба, лорлатиниба и химиотерапии. Стрелки указывают на узелки в левом легком, размер которых уменьшился в ходе лечения.

[0021] На **фиг. 8В** показаны репрезентативные изображения КТ (верхняя панель) и магнитно-резонансной томографии (нижняя панель), демонстрирующие подтвержденный PR к лечению соединением 1 у пациента с аденокарциномой легких, положительной по слиянию *EZR-ROS1*, с мутацией устойчивости к *ROS1 G2032R* после предшествующего энтректиниба, репотректиниба и химиотерапии. Стрелки на верхней панели указывают метастазы в печень сегментов 5/6 и 3 с постоянной регрессией в ходе лечения. Стрелка на нижней панели указывает на метастазы в правой затылочной доле, которые уменьшились в размерах на 4-й неделе и стали едва заметными на 16-й неделе.

[0022] На **фиг. 8С** показаны репрезентативные изображения компьютерной томографии, демонстрирующие подтвержденный частичный ответ на соединение 1 у пациента с аденокарциномой легких, положительной по слиянию *EZR-ROS1*, без известных мутаций устойчивости к *ROS1* после предшествующего кризотиниба. Стрелки указывают на узелки в левом плевральном легком, которые уменьшились в размерах на 4-й неделе и стали едва заметными на 24-й неделе.

[0023] На **фиг. 9** показано, что соединение 1 ингибирует передачу сигналов через пути MAPK и PI3K/AKT и индуцирует апоптоз в опухолях PDX, несущих *SDC4-ROS1*.

[0024] **Фиг. 10А** представляет собой типичную порошковую рентгенограмму (XRPD) формы 1 свободного основания соединения 1. **Фиг. 10В** представляет собой репрезентативную термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 1 свободного основания соединения 1.

[0025] На **фиг. 11** показаны данные *ctDNA*, показывающие, что соединение 1 было активным как в отношении слияния *ROS1*, так и в отношении передней мутации растворителя *ROS1 G2032R* при всех протестированных уровнях доз.

[0026] На **фиг. 12** показана рентгенографическая регрессия опухоли у пациентов, получавших дозу соединения 1. PD = прогрессирующее заболевание; PR = подтвержденный частичный ответ; QD = один раз в день; SD = стабильное заболевание; TKI = ингибитор тирозинкиназы. ^a Одновременный PR не подтвержден. ^b Текущие частичные ответы ожидают подтверждения. ^c Лучший ответ PR из-за остаточного нецелевого заболевания. ^d Дополнительным предшествующим TKI *ROS1* был церитиниб или кабозантиниб. ^e

Включая иммунотерапию, бевацизумаб и экспериментальную терапию.

[0027] **На фиг. 13** показана устойчивая продолжительность лечения пациентов с НМРЛ, поддающихся оценке ответа, которым вводили соединение 1. PD = прогрессирующее заболевание; PR = частичный ответ; TKI = ингибитор тирозинкиназы.

[0028] **На фиг. 14** показано снижение опухолевой нагрузки у пациентов с ROS1 G2032R под действием соединения 1 (левая панель) и снижение аллеля ROS1 G2032R под действием соединения 1 (правая панель). ^b Столбец представляет результат 2-й недели; Ожидаются результаты 8-й недели.

[0029] **На фиг. 15** показаны рентгенографические изображения, показывающие внутричерепной ответ у 65-летней женщины с НМРЛ со слиянием CD74-ROS1, ранее получавшей лечение химиотерапией, кризотинибом и лорлатинибом, с прогрессированием ЦНС и отсутствием известных мутаций устойчивости к ROS1.

[0030] **На фиг. 16** показаны рентгенографические изображения, показывающие внутричерепную и экстракраниальную активность при резистентном к TKI НМРЛ с ROS1 G2032R+ у пациента с диагнозом НМРЛ со слиянием EZR-ROS1.

[0031] **На фиг. 17** показаны частоты вариантов аллелей EZR-ROS1 (левая ось y) и ROS1 G2032R (правая ось y) в плазме крови 65-летнего пациента с аденокарциномой легких IV стадии и множественными метастазами в головной мозг, у которого EZR-ROS1 был идентифицирован с помощью тестирования плазмы до лечения (C1D1) и во время лечения (C1D15 и C3D1), как определено с помощью анализа Guardant 360.

[0032] **На фиг. 18A, фиг. 18B и фиг. 18C** показаны концентрации несвязанного соединения 1 в плазме крови у трех пациентов в цикле лечения 1, день 15 в течение 24-часового периода (см. раздел результатов примера 5). Пунктирная линия указывает минимально эффективный порог концентрации 5,3 нг/мл = 13 нМ, который основан на эффективном пороге в мышинном исследовании CTG-2532 CD74-ROS1 G2032R PDX.

[0033] **На фиг. 19** показано, что воздействие соединения 1 в клинических испытаниях превышало целевые уровни, которые обеспечивают регрессию в доклинических моделях (см. пример 5). Соединение 1 продемонстрировало благоприятную фармакокинетику, включая низкую вариабельность PK внутри когорты пациентов, воздействие, увеличивающееся с увеличением уровня дозы, период полувыведения около 20 часов, что подтверждает дозировку QD. Данные по состоянию на 13 сентября 2022 г. для пациентов, пролеченных до 1 сентября 2022 г. Фармакокинетические данные для группы пациентов, получавших дозу 125 мг QD, не представлены из-за недостаточной разработанности препарата. QD = один раз в день. ^{a,b} На основе регрессии опухоли в моделях *in vivo*, несущих SDC4-ROS1 и CD74-ROS1 G2032R соответственно. ^{c,d} Значения a

и b, разделенные на прогнозируемый Кр ЦНС человека соответственно.

[0034] На **фиг. 20** показано, что популяция фазы 1 в примере 5 имеет ROS1-положительные солидные опухоли, предварительно подвергнутые интенсивному лечению, согласно данным на 13 сентября 2022 г. для пациентов, пролеченных к 1 сентября 2022 г. Все данные показаны как n (%), если не указано иное. ЦНС, центральная нервная система; ECOG PS, состояние работоспособности Восточной объединенной онкологической группы; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого; RECIST 1.1, Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1; TKI, ингибитор тирозинкиназы. ^a Включает пациентов с нелеченными поражениями ЦНС. ^b Исключает терапию, назначаемую на ранних стадиях заболевания. ^c Категории не являются взаимоисключающими.

[0035] На **фиг. 21** показаны связанные с лечением нежелательные явления (TRAE) у >1 пациента в исследовании фазы 1 (пример 5) по данным на 13 сентября 2022 г. для пациентов, пролеченных к 1 сентября 2022 г. Профиль безопасности соединения 1 является благоприятным и соответствует высокоселективному к ROS1, сохраняющему TRK соединению 1. АЕ, нежелательное явление; АЛТ, аланинаминотрансфераза; АСТ, Аспартатаминотрансфераза; DLT – дозолIMITИРУЮЩАЯ ТОКСИЧНОСТЬ; SAE, серьезное нежелательное явление. ^a Включая отеки и периферические отеки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0036] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно подразумеваемое специалистом в области техники настоящего изобретения. Следующие ссылки обеспечивают для специалиста общее определение многих терминов, используемых в этом изобретении: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). В контексте данного документа следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

[0037] В некоторых вариантах осуществления химические структуры представлены вместе с соответствующим химическим названием. В случае несоответствий преимущество имеет химическая структура, а не название.

[0038] Используемые в данном документе термины «содержащий» и «включающий» могут использоваться взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как указывающие на присутствие указанных признаков или компонентов, но не исключают наличие или добавление одной или

нескольких функций, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может использоваться вместо терминов «содержащий» и «включающий» для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

[0039] Термин «состоящий из» означает, что объект содержит не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных функций или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие особенности или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для технического эффекта, который должен быть достигнут.

[0040] Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа термин «или» следует понимать как включительный. Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа формы единственного числа следует понимать как включающие единственное или множественное число. Например, когда соединение по настоящему изобретению вводят «пациенту», это включает введение соединения отдельному пациенту или группе пациентов.

[0041] В контексте настоящего описания, если не указано иное, «стереоизомеры» относятся к различным стереоизомерным формам соединения, содержащего один или более центров асимметрии или стереопомехи в структуре. В некоторых вариантах осуществления стереоизомер представляет собой его энантиомер, смесь энантиомеров, атропоизомер или таутомер. Например, соединения, описанные в данном документе, могут быть в виде отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера (например, атропоизомера) или могут быть в виде смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или более стереоизомерами. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, могут быть атропоизомерами. В определенных вариантах осуществления атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие вследствие затрудненного вращения вокруг одной связи, когда разность энергий, обусловленная стерической деформацией или другими факторами, создает барьер для вращения, достаточно высокий для выделения отдельных конформеров. Стереоизомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New

York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения в виде отдельных изомеров, по существу не содержащих других изомеров, и альтернативно в виде смесей различных изомеров.

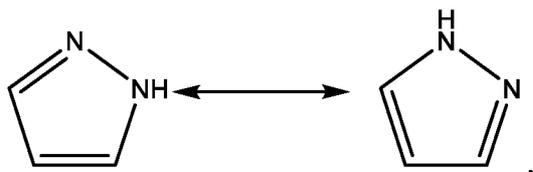
[0042] В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут быть рацемическими. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение, представленное в настоящем документе, может иметь более около 30% э. и., около 40% э. и., около 50% э. и., около 60% э. и., около 70% э. и., около 80% э. и., около 90% э. и. или даже около 95% э. и. или больше. В определенных вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут иметь более одного стереоцентра. В определенных таких вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение, представленное в настоящем документе, может иметь более около 30% э. и., около 40% э. и., около 50% э. и., около 60% э. и., около 70% э. и., около 80% э. и., около 90% э. и. или даже около 95% э. и. или больше.

[0043] В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения. Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более конкретно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, причем «практически не содержит» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем около 10 %, или менее чем около 5 %, или менее чем около 4 %, или менее чем около 3 %, или менее чем около 2 %, или менее чем около 1 % по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 граммов первого энантиомера и около 2 грамм второго энантиомера, можно сказать, что они содержат около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2 % второго энантиомера.

[0044] В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного диастереомера соединения.

Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более конкретно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

[0045] В некоторых вариантах осуществления фрагмент в соединении существует в виде смеси таутомеров. «Таутомер» представляет собой структурный изомер фрагмента или соединения, который легко подвергается взаимопревращению с другим структурным изомером. Например, кольцо пиразола имеет два таутомера:



которые отличаются положениями пи-связей и атома водорода. Если явно не указано иное, изображение одного таутомера фрагмента или соединения охватывает все возможные таутомеры.

[0046] Термин «субъект», которому предполагается осуществлять введение, включает, но не ограничивается этим, человека (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 40 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 50 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 60 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 70 лет. В определенных вариантах осуществления субъектом является взрослый человек в возрасте по меньшей мере 18 лет или по меньшей мере 12 лет. В настоящем документе и, если не указано иное, также подразумевается человек, которому предполагается введение терапевтического средства (например, соединения, описанного в настоящем документе) с целью лечения, предотвращения или контроля заболевания, нарушения или состояния или их симптомов, и он также называется «пациентом».

[0047] В контексте данного документа терапевтический препарат, который

«предотвращает» расстройство или патологическое состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или патологического состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом. Эти эффекты также называются «профилактическими» эффектами. Таким образом, в контексте данного документа и если не указано иное, термины «предотвращение» и «предотвращать» относятся к подходу получения благоприятных или желательных результатов, включая, но не ограничиваясь этим, профилактическую пользу. С профилактической целью терапевтическое средство можно назначать пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, у которого наблюдается один или несколько физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания может быть не установлен. В одном варианте осуществления терапевтическое средство вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния субъекта) для профилактической пользы (например, оно защищает субъекта от развития нежелательного состояния).

[0048] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «лечение» и «лечить» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение, полное или частичное, симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или патологическим состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), выявляемые или невыявляемые. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. В одном варианте осуществления «лечение» включает введение терапевтического средства после проявления нежелательного состояния (т. е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

[0049] Как применяют в данном документе и если не указано иное, термин «сдерживание» включает предупреждения рецидива конкретного заболевания или расстройства у пациента, который страдал от него, удлиняя время, когда пациент, который страдал от этого заболевания или расстройства, остается в состоянии ремиссии, уменьшая смертности пациентов и/или поддержания снижения тяжести или предотвращения

симптома, связанного с заболеванием или состоянием, которое сдерживают.

[0050] «Эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого биологического эффекта. «Терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое является достаточным для исправления по меньшей мере одного признака или симптома рака.

[0051] «Ответ» на метод лечения может включать, среди прочего, уменьшение или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, увеличение благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение от болезни.

[0052] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рецидивный» относится к расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое демонстрировало ответ на предыдущее лечение (например, с достижением полного ответа), а затем прогрессировало. Предыдущее лечение может включать одну или более линий терапии.

[0053] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рефрактерный» относится к расстройству, заболеванию или патологическому состоянию, которое не демонстрировало ответ на предыдущее лечение, которое могло включать одну или более линий терапии.

[0054] В настоящем документе, если не указано иное, термины «около» и «приблизительно», когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, признаваемые специалистом в данной области техники, что они обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от указанной дозы, количества или массового процента. В определенных вариантах осуществления термины «около» и «приблизительно», когда они используются в этом контексте, предполагают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

[0055] Термин «между» включает номера конечных точек на обеих границах диапазона. Например, диапазон, описываемый «между 3 и 5», включает цифры «3» и «5».

[0056] При использовании и, если не указано иное, термин «фармацевтически

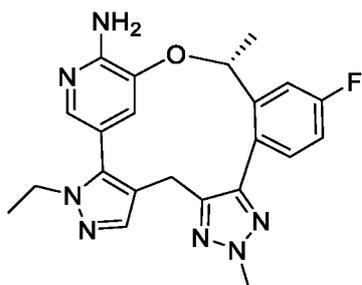
приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в пределах обоснованного врачебного решения, подходят для использования в контакте с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, Berge *et al.* описывают фармацевтически приемлемые соли подробно в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

[0057] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, таких как вода, метанол, этанол, диметилформамид и тому подобное. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю для получения или кристаллизации, или не присущий такому растворителю.

[0058] Фармацевтически приемлемые анионные соли включают, но не ограничиваются ими, ацетат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бикарбонат, битартрат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, деканоат, эдетат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гексаноат, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, октаноат, олеат, памоат, пантотенат, фосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, ацетат, сукцинат, сульфат, тартрат, теоклат и тозилат.

СОЕДИНЕНИЯ

[0059] В одном варианте осуществления соединение, используемое в способах, представленных в настоящем документе, представляет собой соединение следующей формулы, также называемое «соединением 1»:



1,

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение 1 имеет химическое название (19R)-3-этил-16-фтор-10,19-диметил-20-окса-3,4,9,10,11,23-гексазапентацикло[19.3.1.0^{2,6}.0^{8,12}.0^{13,18}]пентакоза-1(24),2(6),4,8,11,13,15,17,21(25),22-декаен-22-амин и описан в международной заявке № PCT/US2021/030842, которая полностью включена в данном документе посредством ссылки. В настоящем документе «соединение 1», «свободное основание соединения 1», «соединение 1 (свободное основание)» и «соединение 1 свободного основания» используются взаимозаменяемо.

[0060] Следует понимать, что, если не указано иное, когда соединение, как описано в настоящем документе, представлено в виде его фармацевтически приемлемой соли, это массовое количество относится к части, исключая часть соли (т.е. к свободному основанию соединения 1).

[0061] В одном варианте осуществления соединение 1 (свободное основание) используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления таутомер соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления соединение 1, практически не содержащее (S)-энантиомер, используется в способах, представленных в настоящем документе. В настоящем документе термин «по существу не содержит» означает, что (S)-энантиомер присутствует менее чем около в 10 масс.% соединения 1 (например, менее чем около 5 масс.% или менее около 0,05 масс.% соединения 1). В одном варианте осуществления соединения 1 практически чистое с энантиомерной чистотой по меньшей мере около 98% (например, 99% или 99,5%). В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой безилатную соль. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой фосфатную соль.

[0062] В одном варианте осуществления соединения, используемое в способах, представленных в настоящем документе, представляет собой твердую форму соединения 1.

В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой форму 1 соединения 1. Типичная рентгенограмма XRPD формы 1 соединения 1 представлена на **фиг. 10А**.

[0063] В одном варианте осуществления твердая форма соединения 1 характеризуется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или всеми пиками XRPD, расположенными приблизительно в следующих положениях (*например*, градусы $2\theta \pm 0,2$) при измерении с помощью Cu K α -излучения: 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 18,6, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 21,7, 23,3, 23,5, 24,0, 25,2, 26,0, 26,2, 26,7, 27,7, 28,0 и 29,6° 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[0064] В одном варианте осуществления твердая форма (*например*, кристаллическая форма) соединения 1 характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и 25,2° 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и 25,2° 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 15,0, 17,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и 25,2° 2θ .

[0065] В одном варианте осуществления твердая форма (*например*, кристаллическая форма) соединения 1 характеризуется дифрактограммой, при измерении с помощью Cu K α -излучения, содержащей по меньшей мере три пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и 25,2° 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере четыре пика, выбранные из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и 25,2° 2θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, содержащей по меньшей мере пять пиков, выбранных из группы, состоящей из приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) 10,7, 12,0, 12,2, 13,9, 15,0, 17,4, 18,4, 20,8, 21,2, 21,3, 21,6, 24,0 и 25,2° 2θ .

[0066] В одном варианте осуществления твердая форма (*например*, кристаллическая

форма) соединения 1 характеризуется дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7$, $15,0$ и $21,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $17,4$ и $21,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $12,0$, $12,2$ и $13,9^\circ 2\theta$. В другом варианте осуществления дифрактограмма дополнительно содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $21,6$ и $24,0^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7$, $15,0$, $17,4$, $20,8$, $21,2$, $21,3$, $21,6$, $24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма содержит пики при приблизительно (*например*, $\pm 0,2^\circ$) $10,7$, $12,0$, $12,2$, $13,9$, $15,0$, $17,4$, $18,4$, $20,8$, $21,2$, $21,3$, $21,6$, $24,0$ и $25,2^\circ 2\theta$.

[0067] В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется дифрактограммой, которая соответствует дифрактограмме, изображенной на **фиг. 10А**.

[0068] В одном варианте осуществления описанная в данном документе дифрактограмма получена с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления дифрактограмму измеряют с помощью XRPD с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения, включающего излучение $\text{K}\alpha_1$ с длиной волны $1,5406 \text{ \AA}$ и излучение $\text{K}\alpha_2$ с длиной волны $1,5444 \text{ \AA}$, где соотношение $\text{K}\alpha_1:\text{K}\alpha_2$ составляет $0,5$.

[0069] Иллюстративная термограмма DSC формы 1 представлена на **фиг. 10В**. В одном варианте осуществления твердая форма демонстрирует, как охарактеризовано DSC, тепловое явление (эндотермическое) с температурой начала плавления около 265°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления тепловое явление также имеет максимальную температуру около 267°C (*например* $\pm 2^\circ$). В одном варианте осуществления не ограничиваясь конкретной теорией тепловое явление соответствует плавлению. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, изображенной на **фиг. 10В**. В одном варианте осуществления термограмму DSC измеряют с помощью DSC со скоростью сканирования около $10^\circ\text{C}/\text{мин}$.

[0070] В другом варианте осуществления твердая форма имеет температуру плавления около 270°C (*например* $\pm 2^\circ$).

[0071] В одном варианте осуществления твердая форма (*например*, кристаллическая форма) соединения 1 имеет приблизительно постоянные решетки: $a = 8,4 \text{ \AA}$, $b = 8,4 \text{ \AA}$, $c = 14,9 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет приблизительно постоянные решетки: $a = 8,43 \text{ \AA}$, $b = 8,44 \text{ \AA}$, $c = 14,91 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105,6^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет приблизительно

постоянные решетки: $a = 8,431 \text{ \AA}$, $b = 8,441 \text{ \AA}$, $c = 14,914 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105,55^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет элементарную ячейку пространственной группы $P2_1$. В одном варианте осуществления твердая форма имеет объем около $1022,7 \text{ \AA}^3/\text{ячейка}$. В одном варианте осуществления форма 1 имеет Z -значение 2. В одном варианте осуществления форма 1 имеет плотность около $1,362 \text{ г/см}^3$.

[0072] В одном варианте осуществления (S)-энантиомер соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления таутомер (S)-энантиомера соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль (S)-энантиомера соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе.

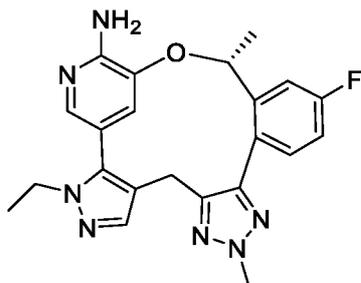
[0073] В одном варианте осуществления рацемическая смесь соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления таутомер рацемической смеси соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль рацемической смеси соединения 1 используется в способах, представленных в настоящем документе.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0074] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы лечения рака, включающие введение гетероароматического соединения макроциклического эфира, например, соединение 1, или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0075] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложены способы применения гетероароматического соединения макроциклического эфира (например, соединение 1), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, предотвращения или контроля солидной опухоли.

[0076] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения пациента с солидной опухолью, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1:



1,

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0077] В одном варианте осуществления рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), атипичную менингиому, рак молочной железы, холангиокарциному, рак желудка, глиобластому, воспалительную миофибробластную опухоль (ВМО), воспалительную гепатоцеллюлярную аденому (НСА), меланому, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, рак слюнной железы, серозный рак яичников или шпидоидную опухоль.

[0078] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления прогрессирующая солидная опухоль рецидивирует после, резистентна или устойчива к предшествующему лечению ингибитором тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ROS1-положительный (например, слияние ROS1) НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ALK-положительный (например, слияние ALK) НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительный (например, слияние LTK) НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующий НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль является метастатической. В одном варианте осуществления солидная опухоль является метастатической в ЦНС (также называемой в данном документе «метастатической ЦНС» или «ЦНС с метастазами»). В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой НМРЛ, метастатический в ЦНС. В настоящем документе и, если не указано иное, «прогрессирующая опухоль» относится к опухоли, которую невозможно вылечить или

которая выходит за пределы исходного места происхождения, как локально прогрессирующей, так и метастатической.

[0079] В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) является ROS1-положительным. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ROS1-положительный НМРЛ с метастазами в ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет мутацию ROS1. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 содержит G2032R и одно или несколько из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N или G2101A. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет слияние ROS1.

[0080] В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) является ALK-положительной. В настоящем документе и, если не указано иное, «ALK-положительные» (ALK+) рак, заболевание или нарушение относятся к раку, заболеванию или нарушению, характеризующемуся неприемлемо высокой экспрессией гена ALK, и/или наличием мутации в гене ALK, и/или наличием частично удаленного белка ALK. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ALK-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую ALK-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующий ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой

метастатическую ALK-положительную солидную опухоль. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ALK-положительную солидную опухоль ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ALK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой ALK-положительный НМРЛ с метастазами в ЦНС. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет мутацию ALK.

[0081] В одном варианте осуществления мутация ALK включает одну или более перестроек ALK (в одном варианте осуществления — одну перестройку). В одном варианте осуществления мутация ALK включает одно или более слияний ALK (в одном варианте осуществления — одно слияние). В некоторых вариантах осуществления виды рака, леченные способами по настоящему изобретению, включают слияния ALK. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, описанных в Ou et al., *JTO Clinical and Research Reports*, 1(1): 1-10, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, выбранным из группы, состоящей из EML4, TFG, KIF5B, KLC1, STRN, HIP1, TPR, BIRC6, DCTN1, SQSTM1, SOCS5, SEC31A, CLTC, PRKAR1A, PPM1B, EIF2AK3, CRIM1, CEBPZ, PICALM, CLIP1, BCL11A, GCC2, LMO7, PHACTR1, CMTR1, VIT, DYSF, ITGAV, PLEKHA7, CUX1, VKORC1L1, FBXO36, SPTBN1, EML6, FBXO11, CLIP4, CAMKMT, NCOA1, MYT1L, SRBD1, SRD5A2, NYAP2, MPRIP, ADAM17, ALK, LPIN1, WDPCP, CEP55, ERC1, SLC16A7, TNIP2, ATAD2B, SLMAP, FBN1, SWAP70, TCF12, TRIM66, WNK3, AKAP8L, SPECC1L, PRKCB, CDK15, LCLAT1, YAP1, PLEKHM2, DCHS1, PPFIBP1, ATP13A4, C12orf75, EPAS1, FAM179A, FUT8, LIMD1, LINC00327, LOC349160, LYPD1, RBM20, TACR1, TANC1, TTC27, TUBBB, SMPD4, SORCS1, LINC00211, SOS1, C9orf3, CYBRD1, MTA3, THADA, TSPYL6, WDR37 и PLEKHH2. В одном варианте осуществления слияние ALK происходит с одним из партнеров по слиянию, выбранным из группы, состоящей из EML4, TMP1, WDCP, GTF2IRD1, TPM3, TPM4, CLTC, LMNA, PRKAR1A, RANBP2, TFG, FN1, KLC1, VCL, STRN, HIP1, NPM1, DCTN1, SQSTM1, TPR, CRIM1, PTPN3, FBXO36, ATIC и KIF5B. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой EML4-ALK, слияние между геном белка, подобного белку иглокожих, ассоциированному с микротрубочками 4 (EML4), и доменом тирозинкиназы ALK. Существует много вариантов EML4-ALK, которые отличаются соединениями в точке разрыва, при этом вариант 1 (v1) и вариант 3 (v3) являются наиболее клинически распространенными. В одном варианте осуществления мутация ALK представляет собой NPM1-ALK. В одном варианте

осуществления мутация ALK представляет собой STRN-ALK.

[0082] В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) является положительной по рецептору тирозинкиназы лейкоцитов (LTK). В настоящем документе и, если не указано иное, «LTK-положительные» (LTK+) рак, заболевание или нарушение относятся к раку, заболеванию или нарушению, характеризующемуся неадекватно высокой экспрессией гена LTK и/или наличием мутации в гене LTK, включая перестройки гена LTK, приводящие к образованию слитых белков LTK. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительную инвазивную карциному протоков молочной железы, аденокарциному предстательной железы, аденокарциному поджелудочной железы, аденокарциному неизвестной первичной опухоли или уротелиальную карциному мочевого пузыря. В одном варианте осуществления рак представляет собой LTK-положительный лейкоз. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительный рак легких. В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой LTK-положительный НМРЛ. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет мутацию LTK. В одном варианте осуществления мутация LTK представляет собой G269A, F218I, N257T, A13fs или A214fs. В одном варианте осуществления солидная опухоль (или рак) имеет слияние LTK. В одном варианте осуществления слияние LTK представляет собой *CLIP1-LTK*. См. Cooper AJ, Sequist LV, Johnson TW, Lin JJ. LTK fusions: A new target emerges in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan 10;40(1):23-25; and Izumi, H., Matsumoto, S., Liu, J. et al. The CLIP1–LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer. *Nature* 600, 319–323 (2021), каждый из которых полностью включен в данный посредством ссылки.

[0083] В одном варианте осуществления пациент не получал лечение с помощью предшествующей терапии. В одном варианте осуществления пациент ранее не получал (т.е. не получал) терапии ингибиторами тирозинкиназы (TKI).

[0084] В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной или более предшествующих терапий. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей терапии TKI. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих терапий TKI. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной предшествующей терапии TKI. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью двух предшествующих терапий TKI. В одном варианте осуществления TKI представляет собой ROS1 TKI (например, кризотиниб или энтректиниб). В одном варианте осуществления предшествующая терапия TKI представляет собой одну или несколько терапий TKI, выбранных из группы, состоящей из

кризотиниба, энтректиниба, репотректиниба, талетректиниба и лорлатиниба.

[0085] В одном варианте осуществления пациент не получал лечение с помощью предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью вплоть до одной предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих химиотерапий на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной предшествующей химиотерапии на основе платины. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью двух предшествующих химиотерапий на основе платины.

[0086] В настоящем документе термин «химиотерапия на основе платины» относится к химиотерапевтическим агентам, которые представляют собой координационные комплексы платины. Примеры химиотерапии на основе платины включают, помимо прочего, цисплатин, оксалиплатин, надаплатин или карбоплатин.

[0087] В одном варианте осуществления пациент не получал лечение с помощью иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих иммунотерапий. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью одной предшествующей иммунотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью двух иммунотерапий.

[0088] Используемый в данном документе термин «иммунотерапия» относится к лечению заболевания путем активации или подавления иммунной системы. Иммунотерапия, предназначенная для индукции или усиления иммунного ответа, классифицируется как активационная иммунотерапия, тогда как иммунотерапия для снижения или подавления иммунного ответа классифицируется как подавляющая иммунотерапия. Иммунотерапия может регулировать иммунные эффекторные клетки (например, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры (NK-клетки), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и т. д.) для совместной работы против рака путем нацеливания на аномальные антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток. Типичная иммунотерапия включает, помимо прочего, ингибиторы контрольных точек (например, антитела против цитотоксического белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами (CTLA-4) и антитела против белка 1 программируемой

гибели клеток (PD-1)). Примеры ингибиторов PD-1 включают, помимо прочего, пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб (Opdivo) и цемиплимаб (Libtayo). Примеры ингибиторов PD-L1 включают, помимо прочего, атезолизумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio), дурвалумаб (Imfinzi). Пример ингибитора CTLA-4 включает, помимо прочего, ипилимумаб (Yervoy).

[0089] В одном варианте осуществления пациент не получали лечение химиотерапией. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент ранее получал лечение по меньшей мере двумя линиями химиотерапии.

[0090] В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех предшествующих линий противораковой терапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих линий противораковой терапии, выбранных из группы, состоящей из ROS1 TKI (например, исследуемый ROS1 TKI, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, талетректиниб, репотректиниб), и химиотерапии.

[0091] В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной линии ROS1 TKI и одной линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий ROS1 TKI и одной линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех линий ROS1 TKI и одной линии химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной линии ROS1 TKI и двух линий химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий ROS1 TKI и двух линий химиотерапии. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех линий ROS1 TKI и двух линий химиотерапии.

[0092] В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой лорлатиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой репотректиниб. В одном варианте осуществления пациент получал лечение с помощью лорлатиниба и репотректиниба. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой талетректиниб.

[0093] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль, и пациент получал лечение с

помощью по меньшей мере одной предшествующей терапии ROS1 TKI.

[0094] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент ранее не получал TKI-терапию и получал до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[0095] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение одной предшествующей терапией ROS1 TKI и не получал лечение предшествующей основанной на платине химиотерапией или иммунотерапией.

[0096] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью одной предшествующей терапии ROS1 TKI и одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[0097] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих терапий ROS1 TKI и вплоть до предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[0098] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль, и у пациента прогресс на предшествующей терапии. В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию ROS1 TKI. В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую химиотерапию (*например*, химиотерапию на основе платины). В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую иммунотерапию.

[0099] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент ранее не получал TKI-терапию и получал до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00100] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение одной предшествующей терапией ROS1 TKI и не получал лечение предшествующей основанной на платине химиотерапией или иммунотерапией.

[00101] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью

одной предшествующей терапии ROS1 TKI и одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00102] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующий ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух предшествующих терапий ROS1 TKI и вплоть до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.

[00103] В одном варианте осуществления солидная опухоль представляет собой прогрессирующую ROS1-положительную солидную опухоль, и у пациента прогресс на предшествующей терапии. В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию ROS1 TKI.

[00104] В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления ROS1 TKI представляет собой энтректиниб.

[00105] В одном варианте осуществления соединение 1 вводят пациенту в течение одного или более дней. В одном варианте осуществления соединение 1 вводят пациенту по меньшей мере в течение одного цикла лечения. В одном варианте осуществления один цикл лечения составляет по меньшей мере 7 дней. В одном варианте осуществления один цикл лечения составляет по меньшей мере 14 дней. В одном варианте осуществления один цикл лечения составляет по меньшей мере 21 дней. В одном варианте осуществления один цикл лечения составляет по меньшей мере 28 дней.

[00106] В одном варианте осуществления у пациента не возникает нежелательного явления 4 степени после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у пациента не возникает нежелательного явления 3 степени после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у пациента не возникает нежелательного явления 2 степени после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у пациента не возникает нежелательного явления 1 степени после введения соединения 1. Как используется в данном документе и если не указано иное, степень нежелательного явления соответствует степеням общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института рака (CTCAE).

[00107] В одном варианте осуществления пациент испытывает тошноту только после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у пациента не возникает неврологического нежелательного явления после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у пациента не наблюдается одного или нескольких нежелательных явлений со стороны ЦНС, выбранных из группы, состоящей из головокружения, атаксии, нарушения походки, парестезии, увеличения веса, гиперфагии, парестезий, аномальных движений, когнитивных изменений, судорог, галлюцинаций, речевых эффектов (например, афазии,

дизартрии, замедленной речи или нарушения речи), расстройства настроения (например, раздражительность, тревога, депрессия, аффективное расстройство, аффективная лабильность, изменение личности, перепады настроения, аффективное расстройство, агрессия, стресс, возбуждение, изменение настроения, депрессивное настроение, эйфорическое настроение, суицидальные мысли или мания), психического состояния, расстройства сна и когнитивного расстройства (например, ухудшение памяти, когнитивное расстройство, амнезия, спутанность сознания, нарушение внимания, бред, умственные нарушения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, деменция, нарушение сна, дезориентация или нарушение чтения). В одном варианте осуществления неврологическое нежелательное явление представляет собой одно или несколько нежелательных явлений, выбранных из группы, состоящей из когнитивных нарушений, расстройств настроения, нарушений сна, головокружения и атаксии. В одном варианте осуществления у пациента не наблюдается нежелательных явлений в виде увеличения веса и/или нарушений метаболизма глюкозы. В одном варианте осуществления нарушением метаболизма глюкозы является гипергликемия (например, диабет). В одном варианте осуществления нарушением метаболизма глюкозы является гипогликемия. В одном варианте осуществления у пациента возникает связанное с лечением нежелательное явление 1 степени после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у пациента после введения соединения 1 наблюдается самое большее нежелательное явление, связанное с лечением, 1 степени. В одном варианте осуществления нежелательным явлением, связанным с лечением, 1 степени является утомляемость, миалгия, отек (например, отек и периферический отек), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) или тошнота.

[00108] В одном варианте осуществления у пациента не возникает серьезных нежелательных явлений (SAE), связанных с лечением. В одном варианте осуществления у пациента не возникает связанных с лечением нежелательных явлений со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления у пациента не возникает связанного с лечением головокружения.

[00109] В одном варианте осуществления менее чем около 40% популяции пациентов испытывают самое большее нежелательное явление 1 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около 30% популяции пациентов испытывают самое большее нежелательное явление 1 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около 20% популяции пациентов испытывают самое большее нежелательное явление 1 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее

чем около 15% популяции пациентов испытывают самое большое нежелательное явление 1 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления нежелательным явлением степени 1 (например, TRAE) является утомляемость, миалгия, отек (например, отек и периферический отек), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или тошнота.

[00110] В одном варианте осуществления менее чем около 30% популяции пациентов испытывают нежелательное явление 2 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около 20% популяции пациентов испытывают нежелательное явление 2 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около 15% популяции пациентов испытывают нежелательное явление 2 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около 10% популяции пациентов испытывают нежелательное явление 2 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около 5% популяции пациентов испытывают нежелательное явление 2 степени (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у популяции пациентов не возникает нежелательных явлений 2 степени (например, TRAE) после введения соединения 1.

[00111] В одном варианте осуществления менее чем около у 20% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 3 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около у 15% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 3 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около у 10% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 3 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около у 5% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 3 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у популяции пациентов не наблюдается нежелательных явлений 3 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1.

[00112] В одном варианте осуществления менее чем около у 10% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 4 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около у 5% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 4 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления менее чем около у 1% популяции пациентов наблюдаются нежелательные явления 4 степени тяжести

(например, TRAE) после введения соединения 1. В одном варианте осуществления у популяции пациентов не наблюдается нежелательных явлений 4 степени тяжести (например, TRAE) после введения соединения 1.

[00113] В одном варианте осуществления у пациента наблюдается полный ответ после одного или нескольких циклов лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается частичный ответ после одного или нескольких циклов лечения. В одном варианте осуществления пациент достиг стабилизации заболевания после одного или нескольких циклов лечения. В одном варианте осуществления у пациента не наблюдалось прогрессирования заболевания после одного или нескольких циклов лечения.

[00114] В настоящем документе и, если не указано иное, «полный ответ» (CR) относится к исчезновению всех целевых поражений. В некоторых вариантах осуществления CR любые патологические лимфатические узлы (как целевые, так и нецелевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до <10 мм. Частичный ответ (PR) означает уменьшение суммы диаметров целевого поражения (поражений) на по меньшей мере 30%. Прогрессирующее заболевание (PD) означает увеличение суммы диаметров целевого поражения(й) на по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах осуществления PD, помимо относительного увеличения на 20%, сумма также демонстрирует увеличение на по меньшей мере 5 мм. В некоторых вариантах осуществления появление одного или нескольких новых поражений также считается прогрессированием. Стабильное заболевание (SD) не означает ни достаточного сокращения, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая за основу наименьшие суммарные диаметры во время исследования. Дополнительное описание этих терминов в соответствии с RECIST 1.1 можно найти в EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228 – 247.

[00115] В одном варианте осуществления пациент имеет метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления у пациента имеются метастазы в головной мозг, и у него не наблюдается внутрочерепного прогрессирования по меньшей мере после одного цикла лечения.

[00116] В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере от около 5% до около 100% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере около 35% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере около 45% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента

наблюдается по меньшей мере около 55% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере около 65% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере около 75% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере около 85% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается по меньшей мере около 100% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается необнаруживаемое снижение аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения. В одном варианте осуществления вариант аллеля ROS1 представляет собой G2032R.

[00117] В одном варианте осуществления предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию ROS1 TKI. В одном варианте осуществления TKI ROS1 представляет собой кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб, церитиниб, кабозантиниб, талетректиниб или репотректиниб.

[00118] В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от (80%-125% от 500 нг*ч/мл) до (80%-125% от 30000 нг*ч/мл). В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от около 500 до около 30000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения находится в диапазоне от около 1000 до около 13000 нг*ч/мл после примерно половины цикла лечения (например, 15 дней). В одном варианте осуществления площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения находится в диапазоне от около 1500 до около 10000 нг*ч/мл после примерно половины цикла лечения (например, 15 дней). В одном варианте осуществления площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения находится в диапазоне от около 2000 до около 8000 нг*ч/мл после примерно половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00119] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов после введения (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от (80%-125% 20 нг*ч/мл) до (80%-125% 500 нг*ч/мл) на каждый введенный мг соединения 1. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов

после введения (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от около 20 до около 500 нг*ч/мл на каждый введенный мг соединения 1. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов после введения (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от около 50 до около 200 нг*ч/мл после около половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00120] В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой несвязанного соединения 1 от 0 часов до последней измеримой концентрации в плазме крови ($AUC_{last, несвязанное}$ соединения в диапазоне от (80%-125% от 400 нг*ч/мл) до (80%-125% от 7000 нг*ч/мл). В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает $AUC_{last, несвязанный}$ соединения в диапазоне от около 400 до около 7000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 1000 до около 6200 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 1100 до около 1500 нг*ч/мл после введения около 25 мг соединения. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 2800 до около 3200 нг*ч/мл после введения около 50 мг соединения. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 3800 до около 4200 нг*ч/мл после введения около 75 мг соединения. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 5500 до около 5900 нг*ч/мл после введения около 100 мг соединения. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 4800 до около 5200 нг*ч/мл после введения около 125 мг соединения. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения находится в диапазоне от около 2600 до около 3100 нг*ч/мл после введения около 150 мг соединения. В одном варианте осуществления $AUC_{last, несвязанный}$ соединения составляет около 2850 нг*ч/мл после введения около 150 мг соединения. В определенных вариантах осуществления последняя измеримая концентрация в плазме крови приходится через 24 часа.

[00121] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает площадь под кривой несвязанного соединения от 0 часов до последней измеримой концентрации соединения в плазме крови ($AUC_{last, несвязанный}$) в диапазоне от (80%-125% от 10 нг*ч/мл) до (80%-125% от 80 нг*ч/мл) на каждый введенный мг соединения 1. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $AUC_{last, несвязанный}$ соединения в диапазоне от около 10 до около 80 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $AUC_{last, несвязанный}$ соединения в диапазоне от около 30 до около 70 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $AUC_{last, несвязанный}$ соединения в диапазоне от

около 35 до около 65 нг*ч/мл на каждый введенный мг соединения 1. В одном варианте осуществления $AUC_{last, \text{ несвязанный}}$ соединения составляет в диапазоне от около 15 до около 25 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1. В одном варианте осуществления $AUC_{last, \text{ несвязанный}}$ соединения составляет около 19 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1. В определенных вариантах осуществления последняя измеримая концентрация в плазме крови приходится через 24 часа.

[00122] В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до конца интервала дозирования (AUC_{tau}) соединения в диапазоне от 2000 ч*нг/мл до 10000 ч*нг/мл. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{tau} соединения в диапазоне от около 2000 до около 8000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{tau} соединения в диапазоне от около 2000 до около 8000 нг*ч/мл примерно после половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00123] В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до конца интервала дозирования (AUC_{tau}) соединения в диапазоне от 30 ч*нг/мл до 200 ч*нг/мл для каждого введенного мг соединения 1. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{tau} соединения в диапазоне от около 50 до около 150 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{tau} соединения в диапазоне от около 50 до около 150 нг/мл на каждый мг соединения 1, введенного примерно после половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00124] В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) соединения в диапазоне от 3500 ч*нг/мл до 20000 ч*нг/мл. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{inf} соединения в диапазоне от около 4000 до около 15000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{inf} соединения в диапазоне от около 4000 до около 15000 нг*ч/мл после половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00125] В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) соединения в диапазоне от 50 ч*нг/мл до 300 ч*нг/мл для каждого введенного мг соединения 1. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{inf} соединения в диапазоне от около 50 до около 250 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает AUC_{inf} соединения в диапазоне от около 50 до около 250 нг/мл на каждый мг соединения 1, введенного примерно после половины цикла лечения

(например, 15 дней).

[00126] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{\max}) соединения в диапазоне от (80%-125% от 100 нг/мл) до (80%-125% от 1500 нг/мл). В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{\max}) соединения в диапазоне от около 100 до около 1500 нг/мл. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{\max}) соединения в диапазоне от около 200 до около 1000 нг/мл. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает C_{\max} соединения в диапазоне от около 200 до около 1000 нг*ч/мл после половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00127] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{\max}) соединения в диапазоне от около 2 до около 50 нг/мл на каждый введенный мг соединения 1. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{\max}) соединения в диапазоне от около 5 до около 20 нг/мл на каждый введенный мг соединения 1. В одном варианте осуществления введение соединения 1 обеспечивает C_{\max} соединения в диапазоне от около 5 до около 20 нг/мл на каждый мг соединения 1, введенного примерно после половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00128] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает минимальную концентрацию в плазме, достигаемую соединением 1, в течение интервала времени между введением двух доз (C_{\min}) в диапазоне от около 50 до около 400 нг/мл. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает минимальную концентрацию в плазме, достигаемую соединением 1, в течение интервала времени между введением двух доз (C_{\min}) в диапазоне от около 50 до около 350 нг/мл. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает минимальную концентрацию в плазме, достигаемую соединением 1, в течение интервала времени между введением двух доз (C_{\min}) в диапазоне от около 50 до около 350 нг/мл после около половины цикла лечения (например, 15 дней).

[00129] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию несвязанного соединения в плазме крови ($C_{\max, \text{ несвязанный}}$) в диапазоне от (80%-125% от 30 нг/мл) до (80%-125% от 400 нг/мл). В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме несвязанного соединения ($C_{\max, \text{ несвязанный}}$) соединения в диапазоне от около 30 нг/ до около 400 нг/мл. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме несвязанного соединения ($C_{\max, \text{ несвязанный}}$) соединения в диапазоне от около 50 нг/ до около 350 нг/мл. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{ несвязанный}}$

соединения находится в диапазоне от около 90 до около 140 нг/мл после введения около 50 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения находится в диапазоне от около 200 до около 250 нг/мл после введения около 75 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения находится в диапазоне от около 300 до около 400 нг/мл после введения около 100 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения находится в диапазоне от около 200 до около 300 нг/мл после введения около 150 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения находится в диапазоне от около 200 до около 300 нг/мл после введения около 150 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения составляет около 258 нг/мл (около 0,62 мкм) после введения около 150 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения находится в диапазоне от около 150 до около 200 нг/мл после введения около 100 мг соединения. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения составляет 172 нг/мл (около 0,41 мкм) после введения около 100 мг соединения. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения в диапазоне от около 1 до около 4 нг/мл на каждый мг введенного соединения 1. В одном варианте осуществления $C_{\max, \text{несвязанный}}$ соединения составляет около 1,7 нг/мл на каждый мг введенного соединения 1.

[00130] В одном варианте осуществления без привязки к конкретной теории проникновение соединения 1 в головной мозг (соотношение мозга и плазмы крови) составляет около 0,26 (около 26%).

[00131] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения в диапазоне от около 0,25 часа до около 5 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения в диапазоне от около 0,25 часа до около 4 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения в диапазоне от около 0,5 часа до около 5 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения в диапазоне от около 0,5 часа до около 2 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения в диапазоне от около 0,5 часа до около 1,0 часа. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения через около 1 час. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает T_{\max} соединения после введения через около 0,5 часа.

[00132] В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения в диапазоне от около 2 часов до около 50 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения в

диапазоне от около 8 часов до около 25 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения в диапазоне от около 10 часов до около 24 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения в диапазоне от около 10 часов до около 20 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения в диапазоне от около 16 часов до около 25 часов. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения через около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 час, около 22 часа, около 23 часа или около 24 часа. В одном варианте осуществления такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения около через 20 часов.

[00133] В одном варианте осуществления введение обеспечивает концентрацию дозы соединения в плазме по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% выше, чем IC_{50} соединения против мутанта ROS1 G2032R в течение по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% через около 24 часа сразу после введения.

[00134] Способ уменьшения поражения у субъекта, имеющего ROS1-положительную солидную опухоль (*например*, НМРЛ), включающий

- (i) получение первого радиологического измерения размера поражения;
- (ii) введение фармацевтически эффективного количества соединения 1 один раз в день в течение одного или более дней; и
- (iii) получение второго радиологического измерения размера поражения;

при этом второе измерение составляет не более 100% от первого измерения.

[00135] В одном варианте осуществления второе измерение составляет максимум около 90% от первого измерения. В одном варианте осуществления второе измерение составляет максимум около 80% от первого измерения. В одном варианте осуществления второе измерение составляет максимум около 70% от первого измерения. В одном варианте осуществления второе измерение составляет максимум около 60% от первого измерения. В одном варианте осуществления второе измерение составляет максимум около 50% от первого измерения. В одном варианте осуществления второе измерение составляет от около 0,01% до около 90% от первого измерения. В одном варианте осуществления второе измерение не показывает обнаруживаемого поражения.

[00136] В одном варианте осуществления соединение, используемое в данном документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль), вводят один раз в день (QD). В одном варианте осуществления соединение вводят дважды в день (BID). В определенных вариантах

осуществления соединения, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00137] В одном варианте осуществления соединения вводят в таком количестве, чтобы площадь под кривой от 0 до 24 часов после введения (AUC_{0-24}) соединения находилась в диапазоне от около 500 до около 30000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 750 до около 20000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 750 до около 15000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 1000 до около 13000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 1500 до около 10000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 750 до около 4500 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 1000 до около 3000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 1250 до около 3000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 1500 до около 2500 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 1750 до около 7500 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 2000 до около 6000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 3000 до около 5000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 3000 до около 14000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 3000 до около 9000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 4500 до около 7500 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 4000 до около 13000 нг*ч/мл. В одном варианте осуществления AUC_{0-24} находится в диапазоне от около 6000 до около 10000 нг*ч/мл.

[00138] В одном варианте осуществления соединения вводят в таком количестве, чтобы максимальная концентрация в плазме (C_{max}) соединения находилась в диапазоне от около 100 до около 1500 нг/мл. В одном варианте осуществления C_{max} находится в диапазоне от около 150 до около 1400 нг/мл. В одном варианте осуществления C_{max} находится в диапазоне от около 150 до около 350 нг/мл. В одном варианте осуществления C_{max} находится в диапазоне от около 300 до около 900 нг/мл. В одном варианте осуществления C_{max} находится в диапазоне от около 300 до около 700 нг/мл. В одном варианте осуществления C_{max} находится в диапазоне от около 450 до около 1050 нг/мл. В одном варианте осуществления C_{max} находится в диапазоне от около 600 до около 1400 нг/мл.

[00139] В одном варианте осуществления соединения вводят в таком количестве,

чтобы концентрация соединения в плазме крови была выше (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% выше), чем заданное значение (например, IC_{50} соединения против мутанта ROS1 G2032R) в течение по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% выбранного периода времени (например, около 24 часов) сразу после введения.

[00140] В одном варианте осуществления соединение имеет период полувыведения от около 2 до около 50 часов у пациента. В одном варианте осуществления период полувыведения составляет от около 10 до около 20 часов. В одном варианте осуществления период полувыведения составляет от около 15 до около 25 часов. В одном варианте осуществления период полувыведения составляет около 20 часов.

[00141] В одном варианте осуществления фармакокинетические параметры, представленные в настоящем документе (*например*, AUC_{0-24} , $AUC_{last, несвязанный}$, C_{max} , T_{max} и период полувыведения) относятся к среднему арифметическому значению популяции пациентов. В одном варианте осуществления фармакокинетические параметры, представленные в настоящем документе (*например*, AUC_{0-24} , C_{max}), относятся к среднему геометрическому значению популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления $t_{1/2}$ относится к среднему арифметическому значению популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления T_{max} относится к медианному диапазону популяции пациентов. В определенных вариантах осуществления каждое из AUC_{0-24} , $AUC_{last, несвязанный}$, AUC_{tau} , AUC_{tau_DN} , AUC_{inf} , AUC_{inf_DN} , C_{max} , C_{max_DN} , $C_{max_unbound}$ и C_{min} относится к среднему геометрическому значению популяции пациентов.

[00142] В одном варианте осуществления фармакокинетические параметры, представленные в настоящем документе (*например*, AUC_{0-24} , C_{max} , T_{max} и период полувыведения), измеряются после того, как соединение вводят пациенту впервые в цикле лечения (*например*, в день 1 цикла лечения, *например*, день 1 цикла 1 из 28-дневного цикла лечения). В одном варианте осуществления фармакокинетические параметры, представленные в настоящем документе (*например*, AUC_{0-24} , C_{max} и период полувыведения), измеряются после того, как соединение было введено пациенту несколько раз в цикле лечения (*например*, устойчивое состояние у пациента может быть достигнуто для соединения) (*например*, на 15-й день 1-го цикла 28-дневного цикла лечения).

[00143] В одном варианте осуществления соединение, используемое в настоящем документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 200 мг раз в день.

В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 200 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 5 мг до около 150 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 150 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 125 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 100 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 125 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 100 мг раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195 или около 200 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 5 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 10 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 15 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 20 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 25 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 30 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 35 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 40 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 45 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 50 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 75 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 100 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 125 мг в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 150 мг в день. В настоящем документе «массовое количество» относится к массовому количеству свободного основания соединения 1. В определенных вариантах осуществления соединения, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00144] В одном варианте осуществления соединения, используемое в настоящем документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до

около 200 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединение вводят в количестве от около 50 мг до около 200 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 5 мг до около 150 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 150 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 125 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 25 мг до около 100 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 125 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве от около 50 мг до около 100 мг один раз в день. В одном варианте осуществления соединения вводят в количестве около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195 или около 200 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 5 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 10 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 15 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 20 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 25 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 30 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 35 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 40 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 45 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 50 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 75 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 100 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 125 мг один раз в день. В одном варианте осуществления количество составляет около 150 мг один раз в день. В настоящем документе «массовое количество» относится к массовому количеству свободного основания соединения 1. В определенных вариантах осуществления соединения, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00145] В одном варианте осуществления соединения, используемое в настоящем документе (соединение 1 или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль), вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по

соединение, используемое в данном документе, представляет собой соединение 1.

[00146] В одном варианте осуществления соединение вводят перорально.

[00147] В одном варианте осуществления соединение вводят в форме одной или нескольких таблеток. В одном варианте осуществления таблетка имеет единичную дозировку около 5 мг по массе свободного основания соединения 1. В одном варианте осуществления таблетка имеет единичную дозировку около 25 мг по массе свободного основания соединения 1.

[00148] В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту на голодный желудок. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту натощак. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту не во время еды. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту по меньшей мере за 1 час до и не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или напитков, отличных от воды. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту на полный желудок. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту не натощак. В одном варианте осуществления соединение вводят субъекту с приемом пищи. В одном варианте осуществления соединение вводят вместе с пищей и/или напитками.

[00149] В одном варианте осуществления после введения соединения у пациента наблюдается улучшение одного или нескольких симптомов, выбранных из группы, состоящей из когнитивных нарушений, расстройств настроения, нарушений сна, головокружения, атаксии и увеличения веса. В одном варианте осуществления после введения соединения у пациента не наблюдается один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из когнитивных нарушений, расстройств настроения, нарушений сна, головокружения, атаксии и увеличения веса. В одном варианте осуществления после введения соединения у пациента наблюдаются пониженные уровни одного или нескольких из pROS1, ROS1, pAKT и pERK. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается снижение уровня экспрессии одного или нескольких генов пути MAP-киназы в опухоли после введения соединения. В одном варианте осуществления у пациента наблюдается снижение уровня экспрессии одного или нескольких генов пути MAP-киназы в солидной опухоли после введения соединения. В одном варианте осуществления один или несколько генов пути MAP-киназы выбраны из группы, состоящей из *DUSP6*, *FOS*, *ILIR1* и *SPRY4*.

[00150] Рак представляет собой заболевание, заключающееся в неконтролируемой клеточной пролиферации, которая является результатом изменений в определенных генах. Некоторые из этих изменений возникают в генах, которые кодируют рецепторные тирозинкиназы (RTK), семейство мембраносвязанных белков, которые передают сигналы

изнутри клетки, обуславливающие выживание, рост и пролиферацию клетки. Аберрантная активация RTK может приводить к избыточному клеточному росту и, следовательно, раку. В общем случае RTK содержат N-концевой домен, который связывает внеклеточные лиганды, трансмембранный домен и C-концевой киназный домен, который катализирует передачу внутриклеточных сигналов.

[00151] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) является ингибитором ROS1 человека. ROS1 представляет собой RTK, кодируемую геном *ROS1*. Лиганды и биологические функции ROS1 человека неизвестны, но было показано, что его гомологи в некоторых других видах связывают внеклеточные лиганды и стимулируют дифференцировку клеток. Например, ROS1 мыши важен для созревания мужских гамет и репродукции. У человека хромосомные перестройки *ROS1* являются хорошо обоснованной причиной рака и представлены в 1–2 % случаях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и подгруппе многих других видов рака. Эти перестройки приводят к слиянию C-конца ROS1 с N-концом различных белков-партнеров, наиболее распространенным из которых является CD74. Слияния ROS1 обладают конститутивной киназной активностью, которая обуславливает рост опухоли посредством путей сигнализации MAPK, PI3K и JAK/STAT. Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (TKI) использовали для нацеливания на слияния ROS1 в раковой ткани, в том числе кризотиниб и энтректиниб. Кризотиниб был первым одобренным FDA TKI для лечения ROS1-положительного НМРЛ. Несмотря на изначальный ответ, у большинства пациентов развивается резистентность к кризотинибу и происходит рецидив. Преобладающим механизмом резистентности является мутация G2032R во фронте растворителя, что резко снижает аффинность кризотиниба. FDA не было одобрено ни одного ингибитора с активностью в отношении слияний ROS1-G2032R, что свидетельствует о наличии в данной области техники такой потребности.

[00152] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение селективно ингибирует ROS1. В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 по сравнению с ALK. В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 1,5 раза, большим, чем в около 2 раза, большим, чем в около 3 раза, большим, чем в около 4 раза, большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 20 раз, большим, чем в около 30 раз, большим, чем в около 50 раз, или большим, чем в около 100 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 по отношению к ALK измеряют с помощью соотношения значения IC_{50} по сравнению с ALK и значения IC_{50} по сравнению с ROS1.

[00153] В одном варианте осуществления соединение селективно ингибирует ROS1 по сравнению с TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC). В качестве неограничивающего примера, отношение селективности может быть большим, чем в около 5 раз, большим, чем в около 10 раз, большим, чем в около 50 раз, большим, чем в около 100 раз, большим, чем в около 200 раз, большим, чем в около 400 раз, большим, чем в около 600 раз, большим, чем в около 800 раз, большим, чем в около 1000 раз, большим, чем в около 1500 раз, большим, чем в около 2000 раз, большим, чем в около 5000 раз, большим, чем в около 10000 раз, или большим, чем в около 20000 раз, при этом селективность может быть измерена, помимо прочего, по отношению значений IC_{50} . В одном варианте осуществления селективность ROS1 по отношению к TRK измеряют с помощью соотношения значения IC_{50} по сравнению с TRK и значения IC_{50} по сравнению с ROS1.

[00154] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK, причем ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ селективного ингибирования ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), где ингибирование происходит в клетке. В одном варианте осуществления способ включает приведение ROS1 в контакт с эффективным количеством соединения, представленного в настоящем документе. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке млекопитающего, такого как человек. В варианте осуществления такой контакт происходит в клетке пациента-человека, имеющего рак, указанный в данном документе.

[00155] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK, причем ингибирование происходит у субъекта, имеющего рак, а указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения субъекта, страдающего раком, связанным с ROS1, причем указанный способ включает селективное ингибирование ROS1 по сравнению с ALK путем введения указанного субъекту количества соединения или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, причем указанное количество достаточно для селективного ингибирования ROS1 по сравнению с ALK.

[00156] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ селективного ингибирования ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC), в котором ингибирование происходит у субъекта, страдающего раком, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества

соединения или фармацевтической композиции, представленной в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения субъекта, страдающего раком, ассоциированным с ROS1, причем указанный способ включает селективное ингибирование ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC) путем введения указанному субъекту количества соединения или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, причем указанное количество является достаточным для селективного ингибирования ROS1 по отношению к TRK (например, TRKA, TRKB и/или TRBC).

[00157] Как используется в данном документе и если не указано иное, ингибирование ROS1 включает ингибирование ROS1 дикого типа или его мутации; ингибирование ALK включает ингибирование ALK дикого типа или его мутации; и ингибирование TRK включает ингибирование TRK дикого типа или его мутации.

[00158] Виды рака, подлежащие лечению способами, предусмотренными в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого, воспалительную миофибробластическую опухоль, рак яичника, например, серозную карциному яичника, меланому, например, шпидоидную меланому, глиобластому, рак желчного протока, например, холангиокарциному, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, В-крупноклеточную лимфому, рак пищевода, например, плоскоклеточную карциному пищевода, рак почки, например, почечную медуллярную карциному или почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы, нейробластому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, рак толстой кишки и шпидоидную опухоль.

[00159] Виды рака, леченные способами, описанными в данном документе, включают виды рака, происходящие от одного или нескольких онкогенных белков, выбранных из ROS1, ALK, TRKA, TRKB и TRKC. В определенных вариантах осуществления виды рака, леченные способами, описанными в данном документе, включают виды рака, которые являются устойчивыми к лекарственным средствам по отношению к лечению, направленному на один или несколько онкогенных белков, выбранных из ROS1, ALK, TRKA, TRKB и TRKC.

[00160] В одном варианте осуществления рак в предложенном в данном документе способе является ROS1-положительным (ROS1+). В контексте данного документа и если не указано иное, «ROS1-положительные» (ROS1+) рак, заболевание или расстройство характеризуются неприемлемо высокой экспрессией гена *ROS1* и/или наличием мутации в

гене *ROS1*. В одном варианте осуществления такая мутация изменяет биологическую активность молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида *ROS1*. В контексте данного документа и если не указано иное, «мутация» или «мутант» *ROS1* включает одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций в аминокислотной или нуклеотидной последовательностях *ROS1* или ее фрагментах. В контексте данного документа и если не указано иное, «перестройка» *ROS1* относится к генетическим транслокациям, затрагивающим ген *ROS1*, которые могут приводить к появлению слитых генов *ROS1* и/или слитых белков *ROS1*. Слияние *ROS1* также может включать одну или более делеций, замен, вставок, инверсий, дупликаций, транслокаций или амплификаций его или его фрагмента при условии, что мутант сохраняет киназную фосфорилирующую активность.

[00161] В одном варианте осуществления мутация *ROS1* включает одну или более точечных мутаций *ROS1*. В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению способами, предусмотренными в настоящем документе, содержат одну или более мутаций в киназе *ROS1*. В одном варианте осуществления одна или несколько точечных мутаций *ROS1* выбраны из точечных мутаций в E1935, L1947, L1951, G1971, E1974, L1982, S1986, F2004, E2020, L2026, G2032, D2033, C2060, F2075, L2086, V2089, V2098, G2101, D2113, 1981Tins, M2001T и L2155. В одном варианте осуществления одна или несколько точечных мутаций *ROS1* выбраны из G2032R, G2032K, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S и L2086F. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой G2032R. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой S1986F. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой S1986Y. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой L2026M. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой D2033N. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой L2086F. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой F2004C. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой F2004V. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой G2101A. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой L1982F. В одном варианте осуществления мутация *ROS1* представляет собой совместную мутацию G2032R и одной или нескольких из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M или D2033N.

[00162] В одном варианте осуществления мутация *ROS1* включает одну или более перестроек *ROS1* (в одном варианте осуществления — одну перестройку). В одном

варианте осуществления мутация ROS1 включает одно или более слияний ROS1 (в одном варианте осуществления — одно слияние). В некоторых вариантах осуществления виды рака, леченные способами в данном документе, включают слияния ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние с одним из партнеров по слиянию, выбранным из *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDEL2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC* (например, *GOPC-S*, *GOPC-L*), *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17*, *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8*, *CCDC6*, *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1*, *EEFIG*, *KIF21A*, *KLC1*, *SART3*, *ST13*, *TRIM24*, *ERC1*, *FIP1L1*, *HLAA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPFIBP1*, *PWWP2A*, *FNI*, *YWHAE*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* и *GOLGB1*. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние CD74-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние SDC4-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние EZR-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние SLC34A2-ROS1. В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние GOPC-ROS1 (например, *GOPC-ROS1-S*, *GOPC-ROS1-L*). В одном варианте осуществления слияние ROS1 представляет собой слияние CEP85L-ROS1.

[00163] В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну перестройку ROS1 и одну или более точечных мутаций ROS1. В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 из CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1 (например, *GOPC-ROS1-S*, *GOPC-ROS1-L*) и CEP85L-ROS1, и одну или более точечных мутаций ROS1, выбранных из F2004C, F2004V и G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 включает одну или более перестроек ROS1 из CD74-ROS1, EZR-ROS1 и SLC34A2-ROS1, и точечную мутацию ROS1 G2101A.

[00164] В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 S1986F. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 L2026M. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 D2033N. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой EZR-

ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 G2101A. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой SLC34A2-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 F2004C (например, GOPC-ROS1-S F2004C, GOPC-ROS1-L F2004C). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 F2004V (например, GOPC-ROS1-S F2004V, GOPC-ROS1-L F2004V). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 G2032R (например, GOPC-ROS1-S G2032R, GOPC-ROS1-L G2032R). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 F2004C. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 F2004V. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CEP85L-ROS1 G2032R. В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой GOPC-ROS1 L1982F (например, GOPC-ROS1-S L1982F, GOPC-ROS1-L L1982F). В одном варианте осуществления мутация ROS1 представляет собой CD74-ROS1 L1982F.

[00165] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения популяции пациентов с ROS1-положительной солидной опухолью, включающий введение эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, каждому из указанной популяции пациентов, при этом объективная частота ответа (ORR) составляет по меньшей мере около 10% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 20% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 30% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 40% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 50% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 60% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 70% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 80% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 90% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном

варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 10% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания.

[00166] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения популяции пациентов с солидной опухолью, имеющей мутацию ROS1 (например, G2032R), включающий введение эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, каждому из указанной популяции пациентов, причем ORR составляет по меньшей мере около 30% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 40% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 50% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 60% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 70% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 80% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 90% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном

варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 90% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 5% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 10% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 15% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания.

[00167] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения популяции пациентов, имеющих ROS1-положительную солидную опухоль и заболевание ЦНС на исходном уровне, включающий введение эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, каждому из указанной популяции пациентов, причем ORR составляет по меньшей мере около 30% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 40% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 50% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 60% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 70% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 80% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 90% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте

осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 90% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 5% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 10% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 15% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания.

[00168] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения популяции пациентов, имеющих ROS1-положительную солидную опухоль, после того, как данная популяция пациентов получила по меньшей мере две предшествующие терапии ROS1 TKI и по меньшей мере одну химиотерапию, включающий введение эффективного количества соединения 1 или предлагаемой в данном документе фармацевтической композиции для каждого из указанной популяции пациентов, где ORR составляет по меньшей мере около 10% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 20% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 30% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 40% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 50% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 60% (RECIST 1.1) после

цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 70% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 80% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 90% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 90% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 10% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания.

[00169] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения популяции пациентов, имеющих ROS1-положительную солидную опухоль, после того, как данная популяция пациентов получила по меньшей мере одну предшествующую терапию ROS1 TKI и по меньшей мере одну химиотерапию, включающий введение эффективного количества соединения 1 или предлагаемой в данном документе фармацевтической композиции для каждого из указанной популяции пациентов, где ORR составляет по меньшей мере около 10% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около

после того, как популяция пациентов получила предварительное лечение лорлатинибом и/или репотректинибом, включающий введение эффективного количества соединения 1 или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, каждому из указанной популяции пациентов, причем ORR составляет по меньшей мере около 10% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 20% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 30% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 40% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 50% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 60% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 70% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 80% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления ORR составляет по меньшей мере около 90% (RECIST 1.1) после цикла лечения соединением 1. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 90% популяции пациентов достигают частичного ответа. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 10% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 10% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 20% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 30% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 40% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 50% популяции пациентов

достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 60% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 70% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания. В одном варианте осуществления по меньшей мере около 80% популяции пациентов достигают стабилизации заболевания.

[00171] В одном варианте осуществления рак ROS1+ определяют с помощью теста, одобренного FDA, или других тестов, известных в данной области техники. Тесты, которые можно использовать, включают, *например*, целевой тест Oncomine™ Dx от Thermo Fisher Scientific. (качественный *in vitro* диагностический тест, в котором используется высокопроизводительная технология параллельного секвенирования для выявления вариаций последовательности в 23 генах в ДНК и РНК, выделенной из фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) опухолевых образцов от пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), с использованием системы Ion PGM Dx); Vysis ROS1 Break Apart FISH Probe Kit (качественный тест для выявления перестроек, включая перестройки гена ROS1 в 6q22, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в фиксированных в формалине и заключенных в парафине (ФФЗП) образцах ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)) или полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или секвенирование следующего поколения (NGS) посредством локального диагностического теста.

[00172] Также предложены способы лечения субъекта, имеющего рак (например, ROS1-положительный рак), которые включают: определение, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, которому ранее вводили первый ингибитор ROS1, одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1; и введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором ROS1. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору ROS1 могут включать замену в одной или более аминокислотных позициях 2032, 2033, 1986, 2026, 1951, 1935, 1947, 1971, 1974, 1982, 2004, 2020, 2060, 2075, 2089, 2098, 2101, 2113, 2155, 2032 и 2086, например, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G,

F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K и L2086F. В некоторых вариантах осуществления другой противораковый агент представляет собой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, другой противораковый агент может представлять собой другой ингибитор ROS1 (например, второй ингибитор ROS1).

[00173] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение представляет собой соединение, способное проникать в ЦНС. В одном варианте осуществления после введения эффективного количества предложенного в данном документе соединения (например, перорально или внутривенно) соединение способно проникать в ЦНС (например, через гематоэнцефалический барьер) и достигать концентрации в ЦНС (например, в головном мозге), которой все еще достаточно, чтобы ингибировать (например, селективно ингибировать) ROS1.

[00174] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения метастаз в ЦНС при раке, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления метастазы в ЦНС представляются собой метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак.

[00175] В некоторых вариантах осуществления соединение является ингибитором киназы рецептора тропомиозина человека A, B или C. В определенных вариантах осуществления IC_{50} соединения для ингибирования мутантного или немутантного ROS1 или ALK составляет не более одной пятой от IC_{50} соединения для ингибирования киназы тропомиозинового рецептора дикого типа A, B или C. Ингибирование TRK, особенно в центральной нервной системе (ЦНС), было связано с побочными реакциями, включая головокружение/атаксию/нарушение походки, парестезию, увеличение веса и когнитивные изменения.

[00176] В некоторых вариантах осуществления предложен способ минимизации связанных с лечением нежелательных явлений у субъекта, нуждающегося в лечении рака (например, ROS1-положительного рака), причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения формулы (I), его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом способ сводит к минимуму связанные с лечением нежелательные явления, связанные с ингибиторами TRK. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ROS1-ассоциированный

рак. В некоторых вариантах осуществления нежелательные явления представляют собой одно или несколько связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС.

[00177] Используемый в данном документе термин «минимизация» нежелательных явлений относится к снижению частоты нежелательных явлений у субъекта или популяции пациентов по сравнению с парадигматической частотой нежелательных явлений у субъекта или популяции пациентов, получавших ингибиторы TRK (например, энтректиниб, репотректиниб или лорлатиниб). В некоторых вариантах осуществления частота нежелательных явлений относится к частоте или процентной доле конкретных нежелательных явлений в популяции субъектов или пациентов. В некоторых вариантах осуществления частота нежелательных явлений относится к общему количеству нежелательных явлений, испытываемых отдельным субъектом. В некоторых вариантах осуществления минимизация нежелательных явлений относится к минимизации связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 40% популяции пациентов имеет связанное с TRK нежелательное явление со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 35%, менее 30%, менее 25%, менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5% популяции пациентов имеют связанное с TRK нежелательное явление со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 12% популяции пациентов имеют более одного связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС. В некоторых вариантах осуществления минимизация связанных с TRK нежелательных явлений со стороны ЦНС означает, что менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4% или менее 3% популяции пациентов имеют более одного связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС.

[00178] В некоторых вариантах осуществления связанные с TRK нежелательные явления со стороны ЦНС, связанные с проводимой терапией, относятся к одному или нескольким из следующих: головокружение, атаксия, нарушение походки, парестезия, увеличение веса, гиперфагия, парестезии, аномальное движение, когнитивные изменения, эффекты речи (например, дизартрия, медленная речь или нарушение речи), расстройство настроения (например, раздражительность, беспокойство, депрессия, аффективная лабильность, изменение личности, перепады настроения, аффективное расстройство, агрессия, возбуждение, изменение настроения, подавленное настроение, эйфорическое настроение или мания) и когнитивное расстройство (например, нарушение памяти, когнитивное расстройство, амнезия, спутанность сознания, нарушение внимания, делирий,

психические нарушения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, деменция, нарушение сна или нарушение чтения).

[00179] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ предотвращения или ограничения связанного с TRK связанного с проводимой терапией побочного эффекта или нежелательного явления в ЦНС при лечении рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, представленного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления способ предотвращает возникновение связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления способ ограничивает частоту возникновения связанного с TRK нежелательного явления со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления способ ограничивает тяжесть связанного с TRK побочного эффекта. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения метастазов в ЦНС в случае рака с пониженным побочным эффектом, связанным с TRK, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, представленного в данном документе, например, соединения формулы (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления снижение/ограничение/предотвращение побочного эффекта или нежелательного явления в ЦНС определяют в статистической выборке по сравнению со стандартным лечением, например, одобренным ингибитором ROS1 и/или ALK (например, кризотинибом, энтректинибом, лорлатинибом или репотректинибом) в случае ROS1+ и/или ALK+ рака. В одном варианте осуществления побочный эффект, связанный с TRK, является побочным эффектом, связанным с TRKB, со стороны ЦНС. В одном варианте осуществления связанным с TRK побочным эффектом или нежелательным явлением со стороны ЦНС является головокружение, атаксия, нарушение походки, парестезия, увеличение веса, когнитивные нарушения, расстройство настроения или нарушение сна.

[00180] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1-ассоциированный рак. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак. В одном варианте осуществления рак определен как ROS1.

[00181] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ

лечения ROS1+ рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00182] В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, включающий: (i) идентификацию рака у субъекта как ROS1+ и (ii) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения формулы (I), или его стереоизомера, или смеси стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00183] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой локально прогрессирующую солидную опухоль. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) представляет собой рак легкого, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) или рак бронхов, глиобластому, воспалительную миофибробластическую опухоль (ВМО), рак желчного протока, например, холангиокарциному, рак яичника, например, серозную карциному яичника, рак желудка, колоректальный рак, ангиосаркому, меланому, например, шпидоидную меланому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, рак пищевода, например, плоскоклеточную карциному пищевода (ПККП), рак почки, например, почечную медуллярную карциному или почечно-клеточную карциному, рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, например, папиллярный рак щитовидной железы, шпидоидную опухоль, рак поджелудочной железы, воспалительную гепатоцеллюлярную аденому или нейробластому.

[00184] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак бронхов. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак бронхов. В одном варианте

представляет собой рецидивирующую или рефракторную глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ глиобластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ нейробластому.

[00200] В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующий или рефракторный ROS1+ рак поджелудочной железы. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированный ROS1+ рак поджелудочной железы.

[00201] В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. В одном варианте осуществления рак представляет собой рецидивирующую или рефракторную ROS1+ воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную нейробластому. В одном варианте осуществления рак представляет собой впервые диагностированную ROS1+ воспалительную гепатоцеллюлярную аденому.

[00202] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак, или ALK+ рак) представляет собой гемобластоз. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак, или ALK+ рак) представляет собой лимфому. В одном варианте осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В одном варианте осуществления лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) или В-крупноклеточную лимфому. Помимо гемобластоза, в данном документе также предложены способы лечения других заболеваний крови или злокачественных заболеваний системы крови, которые являются ROS1+ или ALK+.

[00203] В одном варианте осуществления рак представляет собой АККЛ. В одном

рецидивирующим или рефракторным. В одном варианте осуществления рак является рецидивирующим. В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является рефракторным.

[00207] В одном варианте осуществления субъект ранее не получал лечение. В одном варианте осуществления субъектом не подвергался лечению терапией ингибитором тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления субъект получил одну или более предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления субъект получил две или более предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления у субъекта развилась устойчивость к одной или более из предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления предшествующая терапия включает ингибитор тирозинкиназы (ТКИ). В одном варианте осуществления предшествующая ТКИ терапия включает лечение одним или несколькими из: кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригатиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, талетректиниб, мерестиниб, маситиниб и энсартиниб. В одном варианте осуществления предшествующая терапия включает одну или более химиотерапий. В одном варианте осуществления одна или несколько химиотерапий проводятся в дополнение к терапии ТКИ.

[00208] В одном варианте осуществления рак представляет собой прогрессирующий рак, например, рецидивирующий после, рефракторный или устойчивый к предшествующей терапии посредством ТКИ.

[00209] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) устойчив к ингибитору тирозинкиназы (ТКИ).

[00210] В одном варианте осуществления рак представляет собой устойчивый рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой устойчивый рак бронхов. В одном варианте осуществления рак представляет собой устойчивый немелкоклеточный рак легких. В одном варианте осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легких, устойчивый к ТКИ. В одном варианте осуществления рак представляет собой ROS1+ немелкоклеточный рак легких, устойчивый к ТКИ.

[00211] В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких (например, НМРЛ, рак бронхов). В одном варианте осуществления рак представляет собой прогрессирующий рак легких, например, рецидивирующий после или рефракторный к предшествующему лечению посредством ТКИ.

[00212] В одном варианте осуществления соединение, предусмотренное в данном документе, вводят в качестве лечения первой линии. В одном варианте осуществления соединение, предусмотренное в данном документе, вводят в качестве лечения второй линии. В одном варианте осуществления соединение, предусмотренное в данном

документе, вводят в качестве лечения третьей или четвертой линии.

[00213] В одном варианте осуществления рак (или ROS1+ рак) является метастатическим. В одном варианте осуществления рак имеет метастазы в ЦНС. В одном варианте осуществления рак имеет метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический ROS1+ НМРЛ.

[00214] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения пациента с метастатическим ROS1+ немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00215] В одном варианте осуществления пациент является взрослым пациентом. В одном варианте осуществления пациент является педиатрическим пациентом.

[00216] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения взрослого пациента с метастатическим ROS1+ НМРЛ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00217] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения взрослого пациента с метастатическим ROS1+ НМРЛ, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента был прогресс или непереносимость по меньшей мере 1 предшествующей терапии TKI.

[00218] В одном варианте осуществления в данном документе предложен способ лечения взрослого пациента с метастатическим НМРЛ, который представляет собой ROS1+ с мутацией G2032R на передней стороне растворителя, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента наблюдается прогрессирование заболевания или непереносимость по меньшей мере 1 предшествующей терапии TKI.

[00219] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения ROS1-ассоциированного (или ROS1+) рака у субъекта, нуждающегося в этом, при

этом рак развил устойчивость к ингибитору тирозинкиназы (TKI), причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00220] В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения ROS1-ассоциированного рака (или ROS1+), у субъекта, нуждающегося в этом, при котором рак развил устойчивость к ингибитору тирозинкиназы (TKI), и при этом рак был идентифицирован как имеющий одну или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения по формуле (I), или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 включают одну или несколько аминокислотных замен в аминокислотном положении, выбранном из 1986, 2004, 2026, 2032 и 2033. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 содержат одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, L2086F и G2101A. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 представляют собой G2032R. В одном варианте осуществления одна или несколько мутаций устойчивости к ингибитору ROS1 включают G2032R и одну или несколько из S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N или G2101A. В одном варианте осуществления мутация устойчивости к ингибитору ROS1 представляет собой L2086F.

[00221] В одном варианте осуществления TKI представляет собой ингибитор ROS1. В одном варианте осуществления TKI представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления TKI представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, мерестиниб, талетректиниб, маситиниб или энсартиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой лорлатиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой репотректиниб.

[00222] В определенных вариантах осуществления у субъекта произошел рецидив после первой линии лечения рака. В других вариантах осуществления у субъекта произошел рецидив после второй линии лечения рака.

[00223] В некоторых вариантах осуществления способы лечения или предотвращения рака могут быть продемонстрированы одним или более ответами, такими

как повышенный апоптоз, ингибирование роста опухоли, уменьшение метастазирования опухоли, ингибирование метастазирования опухоли, уменьшение плотности микрососудов, уменьшение неоваскуляризации, ингибирование миграции опухоли, регрессия опухоли и увеличение выживаемости субъекта.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ

[00224] В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предотвращения рака может включать введение соединения по формуле (I) совместно с одним или несколькими другими химиотерапевтическими агентами.

[00225] Используемый в данном документе термин «совместно» или «в комбинации», если не указано иное, не подразумевает, что другой агент и соединение формулы (I) должны вводиться одновременно и/или быть составлены для доставки вместе, хотя эти способы доставки входят в объем данного раскрытия. Соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить одновременно с, до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель) или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель) одного или нескольких других агентов (например, одного или нескольких других дополнительных агентов). В общем, каждый терапевтический агент вводят в дозе и/или по графику, определенному для этого конкретного агента. Другой терапевтический агент можно вводить вместе с соединением, представленным в настоящем документе, в одной композиции или отдельно в другой композиции. В данном документе также рассматривается тройная терапия.

Химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями в настоящем документе, включают: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацетиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АВТ-263, дималеат афатиниба, акситиниб, аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназа, AZD5363, вакцина против бациллы Кальметта — Герена (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, β-метилен-ADP (АОРСР), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин,

цисплатин, кладибин, клодронат, кобиметинбин, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флуорокортисон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гефитиниб, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, мутамицин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфирмер, PPADS, прокарбазин, кверцетин, ралтитрексед, рамуцирумаб, реактивный синий 2, ритуксимаб, ролофилин, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сиролимус, 2,4-динитробензолсульфонат натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, тонапофиллин, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SANA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями, представленными в настоящем документе, включают: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SANA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями в настоящем документе, включают: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР, β -метилден-АДР (АОРСР), капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил) пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофилин натрий 2,4-динитробензолсульфонат, сумарин и тонапофиллин. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические агенты представляют собой

биологические препараты, такие как ADC или антитела к MET. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический агент представляет собой ингибитор MET, ингибитор MEK, ингибитор RET, другой ингибитор ALK или ингибитор ROS1. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, используют с одной или более химиотерапией и/или иммунотерапией на основе платины (например, ингибиторами контрольных точек).

[00226] Для лечения рака было разработано множество комбинированных способов лечения. В определенных вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе (например, соединения по формуле (I)), можно вводить совместно с одним или несколькими комбинированными способами лечения. Примеры комбинированной терапии, с которой можно совместно вводить соединения, представленные в настоящем документе, включены в таблицу 1.

Таблица 1. Примеры комбинаторной терапии для лечения рака

Название	Терапевтические агенты
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (молочные железы)	доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
AC (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	циклофосфамид, доксорубицин
AD	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BEF	блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CAVO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин

Название	Терапевтические агенты
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, с или без блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, алтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
CHOP-BLEO	Добавить блеомицин к CHOP
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин

Название	Терапевтические агенты
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Cooper Regimen	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфоцитарный лейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DAV	даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубицин, ифосфамид
DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубицин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин
FAC	фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубицин, митомицин

Название	Терапевтические агенты
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплантат гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
mini-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон,

Название	Терапевтические агенты
	доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
MV (острый миелоидный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VAC метотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин
MVP митомицин	винбластин, цисплатин
MVPP	мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	Добавить прокарбазин к OPA.
PAC	цисплатин, доксорубицин
PAC-I	Цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубицин
PCV	Ломустин, прокарбазин, винкристин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, кортимоксазол
PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат,

Название	Терапевтические агенты
	лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	мехлорэтамин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Торо/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
VBAR	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5 + 2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7 + 3	цитарабин с даунорубицином, или идарубицином, или митоксантроном

Название	Терапевтические агенты
«8 в 1»	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

[00227] В определенных вариантах осуществления совместная терапия, предусмотренная в данном документе, включает совместное введение с другими типами химиотерапевтических агентов, такими как иммуноонкологические агенты. Раковые клетки часто имеют специфические антигены клеточной поверхности, которые могут распознаваться иммунной системой. Таким образом, иммуноонкологические агенты, такие как моноклональные антитела, могут селективно связываться с антигенами раковых клеток и обуславливать гибель клеток. Другие иммуноонкологические агенты могут подавлять опосредованное опухолью ингибирование нативного иммунного ответа или иным образом активировать иммунный ответ и, таким образом, облегчать распознавание опухоли иммунной системой. Типовые иммуноонкологические агенты на основе антител включают, но не ограничиваются этим, абагомоаб, адекатумоаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпикадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологические агенты на основе антител выбраны из моноклональных антител (mAb) анти-CD73, mAb анти-CD39, mAb анти-PD-1 и mAb анти-CTLA4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают совместное введение одного или более иммуноонкологических агентов, таких как агенты, упомянутые выше.

[00228] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения, предусмотренному в данном документе, такого как соединение по формуле (I), с ингибиторами SH2, такими как CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 и NSC642056.

[00229] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение твердой формы или фармацевтической композиции по настоящему изобретению, такой как соединение по формуле (I), с ингибиторами ERK1/2, такими как ASN007, GDC-0994, KO-947, LTT462, LY3214996, MK-8353, уликсертиниб.

[00230] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение

формулы (I), с ингибиторами MEK, такими как траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040 и TAK-733.

[00231] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения, предусмотренного в данном документе, такого как соединение по формуле (I), с ингибитором MET, выбранным из JNJ-38877605, PF-04217903, форетиниба, AMG 458, тивантиниба, кабозантиниба, кризотиниба, капматиниба гидрохлорида, тепотиниба гидрохлорида и саволитиниба.

[00232] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, например, по формуле (I), с ингибитором SHP2, выбранным из TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 или RLY-1971.

[00233] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения, предусмотренного в данном документе, такого как соединение по формуле (I), с ингибитором RAS, выбранным из алискирена, каптоприла, лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, фимасатрана, азилсартана, телмисартана, эпросартана, беназеприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла и трандолаприла.

[00234] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение соединения, предусмотренного в данном документе, например, соединения по формуле (I), в комбинации с TKI. В одном варианте осуществления TKI представляет собой ингибитор ROS1. В одном варианте осуществления TKI представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления TKI представляет собой кризотиниб, церитиниб, алектиниб, бригаиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб, кабозантиниб, форетиниб, мерестиниб, талетректиниб, маситиниб или энсартиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой кризотиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой энтректиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой алектиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой бригаиниб. В одном варианте осуществления TKI представляет собой лорлатиниб.

[00235] В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение по формуле (I), с терапией антителом к PD-1. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение по формуле (I), с оксалиплатином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению, такого как соединение по формуле (I), с доксорубицином.

[00236] В определенных вариантах осуществления соединение, представленное в

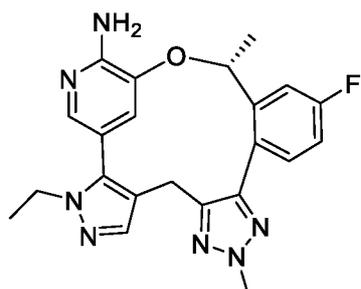
настоящем документе, можно вводить совместно с нехимическими методами лечения рака. В определенных вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, можно вводить совместно с лучевой терапией. В определенных вариантах осуществления соединения, представленное в данном документе, можно вводить совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, со сфокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

[00237] В определенных вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить совместно с одним или несколькими соединениями, предусмотренными в данном документе. Кроме того, такие комбинации могут быть введены совместно с другими терапевтическими агентами, такими как другие агенты, пригодные для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как указанные выше агенты. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или нескольких дополнительных химиотерапевтических агентов с соединением, представленным в настоящем документе, обеспечивает синергический эффект. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или более химиотерапевтических агентов обеспечивает аддитивный эффект.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00238] В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрен фармацевтический препарат, подходящий для использования у пациента-человека, содержащий соединение, предусмотренное в данном документе, (например, соединение по формуле (I) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для лечения или предотвращения состояния или заболевания, описанного в данном документе. Соединение, представленное в данном документе, может быть использовано в производстве лекарственных средств для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в данном документе.

[00239] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по формуле (I):



(I)

или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически

приемлемую соль, и разбавитель, связующее, разрыхлитель и смазывающее вещество. В одном варианте осуществления соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической композиции является свободным основанием соединения 1. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является аморфным. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 является одной из твердых форм свободного основания соединения 1, предусмотренного в данном документе. В одном варианте осуществления свободное основание соединения 1 представляет собой форму 1 свободного основания соединения 1.

[00240] В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой Pearlitol 100SD, Pearlitol 110 C, Pearlitol 160 C, Pearlitol 25 C, Pearlitol 300 DC, Pearlitol 400 DC, Pearlitol 500 DC, Pearlitol SW-F 200, Parteck M 100, Parteck M 200 или моногидрат лактозы. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит Pearlitol 50C. В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит Pearlitol 200SD.

[00241] В одном варианте осуществления связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу (HPC), силицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) или их смесь. В одном варианте осуществления связующее представляет собой HPC. В одном варианте осуществления связующее представляет собой SMCC. В одном варианте осуществления связующее представляет собой смесь HPC и SMCC. В определенных вариантах осуществления связующее представляет собой карбоксиметилцеллюлозу, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу и/или акацию или их смесь.

[00242] В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой гликолят крахмала натрия (SSG). В одном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой сшитую натрийкарбоксиметилцеллюлозу.

[00243] В одном варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния. В другом варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

[00244] В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой маннит, связующее представляет собой смесь HPC и SMCC, разрыхлитель представляет собой гликолят крахмала натрия (SSG), смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[00245] В одном варианте осуществления таблетки покрыты нефункциональной пленочной оболочкой (например, Opadry II Pink).

[00246] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, представляет собой пероральную лекарственную форму. В одном варианте осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку. В одном варианте осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку с немедленным высвобождением.

[00247] Композиции и способы, предусмотренные в данном документе, можно применять для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или отличное от человека млекопитающее. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение, предусмотренное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным, или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества можно выбирать, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п. Композиция также может находиться в системе для трансдермальной доставки, например, на кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

[00248] Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение, предусмотренное в данном документе. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества.

Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение, предусмотренное в данном документе. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

[00249] Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

[00250] В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[00251] Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым

из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензию); назально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу) и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение можно просто растворять или суспендировать в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6 110 973, 5 763 493, 5 731 000, 5 541 231, 5 427 798, 5 358 970 и 4 172 896, а также в цитированных в них патентах.

[00252] Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку с дозировкой 5 мг (по массе свободного основания соединения 1). В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку с дозировкой 25 мг (по массе свободного основания соединения 1). Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения одной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от субъекта, которого лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

[00253] Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение, предусмотренное в данном документе, с носителем и, необязательно, одним или более дополнительными ингредиентами. В общем случае составы готовят путем однородного и тщательного смешивания соединения, предусмотренного в данном документе, с жидкими носителями,

или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

[00254] Составы, предусмотренные в данном документе, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской или трагакантовой камеди), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т. п., которые все содержат заданное количество соединения, предусмотренного в данном документе, в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[00255] Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связывающие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00256] Таблетку можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготавливать, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающее вещество, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно изготовить путем формования в подходящем аппарате из смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[00257] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, известными в области техники создания фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения необходимого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Данные композиции могут также необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций встраивания, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

[00258] Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области техники инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат,

бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

[00259] Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[00260] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[00261] Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, растают в ректальной или вагинальной полости с высвобождением активного соединения.

[00262] Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея, или пероральной мази.

[00263] Альтернативно или дополнительно композиции могут быть составлены для доставки через катетер, стент, провод или другое внутрипросветное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно применимой в случае доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

[00264] Составы, которые подходят для вагинального введения, также включают формы в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спрея, содержащие носители, являющиеся известными в данной области техники.

[00265] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

[00266] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[00267] Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00268] Дополнительным преимуществом трансдермальных пластырей является обеспечение контролируемой доставки соединения, предусмотренного в данном документе, в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00269] Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также входят в объем этого изобретения. Иллюстративные примеры офтальмологических составов описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Если желательно, жидкие офтальмологические препараты обладают свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является локальное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

[00270] Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

[00271] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими

фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

[00272] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях, предусмотренных в данном документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

[00273] Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов можно обеспечить включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенон, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[00274] В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

[00275] Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения

лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00276] Для использования в способах, предусмотренных в настоящем документе, активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

[00277] Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и протестированы *in vivo* различные полимерные устройства для медленного высвобождения для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

[00278] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на пациента.

[00279] Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного соединения, используемое(ые) соединение(я), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным(и) используемым(и) соединением(ями), возраст, пол, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и анамнез подлежащего лечению субъекта, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00280] Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до

тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. В общем случае понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния субъекта, заболевание, которое лечат, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического агента, вводимого с соединением, предусмотренным в настоящем документе. Большую общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировок известны специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенная в данный документ посредством ссылки).

[00281] При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления, предусмотренных в данном документе, активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение вводят один раз в день.

[00282] В определенных вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут использоваться отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента. В контексте данного документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений, когда второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны в организме субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить в одном и том же составе или в виде отдельного состава, одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить в интервале одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели относительно друг друга. Таким образом, субъекту, который получает такое лечение, может быть полезен комбинированный эффект различных терапевтических соединений.

[00283] В определенных вариантах осуществления совместное введение соединений, предусмотренных в данном документе, с одним или более дополнительным терапевтическим агентом(-ами) (например, одним или более дополнительным

химиотерапевтическим агентом(-ами)) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения, представленного в данном документе, или одним или более дополнительным терапевтическим агентом(-ами). В определенных таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения, представленного в данном документе, и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

[00284] В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[00285] Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

[00286] Теперь, когда раскрытие в общих чертах описано, его будет легче понять при обращении к следующим примерам, которые включены просто в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего раскрытия и не предназначены для ограничения раскрытия.

ПРИМЕРЫ

Пример 1.

[00287] *Создание стабильных линий клеток Ва/F3.* Гены, кодирующие CD74-ROS1 дикого типа (wt) и CD74-ROS1 G2032R, были синтезированы (GeneRay), клонированы в ретровирусную конструкцию рMSCV-puro (Biovector) и упакованы в ретровирусные частицы. Вирус использовали для заражения клеток Ва/F3 (RIKEN) при множественности заражения = 1 в течение 1 дня. Зараженные клетки восстанавливали в среде (RPMI-1640 с 10% фетальной бычьей сывороткой и 1% стрептомицином и пенициллином), дополненной мышьяком IL-3 (10 нг/мл) в течение 2 дней, и стабильные клеточные линии отбирали путем удаления IL-3 и пуромицином (0,8 мкг/мл) в течение 7 дней. Моноклоны отбирали путем разведения одиночных клеток в не содержащей IL-3 среде, содержащей пуромицин (0,8 мкг/мл). Трансформацию необходимых генов подтверждали секвенированием по Сэнгеру

и вестерн-блоттингом с использованием антитела ROS1 (CST №3287)

[00288] *Анализ пролиферации клеток.* Стабильные клетки высевали по 1000 клеток/лунку (40 мкл) в 384-луночный планшет в течение 1 дня. Затем тестируемые соединения (40 нл) добавляли в серии 3-кратных разведений с использованием жидкостного манипулятора TECAN EVO200 и инкубировали в течение 72 часов. Планшеты уравнивали при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего добавляли 40 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывали на основе процентного ингибирования и концентрации ингибитора с использованием четырехпараметрической логистической регрессии.

[00289] Результаты для соединения 1 и нескольких ингибиторов ROS1 показаны ниже.

Название модели	Статус ROS1	Соединение 1	Кризотиниб	Энтректиниб	Лорлатиниб	Репотректиниб
Va/F3	CD74-ROS1	1,2 нМ	40 нМ	23 нМ	1,3 нМ	4,4 нМ
Va/F3	CD74-ROS1 G2032R	3,5 нМ	960 нМ	1 500 нМ	300 нМ	25 нМ
Va/F3	CD74-ROS1 S1986F	<0,58 нМ	39 нМ	26 нМ	<0,27 нМ	0,84 нМ
Va/F3	CD74-ROS1 L2026M	1,5 нМ	110 нМ	41 нМ	0,77 нМ	3,3 нМ
Va/F3	CD74-ROS1 D2033N	1,0 нМ	77 нМ	79 нМ	0,44 нМ	2,5 нМ

Пример 2. Оценка соединения 1 in vivo

[00290] Модель 2A: Самкам бестимусных мышей Balb/c имплантировали подкожно в правый бок срезы опухоли (~30 мм³) модели LU-01-0414, полученной от 51-летней женщины с НМРЛ и неизвестным курением в анамнезе. Опухоль была G3, стадия опухоли была T2N2M0. Опухоль содержала SDC4-ROS1. В исследовании эффективности после того, как опухоли выросли до среднего объема опухоли 160 мм³, мышей (n = 5-8 на группу) рандомизировали и вводили перорально через зонд два раза в день (дважды в день; 12-часовые интервалы) носитель или соединение 1 в течение 28 дней. Результаты показаны на **фиг. 2A**.

[00291] Модель 2B. Самкам бестимусных мышей Nude-Foxn1^{mut} подкожно имплантировали в левый бок фрагменты опухоли из модели CTG-0848, полученной от 41-

летнего азиатского мужчины с НМРЛ II стадии. Опухоль содержала слияние CD74-ROS1. После того, как опухоли выросли примерно до 240 мм³, мышей (n = 5-5/группу) рандомизировали и вводили носитель или соединение 1 перорально через зонд два раза в день (дважды в день, 12-часовые интервалы) в течение 21 дня введения дозы (дважды в день × 21 день). Результаты показаны на **фиг. 2В**.

[00292] Модель 2С: Самкам бестимусных мышей Nude-Foxn1tm подкожно имплантировали в левый бок фрагменты опухоли из модели CTG-2532, полученной от некурящей женщины азиатского происхождения с НМРЛ IV стадии, у которой заболевание ответило на ТКІ кризотиниб и затем прогрессировало. Опухоль содержала CD74-ROS1 G2032R. После того, как опухоли выросли примерно до 215, мышей (n = 5/группу) рандомизировали и вводили носитель или 1, 5 или 15 мг/кг соединения 1 перорально через зонд два раза в день (дважды в день, 12-часовые интервалы) в течение 21 дня введения дозы (дважды в день × 21 день). Результаты показаны на **фиг. 2С**.

Пример 3. Оценка in vivo соединения 1

[00293] Модель 1 (LU-01-0414 PDX SDC4-ROS1) : Самкам бестимусных мышей Balb/c имплантировали подкожно в правый бок срезы опухоли (~30 мм³) модели LU-01-0414, полученной от 51-летней женщины с НМРЛ и неизвестным курением в анамнезе. Опухоль была G3, стадия опухоли была T2N2M0. Опухоль содержала SDC4-ROS1. После того, как опухоли выросли до среднего объема опухоли 492 мм³, мышам вводили однократную дозу носителя или соединения 1 или два раза в день × 5 дней, а опухоль и кровь собирали через 1 час и 12 часов (только лечение) после последней дозы. Опухоли разделяли, быстро замораживали и обрабатывали для вестерн-блоттинга (**фиг. 4А** и **фиг. 4В**, описанные ниже) или фиксировали в формалине в течение 24-48 часов с последующим получением блоков FFPE и обработкой для иммуногистохимического анализа (**фиг. 5А**, описанная ниже) или анализа экспрессии генов с помощью анализа NanoString (**фиг. 6А**, описанная ниже). Образцы крови собирали в пробирки, содержащие EDTA-K2, центрифугировали и полученную плазму анализировали методом ЖХ/МС/МС для определения общей концентрации соединения 1 в плазме крови. Свободную концентрацию соединения 1 (**фиг. 4А**) рассчитывали путем умножения несвязанной фракции соединения 1 в плазме самок мышей Balb/c, определенной с помощью равновесного диализа.

[00294] Модель 2 (CTG-0848 PDX CD74-ROS1). Самкам бестимусных мышей Nude-Foxn1tm подкожно имплантировали в левый бок фрагменты опухоли из модели CTG-0848, полученной от 41-летнего азиатского мужчины с НМРЛ II стадии. Опухоль содержала слияние CD74-ROS1. После того, как опухоли выросли до 350-500 мм³, мыши получали однократную дозу носителя или соединения 1 или два раза в день × 5 дней, а опухоли

собирали через 1 час и 12 часов (только лечение) после последней дозы и обрабатывали, как описано для модели 1 для вестерн-блот-анализ (фиг. 4С), иммуногистохимического анализа (фиг. 5В) или анализа экспрессии генов (фиг. 6В).

[00295] Модель 3 (CTG-2532 PDX CD74-ROS1 G2032R). Самкам бестимусных мышей *Nude-Foxn1tm* подкожно имплантировали в левый бок фрагменты опухоли из модели CTG-2532, полученной от некурящей женщины азиатского происхождения с НМРЛ IV стадии, у которой заболевание ответило на ТКИ кризотиниб и затем прогрессировало. Опухоль содержала CD74-ROS1 G2032R. После того, как опухоли выросли до 350-500 мм³, мыши получали однократную дозу носителя или соединения 1 или BID × 5 дней (всего 11 доз), а опухоли собирали через 1 час и 12 часов (только лечение) после последней дозы и обрабатывали, как описано для модели 1 для вестерн-блот-анализа (фиг. 4D), иммуногистохимического анализа (фиг. 5С) или анализа экспрессии генов (фиг. 6С).

[00296] Следующий препарат использовали в этих трех моделях для оценки ингибирующей активности соединения 1 в передаче сигнала ROS1 в опухолях.

[00297] Для вестерн-блот-анализа мгновенно замороженные опухоли разрезали, лизировали буфером RIPA (содержащим коктейли ингибиторов протеазы и фосфатазы), измельчали и центрифугировали. Супернатанты собирали, определяли количество белков, образцы надосадочной жидкости одинаковой концентрации разделяли электрофорезом и переносили на нитроцеллюлозные мембраны. Мембраны разрезали, промокали, обрабатывали субстратом HRP и хемилюминесценцию обнаруживали с помощью Amersham Imager 680. Интенсивность отдельных полос определяли количественно с использованием программного обеспечения для денситометрии 1D Quant (GE). Использовали следующие антитела: фосфо-ROS1 (Tyr2274), Cell Signaling Technology (CST) 3078; ROS1 (D4D6) CST 3287; фосфо-AKT (Ser473)(D9E), CST 4060; AKT, CST 9272; фосфо-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204), CST 9101; p44/42 MAPK (Erk1/2), CST 9102; β2-микроглобулин (β2m), CST 12851; GAPDH (D4C6R), CST 97166; козий антикроличий IgG H&L (HRP), Abcam ab6721; и козий антимышиный IgG H&L (HRP), Abcam ab97023.

[00298] Для иммуногистохимического анализа блоки FFPE разрезали, автоматически окрашивали с помощью системы Leica Bond RX и визуализировали с помощью Leica Aperio Versa8. Области опухоли вручную отбирались в HALO (Indica Labs) и автоматически регистрировался процент положительных клеток. Использовали следующие антитела: ROS1, CST 63452; IgG кролика, Abcam 172730; ERK, CST 4695; фосфо-ERK, CST 4376 и Ki-67, CST 9027.

[00299] Для анализа экспрессии генов с помощью анализа NanoString РНК экстрагировали из срезов FFPE с помощью набора для экстракции РНК RNAsort FFPE,

количественно определяли с помощью NanoDrop, Qubit и Agilent BioAnalyzer 2100 и анализировали с помощью NanoString nCounter PanCancer Human Pathways Panel в соответствии с инструкциями производителя. Данные NanoString были проанализированы с помощью Excel и пакетов R/Bioconductor и включали контроль качества эксперимента, фоновую корреляцию и линейность посредством отрицательных и положительных всплесков, нормализацию на основе генов домашнего хозяйства с помощью метода медианы отношения и анализ дифференциальной экспрессии генов методом испытаний Уолта со значениями p , скорректированными для многократного тестирования методом Беньямини-Хохберга.

Пример 4. Клиническое исследование фазы 1/2

[00300] Проводится многоцентровое открытое исследование впервые на людях, фаза 1/2, с повышением и расширением дозы для оценки безопасности и переносимости соединения 1, определения RP2D и оценки противоопухолевой активности у пациентов с развитым ROS1-положительным НМРЛ и другими прогрессирующими ROS1-положительными солидными опухолями.

[00301] **Цели фазы 1:**

[00302] Основная цель: определить RP2D и/или максимально переносимую дозу (MTD) соединения 1 у пациентов с прогрессирующими ROS1-положительными солидными опухолями.

[00303] Вторичные цели: оценить общую безопасность и переносимость соединения 1; охарактеризовать PK-профиль соединения 1; оценить предварительную противоопухолевую активность соединения 1 у пациентов с прогрессирующими ROS1-положительными солидными опухолями.

[00304] **Цели фазы 2:**

[00305] Основная цель: оценить ORR соединения 1 при RP2D у пациентов с прогрессирующим ROS1-положительным НМРЛ и другими солидными опухолями.

[00306] Вторичные цели: оценить дополнительные показатели клинической эффективности у пациентов с ROS1-положительным НМРЛ и другими солидными опухолями; оценить внутричерепную противоопухолевую активность соединения 1 в RP2D у пациентов с прогрессирующим ROS1-положительным НМРЛ и другими солидными опухолями; охарактеризовать безопасность и переносимость соединения 1 в RP2D; для подтверждения PK-профиля соединения 1 в RP2D.

[00307] **Конечные результаты фазы 1:**

[00308] Первичный конечный результат: частота дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (DLT) во время цикла 1.

[00309] Вторичные конечные результаты:

- Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших во время лечения (TEAE), а также изменения клинически значимых лабораторных показателей.
- Фармакокинетические параметры соединения 1: Максимальная концентрация в плазме (C_{max}); C_{max} – нормализовано по дозе, концентрация в плазме в конце интервала дозирования (C_{tau}); время максимальной концентрации (T_{max}); площадь под кривой в конце интервала дозирования (AUC_{tau}); AUC_{tau} – нормализовано по дозе, площадь под кривой от момента времени 0 до 24 (AUC_{0-24}); AUC_{0-24} – нормализовано по дозе, площадь под кривой от момента времени 0 до бесконечности (AUC_{inf}); AUC_{inf} – нормализовано по дозе; пероральный клиренс (CL/F); объем распределения (V_z/F); и период полураспада ($t_{1/2}$)
- Частота объективного ответа (ORR) по критериям оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST 1.1) — определяется как процент пациентов с полным ответом (CR) или частичным ответом (PR) в соответствии с RECIST 1.1.
- Продолжительность ответа (DOR) согласно RECIST 1.1. У лиц, ответивших на лечение, определяется как время от первого ответа согласно RECIST 1.1 до рентгенографического прогрессирования заболевания или смерти.
- Внутричерепная ORR (IC-ORR) согласно RECIST 1.1 — У пациентов с поддающимися измерению метастатическими поражениями ЦНС для ответа необходимо получить до 5 внутричерепных целевых поражений в соответствии с RECIST 1.1.
- Внутричерепной DOR (IC-DOR) согласно RECIST 1.1 — У лиц, ответивших на лечение, с метастатическим заболеванием ЦНС, определяется как время от первого IC-ответа согласно RECIST 1.1 до рентгенографического прогрессирования IC-заболевания или смерти.
- Уровень клинической пользы (CBR) согласно RECIST 1.1 — Определяется как процент пациентов с подтвержденным CR или PR или стабильным заболеванием (SD) продолжительностью по меньшей мере 24 недели в соответствии с RECIST 1.1.
- Время до ответа согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до первого подтвержденного рентгенографического ответа в соответствии с RECIST 1.1.
- Выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до рентгенографического прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 или смерти.

[00310] Поисковые конечные точки:

- Фармакодинамические маркеры, связанные с ответом на соединение 1
- Экстракраниальная ORR (EC-ORR) согласно RECIST 1.1
- У пациентов с экстракраниальными метастатическими поражениями определяется как процент пациентов с экстракраниальным ответом согласно RECIST 1.1 по оценке исследователя.
- Оценить метаболитный профиль соединения 1.

[00311] **Конечные результаты фазы 2:**

[00312] Первичный конечный результат: ORR согласно RECIST 1.1 — определяется как доля пациентов с подтвержденным CR или PR в соответствии с RECIST 1.1 по результатам централизованной оценки независимым экспертом, неосведомленным о кодах рандомизации (BICR), среди пациентов, у которых на исходном уровне было подтверждено измеримое заболевание по BICR.

[00313] Вторичные конечные результаты

- DOR согласно RECIST 1.1 — у лиц, ответивших на лечение, определяется как время от первого подтвержденного ответа по оценке BICR согласно RECIST 1.1 до рентгенографического прогрессирования заболевания или смерти.
- IC-ORR согласно RECIST 1.1 — У пациентов с поддающимися измерению метастатическими поражениями ЦНС до 5 внутричерепных целевых поражений оцениваются на предмет ответа согласно RECIST 1.1 по BICR пациентов, у которых подтверждено наличие измеримого внутричерепного заболевания на исходном уровне по BICR
- IC-DOR согласно RECIST 1.1 — У лиц, ответивших на лечение, с метастатическим заболеванием ЦНС, определяется как время от первого подтвержденного ответа по оценке BICR согласно RECIST 1.1 до рентгенографического прогрессирования заболевания или смерти.
- CBR согласно RECIST 1.1 — Определяется как процент пациентов с подтвержденным CR, PR или SD продолжительностью по меньшей мере 24 недели в соответствии с RECIST 1.1 согласно BICR.
- Время до ответа согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до первого подтвержденного рентгенографического ответа в соответствии с RECIST 1.1 по BICR
- Время до IC-ответа согласно RECIST 1.1 — у пациентов с метастатическим заболеванием ЦНС определяется как время от первой дозы до первого

подтвержденного рентгенографического IC-ответа в соответствии с RECIST 1.1 по BICR

- Частота и тяжесть TEAE, а также изменения клинически значимых лабораторных показателей
- Фармакокинетические параметры соединения 1 – C_{max} , C_{max} - нормализовано по дозе, C_{tau} , T_{max} , AUC_{tau} , AUC_{tau} - нормализовано по дозе, AUC_{0-24} , AUC_{0-24} – нормализовано по дозе, AUC_{inf} , AUC_{inf} – нормализовано по дозе, CL/F , V_z/F , $t_{1/2}$
- PFS согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до рентгенографического прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 на основе оценки BICR или смерти.
- Внутрочерепная PFS (IC-PFS) в соответствии с RECIST 1.1 — у пациентов с метастатическими поражениями ЦНС, определяемая как время от первой дозы до рентгенографического прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 на основе оценки BICR или смерти.
- Общая выживаемость (OS) — определяется как время от первой дозы до смерти по любой причине.

[00314] **Схема исследования:** Исследование проводится в 2 фазы (**фиг. 1**).

- В фазе 1 используется байесовская оптимальная интервальная схема (BOIN) с повышением начальной дозы 3+3: пациенты с прогрессирующими /метастатическими ROS1-положительными солидными опухолями, получавшие по меньшей мере 1 предшествующую терапию TKI ROS1.
- Фаза 2 будет включать 5 когорт:
 - о Когорта 2a: пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, ранее не получавшие терапию TKI. Разрешено проведение до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.
 - о Когорта 2b: Пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие ранее 1 TKI ROS1 (кризотиниб или энтректиниб) и не допускаящие предшествующую химиотерапию на основе платины или иммунотерапию.
 - о Когорта 2c: Пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие лечение 1 предшествующим TKI ROS1 (кризотиниб или энтректиниб) и 1 предшествующей химиотерапией на основе платины с иммунотерапией или без нее.

- о Когорта 2d: пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие лечение ≥ 2 TKI ROS1 и до 1 предшествующей химиотерапией на основе платины с иммунотерапией или без нее.
- о Когорта 2e (исследовательская): пациенты с любой прогрессирующей/метастатической ROS1-положительной солидной опухолью (включая пациентов с ROS1-положительным НМРЛ, которые по другим причинам не могут быть включены в другие когорты) и с прогрессированием заболевания на любой предшествующей терапии (включая, помимо прочего, пациентов, у которых прогрессировали на предыдущих TKI ROS1).

[00315] В рамках фазы 1 исследования используется схема BOIN с вводной схемой 3+3 для оценки повышения дозы. Основной целью фазы 1 исследования является определение RP2D, а также оценка безопасности соединения 1 у пациентов с солидными опухолями. Профиль безопасности оценивается на основе медицинского обследования; ECOG PS; изменений по сравнению с исходным уровнем лабораторных параметров, ЭКГ, показателей жизнедеятельности и офтальмологического обследования (только исходный уровень и по клиническим показаниям); и отчетность о АЕ. Период наблюдения DLT определяется от первой дозы в день 1 цикла 1 (C1D1) до конца первого цикла (28-дневный период цикла).

[00316] После того, как пациенты получают лечение на заданном уровне дозы и наблюдаются в течение 28 дней, проверяются все доступные данные по безопасности. Начало приема следующей группы дозирования зависит от результатов анализа BOIN.

[00317] Выбор RP2D происходит после того, как достаточное количество пациентов зарегистрировалось и завершило первую оценку визуализации/эффективности, а также были рассмотрены данные.

[00318] **Уровни доз фазы 1:** фаза 1 оценивает возрастающие дозы монотерапии соединением 1, вводимые перорально один раз в день (QD) непрерывно до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или добровольного отзыва согласия. Каждый цикл лечения составляет 28 дней. В рамках проекта BOIN в исследование включаются примерно 53 пациента, которые получают лечение дозами, представленными в следующей таблице.

Уровень дозы	Доза соединения 1	Частота*
DL1	25 мг	QD

DL2	50 мг	QD
DL3	75 мг	QD
DL4	100 мг	QD
DL5	125 мг	QD
DL6**	150 мг	QD

* Дозирование BID можно изучить в любом DL.

** Могут быть изучены более высокие DL.

[00319] Промежуточные уровни дозы можно изучить во время повышения дозы; более низкие уровни дозы (например, 10 мг один раз в день и 5 мг один раз в день) могут быть изучены в качестве дополнительных уровней дозы на основе результатов BOIN.

[00320] **Рекомендуемая доза фазы 2.** Ожидается, что рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) будет MTD или более низкой оптимальной биологической дозой, или максимально возможной дозой, и является уровнем дозы, который считается подходящим для тестирования в части фазы 2 исследования. Ожидается, что RP2D обеспечит достаточный целевой охват мутации G2032R ROS1 на периферии и ЦНС, на основе имитации фармакокинетического моделирования; RP2D также демонстрирует приемлемый профиль безопасности наряду с предварительной противоопухолевой активностью. Выбор RP2D осуществляется с использованием совокупности данных, полученных из фазы 1, и включает оценку клинической PK, фармакодинамики, безопасности и противоопухолевой активности.

[00321] **Продолжительность лечения:** На обеих фазах пациенты получают исследуемое лекарственное средство непрерывно от первой дозы до независимого рентгенологического подтверждения прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, прекращения лечения пациентом, прекращения исследования или коммерческой доступности. Пациенты могут продолжать получать соединение 1 после прогрессирования заболевания в организме или мозге, подходящего для местной абляции.

[00322] **Определение окончания исследования.** Окончание исследования определяется как дата последнего визита последнего пациента в исследовании или прекращения исследования.

[00323] **Критерии включения.** Чтобы иметь право на участие в исследовании, пациенты должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Возраст ≥ 18 лет. (Только для когорты 2e фазы 2: возраст ≥ 12 лет и вес > 40 кг.)
2. Критерии заболевания

- a. Фаза 1: Гистологически или цитологически подтвержденная метастатическая солидная опухоль с документально подтвержденной реаранжировкой ROS1, определенной путем тестирования в лаборатории по поправкам к программам усовершенствования клинических лабораторных исследований (CLIA) в США или эквивалентно аккредитованной диагностической лаборатории за пределами США и с использованием местного диагностического теста или коммерческого теста или одобренной регулирующим органом флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH), секвенированием следующего поколения (NGS) или полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (RT-PCR).
 - b. Когорты 2a, 2b, 2c и 2d. Гистологически или цитологически подтвержденный метастатический НМРЛ с реаранжировкой ROS1, как определено путем тестирования в CLIA или эквивалентно аккредитованной диагностической лаборатории с использованием местного диагностического теста или коммерческого теста или одобренного регулирующим органом FISH, NGS или RT-PCR.
 - c. Когорта 2e: Гистологически или цитологически подтвержденная метастатическая солидная опухоль (кроме НМРЛ) с реаранжировкой ROS1, определенная путем тестирования в CLIA или эквивалентно аккредитованной диагностической лаборатории с использованием местного диагностического теста или коммерческого теста или одобренного регулирующим органом FISH, NGS или RT-PCR.
3. Предшествующее противораковое лечение
- a. Фаза 1. Должна быть получена по меньшей мере 1 предшествующая терапия ROS1 TKI; допускается любое количество предшествующих химиотерапий на основе платины с иммунотерапией или без нее.
 - b. Когорта 2a. Должна ранее не получать TKI-терапию и ранее не проходить химиотерапию на основе платины (с иммунотерапией или без нее).
 - c. Когорта 2b. Должна получить 1 предшествующую терапию ROS1 TKI (кризотиниб или энтректиниб) и не получить предшествующую химиотерапию или иммунотерапию на основе платины.
 - d. Когорта 2c: Должна получить 1 предшествующую терапию ROS1 TKI (кризотиниб или энтректиниб) и 1 предшествующую химиотерапию на основе платины (с иммунотерапией или без нее).
 - e. Когорта 2d. Должна получить по меньшей мере 2 предшествующих терапии

ROS1 TKI и до 1 предшествующей химиотерапии на основе платины (с иммунотерапией или без нее).

- f. Когорта 2e. Должна иметь прогрессирование на фоне любой предшествующей терапии (включая, помимо прочего, пациентов, у которых прогрессирование наблюдалось на предшествующем приеме TKI ROS1).
4. Фаза 1. Должно быть наличие поддающегося оценке заболевания (целевого или нецелевого) в соответствии с RECIST 1.1. Фаза 2. Должно быть определяемое заболевание, определяемое как ≥ 1 радиологически определяемое целевое поражение в соответствии с RECIST 1.1 (Oken *et al.*, *Am. J. Clin. Oncol.* 1982, 5(6):649-655). Во всех частях исследования к участию допускаются пациенты с бессимптомным поражением ЦНС, измеряемым только в ЦНС, размером ≥ 10 мм, как это определено RECIST 1.1.
5. Пациент соглашается предоставить опухолевую ткань (заархивированную, если таковая имеется, или свежую биопсию) для подтверждения статуса ROS1 и готов рассмотреть возможность биопсии опухоли во время лечения, если она будет сочтена безопасной и осуществимой с медицинской точки зрения.
6. Статус работоспособности (PS) Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2 (Eisenhauer *et al.*, *Eur. J. Cancer* 2009, 45(2):228-247).
7. Надлежащая функция органов и резерв костного мозга, о чем свидетельствуют следующие лабораторные оценки, проведенные перед приемом первой дозы исследуемого препарата:
 - a. Функция костного мозга: абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 /мкл; количество тромбоцитов $>75\ 000$ /мкл; гемоглобин ≥ 8 г/дл.
 - b. Функция почек: расчетный клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта.
 - c. Функция печени: билирубин $<1,5 \times \text{ULN}$, за исключением случаев синдрома Жильбера, при котором у пациента должен быть общий билирубин $<3,0$ мг/дл; аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ ($\leq 5,0 \times \text{ULN}$ при поражении метастазами в печени).
8. Все клинически значимые проявления токсичности, связанные с предшествующей противораковой терапией, должны восстановиться до степени ≤ 1 или исходного уровня (за исключением алопеции или ототоксичности).
9. Женщины детородного возраста (WOCBP) и пациенты мужского пола должны быть готовы воздерживаться от сексуальной активности или использовать эффективный метод контрацепции или быть хирургически стерильными с момента подписания

формы информированного согласия (ICF) на протяжении всего исследования и в течение 30 дней для женщин и 90 дней для мужчин после последнего приема исследуемого лекарственного средства. Эффективная контрацепция для WOCBP включает 1 «высокоэффективный метод» или 2 «эффективных» метода на основе критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

10. Предоставить письменное информированное согласие, а также желание и возможность соблюдать требования протокола исследования. Согласие должно быть получено для пациентов <18 лет (только для когорты 2е фазы 2), а родитель/опекун должен предоставить письменное согласие.

[00324] **Критерии исключения. Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из исследования:**

1. Рак пациента имеет известное изменение первичного фактора, кроме ROS1. Например, НМРЛ с целевой мутацией в EGFR, ALK, MET, RET или BRAF; колоректальный рак с онкогенной мутацией KRAS, NRAS или BRAF.
2. Известная аллергия/гиперчувствительность к вспомогательным веществам соединения 1.
3. Обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель после включения в исследование. Незначительные хирургические процедуры (например, установка порта) разрешены, но с достаточным временем для заживления раны, если это считается клинически целесообразным.
4. Текущая или недавняя противораковая терапия в течение следующих периодов времени до первой дозы исследуемого препарата (прием соединения 1 может быть начат в пределах ограничений для предшествующего TKI или химиотерапии, если оно считается безопасным и отвечает интересам пациента, с предварительного одобрения):
 - a. TKI или другие нехимиотерапевтические/неиммунотерапевтические противораковые средства с периодом полураспада <5 или <7 дней, в зависимости от того, что дольше
 - b. Химиотерапия <21 день
 - c. Иммунотерапия или клеточная терапия <28 дней
5. Текущая или недавняя лучевая терапия в течение следующего периода времени до первой дозы исследуемого препарата:
 - a. Лучевая терапия (кроме паллиативной лучевой терапии для облегчения боли в костях) <14 дней
 - b. Паллиативная лучевая терапия для облегчения боли в костях <48 часов

- c. Стереотаксическое или малопольное облучение головного мозга <7 дней
 - d. Облучение всего мозга <14 дней
6. Перед проведением высокодозной химиотерапии, требующей восстановления стволовых клеток.
 7. Неконтролируемая клинически значимая бактериальная или грибковая инфекция, требующая системной терапии.
 8. Наличие известного активного туберкулеза или активного гепатита В или С. Активный гепатит В определяется как известный положительный результат HBsAg. Активный гепатит С определяется по известному положительному результату на антитела к гепатиту С и известным количественным результатам РНК HCV, превышающим нижние пределы обнаружения анализа.
 9. У пациента постоянно наблюдается QTcF >450 мс. У пациента в анамнезе имеется синдром удлиненного интервала QT или двунаправленная тахикардия.
 10. Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями:
 - a. В течение 3 месяцев после включения: нарушение мозгового кровообращения/инсульт; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; неконтролируемая мерцательная аритмия любой степени
 - b. Застойная сердечная недостаточность в анамнезе (класс \geq II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (если не проводилась кардиостимуляция) или любая атриовентрикулярная блокада с постоянной PR >220 мс; или продолжающиеся сердечные аритмии степени \geq 2 по NCI-CTCAE.
 11. У пациента имеются метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) или первичная опухоль ЦНС, которая связана с прогрессирующими неврологическими симптомами или требует увеличения доз кортикостероидов для контроля заболевания ЦНС. Если пациенту требуются кортикостероиды для лечения заболеваний ЦНС, доза должна быть стабильной в течение 2 недель, предшествующих C1D1.
 12. Симптоматическая компрессия спинного мозга.
 13. Пациенты с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями или психическими расстройствами, которые могут поставить под угрозу способность пациента соблюдать требования исследования.
 14. Признаки активного злокачественного новообразования (кроме текущего ROS1-положительного солидного злокачественного новообразования), требующего

системной терапии в течение предшествующих 2 лет.

- а. Исключения: немеланомный рак кожи, меланома *in situ*, рак шейки матки *in situ*, папиллярный рак щитовидной железы, протоковая карцинома молочной железы *in situ* или локализованный и предположительно излеченный рак предстательной железы. Пациентам, получающим длительную антигормональную терапию по поводу предшествующего злокачественного новообразования, разрешено при условии, что злокачественное новообразование не было активным в течение предшествующих 2 лет.
15. Одновременное применение (в течение 12 дней после включения) сильных индукторов CYP3A4 или сильных ингибиторов CYP3A4.
16. Проявление мальабсорбции вследствие предшествующего хирургического вмешательства на желудочно-кишечном тракте, заболевания или другого заболевания, которое может повлиять на пероральную абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение исследуемого лекарственного средства.
17. Пациентка беременна или кормит грудью. WOCBP должны иметь отрицательный результат сывороточного теста на беременность при скрининге и анализ мочи перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства.
18. Активное получение системного лечения или прямое медицинское вмешательство в рамках другого терапевтического клинического исследования.
19. Любое медицинское состояние или лабораторные отклонения, которые могут представлять риск для исследуемого пациента или затруднять интерпретацию результатов исследования.

[00325] Исследуемый препарат, дозировка и способ применения: Соединение 1 поставляется в виде таблеток для перорального приема в двух дозировках: 5 мг и 25 мг в бутылочках из полиэтилена высокой плотности на 32 штуки с индукционным уплотнением/крышкой, безопасной для детей, для перорального применения. Соединение 1 следует принимать натощак, по меньшей мере за 1 час до и не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или напитков, кроме воды.

[00326] **Предыдущие и сопутствующие лекарства и способы лечения:**

[00327] Соединение 1 не считалось субстратом для CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Соединение 1 является субстратом CYP3A4 с потенциалом участия CYP1A2 и CYP2C8.

[00328] Соединение 1 не считалось ингибитором CYP1A2, CYP2B6 или CYP2D6 ($IC_{50} > 100$ мкМ) и являлось слабым ингибитором CYP2C8 ($IC_{50} = 70$ мкМ), CYP2C9 ($IC_{50} = 70,3$ мкМ), CYP3A4 (IC_{50} тестостерона = 62,7 мкМ), CYP2C19 ($IC_{50} = 38,4$ мкМ) и CYP3A4 (IC_{50}

мидазолама = 30 мкМ). Соединение 1 было потенциальным ингибитором CYP3A4 (тестостерон) и CYP3A4 (мидазолам). Соединение 1 было потенциальным индуктором CYP3A4.

[00329] В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются известными сильными индукторами CYP3A4 (таких как фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой), запрещено. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются известными сильными индукторами CYP3A4 (таких как фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой), разрешено. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются известными сильными индукторами CYP3A4 (таких как фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой), применяют с осторожностью.

[00330] В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются субстратами или индукторами CYP3A4, ингибиторами CYP3A4 или CYP2C8, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) или транспортером МАТЕ1, субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном, применяют с осторожностью. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или совместное введение соединения 1 и любого одного или нескольких лекарственных средств, которые являются субстратами или индукторами CYP3A4, ингибиторами CYP3A4 или CYP2C8, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) или транспортером МАТЕ1, субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном, разрешено. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или совместное введение лекарственных средств, которые являются субстратами или индукторами CYP3A4, ингибиторами CYP3A4 или CYP2C8, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) или транспортером МАТЕ1, субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном, запрещено.

[00331] В определенных вариантах осуществления следует избегать одновременного применения (в течение 12 дней после включения) или одновременного введения агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или

одновременное введение агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1 следует применять с осторожностью. В определенных вариантах осуществления разрешено одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или совместное введение агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1.

[00332] Примеры агентов, представленные в настоящем документе, включают, помимо прочего:

- индукторы CYP3A4: фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой.
- ингибиторы CYP3A4: кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, верапамил, золотарник, грейпфрут (включая соки).
- субстраты CYP3A4 (чувствительные): буспирон, эверолимус, ловастатин, мидазолам, симвастатин, триазолам, маравирок, кониваптан, дарифенацин.
- субстраты P-gp: дигоксин, фексофенадин, лоперамид, хинидин, талинолол, винбластин.
- субстраты BCRP: даидзеин, дантролен, эстрон-3-сульфат, празозин, сульфасалазин.
- субстраты MATE1: метформин, тетраэтиламмоний (ТЕА), циметидин, прокаинамид.

Пример 5. Клиническое исследование фазы 1/2

[00333] Проводится многоцентровое открытое исследование впервые на людях, фаза 1/2, с повышением и расширением дозы для оценки безопасности и переносимости соединения 1, определения RP2D и, если применимо, MTD и оценки противоопухолевой активности у пациентов с развитым ROS1-положительным NMPJ и другими прогрессирующими ROS1-положительными солидными опухолями.

[00334] **Цели фазы 1:**

[00335] Основная цель: определить RP2D и/или максимально переносимую дозу (MTD) соединения 1 у пациентов с прогрессирующими ROS1-положительными солидными опухолями.

[00336] Вторичные цели: оценить общую безопасность и переносимость соединения 1; охарактеризовать PK-профиль соединения 1; оценить предварительную противоопухолевую активность соединения 1 у пациентов с прогрессирующими ROS1-положительными солидными опухолями.

[00337] **Цели фазы 2:**

[00338] Основная цель: оценить ORR соединения 1 при RP2D у пациентов с прогрессирующим ROS1-положительным NMPJ и другими солидными опухолями.

[00339] Вторичные цели: оценить дополнительные показатели клинической

эффективности у пациентов с ROS1-положительным НМРЛ и другими солидными опухолями; оценить внутричерепную противоопухолевую активность соединения 1 в RP2D у пациентов с прогрессирующим ROS1-положительным НМРЛ и другими солидными опухолями; охарактеризовать безопасность и переносимость соединения 1 в RP2D; для подтверждения PK-профиля соединения 1 в RP2D.

[00340] **Конечные результаты фазы 1:**

[00341] Первичный конечный результат: RP2D и, если применимо, MTD, что определяется частотой возникновения DLT в течение цикла 1, общим профилем безопасности, PK, PD и предварительной эффективностью.

[00342] Вторичные конечные результаты:

- Частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших во время лечения (TEAE), а также изменения клинически значимых лабораторных показателей.
- Фармакокинетические параметры соединения 1: Максимальная концентрация в плазме (C_{max}); C_{max_DN} (C_{max} – нормализовано по дозе), концентрация в плазме в конце интервала дозирования (C_{tau}); время максимальной концентрации (T_{max}); площадь под кривой в конце интервала дозирования (AUC_{tau}); AUC_{tau_DN} (AUC_{tau} – нормализовано по дозе), площадь под кривой от момента времени 0 до 24 (AUC_{0-24}); AUC_{0-24_DN} (AUC_{0-24} – нормализовано по дозе), площадь под кривой от момента времени 0 до бесконечности (AUC_{inf}); AUC_{inf_DN} (AUC_{inf} – нормализовано по дозе); пероральный клиренс (CL/F); объем распределения (V_z/F); и период полураспада ($t_{1/2}$)
- Частота объективного ответа (ORR) по критериям оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1 (RECIST 1.1) — определяется как процент пациентов с полным ответом (CR) или частичным ответом (PR) в соответствии с RECIST 1.1.
- Продолжительность ответа (DOR) согласно RECIST 1.1. У лиц, ответивших на лечение, определяется как время от первого ответа согласно RECIST 1.1 до рентгенографического прогрессирования заболевания или смерти.
- Внутричерепная ORR (IC-ORR) согласно RECIST 1.1 — У пациентов с измеримым метастатическим поражением ЦНС на исходном уровне, определяется как доля пациентов с подтвержденным внутричерепным ответом (IC-CR или IC-PR), на основе оценки до 5 внутричерепных целевых поражений в соответствии с основами RECIST 1.1 по оценке исследователя
- Внутричерепная DOR (IC-DOR) согласно RECIST 1.1 — у пациентов с внутричерепным ответом, определяется как время от первого IC-ответа, оцененного

исследователем в соответствии с основами RECIST 1.1, до рентгенографического прогрессирования IC-заболевания или смерти.

- Уровень клинической пользы (CBR) согласно RECIST 1.1 — Определяется как процент пациентов с подтвержденным CR или PR или стабильным заболеванием (SD) продолжительностью по меньшей мере 24 недели в соответствии с RECIST 1.1.
- Время до ответа согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до первого подтвержденного рентгенографического ответа в соответствии с RECIST 1.1.
- Выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до рентгенографического прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 или смерти.

[00343] Поисковые конечные точки:

- Фармакодинамические маркеры, связанные с ответом на соединение 1
- Экстракраниальная ORR (EC-ORR) согласно RECIST 1.1
- У пациентов с экстракраниальными метастатическими поражениями определяется как процент пациентов с экстракраниальным ответом согласно RECIST 1.1 по оценке исследователя.
- Оценить метаболитный профиль соединения 1.

[00344] **Конечные результаты фазы 2:**

[00345] Первичный конечный результат: ORR согласно RECIST 1.1 — определяется как доля пациентов с подтвержденным CR или PR в соответствии с RECIST 1.1 по результатам централизованной оценки независимым экспертом, неосведомленным о кодах рандомизации (BICR), среди пациентов, у которых на исходном уровне было подтверждено измеримое заболевание по BICR.

[00346] Вторичные конечные результаты

- DOR согласно RECIST 1.1 — у лиц, ответивших на лечение, определяется как время от первого подтвержденного ответа по оценке BICR согласно RECIST 1.1 до рентгенографического прогрессирования заболевания или смерти.
- IC-ORR RECIST 1.1 — У пациентов с измеримым метастатическим поражением ЦНС на исходном уровне, определяется как доля пациентов с подтвержденным внутричерепным ответом (IC-CR или IC-PR), на основе оценки до 5 внутричерепных целевых поражений в соответствии с основами RECIST 1.1 по BICR
- IC-DOR согласно RECIST 1.1 — у пациентов с внутричерепным ответом, определяется как время от первого подтвержденного IC-ответа, оцененного BICR в

соответствии с основами RECIST 1.1, до рентгенографического прогрессирования IC-заболевания или смерти.

- CBR согласно RECIST 1.1 — Определяется как процент пациентов с подтвержденным CR, PR или SD продолжительностью по меньшей мере 24 недели в соответствии с RECIST 1.1 согласно BICR.
- Время до ответа согласно RECIST 1.1 — у пациентов с измеряемым метастатическим заболеванием ЦНС определяется как время от первой дозы до первого подтвержденного рентгенографического IC-ответа в соответствии с основами RECIST 1.1 по BICR
- Время до IC-ответа согласно RECIST 1.1 — у пациентов с метастатическим заболеванием ЦНС определяется как время от первой дозы до первого подтвержденного рентгенографического IC-ответа в соответствии с RECIST 1.1 по BICR
- Частота и тяжесть TEAE, а также изменения клинически значимых лабораторных показателей
- Фармакокинетические параметры соединения 1 – C_{max} , C_{max_DN} (C_{max} нормализовано по дозе), C_{tau} , T_{max} , AUC_{tau} , AUC_{tau_DN} (AUC_{tau} - нормализовано по дозе), AUC_{0-24} , AUC_{0-24_CN} (AUC_{0-24} нормализовано по дозе), AUC_{inf} , AUC_{inf_DN} (AUC_{inf} - нормализовано по дозе), CL/F , V_z/F , $t_{1/2}$
- PFS согласно RECIST 1.1 — определяется как время от первой дозы до рентгенографического прогрессирования заболевания согласно RECIST 1.1 на основе оценки BICR или смерти.
- Внутрочерепная PFS (IC-PFS) в соответствии с RECIST 1.1 — у пациентов с поддающимися измерению метастатическими поражениями ЦНС, определяемая как время от первой дозы до рентгенографического прогрессирования заболевания в соответствии с принципами RECIST 1.1 на основе оценки BICR или смерти.
- Общая выживаемость (OS) — определяется как время от первой дозы до смерти по любой причине.

[00347] **Схема исследования** . Исследование проводится в 2 фазы (фиг. 1, за исключением $n = 54$ для фазы 1).

- В фазе 1 используется байесовская оптимальная интервальная схема (BOIN) с повышением начальной дозы 3+3: пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие по меньшей мере 1 предшествующую терапию ROS1 TKI, или пациенты с другими ROS1-положительными солидными

опухолями, у которых прогрессирование было при любой предшествующей терапии (включая, помимо прочего, пациентов, у которых прогрессирование наблюдалось на предшествующих TKI ROS1).

- Фаза 2 будет включать 5 когорт:
 - Когорта 2a: пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, ранее не получавшие терапию TKI. Разрешено проведение до одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.
 - Когорта 2b: Пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие ранее 1 TKI ROS1 (кризотиниб или энтректиниб) и не допускаявшие предшествующую химиотерапию на основе платины или иммунотерапию.
 - Когорта 2c: Пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие лечение 1 предшествующим TKI ROS1 (кризотиниб или энтректиниб) и 1 предшествующей химиотерапией на основе платины с иммунотерапией или без нее.
 - Когорта 2d: пациенты с прогрессирующим/метастатическим ROS1-положительным НМРЛ, получавшие лечение ≥ 2 TKI ROS1 и до 1 предшествующей химиотерапией на основе платины с иммунотерапией или без нее.
 - Когорта 2e (исследовательская): пациенты с любой прогрессирующей/метастатической ROS1-положительной солидной опухолью (включая пациентов с ROS1-положительным НМРЛ, которые по другим причинам не могут быть включены в другие когорты) и с прогрессированием заболевания на любой предшествующей терапии (включая, помимо прочего, пациентов, у которых прогрессировали на предыдущих TKI ROS1).

[00348] В рамках фазы 1 исследования используется схема BOIN с вводной схемой 3+3 для оценки повышения дозы. Основной целью фазы 1 исследования является определение RP2D и, если применимо, MTD, а также оценка безопасности соединения 1 у пациентов с солидными опухолями. Профиль безопасности оценивается на основе медицинского обследования; ECOG PS; изменений по сравнению с исходным уровнем лабораторных параметров, ЭКГ, показателей жизнедеятельности и офтальмологического обследования (только исходный уровень и по клиническим показаниям); и отчетность о АЕ.

Период наблюдения DLT определяется от первой дозы в день 1 цикла 1 (C1D1) до конца первого цикла (28-дневный период цикла).

[00349] После того, как пациенты получают лечение на заданном уровне дозы и наблюдаются в течение 28 дней, проверяются доступные данные по безопасности (включая, помимо прочего, частоту DLT/других АЕ и предварительный РК). Начало приема следующей группы дозирования зависит от возникновения DLT и результатов анализа BOIN с учетом общего профиля безопасности. Во время повышения дозы, когда имеющиеся данные подтверждают безопасность, фармакокинетику и клиническую активность данного уровня дозы, дополнительные пациенты (всего до 12 пациентов, включая пациентов, уже включенных в программу повышения дозы BOIN) могут быть включены в этот уровень дозы.

[00350] Повышение дозы BOIN считается завершенным, когда число поддающихся оценке пациентов, получавших текущую дозу, достигает 9 и принимается решение остаться на текущей дозе, или когда достигается максимальный размер выборки. Однако, если оптимальная биологическая доза или максимально возможная доза достигнута до завершения повышения дозы BOIN, может быть объявлено RP2D. Выбор RP2D происходит после того, как достаточное количество пациентов зарегистрировалось и завершило первую оценку визуализации/эффективности, а также были рассмотрены данные.

[00351] Чтобы дополнительно оценить безопасность и эффективность и подтвердить RP2D, до начала фазы 2 исследования можно пройти лечение до 20 дополнительных пациентов в RP2D или в одном или нескольких кандидатных RP2D.

[00352] **Уровни доз фазы 1:** фаза 1 оценивает возрастающие дозы монотерапии соединением 1, вводимые перорально один раз в день (QD) непрерывно до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или добровольного отзыва согласия. Каждый цикл лечения составляет 28 дней. В рамках проекта BOIN в исследование включаются примерно 53 пациента, которые получают лечение дозами, представленными в следующей таблице.

Уровень дозы	Доза соединения 1	Частота*
DL1	25 мг	QD
DL2	50 мг	QD
DL3	75 мг	QD
DL4	100 мг	QD
DL5	125 мг	QD
DL6**	150 мг	QD

* Дозирование BID можно изучить в любом DL.

** Могут быть изучены более высокие DL.

[00353] Промежуточные уровни дозы можно изучить во время повышения дозы; более низкие уровни дозы (например, 10 мг один раз в день и 5 мг один раз в день) могут быть изучены в качестве дополнительных уровней дозы на основе результатов BOIN. Например, в данном документе предусмотрены следующие уровни снижения дозы.

Начальный уровень дозы	Уровень дозы - 1	Уровень дозы - 2**
25 мг QD	10 мг QD	5 мг QD
50 мг QD	25 мг QD	10 мг QD
75 мг QD	50 мг QD	25 мг QD
100 мг QD	75 мг QD	50 мг QD
125 мг QD	100 мг QD	75 мг QD
150 мг QD*	125 мг QD	100 мг QD

* Могут быть изучены более высокие DL. Если необходимо снижение дозы, дозу следует уменьшить до более низкого уровня дозы.

** Если лечение не переносится после двух снижений дозы, можно ввести третью дозу.

[00354] **Рекомендуемая доза фазы 2.** Ожидается, что рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) будет MTD или более низкой оптимальной биологической дозой, или максимально возможной дозой, и является уровнем дозы, который считается подходящим для тестирования в части фазы 2 исследования. Ожидается, что RP2D обеспечит достаточный целевой охват мутации G2032R ROS1 на периферии и ЦНС, на основе имитации фармакокинетического моделирования; RP2D также демонстрирует приемлемый профиль безопасности наряду с предварительной противоопухолевой активностью. Выбор RP2D осуществляется с использованием совокупности данных, полученных из фазы 1, и включает оценку клинической PK, фармакодинамики, безопасности и противоопухолевой активности.

[00355] **Продолжительность лечения:** На обеих фазах пациенты получают исследуемый препарат непрерывно от первой дозы до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, прекращения лечения пациентом, прекращения исследования или коммерческой доступности. Пациенты могут продолжать получать соединение 1 после прогрессирования заболевания в организме или мозге, подходящего для местной абляции.

[00356] **Определение окончания исследования.** Окончание исследования определяется как дата последнего визита последнего пациента в исследовании или прекращения исследования.

[00357] **Критерии включения.** Чтобы иметь право на участие в исследовании, пациенты должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Возраст ≥ 18 лет.
 - a. Фаза 2. Только когорта 2e: Возраст ≥ 12 лет и вес > 40 кг. (Пациенты в возрасте от 12 до 17 лет включены только в тех странах и учреждениях, где это разрешено законодательством).
2. Критерии заболевания
 - a. Фаза 1: Гистологически или цитологически подтвержденная местно-распространенная или метастатическая солидная опухоль с документально подтвержденной реаранжировкой ROS1, определенной путем тестирования в лаборатории по поправкам к программам усовершенствования клинических лабораторных исследований (CLIA) в США или эквивалентно аккредитованной диагностической лаборатории за пределами США и с использованием местного диагностического теста или коммерческого теста или теста, одобренного регулирующим органом, такого как флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), секвенирование следующего поколения (NGS) или полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR).
 - b. Когорты 2a, 2b, 2c и 2d. Гистологически или цитологически подтвержденный местно-распространенный или метастатический НМРЛ с реаранжировкой ROS1, что определяется путем тестирования в CLIA или эквивалентно аккредитованной диагностической лаборатории с использованием местного диагностического теста, коммерческого теста или теста, одобренного регулирующим органом, такого как FISH или NGS или RT-PCR.
 - c. Когорта 2e: Гистологически или цитологически подтвержденная местно-распространенная или метастатическая солидная опухоль (включая НМРЛ, не подпадающая под когорты 2a-2d) с реаранжировкой ROS1, что определено путем тестирования в CLIA или эквивалентно аккредитованной диагностической лаборатории с использованием местного диагностического теста, коммерческого теста или теста, одобренного регулирующим органом, такого как FISH или NGS или RT-PCR.
3. Предшествующее противораковое лечение
 - a. Фаза 1. Пациенты с НМРЛ, положительным по слиянию ROS1, должны ранее получить по меньшей мере 1 TKI ROS1, в то время как у пациентов с другими ROS1-положительными солидными опухолями должно наблюдаться

- прогрессирование при любой предшествующей терапии (включая, помимо прочего, пациентов, у которых прогрессировало на предыдущих ТКИ ROS1); допускается любое количество предшествующих химиотерапий на основе платины с иммунотерапией или без нее.
- b. Когорта 2a. Должна ранее не получать ТКИ-терапию и ранее не проходить химиотерапию на основе платины (с иммунотерапией или без нее).
 - c. Когорта 2b. Должна получить 1 предшествующую терапию ROS1 ТКИ (кризотиниб или энтректиниб) и не получить предшествующую химиотерапию или иммунотерапию на основе платины.
 - d. Когорта 2c: Должна получить 1 предшествующую терапию ROS1 ТКИ (кризотиниб или энтректиниб) и 1 предшествующую химиотерапию на основе платины (с иммунотерапией или без нее).
 - e. Когорта 2d. Должна получить по меньшей мере 2 предшествующих терапии ROS1 ТКИ и до 1 предшествующей химиотерапии на основе платины (с иммунотерапией или без нее).
 - f. Когорта 2e. Должна иметь прогрессирование на фоне любой предшествующей терапии (включая, помимо прочего, пациентов, у которых прогрессирование наблюдалось на предшествующем приеме ТКИ ROS1).
4. Фаза 1. Должно быть наличие поддающегося оценке заболевания (целевого или нецелевого) в соответствии с RECIST 1.1. Фаза 2. Должно быть определяемое заболевание, определяемое как ≥ 1 радиологически определяемое целевое поражение в соответствии с RECIST 1.1 (Eisenhauer *et al.*, *Eur. J. Cancer* 2009, 45(2):228-247). Пациенты с поражением только ЦНС имеют право на участие при условии, что заболевание поддается оценке (фаза 1) или определяется (фаза 2) и не соответствует критерию исключения № 11.
 5. Пациент соглашается предоставить опухолевую ткань (заархивированную, если таковая имеется, или свежую биопсию) для централизованного анализа. Предпочтительно, чтобы представленная опухолевая ткань была получена во время или после самого последнего прогрессирования заболевания. Если подходящая ткань недоступна и если биопсия не считается безопасной и осуществимой с медицинской точки зрения, пациент может быть одобрен для включения в исследование после консультации с медицинским наблюдателем.
 6. Статус работоспособности (PS) Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0, 1 или 2 (Oken *et al.*, *Am. J. Clin. Oncol.* 1982, 5(6):649-655).
 7. Надлежащая функция органов и резерв костного мозга, о чем свидетельствуют

следующие лабораторные показатели при последней оценке перед приемом первой дозы исследуемого препарата:

- a. Функция костного мозга: абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 /мкл; количество тромбоцитов $>75\ 000$ /мкл; гемоглобин ≥ 8 г/дл (без переливания).
 - b. Функция почек: расчетный клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта, модифицированной формуле Кокрофта-Голта или 24-часовой клиренс креатинина.
 - c. Функция печени: билирубин $<1,5 \times \text{ULN}$, за исключением случаев синдрома Жильбера, при котором у пациента должен быть общий билирубин $<3,0$ мг/дл; аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ ($\leq 5,0 \times \text{ULN}$ при поражении метастазами в печени).
8. Все клинически значимые проявления токсичности, связанные с предшествующей противораковой терапией, должны восстановиться до степени ≤ 1 или исходного уровня (за исключением алопеции или ототоксичности).
 9. Женщины детородного возраста (WOCBP) и пациенты мужского пола должны быть хирургически стерильны или готовы воздерживаться от сексуальной активности или использовать эффективный метод контрацепции с момента подписания формы информированного согласия (ICF) в течение по меньшей мере 30 дней после последнего введения исследуемого препарата для женщин и по меньшей мере 90 дней после последнего приема исследуемого препарата для мужчин (или дольше, как того требует закон или нормативный акт). Эффективная контрацепция для WOCBP включает 1 «высокоэффективный метод» или 2 «эффективных» метода на основе критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).
 10. Предоставить письменное информированное согласие, а также желание и возможность соблюдать требования протокола исследования. Согласие должно быть получено для пациентов <18 лет (или для несовершеннолетних, не достигших возраста согласия, как это определено местными правилами), и родитель/опекун должен предоставить письменное согласие.

[00358] Критерии исключения. Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из исследования:

1. Рак пациента имеет известное изменение онкогенного фактора, кроме ROS1. Например, НМРЛ с целевой мутацией в EGFR, ALK, MET, RET или BRAF; колоректальный рак с онкогенной мутацией KRAS, NRAS или BRAF.
2. Известная аллергия/гиперчувствительность к вспомогательным веществам соединения 1.

3. Обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель после первого приема исследуемого препарата. Незначительные хирургические процедуры (например, установка порта) разрешены, но с достаточным временем для заживления раны, если это считается клинически целесообразным.
4. Текущая или недавняя противораковая терапия в течение следующих периодов времени до первой дозы исследуемого препарата (прием соединения 1 может быть начат в пределах ограничений для предшествующего ТКІ или химиотерапии, если оно считается безопасным и отвечает интересам пациента, с предварительного одобрения):
 - a. ТКІ или другие противораковые препараты (за исключением химиотерапии, иммунотерапии или клеточной терапии, рекомендации по которой приведены ниже) с периодом полураспада <5 или <7 дней, в зависимости от того, что дольше
 - b. Химиотерапия <21 день
 - c. Иммунотерапия или клеточная терапия <28 дней
5. Текущая или недавняя лучевая терапия в течение следующего периода времени до первой дозы исследуемого препарата:
 - a. Лучевая терапия (кроме паллиативной лучевой терапии для облегчения боли в костях) <14 дней
 - b. Паллиативная лучевая терапия для облегчения боли в костях <48 часов
 - c. Стереотаксическое или малопольное облучение головного мозга <7 дней
 - d. Облучение всего мозга <14 дней
6. Перед проведением высокодозной химиотерапии, требующей восстановления стволовых клеток.
7. Неконтролируемая клинически значимая бактериальная или грибковая инфекция, требующая системной терапии.
8. Наличие известного активного туберкулеза или активного гепатита В или С. Активный гепатит В определяется как известный положительный результат HBsAg и известные количественные результаты ДНК HBV, превышающие нижние пределы обнаружения анализа. Активный гепатит С определяется по известному положительному результату на антитела к гепатиту С и известным количественным результатам РНК HCV, превышающим нижние пределы обнаружения анализа.
9. У пациента QTcF >450 мс (повторяющаяся демонстрация при более чем одной оценке). У пациента в анамнезе имеется синдром удлиненного интервала QT или двунаправленная тахикардия.

10. Пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями:
 - a. В течение 3 месяцев после включения: нарушение мозгового кровообращения/инсульт; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; неконтролируемая мерцательная аритмия любой степени
 - b. Застойная сердечная недостаточность в анамнезе (класс \geq II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (если не проводилась кардиостимуляция) или любая атриовентрикулярная блокада с постоянной PR >220 мс; или продолжающиеся сердечные аритмии степени ≥ 2 по NCI-CTCAE.
11. У пациента имеются метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) или первичная опухоль ЦНС, которая связана с прогрессирующими неврологическими симптомами или требует увеличения доз кортикостероидов для контроля заболевания ЦНС. Если пациенту требуются кортикостероиды для лечения заболеваний ЦНС, доза должна быть стабильной в течение 2 недель, предшествующих C1D1. Допускается бессимптомное течение лептоменингеального карциноматоза.
12. Симптоматическая компрессия спинного мозга.
13. Пациенты с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями или психическими расстройствами, которые могут поставить под угрозу способность пациента соблюдать требования исследования.
14. Признаки активного злокачественного новообразования (кроме текущего ROS1-положительного солидного злокачественного новообразования), требующего системной терапии в течение предшествующих 2 лет.
 - a. Исключения: немеланомный рак кожи, меланома in situ, рак шейки матки in situ, папиллярный рак щитовидной железы, протоковая карцинома молочной железы in situ или локализованный и предположительно излеченный рак предстательной железы. Пациентам, получающим длительную антигормональную терапию по поводу предшествующего злокачественного новообразования, разрешено при условии, что злокачественное новообразование не было активным в течение предшествующих 2 лет.
15. Одновременный прием (в течение 12 дней после первой дозы исследуемого лекарственного средства) сильных индукторов CYP3A4 или сильных ингибиторов CYP3A4.
16. Проявление мальабсорбции вследствие предшествующего хирургического

вмешательства на желудочно-кишечном тракте, заболевания или другого заболевания, которое может повлиять на пероральную абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение исследуемого лекарственного средства.

17. Пациентка беременна или кормит грудью. WOCBP должны иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке крови при скрининге и отрицательный результат теста сыворотки или мочи перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства.
18. Активное получение системного лечения или прямое медицинское вмешательство в рамках другого терапевтического клинического исследования.
19. Любое медицинское состояние или лабораторные отклонения, которые могут представлять риск для исследуемого пациента или затруднять интерпретацию результатов исследования.

[00359] Исследуемое лекарственное средство, дозировка и способ введения:

Соединение 1 поставляется в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для перорального применения в двух вариантах дозировки: По 5 мг и 25 мг поставляются в флаконах из полиэтилена высокой плотности по 32 штуки с индукционным уплотнением/крышкой, безопасной для детей. Соединение 1 следует принимать натощак, по меньшей мере за 1 час до и не ранее, чем через 2 часа после приема пищи и/или напитков, кроме воды.

[00360] Предыдущие и сопутствующие лекарства и способы лечения:

[00361] Соединение 1 не считалось субстратом для CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Соединение 1 является субстратом CYP3A4 с потенциалом участия CYP1A2 и CYP2C8.

[00362] Соединение 1 не считалось ингибитором CYP1A2, CYP2B6 или CYP2D6 ($IC_{50} > 100$ мкМ) и являлось слабым ингибитором CYP2C8 ($IC_{50} = 70$ мкМ), CYP2C9 ($IC_{50} = 70,3$ мкМ), CYP3A4 (IC_{50} тестостерона = $62,7$ мкМ), CYP2C19 ($IC_{50} = 38,4$ мкМ) и CYP3A4 (IC_{50} мидазолама = 30 мкМ). Соединение 1 было потенциальным ингибитором CYP3A4 (тестостерон) и CYP3A4 (мидазолам). Соединение 1 было потенциальным индуктором CYP3A4.

[00363] В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются известными сильными индукторами CYP3A4 (таких как фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой), запрещено. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются известными сильными

индукторами CYP3A4 (таких как фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой), разрешено. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются известными сильными индукторами CYP3A4 (таких как фенобарбитал, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой), применяют с осторожностью.

[00364] В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) лекарственных средств, которые являются субстратами или индукторами CYP3A4, ингибиторами CYP3A4 или CYP2C8, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) или транспортером MATE1, субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном, применяют с осторожностью. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или совместное введение соединения 1 и любого одного или нескольких лекарственных средств, которые являются субстратами или индукторами CYP3A4, ингибиторами CYP3A4 или CYP2C8, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) или транспортером MATE1, субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном, разрешено. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или совместное введение лекарственных средств, которые являются субстратами или индукторами CYP3A4, ингибиторами CYP3A4 или CYP2C8, субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP) или транспортером MATE1, субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном, запрещено.

[00365] В определенных вариантах осуществления следует избегать одновременного применения (в течение 12 дней после включения) или одновременного введения агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1. В определенных вариантах осуществления одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или одновременное введение агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1 следует применять с осторожностью. В определенных вариантах осуществления разрешено одновременное применение (в течение 12 дней после включения) или совместное введение агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1.

[00366] Примеры агентов, представленные в настоящем документе, включают, помимо прочего:

- индукторы CYP3A4: фенобарбитал, рифампин, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифапентин, клевидипин, зверобой.

- ингибиторы CYP3A4: кларитромицин, эритромицин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, верапамил, золотарник, грейпфрут (включая соки).
- субстраты CYP3A4 (чувствительные): буспирон, эверолимус, ловастатин, мидазолам, симвастатин, триазолам, марамирок, кониваптан, дарифенацин.
- субстраты P-гр: дигоксин, фексофенадин, лоперамид, хинидин, талинолол, винбластин.
- субстраты BCRP: даидзеин, дантролен, эстрон-3-сульфат, празозин, сульфасалазин.
- субстраты MATE1: метформин, тетраэтиламмоний (ТЕА), циметидин, прокаинамид.

[00367] Полученные результаты. Двадцать пациентов (19 НМРЛ, 1 рак поджелудочной железы) получали соединение 1 перорально в дозах 25-100 мг один раз в день. Пациенты получали в среднем 3 (диапазон: 1-9) предшествующих противораковых терапии, включая любые TKI ROS1 (100%); исследуемый TKI ROS1 (85%, включая лорлатиниб в 55%, репотректиниб в 40%); ≥ 2 TKI ROS1 (75%); любая химиотерапия (80%); ≥ 2 линий химиотерапии (50%). Исходно у 55% были метастазы в ЦНС, а у 45% — ROS1 G2032R. О случаях DLT, снижении дозы или прекращении лечения, связанного с приемом препарата, не сообщалось. Все нежелательные явления, связанные с лечением (TRAE), имели 1 степень. Единственным TRAE у >1 пациента была тошнота (n=2). PK-анализ соединения 1 продемонстрировал дозозависимое воздействие. Среди 12 поддающихся оценке эффективности пациентов с НМРЛ с ROS1+, получавших лечение в дозе 25–75 мг один раз в день, было достигнуто 6 подтвержденных частичных ответов (PR). Наблюдалось уменьшение или рассасывание внутричерепных метастазов; ни у одного пациента не наблюдалось внутричерепного прогрессирования. PR был достигнут в большинстве (n=5/7) раковых заболеваний с мутацией ROS1 G2032R, включая опухоли, предварительно обработанные лорлатинибом или репотректинибом. Анализы циркулирующей опухолевой ДНК показывают снижение частоты аллелей варианта ROS1.. RP2D не выявлен, и повышение дозы продолжается.

[00368] По данным на 13 сентября 2022 г., для пациентов, пролеченных к 1 сентября 2022 г., популяция пациентов 1 фазы имеет ранее подвергнутые интенсивному лечению ROS1-положительные солидные опухоли (**фиг. 20**). Профиль безопасности является благоприятным и соответствует высокоселективному к ROS1 и TRK-удерживающему соединению 1. Не наблюдалось DLT, никаких связанных с лечением SAE, никаких AE, приводящих к снижению дозы или прекращению лечения, никакого головокружения, связанного с лечением (**фиг. 21**).

[00369] На основании данных по состоянию на 13 сентября 2022 г. для пациентов,

пролеченных до 1 сентября 2022 г., воздействие соединения 1 в клиническом исследовании превысило целевые уровни, обеспечивающие регрессию в доклинических моделях (**фиг. 19**). Соединение 1 продемонстрировало благоприятную фармакокинетику, включая низкую вариабельность PK внутри когорты пациентов, воздействие, увеличивающееся с увеличением уровня дозы, период полувыведения около 20 часов, что подтверждает дозировку QD.

[00370] Например, 54-летний пациент с метастатической аденокарциномой легких, который ответил на два цикла карбоплатина, паклитаксела, бевацизумаба и атезолизумаба, дал положительный результат на слияние *ROSI* посредством флуоресцентной гибридизации *in situ* на опухолевой ткани. Пациент в течение двух месяцев получал кризотиниб, осложненный пневмонитом, а затем получал лорлатиниб с начальным частичным ответом (PR). Внутригрудное прогрессирование заболевания наблюдалось через 32 месяца. Затем она получила два курса карбоплатина и пеметрекседа с продолжением приема лорлатиниба, и ее заболевание стабилизировалось. Секвенирование следующего поколения устойчивого к лорлатинибу узла в легких выявило слияние *CD74-ROSI* с *ROSI* G2032R. Пациент начал лечение соединением 1 в самой низкой дозе 25 мг в день. Клинический ответ был достигнут в течение 2 недель терапии с заметным улучшением одышки у пациента. Визуализация через 4 недели показала PR с уменьшением числа множественных двусторонних метастазов в легких (-31% по RECIST 1.1). Ее доза соединения 1 была увеличена до 75 мг в день, как это разрешено протоколом, и она продолжает лечение более 5 месяцев с продолжающимся подтвержденным PR (-60% по RECIST 1.1; **фиг. 8A**) без неврологической токсичности. Концентрация несвязанного соединения 1 в плазме крови в цикл 1, день 15 в течение 24-часового периода показана на **фиг. 18A**.

[00371] Помимо экстракраниальной противоопухолевой активности, у другого пациента с метастатическим НМРЛ, несущим *EZR-ROSI* G2032R, наблюдалась внутричерепная активность. У 65-летнего пациента с аденокарциномой легких IV стадии и множественными метастазами в головной мозг с помощью тестирования *ctDNA* был идентифицирован *EZR-ROSI*. Лечение энтректинибом было начато при первоначальном ответе, но через 9 месяцев заболевание пациента прогрессировало. Биопсия растущего поражения печени подтвердила известное слияние *EZR-ROSI* и выявила мутацию *ROSI* G2032R. Ее перевели на клиническое исследование репотректиниба. Пациенту срочно потребовалось изменение системной терапии из-за прогрессирования заболевания, и он начал комбинацию карбоплатина, пеметрекседа, бевацизумаба и энтректиниба. К сожалению, наблюдался неоднозначный ответ, рост метастазов в головной мозг и новые

метастазы в печень. Повторное тестирование ctDNA снова выявило *ROS1* G2032R. Лечение соединением 1 начинали с дозы 50 мг в день. На 4-й неделе наблюдался регресс метастазов в правой затылочной доле, а также уменьшение нескольких метастазов в печени и легких (-38% согласно RECIST 1.1). Она продолжает получать терапию примерно через 5 месяцев с подтвержденным PR и дальнейшей регрессией заболевания головного мозга и печени (-58% согласно RECIST 1.1; **фиг. 8B**). О неврологической токсичности не сообщалось. Соответствующий анализ ctDNA показан на **фиг. 17**, а концентрация несвязанного соединения 1 в плазме крови в день 15 цикла 1 в течение 24-часового периода показана на **фиг. 18B**.

[00372] Противоопухолевая активность соединения 1 распространялась на случай без известных мутаций устойчивости к *ROS1*. 75-летний пациент с метастатической аденокарциномой легких, положительной по слиянию *EZR-ROS1*, первоначально лечился у направляющего врача алектинибом. Неудивительно, что наблюдалось первичное прогрессирование, и лечение было переведено на кризотиниб. Клинический и радиологический ответ сохранялся до 39 месяцев, когда при визуализации были обнаружены двусторонние растущие узелки в легких. Анализ ctDNA не выявил мутаций киназного домена *ROS1*. Лечение соединением 1 начинали с дозы 25 мг в день. Лечение переносилось хорошо, без признаков головокружения, ортостаза или парестезии. PR (-33% согласно RECIST 1.1) наблюдался на 4-й неделе; это было подтверждено и сохранялось при продолжающемся лечении в течение более 7 месяцев (-48% согласно RECIST 1.1; **фиг. 8C**). Концентрация несвязанного соединения 1 в плазме крови в цикл 1, день 15 в течение 24-часового периода показана на **фиг. 18C**.

[00373] Соединение 1 хорошо переносится в дозе до 125 мг в день и имеет благоприятную фармакокинетику. Активность была продемонстрирована у пациентов, ранее получавших интенсивное лечение (из которых 70% ранее получали ≥ 2 TKI ROS1 совместно с химиотерапией), включая пациентов с метастазами в головной мозг и мутацией G2032R.

[00374] Образцы цельной крови собирались на площадках клинических испытаний в пробирки с бесклеточной ДНК BCT® STRECK и отправлялись при температуре окружающей среды в центральную лабораторию для получения плазмы крови и хранения при -80°C. После этого образцы плазмы крови были проанализированы для определения геномных изменений в циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) с помощью метода секвенирования следующего поколения на основе гибридного захвата.

[00375] Анализ ctDNA продемонстрировал, что соединение 1 эффективно подавляло частоту встречаемости аллеля ROS1 (VAF) при всех протестированных уровнях дозы по

сравнению с исходным уровнем (цикл 1, день 1 «C1D1»). В дозе 25 мг обработка соединением 1 приводила к полному устранению вариантов EZR-ROS1 и ROS1 G2032R в ctDNA. Полный клиренс слияния ROS1 и G2032R также наблюдался при более высоких уровнях дозы. В совокупности данные ctDNA позволяют предположить, что соединение 1 было активным как в отношении слияния ROS1, так и в отношении передней мутации растворителя ROS1 G2032R при всех протестированных уровнях доз, что подтверждает целевую активность соединения у пациентов (**фиг. 11**). Как используется на **фиг. 11**, C1D15 обозначает цикл 1, день 15, а C3D1 обозначает цикл 3, день 1.

[00376] По состоянию на 19 сентября 2022 г. предварительный клинический фармакокинетический анализ обобщен в следующей таблице:

Цикл 1 День 1					
Параметр (единицы)					
Доза QD	25 мг QD	50 мг QD	75 мг QD	100 мг QD	125 мг QD
N, n	8	4	6	6	3
T _{max} (ч.)	1,0 (0,5 - 1,0)	1,0 (0,5 - 2,0)	1,0 (0,5 - 2,0)	1,5 (0,25 - 4)	0,5 (0,5 - 0,5)
C _{max} (нг/мл)	199,0 (24,4)	337,5 (69,5)	641,5 (36,7)	802,3 (109,2)	943,3 (73,7)
C _{max_DN} (нг/мл/мг)	8,0 (24,2)	6,8 (69,5)	8,6 (36,7)	8,0 (109,2)	7,5 (73,7)
AUC _{last} (ч*нг/мл)	1360,2 (36,9)	3090,5 (47,1)	4003,7 (26,1)	5724,1 (35,1)	5016,4 (56,3)
AUC _{last_DN} (ч*нг/мл/мг)	54,4 (36,9)	61,8 (47,1)	53,4 (26,1)	57,2 (35,1)	40,1 (56,3)
AUC _{inf} (ч*нг/мл)	1964,0 (52,0)	4091,1 (47,2)	5930,6 (32,6)	8688,7 (44,9)	5977,8 (52,8)
AUC _{inf_DN} (ч*нг/мл/мг)	78,6 (52,0)	81,8 (47,2)	79,1 (32,6)	86,9 (44,9)	47,8 (52,8)
CL/F (л/ч)	12,7 (57,8)	12,2 (47,6)	12,6 (28,1)	11,5 (61,5)	20,9 (64,5)
Vz/F (л)	269,9 (34,3)	200,1 (52,1)	293,8 (39,6)	266,9 (33,6)	304 (71,8)
t _{1/2} (ч.)	15,5 (32,3)	12,0 (40,2)	16,4 (20,8)	17,0 (38,1)	10,1 (7,3)
Цикл 1 День 15					
N, n	8	4	6	4	3
T _{max} (ч.)	1,0 (0,5 - 2,0)	0,5 (0,5 - 1,0)	1,0 (0,5 - 2,0)	0,8 (0,5 - 1,0)	0,5 (0,5 - 2,0)
C _{max} (нг/мл)	249,6 (41,8)	687,0 (141,0)	729,6 (24,5)	818,6 (28,9)	733,5 (16,7)
C _{max_DN} (нг/мл/мг)	10,0 (41,8)	13,7 (141,0)	9,7 (24,5)	8,2 (28,9)	5,9 (16,7)
C _{min} (нг/мл)	67,2 (102,5)	83,4 (117,6)	186,9 (87,0)	296,4 (56,5)	141,2 (79,9)
AUC _{tau} (ч*нг/мл)	2785,2 (65,0)	4302,5 (41,8)	7010,5 (51,4)	6392,6 (52,1)	6598,1 (45,5)
AUC _{tau_DN} (ч*нг/мл/мг)	111,4 (65,)	86,6 (41,8)	93,5 (51,4)	63,9 (52,1)	52,8 (45,5)
AUC _{inf} (ч*нг/мл)	4899,3 (103,7)	6074,2 (58,8)	13524,6 (95,2)	11042,5 (269,0)	7503,0
AUC _{inf_DN} (ч*нг/мл/мг)	196,0 (103,7)	121,5 (58,8)	180,3 (95,2)	110,4 (269,0)	60,0
CL _{ss} /F (л/ч.)	8,8 (57,2)	11,5 (57,4)	10,7 (43,2)	15,6 (50,7)	18,9 (56,0)
Vz/F (л)	242,9 (25,4)	227,7 (94,9)	350,0 (14,0)	260,9 (139,0)	470,4
t _{1/2} (ч.)	20,3 (39,6)	16,0 (65,7)	23,6 (33,4)	16,4	14,4
R _{ac}	1,8 (25,5)	1,6 (35,3)	2,0 (23,0)	2,1 (86,6)	1,5

N = количество пациентов в группе лечения, n = количество пациентов, у которых были определены фармакокинетические параметры.

При n = 1 сообщается одно значение, при n ≥ 2 сообщается диапазон.

Среднее геометрическое (геометрический %CV) показано для всех параметров, кроме $t_{1/2}$, R_{ac} и T_{max} .

$t_{1/2}$ и R_{ac} = среднее арифметическое ± SD, T_{max} = медиана (диапазон)

Свободную для человека фракцию соединения 1 рассчитывали как равную 20,6% от общей концентрации в плазме.

[00377] В настоящем документе C_{max} означает максимальную концентрацию в плазме; C_{max_DN} означает нормализованную по дозе C_{max} ; AUC_{last} относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до момента последней измеримой концентрации; AUC_{last_DN} относится к нормализованной по дозе AUC_{last} ; AUC_{0-24} относится к площади под кривой от 0 до 24 часов; AUC_{tau} относится к площади под кривой в течение интервала дозирования; AUC_{tau_DN} относится к нормализованной по дозе AUC_{tau} ; AUC_{inf} относится к площади под кривой от времени 0 до бесконечности; AUC_{inf_DN} относится к нормализованной по дозе AUC_{inf} ; CL/F относится к пероральному клиренсу; V_z/F относится к объему распределения (V_z/F); $t_{1/2}$ относится к периоду полураспада; C_{min} относится к минимальной концентрации в плазме крови, достигаемой лекарственным средством в течение интервала дозирования.

[00378] Кроме того, на основе даты окончания сбора данных 8 сентября 2022 г. для пациентов, пролеченных до 1 сентября 2022 г., предварительный анализ эффективности, основанный на рентгенографических измерениях, показал, что соединение 1 индуцировало опухолевый ответ в группах пациентов, получавших интенсивное предварительное лечение (см. таблицу ниже). В настоящем документе: ЦНС относится к центральной нервной системе; PD относится к прогрессирующему заболеванию; PR означает подтвержденный частичный ответ; SD относится к стабильному заболеванию; TKI относится к ингибитору тирозинкиназы.

	Все ответы – Поддающиеся оценке	Мутация устойчивости к ROS1 G2032R	Заболевание ЦНС на исходном уровне	≥2 предыдущего TKI ROS1 и ≥1 химиотерапии	Предшествующий лорлатиниб и/или репотректиниб
Пациенты с поддающимся оценке ответом на НМПЛ	n = 21	n = 9	n = 11	n = 17	n = 18
ORR (RESIST 1.1)	10 (48%)	7 (78%)	8 (73%)	9 (53%)	9 (50%)

	Все ответы – Поддающиеся оценке	Мутация устойчивости к ROS1 G2032R	Заболевание ЦНС на исходном уровне	≥2 предыдущего TKI ROS1 и ≥1 химиотерапии	Предшествующий лорлатиниб и/или репотрентиниб
Лучший ответ					
PR	10 ^a	7 ^b	8a	9a	9a
SD	8	2	2	6	7
PD	2	0	1	1	1
NE	1 ^c	0	0	1c	1c

^a Включает 2 текущих частичных ответа, ожидающих подтверждения.

^b Включает 1 текущий частичный ответ, ожидающий подтверждения.

^c Пациент прекратил лечение из-за ухудшения симптоматики без рентгенографической оценки после исходного уровня

[00379] На основании даты окончания сбора данных 13 сентября 2022 г. для пациентов, пролеченных до 1 сентября 2022 г., предварительный анализ эффективности показал рентгенографическую регрессию опухоли при всех уровнях дозы соединения 1 (см. **фиг. 12**). Двум пациентам (когорты с дозой 25 мг один раз в день и 125 мг один раз в день, оба получали предшествующую терапию, состоящую из кризотиниба, лорлатиниба и химиотерапии) не показано из-за неполной или отсутствующей оценки опухоли после исходного уровня на фоне PD и ухудшения симптоматики.

[00380] На основании данных по состоянию на 13 сентября 2022 г. для пациентов с НМРЛ, подлежащих оценке ответа, которых лечили до 1 сентября, соединение 1 обеспечивало устойчивую продолжительность лечения. Медианная (диапазон) продолжительность лечения составила около 3,6 (1,0, 8,3+) месяцев. Ни одно лечение не было прекращено из-за токсичности. 76% (16/21) пациентов, поддающихся оценке ответа, продолжают лечение. Среднее время ответа составило около 3,6 (диапазон 3,1-4,6) недель (см. **фиг. 13**).

[00381] На основании данных по состоянию на 13 сентября 2022 г. для пациентов, поддающихся оценке ответа, с НМРЛ, пролеченных до 1 сентября 2022 г., было отмечено, что соединение 1 вызывало быстрые ответы у пациентов, резистентных к TKI (см. **фиг. 14**). Для подгруппы пациентов с известной мутацией устойчивости к ROS1 G2032R ORR составила 78% (7/9), а у 100% (9/9) было обнаружено уменьшение опухоли. Полный клиренс аллеля G2032R у всех 7 пациентов с G2032R обнаружен при центральном анализе ctDNA. Один пациент с ROS1 D2033N с продолжающимся PR (-40%) ожидает подтверждения.

[00382] На основании данных по состоянию на 13 сентября 2022 г. у пациентов,

пролеченных к 1 сентября 2022 г., установлено, что соединение 1 индуцирует ответы при внутричерепных поражениях. Внутричерепной PR у 3/3 пациентов с измеримыми (>10 мм) метастазами в ЦНС (один пациент с продолжающимся внутричерепным PR ожидает подтверждения). ORR 73% (8/11) наблюдалась у пациентов, поддающихся оценке ответа, с любым заболеванием ЦНС. Ни у одного из 35 пролеченных пациентов не наблюдалось прогрессирования ЦНС.

[00383] Внутричерепной ответ наблюдался у 65-летней женщины с НМРЛ со слиянием CD74-ROS1, ранее получавшей лечение химиотерапией, кризотинибом и лорлатинибом, с прогрессированием ЦНС и отсутствием известных мутаций устойчивости к ROS1 (см. **фиг. 15**). Пациент продолжает лечение соединением 1 (100 мг QD) через 3,2 месяца с продолжающимся ответом.

[00384] В другом тематическом исследовании лечения соединением 1 продемонстрирована внутричерепная и экстракраниальная активность резистентного к TKI ROS1 G2032R+ НМРЛ у пациента с диагнозом НМРЛ со слиянием EZR-ROS1. Пациент ранее получал лечение энтректинибом (выявлено прогрессирование заболевания с ROS1 G2032R) и репотректинибом (наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания). Пациент также ранее получал лечение химиотерапией на основе платины + бевацизумаб + энтректиниб (наблюдалось прогрессирование заболевания). На основании данных по состоянию на 13 сентября 2022 г. наблюдалось, что соединение 1 (50 мг) вызывало PR (-38% по RECIST 1.1) через 4 недели, включая сокращение метастазов в правой затылочной доле и уменьшение количества метастазов в нескольких печени/легких. Дальнейший регресс заболевания (-58%) наблюдался через 16 недель, включая почти полное разрешение поражения головного мозга. Лечение переносилось хорошо, без головокружения, ортостаза и парестезий. Пациент продолжает получать соединение 1 с продолжающимся ответом через 5,3 месяца. Рентгенографические изображения показаны на **фиг. 16**.

Пример 6. Клиническое исследование, фаза 1

[00385] Исследование фаза 1 проводится для изучения влияния пищевых продуктов, потенциального влияния модификации pH и потенциала лекарственного взаимодействия соединения 1 на здоровых субъектах. Планируется участие 28 здоровых субъектов (14 субъектов в Части А и 14 субъектов в Части В).

[00386] **Основные цели:** Часть А: определить влияние пищевых продуктов на однократную пероральную дозу РК соединения 1 у здоровых субъектов; определить влияние многократных пероральных доз РРІ лансопризола (молекулы-инициатора) на однократную пероральную дозу РК Соединения 1 (молекулы воздействия) у здоровых субъектов. Часть В: определить влияние многократных пероральных доз соединения 1

(молекулы-инициатора) на однократную пероральную дозу РК мидазолама (молекулы воздействия) у здоровых субъектов.

[00387] **Вторичные цели:** Часть А и В: дальнейшая оценка безопасности и переносимости соединения 1 здоровыми субъектами.

[00388] **Первичные конечные точки:** Часть А: фармакокинетические параметры соединения 1, определенные с помощью некомпартментного анализа (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{last} , AUC_{inf} , $t_{1/2}$, CL/F). Часть В: фармакокинетические параметры мидазолама, определенные с помощью некомпартментного анализа (C_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{inf}).

[00389] **Вторичные конечные точки:** Части А и В: частота и тяжесть ТЕАЕ, изменения параметров ЭКГ и изменения клинически значимых лабораторных параметров.

[00390] **Схема исследования:** Исследование проводится в 2 частях (фиг. 7).

[00391] Это открытое исследование, фаза 1. Часть А и Часть В проводятся параллельно:

[00392] Часть А. Влияние пищевых продуктов, взаимодействие ингибиторов протонной помпы (PPI) с лекарственными средствами. В части А используется рандомизированная сбалансированная перекрестная схема исследования. Четырнадцать (14) здоровых субъектов изучаются в одной когорте следующим образом:

- Субъекты проживают в CRU со дня -1 по день 19.
- В части исследования, посвященной влиянию пищевых продуктов, каждый субъект получает однократную пероральную дозу соединения 1 (25 мг) либо не натощак (завтрак с высоким содержанием жиров), либо натощак в дни 1 и 6. Половина субъектов ($n=7$) рандомизированы для получения соединения 1 не натощак в день 1, затем переходят на получение соединения 1 натощак в день 6, и половина ($n=7$) рандомизирована на получение соединения 1 натощак в день 1, затем переходят на получение соединения 1 не натощак в день 6.
- В части этого исследования, посвященной взаимодействию PPI с лекарственными средствами, субъекты получали лансопризол (30 мг один раз в сутки) с 11-го по 17-й день, с последующей третьей дозой соединения 1 (25 мг) на 17-й день натощак. Отбор проб РК после введения дозы продолжается в течение 48 часов (утром 19 дня).
- Все субъекты проходят последующее наблюдение (посещение клиники или телефонный звонок) через 5-7 дней после последней дозы соединения 1 для проверки безопасности.

[00393] Часть В. Взаимодействие между лекарственными средствами, инициируемое

соединением 1. В части В используется фиксированная последовательность, многократная пероральная доза соединения 1, схема исследования. Четырнадцать (14) здоровых субъектов изучаются как одна группа:

- Субъекты проживают в CRU со дня -1 до утра дня 10.
- В дни 1 и 9 вводят мидазолам (2 мг) и определяют временные точки PK в течение 24 часов. Соединение 1 (25 мг QD) вводят в дни со 2 по 9 натощак.
- Все субъекты проходят последующее наблюдение (посещение клиники или телефонный звонок) через 5-7 дней после последней дозы соединения 1 для проверки безопасности.

[00394] **Продолжительность лечения: субъекты Части А получают лечение в течение 17 дней:** три разовые ежедневные дозы соединения 1 (в дни исследования 1, 6 и 17), а также лансопразол со дня 11 по день 17. Субъекты Части В получают лечение в течение 9 дней: ежедневное введение соединения 1 (дни исследования 2-9), а также мидазолам в дни 1 и 9.

[00395] **Критерии включения:** Чтобы иметь право на участие в исследовании, субъекты должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Здоровые мужчины и женщины.
2. Возраст от 18 до 55 лет включительно.
3. ИМТ от 18 до 32 кг/м² включительно.
4. Любое этническое происхождение.
5. Некурящие.
6. Женщины детородного возраста и субъекты мужского пола должны быть хирургически стерильны или готовы воздерживаться от сексуальной активности или использовать эффективный метод контрацепции с момента подписания ICF в течение 30 дней после последнего введения исследуемого препарата для женщин и 90 дней после последнего приема исследуемого препарата для мужчин.
7. Субъекты мужского пола должны согласиться не сдавать сперму на протяжении всего исследования и в течение 90 дней после приема последней дозы соединения 1.
8. Предоставить письменное информированное согласие и быть готовым и способным соблюдать требования протокола исследования, включая, помимо прочего, ограничения исследования, изложенные в отношении потребления пищи, алкоголя, кофеина, табака/никотина, употребления рекреационных наркотиков, физических упражнений и донорства спермы (для мужчин) и/или крови, плазмы или тромбоцитов.

[00396] **Критерии исключения:** Субъекты, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из исследования:

1. Значительная гиперчувствительность, непереносимость или аллергия в анамнезе на любое лекарственное соединение, пищу или другое вещество, а также любые противопоказания к лансопрозолу (Часть А) или мидазоламу (Часть В), если это не одобрено исследователем (или уполномоченным лицом).
2. Госпитализация в течение 2 месяцев до поступления в CRU, обширные хирургические вмешательства любого типа в течение 6 месяцев.
3. Хронические или рецидивирующие инфекции в анамнезе, которые исследователь считает риском; серьезная или опасная для жизни инфекция в течение 6 месяцев до поступления в CRU; или любая подозреваемая текущая активная бактериальная или вирусная инфекция, требующая применения антибиотиков, противовирусных препаратов или другого агрессивного лечения или считающаяся риском для участия исследователя в исследовании.
4. Наличие активного туберкулеза, положительного теста на ВИЧ, положительного результата анализа на гепатит В и/или антитела к гепатиту С. Могут быть включены субъекты, чьи результаты по гепатиту В совместимы с предыдущей иммунизацией.
5. У субъекта QTcF постоянно превышает 450 мс (у мужчин) или > 470 мс (у женщин). В случае выхода значения за пределы диапазона ЭКГ можно повторить дважды и использовать среднее значение трех результатов для определения того, исключен ли субъект. У субъекта в анамнезе имеется синдром удлиненного интервала QT или двунаправленная тахикардия.
6. Субъекты с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями или психическими расстройствами, которые могут поставить под угрозу способность субъекта соблюдать требования исследования.
7. Субъекты, получившие:
 - a. Травяные препараты (например, зверобой) или вакцины (включая вакцину и/или ревакцинацию от COVID) в течение 30 дней до поступления в CRU.
 - b. Безрецептурные препараты, поливитамины или гомеопатические препараты в течение 7 дней до поступления в CRU.
 - c. Любые другие лекарства (включая лекарства, отпускаемые по рецепту, пероральные контрацептивы или другие гормональные контрацептивы) в течение 14 дней до поступления в CRU.
 - d. ПРИМЕЧАНИЕ. Разрешенные исключения включают периодическое использование ацетаминофена в дозе до 2 граммов в день в течение не более

3 дней подряд и других лекарств, когда с момента приема последней дозы прошло ≥ 5 периодов полувыведения (после одобрения исследователя).

8. Отмеченное самим пациентом злоупотребление наркотиками или алкоголем и/или зависимость в течение 1 года до поступления в CRU, включая субъектов, которые прошли программу реабилитации от наркозависимости или алкогольной зависимости в течение 1 года до поступления в CRU.
9. Активное употребление алкоголя более 14 единиц в неделю или употребление алкоголя в течение 48 часов до поступления в CRU.
10. Употребление любых табачных или никотинсодержащих веществ в течение по меньшей мере 3 месяцев до поступления в CRU и до окончательной выписки из CRU.
11. Положительные результаты тестов на наркотики, алкоголь или котинин при скрининге или поступлении в CRU.
12. Употребление кофеина в течение 48 часов до поступления в CRU.
13. Употребление продуктов и напитков, содержащих грейпфрут, в течение 7 дней до поступления в CRU.
14. Сдача или потеря >500 мл цельной крови в течение 30 дней до поступления в CRU; сдача плазмы крови в течение 2 недель до поступления в CRU; или донорство тромбоцитов в течение 6 недель до поступления в CRU.
15. Участие в интенсивных физических нагрузках в течение 72 часов до поступления в CRU и согласие не начинать новую программу упражнений и не участвовать в каких-либо необычно тяжелых физических нагрузках на протяжении всего участия в исследовании.
16. Субъект беременна или кормит грудью. Субъекты женского пола должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность при скрининге и при регистрации в CRU. Положительный результат теста на ВНсГ является исключительным, если только он не согласуется с постменопаузальным статусом при количественном тестировании.
17. Активное участие в другом клиническом исследовании исследуемого препарата.
18. Любое из следующих отклонений лабораторных показателей при скрининге или при регистрации в CRU (для подтверждения может быть проведено повторное тестирование):
 - a. Общий билирубин $>1,5$ X ULN (ПРИМЕЧАНИЕ: субъекты с известным или подозреваемым синдромом Жильбера исключены.)
 - b. АСТ, АЛТ или щелочная фосфатаза >2 X ULN

19. Предшествующая операция на желудочно-кишечном тракте (за исключением неосложненной аппендэктомии, неосложненной холецистэктомии или герниопластики или косметической операции, такой как абдоминопластика), заболевание или другая болезнь, которые потенциально могут повлиять на пероральную абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение исследуемого препарата по оценке исследователя.

20. Любое другое медицинское состояние, лабораторные отклонения или другая причина, которая, по мнению исследователя, может представлять риск для субъекта исследования или мешать интерпретации результатов исследования.

[00397] **Исследуемый препарат, дозировка и способ введения:** соединение 1 поставляется в виде таблеток для перорального приема в 1 дозировке: по 25 мг (продолговатой формы) поставляются в флаконах из полиэтилена высокой плотности по 32 штуки с индукционным уплотнением/крышкой, безопасной для детей.

[00398] **Исследуемый препарат, дозировка и способ введения:** субъектам следует воздерживаться от приема каких-либо лекарств во время исследования. Любое лекарство, которое считается необходимым для безопасности и благополучия субъекта, может быть назначено по усмотрению исследователя с учетом приведенных ниже указаний. Назначение всех лекарств (включая исследуемые препараты) должно быть указано на соответствующей странице CRF.

[00399] **Лекарства, которых следует избегать или принимать с осторожностью.** Следующие лекарства, добавки и продукты питания следует избегать или принимать с осторожностью (примеры препаратов приведены в примере 4):

- Лекарства, являющиеся сильными ингибиторами CYP3A4.
- Травяные добавки и продукты, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4, включая, помимо прочего, грейпфрут и грейпфрутовый сок.
- Лекарства, являющиеся известными субстратами CYP3A4.
- Лекарства, являющиеся субстратами CYP2C19 с узким терапевтическим диапазоном.
- Лекарства, являющиеся известными субстратами P-gp/MDR1 и BCRP/ABCG2.
- Лекарства, являющиеся известными субстратами транспортера MATE1 (включая, помимо прочего, метформин, циметидин, прокаинамид и т. д.).
- Средства, снижающие желудочную кислоту, такие как PPI. Следует избегать одновременного применения агентов, снижающих кислотность желудка, с соединением 1, поскольку существует вероятность лекарственного взаимодействия

между соединением 1 и агентами, снижающими кислотность желудка.

- Варфарин и низкомолекулярный гепарин.

[00400] **Запрещенные лекарства и методы лечения:** во время исследования необходимо исключить следующие лекарства и методы лечения:

- Любая другая исследовательская терапия
- Лекарства, являющиеся сильными индукторами CYP3A4.

[00401] **Статистические методы:**

[00402] **Наборы для анализа.** Набор для РК-анализа определяется как все субъекты, которые получают исследуемое лечение и имеют по меньшей мере один поддающийся оценке образец РК плазмы. РК исследуют среди следующих подгрупп субъектов: Часть А: РК соединения 1 у субъектов, получавших пищу (n=14); РК соединения 1 у голодающих субъектов (n=14); РКсоединения 1 у субъектов, получающих лансопризол (PPI) до равновесного состояния (n=14). Часть В: РК мидазолама (n=14); РК мидазолама у субъектов, получавших соединение 1 до равновесного состояния (n=14). Набор для анализа безопасности состоит из субъектов, которые получили по меньшей мере 1 дозу соединения 1.

[00403] **Анализ фармакокинетики.** Фармакокинетические параметры определяются с использованием Phoenix 64 (Certara, версия 8.2) и некомпартментного подхода. Все анализы концентрации и параметров РК проводятся на наборе для анализа РК. Конечный период полувыведения оценивается с использованием как минимум трех временных точек после момента установления C_{max} . Для построения графиков и получения РК-параметров значения ниже предела количественного определения, возникающие до того, как первая измеримая концентрация, устанавливаются равными нулю. Отсутствующие значения, возникающие после первой измеряемой концентрации, считаются отсутствующими. Используются фактические времена выборки. Фактическое время отбора проб после дозы выражается в часах и округляется до трех значащих цифр.

[00404] **Производные фармакокинетические параметры:** C_{max} : максимальная наблюдаемая концентрация в плазме. T_{max} : время достижения C_{max} . AUC_{0-24} : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени приема до 24 часов после приема дозы. AUC_{last} : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени приема до последней измеримой ненулевой концентрации. AUC_{inf} : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени приема до бесконечности. $t_{1/2}$: конечный период полувыведения. CL/F : кажущийся общий клиренс лекарственного средства из плазмы после перорального применения.

[00405] **Обобщение РК-параметров:** производные РК-параметры обобщаются с использованием количества наблюдений (n) и следующих статистических данных: среднее значение, медиана, стандартное отклонение, коэффициент вариации, минимум, максимум, среднее геометрическое.

[00406] **Сравнение параметров РК:**

[00407] Часть А: Эффект от пищевых продуктов: вычисляют среднее геометрическое (%CV) C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} для соединения 1 у субъектов, находящихся натощак и после еды. Данные представлены как среднее геометрическое соотношение состояния после приема пищи и натощак.

[00408] Часть А: Лекарственное взаимодействие с PPI: рассчитывают среднее геометрическое (%CV) C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} для соединения 1 у субъектов, находящихся натощак, и субъектов, находящихся натощак, получающих лансопризол (PPI) в равновесном состоянии. Данные представлены как среднее геометрическое соотношение одного соединения 1 по сравнению с соединением 1 + лансопризолом.

[00409] Часть В: DDIL, инициатор соединения 1: рассчитывают среднее геометрическое (%CV) C_{max} , AUC_{0-24} , AUC_{inf} для мидазолама у субъектов до приема соединения 1 и после введения соединения 1 в равновесном состоянии. Данные представлены как среднее геометрическое соотношение одного мидазолама и мидазолама + соединение 1.

[00410] Другие производные параметры РК могут быть оценены и включены в набор данных по мере необходимости или считаются полезными для анализа.

[00411] Предварительный анализ исследования Части А:

[00412] Предварительный анализ данных по состоянию на 21 сентября 2022 г. показал, что среднее геометрическое соотношение AUC_{0-inf} составляет около 1,12; среднее геометрическое соотношение AUC_{0-48} составляет около 1,08; среднее геометрическое соотношение C_{max} составляет около 0,84. Средние геометрические соотношения рассчитывали как значения (например, C_{max} , AUC_{0-48} и AUC_{inf}) для субъектов, получавших пищу, по сравнению с субъектами, находившимися натощак. Предварительные результаты показывают, что соединение 1 можно принимать с пищей или без нее.

[00413] Предварительный анализ данных по состоянию на 21 сентября 2022 г. показал, что среднее геометрическое соотношение AUC_{0-inf} составляет около 0,92; среднее геометрическое соотношение AUC_{0-48} составляет около 0,92; среднее геометрическое соотношение C_{max} составляет около 0,73. Среднегеометрические отношения рассчитывали как значения (например, C_{max} , AUC_{0-48} и AUC_{inf}) для субъектов, получавших как соединение 1, так и лансопризол, по сравнению с теми, кто получал только соединение 1.

Предварительные результаты позволяют предположить, что соединение 1 можно принимать одновременно с PPI.

[00414] Предварительный анализ исследования Части В:

[00415] Предварительный анализ данных по состоянию на 21 сентября 2022 г. показал, что среднее геометрическое соотношение AUC_{0-inf} составляет около 1,12; среднее геометрическое соотношение AUC_{0-24} составляет около 1,11; среднее геометрическое соотношение C_{max} составляет около 1,20. Средние геометрические отношения рассчитывались как значения (например, C_{max} , AUC_{0-48} and AUC_{inf}) для субъектов, получающих только мидазолам, по сравнению с теми, кто получал и мидазолам, и соединение 1. Предварительные результаты показывают, что соединение 1 нельзя принимать одновременно с чувствительным субстратом CYP3A4.

Пример 7. Анализ клеточной жизнеспособности

[00416] *Клеточная культура.* Все клетки хранили при 37°C с 5% CO₂. Клетки Ва/Ф3 были предоставлены RIKEN BRC через Национальный проект биоресурсов MEXT, Япония. Клетки Ва/Ф3 хранили в RPMI-1640 + 10% FBS. Гены, кодирующие CD74-ROS1 человека (с киназным доменом дикого типа или с мутацией G2032R, D2033N, L2026M или S1986F), TPM3-TRKA, ETV6-TRKB, ETV6-TRKC или TRKB (полноразмерные) были синтезированы и клонированы в ретровирусный вектор с маркером устойчивости к пурамицину, упакованный в ретровирусные частицы. Вирус использовали для заражения клеток Ва/Ф3. Стабильные клеточные линии отбирали путем удаления интерлейкина (IL)-3 и пурамицина в течение по меньшей мере 7 дней. Поликлональную культуру использовали непосредственно в анализах или моноклональные культуры создавали путем ограничивающего разведения перед использованием в анализах. Успешные трансформанты были подтверждены секвенированием по Сэнгеру и вестерн-блоттингом. Было подтверждено, что все клетки экспрессируют полный необходимый белок. Ва/Ф3 CD74-ROS1 содержал небольшое усечение С-конца, а Ва/Ф3 ETV6-TRKC содержал небольшой сдвиг рамки С-конца. Ортогональные анализы подтвердили, что оба препарата не оказывают заметного влияния на активность ингибитора. HCC78 и A549 были получены в Pharmaron и культивированы в среде 1640 + 10% FBS или среде F12K + 10% FBS соответственно.

[00417] Альтернативно клетки Ва/Ф3, экспрессирующие следующие гены, получали отдельно. Слитые мутанты ROS1 были получены с использованием сайт-направленного мутагенеза (Agilent, New England Biolabs). Клетки Platinum-E (Cell Biolabs, Inc) трансфицировали pBABE CD74-ROS1, pMIG CEP85L-ROS1, pCX4 EZR-ROS1, pBABE GOPC(S)-ROS1, pCX4 GOPC(S)-ROS1, pBABE GOPC(L)-ROS1, pCX4 GOPC(L)-ROS1 или

pMIG SLC34A2-ROS1 дикого типа или мутантные конструкции с использованием реагента для трансфекции ДНК Biotool для создания некомпетентного к репликации экотропного ретровируса. Родительские клетки Ва/F3 инфицировали ретровирусом. Клетки обрабатывали пурамицином для отбора клеток, стабильно экспрессирующих соответствующие гибриды. Клетки, пережившие удаление IL-3, использовали для анализов *in vitro*. Все трансформированные клеточные линии секвенировали для проверки наличия необходимых мутаций. Клетки собирали, осаждали и ДНК экстрагировали с использованием раствора для экстракции ДНК QuickExtract™ (Lucigen). Киназу ROS1 и С-концевые домены амплифицировали с помощью ПЦР. Программное обеспечение Benchling использовалось для выравнивания хроматографов с целью подтверждения наличия желаемых мутаций и проверки отсутствия нежелательных мутаций во время вирусной трансдукции.

[00418] *Анализ жизнеспособности клеток:* клетки A549 или стабильные клетки Ва/F3 высевали в 384-луночные планшеты и тестируемые соединения добавляли в серии 3-кратных разведений в полную культуральную среду, содержащую 10% FBS. После 72-часовой инкубации с ингибитором жизнеспособность клеток измеряли с использованием реагента CellTiter-Glo (Promega). Необработанные лунки служили отрицательным контролем (отсутствие ингибирования пролиферации), тогда как лунки, обработанные высокими концентрациями неспецифического ингибитора киназы стауроспорина, служили положительным контролем (полное ингибирование пролиферации). IC₅₀ рассчитывали по проценту ингибирования и log (концентрация ингибитора) с использованием 4-параметрической логистической регрессии.

[00419] Альтернативно все ингибиторы были получены в виде исходного раствора с концентрацией 1 мМ в ДМСО. Планшеты предварительно засеивали 25 мкл полной среды на лунку с использованием комбинированного дозатора реагентов Multidrop (Thermo Scientific). Ингибиторы распределяли по 384-луночным планшетам в 2-кратных указанных концентрациях по 25 мкл на лунку полной среды с использованием цифрового дозатора D300 (Hewlett-Packard). Клеточные линии Ва/F3, экспрессирующие слияния ROS1 дикого типа или мутантные, высевали по 1000 клеток на лунку в объеме 25 мкл с использованием комбинированного дозатора реагентов Multidrop Combi (Thermo Scientific). Планшеты инкубировали в течение 72 часов. Жизнеспособность измеряли с использованием анализа на основе WST-8 [2-(2-метокси-4-нитрофенил)-3-(4-нитрофенил)-5-(2,4-дисульфобензил)-2Н-тетразолия, моносодиевой соли] (Wmako) и считывали на планшет-ридере Biotek Synergy 2. Каждое состояние анализировали в трех экземплярах. Данные нормализовали с использованием Microsoft Excel, а значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейного

регрессионного анализа в GraphPad Prism.

[00420] *Результаты:* шесть ТКИ ROS1 (кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб, талетректиниб, репотректиниб и соединение 1) были профилированы в анализах жизнеспособности клеток против одной линии раковых клеток человека и 18 сконструированных клеточных линий Ва/Ф3. Эти клеточные линии включали шесть партнеров по слиянию ROS1 (SLC34A2, EZR, CD74, GOPC(L), GOPC(S) и CEP85L) и восемь мутационных вариантов ROS1 (дикий тип, G2032R, S1986F, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N и G2101A).

[00421] В семи клеточных линиях, экспрессирующих слияния ROS1 дикого типа, все шесть ТКИ обладали заметной ингибирующей рост активностью, хотя и с разными уровнями эффективности. Соединение 1 и лорлатиниб были наиболее эффективными (среднее $IC_{50} = 0,4$ нМ и $0,5$ нМ соответственно), причем эффективность превышала эффективность репоректиниба в 7 раз ($IC_{50} = 3,3$ нМ), а эффективность кризотиниба, энтректиниба или талетректиниба более чем в 19 раз ($IC_{50} = 9,7 - 30$ нМ).

[00422] В шести клеточных линиях, несущих слияния ROS1 с мутацией G2032R, соединение 1 было единственным ТКИ, достигшим однозначной наномолярной активности (среднее $IC_{50} = 1,6$ нМ), что превышало репотректиниб и талетректиниб более чем в 10 раз ($IC_{50} = 18-44$ нМ), лорлатиниб в >60 раз ($IC_{50} = 98$ нМ), а кризотиниб и энтректиниб в >500 раз ($IC_{50} = 846 - 916$ нМ).

[00423] Результаты IC_{50} (нМ) для соединения 1 и нескольких ингибиторов ROS1 показаны ниже.

Название модели	Статус ROS1	Соед. 1	Кризотиниб	Энтректиниб	Лорлатиниб	Талетректиниб	Репотректиниб
HCC78	SLC34A2-ROS1	<0,7	45	5,3	0,9	15	7,7
Ва/Ф3	CD74-ROS1	1,3	40	19	1,2	21	4,6
Ва/Ф3	EZR-ROS1	0,3	5,9	12	0,5	11	2,9
Ва/Ф3	GOPC(L)-ROS1	0,2	33	11	0,3	7,6	3,5
Ва/Ф3	GOPC(S)-ROS1	0,2	110	36	0,3	9,9	2,7
Ва/Ф3	CEP85L-ROS1	0,2	30	13	0,4	6,2	2,1

Ba/F3	CD74- ROS1 G2032R	3,6	950	880	320	84	25
Ba/F3	EZR- ROS1 G2032R	0,7	630	830	42	19	8,8
Ba/F3	GOPC(L)- ROS1 G2032R	1,1	1600	1200	91	27	11
Ba/F3	GOPC(S)- ROS1 G2032R	6,6	1200	>3000	>100	>100	>100
Ba/F3	SLC34A2 -ROS1 G2032R	0,2	440	220	14	9,5	3,8

[00424] Чтобы измерить влияние замены G2032R на чувствительность TKI, сдвиги IC_{50} от ROS1 дикого типа к ROS1 G2032R были проанализированы для шести TKI в трех совпадающих слитых парах (клеточные линии CD74-ROS1, EZR-ROS1 и GOPC(L)-ROS1, дикий тип и G2032R-положительный). Анализ выявил две отдельные группы TKI ROS1 в зависимости от их устойчивости к G2032R. Для первой группы, включающей кризотиниб, энтректиниб и лорлатиниб, G2032R был вредным, вызывая среднюю потерю IC_{50} в 60–220 раз по сравнению с ROS1 дикого типа и выводя эффективность G2032R за пределы необходимого диапазона. Вторая группа, включающая талетректиниб, репотректиниб и соединение 1, была устойчива к G2032R, демонстрируя лишь умеренную потерю IC_{50} в 3–4 раза по сравнению с ROS1 дикого типа. Однако, в отличие от репотректиниба и талетректиниба, соединение 1 обеспечивало 4-кратный сдвиг для ROS1 G2032R и все еще сохраняло однозначную наномолярную активность благодаря своей субнаномолярной активности против ROS1 дикого типа.

[00425] Помимо G2032R, другие замены, наблюдаемые после прогрессирования заболевания на кризотинибе и/или энтректинибе, включают S1986F, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N и G2101A. Слитые белки CD74-ROS1 или EZR-ROS1, несущие эти мутации, были экспрессированы в клетках Ba/F3 и протестированы в анализах жизнеспособности клеток против шести TKI. Соединение 1 мощно ингибировало мутанты ROS1, не связанные с G2032R, с $IC_{50} \leq 1,5$ нМ. Анализ сдвига IC_{50} показал, что большинство

мутаций, не связанных с G2032R, приводили к тому, что ROS1 становился более устойчивым к кризотинибу и энтректинибу, но степень устойчивости была умеренной (сдвиг IC_{50} = в 0,7–5,7 раза) и меньшей по величине по сравнению с G2032R (сдвиг IC_{50} = в 24 – 110 раз). И наоборот, мутации, не связанные с G2032R, не приводили к устойчивости к лорлатинибу, талетректинибу, репотректинибу и соединению 1 (сдвиг IC_{50} = в 0,01–1,3 раза).

[00426] Результаты IC_{50} (нМ) для соединения 1 и нескольких ингибиторов ROS1 показаны ниже.

Название модели	Статус ROS1	Соед. 1	Кризотиниб	Энтректиниб	Лорлатиниб	Талетректиниб	Репотректиниб
Ba/F3	CD74-ROS1 S1987F	<0,6	39	26	<0,3	NA	0,84
Ba/F3	CD74-ROS1 F2004C	0,02	35	60	0,3	13	3,2
Ba/F3	EZR-ROS1 F2004C	0,01	28	66	0,5	13	3,5
Ba/F3	CD74-ROS1 F2004V	0,01	35	38	0,5	8,5	2,5
Ba/F3	EZR-ROS1 F2004V	0,2	11	51	0,6	10	3,6
Ba/F3	CD74-ROS1 L2026M	1,5	110	41	0,8	NA	3,3
Ba/F3	CD74-ROS1 D2033N	1	77	79	0,4	NA	2,5
Ba/F3	EZR-ROS1 G2101A	0,4	25	8,4	0,4	9,3	1,8

[00427] Учитывая разнообразие вышестоящих партнеров по слиянию *ROS1*, TKI

ROS1 были исследованы в клетках Ba/F3, экспрессирующих слияния CD74-, EZR-, GOPC(L)-, GOPC(S)-, CEP85L- или SLC34A2-ROS1, с киназным доменом дикого типа или с мутацией G2032R. Соединение 1 продемонстрировало высокую активность во всех оцененных слияниях ROS1 ($IC_{50} < 10$ нМ).

Пример 8. Независимый рост на "якорной подложке"

[00428] *Общие данные.* Избегание аноикоза является отличительным признаком рака и потенциально указывает на склонность к миграции или метастазированию. Для изучения влияния ингибирования ROS1 на аноикоз были проведены анализы образования колоний, не зависящие от «якорной подложки», в клетках NIH3T3, экспрессирующих слияния CD74-ROS1 или EZR-ROS1.

[00429] *Анализ образования колоний.* Планшеты предварительно засеивали 0,8% агарозой в полной среде с ДМСО или ингибитором (кризотинибом, энтректинибом, лорлатинибом или соединением 1 в концентрации 10, 100 или 1000 нМ). Каждый ингибитор сочетался с собственным условием ДМСО, чтобы служить точным контролем. Клетки NIH3T3, экспрессирующие CD74-ROS1 или EZR-ROS1 дикого типа или мутантные слияния, высевали в 0,4% агарозу в полной среде с плотностью 2000 клеток на 0,5 мл агарозы с ДМСО или ингибитором в концентрации, идентичной нижнему слою. Планшеты инкубировали в течение 4 недель, и в каждую лунку 3 раза в неделю добавляли по 75 мкл полной среды с ингибитором или без него, чтобы соответствовать каждому состоянию планшета для предотвращения высыхания агарозы. Планшеты считывали через 3 и 4 недели с использованием GelCount™ (Oxford Optronix). Количество колоний усредняли по условию и нормализовали на количество колоний в парных условиях ДМСО. Анализ и визуализация данных выполнялись с использованием Microsoft Excel и GraphPad Prism.

[00430] *Результаты.* Трансформированные ROS1 клетки NIH3T3 потеряли контактное ингибирование и образовали колонии на мягком агаре. Для клеток NIH3T3, экспрессирующих слияния ROS1 дикого типа, все ТКИ ROS1 подавляли образование колоний на >80% при <100 нМ, причем наибольшую эффективность имели соединение 1 и лорлатиниб, за которыми следовал кризотиниб, а затем энтректиниб. Эта тенденция эффективности коррелировала со степенью взаимодействия с мишенью и модуляцией передачи сигналов, измеренной с помощью вестерн-блоттинга. Напротив, для клеток NIH3T3, экспрессирующих слияния ROS1 с G2032R, только соединение 1 было способно ингибировать образование колоний на $\geq 90\%$ при 100 нМ, тогда как другие ТКИ (кризотиниб, энтректиниб и лорлатиниб) имели более слабые эффекты при той же концентрации. Эта тенденция эффективности была подтверждена анализом путей. Хотя талетректиниб не оценивался в анализе образования колоний, вестерн-блот-анализ показал, что соединение 1

было более эффективным, чем талетректиниб, в клетках NIH3T3, управляемых ROS1, что согласуется с наблюдениями в примере 7.

Пример 9. Анализ фосфорилирования клеток

[00431] *Общие данные.* Была оценена относительная эффективность соединения 1 и других ингибиторов ROS1 между TRK и ROS1.

[00432] *Метод.* Для анализа фосфорилирования клеток Ba/F3 TRKB клетки высевали в 384-луночные планшеты и тестируемые соединения добавляли в серии 3-кратных разведений в полной среде для культивирования + 10% FBS. Клетки стимулировали 100 нг/мл BDNF в течение 20 минут. Фосфорилирование TRK измеряли с использованием реагента фосфо-TRKA (Tyr674/675)/фосфо-TRKB (Tyr706/Tyr707) AlphaLISA (PerkinElmer #ALSU-PTRKAB). Необработанные лунки служили отрицательным контролем (отсутствие ингибирования), тогда как лунки, обработанные высокими концентрациями неспецифического ингибитора киназы стауроспорина, служили положительным контролем (полное ингибирование). IC₅₀ рассчитывали по проценту ингибирования и концентрации ингибитора с использованием 4-параметрической логистической регрессии.

[00433] Клетки NIH3T3, экспрессирующие EZR-ROS1 дикого типа или мутантные слияния, обрабатывали указанными концентрациями ингибитора в течение 3 часов перед сбором. Клетки промывали PBS и собирали с помощью буфера для лизиса клеток, дополненного 0,25% дезоксихолата, 0,05% SDS и ингибиторами протеазы и фосфатазы. Концентрации белка определяли с использованием анализа белка Pierce™ BCA (ThermoFisher Scientific). Лизаты экстрагировали с использованием буфера для образцов Laemmli, дополненного бета-меркаптоэтанолом, в течение 10 минут при 75°C, и лизаты анализировали на 4-20% готовых градиентных гелях Bis-tris (Invitrogen; ThermoFisher Scientific). Белки переносили на нитроцеллюлозные мембраны (Prometheus) и зондировали фосфо-ROS1 Y2274 (3078; 1:1000; Cell Signaling Technology), DYKDDDDK [Flag] (8H8L17; 1:1000; Invitrogen), фосфо-SHP2 (A5278; 1:1000; Bimake), фосфо-ERK1/2 (9101; 1:1000; Cell Signaling Technology), ERK2 (sc-1647; 1:1000; Santa Cruz), фосфо-S6 (4858; 1:1000; Cell Signaling Technology), S6 (2216; 1:1000, Cell Signaling Technology), фосфо-Akt (4060; 1:1000, Cell Signaling Technology), Akt (9272; 1:1000, Cell Signaling Technology) или актином (JLA-20; 1:5000; Банк исследований развития гибридом). Сигнал обнаруживали с использованием вторичных антител, конъюгированных с HRP, или IR-красителей, на станции визуализации BioRad ChemiDoc или станции визуализации LI-COR Odyssey соответственно.

[00434] *Результаты.* Неврологическая токсичность, связанная с TRK, наиболее соответствует известным функциям сигнального пути TRKB. Соответственно, был

разработан анализ, в котором используются клетки Ва/Ф3, стабильно экспрессирующие полноразмерный TRKB. Стимуляция этой клеточной линии нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) способствует аутофосфорилированию TRKB (pTRKB). В соответствии с нашими биохимическими анализами и анализами жизнеспособности клеток, соединение 1 лишь слабо ингибировало клеточное фосфорилирование TRKB ($IC_{50} = 850$ нМ), обеспечивая широкий диапазон селективности как для ROS1 дикого типа, так и для ROS1 G2032R по сравнению с pTRKB (в 670 раз и в 240 раз), что не было достигнуто ни с одним другим протестированным ТКИ ROS1.

[00435] Измерение IC_{50} (нМ) соединения 1 и нескольких ингибиторов ROS1 показано ниже.

Название модели	Анализ	Соед. 1	Кризотиниб	Энтректиниб	Лорлатиниб	Талтректиниб	Репотректиниб
Ва/Ф3 CD74- ROS1	жизнеспособность клеток	1,3	40	19	1,2	21	4,6
Ва/Ф3 CD74- ROS1 G2032R	жизнеспособность клеток	3,6	950	880	320	84	25
Ва/Ф3 TRKB	фосфорилирование	850	310	62	730	120	<0,8

Пример 10. Доклиническая внутричерепная активность

[00436] *Метод.* Все процедуры, связанные с обращением с животными, уходом и лечением в этих исследованиях, выполнялись в соответствии с рекомендациями, утвержденными IACUC компании Pharmaron, в соответствии с рекомендациями AAALAC.

[00437] Соединение 1 составляли в виде суспензии 1 мг/мл в 20% гидроксипропил- β -циклодекстрине (HP- β -CD) в деионизированной воде. Соединения вводили перорально самцам крыс Wistar Han (n=3 каждый). Через 1 час собирали образцы мозга и плазму крови, а образцы мозга гомогенизировали в фосфатно-солевом буфере (PBS). Образцы мозга и плазмы крови осаждали ацетонитрилом и центрифугировали (4700 об./мин., 15 минут). Концентрации лекарственного средства в супернатантах определяли количественно с помощью ЖХ/МС/МС. Несвязанные фракции определяли с помощью быстрого равновесного диализа. $K_{p,ли}$ рассчитывали как соотношение между концентрацией несвязанного лекарственного средства в мозге и концентрацией несвязанного лекарственного средства в плазме крови.

[00438] Клетки Ba/F3 CD74-ROS1 G2032R трансдуцировали вирусными частицами, содержащими ген люциферазы светлячка и маркер устойчивости к неомицину. Зараженные клетки отбирали на неомицине и создавали моноклональные культуры путем ограничивающих разведений. Успешные трансформанты были подтверждены секвенированием по Сэнгеру и биолюминесценцией. Для исследования *in vivo* 1×10^5 клеток люциферазы Ba/F3 CD74-ROS1 G2032R стереотаксически имплантировали в правый передний мозг 6-8-недельных самок бестимусных мышей Balb/c. Через 5 дней мышей рандомизировали на основе среднего сигнала биолюминесценции на 3 группы по $n = 7-10$ мышей в каждой и получали носитель или соединение 1, 2 мг/кг, перорально, два раза в день. Биолюминесценцию и массу тела измеряли через регулярные промежутки времени до конца исследования (61 день после начала лечения) или до тех пор, пока животные не соответствовали критериям для эвтаназии.

[00439] *Результаты.* Соединение 1 продемонстрировало благоприятный $K_{p,ли}$ (несвязанное разделение мозга и плазмы крови), составляющее 0,16, измеренное через 1 час после однократного перорального приема 10 мг/кг у крыс Wistar-Han. Для оценки внутричерепной противоопухолевой активности была создана модель люциферазы Ba/F3 CD74-ROS1 G2032R, которая позволяла контролировать опухолевую нагрузку головного мозга с помощью биолюминесцентной визуализации живых животных. Клетки люциферазы Ba/F3 CD74-ROS1 G2032R вводили мышам внутричерепно и наблюдали быстрый рост опухоли. Все мыши, получавшие носитель, потеряли массу тела и умерли от болезни к 19 дню со средней общей выживаемостью (mOS) 16,5 дней. Напротив, соединение 1 в дозе 2 мг/кг подавляло рост внутричерепной опухоли без существенных изменений массы тела, и все мыши выживали до окончания исследования (mOS > 61 день), что соответствует >4-кратному увеличению выживаемости по сравнению с лечением носителем. Эти результаты показали, что соединение 1 обладает сильной внутричерепной противоопухолевой активностью.

Пример 11. Фармакология *in vivo*.

[00440] *Метод.* Мышам с опухолями PDX, несущими SDC4-ROS1, вводили однократную дозу (PO) носителя (20% HP- β -CD) или соединения 1 с последующим сбором опухолей в указанные моменты времени ($n = 3$) и вестерн-блоттингом. Анти- β 2-микроглобулин (β 2m) представляет собой контроль нагрузки, который не распознает мышинный β 2-микроглобулин. pERK, pAKT и расщепленный PARP являются маркерами передачи сигналов MAPK, передачи сигналов PI3K и апоптоза соответственно.

[00441] *Результаты.* Результаты этого исследования показаны на **фиг. 9**. Прямое ингибирование слияний ROS1 с помощью соединения 1 *in vivo* подтверждалось

последующим ингибированием сигнальных путей MAPK и PI3K, что измерялось по снижению уровней фосфо-p44/42 MAPK ERK1/2 (pERK) и фосфо-AKT (pAKT) соответственно. Эти результаты показывают, что соединение 1 ингибирует передачу сигналов через пути MAPK и PI3K/AKT и индуцирует апоптоз в опухолях PDX, несущих SDC4-ROS1.

Пример 12. Анализ жизнеспособности клеток для клеточных линий LTK

[00442] *Создание стабильных клеточных линий Ba/F3.* Гены, кодирующие CLIP1-LTK, были синтезированы, клонированы в ретровирусную конструкцию рMSCV-пуго (Биовектор) и упакованы в ретровирусные частицы. Вирус использовали для заражения клеток Ba/F3 (RIKEN) при множественности заражения = 1 или 10 в течение 1 дня. Зараженные клетки восстанавливали в среде (RPMI-1640 с 10% фетальной бычьей сывороткой и 1% стрептомицином и пенициллином), дополненной мышиным IL-3 (10 нг/мл) в течение 2 дней, и стабильные клеточные линии отбирали путем удаления IL-3 и пуромицином (0,8 мкг/мл) в течение 7 дней. Трансформацию желаемых генов подтверждали секвенированием по Сэнгеру и вестерн-блоттингом.

[00443] *Анализ пролиферации клеток.* Стабильные клетки высевали по 1000 клеток/лунку (40 мкл) в 384-луночный планшет в течение 1 дня. Затем тестируемые соединения (40 нл) добавляли в серии 3-кратных разведений с использованием жидкостного манипулятора TECAN EVO200 и инкубировали в течение 72 часов. Планшеты уравнивали при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего добавляли 40 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывали на основе процентного ингибирования и концентрации ингибитора с использованием четырехпараметрической логистической регрессии.

[00444] *Результаты.* IC₅₀ для соединения 1 против клеточной линии Ba/F3 CLIP1-LTK составила 9,57 нМ.

Пример 13. Стабильные клеточные линии Ba/F3 с мутацией L2086F

Биохимический анализ киназы

[00445] ROS1 L2086F (аминокислоты 1881–2347) был изготовлен по индивидуальному заказу в SignalChem (кат. номер NP72-092G/Y4232-2). Киназную реакцию инициировали смешиванием АТФ (1 мМ) с субстратом флуорогенного фосфорилирования AQT0101 (15 мкМ, AssayQuant) и ROS1 L2086F (0,5 нМ, SignalChem) в буфере (54 мМ HEPES, pH 7,5, 0,012% Brij-35, 0,52 мМ EGTA, 1,2 мМ DTT, 1% глицерина, 0,2 мг/мл BSA, 10 мМ MgCl₂). Планшет герметизировали и считывали с помощью SpectraMax Paradigm при $\lambda = 485$ нм каждые 2 минуты в течение 120 минут при 30°C.

Начальные скорости реакции (v) рассчитывали по изменению интенсивности флуоресценции с течением времени во время начальной линейной части реакции. Наконец, кажущиеся константы ингибирования (K_i^{app}) определяли путем регрессии v и I (концентрации ингибитора) к уравнению Моррисона (E = концентрация фермента):

$$v = 1 - \frac{(E + I + K_i^{app}) - \sqrt{(E + I + K_i^{app})^2 - 4EI}}{2E}$$

Образование стабильных клеточных линий Ba/F3

[00446] Ген, кодирующий CD74-ROS1 L2086F, был синтезирован в компании GeneRay, клонирован в ретровирусную конструкцию рMSCV-puro (Biovector) и упакован в ретровирусные частицы. Вирус использовали для заражения клеток Ba/F3 (RIKEN) при множественности заражения = 1 в течение 1 дня. Зараженные клетки восстанавливали в среде (RPMI-1640 с 10% фетальной бычьей сывороткой и 1% стрептомицином и пенициллином), дополненной мышинным IL-3 (10 нг/мл) в течение 2 дней, и стабильную клеточную линию отбирали путем удаления IL-3 и пурамицином (0,8 мкг/мл) в течение 7 дней. Трансформацию необходимого гена подтверждали секвенированием по Сэнгеру и вестерн-блоттингом с использованием антитела ROS1 (CST №3287).

Анализ пролиферации клеток

[00447] Стабильные клетки высевали по 1000 клеток/лунку (40 мкл) в 384-луночный планшет в течение 1 дня. Затем тестируемые соединения (40 нл) добавляли в серии 3-кратных разведений с использованием жидкостного манипулятора TECAN EVO200 и инкубировали в течение 72 часов. Планшеты уравнивали при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего добавляли 40 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC_{50}) рассчитывали на основе процентного ингибирования и концентрации ингибитора с использованием четырехпараметрической логистической регрессии. Данные анализа клеточной пролиферации обобщены в таблице ниже.

	Кризотиниб	Энтректиниб	Лорлатиниб	Талетректиниб	Репотректиниб	Соединение 1
IC_{50} (нМ)	748	1,89E+03	8,00E+03	1,71E+03	1,24E+03	6,82E+03

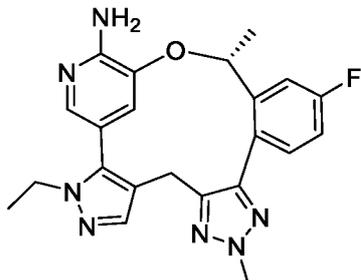
[00448] Был процитирован ряд ссылок, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00449] Описанные выше варианты осуществления предназначены просто для примера, и специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных

соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента с солидной опухолью, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения 1:



1,

или его стереоизомера, или смеси его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, в котором солидная опухоль представляет собой распространенную солидную опухоль.

3. Способ по п. 2, в котором распространенная солидная опухоль рецидивирует после предшествующего лечения ингибитором тирозинкиназы (ТКИ), является резистентной или устойчивой к нему.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором солидная опухоль представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором солидная опухоль является метастатической.

6. Способ по п. 5, в котором солидная опухоль метастазирует в ЦНС.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором солидная опухоль является ROS1-положительной.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором солидная опухоль имеет мутацию ROS1.

9. Способ по п. 8, в котором мутация ROS1 представляет собой G2032R.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором солидная опухоль имеет слияние ROS1.

11. Способ по любому из пп. 1-6, в котором солидная опухоль является ALK-положительной (например, слияние ALK).

12. Способ по любому из пп. 1-6, в котором солидная опухоль является LTK-положительной.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором пациент ранее не получал терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ).

14. Способ по любому из пп. 1-12, в котором пациент получал одну предшествующую терапию ТКИ.

15. Способ по любому из пп. 1-12, в котором пациент получал по меньшей мере одну предшествующую терапию TKI.
16. Способ по любому из пп. 1-12, в котором пациент получал по меньшей мере две предшествующие терапии TKI.
17. Способ по любому из пп. 13-16, в котором TKI представляет собой ROS1 TKI.
18. Способ по любому из пп. 14-17, в котором предшествующая терапия TKI представляет собой один или несколько препаратов, выбранных из группы, состоящей из кризотиниба, церитиниба, алектиниба, бригатиниба, лорлатиниба, энтректиниба, репотректиниба, кабозантиниба, форетиниба, мерестиниба, талетректиниба, маситиниба или энсартиниба.
19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором пациент не получал лечение предшествующей химиотерапией на основе платины.
20. Способ по любому из пп. 1-18, в котором пациент получал лечение не более чем одной предшествующей химиотерапией на основе платины.
21. Способ по любому из пп. 1-18, в котором пациент получал лечение одной предшествующей химиотерапией на основе платины.
22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором пациент не получал лечение иммунотерапией.
23. Способ по любому из пп. 1-21, в котором пациент получал лечение иммунотерапией.
24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором пациент не получал лечение химиотерапией.
25. Способ по любому из пп. 1-23, в котором пациент получал лечение по меньшей мере одной предшествующей линией химиотерапии.
26. Способ по любому из пп. 1-23, в котором пациент получал лечение по меньшей мере двумя линиями химиотерапии.
27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором пациент получал лечение по меньшей мере тремя линиями противораковой терапии.
28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором пациент получал лечение по меньшей мере двумя линиями противораковой терапии, выбранными из группы, состоящей из ROS1 TKI (например, исследуемый ROS1 TKI, кризотиниб, лорлатиниб, энтректиниб, репотректиниб и талетректиниб) и химиотерапией.
29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной линии ROS1 TKI и одной линии химиотерапии.
30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий ROS1 TKI и одной линии химиотерапии.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех линий ROS1 TKI и одной линии химиотерапии.
32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором пациент получал лечение по меньшей мере двумя линиями химиотерапии.
33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной линии ROS1 TKI и двух линий химиотерапии.
34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором пациент получал лечение с помощью по меньшей мере двух линий ROS1 TKI и двух линий химиотерапии.
35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором пациент получал лечение с помощью по меньшей мере трех линий ROS1 TKI и двух линий химиотерапии.
36. Способ по любому из пп. 17-35, в котором ROS1 TKI представляет собой кризотиниб.
37. Способ по любому из пп. 17-35, в котором ROS1 TKI представляет собой энтректиниб.
38. Способ по любому из пп. 17-35, в котором ROS1 TKI представляет собой лорлатиниб.
39. Способ по любому из пп. 17-35, в котором ROS1 TKI представляет собой репотректиниб.
40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором пациент получал лечение лорлатинибом и репотректинибом.
41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль, и пациент получал лечение с помощью по меньшей мере одной предшествующей терапии ROS1 TKI.
42. Способ по любому из пп. 1-40, в котором солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент ранее не получал терапию TKI и получал не более одной предшествующей химиотерапии на основе платины с иммунотерапией или без нее.
43. Способ по любому из пп. 1-40, в котором солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение одной предшествующей терапией ROS1 TKI и не получал лечение предшествующей химиотерапией на основе платины или иммунотерапией.
44. Способ по любому из пп. 1-40, в котором солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение одной предшествующей терапией ROS1 TKI и одной предшествующей

химиотерапией на основе платины с иммунотерапией или без нее.

45. Способ по любому из пп. 1-40, в котором солидная опухоль представляет собой распространенный или метастатический ROS1-положительный НМРЛ, и пациент получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими терапиями ROS1 TKI и не более чем одной предшествующей химиотерапией на основе платины с иммунотерапией или без нее.
46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором солидная опухоль представляет собой распространенную или метастатическую ROS1-положительную солидную опухоль, и у пациента наблюдается прогрессирование на фоне предшествующей терапии.
47. Способ по любому из пп. 1-46, в котором соединение 1 вводят пациенту в течение одного или нескольких дней.
48. Способ по любому из пп. 1-47, в котором соединение 1 вводят пациенту по меньшей мере в течение одного цикла лечения.
49. Способ по п. 48, в котором один цикл лечения составляет по меньшей мере 7 дней.
50. Способ по п. 48, в котором один цикл лечения составляет по меньшей мере 14 дней.
51. Способ по п. 48, в котором один цикл лечения составляет по меньшей мере 21 дней.
52. Способ по п. 48, в котором один цикл лечения составляет по меньшей мере 28 дней.
53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором у пациента не возникает нежелательного явления 4-ой степени (например, TRAE) после введения соединения 1.
54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором у пациента не возникает нежелательного явления 3-ей степени (например, TRAE) после введения соединения 1.
55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором у пациента не возникает нежелательного явления 2-ой степени (например, TRAE) после введения соединения 1.
56. Способ по любому из пп. 1-55, в котором у пациента не возникает нежелательного явления 1-ой степени (например, TRAE) после введения соединения 1.
57. Способ по любому из пп. 1-55, в котором у пациента возникает нежелательное явление не более чем 1-ой степени (например, TRAE) после введения соединения 1.
58. Способ по п. 57, в котором нежелательным явлением 1-ой степени является повышенная утомляемость, миалгия или тошнота.
59. Способ по любому из пп. 1-58, в котором пациент испытывает тошноту только после введения соединения 1.
60. Способ по любому из пп. 1-59, в котором у пациента не возникает нежелательного явления со стороны ЦНС после введения соединения 1.
61. Способ по п. 60, в котором нежелательное явление со стороны ЦНС представляет собой одно или несколько, выбранные из группы, состоящей из головокружения, атаксии, нарушения походки, парестезии, увеличения веса, гиперфагии, парестезий, аномального

движения, когнитивных изменений, эффектов речи (например, дизартрия, замедленная речь или нарушение речи), расстройства настроения (например, раздражительность, тревожность, депрессия, аффективная лабильность, изменение личности, перепады настроения, аффективное расстройство, агрессия, возбуждение, изменение настроения, подавленное настроение, эйфорическое настроение или мания) и когнитивного расстройства (например, нарушение памяти, когнитивное расстройство, амнезия, спутанность сознания, нарушение внимания, делирий, психические нарушения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, деменция, нарушение сна или нарушение чтения).

62. Способ по любому из пп. 1-61, в котором у пациента не наблюдается нежелательных явлений в виде увеличения веса и/или нарушений метаболизма глюкозы..

63. Способ по любому из пп. 1-62, в котором пациент представляет собой популяцию пациентов.

64. Способ по п. 63, в котором менее 30% популяции пациентов испытывают TRAE 1-ой степени после введения соединения 1.

65. Способ по п. 63, в котором менее 20% популяции пациентов испытывают TRAE 2-ой степени после введения соединения 1.

66. Способ по п. 63, в котором в популяции пациентов не наблюдается TRAE 3-ей или 4-ой степени после введения соединения 1.

67. Способ по любому из пп. 1-66, в котором у пациента наблюдается полный ответ после одного или нескольких циклов лечения.

68. Способ по любому из пп. 1-66, в котором у пациента наблюдается частичный ответ после одного или нескольких циклов лечения.

69. Способ по любому из пп. 1-68, в котором пациент достиг стабильного заболевания после одного или нескольких циклов лечения.

70. Способ по любому из пп. 1-69, в котором у пациента имеются метастазы в головной мозг.

71. Способ по любому из пп. 1-70, в котором у пациента имеются метастазы в головной мозг, и у него не наблюдается внутричерепного прогрессирования по меньшей мере после одного цикла лечения.

72. Способ по любому из пп. 1-71, в котором у пациента наблюдается по меньшей мере от около 5% до около 100% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения.

73. Способ по любому из пп. 1-72, в котором у пациента наблюдается по меньшей мере около 35% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения.

74. Способ по любому из пп. 1-73, в котором у пациента наблюдается по меньшей мере около 55% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения.
75. Способ по любому из пп. 1-74, в котором у пациента наблюдается по меньшей мере около 65% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения.
76. Способ по любому из пп. 1-75, в котором у пациента наблюдается по меньшей мере около 100% снижения аллельного варианта ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения.
77. Способ по любому из пп. 1-76, в котором пациент имеет необнаруживаемый аллельный вариант ROS1 в циркулирующей опухолевой ДНК после по меньшей мере одного цикла лечения.
78. Способ по п. 77, в котором аллельный вариант ROS1 представляет собой G2032R.
79. Способ по любому из пп. 46-78, в котором предшествующая терапия представляет собой предшествующую терапию TKI ROS1.
80. Способ по п. 79, в котором TKI ROS1 представляет собой кризотиниб, энтректиниб, талетректиниб, лорлатиниб или репотректиниб.
81. Способ по любому из пп. 1-80, в котором введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от (80%-125% от 500 нг*ч/мл) до (80%-125% от 30 000 нг*ч/мл).
82. Способ по любому из пп. 1-81, в котором введение соединения 1 обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от около 500 до около 30 000 нг*ч/мл.
83. Способ по любому из пп. 1-82, в котором площадь под кривой от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}) соединения находится в диапазоне от около 1000 до около 13 000 нг*ч/мл после примерно половины цикла лечения
84. Способ по любому из пп. 1-83, в котором такое введение обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов после введения (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от (80%-125% от 20 нг*ч/мл) до (80%-125% от 500 нг*ч/мл) на каждый введенный мг соединения 1.
85. Способ по любому из пп. 1-84, в котором такое введение обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов после введения (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от около 20 до около 500 нг*ч/мл на каждый введенный мг соединения 1.
86. Способ по любому из пп. 1-85, в котором такое введение обеспечивает площадь под кривой от 0 до 24 часов после введения (AUC_{0-24}) соединения в диапазоне от около 50 до около 200 нг*ч/мл после примерно половины цикла лечения.

87. Способ по любому из пп. 1-86, в котором такое введение обеспечивает AUC_{last} несвязанного соединения в диапазоне от около 400 до около 7000 нг*ч/мл.
88. Способ по любому из пп. 1-87, в котором такое введение обеспечивает AUC_{last} несвязанного соединения в диапазоне от около 10 до около 80 нг*ч/мл на каждый мг введенного соединения 1.
89. Способ по любому из пп. 1-88, в котором такое введение обеспечивает AUC_{tau} соединения в диапазоне от около 2000 до около 8000 нг*ч/мл.
90. Способ по любому из пп. 1-89, в котором такое введение обеспечивает AUC_{tau} соединения в диапазоне от около 50 до около 150 нг*ч/мл на каждый введенный мг соединения 1.
91. Способ по любому из пп. 1-90, в котором такое введение обеспечивает AUC_{inf} соединения в диапазоне от около 4000 до около 15 000 нг*ч/мл.
92. Способ по любому из пп. 1-91, в котором такое введение обеспечивает AUC_{inf} соединения в диапазоне от около 50 до около 250 нг*ч/мл на каждый введенный мг соединения 1.
93. Способ по любому из пп. 1-92, в котором такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) соединения в диапазоне от (80%-125% от 100 нг/мл) до (80%-125% от 1500 нг/мл).
94. Способ по любому из пп. 1-93, в котором такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) соединения в диапазоне от около 100 до около 1500 нг/мл.
95. Способ по любому из пп. 1-94, в котором такое введение обеспечивает максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) соединения в диапазоне от около 2 до около 50 нг/мл на каждый введенный мг соединения 1.
96. Способ по любому из пп. 1-95, в котором такое введение обеспечивает минимальную концентрацию в плазме, достигаемую соединением 1, в течение интервала времени между введением двух доз (C_{min}) в диапазоне от около 50 до около 350 нг/мл.
97. Способ по любому из пп. 1-96, в котором такое введение обеспечивает максимальную концентрацию несвязанного соединения в плазме ($C_{max, несвязанного}$) в диапазоне от около 30 нг/мл до около 400 нг/мл.
98. Способ по любому из пп. 1-97, в котором такое введение обеспечивает T_{max} соединения после введения в диапазоне от около 0,25 часа до около 5 часов или от около 0,7 часа до около 1,3 часа.
99. Способ по любому из пп. 1-98, в котором такое введение обеспечивает $t_{1/2}$ соединения после введения в диапазоне от около 2 часов до около 50 часов или от около 10

часов до около 24 часов.

100. Способ по любому из пп. 1-99, в котором введение обеспечивает концентрацию дозы соединения в плазме по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% выше, чем IC_{50} соединения против мутанта G2032R ROS1 в течение по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% через около 24 часа сразу после введения.

101. Способ уменьшения поражения у субъекта, имеющего ROS1-положительную солидную опухоль, включающий

- (i) получение первого радиологического измерения размера поражения;
- (ii) введение фармацевтически эффективного количества соединения 1 один раз в день в течение одного или более дней; и
- (iii) получение второго радиологического измерения размера поражения;

при этом второе измерение составляет не более 100% от первого измерения.

102. Способ по п. 101, в котором второе измерение составляет максимум около 90% от первого измерения.

103. Способ по п. 101, в котором второе измерение составляет максимум около 80% от первого измерения.

104. Способ по п. 101, в котором второе измерение составляет максимум около 70% от первого измерения.

105. Способ по п. 101, в котором второе измерение составляет максимум около 60% от первого измерения.

106. Способ по п. 101, в котором второе измерение составляет максимум около 50% от первого измерения.

107. Способ по п. 101, в котором второе измерение составляет от около 0,01% до около 90% от первого измерения.

108. Способ по п. 101, в котором второе измерение не показывает никаких обнаруживаемых поражений.

109. Способ по любому из пп. 1-108, в котором соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

110. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

111. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 200 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

112. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве около 50 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

113. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве около 75 мг (по массе

свободного основания соединения 1) один раз в день.

114. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве около 100 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

115. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве около 125 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

116. Способ по п. 109, в котором соединение вводят в количестве около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг или около 150 мг (по массе свободного основания соединения 1) один раз в день.

117. Способ по любому из пп. 1-108, в котором соединение вводят в количестве от около 5 мг до около 500 мг (по массе свободного основания соединения 1) два раза в день (BID).

118. Способ по п. 117, в котором соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 250 мг (по массе свободного основания соединения 1) два раза в день (BID).

119. Способ по п. 117, в котором соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 200 мг (по массе свободного основания соединения 1) два раза в день (BID).

120. Способ по п. 117, в котором соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 150 мг (по массе свободного основания соединения 1) два раза в день (BID).

121. Способ по п. 117, в котором соединение вводят в количестве от около 25 мг до около 100 мг (по массе свободного основания соединения 1) два раза в день (BID).

122. Способ по п. 117, в котором соединение вводят в количестве около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг или около 150 мг (по массе свободного основания соединения 1) два раза в день (BID).

123. Способ по любому из пп. 1-122, в котором соединение вводят перорально.

124. Способ по п. 123, в котором соединение вводят в форме одной или нескольких таблеток.

125. Способ по п. 124, в котором таблетка имеет единичную дозу около 5 мг или около 25 мг по массе свободного основания соединения 1.

126. Способ по любому из пп. 1-125, в котором соединение вводят пациенту натощак.

127. Способ по любому из пп. 1-125, в котором соединение вводят пациенту после приема пищи.

128. Способ по любому из пп. 1-127, в котором пациент не принимает любой из сильных ингибиторов CYP3A4, сильных индукторов CYP3A4, чувствительных субстратов CYP3A4, субстратов P-gp/белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1), субстратов BCRP/белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2), субстратов MATE1 или

средств, снижающих кислотность желудка.

129. Способ по любому из пп. 1-127, в котором пациент принимает любой из сильных ингибиторов CYP3A4, сильных индукторов CYP3A4, чувствительных субстратов CYP3A4, субстратов P-gp/белка множественной лекарственной устойчивости (MDR1), субстратов BCRP/белка устойчивости к раку молочной железы (ABCG2), субстратов MATE1 или средств, снижающих кислотность желудка.

130. Способ по любому из пп. 1-127, в котором соединение вводят при отсутствии чувствительного субстрата CYP3A4.

131. Способ по п. 130, в котором чувствительные субстраты CYP3A4 включают один или несколько из буспирона, эверолимуса, ловастатина, мидазолама, симвастатина, триазолама, маравирока, кониваптана и дарифенацина.

132. Способ по любому из пп. 1-131, в котором после введения соединения у пациента не наблюдается один или несколько симптомов, выбранных из группы, состоящей из когнитивных нарушений, расстройств настроения, нарушений сна, головокружения, атаксии и увеличения веса.

133. Способ по любому из пп. 1-132, в котором после введения соединения у пациента наблюдаются пониженные уровни одного или нескольких из pROS1, ROS1, pAKT и pERK.

134. Способ по любому из пп. 1-133, в котором у пациента наблюдается снижение уровня экспрессии одного или нескольких генов пути MAP-киназы в опухоли после введения соединения.

135. Способ по любому из пп. 1-134, в котором у пациента наблюдается снижение уровня экспрессии одного или нескольких генов пути MAP-киназы в солидной опухоли после введения соединения.

136. Способ по п. 134 или п. 135, в котором один или несколько генов пути MAP-киназы выбраны из группы, состоящей из *DUSP6*, *FOS*, *IL1R1* и *SPRY4*.

137. Способ по любому из пп. 1-136, в котором соединение представляет собой свободное основание соединения 1.

138. Способ по любому из пп. 1-137, в котором вводимое соединение представляет собой твердую форму соединения 1, характеризующуюся дифрактограммой, включающей пики приблизительно при 10,7, 15,0 и 21,2° 2 θ ($\pm 0,2^\circ$).

139. Способ по любому из пп. 1-138, в котором соединение вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей соединение 1, или его стереоизомер, или смесь его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, а также разбавитель, связующее вещество, разрыхлитель и смазывающее вещество.

140. Способ по п. 139, в котором разбавитель представляет собой маннит, связующее

вещество представляет собой смесь НРС и SMCC, разрыхлитель представляет собой гликолят крахмала натрия (SSG), смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

ФАЗА 1 (n = 53)	ФАЗА 2 (n = 193)					
	КОГОРТА	N	ТИП ОПУХОЛИ	ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ ТКИ RO 31	ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ¹	ПОДРОБНОСТИ
	2a	~70	ROS1-положительный НМРЛ	Ранее не получавший лечения	≤ 1	
	2b	~45	ROS1-положительный НМРЛ	1 ^c	Ранее не получавший лечение	Подгрупповой анализ для G2032R
	2c	~37	ROS1-положительный НМРЛ	1 ^c	1	Подгрупповой анализ для G2032R
	2d	~21	ROS1-положительный НМРЛ	2 ⁺	≤ 1	Подгрупповой анализ для G2032R
	2e	~20	Любая ROS1-положительная солидная опухоль ^d	Любая	Любая	Исследовательская когорта
ЦЕЛЬ	✓ Безопасность / Определение токсичности ✓ Подтверждение RP2D		Потенциальные когорты включения			

(a) Более высокие уровни доз (DL) могут быть изучены на основании рекомендации и одобрения SRC и подтверждения от Спонсора;

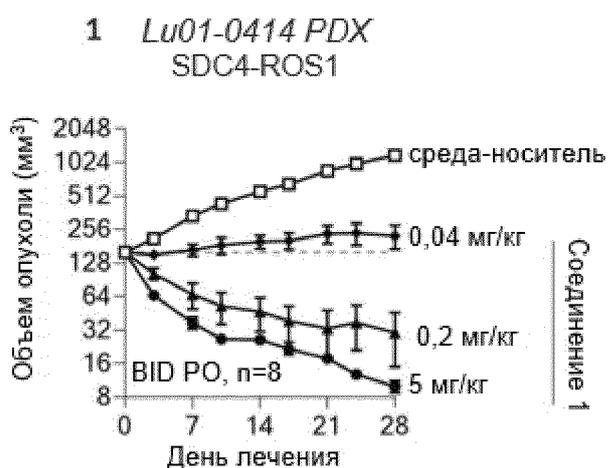
(b) химиотерапия на основе платины ± иммунотерапия;

(c) либо кризотинб, либо энтрактиниб;

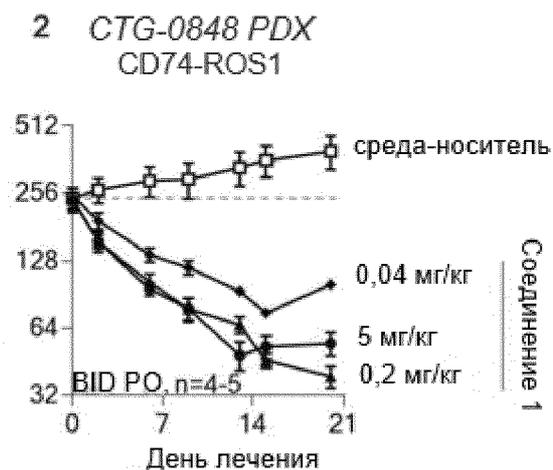
(d) включает НМРЛ, который не соответствует критериям ни одной из других когорт.

I-O: Иммунотерапия; QD: Один раз в день; RP2D: рекомендуемая доза для фазы 2; TKI: Ингибитор тирозинкиназы

ФИГ. 1

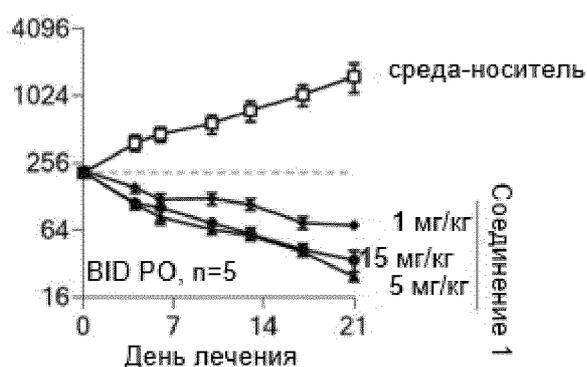


ФИГ. 2А

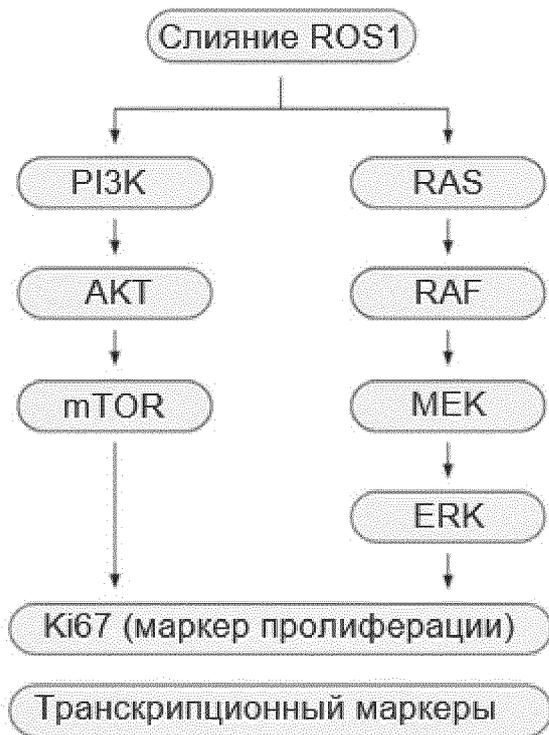


ФИГ. 2В

3 *CTG-2532 PDX*
CD74-ROS1 G2032R

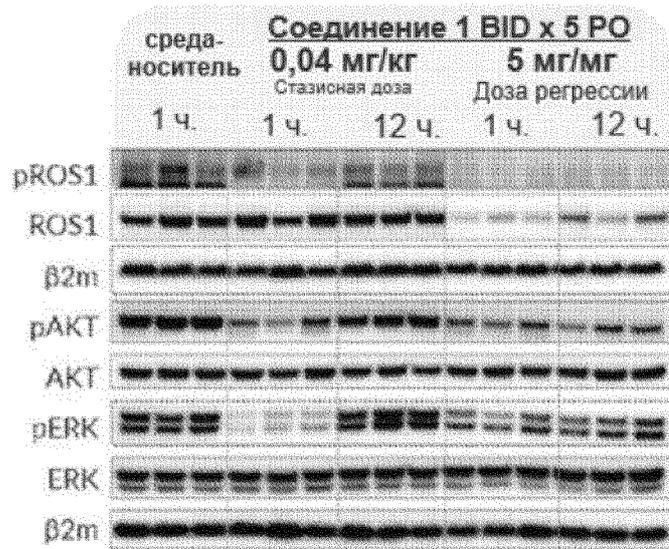


ФИГ. 2С



ФИГ. 3

Lu01-0414 PDX
SDC4-ROS1

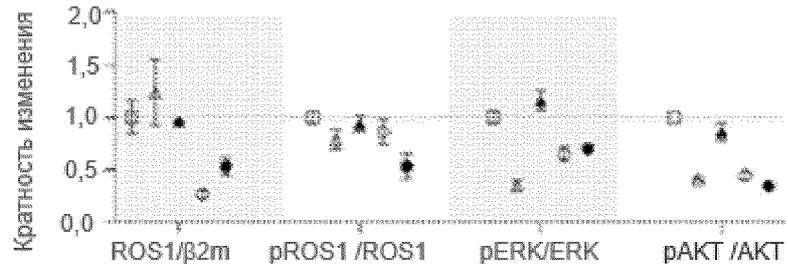


Несвязанная концентрация в плазме (нМ) ► 4,4 0,19 500 34

ФИГ. 4А

Lu01-0414 PDX
SDC4-ROS1

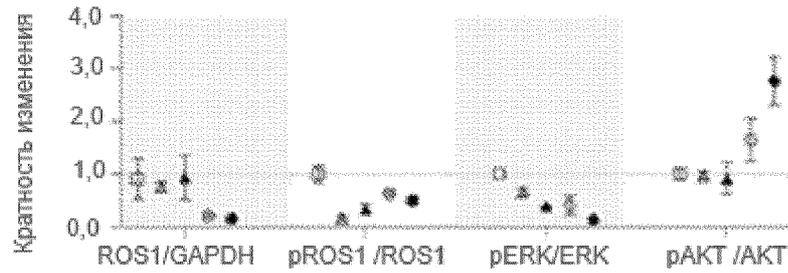
- среда-носитель
 ▲ 1 ч. Соединение
 ▲ 12 ч. 1 0,04 мг/кг
 ○ 1 ч. Соединение
 ● 12 ч. 1 5 мг/кг



ФИГ. 4B

CTG-0848 PDX
CD74-ROS1

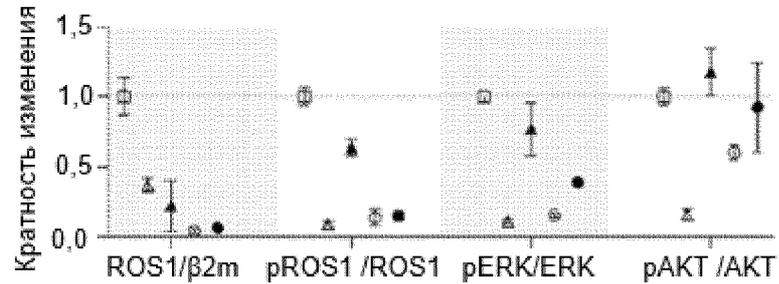
- среда-носитель
 ▲ 1 ч. Соединение
 ▲ 12 ч. 1 0,04 мг/кг
 ○ 1 ч. Соединение
 ● 12 ч. 1 5 мг/кг



ФИГ. 4C

CTG-2532 PDX
CD74-ROS1 G2032R

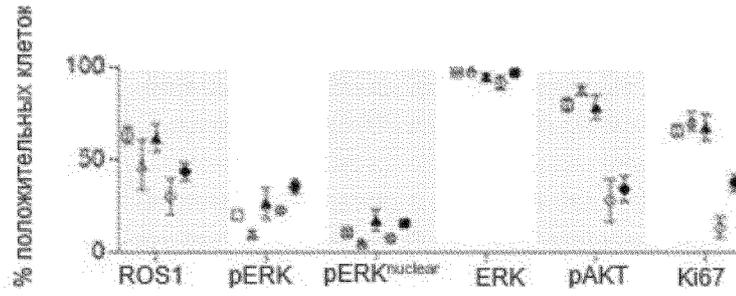
- среда-носитель
 ▲ 1 ч. Соединение
 ▲ 12 ч. 1 0,2 мг/кг
 ○ 1 ч. Соединение
 ● 12 ч. 1 15 мг/кг



ФИГ. 4D

Lu01-0414 PDX
SDC4-ROS1

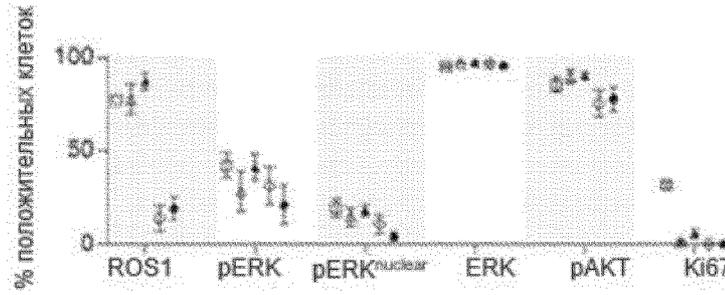
○ среда-носитель
△ 1 ч. Соединение
▲ 12 ч. 1 0,04 мг/кг
○ 1 ч. Соединение
● 12 ч. 1 5 мг/кг



ФИГ. 5А

CTG-0848 PDX
CD74-ROS1

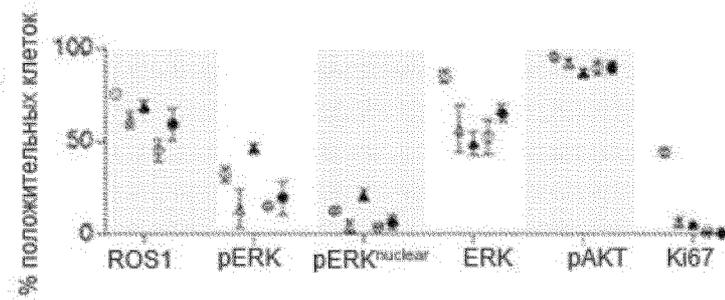
○ среда-носитель
△ 1 ч. Соединение
▲ 12 ч. 1 0,04 мг/кг
○ 1 ч. Соединение
● 12 ч. 1 5 мг/кг



ФИГ. 5В

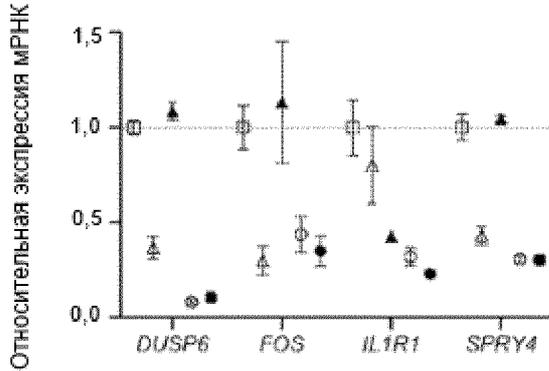
CTG-2532 PDX
CD74-ROS1 G2032R

○ среда-носитель
△ 1 ч. Соединение
▲ 12 ч. 1 0,2 мг/кг
○ 1 ч. Соединение
● 12 ч. 1 15 мг/кг

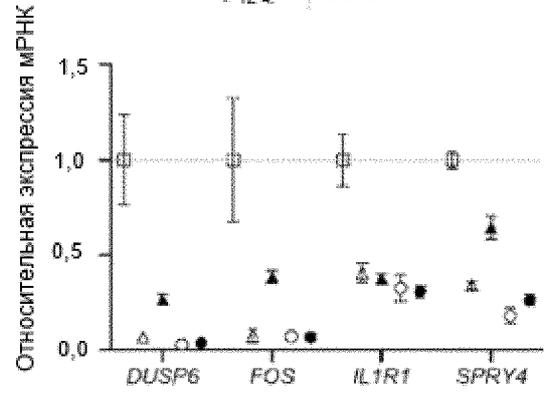
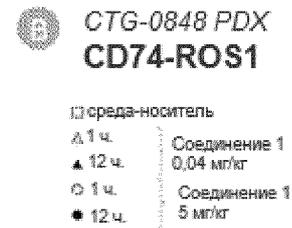


ФИГ. 5С

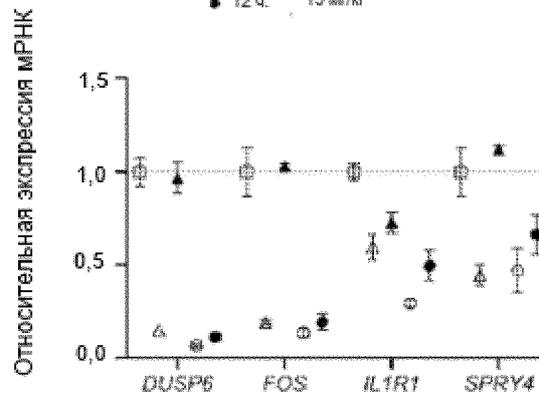
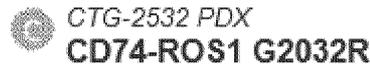
Соединение 1 BID x 5, PO



ФИГ. 6А

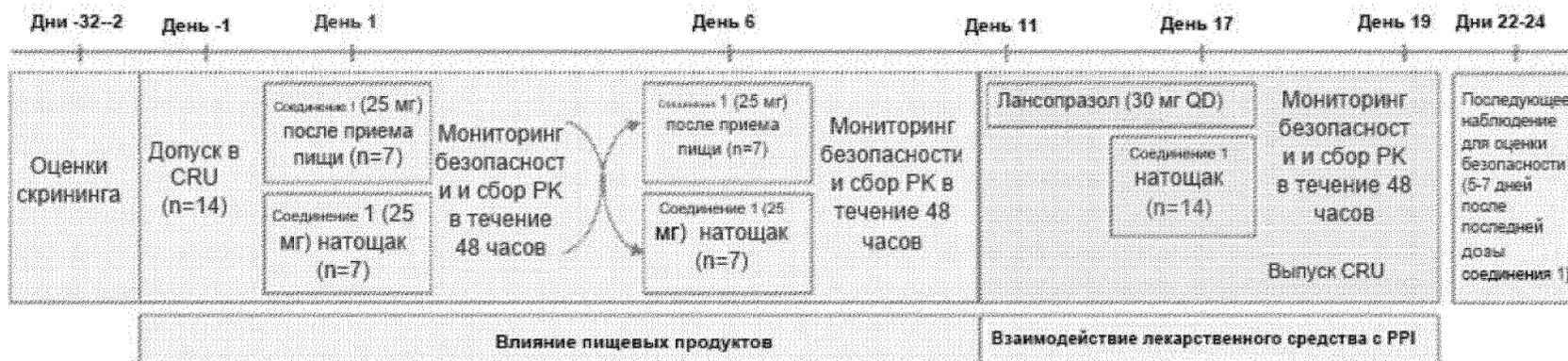


ФИГ. 6В

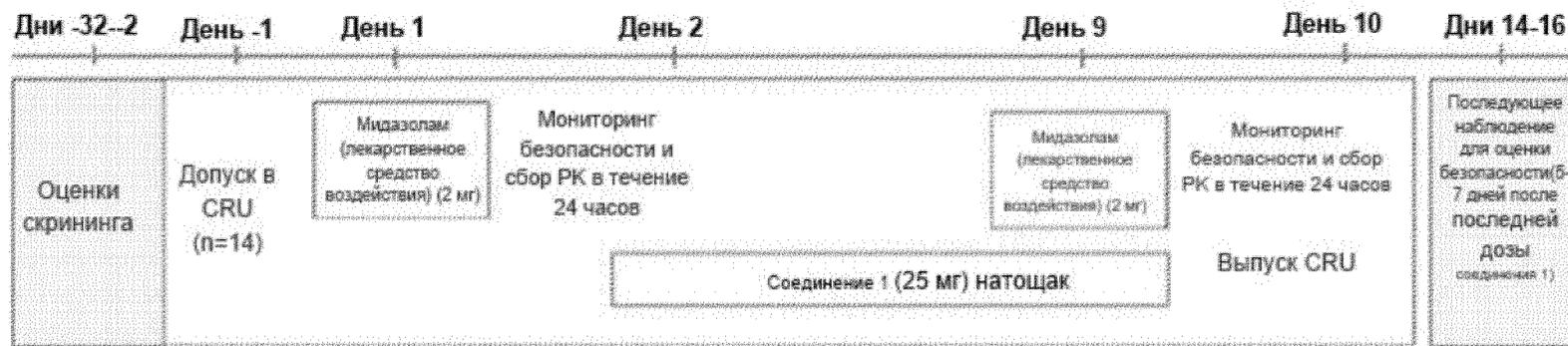


ФИГ. 6С

Часть А: Влияние пищевых продуктов, взаимодействие лекарственного средства с PPI



Часть В: Соединение 1 инициатор лекарственного взаимодействия

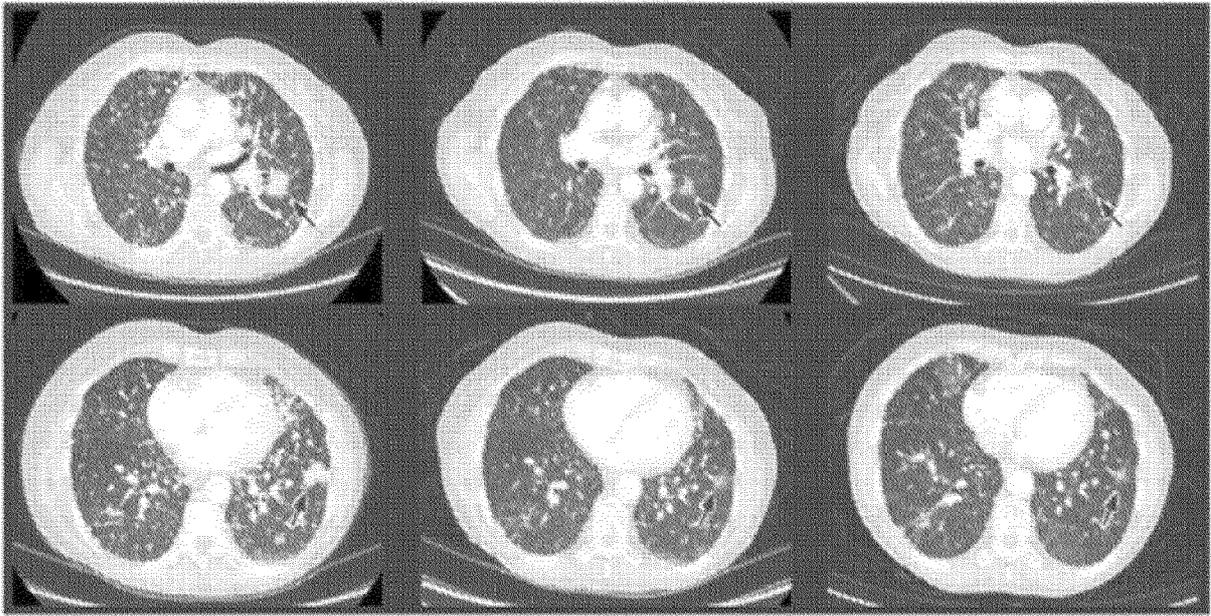


ФИГ. 7

Исходный уровень

4 недели

16 недель

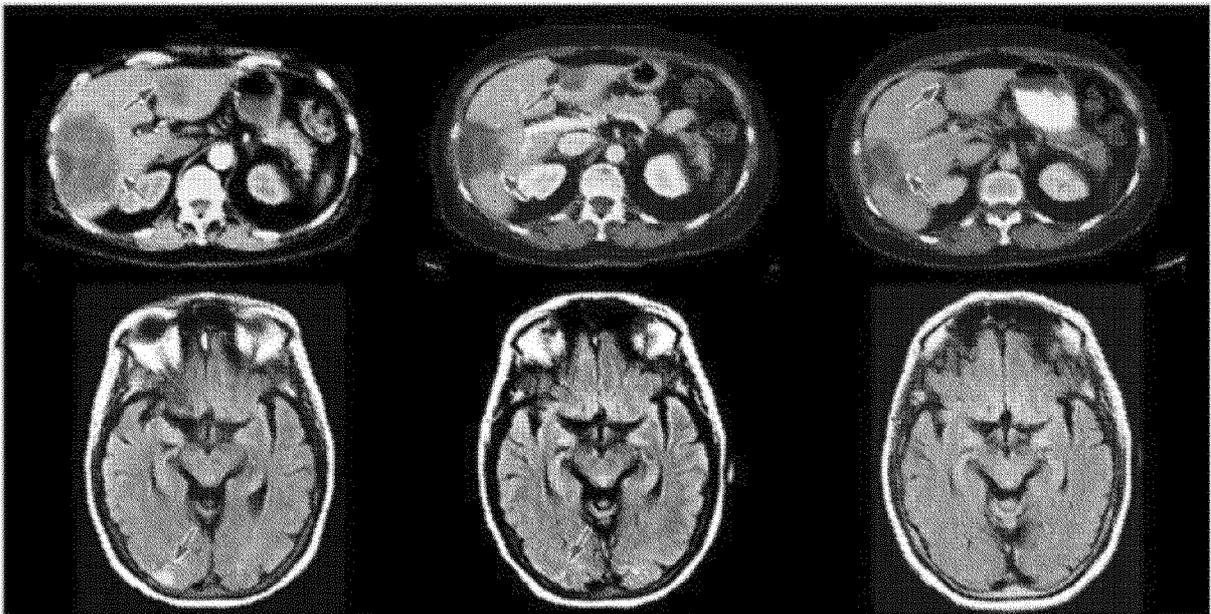


ФИГ. 8А

Исходный уровень

4 недели

16 недель

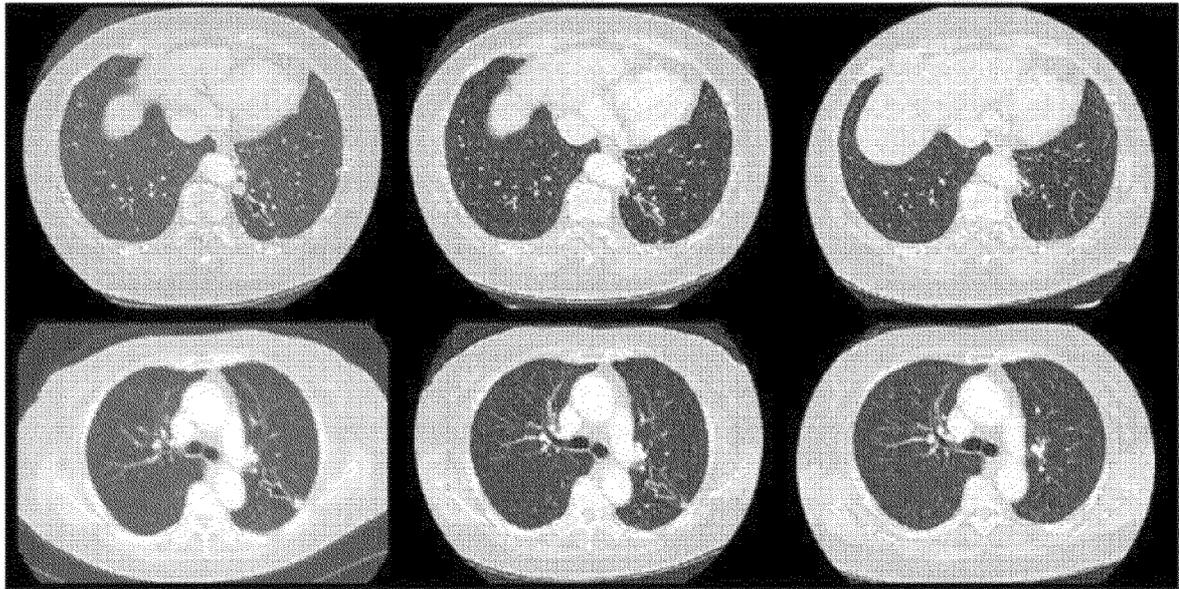


ФИГ. 8В

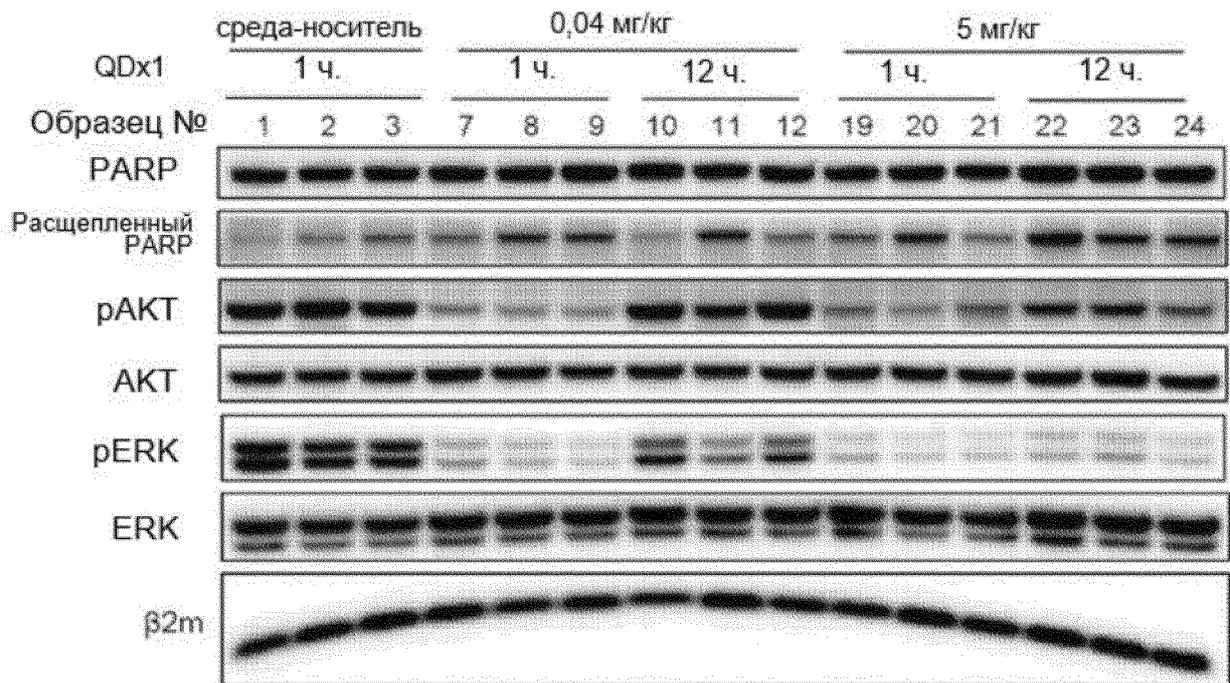
Исходный уровень

4 недели

24 недель



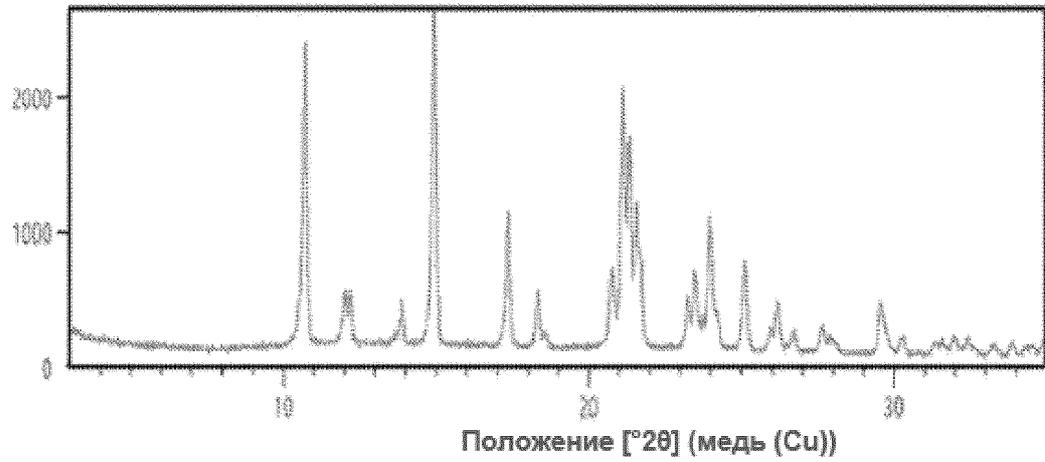
ФИГ. 8С



ФИГ. 9

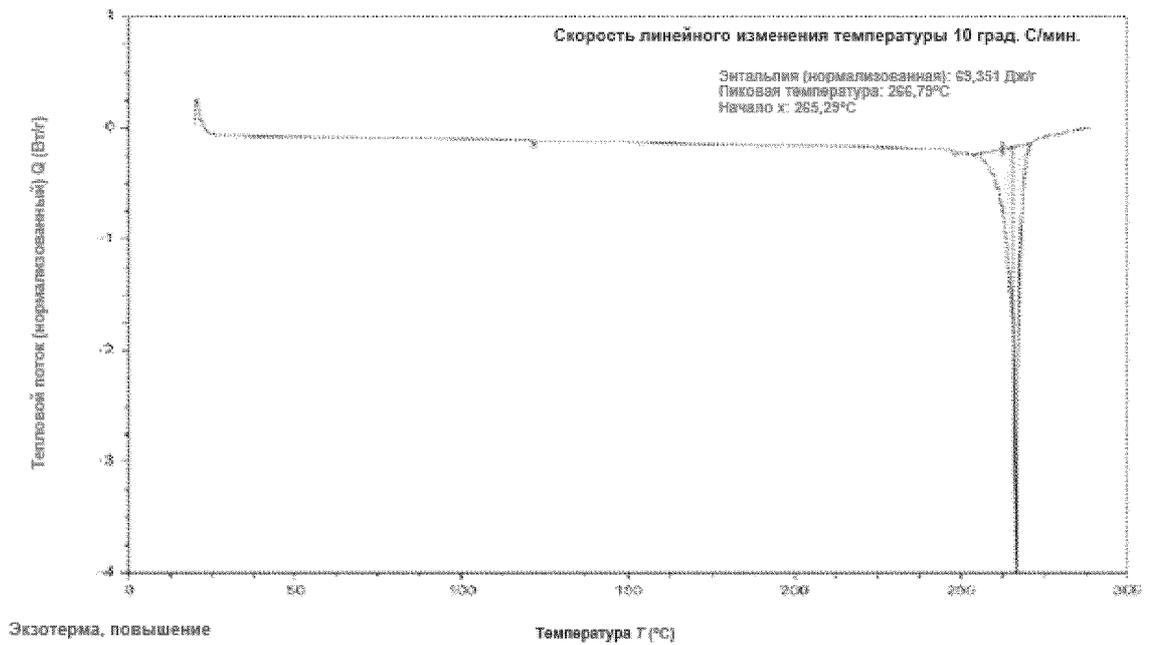
XRPD формы 1 свободного основания соединения 1

Число импульсов

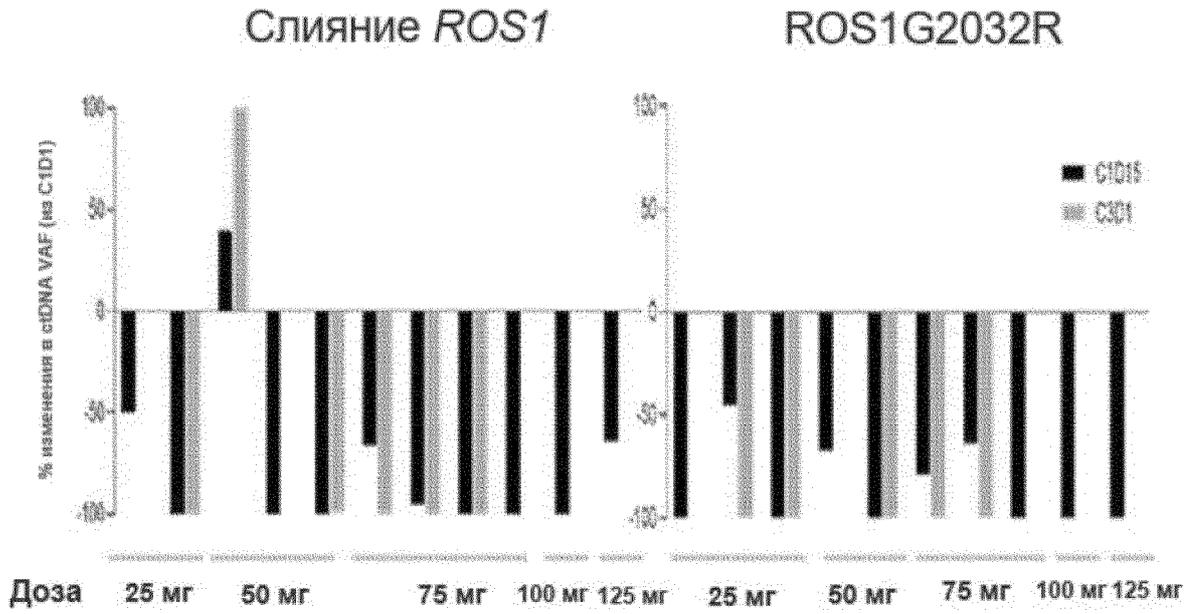


ФИГ. 10А

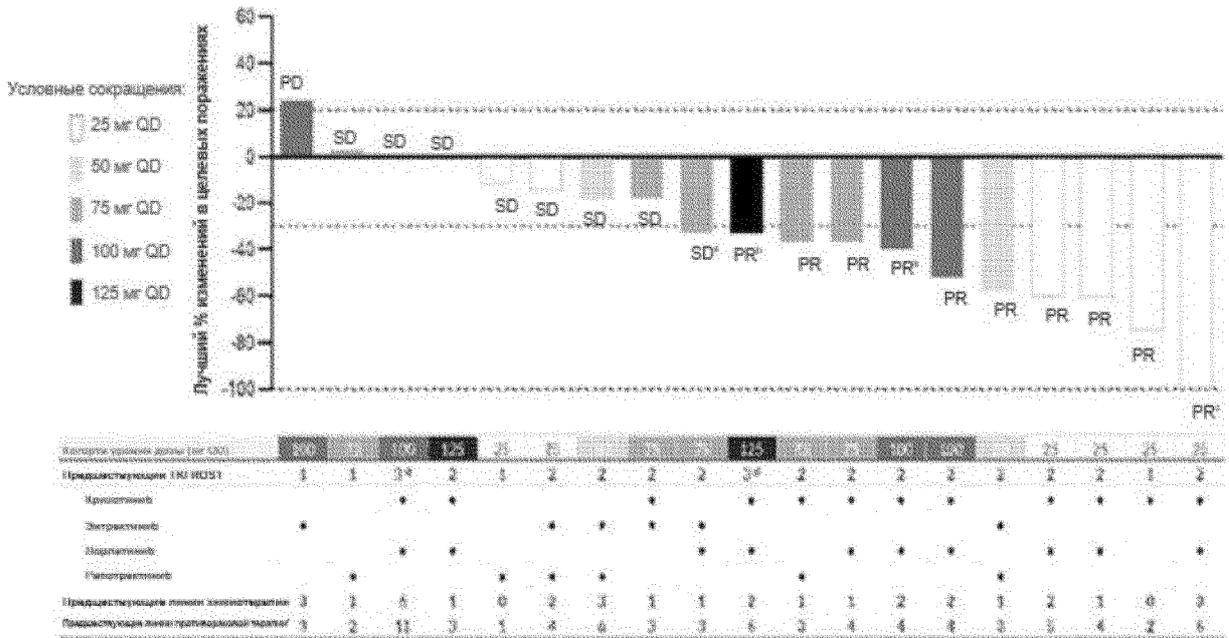
ДСК формы 1 свободного основания соединения 1



ФИГ. 10В

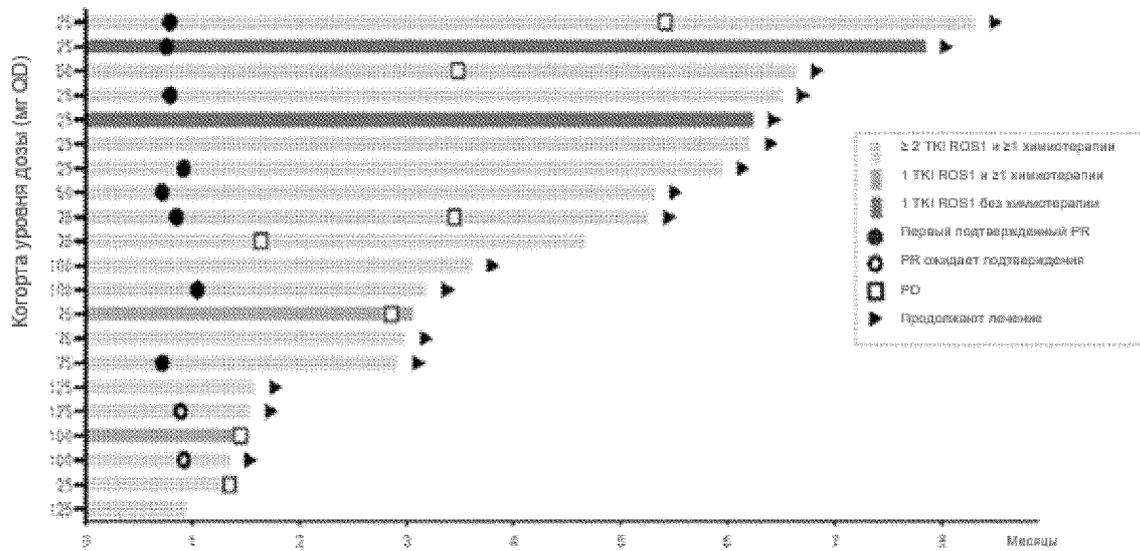


ФИГ. 11

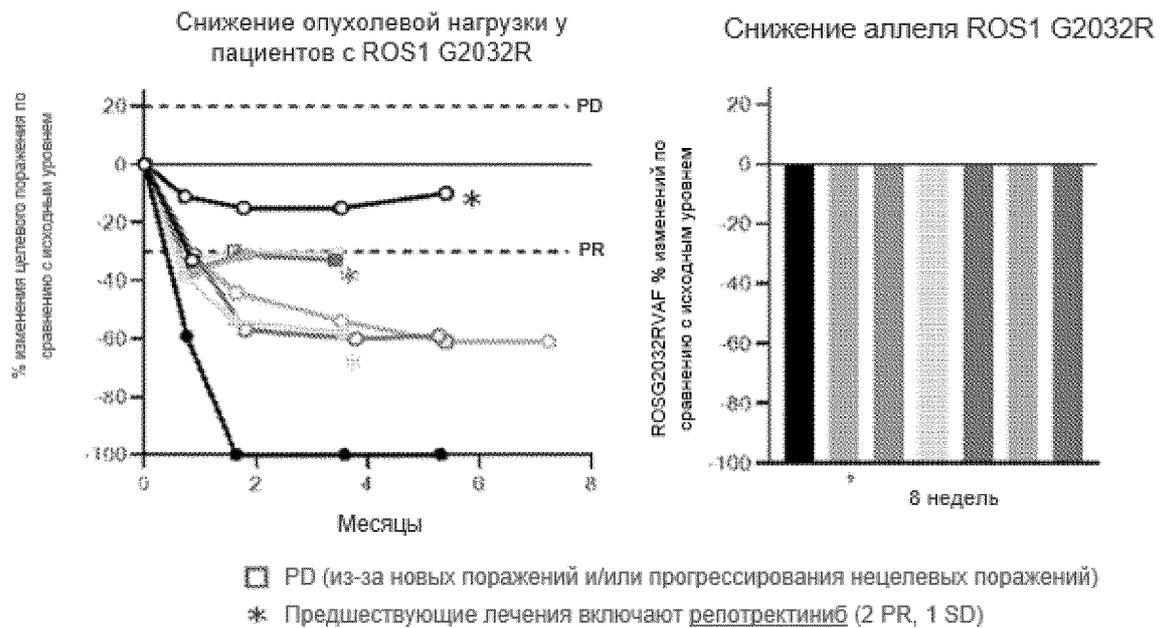


ФИГ. 12

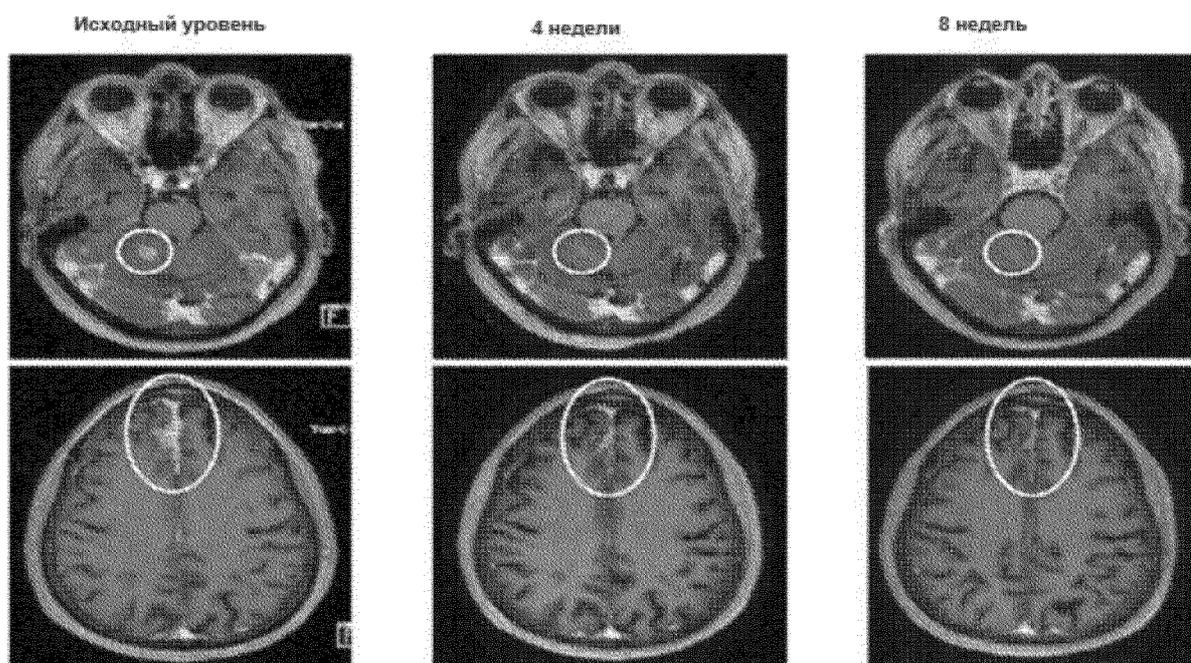
Время пребывания на лечении | Непрерывно Продолжительность с последующим наблюдением



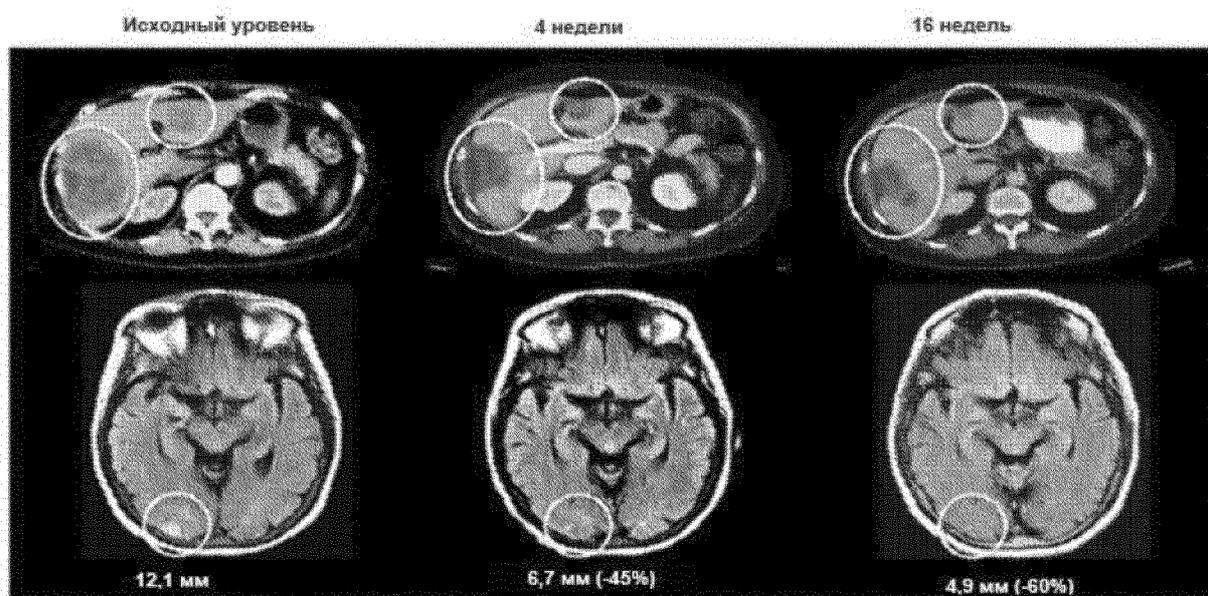
ФИГ. 13



ФИГ. 14



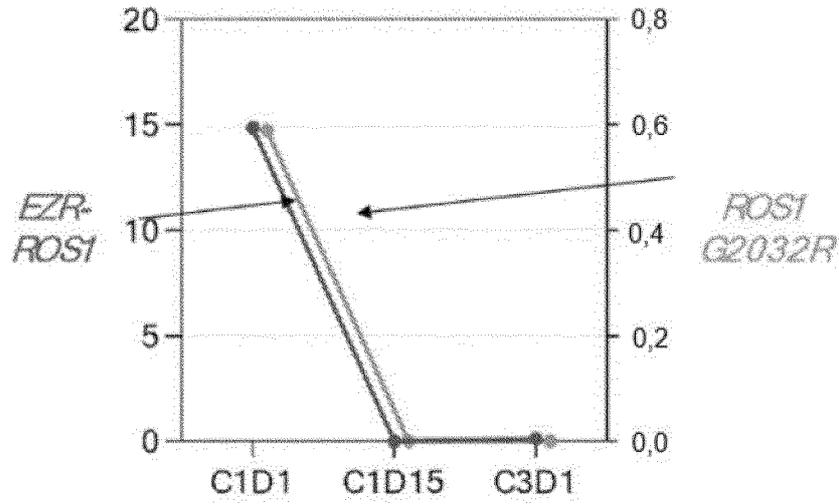
ФИГ. 15



Верхняя панель: КТ показывает метастазы в печени сегмента 5/6 и 3 с постоянным регрессом на протяжении курса лечения.
Нижняя панель: На МРТ выявлены метастазы в правой затылочной доле, которые уменьшились в размерах на 4-й неделе и стали едва заметными на 16-й неделе.

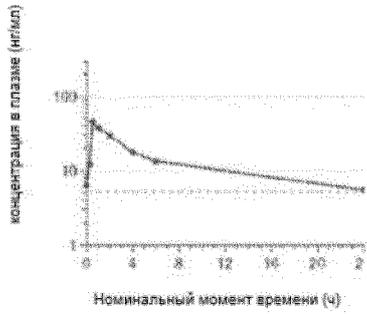
ФИГ. 16

Частота встречаемости вариантного аллеля (%)



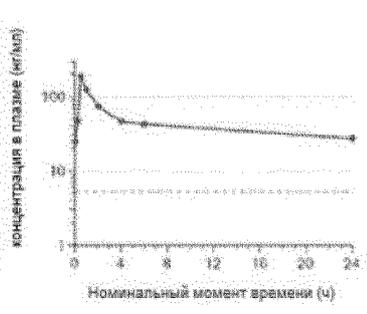
ФИГ. 17

Соединение 1 не связанное



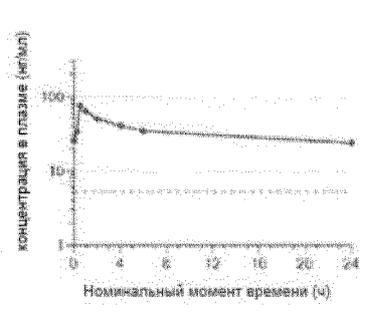
ФИГ. 18А

Соединение 1 связанное

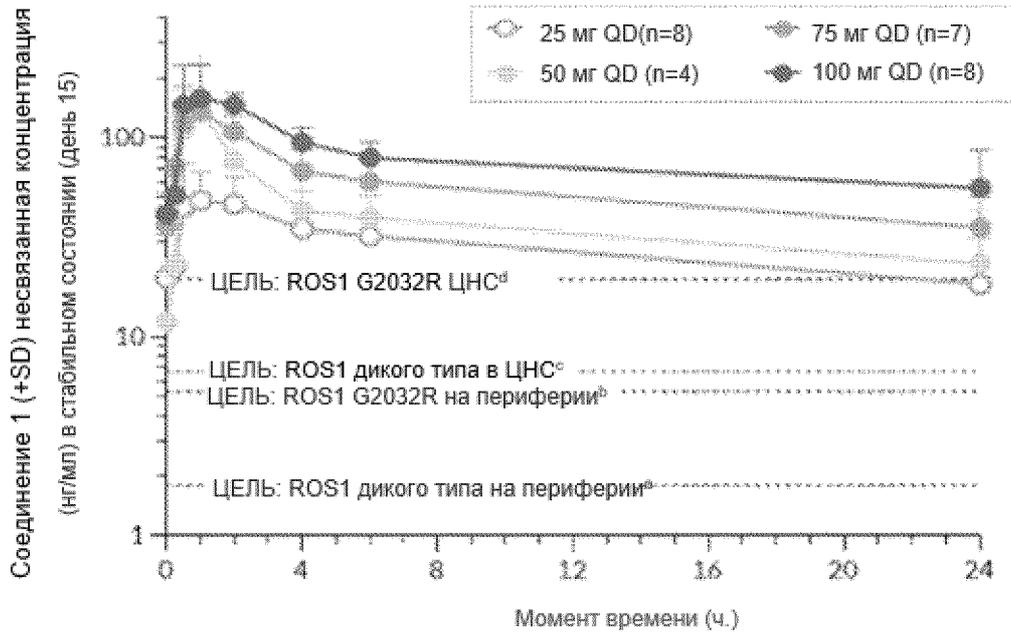


ФИГ. 18В

Соединение 1 не связанное



ФИГ. 18С



ФИГ. 19

Характеристика пациента	Все получавшие лечение (N = 35)
Возраст, медиана (диапазон)	57 (29, 80)
Женщина	24 (69%)
Тип опухоли	
НМРП	34 (97%)
Аденокарцинома поджелудочной железы	1 (3%)
ECOG PS	
0	9 (26%)
1	25 (71%)
2	1 (3%)
Не курит	25 (71%)
Метаасты в ЦНС ^a	18 (51%)
Измеримые поражения (RECIST 1.1) ЦНС	3 (9%)

Анамнез лечения	Все получавшие лечение (N = 35)
Предшествующие линии противоракового лечения ^a	
1	2 (6%)
2	6 (17%)
≥3	27 (77%)
Медиана (диапазон)	3 (1, 11)
Предшествующие лечения	
1 TKI ROS1 без химиотерапии	3 (9%)
1 TKI ROS1 и ≥1 химиотерапии	4 (11%)
≥2 TKI ROS1 без химиотерапии	3 (9%)
≥2 TKI ROS1 и ≥1 химиотерапии	25 (71%)
Получено TKI ROS1 ^b	
Кризотиниб	24 (69%)
Энтрактиниб	11 (31%)
Другие TKI ROS1	28 (80%)
Лорлатиниб	20 (57%)
Репотрентиниб	12 (34%)
Церитиниб	2 (6%)
Кабозантиниб	1 (3%)

ФИГ. 20

Нежелательные явления, связанные с лечением (TRAE), у >1 пациента
Все пациенты, получавшие лечение (N = 35)

	Степень 1 n (%)	Степень 2 n (%)	Степень ≥ 3 n (%)	Любая степень N (%)
Усталость	4 (11%)	-	-	4 (11%)
Тошнота	3 (9%)	-	-	3 (9%)
Повышение ALT	2 (6%)	-	-	2 (6%)
Повышение AST	2 (6%)	-	-	2 (6%)
Отек ^a	1 (3%)	1 (3%)	-	2 (6%)
Миалгия	2 (6%)	-	-	2 (6%)

ФИГ. 21