(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090695 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.21

(22) Дата подачи заявки
2018.10.10

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

(31) **62/570,573; 62/643,950; 62/656,668; 62/669,288; 62/676,417; 62/712,707**
(32) **2017.10.10; 2018.03.16; 2018.04.12; 2018.05.09; 2018.05.25; 2018.07.31**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/055279**
(87) **WO 2019/075108 2019.04.18**

(71) Заявитель:
ЭРРЕЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Меткалф Эндрю Т., Фрай Дэвид, Макфаддин Элизабет А., Колаковски Габриэлль Р., Хаас Джулия, Танг Тони П., Цзян Юйтун (US)

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

(57) В данном изобретении предложены соединения формулы I-IV и их фармацевтически приемлемые соли, которые демонстрируют реаранжированное во время трансфекции ингибирование киназы (RET). В частности, в данном документе предложены новые кристаллические формы 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (формула I); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (формула II); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (формула III); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (формула IV) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, способы получения указанных соединений и применение указанных соединений в терапии. Более конкретно данная заявка на изобретение относится к новым кристаллическим формам формул I-IV и их фармацевтически приемлемым солям, которые пригодны для лечения и предупреждения заболеваний, которые можно лечить ингибитором киназы RET, включая RET-ассоциированные заболевания и расстройства.

202090695 A1

202090695 A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[01] Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США с серийными номерами 62/570573, поданной 10 октября 2017 года; 62/643950, поданной 16 марта 2018 года; 62/656668, поданной 12 апреля 2018 года; 62/669288, поданной 9 мая 2018 года; 62/676417, поданной 25 мая 2018 года; и 62/712707, поданной 31 июля 2018 года; полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[02] RET представляет собой однопроходный трансмембранный рецептор, принадлежащий к суперсемейству тирозинкиназ, который необходим для нормального развития, созревания и сохранения некоторых тканей и типов клеток (Mulligan, L. M., *Nature Reviews* Cancer (2014) 14:173-186). Внеклеточная часть киназы RET содержит четыре кальцийзависимых кадгерин-подобных повтора, участвующих в связывании лиганда, и околомембранную область с высоким содержанием цистеина, необходимую для правильного сворачивания внеклеточного доамена RET, при этом цитоплазматическая часть указанного рецептора содержит два тирозинкиназных субдомена.

[03] Передача сигналов RET опосредована связыванием группы растворимых белков лигандов (GFL) семейства нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF), которое также включает нейротурин (NTRN), артемин (ARTN) и персефин (PSPN) (Arighi *et al.*, *Cytokine Growth Factor Rev.* (2005) 16:441-67). В отличие от других рецепторных тирозинкиназ, RET напрямую не связывается с GFL и требует наличия дополнительного сорецептора: то есть одного из четырех членов семейства α-рецепторов GDNF (GFRα), которые связаны с клеточной поверхностью гликозилфосфатидилинозитоловой связью. GFL и члены семейства GFRα образуют бинарные комплексы, которые, в свою очередь, связываются с RET и вовлекают его в мембранные субдомены с высоким содержанием холестерина, которые являются известными липидными рафтами, где происходит передача сигналов RET.

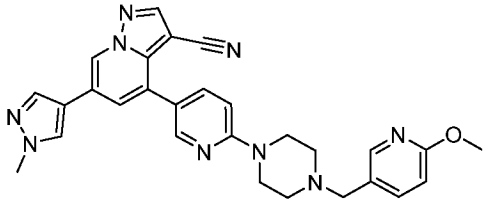
[04] При связывании с комплексом лиганд-сорецептор, димеризация RET и аутофосфорилирование на внутриклеточных остатках тирозина вовлекает адапторные и сигнальные белки для активации нескольких последующих каскадов. Связывание адапторного белка с указанными докинг-сайтами приводит к активации сигнальных путей Ras-MAPK и PI3K-Akt/mTOR или к рекрутингу семейства CBL убиквитинлигаз, которые действуют для понижающей регуляции RET в RET-опосредованных функциях.

[05] Аберрантная экспрессия и/или активность RET продемонстрирована при разных типах рака и желудочно-кишечных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника (IBS).

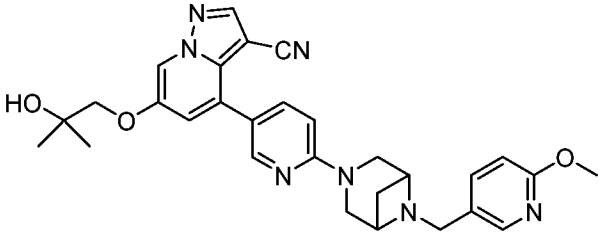
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[06] Соединения Формулы I-IV, 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (Формула I); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (Формула II); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (Формула III); и 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил (Формула IV) являются ингибиторами киназы RET и пригодны для лечения таких заболеваний, как пролиферативные заболевания, включая рак.

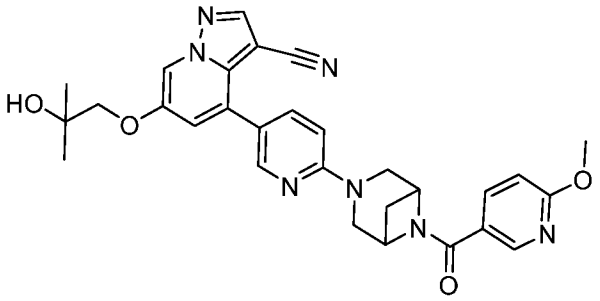
[07] Соответственно, в данном документе предложены соединения Формул I-IV:



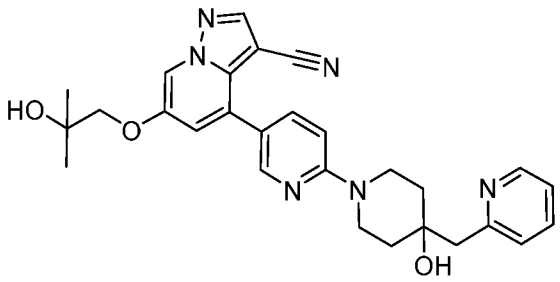
I



II



III



IV

и их фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[08] В данном документе предложена также кристаллическая форма соединения Формулы I, причем указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 4,4±0,2, 14,6±0,2 и 18,3±0,2.

[09] В данном документе предложена также кристаллическая форма соединения Формулы II, причем указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1 и характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 16,5±0,2, 18,9±0,2 и 26,0±0,2.

[010] В данном документе предложена также кристаллическая форма соединения Формулы III, причем указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 17,3±0,2, 19,2±0,2 и 23,9±0,2.

[011] В данном документе предложена также кристаллическая форма соединения Формулы IV, причем указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2 и 21,9±0,2.

[012] В данном документе предложена также твердая пероральная фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение Формул I-IV, включая его фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[013] В данном документе предложена также жидкая фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение Формул I-IV, включая его фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[014] В данном изобретении предложен также способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[015] В данном изобретении предложен также способ ингибирования клеточной пролиферации, in vitro или in vivo, включающий приведение в контакт клетки с

эффективным количеством соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или с фармацевтической композицией, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или с фармацевтической композицией, описанной в данном документе.

[016] В данном документе предложен также способ лечения RET-ассоциированного заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[017] В данном изобретении предложен способ лечения рака и/или подавления метастаза, связанного с определенным видом рака, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[018] В данном документе предложен также способ лечения рака и/или подавления метастаза, связанного с определенным видом рака, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (a) определение того, связан ли данный рак с разрегуляцией гена RET, киназы RET или с их экспрессией, или активностью, или уровнем; и (b) если установлено, что данный рак связан с разрегуляцией гена RET, киназы RET или с их экспрессией, или активностью, или уровнем, – введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[019] В данном документе предложен также способ лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающий введение субъекту, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[020] В данном документе предложен также способ лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающий: определение того, является ли рак у данного субъекта RET-ассоциированным раком; и введение субъекту, у которого подтвержден RET-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[021] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, субъекту, имеющему историю болезни, где указано, что данный субъект страдает от разрегуляции гена RET, киназы RET или их экспрессии, или активности, или уровня.

[022] В данном документе предложен также способ выбора лечения субъекта, включающий выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, для субъекта, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак.

[023] В данном документе предложен также способ выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, включающий: определение того, является ли рак у данного субъекта RET-ассоциированным раком; и выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, для субъекта, у которого подтвержден RET-ассоциированный рак.

[024] В данном документе предложен также способ выбора субъекта для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, и указанный способ включает: идентификацию субъекта, страдающего от RET-ассоциированного рака; и выбор субъекта для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[025] В данном документе предложен также способ выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, и указанный способ включает: определение того, является ли рак у данного субъекта RET-ассоциированным раком; и выбор субъекта, у которого подтвержден RET-ассоциированный рак, для лечения, включающего введение

терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[026] В данном документе предложено также применение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы для производства лекарственного средства для лечения RET-ассоциированного рака у субъекта.

[027] В данном документе предложено также соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I-IV, например, фармацевтическая композиция, полученная с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, для применения при лечении субъекта, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак.

[028] В данном документе предложен также способ ингибирования активности киназы RET в клетке млекопитающего, включающий приведение в контакт клетки млекопитающего с соединением Формулы I-VI или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой.

[029] В данном документе предложен также способ лечения синдрома раздраженного кишечника у субъекта, включающий введение субъекту, у которого идентифицирован или диагностирован синдром раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[030] В данном документе предложен также способ облегчения боли, связанной с синдромом раздраженного кишечника, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, у которого идентифицирован или диагностирован синдром раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[031] В данном изобретении предложен также способ обеспечения поддерживающей терапии у онкологического пациента, включая предотвращение или минимизацию желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея, связанных с лечением, включая химиотерапевтическое лечение, и указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или

его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[032] В данном документе предложен также способ подавления метастаза (например, метастаза в головной мозг) рака у субъекта, нуждающегося в этом, и указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I-IV, например, фармацевтическую композицию, полученную с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, используют в комбинации с другим химиотерапевтическим агентом.

[033] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) – определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, использованным на стадии (a); и (c) введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом указанному субъекту, если субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, использованным на стадии (a); или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, использованного на стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, использованным на стадии (a).

[034] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) – определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, использованным на стадии (a); (c) введение субъекту второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у указанного субъекта есть раковая, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, использованным на стадии (a); или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, использованного на стадии (a), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору

RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, использованным на стадии (a); при этом указанная мутация представляет собой замену в аминокислотном положении 804, например, V804M, V804L или V804E.

[035] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; и (b) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; или (c) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту.

[036] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; и (b) введение субъекту второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, котоырй ранее вводили субъекту; или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту.

[037] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий: (a) введение одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, в течение определенного периода времени; (b) после (a) – определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соль, аморфной или полиморфной формой, или фармацевтической композицией, содержащей

соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композицией, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, использованной на стадии (a); и (c) введение второго ингибитора RET или второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого есть раковая клетка, имеющая одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или фармацевтической композицией, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композицией, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, использованной на стадии (a); или (d) введение дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, использованной на стадии (a), субъекту, у которого есть раковая клетка, которая не имеет мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соль, аморфной или полиморфной формой, или фармацевтической композицией, содержащей соединение Формулы I-IV, например, фармацевтической композицией, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, использованной на стадии (a).

[038] В данном документе предложен также способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, которую ранее вводили субъекту; (b) введение второго ингибитора RET или второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого есть раковая клетка, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, которую ранее вводили субъекту; или (c) введение дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, которую ранее вводили субъекту, у которого есть раковая клетка, которая не имеет мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, которую ранее вводили субъекту.

[039] В данном документе предложена также фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, RET-ассоциированного рака, такого как RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET) у пациента, нуждающегося в этом, которая содержит (a) соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму или фармацевтическую композицию, полученную с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, (b) дополнительный терапевтический агент и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, причем соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент составляют в форме отдельных композиций или лекарственных форм для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными для лечения рака. Также в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию. В данном документе предложено также применение такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака. В данном документе предложен также промышленный пакет или продукт, содержащий такую комбинацию в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

[040] В данном изобретении предложен также способ реверсирования или предотвращения приобретенной резистентности к противораковому препарату, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, пациенту, имеющему риск развития или имеющему приобретенную резистентность к противораковому препарату. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят дозу противоракового лекарственного средства (например, введение пациенту осуществляют по существу в то же время, что и введение дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацетической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы).

[041] В данном изобретении предложен также способ отсрочки и/или предотвращения развития у индивидуума резистентности рака к противораковому препарату, включающий введение указанному индивидууму эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, до, во время или после введения эффективного количества противоракового препарата.

[042] В данном документе предложен также способ лечения индивидуума, страдающего от рака, у которого повышена вероятность развития резистентности к противораковому препарату, который включает введение указанному индивидууму (a) эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически

приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, до, во время или после введения (b) эффективного количества противоракового препарата.

[043] В данном изобретении предложены также способы лечения индивидуума, страдающего от RET-ассоциированного рака, у которого есть одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая повышает устойчивость рака к первому ингибитору RET (например, одна или более аминокислотных замен в киназном домене (например, аминокислотные положения 700 – 1012 в белке RET дикого типа), в аминокислоте-привратнике (например, аминокислотное положение 804 в белке RET дикого типа), в P-петле (например, аминокислотные положения 730 – 737 в белке RET дикого типа), в остатке X-DFG (например, аминокислотное положение 891 в белке RET дикого типа), в аминокислотах фронта растворителя АТФ щели (например, аминокислотные положения 806 – 811 в белке RET дикого типа), в петле активации (например, аминокислотные положения 891-916 в белке RET дикого типа), в C-спирали и в петле, предшествующей C-спирали (например, аминокислотные положения 768 – 788 в белке RET дикого типа), и/или в АТФ-связывающем сайте (например, аминокислотные положения 730 – 733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881 и 892 в белке RET дикого типа) (например, замена в аминокислотном положении 804, например, V804M, V804L или V804E, или замена в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D, и/или одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4), которые включают введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, полученной с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, до , во время или после введения другого противоракового препарата (например, второго ингибитора киназы RET). См. также J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res., том 44, № D1, сс. D365-D371, 2016; и O. P. J. Van Linden, A. J. Kooistra, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space," J. Med. Chem., том 57, № 2, сс. 249-277, 2014, которые обе включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах реализации белок RET дикого типа представляет собой иллюстративный белок RET дикого типа, описанный в настоящем документе.

[044] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в той области техники, к которой относится данное изобретение. Способы и материалы описаны в данном документе в контексте применения по данному изобретению; можно использовать также другие пригодные способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, патентные заявки, патенты, последовательности, номера доступа в базах данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В случае противоречий следует руководствоваться данным описанием, включая определения.

[045] Другие признаки и преимущества данного изобретения станут понятны из следующего подробного описания и графических материалов, а также из формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[046] **Фиг. 1A-1E** представляют собой графики растворимости соединения Формулы I (свободного основания) в различных системах растворителей. **Фиг. 1A** представляет собой график растворимости в ДХМ/EtOH. **Фиг. 1B** представляет собой график растворимости в ДМСО/EtOH. **Фиг. 1C** представляет собой график растворимости в ДМСО/H_2O. **Фиг. 1D** представляет собой график растворимости в ТГФ/EtOH. **Фиг. 1E** представляет собой график растворимости в ТГФ/H_2O.

[047] **Фиг. 2A-2G** представляют собой дифрактограммы свободного основания соединения Формулы I. **Фиг. 2A** представляет собой диаграмму рентгеновской порошковой дифракции Формы A соединения Формулы I (свободного основания). **Фиг. 2B** представляет собой наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции свободного основания из разных партий до и после анализа ДСП. **Фиг. 2C** представляет собой кривую дифференциальной калориметрии свободного основания. **Фиг. 2D** представляет собой изотермическую (25 °C) кривую динамической сорбции паров свободного основания. **Фиг. 2E** представляет собой кривую термогравиметрического анализа свободного основания. **Фиг. 2F** представляет собой ИК спектр с преобразованием Фурье свободного основания. **Фиг. 2G** представляет собой спектр ^{1}H ЯМР свободного основания в ДМСО-d^6.

[048] На **Фиг. 3** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли малеиновой кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[049] На **Фиг. 4** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли уксусной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[050] На **Фиг. 5** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли D-яблочной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[051] На **Фиг. 6** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли бензойной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[052] На **Фиг. 7** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли L-винной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[053] На **Фиг. 8** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли лимонной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[054] На **Фиг. 9** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли пропионовой кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[055] На **Фиг. 10** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли D-винной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[056] На **Фиг. 11** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли L-яблочной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[057] На **Фиг. 12** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли серной кислоты соединения Формулы I, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[058] На **Фиг. 13** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли хлористоводородной кислоты соединения Формулы I, полученной в масштабе около 0,2 г.

[059] На **Фиг. 14** представлена кривая дифференциальной сканирующей калориметрии соли бромистоводородной кислоты соединения Формулы I, полученной в масштабе около 0,2 г.

[060] **Фиг. 15** представляют собой кривые дифференциальной сканирующей калориметрии соли хлористоводородной кислоты соединения Формулы I, полученной в процессе оптимизации. **Фиг. 15A** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии соли хлористоводородной кислоты (полученной с применением DMA в качестве растворителя). **Фиг. 15B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии соли хлористоводородной кислоты (полученной с применением смеси ДХМ/EtOH в качестве растворителя).

[061] **Фиг. 16A-16F** представляет собой кривую соли хлористоводородной кислоты соединения Формулы I, полученной в масштабе 2 г. **Фиг. 16A** представляют собой кривую соли хлористоводородной кислоты (полученной с применением DMA в качестве растворителя). **Фиг. 16B** представляет собой кривую изотермической (25 °C) динамической сорбции паров соли хлористоводородной кислоты (полученной с применением DMA в качестве растворителя). **Фиг. 16C** представляет собой кривую термогравиметрического анализа соли хлористоводородной кислоты (полученной с применением DMA в качестве растворителя). **Фиг. 16D** представляет собой наложение диаграммы дифференциальной сканирующей калориметрии и диаграммы термогравиметрического анализа соли хлористоводородной кислоты (полученной с применением смеси ДХМ/EtOH в качестве растворителя). **Фиг. 16E** представляет собой наложение диаграмм рентгеновской порошковой дифракции соли хлористоводородной кислоты, полученной с применением DMA или смеси ДХМ/EtOH в качестве растворителя в различных масштабах, до и после ДСП. **Фиг. 16F** представляет собой спектр ^{1}H ЯМР соли хлористоводородной кислоты в ДМСО-d^6.

[062] **Фиг. 17A-17C** представляют собой диаграммы соли бромистоводородной кислоты соединения Формулы I, полученной в масштабе 2 г. **Фиг. 17A** представляет собой наложение диаграммы дифференциальной сканирующей калориметрии и диаграммы термогравиметрического анализа соли бромистоводородной кислоты. **Фиг. 17B** представляет собой дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции соли бромистоводородной кислоты. **Фиг. 17C** представляет собой ИК спектр с

преобразованием Фурье соли бромистоводородной кислоты. **Фиг. 17D** представляет собой ^{1}H ЯМР спектр соли бромистоводородной кислоты в ДМСО-d^6.

[063] **Фиг. 18A-18H** представляют собой диаграммы солей L- и D-яблочной кислоты соединения Формулы I. **Фиг. 18A** представляет собой наложение кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа соли L-яблочной кислоты. **Фиг. 18B** представляет собой наложение кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа соли D-яблочной кислоты. **Фиг. 18C** представляет собой диаграмму изотермической (25 °C) динамической сорбции паров L-яблочнокислой соли. **Фиг. 18D** представляет собой диаграмму изотермической (25 °C) динамической сорбции паров D-яблочнокислой соли. **Фиг. 18E** представляет собой наложение диаграмм рентгеновской порошковой дифракции солей L- и D-яблочной кислоты. **Фиг. 18F** представляет собой наложение ИК спектров с преобразованием Фурье солей L- и D-яблочной кислоты. **Фиг. 18G** представляет собой ^{1}H ЯМР спектр соли яблочной кислоты в ДМСО-d^6. **Фиг. 18H** представляет собой ^{1}H ЯМР спектр соли яблочной кислоты в ДМСО-d^6. **Фиг. 18I-M** представляют собой кривые двух партий соли L-яблочной кислоты соединения Формулы I. **Фиг. 18I** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии соли L-яблочной кислоты (партия A). **Фиг. 18J** представляет собой кривую термогравиметрического анализа соли L-яблочной кислоты (партия A). **Фиг. 18K** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии соли L-яблочной кислоты (партия B). **Фиг. 18L** представляет собой кривую термогравиметрического анализа соли L-яблочной кислоты (партия B). **Фиг. 18M** представляет собой наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции солей L-яблочной кислоты (партии A и партии B) и свободного основания соединения Формулы I.

[064] **Фиг. 19A-19F** представляют собой дифрактограммы полиморфной Формы 1 соединения Формулы II. **Фиг. 19A** представляет собой дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции полностью высушенной Формы 1. **Фиг. 19B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии Формы 1. **Фиг. 19C** представляет собой кривую термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 1. **Фиг. 19D** представляет собой изотерму гравиметрической сорбции паров Формы 1. **Фиг. 19E** представляет собой кривую кинетической гравиметрической сорбции паров Формы 1. **Фиг. 19F** представляет собой спектр ^{1}H ЯМР Формы 1 в d_6-ДМСО.

[065] **Фиг. 20A-20E** представляют собой диаграммы полиморфной Формы 2 соединения Формулы II. **Фиг. 20A** иллюстрирует дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции Формы 2 (суспензии в малом масштабе, суспензии в большом масштабе и полностью высушенной). **Фиг. 20B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии Формы 2. **Фиг. 20C** представляет собой кривую термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 2. **Фиг. 20D** представляет собой изотерму гравиметрической сорбции паров Формы 2. **Фиг. 20E** представляет собой кривую кинетической гравиметрической сорбции паров Формы 2.

[066] **Фиг. 21A-21F** представляют собой диаграммы полиморфной Формы 7 соединения Формулы II. **Фиг. 21A** иллюстрирует дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции Формы 7 (суспензии в малом масштабе, суспензии в большом масштабе и полностью высушенной). **Фиг. 21B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии Формы 7. **Фиг. 21C** представляет собой кривую термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 7.

Фиг. 21D представляет собой изотерму гравиметрической сорбции паров Формы 7. **Фиг. 21E** представляет собой кривую кинетической гравиметрической сорбции паров Формы 7. **Фиг. 21F** представляет собой ^{1}H ЯМР спектр Формы 7 в d_6-ДМСО.

[067] **Фиг. 22A-22F** представляют собой диаграммы полиморфной Формы 8 соединения Формулы II. **Фиг. 22A** иллюстрирует дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции Формы 8 (суспензии в малом масштабе, суспензии в большом масштабе и полностью высушенной). **Фиг. 22B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии Формы 8. **Фиг. 22C** представляет собой кривую термогравиметрического/дифференциального термического анализа Формы 8. **Фиг. 22D** представляет собой изотерму гравиметрической сорбции паров Формы 8. **Фиг. 22E** представляет собой кривую кинетической гравиметрической сорбции паров Формы 8. **Фиг. 22F** представляет собой ^{1}H ЯМР спектр Формы 8 в d_6-ДМСО.

[068] **Фиг. 23A-23F** представляют собой диаграммы фосфатной соли соединения Формулы II. **Фиг. 23A** представляет собой дифрактоограмму рентгеновской порошковой дифракции полностью высушенной фосфатной соли. **Фиг. 23B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии фосфатной соли. **Фиг. 23C** представляет собой кривую термогравиметрического/дифференциального термического анализа фосфатной соли. **Фиг. 23D** представляет собой изотерму гравиметрической сорбции паров фосфатной соли. **Фиг. 23E** представляет собой кривую кинетической гравиметрической сорбции паров фосфатной соли. **Фиг. 23F** представляет собой спектр ^{1}H ЯМР Формы 1 в d_6-ДМСО.

[069] **Фиг. 24A-24B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с хлористоводородной кислотой. **Фиг. 24A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 24B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[070] **Фиг. 25A-25B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с серной кислотой. **Фиг. 25A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 25B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[071] **Фиг. 26A-26B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с п-толуолсульфоновой кислотой. **Фиг. 26A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 26B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[072] **Фиг. 27A-27B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с метансульфоновой кислотой. **Фиг. 27A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 27B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[073] **Фиг. 28A-28B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с нафталин-2-сульфоновой кислотой. **Фиг. 28A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 28B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[074] **Фиг. 29A-29B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с бензолсульфоновой кислотой. **Фиг. 29A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 29B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[075] **Фиг. 30A-30B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с щавелевой кислотой. **Фиг. 30A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 30B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[076] **Фиг. 31A-31B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой. **Фиг. 31A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 31B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[077] **Фиг. 32A-32B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с L-аспарагиновой кислотой. **Фиг. 32A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 32B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном

растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[078] **Фиг. 33A-33B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с малеиновой кислотой. **Фиг. 33A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 33B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[079] **Фиг. 34A-34B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с фосфорной кислотой. **Фиг. 34A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 34B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[080] **Фиг. 35A-35B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с этансульфоновой кислотой. **Фиг. 35A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 35B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[081] **Фиг. 36A-36B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с L-глутаминовой кислотой. **Фиг. 36A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 36B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[082] **Фиг. 37A-37B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с L-винной кислотой. **Фиг. 37A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 37B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[083] **Фиг. 38A-38B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с фумаровой кислотой. **Фиг. 38A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном

растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 38B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[084] **Фиг. 39A-39B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с лимонной кислотой. **Фиг. 39A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 39B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[085] **Фиг. 40A-40B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с D-глюкуроновой кислотой. **Фиг. 40A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 40B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[086] **Фиг. 41A-41B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с L-яблочной кислотой. **Фиг. 41A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 41B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[087] **Фиг. 42A-42B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с гиппуровой кислотой. **Фиг. 42A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 42B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[088] **Фиг. 43A-43B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с D-глюконовой кислотой. **Фиг. 43A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 43B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[089] **Фиг. 44A-44B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с L-молочной кислотой. **Фиг. 44A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 44B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[090] **Фиг. 45A-45B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с L-аскорбиновой кислотой. **Фиг. 45A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 45B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[091] **Фиг. 46A-46B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с бензойной кислотой. **Фиг. 46A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 46B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[092] **Фиг. 47A-47B** представляют собой дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции после скрининга солей соединения Формулы II с янтарной кислотой. **Фиг. 47A** иллюстрирует диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после обработки образцов в температурных циклах от комнатной температуры до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов (после повторения циклов). На **Фиг. 47B** представлены диаграммы соединения Формулы II в каждом испытанном растворителе после выдерживания образцов в течение ночи в печи при 40 °C и относительной влажности 75% (после достижения стабильности).

[093] На **Фиг. 48** представлены кривые термогравиметрического/дифференциального термического анализа сульфатной соли соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[094] На **Фиг. 49** представлены кривые термогравиметрического/дифференциального термического анализа тозилатной соли соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[095] На **Фиг. 50** представлены кривые термогравиметрического/дифференциального термического анализа нафталин-2-сульфонатной соли соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[096] На **Фиг. 51** представлены кривые термогравиметрического/дифференциального термического анализа оксалатной соли (1,4-диоксан/10% воды) соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[097] На **Фиг. 52** представлены кривые термогравиметрического/дифференциального термического анализа оксалатной соли (выпаривание) соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[098] На **Фиг. 53** представлена кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа фосфатной соли (ацетон/10% воды) соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[099] На **Фиг. 54** представлена кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа фосфатной соли (IPA/10% воды) соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[0100] На **Фиг. 55** представлена кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа тартратной соли соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[0101] На **Фиг. 56** представлена кривая термогравиметрического/дифференциального термического анализа фумаратной соли соединения Формулы II, идентифицированной в первоначальном скрининге солей.

[0102] На **Фиг. 57** представлены дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции твердых веществ, полученных из растворителей, испытанных в скрининге растворимости в растворителях Формы I Формулы II.

[0103] **Фиг. 58A-58D** демонстрируют дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции соединения Формулы II после экспериментов с циклическим изменением температуры в различных растворителях и после выдерживания при 40 °C и ОВ 75% в течение ночи.

[0104] На **Фиг. 59** представлены дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции соединения Формулы II после экспериментов выпаривания с применением различных растворителей.

[0105] На **Фиг. 60** представлены дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции соединения Формулы II после экспериментов резкого охлаждения с применением различных растворителей.

[0106] На **Фиг. 61** представлены дифрактограммы рентгеновской порошковой дифракции соединения Формулы II после экспериментов с антирастворителем с применением различных растворителей.

[0107] **Фиг. 62A-62F** представляют собой диаграммы соединения Формулы II. **Фиг. 62A** представляет собой дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции соединения Формулы II. **Фиг. 62B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии соединения Формулы II. **Фиг. 62C** представляет собой кривую термогравиметрического/дифференциального термического анализа соединения Формулы II. **Фиг. 62D** представляет собой изотерму динамической сорбции паров соединения Формулы II. **Фиг. 62E** представляет собой кривую кинетической динамической сорбции паров соединения Формулы II. **Фиг. 62F** представляет собой спектр ^{1}H ЯМР соединения Формулы II в d_6-ДМСО.

[0108] **Фиг. 63A-63B** представляют собой диаграммы полиморфной Формы A соединения Формулы III. **Фиг. 63A** представляет собой дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции полиморфной Формы A соединения Формулы III. **Фиг. 63B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии полиморфной Формы A соединения Формулы III.

[0109] **Фиг. 64A-64B** представляют собой диаграммы полиморфной Формы A соединения Формулы IV. **Фиг. 64A** представляет собой дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции полиморфной Формы A соединения Формулы IV. **Фиг. 64B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии полиморфной Формы A соединения Формулы IV.

[0110] **Фиг. 65A-64B** представляют собой диаграммы полиморфной Формы B соединения Формулы IV. **Фиг. 65A** представляет собой дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции полиморфной Формы B соединения Формулы IV. **Фиг. 65B** представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии полиморфной Формы B соединения Формулы IV.

[0111] **Фиг. 66** представляет собой наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции полиморфов A и B соединения Формулы IV.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0112] 1. Определения

[0113] Термин «полиморф» в данном контексте относится к кристаллам одного соединения, имеющим различные физические свойства, что обусловлено порядком расположения молекул в кристаллической решетке. Различные полиморфы одного соединения отличаются друг от друга одним или более химическими, физическими, механическими, электрическими, термодинамическими и/или биологическими свойствами. Различия физических свойств, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость, плотность (важный параметр при составлении композиции и изготовлении продукта), скорость растворения (важный фактор для определения биодоступности), растворимость, температура плавления, химическая стабильность, физическая стабильность, сыпучесть порошка, сорбция воды, слеживание и морфология частиц. Различия в стабильности могут приводить к изменениям химической активности (например, к дифференциальному окислению, так что лекарственная форма одного полиморфа обесцвечивается быстрее, чем лекарственная форма другого полиморфа) или к механическим изменениям (например, к кристаллическим изменениям при хранении, поскольку кинетически предпочтительный полиморф превращается в термодинамически более устойчивый полиморф), или к изменению обоих этих свойств (например, один полиморф является более гигроскопичным, чем другой). Вследствие различий растворимости/растворения, некоторые изменения влияют на эффективность и/или токсичность. Кроме того, физические свойства кристалла могут быть важны для переработки; например, один полиморф может быть более склонен к образованию сольватов или может труднее поддаваться фильтрации и вымыванию свободных примесей (т.е. форма и распределение частиц по размеру для одного полиморфа могут отличаться от формы и распределения частиц по размеру другого полиморфа). «Полиморф» в данном контексте

не включает аморфные формы соединения. В данном контексте «аморфный» относится к некристаллической форме соединения, которая может быть твердой формой соединения или солюбилизированной формой соединения. Например, «аморфный» относится к соединению (например, к твердой форме соединения) без регулярно повторяющегося порядка молекул или внешних граней.

[0114] Термин «безводный» в данном контексте относится к кристаллической форме соединения Формулы I-IV, которая содержит 1% или менее воды по массе. Например, 0,5% или менее, 0,25% или менее, или 0,1% или менее воды по массе.

[0115] Термин «сольват» в данном контексте относится к кристаллической форме соединения Формулы I-IV, такой как полиморфная форма соединения, в которой кристаллическая решетка содержит один или более растворителей кристаллизации.

[0116] Термин «гидрат» или «гидратированная полиморфная форма» относится к кристаллической форме соединения Формулы I-IV, такой как полиморфная форма соединения, в которой кристаллическая решетка содержит воду. Если не указано иное, термин «гидрат» в данном контексте относится к «стехиометрическому гидрату». Стехиометрический гидрат содержит молекулы воды в качестве неотъемлемой части кристаллической решетки, причем удаление молекул воды приводит к нестабильности кристаллической решетки. Для сравнения, нестехиометрический гидрат содержит воду, но изменение содержания воды не вызывает существенного изменения кристаллической структуры. При высушивании нестехиометрических гидратов может быть удалена существенная часть воды без значительного нарушения кристаллической структуры, и кристаллы можно затем регидратировать с получением исходной нестехиометрической гидратированной кристаллической формы. В отличие от стехиометрических гидратов, дегидратация и регидратация нестехиометрических гидратов не сопровождается фазовым переходом и, следовательно, все состояния гидратации нестехиометрического гидрата представляют одну и ту же кристаллическую форму.

[0117] «Чистота» в отношении композиции, содержащей полиморф соединения Формулы I-IV, относится к проценту одной конкретной полиморфной формы относительно другой полиморфной формы или аморфной формы соединения Формулы I-IV в упоминаемой композиции. Например, композиция, содержащая полиморфную Форму 1, имеющая чистоту 90%, содержит 90 массовых частей Формы 1 и 10 массовых частей других полиморфных и/или аморфных форм соединения Формулы I-IV.

[0118] В данном контексте соединение или композиция «по существу не содержит» один или более других компонентов, если указанное соединение или композиция не содержит существенное количество таких других компонентов. Например, композиция может содержать менее 5%, 4%, 3%, 2% или 1% по массе других компонентов. Такие компоненты могут включать исходные вещества, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникать при получении и/или выделении соединений и композиций, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах реализации полиморфная форма, предложенная в данном документе, по существу не содержит другие полиморфные формы. В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы I-IV «по существу не содержит» другие полиморфы, если данный конкретный полиморф составляет по меньшей мере 95% по массе присутствующего соединения Формулы I-IV. В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы I-IV «по существу не содержит» другие полиморфы, если данный конкретный полиморф составляет по меньшей мере около 97%, около 98%, около 99%

или около 99,5% по массе присутствующего соединения Формулы I-IV. В некоторых вариантах реализации конкретный полиморф соединения Формулы I-IV «по существу» не содержит воду, если количество воды составляет не более около 2%, около 1% или около 0,5% по массе полиморфа.

[0119] В данном контексте «по существу чистая» в отношении полиморфной формы соединения Формулы I-IV означает образец полиморфной формы соединения, имеющий чистоту более 90%, включая более 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% и 99%, а также включая ровно или около 100% соединения относительно массы соединения. Остальной материал содержит другую форму(ы) соединения и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие при его получении. Например, полиморфную форму соединения Формулы I-IV можно считать по существу чистой, если она имеет чистоту более 90% полиморфной формы соединения Формулы I-IV, измеренную таким способом, который в настоящее время известен и, в целом, принят в данной области техники, а остальные менее 10% материала содержат другую форму(ы) соединения Формулы I-IV и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси. Присутствие реакционных примесей и/или технологических примесей можно определять аналитическими технологиями, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия или инфракрасная спектроскопия.

[0120] Термин «около» перед значением ДСК, ТГА, ТГ или ДТА, которое записано в градусах Цельсия, означает допустимое отклонение ±5 °C.

[0121] Для более краткого описания, некоторые количественные выражения в данном контексте указаны в виде диапазона от около количества X до около количества Y. Следует понимать, что при указании диапазона данный диапазон не ограничен указанной верхней и нижней границами, а включает полный диапазон от около количества X до около количества Y, или любой диапазон между ними.

[0122] «Комнатная температура» или «комн. т-ра» относится к температуре окружающей среды в обычно лаборатории, которая обычно составляет около 25 °C.

[0123] В данном контексте термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматов и люди. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации субъект испытывает и/или демонстрирует по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предупреждению. В некоторых вариантах реализации у субъекта идентифицирован или диагностирован рак с разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (RET-ассоциированный рак) (например, по результатам определения с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая является позитивной к разрегуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, по результатам определения с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля). Субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая является позитивной к разрегуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, позитивность которой установлена с применением

анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA). Субъект может быть субъектом, у которого опухоли характеризуются разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, если опухоль признана таковой с применением набора или анализа, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах реализации субъект предрасположен к RET-ассоциированному раку. В некоторых вариантах реализации субъект имеет историю болезни, где указано, что данный субъект страдает от опухоли, характеризующейся разрегуляцией гена RET, белка RET, или их экспрессии, или активности, или уровня (и необязательно историю болезни, где указано, что данного субъекта необходимо лечить любыми композициями, предложенными в данном документе). В некоторых вариантах реализации пациентом является педиатрический пациент.

[0124] Термин «педиатрический пациент» в данном контексте относится к пациенту младше 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» можно дополнительно классифицировать на различные подгруппы, включая: новорожденные (от рождения до первого месяца жизни); младенцы (от 1 месяца до двух лет); дети (от двух лет до 12 лет); и подростки (от 12 лет до 21 года (но не включая двадцать второй день рождения)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, *Textbook of Pediatrics*, 15e изд., Филадельфия: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, *et al.*, *Rudolph's Pediatrics*, 21e изд., Нью-Йорк: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR, *Pediatric Medicine*, 2e изд., Балтимор: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах реализации возраств педиатрического пациента составляет от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее двух лет, от двух лет до менее 12 лет, или от 12 лет до 21 года (но не включая двадцать второй день рождения). В некоторых вариантах реализации возраст педиатрического пациента составляет от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее 1 года, от одно месяца до менее четырех месяцев, от трех месяцев до менее семи месяцев, от шести месяцев до менее 1 года, от 1 года до менее 2 лет, от 2 лет до менее 3 лет, от 2 лет до менее семи лет, от 3 лет до менее 5 лет, от 5 лет до менее 10 лет, от 6 лет до менее 13 лет, от 10 лет до менее 15 лет или от 15 лет до менее 22 лет.

[0125] В данном контексте термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Преимущественные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, полное или частичное облегчение симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или патологическим состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или ослабление болезненного состояния (например, одного или более симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), явные или не явные. «Лечение» также может означать продление продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни без лечения.

[0126] Термин «вводить» или «введение» относится к способу введения дозы соединения или фармацевтической композиции позвоночному или беспозвоночному животному, включая млекопитающих, птиц, рыб или земноводных. Предпочтительный способ введения может варьироваться в зависимости от различных факторов, например, компонентов фармацевтической композиции, очага заболевания и тяжести заболевания.

[0127] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, сорастворители, комплексообразующие агенты, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты для замедления абсорбции и т.п., которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев несовместимости обычной среды или агента с активным ингредиентом, предусмотрено их применение в терапевтических композициях по данному изобретению. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть введены в состав композиций. Кроме того, можно применять различные вспомогательные вещества, обычно используемые в данной области техники. Эти и другие подобные соединения описаны в литературных источниках, например, в публикации Merck Index, Merck & Company, Рауэй, штат Нью-Джерси. Вопросы включения различных компонентов в фармацевтические композиции рассмотрены, например, в публикации Gilman *et al.* (ред.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e изд., The McGraw-Hill Companies.

[0128] «Терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» соединения, предложенного в данном документе, представляет собой такое количество, которое эффективно для достижения требуемого эффекта, и может варьироваться в соответствии с природой и тяжестью болезненного состояния и эффективностью соединения. Терапевтический эффект представляет собой облегчение до некоторой степени одного или более симптомов заболевания и может включать исцеление заболевания. «Исцеление» означает устранение симптомов активного заболевания. Однако некоторый долгосрочный или постоянный эффект заболевания может существовать даже после достижения исцеления (например, при обширном повреждении тканей).

[0129] Термин «RET-ассоциированное заболевание или расстройство» в данном контексте относится к заболеваниям или расстройствам, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена RET, киназы RET (также называемой в данном контексте киназным белком RET или киназой RET) или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них (например, одного или более) (например, любым типом разрегуляции гена RET, киназы RET, домена киназы RET или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них, как описано в данном документе). Неограничивающие примеры RET-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, рак и желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника (IBS).

[0130] Термин «RET-ассоциированный рак» в данном контексте относится к раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена RET, киназы RET (также называемой в данном контексте киназным белком RET или киназой RET), или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них. Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака описаны в данном документе.

[0131] Выражение «разрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, транслокации гена RET, которая приводит к экспрессии гибридного белка, делеции в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET, который содержит делецию по меньшей мере одной акинокислоты, по сравнению с белком RET дикого типа, или мутацию в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RETс одной или более точечными мутациями,

или альтернативной сплайс-версии мРНК RET, образующей белок RET, что приводит к делеции по меньшей мере одной аминокислоты в белке RET по сравнению с белком RET дикого типа) или к амплификации гена RET, которая приводит к сверхэкспрессии белка RET или аутокринной активности вследствие сверхэкспрессии гена RET в клетке, что приводит к патогенному повышению активности киназного домена белка RET (например, конститутивно активного киназного домена белка RET) в клетке. В качестве другого примера, разрегуляция гена RET, белка RET или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует белок RET, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RET, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть RET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не RET). В некоторых примерах разрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности может быть результатом генной транслокации одного гена RET с другим не-RET геном. Неограничивающие примеры гибридных белков описаны в таблице 1. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET описаны в таблице 2. Дополнительные примеры мутаций белка киназы RET (например, точечных мутаций) представляют собой мутации резистентности к ингибитору RET. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибитору RET описаны в таблицах 3 и 4.

[0132] Термин «дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген RET или мРНК RET) или белок (например, белок RET), которые встречаются у субъекта, не страдающего от RET-ассоциированного заболевания, например, RET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития RET-ассоциированного заболевания и/или не предрасположенного к RET-ассоциированному заболеванию), или которые встречаются в клетке или ткани, полученной от субъекта, не страдающего от RET-ассоциированного заболевания, например, RET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития RET-ассоциированного заболевания и/или не предрасположенного к RET-ассоциированному заболеванию).

[0133] Термин «орган государственного регулирования и контроля» относится к государственному органу, дающему разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером органа государственного регулирования и контроля является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

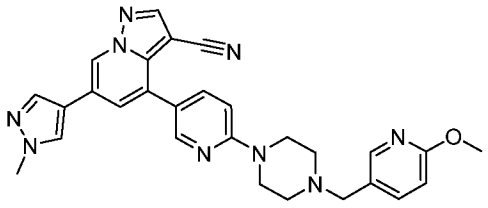
[0134] 2. Полиморфы и фармацевтически приемлемые соли

[0135] Данное изобретение относится к соединениям Формулы I-IV и их фармацевтически приемлемым солям, которые демонстрируют реаранжированное во время трансфекции ингибирование киназы (RET). В частности, в данном документе предложены новые кристаллические формы 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (Формула I); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила (Формула II); 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-

4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (Формула III); и 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (Формула IV) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, способы получения указанных соединений и применение указанных соединений в терапии. Более конкретно, данное изобретение относится к новым кристаллическим формам Формул I-IV и их фармацевтически приемлемых солей, которые пригодны для лечения и предупреждения заболеваний, которые можно лечить ингибитором киназы RET, включая RET-ассоциированные заболевания и расстройства.

[0136] Формула I

[0137] В данном документе предложено соединение Формулы I:



I

включая его фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[0138] Соединение Формулы I, предложенное в данном документе, может быть получено способами, известными и понятными для специалистов в данной области техники. Например, можно использовать синтетические способы, такие как описаны в публикации США № 2017/0096425, и указанная заявка в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

[0139] В данном документе предложены полиморфные формы соединения Формулы I. Указанные формы включают, например, свободные основания, сольваты, гидраты, соли и несольватированные формы соединения Формулы I, включая, например, полиморфную Форму A. В некоторых вариантах реализации полиморфная форма соединения Формулы I является фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой хлоридную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой бромидную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой L-малатную соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой D-малатную соль.

[0140] *Форма A*

[0141] Один такой полиморф представляет собой полиморф, известный как Форма A. Форма A представляет собой полиморфную форму соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации Форма A имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, которая имеет по меньшей мере пики при значениях °2θ 4,4±0,2, 14,6±0,2 и

18,3±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 4,4±0,2, 13,5±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2 и 18,8±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 4,4±0,2, 13,5±0,2, 14,6±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 21,0±0,2 и 24,6±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 4,4±0,2, 13,5±0,2, 14,6±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 21,0±0,2 и 24,6±0,2, 22,5±0,2, 24,6±0,2 и 27,7±0,2.

[0142] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму А. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы I. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы I. Например, композиция может содержать менее чем около 15% аморфной формы.

[0143] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма А, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 185-195 °С, например, около 192,8 °С, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма А, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 220-230 °С, например, около 226,7 °С, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой.

[0144] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма А, которая демонстрирует потерю массы около 1,1% с начала нагревания до около 238 °С, измеренную с помощью ТГА.

[0145] В данном документе предложены способы получения полиморфной Формы А. В некоторых вариантах реализации полиморфную форму А соединения Формулы I получают посредством приведения в контакт 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила тетрагидрохлорида, триацетоксиборгидрида натрия и триэтиламина в полярном апротонном растворителе. В некоторых вариантах реализации полярный апротонный растворитель представляет собой ДМСО. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает нагревание суспензии, содержащей 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1 -ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1 ,5-а]пиридин-3-карбонитрила тетрагидрохлорид, триацетоксиборгидрид натрия, триметиламин и ДМСО, до около 30 °С. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает нагревание суспензии в течение от около 10 часов до около 15 часов, например, около 13 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает охлаждение суспензии до около 19 °С после около 13 часов нагревания до около 30 °С. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает добавление воды к суспензии. Например, предложенный способ

может дополнительно включать добавление к суспензии 2 объемов воды. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание композиции, содержащей указанную суспензию и воду. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание композиции, содержащей указанную суспензию и воду, в течение от около 1 часа до около 10 часов, например, около 3,5 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выделение твердого вещества фильтрованием. В некоторых вариантах реализации твердое вещество сушат. В некоторых вариантах реализации твердое вещество сушат под вакуумом. В некоторых вариантах реализации твердое вещество сушат при около 45 °C.

[0146] *Соли Формулы I*

[0147] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Например, фармацевтически приемлемые соли соединения Формулы I могут включать, но не ограничиваются ими, хлоридные, бромидные, сульфатные, цитратные, L-тартратные, D-тартратные, ацетатные, L-малатные, D-малатные, бензоатные, пропионатные и малеатные соли. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой хлоридную соль. В некоторых вариантах реализации хлоридную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь дихлорметана и этанола. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 1:1 по объему. В некоторых вариантах реализации хлоридную соль получают в диметилацетамиде. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой бромидную соль. В некоторых вариантах реализации бромидную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь дихлорметана и этанола. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации бромидную соль получают в диметилацетамиде. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой сульфатную соль. В некоторых вариантах реализации сульфатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации сульфатную соль получают в смеси дихлорметана и этанола. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 4:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой цитратную соль. В некоторых вариантах реализации цитратную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой L-тартратную соль. В некоторых вариантах реализации L-тартратную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой D-тартратную соль. В некоторых вариантах реализации D-тартратную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой ацетатную соль. В некоторых вариантах реализации ацетатную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой L-малатную соль. В некоторых вариантах реализации L-малатную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации L-малатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации L-малатную соль получают в смеси дихлорметана и этанола. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых

вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,3:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой D-малатную соль. В некоторых вариантах реализации D-малатную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации D-малатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации D-малатную соль получают в смеси дихлорметана и этанола. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой бензоатную соль. В некоторых вариантах реализации бензоатную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой пропионатную соль. В некоторых вариантах реализации пропионатную соль получают в дихлорметане. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I представляет собой малеатную соль. В некоторых вариантах реализации малеатную соль получают в дихлорметане.

[0148] В данном документе предложена хлоридная соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации хлоридная соль имеет отношение Cl:свободное основание около 1,1:1.

[0149] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая хлоридную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы I. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы I.

[0150] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена хлоридная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 230-245 °C, например, около 241 °C или 234 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена хлоридная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует температуру плавления около 241 °C, измеренную с помощью ДСК.

[0151] В некоторых вариантах реализации хлоридная соль соединения Формулы I претерпевает потерю массы около 7,4% с начала нагревания до около 255 °C, измеренную с помощью ТГА.

[0152] В данном документе предложены способы получения хлоридной соли соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы I, в смеси дихлорметана и этанола и добавление к полученной смеси раствора хлористоводородной кислоты с получением хлоридной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 1:1 по объему. В некоторых вариантах

реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы I, в диметилацетамиде и добавление к полученной смеси раствора хлористоводородной кислоты с получением хлоридной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации хлористоводородную кислоту добавляют в водном растворе. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 46 объемов. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 50 объемов. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 75 объемов. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 0 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 0 °C до около 30 °C. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает добавление в суспензию МТБЭ. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает добавление около 125 объемов МТБЭ. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение около 3 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение около 13 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение от около 20 часов до около 40 часов, например, около 30 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает перемешивание суспензии. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выделение твердого вещества фильтрованием.

[0153] В данном документе предложена бромидная соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации бромидная соль имеет отношение Br:свободное основание около 1,1:1.

[0154] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая бромидную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы I. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы I.

[0155] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена бромидная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 235-250 °C, например, около 238 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена бромидная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 220-235 °C, например, около 225 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена бромидная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует температуру плавления около 225

°C, измеренную с помощью ДСК. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена бромидная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует температуру плавления около 238 °C, измеренную с помощью ДСК.

[0156] В некоторых вариантах реализации бромидная соль соединения Формулы I претерпевает потерю массы около 10,3% с начала нагревания до около 255 °C, измеренную с помощью ТГА.

[0157] В данном документе предложены способы получения бромидной соли соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы I, в смеси дихлорметана и этанола и добавление к полученной смеси раствора бромистоводородной кислоты с получением бромидной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы I, в диметилацетамиде и добавление к полученной смеси раствора бромистоводородной кислоты с получением бромидной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации бромистоводородную кислоту добавляют в водном растворе. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве 46 объемов. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 50 объемов. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 0 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 30 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает добавление в суспензию МТБЭ. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает добавление около 150 объемов МТБЭ. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение около 1 часа. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение около 13 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение от около 10 часов до около 30 часов, например, около 20 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выделение твердого вещества фильтрованием.

[0158] В данном документе предложена L-малатная соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации L-малатная соль имеет отношение малат:свободное основание около 0,97:1.

[0159] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая L-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около

15% по массе других форм соединения Формулы I. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы I.

[0160] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена L-малатная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 205-220 °C, например, около 208 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена L-малатная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует температуру плавления около 208 °C, измеренную с помощью ДСК.

[0161] В некоторых вариантах реализации L-малатная соль соединения Формулы I претерпевает потерю массы около 17,7% с начала нагревания до около 253 °C, измеренную с помощью ТГА.

[0162] В данном документе предложены способы получения L-малатной соли соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы I, в смеси дихлорметана и этанола и добавление к полученной смеси раствора L-яблочной кислоты с получением L-малатной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,3:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации L-яблочную кислоту добавляют в этанольном растворе. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 46 объемов. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 26 объемов. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 0 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение от около 5 часов до около 24 часов, например, около 13 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение от около 10 часов до около 30 часов, например, около 20 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает перемешивание суспензии. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выделение твердого вещества фильтрованием.

[0163] В данном документе предложена D-малатная соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации D-малатная соль имеет отношение малат:свободное основание около 0,97:1.

[0164] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая D-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы

соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы I. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы I.

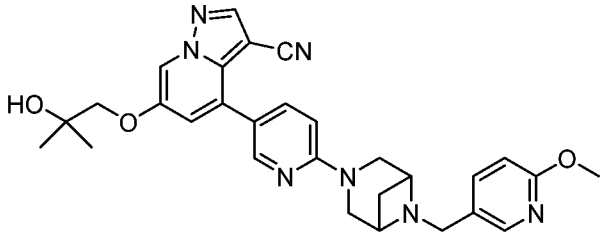
[0165] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена D-малатная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 205-215 °C, например, около 208 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена D-малатная соль соединения Формулы I, которая демонстрирует температуру плавления около 209 °C, измеренную с помощью ДСК.

[0166] В некоторых вариантах реализации D-малатная соль соединения Формулы I претерпевает потерю массы около 18,4% с начала нагревания до около 250 °C, измеренную с помощью ТГА.

[0167] В данном документе предложены способы получения D-малатной соли соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы I, в смеси дихлорметана и этанола и добавление к полученной смеси раствора D-яблочной кислоты с получением D-малатной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет около 3,6:1 по объему. В некоторых вариантах реализации соотношение дихлорметана и этанола составляет 3,3:1 по объему. В некоторых вариантах реализации D-яблочную кислоту добавляют в этанольном растворе. В некоторых вариантах реализации растворитель используют в количестве около 46 объемов. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 0 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение около 13 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает созревание суспензии в течение около 20 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выделение твердого вещества фильтрованием.

[0168] Формула II

[0169] В данном изобретении предложено соединение Формулы II:



II

включая его фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[0170] Соединение Формулы II, предложенное в данном документе, может быть получено способами, известными и понятными для специалистов в данной области техники. Например, можно использовать синтетические способы, такие как описаны в предварительных заявках на патент США с серийными номерами 62/406252; 62/447850; 62/491164; 62/554817; или 62/566093, и указанные заявки в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[0171] В данном документе предложены полиморфные формы соединения Формулы II. Указанные формы включают, например, свободные основания, сольваты, гидраты, соли и несольватированные формы соединения Формулы II, включая, например, полиморфные Формы 1, 2, 7 и 8. В некоторых вариантах реализации полиморфная форма соединения Формулы II представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой фосфатную соль.

[0172] *Форма 1*

[0173] Один такой полиморф представляет собой полиморф, известный как Форма 1. Форма 1 представляет собой безводный полиморф соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации Форма 1 имеет дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (РПД), полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 16,5±0,2, 18,9±0,2 и 26,0±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 1 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 16,5±0,2, 18,9±0,2, 23,8±0,2, 25,3±0,2 и 26,0±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 1 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 23,8±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2, 26,0±0,2 и 28,3±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 1 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 9,8±0,2, 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 23,8±0,2, 25,0±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2, 26,0±0,2 и 28,3±0,2.

[0174] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 1. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы II. Например, в некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие безводные формы соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее по массе одной или более других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее чем около 15% Формы 2, Формы 7, Формы 8 или комбинации двух или более из них.

[0175] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 1, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 185-200 °C, например, около 195 °C, измеренную с помощью дифференциальной сканирующей

калориметрии (ДСК), связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 1 демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое около 200-210 °С, например, около 207 °С. В некоторых вариантах реализации указанные эндотермы наблюдают при использовании скорости сканирования 10 °С в минуту.

[0176] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 1, которая демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое с момента его начала при около 190 °С, по результатам измерения с помощью термогравиметрического/дифференциального термического анализа (ТГ/ДТА). В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 1 претерпевает потерю массы около 0,4% до около 200 °С, например, от около 190 °С до около 200 °С. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 1 демонстрирует эндотермическое событие с момента его начала при около 204 °С. В некоторых вариантах реализации указанное эндотермическое событие сопровождается соответствующей потерей массы около 0,2%.

[0177] В данном изобретении предложены способы получения полиморфной Формы 1. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы II, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из 1,4-диоксана, 1-бутанола, 1-пропанола, ацетона, анизола, хлороформа, циклогексана, циклогексанона, дихлорметана, ДМСО, этанола, этилацетата, изопропилового спирта, метилэтилкетона, метилацетата, 2-этоксиэтанола, 2-метил-ТГФ, метилизобутилкетона (МИБК), нитрометана и ТГФ, с получением полиморфной Формы 1 в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах реализации растворитель представлен в смеси с водой, например, растворитель может представлять собой смесь воды и ацетона или воды и ацетонитрила. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 20% по массе. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 50% по массе. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °С до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации периодическое изменение температуры осуществляют в течение от около 60 часов до около 84 часов, например, около 72 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сушку остаточного твердого вещества, например, под вакуумом. В некоторых вариантах реализации сушку осуществляют при температуре от около 30 °С до около 50 °С, например, около 40 °С.

[0178] В некоторых вариантах реализации предложен способ получения полиморфа Формы 1. Предложенный способ включает обеспечение композиции, содержащей соединение Формулы II, в растворителе. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 1 может быть получена выпариванием растворителя из композиции, содержащей соединение Формулы II, с получением полиморфной Формы 1 в виде остаточного твердого вещества, причем растворитель выбран из группы, состоящей из дихлорметана, ДМСО, метилацетата, 2-этоксиэтанола, нитрометана и смеси ацетонитрила и воды (20%). В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выпаривание растворителя из композиции, содержащей соединение Формулы II, с получением смеси полиморфной Формы 1 и другой полиморфной формы в виде остаточного твердого вещества, причем растворитель выбран из группы, состоящей из

ацетона, хлороформа и ТГФ. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество представляет собой смесь Формы 1 и Формы 8.

[0179] В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 1 может быть получена охлаждением раствора, содержащего соединение Формулы II в ацетоне, до температуры около 5 °C, для осаждения полиморфной Формы 1 в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество представляет собой смесь Формы 1 и Формы 8.

[0180] В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 1 может быть получена перекристаллизацией композиции, содержащей соединение Формулы II, с получением полиморфной Формы 1, причем растворитель для перекристаллизации выбран из группы, состоящей из смеси ДМСО и воды и смеси дихлорметана и гептана.

[0181] *Форма 2*

[0182] В данном изобретении предложен также полиморф, известный как Форма 2. Форма 2 представляет собой гидратированную полиморфную форму соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации Форма 2 имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 2 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 2 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2 и 24,6±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 2 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 6,2±0,2, 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,6±0,2 и 31,2±0,2.

[0183] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 2. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее чем около 15% Формы 1, Формы 7, Формы 8 или комбинации двух или более из них.

[0184] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 2, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 190-200 °C, например, около 197,5 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 2 демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое около 200-210 °C, например, около 207,5 °C. В

некоторых вариантах реализации указанные эндотермы наблюдают при использовании скорости сканирования 10 °C в минуту.

[0185] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 2, которая демонстрирует потерю массы около 0,7% с начала нагревания до около 165 °C, измеренную с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 2 демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое с момента его начала при около 194 °C. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 2 претерпевает потерю массы около 0,2% до около 200 °C, например, от около 194 °C до около 200 °C. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 2 демонстрирует эндотермическое событие с момента его начала при около 205 °C.

[0186] В данном документе предложены способы получения полиморфной Формы 2. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы II, в смеси этанола и воды с получением полиморфной Формы 2 в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации периодическое изменение температуры осуществляют в течение от около 60 часов до около 84 часов, например, около 72 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат на фильтрационном слое.

[0187] *Форма 7*

[0188] В данном изобретении предложен полиморф, известный как Форма 7. Форма 7 представляет собой гидратированную полиморфную форму соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации Форма 7 имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 16,6±0,2, 18,0±0,2 и 19,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 7 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 16,6±0,2, 18,0±0,2, 19,3±0,2, 19,9±0,2 и 23,3±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 7 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 16,6±0,2, 17,3±0,2, 18,0±0,2, 19,0±0,2, 19,3±0,2, 19,9±0,2, 23,3±0,2 и 25,1±0,2. Например, в некоторых вариантах реализации Форма 7 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,8±0,2, 16,6±0,2, 17,3±0,2, 18,0±0,2, 19,0±0,2, 19,3±0,2, 19,91±0,2, 21,4±0,2, 23,3±0,2 и 25,1±0,2.

[0189] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 7. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах

реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее чем около 15% Формы 1, Формы 2, Формы 8 или комбинации двух или более из них.

[0190] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 7, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 145-155 °C, например, около 150 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 7 демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 190-205 °C, например, около 201 °C. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 7 демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое около 205-210 °C, например, около 207 °C. В некоторых вариантах реализации указанные эндотермы наблюдают при использовании скорости сканирования 10 °C в минуту.

[0191] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 7, которая демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое с момента его начала при около 147 °C, по результатам измерения с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 7 претерпевает потерю массы около 7% до около 150 °C, например, от около 145 °C до около 155 °C. В некоторых вариантах реализации потеря массы представляет собой потерю растворителя. В некоторых вариантах реализации потеря массы равна примерно двум эквивалентам растворителя по сравнению с количеством соединения, присутствующего в образце. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 7 демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое с момента его начала при около 196 °C. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 7 дегидратируется при нагревании с образованием полиморфной Формы 1. В некоторых вариантах реализации указанное эндотермическое событие связано с переходом, наблюдаемым в Форме 1. В некоторых вариантах реализации указанный переход связан с эндотермическим событием Формы 1, наблюдаемым с момента его начала при около 206 °C.

[0192] В данном документе предложены способы получения полиморфной Формы 7. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы II, в смеси 1,4-диоксана и воды с получением полиморфной Формы 7 в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации периодическое изменение температуры осуществляют в течение от около 60 часов до около 84 часов, например, около 72 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат на фильтрационном слое.

[0193] *Форма 8*

[0194] В данном изобретении предложен полиморф, известный как Форма 8. Форма 8 представляет собой сольватированную полиморфную форму соединения Формулы II. Полиморфная Форма 8 представляет собой полиморфную форму-сольват с изопропиловым спиртом соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации Форма 8 имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 8 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2 и 24,2±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 8 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2 и 24,6±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма 8 имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 6,2±0,2, 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,6±0,2 и 31,2±0,2.

[0195] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму 8. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее чем около 15% Формы 1, Формы 2, Формы 7 или комбинации двух или более из них.

[0196] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 8, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 165-175 °C, например, около 172 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 8 демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 185-200 °C, например, около 196 °C. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 8 демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое около 200-210 °C, например, около 206 °C. В некоторых вариантах реализации указанные эндотермы наблюдают при использовании скорости сканирования 10 °C в минуту.

[0197] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма 8, которая демонстрирует эндотермическое событие, наблюдаемое при около 165 °C, по результатам измерения с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 8 претерпевает потерю массы около 4% до около 165 °C. В некоторых вариантах реализации потеря массы представляет собой потерю растворителя. В некоторых вариантах реализации потеря массы равна около 0,5 эквивалента растворителя. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой IPA. В некоторых вариантах реализации полиморфная Форма 8 демонстрирует эндотермичекое событие, наблюдаемое с момента его начала при около

191 °C. В некоторых вариантах реализации эндотермическое событие связано с переходом, наблюдаемым в Форме 1. В некоторых вариантах реализации указанный переход связан с эндотермическим событием Формы 1, наблюдаемым с момента его начала при около 205 °C.

[0198] В данном документе предложены способы получения полиморфной Формы 8. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы II, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из IPA и 1-пропанола, с получением полиморфной Формы 8 в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации периодическое изменение температуры осуществляют в течение от около 60 часов до около 84 часов, например, около 72 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сушку остаточного твердого вещества, например, под вакуумом. В некоторых вариантах реализации сушку осуществляют при температуре от около 30 °C до около 50 °C, например, около 40 °C.

[0199] В некоторых вариантах реализации предложен способ получения полиморфа Формы 8. Предложенный способ включает обеспечение композиции, содержащей соединение Формулы II, в растворителе. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает выпаривание растворителя из композиции, содержащей соединение Формулы II, включая его аморфные и полиморфные формы, с получением смеси полиморфной Формы 8 и другой полиморфной формы в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество представляет собой смесь полиморфной Формы 8 и полиморфной Формы 1. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой хлороформ. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ТГФ.

[0200] *Соли Формулы II*

[0201] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Например, фармацевтически приемлемые соли соединения Формулы II могут включать, но не ограничиваются ими, сульфатные, тозилатные, нафталин-2-сульфонатные, оксалатные, фосфатные, тартратные и фумаратные соли. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой сульфатную соль. В некоторых вариантах реализации сульфатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь IPA и воды. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой тозилатную соль. В некоторых вариантах реализации тозилатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой нафталин-2-сульфонатную соль. В некоторых вариантах реализации нафталин-2-сульфонатную соль

получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь ТГФ и воды. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой оксалатную соль. В некоторых вариантах реализации оксалатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь 1,4-диоксана и воды. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации оксалатную соль получают выпариванием из смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь ТГФ и воды. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой тартратную соль. В некоторых вариантах реализации тартратную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь IPA и воды. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой фумаратную соль. В некоторых вариантах реализации фумаратную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь ТГФ и воды. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы II представляет собой фосфатную соль. В некоторых вариантах реализации фосфатную соль получают в смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь IPA и воды. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе.

[0202] В данном документе предложена фосфатная соль соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль имеет соотношение PO_4:свободное основание около 1,4:1. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 3,6±0,2, 16,7±0,2 и 18,2±0,2. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 3,6±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2 и 18,2±0,2. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 3,6±0,2, 6,2±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2, 18,2±0,2, 20,3±0,2 и 25,5±0,2. Например, в некоторых вариантах реализации фосфатная соль имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 3,6±0,2, 6,2±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2, 18,2±0,2, 19,1±0,2, 20,3±0,2, 20,9±0,2 и 25,5±0,2.

[0203] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении предложена композиция, содержащая фосфатную соль соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы II. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы II.

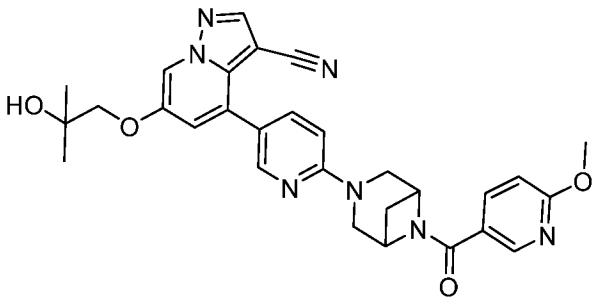
[0204] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена фосфатная соль соединения Формулы II, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 165-175 °C, например, около 170 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой. В некоторых вариантах реализации указанную эндотерму наблюдают при использовании скорости сканирования 10 °C в минуту.

[0205] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена фосфатная соль соединения Формулы II, которая демонстрирует температуру плавления около 167 °C, измеренную с помощью ТГ/ДТА. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль соединения Формулы II претерпевает потерю массы около 1,3% с начала нагревания до около 150 °C. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль соединения Формулы II демонстрирует вторую потерю массы около 1,2% с началом при около 167 °C.

[0206] В данном документе предложены способы получения фосфатной соли соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы II, в смеси воды и IPA и добавление к полученной смеси раствора фосфорной кислоты с получением фосфатной соли в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой 1 М раствор фосфорной кислоты. В некоторых вариантах реализации температуру суспензии периодически изменяют от около 40 °C до около комнатной температуры. В некоторых вариантах реализации периодическое изменение температуры осуществляют в течение от около 12 часов до около 48 часов, например, около 24 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает центрифугирование композиции и сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество промывают растворителем. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой IPA. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сушку остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат под вакуумом. В некоторых вариантах реализации сушку осуществляют при температуре от около 30 °C до около 50 °C, например, около 40 °C.

[0207] Формула III

[0208] В данном изобретении предложено соединение Формулы III:



III

включая его фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[0209] Соединение Формулы III, предложенное в данном документе, может быть получено способами, известными и понятными для специалистов в данной области техники. Например, можно использовать синтетические способы, такие как описаны в предварительных заявках на патент США с серийными номерами 62/406252; 62/447850; 62/491164; 62/554817; или 62/566093, и указанные заявки в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[0210] В данном документе предложены полиморфные формы соединения Формулы III. Указанные формы включают, например, свободные основания, сольваты, гидраты, соли и несольватированные формы соединения Формулы III, включая, например, полиморфную Форму А. В некоторых вариантах реализации полиморфная форма соединения Формулы III представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[0211] *Форма А*

[0212] Один такой полиморф представляет собой полиморф, известный как Форма А. Форма А представляет собой полиморфную форму соединения Формулы III. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 17,3±0,2, 19,2±0,2 и 23,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 4,7±0,2, 17,3±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2 и 23,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 4,7±0,2, 6,8±0,2, 15,2±0,2, 17,3±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,2±0,2 и 23,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма А имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 4,7±0,2, 6,8±0,2, 13,4±0,2, 15,2±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,2±0,2 и 23,9±0,2.

[0213] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму А. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы III. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы III. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы III. Например, композиция может содержать менее чем около 15% аморфной формы.

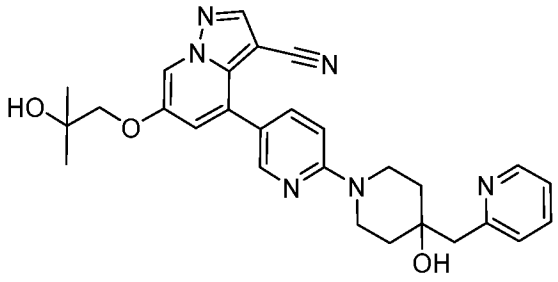
[0214] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма А, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 135-150 °С, например, около 140,5 °С или 146,5 °С, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой.

[0215] В данном изобретении предложены способы получения полиморфной Формы А. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает растворение

соединения Формулы III в ацетонитриле и добавление воды с получением полиморфной Формы A в виде твердого вещества. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает нагревание композиции, содержащей соединение Формулы III в ацетонитриле, до кипения с обратным холодильником. В некоторых вариантах реализации соотношение ацетонитрила и воды составляет около 2:3 по объему. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат под высоким вакуумом. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат при около 40-45 °C. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат в течение ночи.

[0216] Формула IV

[0217] В данном документе предложено соединение Формулы IV:



IV

включая его фармацевтически приемлемые соли, аморфные и полиморфные формы.

[0218] Соединение Формулы IV, предложенное в данном документе, может быть получено способами, известными и понятными для специалистов в данной области техники. Например, можно использовать синтетические способы, такие как описаны в предварительных заявках на патент США с серийными номерами 62/406,275; 62/447,849; 62/491,180; 62/531,690; или 62/566,030, и указанные заявки в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[0219] В данном документе предложены полиморфные формы соединения Формулы IV. Указанные формы включают, например, свободные основания, сольваты, гидраты, соли и несольватированные формы соединения Формулы IV, включая, например, полиморфные Формы A и B. В некоторых вариантах реализации полиморфная форма соединения Формулы IV представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[0220] *Форма A*

[0221] Один такой полиморф представляет собой полиморф, известный как Форма A. Форма A представляет собой полиморфную форму соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации Форма A имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2 и 21,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма A имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 19,4±0,2 и 21,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма A имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 19,4±0,2, 20,0±0,2, 20,5±0,2, 21,6±0,2 и 21,9±0,2. Например, в некоторых вариантах реализации Форма A имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 20,0±0,2, 20,5±0,2, 21,6±0,2 и 21,9±0,2.

[0222] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму A. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы IV. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы IV. Например, композиция может содержать менее чем около 15% Формы B, аморфной формы или их комбинации.

[0223] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма A, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 145-155 °C, например, около 149,9 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой.

[0224] В данном изобретении предложены способы получения полиморфной формы A. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы IV, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, 2-бутанола, хлороформа, этанола, этилацетата, гептана, гексана, изопропанола, МТБЭ, ДМСО, ТГФ, воды и их комбинаций, с получением полиморфной Формы A в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ацетон, 2-бутанол или ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации растворитель представлен в смеси с водой, например, растворитель может представлять собой смесь воды и ацетона, воды и этанола или воды и ДМСО. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 50% по массе. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 40% по массе. В некоторых вариантах реализации растворитель представлен в смеси с гептаном, например, растворитель может представлять собой смесь хлороформа и гептана или гептана и ацетона. В некоторых вариантах реализации гептан присутствует в количестве около 50% по массе. В некоторых вариантах реализации гептан присутствует в количестве около 70% по массе. В некоторых вариантах реализации Форму A получают добавлением антирастворителя в раствор соединения Формулы IV в растворителе. В некоторых вариантах реализации антирастворитель представляет собой гептан или воду. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ДМСО, а

антирастворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах реализации пары антирастворителя диффундируют в раствор соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает промывание твердого вещества. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает промывание твердого вещества водой, МТБЭ или их комбинацией. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сушку остаточного твердого вещества, например, под вакуумом.

[0225] *Форма B*

[0226] Один такой полиморф представляет собой полиморф, известный как Форма B. Форма B представляет собой полиморфную форму соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации Форма B имеет дифрактограмму РПД, полученную с CuKα1-излучением, с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 7,5±0,2, 13,7±0,2 и 16,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма B имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 7,5±0,2, 9,7±0,2, 13,7±0,2, 16,9±0,2 и 19,9±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма B имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 7,5±0,2, 9,7±0,2, 13,7±0,2, 14,5±0,2, 16,9±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2 и 21,3±0,2. В некоторых вариантах реализации Форма B имеет дифрактограмму РПД с по меньшей мере пиками при значениях °2θ 7,5±0,2, 9,7±0,2, 9,9±0,2, 13,7±0,2, 14,5±0,2, 16,9±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 21,3±0,2 и 27,4±0,2.

[0227] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена композиция, содержащая полиморфную Форму B. В некоторых вариантах реализации указанная композиция может быть по существу чистой. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 90%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 95%. В некоторых вариантах реализации композиция может иметь чистоту по меньшей мере около 98%. Например, композиция может иметь чистоту по меньшей мере 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах реализации композиция по существу не содержит другие формы соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем около 15% по массе других форм соединения Формулы IV. Например, композиция может содержать менее 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% по массе одной или более других форм соединения Формулы IV. Например, композиция может содержать менее чем около 15% Формы A, аморфной формы или их комбинации.

[0228] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложена полиморфная Форма B, которая демонстрирует эндотерму, наблюдаемую около 160-170 °C, например, около 164,6 °C, измеренную с помощью ДСК, связанную с сорбированной водой.

[0229] В данном документе предложены способы получения полиморфной Формы B. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает суспендирование композиции, содержащей соединение Формулы IV, в смеси этанола и воды с получением полиморфной Формы B в виде остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации вода присутствует в количестве около 10% по массе. В некоторых вариантах

реализации суспензию оставляют созревать в течение от около 24 до около 72 часов, например, около 36 часов. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает сбор остаточного твердого вещества. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество собирают фильтрованием. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат в вакуумной печи. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат потоком азота. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат при комнатной температуре. В некоторых вариантах реализации остаточное твердое вещество сушат в течение от около 10 до около 20 часов, например, около 18 часов.

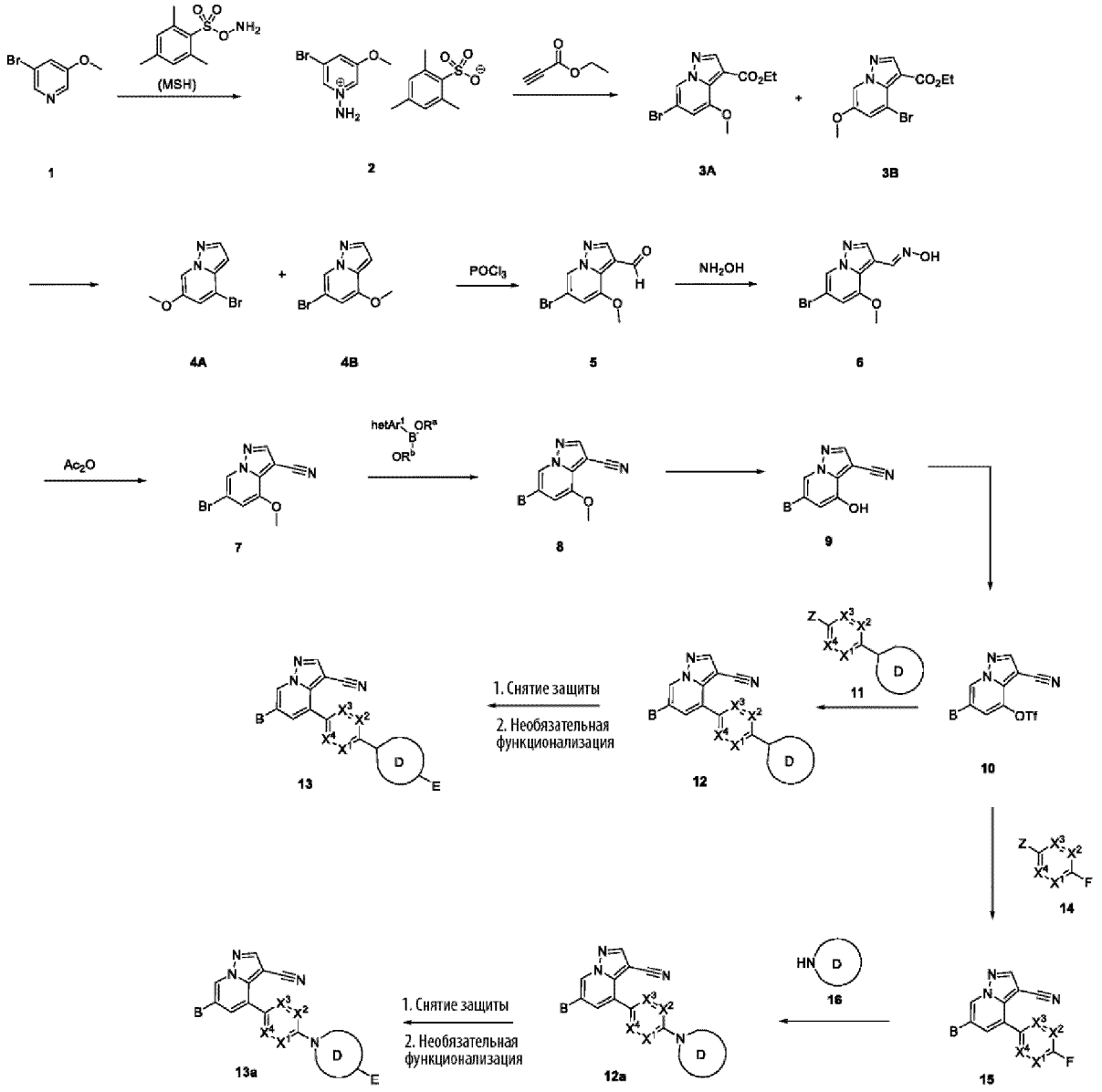
[0230] Следует понимать, что значения 2-тета на дифрактограммах РПД для кристаллических форм соединений Формулы I-IV, например, Формы А Формулы I, Форм 1, 2, 7 и 8 Формулы I, Формы А Формулы III или Форм А и В Формулы IV, а также их фармацевтически приемлемых солей, например, хлоридной соли, бромидной соли, малатной соли и фосфатной соли, могут несколько варьироваться в зависимости от прибора, а также от вариаций при получении образца и вариаций от партии к партии, и, следовательно, указанные значения не следует понимать как абсолютные. Следует понимать, что положения пиков на дифрактограмме РПД указаны в выражении углового положения (два тета) с допустимой вариабельностью ±0,2° 2θ. Вариабельность ±0,2° 2θ используют при сравнении двух дифрактограмм порошковой РПД. На практике, если пику дифракции на одной дифрактограмме присвоен диапазон угловых положений (два тета), который представляет собой измеренное положение пика ±0,2°, и если указанные диапазоны положений пика перекрываются, то считают, что такие два пика имеют одинаковое угловое положение. Например, если установлено, что пик на одной дифрактограмме имеет положение 11,0° 2θ, то для целей сравнения допустимая вариабельность позволяет присваивать пику положение в диапазоне 10,8°-11,2° 2θ. Также следует понимать, что относительная интенсивность пиков может варьироваться в зависимости от ориентационных эффектов, так что интенсивность, представленная на дифрактограммах РПД, включенных в данный документ, является иллюстративной, и ее не следует использовать для абсолютного сравнения. Кроме того, следует понимать, что для целей сравнения допустима некоторая вариабельность интенсивностей пиков относительно их интенсивностей, представленных на дифрактограммах РПД. Соответственно, следует понимать, что выражение «по существу такая же дифрактограмма РПД, как показана на Фиг. 1» означает, что для целей сравнения присутствуют по меньшей мере 90% пиков, представленных на Фиг. 1.

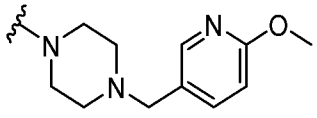
[0231] Соединения, предложенные в данном изобретении, также могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих эти соединения. То есть атом, в частности, при упоминании в отношении соединения Формулы I-IV, содержит все изотопы и изотопные смеси данного атома, такие как встречающиеся в природе изотопы в их природной распространенности. Например, при упоминании водорода подразумевается упоминание ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H или их смесей; приТ упоминании углерода подразумевается упоминание ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C или их смесей; при упоминании азота подразумевается упоминание ^{14}N, ^{15}N или их смесей; and при упоминании кислорода подразумевается упоминание ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O или их смесей. Все изотопные варианты соединений, предложенных в данном документе, считаются входящими в объем данного изобретения.

[0232] С целью иллюстрации на Схемах 1-6 представлены общие способы получения соединений, предложенных в данном документе, а также основных промежуточных

соединений. Более подробное описание отдельных реакционных стадий представлено, например, в предварительных заявках на патент США с серийными номерами 62/329895, 62/406252, 62/447850, 62/566093 и 62/566030, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Специалистам в данной области понятно, что для синтеза указанных соединений могут быть использованы другие пути синтеза. Несмотря на то, что на Схемах представлены и описаны ниже конкретные исходные вещества и реагенты, вместно них можно без труда использовать другие исходные вещества и реагенты для получения многочисленных производных и/или реакционных условий.

[0233] Схема 1

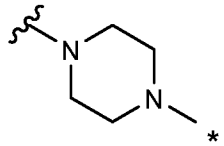


[0234] На Схеме 1 представлена общая схема синтеза соединения Формулы I (представлено как соединение **13** и **13a** для Формулы I на Схеме 1), где B представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и D и E представлены структурой , где волнистая линия означает точку присоединения к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4.

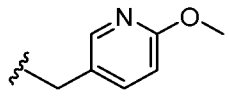
[0235] Соединение **2** получают обработкой реагента MSH 3-бром-5-метоксипиридином, который доступен в продаже. Аминирующий реагент O-мезитилсульфонилгидроксиламин (MSH) может быть получен так, как описано в публикации Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. Соединение **2** можно приводить во взаимодействие с

этилпропиолатом с получением пиразоло[1,5-a]пиридина, смеси соединений **3A** и **3B**, которые обычно получают в соотношении от около 2:1 до 9:1. Смесь соединений **3A** и **3B** можно обрабатывать 48% HBr при повышенных температурах с последующей перекристаллизацией или хроматографической очисткой для выделения соединения **4A** в качестве второстепенного изомера и соединения **4B** в качестве главного изомера.

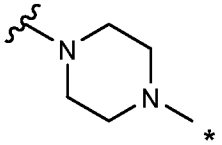
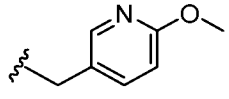
[0236] Выделенное соединение **4B** можно функционализировать формильной группой с помощью $POCl_3$ с последующей очисткой с получением соединения **5**. Формильную группу соединения **5** можно превращать в оксимную группу с помощью NH_2OH с получением соединения **6**. Оксимную группу соединения **6** можно превращать в нитрильную группу с помощью уксусного ангидрида с получением соединения **7**. Группу B можно устанавливать посредством обработки соединения **7** соответствующим бороновым сложным эфиром, имеющим формулу $hetAr^1$-$B(OR^a)(OR^b)$, где $hetAr^1$ представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил, как описано в Формуле I, с использованием соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd_2(dba)_3$, X-Phos и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах), с получением соединения **8**, где B представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил, как описано в Формуле I. Метокси-группу соединения **8** можно превращать в гидрокси-группу посредством обработки соединения **8** трихлоридом алюминия с получением соединения **9**. Свободную гидрокси-группу соединения **9** можно превращать в трифлатную группу посредством обработки соединения **9** трифлатирующим реагентом, например, 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамидом, с получением соединения **10**. Соединение **12** может быть получено конденсацией соединения **10** с соответствующим бороновым сложноэфирным соединением **11**, где кольцо D представляет собой



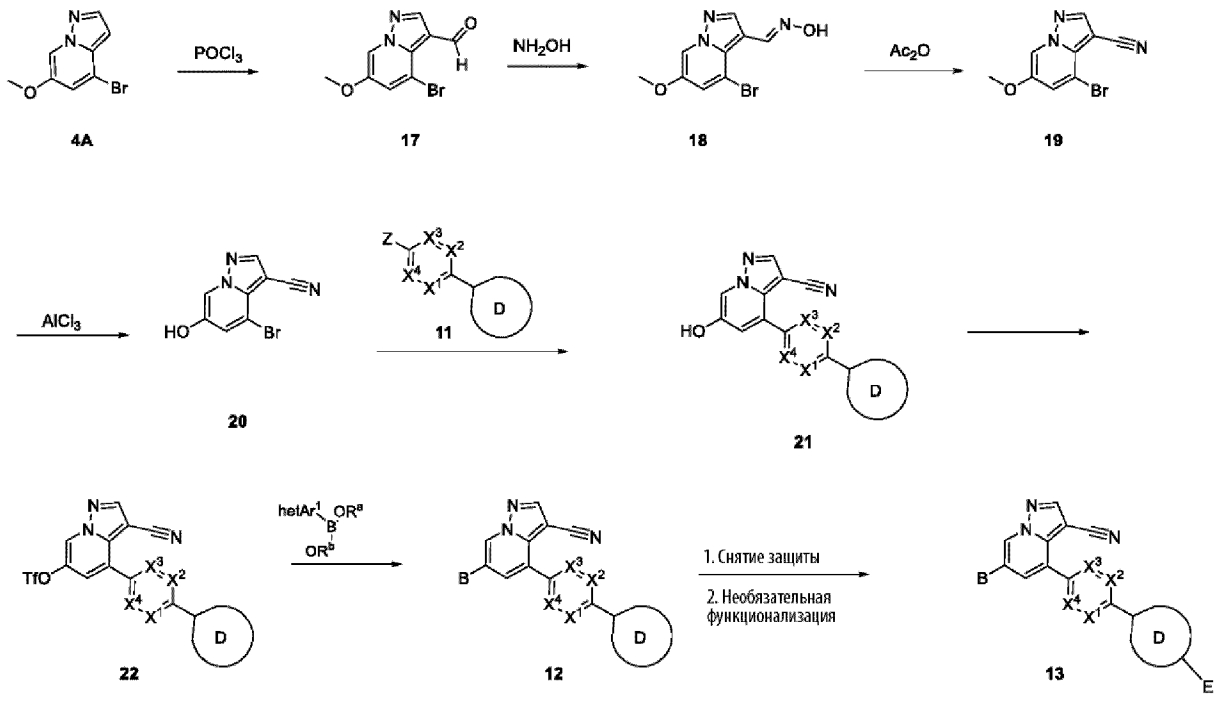
, где волнистая линия означает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, а звездочка означает точку присоединения к P^1; X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как оисано выше; P^1 представляет собой аминозащитную группу; Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$, Z представляет собой $-B(OR^a)(OR^b)$, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное одной-четырьмя C1-C3 алкильными группами, с применением соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd_2(dba)_3$, X-Phos и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах). Защитную группу в кольце D соединения **12** можно снять в стандартных условиях (например, защитную группу Boc можно снять обработкой соединения **12** в кислотных условиях, например, с использованием HCl). Кольцо D со снятой защитой можно функционализировать (т.е. приводить во взаимодействие или обрабатывать соответствующим реагентом) для внедрения группы E в стандартных условиях, таких как описаны выше, с получением соединения **13**, где E представляет собой



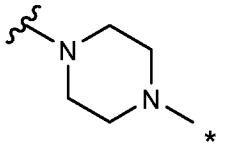
.

[0237] Альтернативно, соединение **10** можно конденсировать с соединением **14** с применением соответствующих условий перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3), с получением соединения **15**. Соединение **15** можно приводить во взаимодействие с соединением **16** в соответствующих условиях S_NAr (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3, и при повышенной температуре) с получением соединения **12a**, где кольцо D соединения **16** представляет собой , причем волнистая линия означает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащем X^1, X^2, X^3 и X^4, а звездочка означает точку присоединения к P^1; X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как описано выше; P^1 представляет собой аминозащитную группу; Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$, второй атом азота перед конденсацией защищают пригодной аминозащитной группой. Защитную группу в кольце D соединения **12a**, при ее наличии, можно снять в стандартных условиях (например, группу Boc можно снять обработкой соединения **12a** в кислотных условиях, например, HCl). Кольцо D со снятой защитой можно функционализировать (т.е. приводить во взаимодействие или обрабатывать соответствующим реагентом) для внедрения группы E в стандартных условиях, таких как описаны выше, с получением соединения **13a**, где E представляет собой .

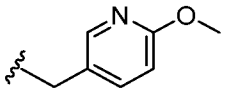
[0238] **Схема 2**



[0239] На Схеме 2 показан альтернативный способ синтеза соединения **13**, где B, X^1, X^2, X^3, X^4, D и E являются такими, как описано на **Схеме 1**. Соединение **4A** (полученное так, как на Схеме 1) можно функционализировать формильной группой с применением $POCl_3$ с получением соединения **17**. Формильную группу можно превращать в оксимную группу с помощью NH_2OH с получением соединения **18**. Оксимную группу можно превращать в нитрильную группу с помощью уксусного ангидрида с получением соединения **19**. Метокси-группу соединения **19** можно превращать в гидрокси-группу обработкой соединения **19** трихлоридом алюминия с получением соединения **20**. Соединение **21** можно получать конденсацией соединения **20** с соответствующим бороновым

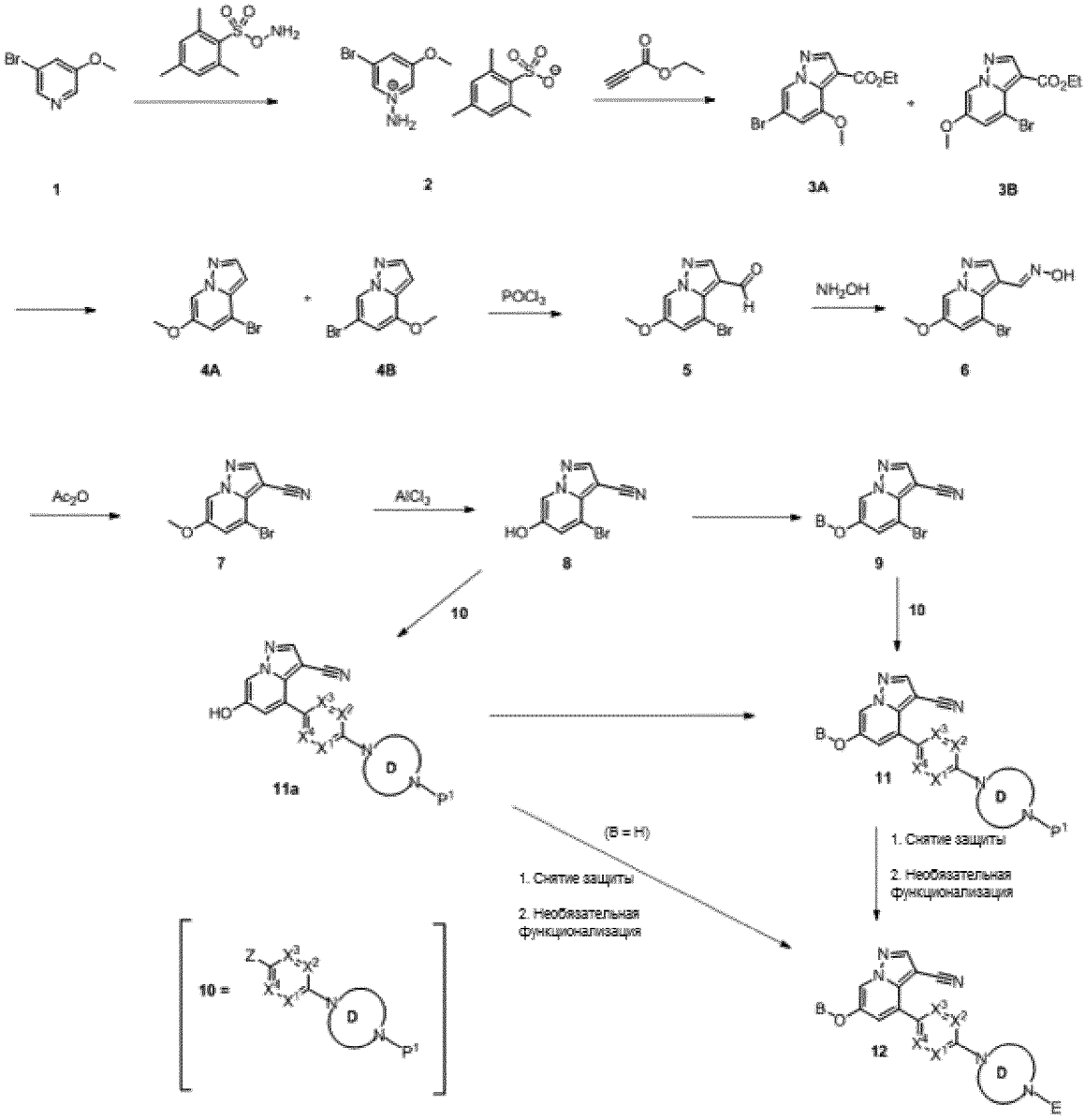


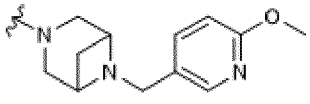
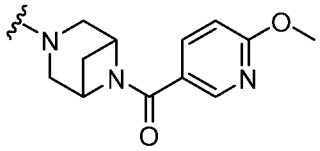
сложноэфирным соединением **11**, где кольцо D представляет собой , причем волнистая линия означает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, а звездочка означает точку присоединении к P^1; X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как описано выше; P^1 представляет собой аминозащитную группу; Z представляет собой -$B(OR^a)(OR^b)$, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное одной-четырьмя C1-C3 алкильными группами, с использованием соответствующих реакций перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевые катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенных температурах). Незамещенный атом азота в кольце D защищают перед конденсацией с помощью пригодной аминозащитной группы. Свободную гидроксильную группу соединения **21** можно превращать в трифлатную группу

обработкой соединения **21** трифлатирующим реагентом, например, 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамидом, с получением соединения **22**. Группу B можно внедрять обработкой соединения **22** соответствующим бороновым сложным эфиром, имеющим формулу $hetAr^1$-$B(OR^a)(OR^b)$, где $hetAr^1$ представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил, как описано в Формуле I, и R^a и R^b представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^a и R^b вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное одной-четырьмя C1-C3 алкильными группами, с использованием соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd_2(dba)_3$, X-Phos и Na_2CO_3 в диоксане при повышенной температуре), с получением соединения **12**, где B представляет собой 1-метил-1H-пиразол-4-ил, как описано в Формуле I. Защитную группу в кольце D соединения **12**, при ее наличии, можно снять в стандартных условиях (например, группу Boc можно снять обработкой соединения **12** в кислотных условиях, например, HCl в пропан-2-оле). Кольцо D со снятой защитой можно функционализировать (например, приводить во взаимодействие или обрабатывать соответствующим реагентом) для внедрения группы E в стандартных условиях, таких как описаны выше, с получением соединения **13**, где E представляет собой 

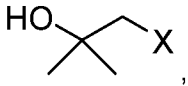
.

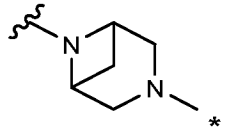
[0240] Схема 3

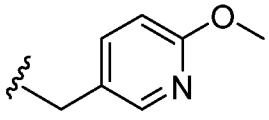


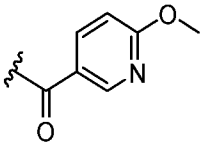
[0241] На **Схеме 3** представлена общая схема синтеза соединения Формулы II или Формулы III (представлено как соединение **12** для Формулы II или III на **Схеме 3**), где B представляет собой $-CH_2C(CH_3)_2OH$; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и D и E представлены структурой  или , соответственно, где волнистая линия означает точку присоединения к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4.

[0242] Соединение **2** получают обработкой доступного в продаже 3-бром-5-метоксипиридина (соединения **1**) O-(мезитилсульфонил)гидроксиламином. O-мезитилсульфонилгидроксиламин может быть получен так, как описано в публикации Mendiola *et al.*, Org. Process Res. Dev. (2009) 13(2):263-267. Соединение **2** можно приводить во взаимодействие с этилпропиолатом с получением смеси соединений **3A** и **3B**, которые обычно получают в соотношении от около 2:1 до 9:1, соответственно. Смесь соединений **3A** и **3B** можно обрабатывать 48% HBr при повышенной температуре с последующей перекристаллизацией или хроматографической очисткой для выделения соединения **4A** в качестве второстепенного изомера и соединения **4B** в качестве главного изомера. После выделения соединение 4A можно обрабатывать $POCl_3$ с получением соединения **5**. Формильную группу можно превращать в оксимную группу с помощью NH_2OH с получением соединения **6**. Оксимную группу можно превращать в нитрильную группу с помощью уксусного ангидрида с получением соединения **7**. Метокси-группу соединения **7** можно превращать в гидрокси-группу обработкой соединения **7** трихлоридом алюминия с получением соединения **8**.

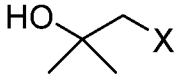
[0243] Для получения соединения **9** можно приводить во взаимодействие соединение **8** с таким реагентом, как 

, где X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), в присутствии пригодного основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия). Затем можно получать соединение **11** посредством конденсации соединения **9** с соответствующим бороновым сложноэфирным соединением **10** (где кольцо D представляет собой 

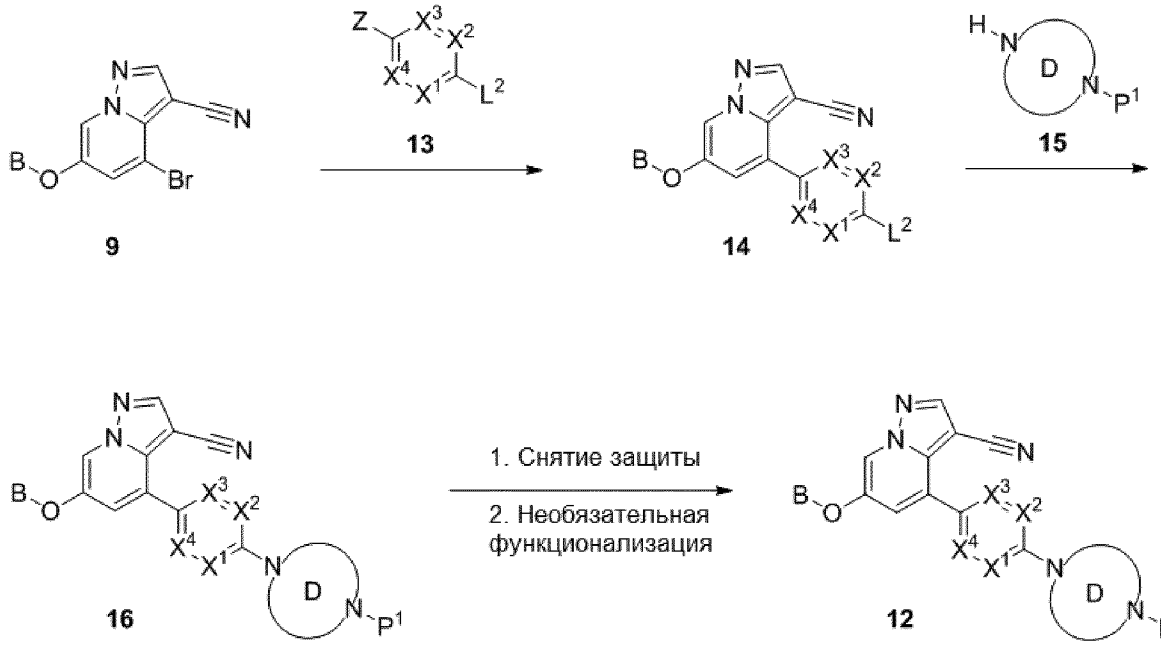
, причем волнистая линия означает точку присоединения кольца D к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4, и звездочка означает точку присоединения к P^1; X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как описано выше; P^1 представляет собой аминозащитную группу; Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$, и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C)алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкила)), с использованием соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенной температуре). Затем соединение **12** можно получать из соединения **11** посредством удаления защитной группы P^1 в стандартных условиях (например, группу Boc можно снять обработкой соединения **11** в кислотных условиях, например, HCl), с последующей функционализацией (т.е. приведением во взаимодействие или обработкой соединения **11** соответствующим реагентом) для внедрения группы E 

(для Формулы II) или 

(для Формулы III) в стандартных условиях.

[0244] Альтернативно, соединение **8** можно конденсировать с соответствующим бороновым сложноэфирным соединением **10** с получением соединения **11a** с использованием соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенной температуре). Затем соединение **11a** можно приводить во взаимодействие с таким реагентом, как , где X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат) в условиях реакции Мицунобу (например, PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат) с получением соединения **11**. Затем соединение **12** можно получать из соединения **11**, как описано выше.

[0245] Схема 4



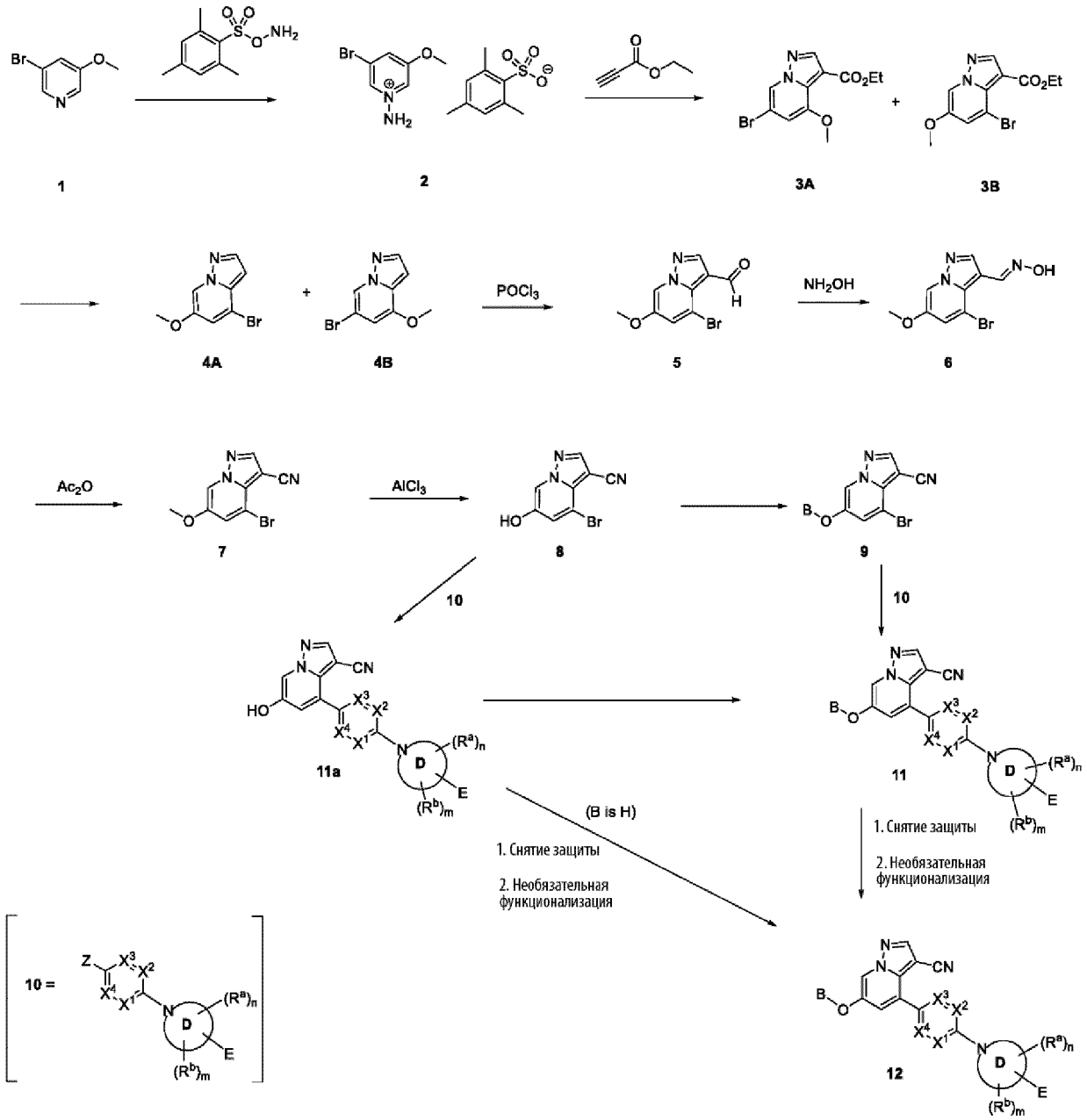
[0246] На **Схеме 4** представлена другая общая схема синтеза соединения **12**, где B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D и E являются такими, как описано выше для **Схемы 3**.

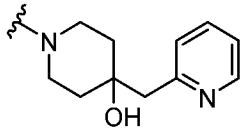
[0247] Соединение **9** (полученное, например, как описано на **Схеме 3**), в котором B является таким, как описано выше, можно конденсировать с соответствующим бороновым сложным эфиром **13** (где X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как описано выше; L^2 представляет собой уходящую группу, такую как трифлат или галогенид); Z представляет собой $-B(OR^x)(OR^y)$, и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C)алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкила)), с применением соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например,

палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенной температуре), с получением соединения **14**. Соединение **16** может быть получено конденсацией соединения **14** с соединением **15**, где кольцо D является таким, как определено выше, и P^1 представляет собой аминозащитную группу, в соответствующих условиях S_NAr (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3, и при повышенной температуре).

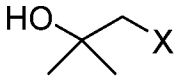
[0248] Защитную группу P^1 в кольце D соединения **16** можно снять в стандартных условиях (например, группу Boc можно снять обработкой соединения **16** в кислотных условиях, например, HCl), с получением соединения **12**, где E представляет собой H (т.е. в кольце D снята защита). Затем кольцо D со снятой защитой можно функционализировать (т.е. приводить во взаимодействие или обрабатывать соответствующим реагентом) для внедрения группы E в стандартных условиях, таких как описаны выше, с получением соединения **12**, где E является таким, как описано выше для **Схемы 3**.

[0249] Схема 5

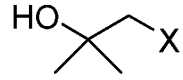


[0250] На **Схеме 5** представлена общая схема синтеза соединения Формулы IV (представлено как соединение **12** для Формулы IV на **Схеме 5**), где B представляет собой $-CH_2C(CH_3)_2OH$; X^1 представляет собой N; X^2, X^3 и X^4 представляют собой CH; и D, E, $(R^a)_n$ и $(R^b)_m$ представлены структурой , где волнистая линия означает точку присоединения к кольцу, содержащему X^1, X^2, X^3 и X^4.

[0251] Соединение **2** получают обработкой доступного в продаже 3-бром-5-метоксипиридина (соединения **1**) O-(мезитилсульфонил)гидроксиламином. O-мезитилсульфонилгидроксиламин может быть получен так, как оисано в публикации Mendiola, J., et al., Org. Process Res. Dev. 2009, 13(2), 263-267. Соединение **2** можно приводить во взаимодействие с этилпропиолатом с получением смеси соединений **3A** и **3B**, которые обычно получают в соотношении от около 2:1 до 9:1, соответственно. Смесь соединений **3A** и **3B** можно брабатывать 48% HBr при повышенной температуре с последующей перекристаллизацией или хроматографической очисткой для выделения соединения **4A** в качестве второстепенного изомера и соединения **4B** в качестве главного изомера. После выделения соединение 4A можно обрабатывать $POCl_3$ с получением соединения **5**. Формильную группу можно превращать в оксимную группу с помощью NH_2OH с получением соединения **6**. Оксимную группу можно превращать в нитрильную группу с помощью уксусного ангидрида с получением соединения **7**. Метокси-группу соединения **7** можно превращать в гидрокси-группу обработкой соединения **7** трихлоридом алюминия с получением соединения **8**.

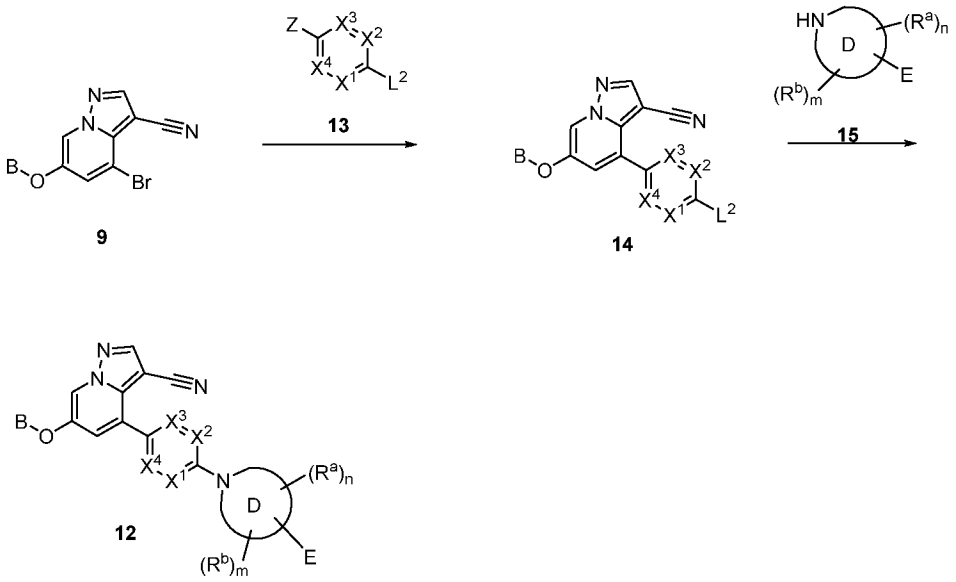
[0252] Затем соединение **11a** можно приводить во взаимодействие с таким реагентом, как 

, где X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат) в условиях реакции Мицунобу (PPh_3 и диизопропилазодикарбоксилат) с получением соединения **11**. Затем соединение **12** можно получать из соединения **11**, как описано выше.

[0253] Альтернативно, соединение **9** можно получать посредством приведения во взаимодействие соединение **8** с таким реагентом, как 

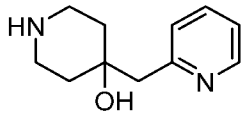
, где X представляет собой уходящий атом или группу (такую как галогенид или трифлат), в присутствии основания (например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия). Затем можно получать соединение **11** посредством конденсации соединения **9** с соответствующим бороновым сложноэфирным соединением **10** с использованием соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенной температуре).

[0254] **Схема 6**



[0255] На **Схеме 6** представлена другая общая схема синтеза соединения **12**, где B, X^1, X^2, X^3, X^4, кольцо D и E являются такими, как описано выше для **Схемы 5**.

[0256] Соединение **9** (полученное, например, как описано на **Схеме 5**), в котором B является таким, как описано для **Схемы 5**, можно конденсировать с соединением **13** (где X^1, X^2, X^3 и X^4 являются такими, как описано для Схемы 5; L^2 представляет собой уходящую группу, такую как трифлат или галогенид); Z представляет собой -B(OR^x)(OR^y), и R^z и R^y представляют собой H или (1-6C)алкил, или R^x и R^y вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, выбранными из (C1-C3 алкила)), с применением соответствующих условий реакции перекрестного сочетания на палладиевом катализаторе, например, условий реакции сочетания Сузуки (например, палладиевый катализатор и необязательно лиганд в присутствии неорганического основания, например, $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 в диоксане при повышенной температуре), с получением соединения **14**. Соединение **12** может быть получено конденсацией соединения **14** с соединением **15** в соответствующих условиях S_NAr (например, необязательно в присутствии основания, такого как K_2CO_3, и при повышенной температуре), причем соединение 15 определено как



или его соли, как описано для Формулы IV.

[0257] «Аминозащитная группа» в данном контексте относится к производному групп, обычно используемых для блокирования или защиты аминогруппы во время осуществления реакций на других функциональных группах соединения. Примеры пригодных защитных групп для применения в любых способах, описанных в данном документе, включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также многие N-гетероатомные производные, которые могут быть сняты для восстановления требуемой аминогруппы. Неограничивающие примеры аминозащитных групп представляют собой ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил («Boc»), бензилоксикарбонил («CBz») и 9-флуоренилметиленоксикарбонил («Fmoc»).

Дополнительные примеры указанных групп и других защитных групп представлены в публикации T. W. Greene *et al.*, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Нью-Йорк: Wiley Interscience, 2006.

[0258] Гидрокси-группы могут быть защищены любой удобной гирокси-защитной группой, например, как описано в публикации T. W. Greene *et al.*, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Нью-Йорк: Wiley Interscience, 2006. Примеры включают бензил, тритил, силильные простые эфиры и т.п.

[0259] Атомы азота в соединениях, описанных в любом из представленных выше способов, могут быть защищены любой удобной азот-защитной группой, например, как описано в публикации Greene & Wuts, ред., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^{oe} изд. Нью-Йорк; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Примеры азот-защитных групп включают ацил- и алкоксикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (BOC), феноксикарбонил и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

[0260] 3. Способы лечения

[0261] Способность соединения Формулы I-IV, включая его полиморфные формы и фармацевтически приемлемые соли, действовать как ингибитор RET, может быть продемонстрирована с помощью анализов, описанных в **Примерах 8** и **9**.

[0262] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют эффективное и селективное ингибирование RET. Например, соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют наномолярную эффективность против RET дикого типа и киназы RET, кодируемой геном RET, содержащим активирующую мутацию или мутацию резистентности к ингибитору киназы RET, включая, например, слияние KIF5B-RET, мутации фронта щели АТФ G810R и G810S, активирующую мутацию M918T и мутации привратника V804M, V804L и V804E, с минимальной активностью против родственных киназ.

[0263] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют наномолярную эффективность против измененного гибридного белка RET, кодируемого геном RET, который кодирует гибридный белок RET (например, любой из гибридных белков RET, описанных в данном документе, включая, без ограничения, CCDC6-RET или KIF5B-RET), и указанный ген RET содержит мутацию резистентности к ингибитору киназы RET (например, любую мутацию RET, описанную в данном документе, включая, без ограничения, V804M, V804L или V804E), так что измененный белок RET представляет собой гибридный белок RET, который демонстрирует устойчивость киназы RET вследствие наличия аминокислотной замены или делеции, отвечающей за резистентность к ингибитору киназы RET. Неограничивающие примеры включают CCDC6-RET-V804M и KIF5B-RET-V804M. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют наномолярную эффективность против измененного белка RET, кодируемого геном RET, который содержит мутацию RET (например, любую мутацию RET, описанную в данном документе, включая, без ограничения, C634W или M918T), и который содержит мутацию резистентности к ингибитору киназы RET (например, любую мутацию резистентности к ингибитору киназы RET, описанную в данном документе, включая, без ограничения, V804M, V804L или V804E), так что измененный белок RET

демонстрирует устойчивость киназы RET вследствие наличия аминокислотной замены или делеции, отвечающей за резистентность к ингибитору киназы RET.

[0264] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы селективно направлены на киназу RET. Например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма может селективно и направленно воздействовать на киназу RET по сравнению с другими киназами или некиназными мишенями.

[0265] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма демонстрирует по меньшей мере 30-кратную селективность для киназы RET по сравнению с другой киназой. Например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма демонстрирует по меньшей мере 40-кратную селективность; по меньшей мере 50-кратную селективность; по меньшей мере 60-кратную селективность; по меньшей мере 70-кратную селективность; по меньшей мере 80-кратную селективность; по меньшей мере 90-кратную селективность; по меньшей мере 100-кратную селективность; по меньшей мере 200-кратную селективность; по меньшей мере 300-кратную селективность; по меньшей мере 400-кратную селективность; по меньшей мере 500-кратную селективность; по меньшей мере 600-кратную селективность; по меньшей мере 700-кратную селективность; по меньшей мере 800-кратную селективность; по меньшей мере 900-кратную селективность; или по меньшей мере 1000-кратную селективность для киназы RET по сравнению с другой киназой. В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET по сравнению с другой киназой измеряют в клеточном анализе (например, в клеточном анализе, предложенном в данном документе).

[0266] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, могут демонстрировать селективность для киназы RET по сравнению с киназой KDR (например, VEGFR2). В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET по сравнению с киназой KDR наблюдают без потери эффективности для киназы RET, кодируемой геном RET, который содержит активирующую мутацию или мутацию резистентности к ингибитору киназы RET (например, мутацию привратника). В некоторых вариантах реализации селективность по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 10-кратной (например, по меньшей мере 40-кратной селективностью; по меньшей мере 50-кратной селективностью; по меньшей мере 60-кратной селективностью; по меньшей мере 70-кратной селективностью; по меньшей мере 80-кратной селективностью; по меньшей мере 90-кратной селективностью; по меньшей мере 100-кратной селективностью; по меньшей мере 150-кратной селективностью; по меньшей мере 200-кратной селективностью; по меньшей мере 250-кратной селективностью; по меньшей мере 300-кратной селективностью; по меньшей мере 350-кратной селективностью; или по меньшей мере 400-кратной селективностью) по сравнению с ингибированием KIF5B-RET (например, предложенные соединения более эффективны против KIF5B-RET, чем против KDR). В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET по сравнению с киназой KDR является около 30-кратной. В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 100-кратной. В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 150-кратной. В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET по сравнению с киназой KDR является по меньшей мере 400-кратной. Не ограничиваясь какой-либо теорией, эффективное ингибирование киназы KDR предположительно

является общим признаком для мультикиназных ингибиторов (MKI), которые направленно воздействуют на RET и могут быть причиной дозолимитирующей токсичности, наблюдаемой для таких соединений.

[0267] В некоторых вариантах реализации ингибирование V804M подобно ингибированию, наблюдаемому для RET дикого типа. Например, ингибирование V804M находится в пределах примерно 2 крат (например, около 5 крат, около 7 крат, около 10 крат) относительно ингибирования RET дикого типа (например, предложенные соединения являются одинаково эффективными против RET дикого типа и V804M). В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET дикого типа или V804M по сравнению с другой киназой измеряют в ферментном анализе (например, в ферментном анализе, предложенном в данном документе). В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют селективную цитотоксичность в отношении RET-мутантных клеток.

[0268] В некоторых вариантах реализации ингибирование G810S и/или G810R подобно ингибированию, наблюдаемому для RET дикого типа. Например, ингибирование G810S и/или G810R находится в пределах примерно 2 крат (например, около 5 крат, около 7 крат, около 10 крат) относительно ингибирования RET дикого типа (например, предложенные соединения являются одинаково эффективными против RET дикого типа и G810S и/или G810R). В некоторых вариантах реализации селективность для киназы RET дикого типа или G810S и/или G810R по сравнению с другой киназой измеряют в ферментном анализе (например, в ферментном анализе, предложенном в данном документе). В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют селективную цитотоксичность в отношении RET-мутантных клеток.

[0269] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют проникновение в головной мозг и/или в центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения могут пересекать гематоэнцефалический барьер и ингибировать киназу RET в головном мозге и/или в других структурах ЦНС. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, могут пересекать гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента от рака (например, RET-ассоциированного рака, такого как RET-ассоциированный рак головного мозга или рак ЦНС) может включать введение пациенту (например, пероральное введение) предложенного соединения. В некоторых таких вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, пригодны для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, RET-ассоциированного первичного рака головного мозга или метастатического рака головного мозга.

[0270] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы демонстрируют одно или более из высокой абсорбции в ЖК, низкого клиренса и низкого потенциала для межлекарственного взаимодействия.

[0271] Соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы пригодны для лечения заболеваний и расстройств, которые можно лечить ингибитором киназы RET, таких как RET-ассоциированные заболевания и расстройства, например, пролиферативные расстройства, такие как раковые заболевания, включая гематологические раковые заболевания и солидные опухоли

(например, распространенные солидные опухоли и/или солидные опухоли, позитивные к RET) и желудочно-кишечные расстройства, такие как IBS.

[0272] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы пригодны для предупреждения заболеваний и расстройств, описанных в данном документе (например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака). Термин «предупреждение» в данном контексте означает полное или частичное предотвращение возникновения, рецидива или распространения заболевания или патологического состояния, описанного в данном документе, или его симптома.

[0273] Термин «RET-ассоциированное заболевание или расстройство» в данном контексте относится к заболеваниям или расстройствам, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена RET, киназы RET (также называемой в данном контексте киназным белком RET) или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них (например, одного или более) (например, любым типом разрегуляции гена RET, киназы RET, домена киназы RET или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них, как описано в данном документе). Неограничивающие примеры RET-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, рак и желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника (IBS).

[0274] Термин «RET-ассоциированный рак» в данном контексте относится к раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена RET, киназы RET (также называемой в данном контексте киназным белком RET), или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них. Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака описаны в данном документе.

[0275] Выражение «разрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы RET и партнер по слиянию, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RET дикого типа, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком RET дикого типа, мутации в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком RET дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка RET в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка RET в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК RET, которая приводит к образованию белка RET, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке RET по сравнению с белком RET дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) киназы RET дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена RET, белка RET или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует белок RET, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RET, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии

гибридного белка, содержащего первую часть RET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не RET). В некоторых примерах разрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена RET с другим не-RET геном. Неограничивающие примеры гибридных белков представлены в таблице 1. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы RET представлены в таблицах 2 и 2а. Дополнительные примеры мутаций белка киназы RET (например, точечных мутаций) представляют собой мутации резистентности к ингибитору RET. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибитору RET описаны в таблицах 3 и 4.

[0276] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть вызвана активирующей мутацией в гене RET (см., например, хромосомные транслокации, которые приводят к экспрессии любого из гибридных белков, перечисленных в таблице 1). В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть вызвана генетической мутацией, которая приводит к экспрессии киназы RET, имеющей повышенную устойчивость к ингибированию ингибитором киназы RET и/или мультикиназным ингибитором (MKI), например, по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, аминокислотные замены в таблицах 3 и 4). В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть вызвана мутацией в нуклеиновой кислоте, кодирующей измененный белок RET (например, гибридный белок RET или белок RET, имеющий мутацию (например, первичную мутацию)), что приводит к экспрессии измененного белка RET, который имеет повышенную устойчивость к ингибированию ингибитором киназы RET и/или мультикиназным ингибитором (MKI), например, по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, аминокислотные замены в таблицах 3 и 4). Иллюстративные точечные мутации, вставки и делеции киназы RET, представленные в таблицах 2 и 2а, могут быть вызваны активирующей мутацией и/или могут приводить к экспрессии киназы RET, которая имеет повышенную устойчивость к ингибированию ингибитором киназы RET и/или мультикиназным ингибитором (MKI).

[0277] Термин «активирующая мутация» описывает мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, имеющей повышенную киназную активность, например, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, при анализе в одинаковых условиях. Например, активирующая мутация может приводить к экспрессии гибридного белка, который содержит домен киназы RET и партнер по слиянию. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, имеющей одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замен (например, любую комбинацию любых аминокислотных замен, описанных в данном документе), которая имеет повышенную активность киназы, например, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, при анализе в одинаковых условиях. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, имеющей одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных делеций, например, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, при анализе в одинаковых условиях. В другом примере активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене киназы RET, которая приводит к экспрессии киназы RET, содержащей по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по

меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 20) вставленных аминокислот, по сравнению с киназой RET дикого типа, например, иллюстративной киназой RET дикого типа, описанной в данном документе, например, при анализе в одинаковых условиях. Дополнительные примеры активирующих мутаций известны в данной области техники.

[0278] Термин «дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген RET или мРНК RET) или белок (например, белок RET), которые встречаются у субъекта, не страдающего от RET-ассоциированного заболевания, например, RET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития RET-ассоциированного заболевания и/или не предрасположенного к RET-ассоциированному заболеванию), или которые встречаются в клетке или ткани, полученной от субъекта, не страдающего от RET-ассоциированного заболевания, например, RET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития RET-ассоциированного заболевания и/или не предрасположенного к RET-ассоциированному заболеванию).

[0279] Термин «орган государственного регулирования и контроля» относится к государственному органу, дающему разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером органа государственного регулирования и контроля является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).

[0280] В данном документе предложен способ лечения рака (например, RET-ассоциированного рака) у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции. Например, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от пациента; и b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает один или более гибридных белков. Неограничивающие примеры гибридных белков гена RET описаны в таблице 1. В некоторых вариантах реализации гибридный белок представляет собой KIF5B-RET. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназы RET. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET описаны в таблицах 2 и 2a. В некоторых вариантах реализации точечные мутации/вставки/делеции в белке киназы RET выбраны из группы, состоящей из M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S и G810R. В некоторых вариантах реализации точечные мутации/вставки/делеции в белке киназы RET находятся в гибридном белке RET (например, в любых гибридных белках гена RET, описанных в таблице 1). В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой полиморфную форму. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 1

соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 2 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 7 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 8 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы III. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму B соединения Формулы IV.

[0281] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой хлоридную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой бромидную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой L-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой D-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой фосфатную соль соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль представляет собой сескви-фосфатную соль (например, PO_4:свободное основание 1,4:1).

[0282] В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в данном документе, рак (например, RET-ассоциированый рак) представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в данном документе, рак (например, RET-ассоциированый рак) представляет собой солидную опухоль (например, распространенную солидную опухоль и/или солидную опухоль, позитивную к RET-слиянию). В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в данном документе, рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой рак легких (например, мелкоклеточную карциному легких или немелкоклеточную карциному легких), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы (например, спорадичный медуллярный рак щитовидной железы или наследственный медуллярный рак щитовидной железы), дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, неоплазмы эндокринных желез, аденокарциному легких, карциному легочных клеток бронхиол, множественные эндокринные неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, рак груди, карциному груди, неоплазму груди, рак толстой и прямой кишок (например, метастатический рак толстой и прямой кишок), папиллярную почечноклеточную карциному, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластную опухоль или рак шейки матки. В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в данном документе, рак (например, RET-ассоциированый рак) выбран из группы: острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), рака у взрослых, адренокортикальной карциномы, анального рака, рака аппендикса, астроцитомы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, глиомы ствола головного мозга, опухоли головного мозга, рака молочной железы, бронхиальной опухоли, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, неизвестной первичной карциномы, опухолей сердца, рака шейки матки, рака у детей, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического

миелогенного лейкоза (CML), хронических миелопролиферативных неоплазм, очаговых неоплазм, неоплазм, рака толстой кишки, рака толстой и прямой кишок, краниофарингиомы, кожной Т-клеточной лимфомы, кожной ангиосаркомы, рака желчных протоков, протоковой карциномы in situ, эмбриональных опухолей, эндометриального рака, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, экстракраниальной опухоли эмбриональных клеток, экстрагонадальной опухоли эмбриональных клеток, внепеченочного рака желчных протоков, рака глаз, рака фаллопиевых труб, фиброзной гистиоцитомы костей, рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли эмбриональных клеток, гестационного трофобластного заболевания, глиомы, опухоли ворсистых клеток, лейкоза ворсистых клеток, рака головы и шеи, торакальных неоплазм, неоплазм головы и шеи, опухоли ЦНС, первичной опухоли ЦНС, рака сердца, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, интраокулярной меланомы, опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши, рака почек, гистиоцитоза клеток Лангерганса, рака гортани, лейкоза, рака губ и полости рта, рака печени, рака легких, лимфомы, макроглобулинемии, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, остеокарциномы, меланомы, карциномы клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединной линии, рака полости рта, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазм, очаговых неоплазм, неоплазм, миелогенного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миклопролиферативных неоплазм, рака носовой полости и параназальных синусов, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легких, неоплазмы легких, рака дыхательных путей, неоплазмы легких, неоплазмы дыхательных путей, бронхогенной карциномы, бронхиальных неоплазм, рака полости рта, рака губ, орофарингеального рака, остеосаркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака параназальных синусов и носовой полости, рака паращитовичдной железы, пенильного рака, рака гортани, феохромозитомы, рака гипофиза, плазмаклеточной неоплазмы, плевропульмонарной бластомы, рака молочной железы на фоне беременности, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичного перитонеального рака, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, неоплазм толстой кишки, почечноклеточного рака, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнной железы, саркомы, синдрома Сезари, рака кожи, опухолей Шпица, мелкоклеточного рака легких, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи, рака желудка, Т-клеточной лимфомы, рака яичек, рака горла, мимомы и тимической карциномы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, неизвестной первичной карциномы, рака уретры, рака матки, саркомы матки, вагинального рака, рака вульвы и опухоли Вильмса.

[0283] В некоторых вариантах реализации гематологический рак (например, гематологические раковые заболевания, которые являются RET-ассоциированными раковыми заболеваниями) выбран из группы, состоящей из лейкозов, лимфом (неходжкинской лимфомы), болезни Ходжкина (также называемой лимфомой Ходжкина) и миеломы, например, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML), хронического нейтрофильного лейкоза (CNL), острого недифференцированного лейкоза (AUL), анапластической крупноклеточной

лимфомы (ALCL), пролимфоцитарного лейкоза (PML), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (JMML), Т-клеточного ALL взрослых, AML с трехлинейной миелодисплазией (AML/TMDS), смешанного линейного лейкоза (MLL), миелодиспластических синдромов (MDS), миелопролиферативных расстройств (MPD) и множественной миеломы (MM). Дополнительные примеры гематологических видов рака включают миелопролиферативные расстройства (MPD), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В одном варианте реализации гематологический рак (например, гематологический рак, который является RET-ассоциированным раком) представляет собой AML или CMML.

[0284] В некоторых вариантах реализации рак (например, RET-ассоциированный рак) представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей (например, солидных опухолей, которые являются RET-ассоциированными раковыми заболеваниями) включают, например, рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы), рак легких (например, аденокарциному легких, мелкоклеточную карциному легких), рак поджелудочной железы, карциному протоков поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишок, рак предстательной железы, почечноклеточную карциному, опухоли головы и шеи, нейробластому и меланому. См., например, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

[0285] В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, рака толстой и прямой кишок, папиллярной почечноклеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

[0286] В некоторых вариантах реализации пациентом является человек.

[0287] Соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы также пригодны для лечения RET-ассоциированного рака.

[0288] Соответственно, в данном документе предложен также способ лечения пациента, у которого диагностирован или идентифицирован RET-ассоциированный рак, например, любой из иллюстративных RET-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции, как описано в данном документе.

[0289] Разрегуляция киназы RET, гена RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них может способствовать опухолегенезу. Например, разрегуляция киназы RET, гена RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может представлять собой транслокацию, сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию киназы RET, гена RET или домена киназы RET. Транслокация может включать транслокацию гена, приводящую к экспрессии гибридного белка, который содержит домен киназы RET и партнер по слиянию. Например, гибридный

белок может иметь повышенную киназную активность по сравнению с белком RET дикого типа. В некоторых вариантах реализации мутация в гене RET может включать мутации в лиганд-связывающем сайте RET, внеклеточных доменах, киназном домене и в областях, участвующих в белок:белковых взаимодействиях и дальнейшей передаче сигналов. В некоторых вариантах реализации мутация (например, активирующая мутация) в гене RET может приводить к экспрессии киназы RET, имеющей одну или более (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замен (например, одну или более аминокислотных замен в киназном домене (например, в аминокислотных положениях 723-1012 в белке RET дикого типа), аминокислоты-привратника (например, аминокислотного положения 804 в белке RET дикого типа), в P-петле (например, в аминокислотных положениях 730-737 в белке RET дикого типа), в мотиве DFG (например, в аминокислотных положениях 892-894 в белке RET дикого типа), в аминокислотах фронта растворителя АТФ щели (например, в аминокислотных положениях 758, 811 и 892 в белке RET дикого типа), в петле активации (например, в аминокилотных положениях 891-916 в белке RET дикого типа), в C-спирали в петле, предшествующей C-спирали (например, в аминокислотных положениях 768-788 в белке RET дикого типа) и/или в АТФ-связывающем сайте (например, в аминокислотных положениях 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 811, 881 и 892 в белке RET дикого типа). В некоторых вариантах реализации мутация может представлять собой генную амплификацию гена RET. В некоторых вариантах реализации мутация (например, активирующая мутация) в гене RET может приводить к экспрессии киназы RET или рецептора RET, в котором нет по меньшей мере одной аминокислоты (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45 или по меньшей мере 50 аминокислот) по сравнению с белком RET дикого типа. В некоторых вариантах реализации разрегуляция киназы RET может представлять собой повышенную экспрессию (например, повышенные уровни) киназы RET дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегулированной аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В некоторых вариантах реализации мутация (например, активирующая мутация) в гене RET может приводить к экспрессии киназы RET или рецептора RET, в котором есть по меньшей мере одна вставленная аминокислота (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45 или по меньшей мере 50 аминокислот) по сравнению с белком RET дикого типа. В некоторых вариантах реализации разрегуляция киназы RET может представлять собой повышенную экспрессию (например, повышенные уровни) киназы RET дикого типа в клетке млекопитающего (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой), например, вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегулированной аутокринной/паракринной передачи сигналов. Другие разрегуляции могут включать сплайс-варианты мРНК RET. В некоторых вариантах реализации белок RET дикого типа представляет собой иллюстративный белок RET дикого типа, описанный в данном документе.

[0290] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает сверхэкспрессию киназы

RET дикого типа (например, приводящую к аутокринной активации). В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию в хромосомном сегменте, содержащем ген RET или его часть, включая, например, часть киназного домена или часть, способную демонстрировать киназную активность.

[0291] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более хромосомных транслокаций или инверсий, приводящих к слиянию гена RET. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает является результатом генетических траслокаций, в которых экспрессированный белок представляет собой гибридный белок, содержащий остатки из не-RET белка-партнера, и содержит минимум функционального киназного домена RET.

[0292] Неограничивающие примеры гибридных белков RET представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Иллюстративные партнеры RET по слиянию и раковые заболевания

Партнер по слиянию	**Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака(ов)**
BCR	Хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML)
CLIP1	Аденокарцинома
KIF5B	NSCLC, рак яичников, шпицоидные неоплазмы; аденокарцинома легких[3, 4, 14, 28]; аденосквамозные карциномы[15]
CCDC6 (также называемый PTC1, D10S170 или H4)	NSCLC, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы; аденокарциномы; аденокарцинома легких; метастатический рак толстой и прямой кишок[5]; аденосквамозные карциномы[15], рак груди[30]
PTC1ex9 (новая перестановка CCDC6)	Метастатический папиллярный рак щитовидной железы[2]
NCOA4 (также называемый PTC3, ELE1 и RFG)	Папиллярный рак щитовидной железы[21], NSCLC, рак толстой кишки, рак слюнной железы, метастатический рак толстой и прямой кишок[5]; аденокарцинома легких[15]; аденосквамозные карциномы[15]; диффузный склерозирующий вариант папиллярного рака щитовидной железы[16], рак груди[30], ацинарно-

Партнер по слиянию	Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака(ов)
	клеточная карцинома[32], маммарный аналог секреторной карциномы[33]
TRIM33 (также называемый PTC7, RFG7 и TIF1G)	NSCLC, папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легких[46], разные[22]
ERC1 (также называемый ELKS и RAB61P2)	Папиллярный рак щитовидной железы, рак груди
FGFR1OP	CMML, первичный миелофиброз с вторичным острым миелоидным лейкозом
MBD1 (также называемый PCM1)	Папиллярный рак щитовидной железы
PRKAR1A (также называемый PTC2)	Папиллярный рак щитовидной железы
TRIM24 (также называемый PTC6)	Папиллярный рак щитовидной железы
KTN1 (также называемый PTC8)	Папиллярный рак щитовидной железы
GOLGA5 (также называемый PTC5)	Папиллярный рак щитовидной железы, шпицоидные неоплазмы
HOOK3	Папиллярный рак щитовидной железы
KIAA1468 (также называемый PTC9 и RFG9)	Папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легких[8, 12]
TRIM27 (также называемый RFP)	Папиллярный рак щитовидной железы
AKAP13	Папиллярный рак щитовидной железы
FKBP15	Папиллярный рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз[46]
SPECC1L	Папиллярный рак щитовидной железы; карцинома щитовидной железы
TBL1XR1	Папиллярный рак щитовидной железы; карцинома щитовидной железы

Партнер по слиянию	**Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака(ов)**
CEP55	Диффузный рак желудка[7]
CUX1	Аденокарцинома легких
ACBD5	Папиллярная карцинома щитовидной железы
MYH13	Медуллярная карцинома щитовидной железы[1]
Не описан	Воспалительная миофибробластная опухоль[6]
PIBF1	Карцинома легочных клеток бронхиол[9]
KIAA1217 (также называемый SKT)	Папиллярный рак щитовидной железы[10, 13] Аденокарцинома легких[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	Рак щитовидной железы и/или папиллярная карцинома щитовидной железы[17]
Ria-RET	Рак щитовидной железы и/или папиллярная карцинома щитовидной железы[17]
RFG8	Папиллярная карцинома щитовидной железы[18]
FOXP4	Аденокарцинома легких[19]
MYH10	Детский миофиброматоз[20]
HTIF1	Разные[22]
H4L	Разные[22]
PTC4 (новая перестановка NCO4/ELE1)	Папиллярный рак щитовидной железы[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	Папиллярная карцинома щитовидной железы[25]

Партнер по слиянию	**Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака(ов)**
AFAP1L2	Папиллярная карцинома щитовидной железы[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	Папиллярная карцинома щитовидной железы[25]
EML4	NSCLC
PARD3	NSCLC[27]
RASGEF1A	Рак груди[30]
TEL (также называемый ETV6)	*In vitro*[34], секреторная карцинома[51]
RUFY1	Рак толстой и прямой кишок[35]
OLFM4	Рак тонкого кишечника[36]
UEVLD	Папиллярная карцинома щитовидной железы[29]
DLG5	Не анапластический рак щитовидной железы (NAT)[37]
RRBP1	Рак толстой кишки[38]
ANK3	Папиллярная карцинома щитовидной железы[39]
PICALM	NSCLC[40]
MYO5C	NSCLC[41]
EPHA5	NSCLC[40]
RUFY2	Рак легкого[42]
KIF13A	Аденокарцинома легкого[43], NSCLC[45]
TNIP1	Рак толстой и прямой кишок[44]
SNRNP70	Рак толстой и прямой кишок[44]

Партнер по слиянию	**Неограничивающие примеры RET-ассоциированного рака(ов)**
MRLN	Карцинома щитовидной железы[46]
LMNA	Шпицоидная меланома[47]
RUFY3	Папиллярная карцинома щитовидной железы
TFG	
MYO5A	Пигментированный веретеноклеточный невус (PSCN) Рида[48]
ADD3	Аденокарцинома легких[49]
JMJD1C	NSCLC[50]
RBPMS	
DOCK1	
TAF3	
NCOA1	NSCLC[52]

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

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

[3] Патент США № 9297011

[4] Патент США № 9216172

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

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

[7] Публикация заявки на патент США № 2015/0177246.

[8] Публикация заявки на патент США № 2015/0057335.

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

[10] Публикация заявки на патент Китая № 105255927A.

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

[12] Публикация заявки на европейский патент № EP3037547A1.

[13] Lee et al., *Oncotarget*. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, эл. публикация до печатного издания, 2016.

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

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

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

[17] Публикация патентной заявки PCT № WO 2016/141169.

[18] Klugbauer et al., *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.

[19] Bastien et al., *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, номер реферата: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.

[20] Rosenzweig et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.

[21] Su et al., *PLoS One*, 11(111): e0165596, 2016.

[22] Патент США № 9487491.

[23] Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.

[24] Velcheti et al., *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.

[25] Kato et al, Clin Cancer Res. 2017 Apr 15;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Эл. публ. 2016, 28 сент.

[26] Drilon, Alexander, et al. "A phase 1/1b study of RXDX-105, an oral RET and BRAF inhibitor, in patients with advanced solid tumors." 8 авг. (2016): 7.

[27] Sabari et al., *Oncoscience*, Advance Publications, www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.

[28] Публикация заявки на патент США № 2017/0014413.

[29] Lu et al., Oncotarget, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

[30] Hirshfield et al., *Cancer Research*, (February 2017) том 77, № 4, доп. 1. Номер реферата: P3-07-02. Информация о мероприятии: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Сан-Антонио, штат Техас, США. 06 дек. 2016-10 дек. 2016.

[31] Morgensztern et al., *Journal of Thoracic Oncology*, (январь 2017) том 12, № 1, доп. 1, сс. S717-S718, номер реферата: P1.07-035, информация о мероприятии: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Вена, Австрия. 04 дек. 2016.

[32] Dogan et al., *Laboratory Investigation*, (февраль 2017) том. 97, доп. 1, сс. 323A. Номер реферата: 1298, информация о мероприятии: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. Сан-Антонио, штат Техас, США.

[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, том 30, доп. [2], сс. 323A-323A. MA 1298, 2017.

[34] Публикация заявки на патент PCT № WO 2017/146116.

[35] Публикация заявки на патент PCT № WO 2017/122815.

[36] Reeser et al., *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

[37] Ibrahimpasic et al., *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

[38] Kloosterman et al., *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

[39] Chai et al., *Oncology Reports, 35*(2): 962-970. doi: 10.3892/or.2015.4466, 2015.

[40] Gautschi et al. *Journal of Clinical Oncology*, 35(13) 1403-1410. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352, 2017.

[41] Lee et al. *Annals of Oncology*, 28(2), 292-297. doi: 10.1093/annonc/mdw559, 2016.

[42] Zheng et al. *Nature Medicine*, 20(12), 1479-1484. doi: 10.1038/nm.3729, 2014.

[43] Zhang et al. *Lung Cancer*, 118, 27-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.019, 2018.

[44] Morano et al. *Molecular Cancer Therapeutics*, (январь 2018) том 17, № 1, доп. Дополнение 1. Номер реферата: B049. Информация о мероприятии: AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017.

[45] Wang et al. *Journal of Thoracic Oncology*, (ноябрь 2017) том. 12, № 11, доп. Дополнение 2, сс. S2105. Номер реферата: P2.02-018. Информация о мероприятии: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Йокогама, Япония. 15 окт. 2017-18 окт. 2017.

[46] Gao et al. *Cell Reports*, 23(1), 227-238. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.050, 2018.

[47] Публикация заявки на патент США № 2016/0010068.

[48] VandenBoom, et al. *Am. J. Surg. Pathol.* 42(8): 1042-1051, 2018. doi: 10.1097/PAS.0000000000001074

[49] Cao, et al. *Onco. Targets. Ther.* 2018(11):2637-2646, 2018. doi: 10.2147/OTT.S155995

[50] Luo, et al. *Int. J. Cancer*, 2018. Эл. публ. до печатного издания. doi: 10.1002/ijc.31542

[51] Guilmette, et al. *Hum Pathol.* pii: S0046-8177(18)30316-2, 2018. doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.011

[52] Zhao, et al. *Journal of Clinical Oncology* том 36, № 15, доп. [S], MA e21139.

[0293] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более делеций (например, делецию аминокислоты в положении 4), вставок или точечную мутацию(ии) в киназе RET. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает делецию одного или более остатков в киназе RET, что приводит к конститутивной активности домена киназы RET.

[0294] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к выработке киназы RET, имеющей одну или более аминокислотных замен, вставок или делеций по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, точечные мутации, указанные в **таблице 2**).

Таблица 2. Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке киназы RET[A]

Аминокислотное положение 2
Аминокислотное положение 3
Аминокислотное положение 4
Аминокислотное положение 5
Аминокислотное положение 6
Аминокислотное положение 7
Аминокислотное положение 8
Аминокислотное положение 11
Аминокислотное положение 12
Аминокислотное положение 13
Аминокислотное положение 20
Аминокислотное положение 32 (например, S32L)
Аминокислотное положение 34 (например, D34S)
Аминокислотное положение 40 (например, L40P)
Аминокислотное положение 45 (например, A45A)[39]
Аминокислотное положение 56 (например, L56M)[30]

Аминокислотное положение 64 (например, P64L)
Аминокислотное положение 67 (например, R67H)
Аминокислотное положение 77 (например, R77C)[65]
Аминокислотное положение 114 (например, R114H)
Аминокислотное положение 136 (например, глутаминовая кислота для стоп-кодона)
Аминокислотное положение 145 (например, V145G)
Аминокислотное положение 177 (например, R177L)[67]
Аминокислотное положение 180 (например, аргинин для стоп-кодона)
Аминокислотное положение 200
Аминокислотное положение 270 (например, P270L)[65]
Аминокислотное положение 278 (например, T278N)[57]
Аминокислотное положение 292 (например, V292M)
Аминокислотное положение 294
Аминокислотное положение 321 (например, G321R)
Аминокислотное положение 330 (например, R330Q)
Аминокислотное положение 338 (например, T338I)
Аминокислотное положение 360 (например, R360W)
Аминокислотное положение 373 (например, аланин для сдвига рамки)
Δ Аминокислотных положений 378 – 385 со вставкой одной аминокислоты (например, D378 – G385>E)

Аминокислотное положение 393 (например, F393L)
Аминокислотное положение 423 (например, G423R)[27]
Аминокислотное положение 428 (например, E428K)[57]
Аминокислотное положение 432 (например, A432A[39])
Аминокислотное положение 446 (например, G446R)[28]
Δ Аминокислотных положений 505-506 (делеция 6 пар оснований внутри рамки считывания зародышевого типа в экзоне 7)[3]
Аминокислотное положение 510 (например, A510V)
Аминокислотное положение 511 (например, E511K)
Аминокислотное положение 513 (например, G513D)[7*]
Аминокислотное положение 515 (например, C515S, C515W[4])
Аминокислотное положение 525 (например, R525W)[7*]
Аминокислотное положение 531 (например, C531R или дупликация 9 пар оснований[2])
Аминокислотное положение 532 (например, дупликация)[2]
Аминокислотное положение 533 (например, G533C, G533S)
Аминокислотное положение 534 (например, L534L)[6]
Аминокислотное положение 550 (например, G550E)
Аминокислотное положение 591 (например, V591I)
Аминокислотное положение 593 (например, G593E)
Аминокислотное положение 595 (например, E595D и E595A)[18]

Аминокислотное положение 600 (например, R600Q)
Аминокислотное положение 602 (например, I602V)[6]
Аминокислотное положение 603 (например, K603Q, K603E[2])
Аминокислотное положение 606 (например, Y606C)
Аминокислотное положение 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C[32])
Аминокислотное положение 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Аминокислотное положение 616 (например, E616Q)[23]
Δ Аминокислотного положения 616[64]
Аминокислотное положение 618 (C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, стоп[56])
Аминокислотное положение 619 (например, F619F)
Аминокислотное положение 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, C620A[47])
Δ Аминокислотных положений 612-620[74]
Аминокислотное положение 622 (например, P622L)[68]
Аминокислотное положение 623 (например, E623K)
Аминокислотное положение 624 (например, D624N)
Аминокислотное положение 628 (например, P628N)[73]
Аминокислотные положения 629-631 (например, L629-D631delinsH)[80]
Аминокислотное положение 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Δ Аминокислотного положения 630[56]
Аминокислотное положение 631 (например, D631N,

D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Δ Аминокислотного положения 631[69]
Аминокислотные положения 631-633>V (т.е. остатки 631-633 заменены одним остатком валина)
Аминокислотные положения 631-633>A (т.е. остатки 631-633 заменены одним остатком аланина)
Аминокислотные положения 631-633>E (т.е. остатки 631-633 заменены одним остатком глутаминовой кислоты)
Δ Аминокислотных положений 631-633 (например, D631 – L633)
Δ Аминокислотных положений 631-634 (например, D631-C634)
Аминокислотное положение 632 (например, E632K, E632G[5, 11], E632V[62], 632 для сдвига рамки[47])
Аминокислотные положения 632-633>V (т.е. остатки 632 и 633 заменены одним остатком валина)[74]
Δ Аминокислотных положений 632-633 (например, E632 – L633 в соматических клетках или делеция 6 пар оснований внутри рамки считывания зародышевого типа в экзоне 11[9])
Аминокислотные положения 632-639>HR (т.е. остатки 632-639 заменены двумя остатками, гистидином и аргинином)
Аминокислотное положение 633 (например, L633R[62], дупликация 9 пар оснований[2], L633delinsLCR[71])
Аминокислотное положение 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, делеция 9 пар оснований[62], дупликация 9 пар оснований[56] или дупликация 12 пар оснований[2]) (например, вызывающие МТС)
Δ Аминокислотного положения 634[56]
Аминокислотное положение 632/633/634

(E632V/L633R/634, делеция 9 пар оснований)[62]
Аминокислотное положение 635 (например, R635G или вставка ELCR[2])
Аминокислотное положение 636 (например, T636P[2], T636M[4])
Аминокислотные положения 636-637 (например, T636-V637insCRT)[80]
Аминокислотное положение 638 (например, изолейцин для сдвига рамки[47])
Аминокислотное положение 640 (например, A640G)
Аминокислотное положение 634/640 (например, C634R/A640G)[56]
Аминокислотное положение 641 (например, A641S, A641T[8])
Аминокислотное положение 634/641 (например, C634S/A641S)[56]
Аминокислотное положение 639/641 (например, A639G/A641R)[56]
Аминокислотное положение 644 (например, T644M)[59]
Аминокислотное положение 648 (например, V648I)
Аминокислотные положения 634/648 (например, C634R/V648I)[77]
Аминокислотное положение 649 (например, S649L)[28]
Аминокислотное положение 661 (например, H661H)[6]
Аминокислотное положение 664 (например, A664D)
Аминокислотное положение 665 (например, H665Q)
Аминокислотное положение 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)
Аминокислотное положение 675 (T675T, молчащая

нуклеотидная замена)[18]
Аминокислотное положение 679 (например, P679P)[6]
Аминокислотное положение 680 (например, A680T, аланин для сдвига рамки)[6]
Аминокислотное положение 686 (например, S686N)
Аминокислотное положение 689 (например, S689T)[18]
Аминокислотное положение 691 (например, G691S)
Аминокислотное положение 694 (например, R694Q)
Аминокислотное положение 700 (например, M700L)
Аминокислотное положение 706 (например, V706M, V706A)
Аминокислотное положение 713, сплайс-вариант (например, E713K (например, сплайс-вариант))[6]
Аминокислотное положение 714 (например, D714Y)[57]
Аминокислотное положение 727 (например, G727E)[6]
Аминокислотное положение 732 (например, E732K)[20]
Аминокислотное положение 734 (например, E734K)[48]
Аминокислотное положение 736 (например, G736R)[6]
Аминокислотное положение 738 (например, V738V)[6]
Аминокислотное положение 742 (например, T742M)[51]
Аминокислотное положение 748 (например, G748C)
Аминокислотное положение 749 (например,

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

Аминокислотное положение 790/791 (например, L790F/Y791F)[55]
Аминокислотное положение 802
Аминокислотное положение 804 (например, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (например, вызывающие MTC)
Аминокислотное положение 778/804[50] (например, V778I/V804M[54])
Аминокислотное положение 781/804 (например, Q781R/V804M)[41]
Аминокислотное положение 805 (например, E805K)
Аминокислотное положение 804/805 (например, V804M/E805K)[17]
Аминокислотное положение 806 (например, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Аминокислотное положение 804/806 (например, V804M/Y806C)[38]
Аминокислотное положение 810 (например, G810R[12], G810S[12], G810A[13], G810C, G810V и G810D)
Аминокислотное положение 818 (например, E818K)
Аминокислотное положение 819 (например, S819I)
Аминокислотное положение 820 (например, R820L)[57]
Аминокислотное положение 823 (например, G823E)
Аминокислотное положение 826 (например, Y826M, Y826S)[10]
Аминокислотное положение 828 (например, G828R)[57]
Аминокислотное положение 833 (например, R833C)
Аминокислотное положение 836 (например, S836S)[19]

Аминокислотное положение 841 (например, P841L, P841P)
Аминокислотное положение 843 (например, E843D)
Аминокислотное положение 844 (например, R844W, R844Q, R844L)
Аминокислотное положение 804/844 (например, V804M/R844L)[76]
Аминокислотное положение 845 (например, A845A)[63]
Аминокислотное положение 848 (например, M848T)
Аминокислотное положение 852 (например, I852M)
Аминокислотное положение 853 (например, S853T)[57]
Аминокислотное положение 865 (например, L865V)[12]
Аминокислотное положение 866 (например, A866W)[33]
Аминокислотное положение 867 (например, E867K)[37]
Аминокислотное положение 870 (например, L870F)[12]
Аминокислотное положение 873 (например, R873W, R873Q[42])
Аминокислотное положение 876 (например, A876V)
Аминокислотное положение 881 (например, L881V)
Аминокислотное положение 882
Аминокислотное положение (например, A883F, A883S, A883T, A883Y[53], A883V)
Аминокислотное положение 884 (например, E884K, E884V[35])
Аминокислотное положение 886 (например, R886W)

Аминокислотное положение 891 (например, S891A, S891S[32], S891L[35])
Аминокислотное положение 893 (например, F893L)[42]
Аминокислотное положение 894 (например, G894S)[43]
Аминокислотное положение 897 (например, R897Q, R897P)
Аминокислотное положение 898 (например, D898V, D898Y[66])
Δ Аминокислотного положения 898
Δ Аминокислотных положений 898-902[58]
Δ Аминокислотных положений 899-902[47]
Δ Аминокислотных положений 898-901[47]
Δ Аминокислотных положений 632-633/Δ Аминокислотных положений 898-901[47]
Аминокислотное положение 900 (например, Y900F)[22]
Аминокислотное положение 901 (например, E901K)
Аминокислотное положение 904 (например., S904F, S904S, S904C[2], S904T[57])
Аминокислотное положение 691/904 (например, G691S/S904S)[49]
Аминокислотное положение 804/904 (например, V804M/S904C)[38]
Аминокислотное положение 905 (например, Y905F)[22]
Аминокислотное положение 907 (например, K907E, K907M)
Аминокислотное положение 908 (например, R908K)
Аминокислотное положение 911 (например, G911D, G911G (например, сплайс-вариант)[6])

Аминокислотное положение 912 (например, R912P, R912Q)
Аминокислотное положение 918 (например, M918T[2], M918V, M918L[6]) (например, вызывающие MTC)
Аминокислотное положение 591/918 (например, V591I/M918T)[61]
Аминокислотное положение 620/918 (например, C620F/M918T)[47]
Аминокислотное положение 891/918 (например, S891A/M918T)[47]
Δ Аминокислотных положений 898-901/M918T[47]
Аминокислотное положение 919 (например, A919V, A919P[52])
Аминокислотное положение 768/919[54]
Аминокислотное положение 921 (например, E921K, E921D)
Аминокислотное положение 911/918/921 (например, G911E/M918T/E921K)[61]
Аминокислотное положение 922 (например, S922P, S922Y)
Аминокислотное положение 924 (например, F924S)[6]
Аминокислотное положение 930 (например, T930M)
Аминокислотное положение 961 (например, F961L)
Аминокислотное положение 972 (например, R972G)
Аминокислотное положение 973 (например, P973T)[57]
Аминокислотное положение 977 (например, S977R)[37]
Аминокислотное положение 981 (например, Y981F)[22]

Аминокислотное положение 982 (например, R982C)[70]
Аминокислотное положение 634/691/982 (например, C634R/G691S/R982C)[45]
Аминокислотное положение 292/67/982 (например, V292M/ R67H/R982C)[75]
Аминокислотное положение 634/292/67/982 (например, C634R/ V292M/ R67H/R982C)[75]
Аминокислотное положение 1009 (например, M1009V)
Аминокислотное положение 1015 (например, Y1015F)[22]
Аминокислотное положение 1017 (например, D1017N)
Аминокислотное положение 1024 (например, S1024F)[79]
Аминокислотное положение 1041 (например, V1041G)
Аминокислотное положение 1047 (например, P1047S)[65]
Аминокислотное положение 1051 (например, A1051T)[57]
Δ Аминокислотного положения 1059[57]
Аминокислотное положение 1064 (например, M1064T)
Аминокислотное положение 1096 (например, Y1096F)[21]
Аминокислотное положение 1105 (например, A1105V)[57]
Аминокислотное положение 1109 (например, M1109T)[34]
RET+3[1]
(Делеция в рамке считывания в экзонах 6 и 11)[25]

(Делеция 3 п.о. в рамке считывания в экзоне 15)[26]
Нуклеотидное положение 2136+2 (например, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
Аминокислотные положения 791 и 852 (например, Y791F + I852M)[31]
Аминокислотные положения 634 и 852 (например, C634R + I852M)[31]
c.1893_1895del[44]

[A] Представленные мутации киназы RET могут быть активирующими мутациями и/или могут придавать повышенную устойчивость киназы RET к ингибитору киназы RET и/или мультикиназному ингибитору (MKI), например, по сравнению с киназой RET дикого типа.

[1] Публикация заявки на патент США № 2014/0272951.

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

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

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

[5] Scollo, et al., *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.

[6] Jovanovic, et al., *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.

[7] Qi, et al., *Oncotarget.* 6(32):33993-4003, 2015. *R525W и G513D, по-видимому, действуют в комбинации с S891A для усиления онкогенной активности.

[8] Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.

[9] Cecchirini, et al. *Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.

[10] Karrasch, et al. *Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.

[11] Scollo et al., *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.

[12] Публикация заявки на патент PCT № WO 2016/127074.

[13] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Эл. публ. до печатного издания].

[14] Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.

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

[16] Патент США № 8629135.

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

[18] Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.

[19] Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.

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

[21] Liu et al., *J. Biol. Chem.*, 271(10): 5309-12, 1995.

[22] Kato et al., *Cancer Res.*, 62: 2414-22, 2002.

[23] Grey et al., *Endocrine Pathology*, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.

[24] De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, том 37, № 2, доп. Дополнение 1. Номер реферата: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Бостон, штат Массачусетс, США. 01 апр. 2016-04 апр. 2016.

[25] Vanden et al., *Annals of Oncology*, 2016, том 27, доп. Дополнение 6. Номер реферата: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Копенгаген, Дания. 07 окт. 2016-11 окт. 2016.

[26] Romei et al., *European Thyroid Journal* (August 2016) том 5, доп. Дополнение 1, сс. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Копенгаген, Дания. 03 сент. 2016-06 сент. 2016.

[27] Lee et al., *Oncotarget*, 8(4): 6579–6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

[28] Zhang et al., *Laboratory Investigation*, (февраль 2017) том 97, доп. 1, сс. 209A. Номер реферата: 840, информация о мероприятии: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. Сан-Антонио, штат Техас, США.

[29] Borecka et al., *European Journal of Cancer*, (июль 2016) том 61, № 1, сс. S26, номер реферата: 162, информация о мероприятии: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Манчестер, Великобритания.

[30] Corsello et al., *Endocrine Reviews*, (JUN 2014) том 35, № 3, доп. S, сс. SUN-0322, информация о мероприятии: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Чикаго, штат Иллинойс, США, 21-24 июня 2014.

[31] Gazizova et al., *Endocrine Reviews*, (июнь 2014) том 35, № 3, доп. S, сс. SAT-0304, информация о мероприятии: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Чикаго, штат Иллинойс, США, 21-24 июня 2014.

[32] Sromek et al., *Endocr Pathol.*, doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

[33] Публикация заявки на патент США № 2017/0267661.

[34] Davila et. al., *Rare Tumors*, 2017; 9(2): 6834. doi:10.4081/rt.2017.6834.

[35] Публикация заявки на патент США № 2018/0009818.

[36] Публикация патентной заявки PCT № WO 2017/197051

[37] Публикация европейской патентной заявки № 3271848

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

[39] Kaczmarek-Ryś, et al. *Endocrine-related cancer* 25(4): 421-436. doi: 10.1530/ERC-17-0452, 2018.

[40] Raue, et al. *J. Clin Endocrinol Metab*, 103(1): 235-243. doi: 10.1210/jc.2017-01884, 2018.

[41] Nakao, et al. *Head and Neck*, 35: E363-E368. doi: 10.1002/hed.23241, 2013.

[42] Attié, et al. *Human Molecular Genetics* 4(8): 1381-1386. doi: 10.1093/hmg/4.8.1381, 1995.

[43] Fitze, et al. *Lancet*, 393(9313): 1200-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08218-1, 2002.

[44] Weng, et al. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 57(2):134-137. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.010, 2018.

[45] Chen, et al. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 38.4 (2013): 308-312.

[46] Gudernova, et al. *eLife*, 6:e21536. doi: 10.7554/eLife.21536, 2017.

[47] Romei, et al. *Oncotarget*, 9(11): 9875-9884. doi: 10.18632/oncotarget.23986, 2018.

[48] Plaza-Menacho. *Endocr Relat Cancer*, 25(2):T79-T90. doi: 10.1530/ERC-17-0354, 2017.

[49] Guerin, et al. *Endocr Relat Cancer*, 25(2):T15-T28. doi: 10.1530/ERC-17-0266, 2017.

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

[51] Публикация заявки на патент США № 2017/0349953

[52] Santoro, et al. *Endocrinology*, 145(12), 5448-5451, 2004. doi: 10.1210/en.2004-0922

[53] Патент США № 9006256

[54] Yeganeh, et al. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(6), 2107-17. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2107

[55] Mulligan, L. M, *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 173, 2014, doi: 10.1038/nrc3680

[56] Arighi, et al, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(4-5), 441-467, 2005. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010

[57] Dabir, et al, *Journal of Thoracic Oncology*, 9(9), 1316-1323, 2014. doi: 10.1097/JTO.0000000000000234

[58] Uchino, et al, *Cancer Science*, 90(11), 1231-1237, 1999. doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00701.x

[59] Krampitz. *Cancer*, 120(13), 1920-1931, 2014: 10.1002/cncr.28661

[60] Jhiang et al, Thyroid 6(2), 1996. doi: 10.1089/thy.1996.6.115

[61] Dvořáková, et al, *Thyroid*, 16(3), 311-316, 2006. doi: 10.1089/thy.2006.16.311

[62] Severskaya et al, *Genomics Transcriptomics Proteomics*, 40(3) 425-435.

[63] Elisei, et al, *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 5(1), 1, 2014. doi: 10.4172/2157-7412.1000214

[64] Ahmed et al, The Journal of Molecular Diagnostics, 7(2), 283-288, 2005. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60556-9

[65] Oliveira, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 37(84), 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y

[66] Yi, et al. *Case Rep. Endocrinol*. 2018:8657314, 2018. doi: 10.1155/2018/8657914

[67] Huang, et al. *Cell*. 173(2): 355-370, 2018. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.039

[68] Bosic, et al. *Pathology*. 50(3):327-332, 2018. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.011

[69] Yao, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 87(28):1962-1965, 2007. PMID: 17923033

[70] Quintela-Fandino, et al. *Mol. Oncol.* 8(8):1719-1728, 2014. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.005

[71] Urbini, et al. *Int J Genomics* 2018: 6582014. doi: 10.1155/2018/6582014

[72] Yu, et al. *Clin Lung Cancer*, pii: S1525-7304(18)30204-3, 2018. doi: 10.1016/j.cllc.2018.08.010

[73] Soca-Chafre, et al. *Oncotarget* 9(55):30499-30512, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25369

[74] Kim, et al. *BMC Urol* 18(1):68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-0380-1

[75] Qi, et al. *PLoS One* 6(5):e20353, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020353

[76] Bartsch, et al *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(2):128-132, 2000. doi: 10.1055/s-2000-5806

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

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

[79] Romei, et al., *European Thyroid Journal*, том 7, доп. 1, сс. 63. Номер реферата: P1-07-69. Информация о мероприятии: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 сент. 2018-18 сент. 2018. doi: 10.1159/000491542

[80] Ciampi, et al., *European Thyroid Journal*, том 7, доп. 1, сс. 63. Номер реферата: OP-09-66. Информация о мероприятии: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 сент. 2018-18 сент. 2018. doi: 10.1159/000491542

[0295] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к выработке киназы RET, имеющей одну или более аминокислотных замен, вставок или делеций по сравнению с киназой RET дикого типа (см., например, точечные мутации, указанные в **таблице 2а**).

[0296] Таблица 2а. Аминокислотные замены/вставки/делеции в белке киназы RET[A]

Аминокислотное положение 20
Аминокислотное положение 32 (например, S32L)
Аминокислотное положение 34 (например, D34S)
Аминокислотное положение 40 (например, L40P)
Аминокислотное положение 64 (например, P64L)
Аминокислотное положение 67 (например, R67H)
Аминокислотное положение 114 (например, R114H)
Аминокислотное положение 145 (например, V145G)
Аминокислотное положение 200
Аминокислотное положение 292 (например, V292M)
Аминокислотное положение 294
Аминокислотное положение 321 (например, G321R)
Аминокислотное положение 330 (например, R330Q)
Аминокислотное положение 338 (например, T338I)
Аминокислотное положение 360 (например,

R360W)
Аминокислотное положение 393 (например, F393L)
Аминокислотное положение 432
Δ Аминокислотных остатков 505-506 (делеция 6 пар оснований внутри рамки считывания зародышевого типа в экзоне 7)
Аминокислотное положение 510 (например, A510V)
Аминокислотное положение 511 (например, E511K)
Аминокислотное положение 513 (например, G513D)
Аминокислотное положение 515 (например, C515S, C515W[4])
Аминокислотное положение 525 (например, R525W)
Аминокислотное положение 531 (например, C531R или дупликация 9 пар оснований)
Аминокислотное положение 532 (например, дупликация)
Аминокислотное положение 533 (например, G533C, G533S)
Аминокислотное положение 550 (например, G550E)
Аминокислотное положение 591 (например, V591I)
Аминокислотное положение 593 (например, G593E)
Аминокислотное положение 595 (например, E595D

и E595A)
Аминокислотное положение 600 (например, R600Q)
Аминокислотное положение 602 (например, I602V)
Аминокислотное положение 603 (например, K603Q, K603E)
Аминокислотное положение 606 (например, Y606C)
Аминокислотное положение 609 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Аминокислотное положение 611 (например, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Аминокислотное положение 616 (например, E616Q)
Аминокислотное положение 618 (C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Аминокислотное положение 620 (например, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Аминокислотное положение 623 (например, E623K)
Аминокислотное положение 624 (например, D624N)
Аминокислотное положение 630 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Аминокислотное положение 631 (например, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E)
Аминокислотное положение 632 (например, E632K, E632G)

Δ Аминокислотных остатков 632-633 (делеция 6 пар оснований внутри рамки считывания зародышевого типа в экзоне 11)
Аминокислотное положение 633 (например, дупликация 9 пар оснований)
Аминокислотное положение 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, или вставка ELCR, или дупликация 12 пар оснований) (например, вызывающие МТС)
Аминокислотное положение 635 (например, R635G)
Аминокислотное положение 636 (например, T636P, T636M)
Аминокислотное положение 640 (например, A640G)
Аминокислотное положение 641 (например, A641S, A641T)
Аминокислотное положение 648 (например, V648I)
Аминокислотное положение 649 (например, S649L)
Аминокислотное положение 664 (например, A664D)
Аминокислотное положение 665 (например, H665Q)
Аминокислотное положение 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R)
Аминокислотное положение 686 (например, S686N)

Аминокислотное положение 689 (например, S689T)
Аминокислотное положение 691 (например, G691S)
Аминокислотное положение 694 (например, R694Q)
Аминокислотное положение 700 (например, M700L)
Аминокислотное положение 706 (например, V706M, V706A)
Аминокислотное положение 713, сплайс-вариант (например, E713K)
Аминокислотное положение 732 (например, E732K)
Аминокислотное положение 736 (например, G736R)
Аминокислотное положение 748 (например, G748C)
Аминокислотное положение 750 (например, A750P)
Аминокислотное положение 765 (например, S765P)
Аминокислотное положение 766 (например, P766M)
Аминокислотное положение 768 (например, E768Q, E768D)
Аминокислотное положение 769 (например, L769L)
Аминокислотное положение 770 (например, R770Q)

Аминокислотное положение 771 (например, D771N)
Аминокислотное положение 777 (например, N777S)
Аминокислотное положение 778 (например, V778I)
Аминокислотное положение 781 (например, Q781R)
Аминокислотное положение 790 (например, L790F)
Аминокислотное положение 791 (например, Y791F, Y791N)
Аминокислотное положение 802
Аминокислотное положение 804 (например, V804L, V804M, V804E) (например, вызывающие МТС)
Аминокислотное положение 805 (например, E805K)
Аминокислотное положение 804/805 (например, V804M/E805K)
Аминокислотное положение 806 (например, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Аминокислотное положение 810 (например, G810R, G810S, G810A, G810C, G810V и G810D)
Аминокислотное положение 818 (например, E818K)
Аминокислотное положение 819 (например, S819I)
Аминокислотное положение 823 (например, G823E)
Аминокислотное положение 826 (например, Y826M, Y826S)

Аминокислотное положение 833 (например, R833C)
Аминокислотное положение 836 (например, S836S)
Аминокислотное положение 841 (например, P841L, P841P)
Аминокислотное положение 843 (например, E843D)
Аминокислотное положение 844 (например, R844W, R844Q, R844L)
Аминокислотное положение 848 (например, M848T)
Аминокислотное положение 852 (например, I852M)
Аминокислотное положение 865 (например, L865V)
Аминокислотное положение 870 (например, L870F)
Аминокислотное положение 873 (например, R873W)
Аминокислотное положение 876 (например, A876V)
Аминокислотное положение 881 (например, L881V)
Аминокислотное положение 882
Аминокислотное положение (например, A883F, A883S, A883T)
Аминокислотное положение 884 (например, E884K)
Аминокислотное положение 886 (например, R886W)
Аминокислотное положение 891 (например, S891A)

Аминокислотное положение 897 (например, R897Q)
Аминокислотное положение 898 (например, D898V)
Аминокислотное положение 900 (например, Y900F)
Аминокислотное положение 901 (например, E901K)
Аминокислотное положение 904 (например, S904F, S904S, S904C)
Аминокислотное положение 907 (например, K907E, K907M)
Аминокислотное положение 908 (например, R908K)
Аминокислотное положение 911 (например, G911D)
Аминокислотное положение 912 (например, R912P, R912Q)
Аминокислотное положение 918 (например, M918T, M918V, M918L) (например, вызывающие MTC)
Аминокислотное положение 919 (например, A919V)
Аминокислотное положение 921 (например, E921K)
Аминокислотное положение 922 (например, S922P, S922Y)
Аминокислотное положение 930 (например, T930M)
Аминокислотное положение 961 (например, F961L)
Аминокислотное положение 972 (например,

R972G)
Аминокислотное положение 982 (например, R982C)
Аминокислотное положение 1009 (например, M1009V)
Аминокислотное положение 1015 (например, Y1015F)
Аминокислотное положение 1017 (например, D1017N)
Аминокислотное положение 1041 (например, V1041G)
Аминокислотное положение 1064 (например, M1064T)
Аминокислотное положение 1096 (например, Y1096F)
RET+3
(Делеция в рамке считывания в экзонах 6 и 11)
(Делеция 3 п.о. в рамке считывания в экзоне 15)

[A] Представленные выше мутации киназы RET могут быть активирующими мутациями и/или могут придавать повышенную устойчивость киназы RET к ингибитору RET и/или мультикиназному ингибитору (MKI), например, по сравнению с киназой RET дикого типа.

[0297] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает сплайс-изменение в мРНК RET, которое приводит к экспрессии белка, представляющего собой альтернативный сплайс-вариант RET, имеющий по меньшей мере один удаленный остаток (по сравнению с киназой RET дикого типа), что приводит к конститутивной активности киназного домена RET.

[0298] «Ингибитор киназы RET», описанный выше, включает любое соединение, демонстрирующее активность ингибирования RET. В некоторых вариантах реализации ингибитор киназы RET является селективным для киназы RET. Иллюстративные ингибиторы киназы RET могут демонстрировать ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы RET менее чем около 1000 нМ, менее чем около 500 нМ, менее чем около 200 нМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ или менее чем около 1 нМ, измеренную в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах реализации ингибитор киназы RET может демонстрировать ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы RET менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 5 нМ или менее чем около 1 нМ, измеренную в анализе, предложенном в данном документе.

[0299] В данном контексте «первый ингибитор киназы RET» или «первый ингибитор RET» представляет собой ингибитор киназы RET, описанный в данном документе, но который не содержит соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, описанную в данном документе. В данном контексте «второй ингибитор киназы RET» или «второй ингибитор RET» представляет собой ингибитор киназы RET, описанный в данном документе, но который не содержит соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, описанную в данном документе. Если способ, предложенный в данном документе, включает и первый, и второй ингибитор RET, то первый и второй ингибиторы киназы RET являются различными.

[0300] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к выработке киназы RET, имеющей одну или более аминокислотных замен или вставок, или делеций в гене RET, что приводит к выработке киназы RET, имеющей одну или более вставленных или удаленных аминокислот, по сравнению с киназой RET дикого типа. В некоторых случаях полученная киназа RET более устойчива к ингибированию ее фосфотрансферазной активности одним или более первым ингибитором(ами) RET, по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию. Необязательно, такие мутации не снижают чувствительность раковой клетки или опухоли, содержащей киназу RET, к лечению соединением Формулы I-IV или ее фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой (например, по сравнению с раковой клеткой или опухолью, которая не содержит конкретную мутацию резистентности к ингибитору RET). В таких вариантах реализации мутация резистентности к ингибитору RET может приводить к образованию киназы RET, которая имеет одно или более из повышенного V_{max}, пониженной K_m для АТФ и повышенной K_D для первого ингибитора киназы RET в присутствии первого ингибитора киназы RET, по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию, в присутствии того же первого ингибитора киназы RET.

[0301] В других вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене RET, которая приводит к выработке киназы RET, которая имеет одну или более аминокислотных замен по сравнению с киназой RET дикого типа, и которая имеет повышенную устойчивость к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию. В таких вариантах реализации мутация резистентности к ингибитору RET может приводить к

образованию киназы RET, которая имеет одно или более из повышенного V_{max}, сниженной K_m и сниженной K_D в присутствии соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы по сравнению с киназой RET дикого типа или с киназой RET, не содержащей такую мутацию, в присутствии того же соединения Формлы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0302] Примеры мутаций резистентности к ингибитору RET могут, например, включать точечные мутации, вставки или делеции внутри и вблизи АТФ-связывающего сайта в третичной структуре киназы RET (например, аминокислотные положения 730-733, 738, 756, 758, 804, 805, 807, 810, 811, 881 и 892 киназы RET дикого типа, например, иллюстративной киназы RET дикого типа, описанной в данном документе) включая, но не ограничиваясь ими, остаток привратника (например, аминокислотное положение 804 в киназе RET дикого типа), остатки P-петли (например, аминокислотные положения 730-737 в киназе RET дикого типа), остатки внутри или вблизи мотива DFG (например, аминокислотные положения 888-898 в киназе RET дикого типа) и аминокислотные остатки фронта растворителя щели АТФ (например, аминокислотные положения 758, 811 и 892 в киназе RET дикого типа). Дополнительные примеры указанных типов мутаций включают изменения в остатка, которые могут влиять на активность фермента и/или связывание с лекарственным соединением, включая, но не ограничиваясь ими, остатки в активирующей петле (например, аминокислотные положения 891-916 киназы RET дикого типа), остатки вблизи или взаимодействующие с активирующей петлей, остатки, участвующие в активных или неактивных конформациях фермента, изменения, включая мутации, делеции и вставки в петле, предшествующей C-спирали и внутри C-спирали (например, аминокислотные положения 768-788 в белке RET дикого типа). В некоторых вариантах реализации белок RET дикого типа представляет собой иллюстративную киназу RET дикого типа, описанную в данном документе. Конкретные остатки или области остатков, которые могут быть изменены (и представляют собой мутации резистентности к ингибитору RET), включают, но не ограничиваются ими, перечисленные в таблице 3, где нумерация основана на последовательности человеческого белка RET дикого типа (например, SEQ ID NO: 1). Как понятно специалистам в данной области техники, аминокислотное положение в последовательности эталонного белка, которое соответствует конкретному аминокислотному положению в SEQ ID NO: 1, можно определить выравниванием последовательности эталонного белка с SEQ ID NO: 1 (например, с помощью программного обеспечения, такого как ClustalW2). Дополнительные примеры положений мутации резистентности к ингибитору RET представлены в таблице 4. Изменения указанных остатков могут включать одиночные или множественные аминокислотные замены, вставки внутри или на концах последовательностей, а также делеции внутри или на концах последовательностей.

См. также J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, and C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," *Nucleic Acids Res.*, том 44, № D1, сс. D365–D371, 2016), полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0303] Иллюстративная последовательность зрелого белка RET человека (SEQ ID NO: 1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV

AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

[0304] В некоторых вариантах реализации мутация резистентности к ингибитору RET может включать разрегуляцию гена MET, киназы MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[0305] Выражение «разрегуляция гена MET, киназы MET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, транслокации гена MET, которая приводит к экспрессии гибридного белка, делеции в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET, который содержит делецию по меньшей мере одной акинокислоты, по сравнению с белком MET дикого типа, или мутацию в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET с одной или более точечными мутациями, или альтернативной сплайс-версии мРНК MET, образующей белок MET, что приводит к делеции по меньшей мере одной аминокислоты в белке MET по сравнению с белком MET дикого типа) или к амплификации гена MET, которая приводит к сверхэкспрессии белка MET или аутокринной активности вследствие сверхэкспрессии гена MET в клетке, что приводит к патогенному повышению активности киназного домена белка MET (например, конститутивно активного киназного домена белка MET) в клетке. В качестве другого примера, разрегуляция гена MET, белка MET или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене MET, который кодирует белок MET, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MET, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена MET, белка MET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть MET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не MET). В некоторых примерах разрегуляция гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности может быть результатом генной транслокации одного гена MET с другим не-MET геном.

[0306] Термин «MET дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген MET или мРНК MET) или белок (например, белок MET), которые встречаются у субъекта, не страдающего от MET-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития MET-ассоциированного рака и/или не предрасположенного к MET-ассоциированному раку), или которые встречаются в клетке или ткани, полученной от субъекта, не страдающего от MET-ассоциированного рака (и необязательно также не

имеющего повышенного риска развития MET-ассоциированного рака и/или не предрасположенного к MET-ассоциированному раку). Термин «MET-ассоциированный рак» в данном контексте относится к раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена MET, киназы MET, или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них.

[0307] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы пригодны для лечения пациентов, у которых развиваются раковые заболевания с мутациями резистентности к ингибитору RET (например, которые приводит к повышенной резистентности к первому ингибитору RET, например, с заменой аминокислотного положения 804 , например, V804M, V804L или V804E, с заменой в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D, и/или с одной или более мутациями резистентности к ингибитору RET, перечисленными в таблицах 3 и 4) посредством введения комбинированной или последовательной, или дополнительной (например, последующей) терапии к существующему медикаментозному лечению (например, других ингибиторов киназы RET; например, первого и/или второго ингибитора киназы RET). Иллюстративные первые и вторые ингибиторы киназы RET описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации первый или второй ингибитор киназы RET может быть выбран из группы, состоящей из кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

[0308] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы пригодны для лечения рака, который идентифицирован как имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET (которые приводят к повышенной устойчивости к первому или второму ингибитору RET, например, замена в аминокислотном положении 804, например, V804M, V804L или V804E, или, например, замена в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D). В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET находятся в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей белок слияния RET (например, любой из белков слияния гена RET, описанных в таблице 1), с образованием гибридного белка RET, который демонстрирует резистентность к ингибитору киназы RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET находятся в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей мутантный белок RET (например, мутантный белок RET, имеющий одну из мутаций, описанных в таблице 2), с образованием мутантного белка RET, который демонстрирует резистентность киназы RET. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибитору RET перечислены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Мутации резистентности к ингибитору RET

Иллюстративные мутации резистентности RET
Аминокислотное положение 634 (например, C634W)[10]
Аминокислотное положение 732 (например, E732K)[7]
Аминокислотное положение 788 (например, I788N)[8]

Иллюстративные мутации резистентности RET
Аминокислотное положение 790 (например, L790F)[9]
Аминокислотное положение 804 (например, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Аминокислотное положение 778/804[13]
Аминокислотное положение 804/805 (например, V804M/E805K)[3]
Аминокислотное положение 806 (например, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Аминокислотное положение 804/806 (например, V804M/Y806C)[11]
Аминокислотное положение 810 (например, G810A[5], G810R[6], G810S[6], G810C, G810V и G810D)
Аминокислотное положение 865 (например, L865V[6])
Аминокислотное положение 870 (например, L870F[6])
Аминокислотное положение 891 (например, S891A)[10]
Аминокислотное положение 904 (например, S904F)[12]
Аминокислотное положение 804/904 (например, V804M/S904C)[11]
Аминокислотное положение 918 (например, M918T)[10]

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

[2] Патент США № 8629135.

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

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

[5] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Эл. публ. до печатного издания].

[6] Публикация заявки на патент PCT № WO 2016/127074.

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

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

[9] Kraft et al, *Cancer Research*, 2017, том 77, № 13, доп. Дополнение 1. Номер реферата: 4882; American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Вашингтон, Округ Колумбия, США. 01 апр. 2017-05 апр. 2017.

[10] Публикация заявки на патент США № 2018/0022732.

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

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

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

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

Аминокислота RET и положение	**Иллюстративная мутация**	**Механистическое обоснование резистентности**
L730	P	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
G731	V	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
E732	K	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
G733	V	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
E734	K	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L760	M	Активный конформационный эффект
K761	E	Активный конформационный эффект
E762	K	Активный конформационный эффект
N763	D	Активный конформационный эффект
A764	V	Активный конформационный эффект
S765	N	Активный конформационный эффект
P766	A	Активный конформационный эффект

S767	C	Активный конформационный эффект
E768	K	Активный конформационный эффект
L779	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
I788	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
M868	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
K869	E	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L870	Q	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
V871	M	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
H872	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
R873	P	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
D874	Y	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L881	R	Стерическое затруднение и/или активный конформационный эффект
L895	M	Активный конформационный эффект
S896	N	Активный конформационный эффект
R897	C	Активный конформационный эффект
D898	Y	Активный конформационный эффект
V899	G	Активный конформационный эффект
Y900	D	Активный конформационный эффект
E901	K	Активный конформационный эффект
E902	K	Активный конформационный эффект

D903	Y	Активный конформационный эффект
S904	C	Активный конформационный эффект
Y905	D	Активный конформационный эффект
V906	M	Активный конформационный эффект
K907	E	Активный конформационный эффект
R908	P	Активный конформационный эффект
S909	C	Активный конформационный эффект
Q910	R	Активный конформационный эффект
G911	C	Активный конформационный эффект
R912	P	Активный конформационный эффект

[0309] Онкогенная роль RET впервые описана для папиллярной карциномы щитовидной железы (PTC) (Grieco et al., *Cell*, 1990, 60, 557-63), которая образуется из фолликулярных клеток щитовидной железы и является наиболее распространенным злокачественным заболеванием щитовидной железы. Около 20-30% PTC имеют соматические хромосомные перегруппировки (транслокации или инверсии), связывающие промотор и 5'-фрагменты конститутивно экспрессируемых, неродственных генов с доменом тирозинкиназы RET (Greco et al., Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), управляя ее эктопической экспрессией в клетках щитовидной железы. Белки слияния, образованные в результате таких перегруппировок, называют белками «RET/PTC». Например, RET/PTC 1 представляет собой слияние между CCDD6 и RET, которое обычно встречается в папиллярных карциномах щитовидной железы. Аналогично, RET/PTC3 и RET/PTC4 представляют собой слияния ELE1 и RET, которые широко распространены в папиллярных карциномах щитовидной железы, хотя события слияния, приводящие к образованию RET/PTC3 и RET/PTC4, приводят к образованию разных белков с разными молекулярными массами (см., например, Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996). Некоторые слияния RET, связанные с PTC, не называют «RET/PTC», а вместо этого называют самим белком слияния. Например, слияние между RET и обоими ELKS и PCM1 встречается в PTC, но белки слияния называют ELKS-RET и PCM1-RET (см., например, Romei and Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012). Роль перегруппировок RET-PTC в патогенезе PTC подтверждена у трансгенных мышей (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). До настоящего времени идентифицированы различные партнеры по слиянию, из PTC и других типов рака, и все они обеспечивают домен белок/белкового взаимодействия, который вызывает независимую от лиганда димеризацию RET и конститутивную актвность киназы (см., например, Таблицу 1). Недавно идентифирована перицентрическая инверсия размером 10,6 Мб в 10 хромосоме, где находится карта гена RET, у около 2% пациентов с аденокарциномой легких, создавая различные варианты химерного гена KIF5B-RET (Ju et al., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi et al., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Гибридные транскрипты экспрессируются в

высокой степени, и все образованные химерные белки содержат N-концевую часть и суперспиральной области KIF5B, которая опосредует гомодимеризацию, и полный домен киназы RET. Ни у одного из RET-позитивных пациентов нет других известных онкогенных изменений (таких как мутация EGFR или K-Ras, транслокация ALK), что подтверждает вероятность того, что слияние KIF5B-RET может быть ведущей мутацией аденокарциномы легких. Онкогенный потенциал KIF5B-RET подтвержден трансфекцией гена слияния в культивированные клеточные линии: подобно тому, что наблюдали с белками слияния RET-PTC, KIF5B-RET конститутивно фосфорилируется и вызывает трансформацию NIH-3T3 и независимый от IL-3 рост клеток BA-F3. Однако у пациентов с аденокарциномой легких идентифицированы другие белки слияния RET, такие как белок слияния CCDC6-RET, который, как было установлено, играет ключевую роль в пролиферации клеточной линии аденокарциномы легких человека LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876). Показано, что ингибиторы RET пригодны при лечении рака легких, затрагивающего перегруппировки RET (Drilon, A.E. et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (доп.; реф. 8007)). Белки слияния RET также идентифицированы у пациентов с раком толстой и прямой кишок (Song Eun-Kee, et al. *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

[0310] Помимо перегруппировок в последовательности RET, точечные мутации с приобретением функции прото-онкогена RET также являются ведущими онкогенными событиями, что продемонстрировано при медуллярной карциноме щитовидной железы (MTC), которая образуется из парафолликулярных клеток, вырабатывающих кальцитонин (de Groot, et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Около 25% случаев MTC ассоциированы с множественной эндокринной неоплазией 2 типа (MEN2), группой наследственных раковых синдромов, поражающих нейроэндокринные органы, которые вызваны активирующими точечными мутациями зародышевой линии RET. В подтипах MEN2 (MEN2A, MEN2B и семейный MTC/FMTC) мутации гена RET имеют сильную корреляцию фенотип-генотип, определяющую различную агрессивность MTC и клинические проявления заболевания. Мутации при синдроме MEN2A включают один из шести цистеиновых остатков (главным образом, C634), расположенных во внеклеточной области с высоким содержанием цистеина, что приводит к независимой от лиганда гомодимеризации и конститутивной активации RET. У пациентов в раннем возрасте (начало в 5-25 лет) развивается MTC, и может также развиваться феохромоцитома (50%) и гиперпаратиреоз. MEN2B вызван, главным образом, мутацией M918T, расположенной в киназном домене. Указанная мутация конститутивно активирует RET в его мономерном состоянии и изменяет распознавание субстрата киназой. Синдром MEN2B характеризуется ранним возникновением (<1 года) и является весьма агрессивной формой MTC, феохромоцитомы (50% пациентов) и ганглионевромы. При FMTC единственным проявлением заболевания является MTC, обычно возникающий в зрелом возрасте. Обнаружены многие различные мутации, охватывающие весь ген RET. Остальные 75% случаев MTC являются спорадическими, и около 50% из них несут соматические мутации RET: наиболее распространенная мутация представляет собой M918T, которая, как и в случае MEN2B, ассоциируется с наиболее агрессивным фенотипом. Соматические точечные мутации RET описаны также в других опухолях, таких как рак толстой и прямой кишок (Wood et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) и мелкоклеточная карцинома легких (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30). В некоторых вариантах реализации MTC представляет собой MTC, позитивный к слиянию RET.

[0311] Установлено, что компоненты передачи сигналов RET экспрессируются в первичных опухолях молочной железы и функционально взаимодействуют с каскадом

эстрогенового рецептора-сс в клеточных линиях опухоли молочной железы (Boulay et al., *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57), а экспрессия RET и активация лигандами семейства GDNF может играть важную роль в периневральной инвазии различных типов раковых клеток (Ito et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-94; Gil et al., J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi et al., Cancer, 2002, 94, 167-74).

[0312] RET также экспрессируется в 30-70% случаев инвазивного рака молочной железы, причем экспрессия относительно чаще встречается в опухолях, позитивных к эстрогеновому рецептору (Plaza-Menacho, I., et al., *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657; Esseghir, S., et al., *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741; Morandi, A., et al., *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350).

[0313] Идентификация перегруппировок RET описана в подмножестве PDX (полученных от пациента ксенотрансплантатов), образованных из рака толстой и прямой кишок. Несмотря на то, что частота таких явлений у пациентов с раком толстой и прямой кишок еще не установлена, полученные данные позволяют предположить роль RET как мишени при данном показании (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). В различных исследованиях показано, что промотор RET часто подвергается метилированию при раке толстой и прямой кишок, а гетерозиготные миссенс-мутации, которые предположительно снижают экспрессию RET, идентифицированы в 5-10% случаев, что позволяет предположить, что RET может иметь некоторые признаки супрессора опухоли при спорадических раковых заболеваниях толстой кишки (Luo, Y., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., *Science*, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, *Nature*, 2012, 487, 330-337).

[0314] В настоящее время показано, что все больше типов опухолей экспрессируют существенные количества киназы RET дикого типа, которые могут влиять на развитие и распространение опухоли. RET экспрессируется в 50-65% случаев карциномы протоков поджелудочной железы, и экспрессия чаще встречается в метастатических опухолях и опухолях более высокой степени злокачественности (Ito, Y, et al., *Surgery*, 2005, 138, 788-794; Zeng, Q., et al., *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664).

[0315] При неоплазмах гематопоэтических линий RET экспрессируется при остром миелоидном лейкозе (AML) с моноцитарной дифференцировкой, а также при CMML (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). В недавних исследованиях идентифицированы редкие хромосомные перегруппировки, затрагивающие RET, у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (CMML). CMML часто ассоциируется с перегруппировками некоторых терозинкиназ, которые приводят к экспрессии химерных цитозольных онкопротеинов, которые приводят к активации каскадов RAS (Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). В случае RET, белки слияния, которые связывают RET с BCR (BCR-RET) или с онкогенным партнером, рецептором фактора роста фибробластов 1 (FGFR1OP-RET), трансформировались в ранних гематопоэтических клетках-предшественниках, и они могут сдвигать созревание указанных клеток в сторону моноцитарных путей, вероятно вследствие инициации RET-опосредованной передачи сигналов RAS (Ballerini, P., et al., *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389).

[0316] Экспрессия RET также продемонстрирована в некоторых других типах опухолей, включая рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легких, меланому,

почечноклеточную карциному и опухоли головы и шеи (Narita, N., et al., *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068; Mulligan, L. M., et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332; Flavin, R., et al., *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905; Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523).

[0317] При нейробластоме экспрессия RET и его активация под действием GFL играет роль в дифференцировке опухолевых клеток, вероятно при участии других рецепторов нейротрофического фактора, для понижающей регуляции N-Myc, экспрессия которого является маркером неблагоприятного прогноза (Hofstra, R. M., W., et al., *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364; Petersen, S. and Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225; Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216).

[0318] Известны многоцелевые ингибиторы, которые перекрестно взаимодействуют с RET (Borrello, M.G., et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419; международные патентные заявки № WO 2014/141187, WO 2014/184069 и WO 2015/079251). Такие многоцелевые ингибиторы (или мультикиназные ингибиторы, или MKI) также могут быть ассоциированы с развитием мутаций резистентности к ингибитору RET. См., например, Q. Huang et al., "Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.," *Mol. Cancer Ther.*, № 18, сс. 2521–2529, 2016; Yasuyuki Kaneta et al., реферат B173: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, *Mol Cancer Ther*, 1 января, 2018 (17) (1 дополнение) B173; DOI:10.1158/1535-7163.TARG-17-B173, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0319] Соответственно, в данном документе предложены способы лечения пациента, у которого диагностирован (или определено наличие) рак, которые включают введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. Также в данном документе предложены способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак, которые включают введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации у пациента идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак посредством применения одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA теста или анализа для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, у пациента или в биопсийном образце, полученном от пациента, или посредством осуществления любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации тест или анализ представлен в виде набора. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0320] В данном документе предложены также способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающие: (a) обнаружение RET-ассоциированного рака у пациента; и (b) введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET, второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной

формы, или иммунотерапии). В некоторых вариантах реализации субъект ранее проходил лечение первым ингибитором RET или ранее проходил лечение другим противораковым средством, например, посредством по меньшей мере частичной резекции опухоли или лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации у пациента идентифицирован RET-ассоциированный рак посредством применения одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA теста или анализа для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, у пациента или в биопсийном образце, полученном от пациента, или посредством осуществления любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации тест или анализ представлен в виде набора. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак может представлять собой рак, который включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0321] Также предложены способы лечения пациента, которые включают осуществление анализа на образце, полученном от пациента, для определения того, имеет ли пациент разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции пациенту, у которого установлена разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET, второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или иммунотерапии). В некоторых вариантах реализации предложенных способов субъект ранее проходил лечение первым ингибитором RET или ранее проходил лечение другим противораковым средством, например, посредством по меньшей мере частичной резекции опухоли или лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации пациентом является пациент, который предположительно имеет RET-ассоциированный рак, пациент, демонстрирующий один или более симптомов RET-ассоциированного рака, или пациент, имеющий повышенный риск развития RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации в анализе используют секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимию или анализ FISH с зондом «Break Apart». В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой одобренный органом государственного регулирования и контроля анализ, например, набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию. Дополнительные, неограничивающие анализы, которые можно использовать в указанных способах, описаны в данном документе. Дополнительные анализы также известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0322] Предложено также соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приелмемая соль, аморфная или полиморфная форма, или его фармацевтическая композиция для применения при лечении RET-ассоциированного рака у пациента, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака на стадии осуществления анализа (например, анализа in vitro) на образце, полученном от пациента для определения того, имеет ли данный пациент разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, причем наличие

разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяет тот факт, что пациент страдает от RET-ассоциированного рака. Предложено также применение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приелмемой соли, аморфной или полиморфной формы для производства лекарственного средства для лечения RET-ассоциированного рака у пациента, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака на стадии осуществления анализа на образце, полученном от пациента, для определения того, имеет ли данный пациент разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, причем наличие разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяет тот факт, что пациент страдает от RET-ассоциированного рака. Некоторые варианты реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, дополнительно включают запись в истории болезни пациента (например, на машиночитаемом носителе), что у пациента обнаружена разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, посредством проведения анализа, и ему необходимо вводить соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах реализации в анализе используют секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимию или анализ FISH с зондом «Break Apart». В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой одобренный органом государственного регулирования и контроля анализ, например, набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0323] Предложено также соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма для применения при лечении рака у пациента, нуждающегося в этом, или у пациента, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака. В данном документе предложено также применение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы для производства лекарственного средства для лечения рака у пациента, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак, например, RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации у пациента идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак посредством применения одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA набора для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, у пациента или в биопсийном образце из данного образца. Как указано в данном документе, RET-ассоциированный рак включает раковые заболевания, описанные в данном документе и известные в данной области техники.

[0324] В некоторых вариантах реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, у пациента идентифицировано или диагностировано наличие рака с разрегуляцией гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, у пациента идентифицирована опухоль, которая является позитивной к разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых

вариантах реализации любого из способов или областей применения, указанный пациент может быть пациентом с опухолью(ями), которая является позитивной к разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, указанный пациент может быть пациентом, опухоли которого имеют разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, пациент предрасположен к RET-ассоциированному раку (например, раку, имеющему одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET). В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от пациента; и b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает один или более гибридных белков. Неограничивающие примеры гибридных белков гена RET описаны в таблице 1. В некоторых вариантах реализации гибридный белок представляет собой KIF5B-RET. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET описаны в таблицах 2 и 2a. В некоторых вариантах реализации точечные мутации/вставки/делеции в белке киназы RET выбраны из группы, состоящей из M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S и G810R. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибитору RET описаны в Таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах реализации мутация резистентности к ингибитору RET представляет собой V804M. В некоторых вариантах реализации мутация резистентности к ингибитору RET представляет собой G810S. В некоторых вариантах реализации мутация резистентности к ингибитору RET представляет собой G810R. В некоторых вариантах реализации рак с разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA. В некоторых вариантах реализации опухоль, которая является позитивной к разрегуляциям гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, представляет собой опухоль, позитивную к одной или более мутациям резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации опухоль с разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA.

[0325] В некоторых вариантах реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, у пациента есть история болезни, в которой указано, что у данного пациента имеется опухоль, имеющая разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, опухоль, имеющая одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET). В некоторых вариантах реализации в истории болезни указано, что данного пациента необходимо лечить одним или более соединениями Формулы I-IV или их

фармацевтически приемлемыми солями, аморфными или полиморфными формами, или композициями, предложенными в данном документе. В некоторых вариантах реализации рак с разрегуляцией гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации рак с разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA. В некоторых вариантах реализации опухоль, которая является позитивной к разрегуляциям гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, представляет собой опухоль, позитивную к одной или более мутациям резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации опухоль с разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA.

[0326] Также предложены способы лечения пациента, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы пациенту, имеющему историю болезни, где указано, что у данного пациента имеется разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Также предложено применение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы для производства лекарственного средства для лечения RET-ассоциированного рака у пациента, имеющего историю болезни, в которой указано, что у данного пациента имеется разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Некоторые варианты реализации указанных способов и областей применения могут дополнительно включать: стадию выполнения анализа (например, in vitro анализа) на образце, полученном от пациента, для определения того, имеет ли данный пациент разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, и запись полученной информации в клинический файл пациента (например, на машиночитаемом носителе), что у данного пациента идентифицировано наличие разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации указанный анализ представляет собой анализ in vitro. Например, анализ, в котором используют секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию или анализ FISH с зондом «Break Apart». В некоторых вариантах реализации анализ одобрен органом государственного регулирования и контроля, например, набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0327] В данном документе предложен также способ лечения субъекта. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает проведение анализа на образце, полученном от субъекта, для определения того, есть ли у субъекта разрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или уровня любого из них. В некоторых таких вариантах реализации предложенный способ также включает введение субъекту, у которого установлено наличие разрегуляции гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенный способ

включает определение того, есть ли у субъекта разрегуляция гена RET, белка RET, или экспрессии, или уровня любого из них посредством осуществления анализа, который проводят на образце, полученном от субъекта. В таких вариантах реализации предложенный способ также включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, белка киназы RET, или их экспрессии, или активности представляет собой генную или хромосомную транслокацию, которая приводит к экспрессии белка слияния RET (например, любого из белков слияния RET, описанных в данном документе). В некоторых вариантах реализации слияние RET может быть выбрано из слияния KIF5B-RET и слияния CCDC6-RET. В некоторых вариантах реализации разрегуляция в гене RET, белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET (например, любую одну или более точечных мутаций RET, описанных в данном документе). Одна или более точечных мутаций в гене RET могут приводить, например, к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: M918T, M918V, C634W, V804L, V804M, G810S и G810R. В некоторых вариантах реализации разрегуляция в гене RET, белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET (например, любую комбинацию одной или более мутаций резистентности к ингибитору RET, описанных в данном документе). Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора RET, второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или иммунотерапии).

[0328] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, демонстрируют проникновение в головной мозг и/или в центральную нервную систему (ЦНС). Такие соединения могут пересекать гематоэнцефалический барьер и ингибировать киназу RET в головном мозге и/или в других структурах ЦНС. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, могут пересекать гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента от рака (например, RET-ассоциированного рака, такого как RET-ассоциированный рак головного мозга или рак ЦНС) может включать введение пациенту (например, пероральное введение) предложенного соединения. В некоторых таких вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, пригодны для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, предложенные соединения можно использовать при лечении одной или более глиом, таких как глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом и смешанных глиом, менингиом, медуллобластом, ганглиоглиом, шванном (неврилеммом) и краниофарингиом (см., например, опухоли, перечисленные в публикации Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (июнь 2016)). В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых вариантах реализации пациент ранее проходил лечение другим противораковым агентом, например, другим ингибитором RET (например, соединением, которое не является соединением общей Формулы I) или мультикиназным ингибитором. В некоторых вариантах реализации опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга. В некоторых вариантах реализации пациент ранее проходил лечение другим противораковым агентом, например, другим ингибитором RET (например, соединением, которое не является соединением общей Формулы I) или мультикиназным ингибитором.

[0329] Также предложены способы (например, in vitro способы) выбора лечения для пациента, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака. Некоторые варианты реализации могут дополнительно включать введение выбранного лечения пациенту, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака. Например, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. Некоторые варианты реализации могут дополнительно включать стадию проведения анализа на образце, полученном от пациента, для определения того, есть ли у пациента разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, и идентификацию и диагностику у пациента, у которого установлено наличие разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, наличия RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации у пациента идентифицирован или диагностирован RET-ассоциированный рак посредством применения одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA набора для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, у пациента или в биопсийном образце от данного пациента. В некоторых вариантах реализации RET-ассоциированный рак представляет собой рак, описанный в данном документе, или известный в данной области техники. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой in vitro анализ. Например, анализ, в котором используют секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию или анализ FISH с зондом «Break Apart». В некоторых вариантах реализации анализ одобрен органом государственного регулирования и контроля, например, набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию.

[0330] В данном документе предложены также способы выбора лечения для пациента, причем указанные способы включают стадию проведения анализа на образце, полученном от пациента, для определения того, есть ли у пациента разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, одной или более мутаций резистентности к ингибитору RET), и идентификацию или диагностику у пациента, у которого установлено наличие разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, наличия RET-ассоциированного рака. Некоторые варианты реализации дополнительно включают введение выбранного лечения пациенту, у которого установлено или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака. Например, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы пациенту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации указанный анализ представляет собой анализ in vitro. Например, анализ, в котором используют секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию или анализ FISH с зондом «Break Apart». В некоторых вариантах реализации анализ одобрен органом государственного регулирования и контроля, например, набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию.

[0331] Предложены также способы выбора пациента для лечения, причем указанные способы включают выбор, идентификацию или диагностику пациента, страдающего от RET-ассоциированного рака, и выбор пациента для лечения, включающего введение

терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации идентификация или диагностика пациента как страдающего от RET-ассоциированного рака может включать стадию проведения анализа на образце, полученном от пациента, для определения того, есть ли у пациента разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, и идентификацию и диагностику у пациента, у которого установлено наличие разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, наличия RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации способ выбора пациента для лечения можно использовать как часть клинического исследования, которое включает введение различных средств лечения RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации RET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации указанный анализ представляет собой анализ in vitro. Например, анализ, в котором используют секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию или анализ FISH с зондом «Break Apart». В некоторых вариантах реализации анализ одобрен органом государственного регулирования и контроля, например, набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах реализации анализ представляет собой жидкую биопсию. В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0332] В некоторых вариантах реализации любого из способов или областей применения, описанных в данном документе, анализ, используемый для определения того, есть ли у пациента разрегуляция гена RET, или киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, с использованием образца, полученного от пациента, может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом «Break Apart», саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в реальном времени). Как известно в данной области техники, указанные анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В анализах можно использовать другие способы обнаружения, известные в данной области техники для обнаружения разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (см., например, ссылки, цитированные в данном документе). В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой биологический образец или биопсийный образец (например, биопсийный образец, залитый в парафин), полученный от пациента. В некоторых вариантах реализации пациентом является пациент, предположительно имеющий RET-ассоциированный рак, пациент, имеющий один или более симптомов RET-ассоциированного рака, и/или пациент, имеющий повышенный риск развития RET-ассоциированного рака.

[0333] В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть идентифицирована с помощью жидкой биопсии (иначе называемой жидкостной биопсией или биопсией жидкой фазы). См., например, Karachialiou et al., “Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Способы жидкой биопсии можно использовать

для обнаружения общей опухолевой нагрузки и/или разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Жидкую биопсию можно проводить на биологических образцах, относительно легко полученных от субъекта (например, посредством обычного отбора образца крови), и она обычно менее инвазивна, чем традиционные способы, используемые для обнаружения опухолевой нагрузки и/или разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения наличия разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них на более ранней стадии, чем в традиционных способах. В некоторых вариантах реализации биологический образец, подлежащий использованию для жидкой биопсии, может включать, например, кровь, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, бронхо-альвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, кистозную жидкость, кал, перитонеальный выпот и их комбинации. В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения циркулирующих в крови опухолевых клеток (CTC). В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения бесклеточной ДНК. В некоторых вариантах реализации бесклеточная ДНК, обнаруженная с помощью жидкой биопсии, представляет собой циркулирующую в крови опухолевую ДНК (цоДНК), образованную из опухолевых клеток. Анализ цоДНК (например, с применением чувствительных технологий обнаружения, таких как, без ограничения, секвенирование следующего поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ), можно использовать для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[0334] В некоторых вариантах реализации с помощью жидкой биопсии можно обнаружить цоДНК, образованную из одного гена. В некоторых вариантах реализации с помощью жидкой биопсии можно обнаружить цоДНК, образованную из множества генов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более, или из любого количества генов между указанными значениями). В некоторых вариантах реализации цоДНК, полученную из множества генов, можно обнаружить с применением любой из множества доступных в продаже испытательных панелей (например, доступных в продаже испытательных панелей, выполненных с возможностью обнаружения разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них). Жидкие биопсии можно использовать для обнаружения разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, включая, без ограничения, точечные мутации или однонуклеотидные варианты (SNV), варианты числа копий (CNV), генетические слияния (например, транслокации или перегруппировки), вставки, делеции или любые их комбинации. В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения мутации гамет. В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения соматической мутации. В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения первичной генетической мутации (например, первичной мутации или первичного слияния, ассоциированного с первоначальным развитием заболевания, например, рака). В некоторых вариантах реализации жидкую биопсию можно использовать для обнаружения генетической мутации, которая развивается после развития первичной генетической мутации (например, мутации резистентности, которая возникает в ответ на препарат, который вводят субъекту). В некоторых вариантах реализации разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, которую определяют с помощью жидкой биопсии, присутствует также в раковой клетке, которая находится в организме субъекта (например, в опухоли). В некоторых вариантах

реализации с помощью жидкой биопсии можно обнаружить любой тип разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации генетическую мутацию, идентифицированную с помощью жидкой биопсии, можно использовать для идентификации субъекта как потенциально пригодного для конкретного лечения. Например, обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них у субъекта может означать, что данный субъект будет чувствительным к лечению, которое включает введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0335] Жидкую биопсию можно проводить в разные моменты времени в течение курса постановки диагноза, курса наблюдения и/или курса лечения для определения одного или более клинически значимых параметров, включая, без ограничения, прогрессирование заболевания, эффективность лечения или развитие мутаций резистентности после введения препарата субъекту. Например, первую жидкую биопсию можно проводить в первый момент времени, а вторую жидкую биопсию можно проводить во второй момент времени в течение курса постановки диагноза, курса наблюдения и/или курса лечения. В некоторых вариантах реализации первый момент времени может представлять собой момент времени до постановки субъекту диагноза заболевания (например, когда субъект является здоровым), а второй момент времени может представлять собой момент времени после развития заболевания у субъекта (например, второй момент времени можно использовать для постановки субъекту диагноза заболевания). В некоторых вариантах реализации первый момент времени может представлять собой момент времени до постановки субъекту диагноза заболевания (например, когда субъект является здоровым), после чего субъекта наблюдают, и второй момент времени может представлять собой момент времени после наблюдения субъекта. В некоторых вариантах реализации первый момент времени может представлять собой момент времени после постановки субъекту диагноза заболевания, после чего субъекту вводят лечение, и второй момент времени может представлять собой момент времени после введения лечения; в таких случаях второй момент времени можно использовать для оценки эффективности лечения (например, если генетическая мутация(ии), обнаруженная в первый момент времени, уменьшилась по своей численности или не обнаруживается), или для определения наличия мутации резистентности, возникшей вследствие лечения. В некоторых вариантах реализации лечение, подлежащее введению субъекту, может включать соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму.

[0336] В некоторых вариантах реализации эффективность соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы можно определить посредством анализа аллельной частоты разрегуляции гена RET в скДНК, полученной от пациента в разные моменты времени, например, в скДНК, полученной от пациента в первый момент времени, и скДНК, полученной от пациента во второй момент времени, причем между первым и вторым моментами времени пациенту вводят по меньшей мере одну дозу соединения Формулы I-IV. Некоторые варианты реализации таких способов могут дополнительно включать введение пациенту по меньшей мере одной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы между первым и вторым моментами времени. Например, уменьшение (например, уменьшение от 1% до около 99%, уменьшение от 1% до около 95% reduction, уменьшение от 1% до около 90%, уменьшение от 1% до около 85%, уменьшение от 1% до около 80%, уменьшение от 1% до около 75%, уменьшение от 1% до около 70%, уменьшение от 1% до около 65%, уменьшение от 1% до около 60%,

уменьшение от 1% до около 55%, уменьшение от 1% до около 50%, уменьшение от 1% до около 45%, уменьшение от 1% до около 40%, уменьшение от 1% до около 35%, уменьшение от 1% до около 30%, уменьшение от 1% до около 25%, уменьшение от 1% до около 20%, уменьшение от 1% до около 15%, уменьшение от 1% до около 10%, уменьшение от 1% до около 5%, от около 5% до около 99%, от около 10% до около 99%, от около 15% до около 99%, от около 20% до около 99%, от около 25% до около 99%, от около 30% до около 99%, от около 35% до около 99%, от около 40% до около 99%, от около 45% до около 99%, от около 50% до около 99%, от около 55% до около 99%, от около 60% до около 99%, от около 65% до около 99%, от около 70% до около 99%, от около 75% до около 95%, от около 80% до около 99%, от около 90% до около 99%, от около 95% до около 99%, от около 5% до около 10%, от около 5% до около 25%, от около 10% до около 30%, от около 20% до около 40%, от около 25% до около 50%, от около 35% до около 55%, от около 40% до около 60%, от около 50% до около 75%, от около 60% до около 80% или уменьшение от около 65% до около 85%) аллельной частоты (AF) разрегуляции гена RET в скДНК, полученной от пациента во второй момент времени, по сравнению с аллельной частотой (AF) разрегуляции гена RET в скДНК, полученной от пациента в первый момент времени, свидетельствует о том, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма эффективна у данного субъекта. В некоторых вариантах реализации AF уменьшается так, что уровень становится ниже предела обнаружения прибора. Альтернативно, увеличение аллельной частоты (AF) разрегуляции гена RET в скДНК, полученной от пациента, во второй момент времени, по сравнению с аллельной частотой (AF) разрегуляции гена RET в скДНК, полученной от пациента, в первый момент времени, свидетельствует о том, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, амофрная или полиморфная форма неэффективна у данного субъекта (например, у субъекта развилась мутация резистентности к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме). Некоторые варианты реализации указанных способов могут дополнительно включать введение дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы пациенту, у которого установлена эффективность соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. Некоторые варианты реализации указанных способов могут дополнительно включать введение другого средства лечения (например, лечения, не включающего введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии) пациенту, у которого установлена неэффективность соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0337] В некоторых примерах таких способов временная разность между первым и вторым моментами времени может составлять от около 1 дня до около 1 года, от около 1 дня до около 11 месяцев, от около 1 дня до около 10 месяцев, от около 1 дня до около 9 месяцев, от около 1 дня до около 8 месяцев, от около 1 дня до около 7 месяцев, от около 1 дня до около 6 месяцев, от около 1 дня до около 5 месяцев, от около 1 дня до около 4 месяцев, от около 1 дня до около 3 месяцев, от около 1 дня до около 10 недель, от около 1 дня до около 2 месяцев, от около 1 дня до около 6 недель, от около 1 дня до около 1 месяца, от около 1 дня до около 25 дней, от около 1 дня до около 20 дней, от около 1 дня до около 15 дней, от около 1 дня до около 10 дней, от около 1 дня до около 5 дней, от около 2 дней до около 1 года, от около 5 дней до около 1 года, от около 25 дней до около 1 года, от около 1 месяца до около 1 года, от около 6 недель до около 1 года, от около 2 месяцев до около 1 года, от около 3 месяцев до около 1 года, от около 4 месяцев до около 1 года, от около 5 месяцев до около 1 года, от около 3 месяцев до около 1 года, от

около 4 месяцев до около1 года, от около 5 месяцев до около 1 года, от около 6 месяцев до около 1 года, от около 7 месяцев до около 1 года, от около 8 месяцев до около 1 года, от около 9 месяцев до около 1 года, от около 10 месяцев до около 1 года, от около 11 месяцев до около 1 года, от около 1 дня до около 7 дней, от около 1 дня до около 14 дней, от около 5 дней до около 10 дней, от около 5 дней до около 20 дней, от около 10 дней до около 20 дней, от около 15 дней до около 1 месяца, от около 15 дней до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца, от около 2 недель до около 1 месяца, от около 1 месяца до около 3 месяцев, от около 3 месяцев до около 6 месяцев, от около 4 месяцев до около 6 месяцев, от около 5 месяцев до около 8 месяцев или от около 7 месяцев до около 9 месяцев. В некоторых вариантах реализации таких способов у пациента может быть ранее идентифицирован рак, имеющий разрегулированный ген RET (например, любой из примеров разрегулированного гена RET, описанных в данном документе). В некоторых вариантах реализации таких способов у пациента может быть ранее диагностировано наличие любого типа рака, описанного в данном документе. В некоторых вариантах реализации таких способов пациент может иметь один или более метастазов (например, один или более метастазов в головной мозг).

[0338] В некоторых из представленных выше вариантов реализации скДНК включает цоДНК, такую как RET-ассоциированная цоДНК. Например, скДНК представляет собой цоДНК, такую как RET-ассоциированная цоДНК. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере часть скДНК определяют как RET-ассоциированную цоДНК, например, установлено, что секвенированное и/или количественно измеренное количество общей скДНК имеет мутацию слияния RET и/или мутацию резистентности RET.

[0339] В области медицинской онкологии стандартной практикой является применение сочетания различных форм лечения для лечения каждого пациента, страдающего раком. В области медицинской онкологии другого компонента(ов) такого совместного лечения или терапии, дополнением к композициям, предложенным в данном документе, может быть например, операция, лучевая терапия и химиотерапевтические агенты, такие как другие ингибиторы киназы, ингибиторы сигнальной трансдукции и/или моноклональные антитела. Например, операция может представлять собой открытую операцию или минимально инвазивную операцию. Таким образом, соединения Формулы I-IV или их фармацевтически приемлемые соли, аморфные или полиморфные формы также могут быть пригодны в качестве адъювантов для лечения рака, то есть их можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами или терапевтическими агентами, например, с химиотерапевтическим агентом, который действует по такому же или по другому механизму действия. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму можно использовать до введения дополнительного терапевтического агента или дополнительной терапии. Например, пациенту, нуждающемуся в этом, можно вводить одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в течение определенного периода времени, а затем направлять его на по меньшей мере частичную резекцию опухоли. В некоторых вариантах реализации лечение с применением одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы может обеспечивать уменьшение размера опухоли (например, опухолевой нагрузки) до проведения по меньшей мере частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах реализации пациенту, нуждающемуся в этом, можно вводить одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в течение определенного периода времени, а затем направлять его на один или более курсов лучевой терапии. В некоторых

вариантах реализации лечение с применением одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы может обеспечивать уменьшение размера опухоли (например, опухолевой нагрузки) до проведения одного или более курсов лучевой терапии.

[0340] В некоторых вариантах реализации пациент страдает от рака (например, местнораспространенной или метастатической опухоли), который является резистентным или нетерпимым к стандартной терапии (например, к введению химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор RET или мультикиназный ингибитор, к иммунотерапии или облучению (например, к радиоактивному йоду)). В некоторых вариантах реализации пациент страдает от рака (например, местнораспространенной или метастатической опухоли), который является резистентным или нетерпимым к предшествующей терапии (например, к введению химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор RET или мультикиназный ингибитор, к иммунотерапии или облучению (например, к радиоактивному йоду)). В некоторых вариантах реализации пациент страдает от рака (например, местнораспространенной или метастатической опухоли), против которого нет стандартной терапии. В некоторых вариантах реализации пациент ранее не проходил лечение ингибиторами киназы RET. Например, пациент ранее не проходил лечение селективным ингибитором киназы RET. В некоторых вариантах реализации пациент ранее проходил лечение ингибиторами киназы RET.

[0341] В некоторых вариантах реализации пациент ранее проходил лечение. В некоторых вариантах реализации пациент, страдающий от NSCLC (например, NSCLC, позитивного к слиянию RET), ранее проходил лечение с применением химиотерапии на основе препаратов платины, иммунотерапии PD-1/PDL1 или обоих вариантов до начала лечения с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации пациент, страдающий от рака щитовидной железы (например, рака щитовидной железы, позитивного к слиянию RET), ранее проходил лечение с применением одного или более из сорафениба, ленватиниба и радиоактивного йода, до начала лечения с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации пациент, страдающий от рака толстой и прямой кишок (например, рака толстой и прямой кишок, позитивного к слиянию RET), ранее проходил лечение с применением химиотерапии на основе фторпиримидина, с прицельной анти-VEGF терапией или прицельной анти-EGFR терапией или без нее, до начала лечения с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации пациент, страдающий от рака поджелудочной железы (например, рака поджелудочной железы, позитивного к слиянию RET), ранее проходил лечение с применением одной или более из химиотерапии на основе фторпиримидина, химиотерапии на основе гемцитабина и S-1 химиотерапии до начала лечения с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации пациент, страдающий от рака груди (например, рака груди, позитивного к слиянию RET), ранее проходил лечение с применением одного или более из антрациклина, таксана, HER2-направленной терапии и гормональной терапии до начала лечения с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации пациент, страдающий от МТС (например, рака МТС, позитивного к слиянию RET), ранее проходил лечение с применением одного или более из кабоксантиниба и вандетаниба до начала лечения с

применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0342] В некоторых вариантах реализации любых способов, описанных в данном документе, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из одного или более дополнительных терапевтических средств или терапевтических (например, химиотерапевтических) агентов.

[0343] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие терапевтические агенты, направленные на RET (т.е. первый или второй ингибитор киназы RET), другие ингибиторы киназы (например, терапевтические агенты, направленные на рецепторную тирозинкиназу (т.е. ингибиторы Trk или ингибиторы EGFR)), ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы контрольной точки, модуляторы апоптозного пути (например, обатаклакс); цитотоксические химиотерапевтические агенты, терапевтические средства, направленные на ангиогенез, агенты, направленные на иммунную систему, включая иммунотерапию, и лучевую терапию.

[0344] В некоторых вариантах реализации другое терапевтическое средство, направленное на RET, представляет собой мультикиназный ингибитор, демонстрирующий активность в отношении ингибирования RET. В некоторых вариантах реализации другой терапевтический ингибитор, направленный на RET, является селективным для киназы RET. Иллюстративные ингибиторы киназы RET могут демонстрировать ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы RET менее чем около 1000 нМ, менее чем около 500 нМ, менее чем около 200 нМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ или менее чем около 1 нМ, измеренную в анализе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах реализации ингибиторы киназы RET могут демонстрировать ингибирующую активность (IC_{50}) против киназы RET менее чем около 25 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 5 нМ или менее чем около 1 нМ, измеренную в анализе, предложенном в данном документе.

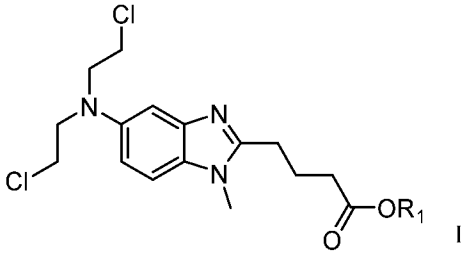
[0345] Неограничивающие примеры терапевтических агентов, направленные на RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET), включают алектиниб (9-этил-6,6-диметил-8-[4-(морфолин4-ил)пиперидин-1-ил]-11-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[b]карбазол-3-карбонитрил); амуватиниб (MP470, HPK56) (N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-4-([1]бензофуро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карботиоамид); апатиниб (YN968D1) (N-[4-(1-цианоциклопентил)фенил-2-(4-пиколил)амино-3-никотинамида метансульфонат); кабозантиниб (Cometriq XL-184) (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); довитиниб (TKI258; GFKI-258; CHIR-258) ((3Z)-4-амино-5-фтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3-дигидробензимидазол-2-илиден]хинолин-2-он); фамитиниб (5-[2-(диэтиламино)этил]-2-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-3-метил-6,7-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он); федратиниб (SAR302503, TG101348) (N-(2-метил-2-пропанил)-3-{[5-метил-2-({4-[2-(1-пирролидинил)этокси]фенил}амино)-4-пиримидинил]амино}бензолсульфонамид); форетиниб (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089) (N1'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(3-морфолинопропокси)-4-хинолил]окси]фенил]-N1-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); фостамантиниб (R788) (2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он, 6-[[5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-

пиримидинил]амино]-2,2-диметил-4-[(фосфоноокси)метил]-, натриевая соль (1:2)); илорасертиб (ABT-348) (1-(4-(4-амино-7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиено[3,2-c]пиридин-3-ил)фенил)-3-(3-фторфенил)мочевина); ленватиниб (E7080, Lenvima) (4-[3-хлор-4-(циклопропиламинокарбонил)аминофенокси]-7-метокси-6-хинолинкарбоксамид); мотесаниб (AMG 706) (N-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-индол-6-ил)-2-[(пиридин-4-илметил)амино]пиридин-3-карбоксамид); нинтеданиб (3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метилоксикарбонил-2-индолинон); понатиниб (AP24534) (3-(2-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-илэтинил)-4-метил-N-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(трифторметил)фенил]бензамид); PP242 (торкиниб) (2-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-1H-индол-5-ол); квизартиниб (1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-3-(4-(7-(2-морфолиноэтокси)бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)фенил)мочевина; регорфениб (BAY 73-4506, Stivarga) (4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид гидрат); RXDX-105 (CEP-32496, агерафениб) (1-(3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)окси)фенил)-3-(5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-3-ил)мочевина); семаксаниб (SU5416) ((3Z)-3-[(3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилиден]-1,3-дигидро-2H-индол-2-он); ситраватиниб (MGCD516, MG516) (N-(3-фтор-4-{[2-(5-{[(2-метоксиэтил)амино]метил}-2-пиридинил)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил]окси}фенил)-N-(4-фторфенил)-1,1-циклопропандикарбоксамид); сорафениб (BAY 43-9006) (4-[4-[[[[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]амино]карбонил]амино]фенокси]-N-метил-2-пиридинкарбоксамид); вандетаниб (N-(4-бром-2-фторфенил)-6-метокси-7-[(1-метилпиперидин-4-ил)метокси]хиназолин-4-амин); ваталаниб (PTK787, PTK/ZK, ZK222584) (N-(4-хлорфенил)-4-(пиридин-4-илметил)фталазин-1-амин); AD-57 (N-[4-[4-амино-1-(1-метилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-N'-[3-(трифторметил)фенил]мочевина); AD-80 (1-[4-(4-амино-1-пропан-2-илпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-3-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевина); AD-81 (1-(4-(4-амино-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевина); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-2-метилфенил)-5-(тиофен-2-ил)никотинамид); BPR1K871 (1-(3-хлорфенил)-3-(5-(2-((7-(3-(диметиламино)пропокси)хиназолин-4-ил)амино)этил)тиазол-2-ил)мочевина); CLM3 (1-фенетил-N-(1-фенилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); EBI-907 (N-(2-хлор-3-(1-циклопрпоил-8-метокси-3H-пиразоло[3,4-c]изохинолин-7-ил)-4-фторфенил)-3-фторпропан-1-сульфонамид); NVP-AST-487 (N-[4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]-3-(трифторметил)фенил]-N'-[4-[[6-(метиламино)-4-пиримидинил]окси]фенил]мочевина); NVP-BBT594 (BBT594) (5-((6-ацетамидопиримидин-4-ил)окси)-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)индолин-1-карбоксамид); PD173955 (6-(2,6-дихлорфенил)-8-метил-2-(3-метилсульфаниланилино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он); PP2 (4-амино-5-(4-хлорфенил)-7-(диметилэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин); PZ-1 (N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)фенил)ацетамид); RPI-1 (1,3-дигидро-5,6-диметокси-3-[(4-гидроксифенил)метилен]-H-индол-2-он; (3E)-3-[(4-гидроксфенил)метилиден]-5,6-диметокси-1H-индол-2-он); SGI-7079 (3-[2-[[3-фтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-бензолаццетонитрил); SPP86 (1-изопропил-3-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин); SU4984 (4-[4-[(E)-(2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]фенил]пиперазин-1-карбальдегид); сунитиниб (SU11248) (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид); TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид); витаферин A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-дигидрокси-5,6:22,26-диэпоксиэргоста-2,24-диен-1,26-дион); XL-999 ((Z)-5-((1-этилпиперидин-4-ил)амино)-3-((3-фторфенил)(5-метил-1H-имидазол-2-

ил)метилен)индолин-2-он); BPR1J373 (5-фенилтиазол-2-иламин-пиримидиновое производное); CG-806 (CG'806); DCC-2157; GTX-186; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)винил)-N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метилбензамид); SW-01 (циклобензаприна гидрохлорид); XMD15-44 (N-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-(пиридин-3-илэтинил)бензамид (образован из структуры)); Y078-DM1 (конъюгат антитела и лекарственного средства, состоящий из антитела RET (Y078), связанного с производным цитотоксического агента майтанзина); Y078-DM4 (конъюгат антитела и лекарственного средства, состоящий из антитела RET (Y078), связанного с производным цитотоксического агента майтанзина); ITRI-305 (D0N5TB, DIB003599); BLU-667 (((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид); BLU6864; DS-5010; GSK3179106; GSK3352589; NMS-E668; и TAS0286/HM05.

[0346] Дополнительные примеры терапевтических агентов, направленных на RET (например, первый ингибитор киназы RET или второй ингибитор киназы RET), включают 5-амино-3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид; 3-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин; 3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилфенол; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)фенил)ацетамид; N-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)-2-(3-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илокси)фенил)ацетамид; N-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-N'-{4'-[(2"-бензамидо)пиридин-4"-иламино]фенил}мочевину; 2-амино-6-{[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]сульфанил}-4-(3-тиенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил; и 3-арилуреидобензилиден-индолин-2-оны.

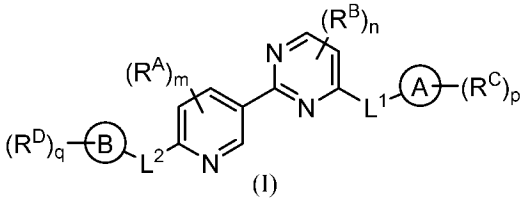
[0347] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в патентах США № 9150517 и 9149464, и в международной публикации № WO 2014075035, которые включены в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой ингибитор RET представляет собой соединение формулы I:



I

где R_1 представляет собой C_6-C_{24} алкил или полиэтиленгликоль; или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации другой ингибитор RET представляет собой додециловый эфир 4-{5-[бис-(хлорэтил)амино]-1-метил-1H-бензимидазол-2-ил}масляной кислоты.

[0348] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO 2016127074, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



(I)

где кольца A и B, каждое независимо, выбраны из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила;

каждый L^1 и L^2 независимо выбран из связи, -(C1-C6 алкилен)-, -(C2-C6 алкенилен)-, -(C2-C6 алкинилен)-, -(C1-C6 галогеналкилен)-, -(C1-C6 гетероалкилен)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -$S(O)_2$-, -$N(R^1)$-, -O-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)$N(R^1)$-, -(C1-C6 алкилен)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(C1-C6 алкилен)-, -$N(R^1)$-C(O)-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(C1-C6 алкилен)-, -(C1-C6 алкилен)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-(C1-C6 алкилен)- и -$S(O)_2$-$N(R^1)$-(C1-C6 алкилен)-; где каждый алкилен, алкенилен, алкинилен, галогеналкилен и гетероалкилен независимо замещен 0-5 группами R';

каждый R^A и R^B независимо выбран из C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, галогена, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила, C1-C6 гетероалкила и -$N(R^1)(R^1)$; где каждый алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксиалкил и гидроксиалкил независимо замещен 0-5 группами Ra;

каждый R^C и R^D независимо выбран из C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C1-C6 алкокси, галогена, C1-C6 гетероалкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 галогеналкокси, C1-C6 гидроксиалкила, циклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, нитро, циано, -C(O)R^1, -OC(O)R^1, -C(O)OR^1, -(C1-C6 алкилен)-C(O)R^1, -SR^1,-$S(O)_2R^1$, -$S(O)_2$-$N(R^1)(R^1)$, -(C1-C6 алкилен)-$S(O)_2R^1$, -(C1-C6 алкилен)-$S(O)_2$-$N(R^1)(R^1)$, -$N(R^1)(R^1)$ -C(O)-$N(R^1)(R^1)$-$N(R^1)$-C(O)R^1, -$N(R^1)$-C(O)OR^1, -(C1-C6 алкилен)-$N(R^1)$-C(O)R^1, -$N(R^1)S(O)_2R^1$ и -P(O)$(R^1)(R^1)$; где каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гетероалкил, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, арилокси, аралкил, гетероциклил и гетероциклилалкил независимо замещен 0-5 группами R^a; или 2 R^C или 2 R^D вместе с атомом(ами) углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, независимо замещенное 0-5 группами R^a;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, гидроксила, галогена, тиола, C1-C6 алкила, C1-C6 тиоалкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 гидроксиалкила, C1-C6 гетероалкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероарилалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, где каждый алкил, тиоалкил, алкокси, галогеналкил, гидроксиалкил, гетероалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарилалкил, гетероциклил и гетероциклилалкил независимо замещен 0-5 группами R^b, или 2 R^1 вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, независимо замещенное 0-5 группами R^b;

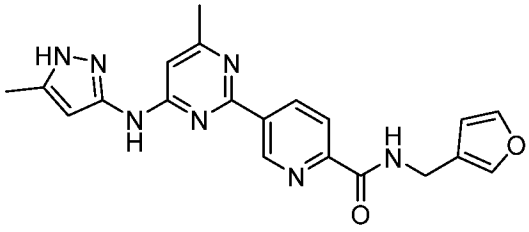
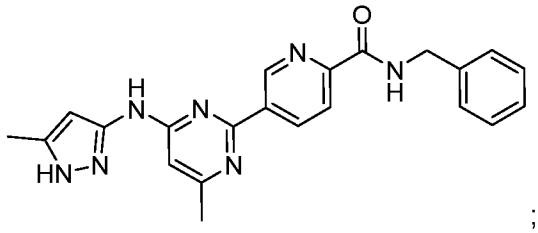
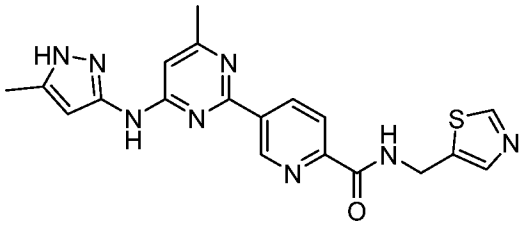
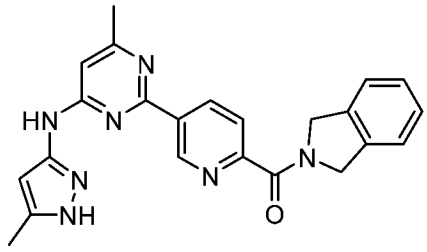
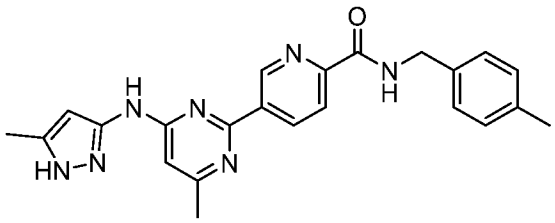
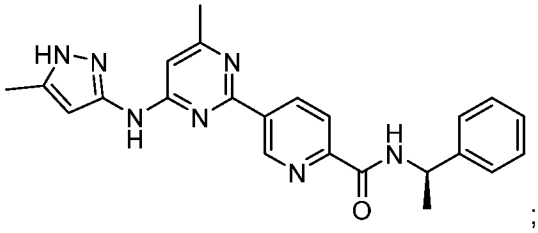
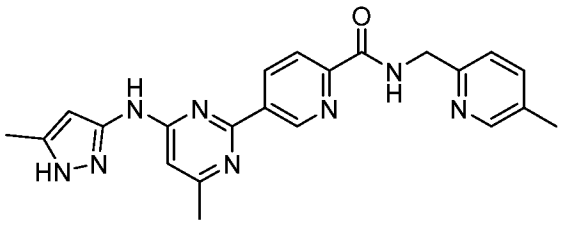
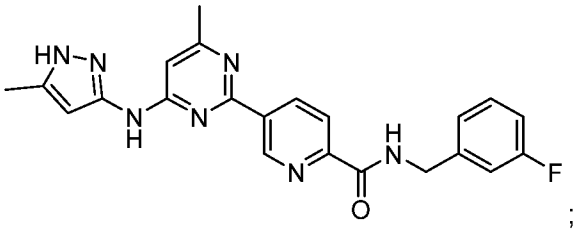
каждый R^a и R^b независимо представляет собой C1-C6 алкил, галоген, гидроксил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 гетероалкил, C1-C6 гидроксиалкил, C1-C6 алкокси, циклоалкил, гетероциклил или циано, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, гидроксиалкил, алкокси, циклоалкил и гетероциклил независимо замещен 0-5 группами R';

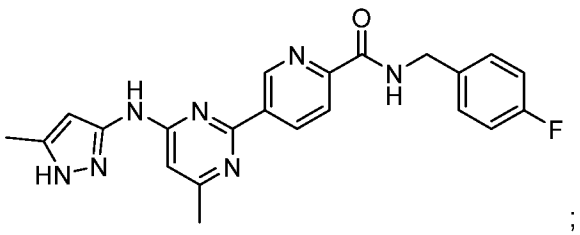
каждый R' представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 гетероалкил, галоген, гидроксил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 гидроксиалкил, циклоалкил или циано; или 2 R’ вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

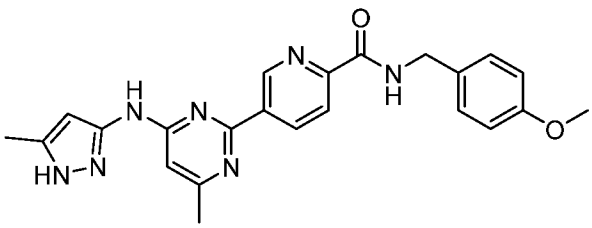
m равен 0, 1, 2 или 3;

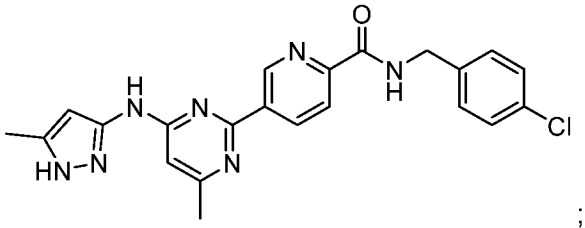
n равен 0, 1 или 2; и

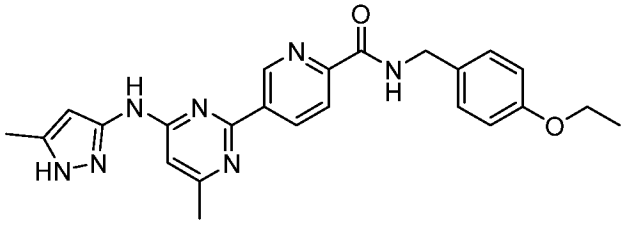
p и q, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3 или 4. Например, ингибитор RET может быть выбран из группы, состоящей из:

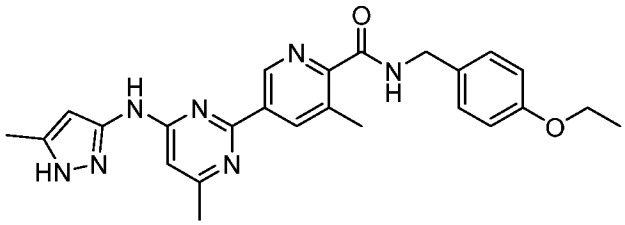

;

;

;

;

;

;

;

;

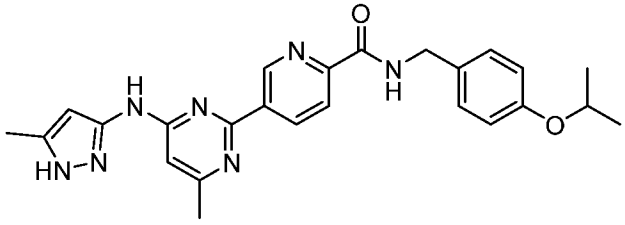

;

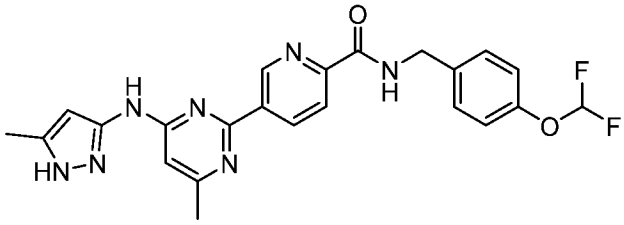

;

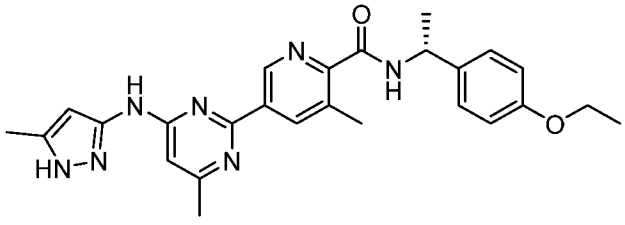

;

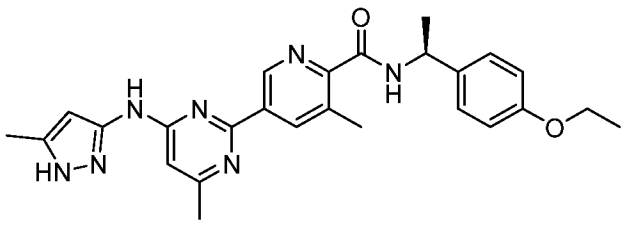

;


;

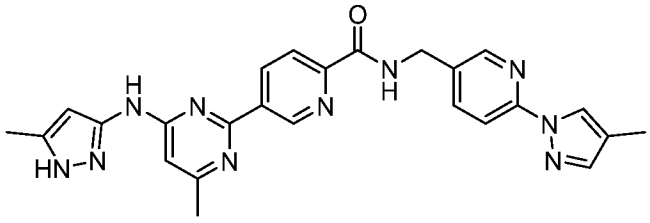

;


;

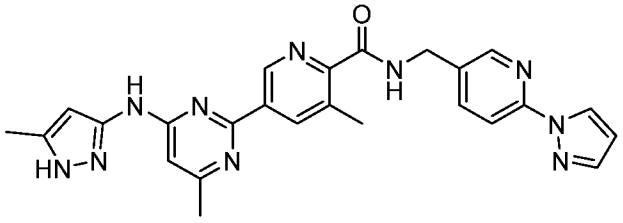

;



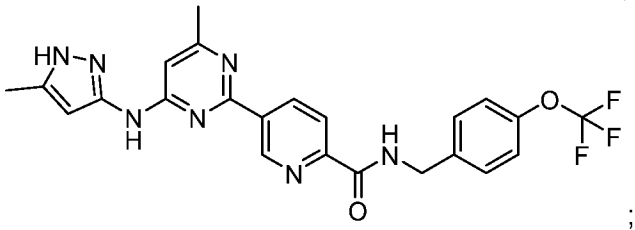
;



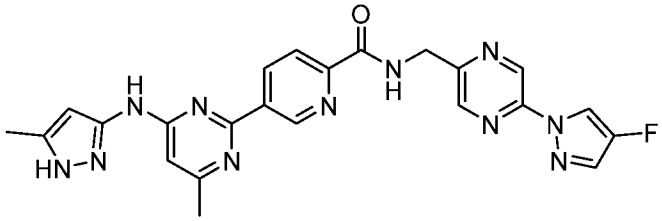
;



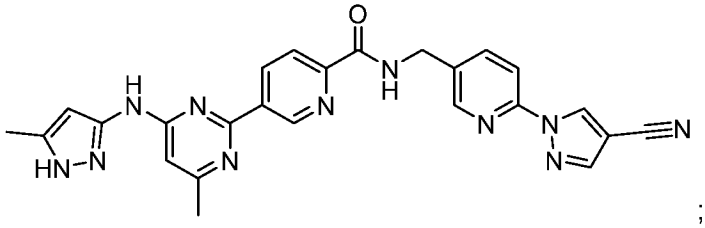
;



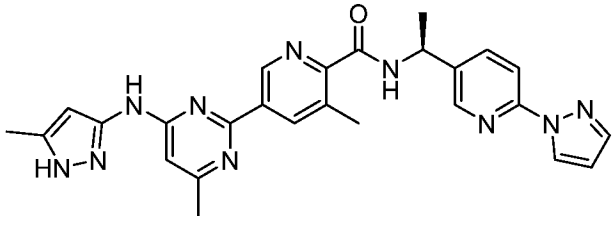
;



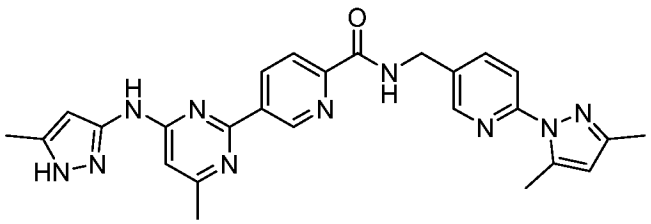
;

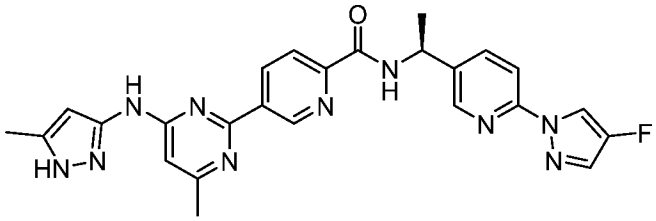


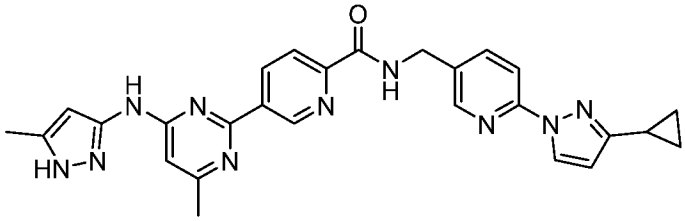
;

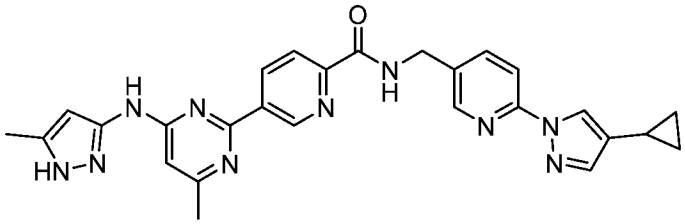


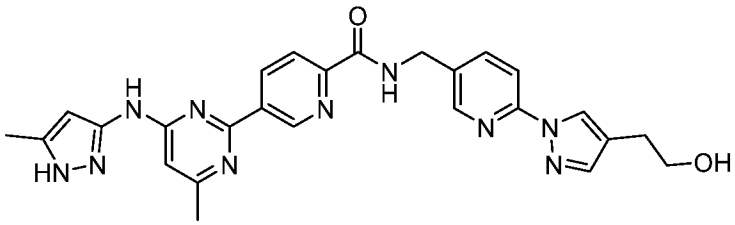
;

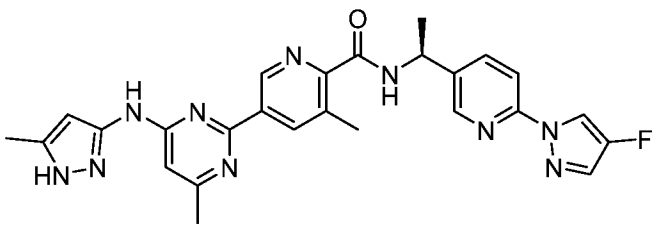

;

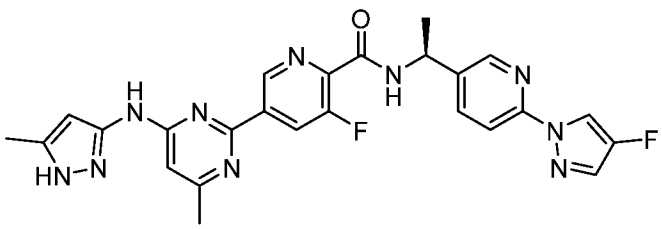

;

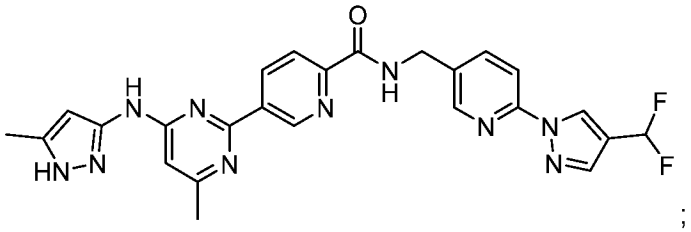
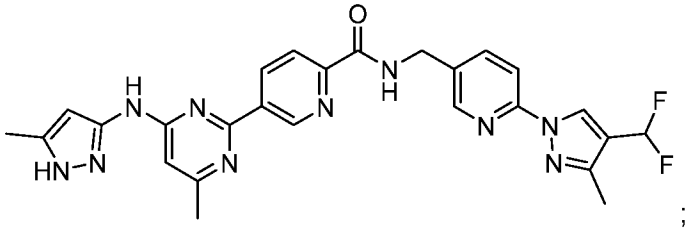
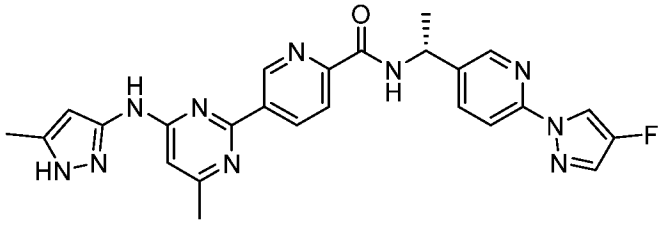
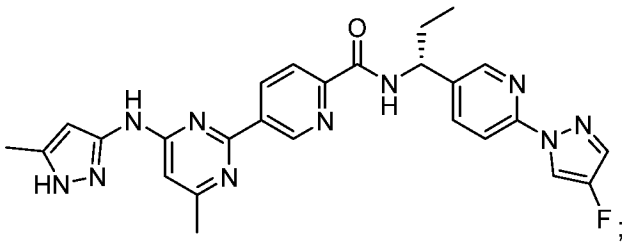
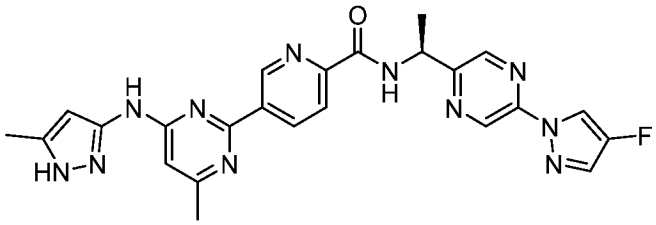

;


;

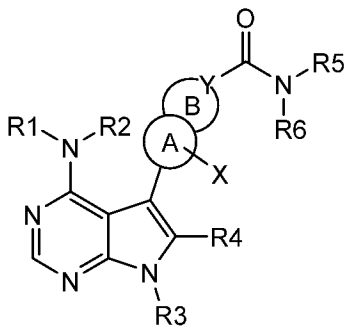

;


;


;


;

;

;

; и

, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0349] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO 2016075224, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где:



(II)

R1 и R2 независимо представляют собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила и COR', где R' представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_6) циклоалкила;

R3 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_3-C_6) циклоалкила, арила, гетероарила и 3-7-членного гетероциклильного кольца;

R4 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, арила, гетероарила или гетероциклила;

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

B представляет собой 5- или 6-членное кольцо, выбранное из гетероарила, (C_5-C_6) циклоалкила и гетероциклильного кольца, или фенильного кольца; где кольцо A и кольцо B конденсированы друг с другом с образованием бициклической системы, содержащей 6-членное ароматическое или 5-6-членное гетероароматическое кольцо, конденсированное с 6-членным ароматическим или 5-6-членным гетероароматическим, (C_5-C_6) циклоалкильным или гетероциклильным кольцом;

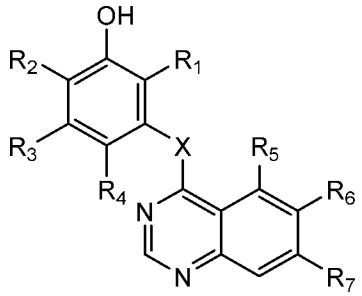
Y представляет собой углерод или азот;

X представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алкоксила; и

R5 и R6 независимо представляют собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

[0350] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO 2015079251, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах

реализации другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:



(III)

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

R_1 выбран из галогена (например, фтора, хлора или брома), трифторметила, (1-4C)алкила (например, метила), (1-4C)алкокси или (3-6C)циклоалкила, где алкильная, алкокси или циклоалкильная группа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R_2 выбран из водорода, галогена (например, фтора, хлора или брома), гидроксила, циано, трифторметила, трифторметокси, (1-6C)алкила (например, метила), (3-8C)циклоалкила или (1-4C)алкокси (например, OMe), где алкильная, циклоалкильная или алкокси-группа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R_3 выбран из водорода, галогена (например, фтора, хлора или брома), гидроксила, циано, трифторметила, трифторметокси, (1-6C)алкила (например, метила), (3-8C)циклоалкила или (1-4C)алкокси (например, OMe), где алкильная, циклоалкильная или алкокси-группа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R_4 выбран из водорода, галогена (например, фтора, хлора или брома), гидроксила, циано, трифторметила, трифторметокси, (1-6C)алкила (например, метила), (3-8C)циклоалкила или (1-4C)алкокси (например, OMe), где алкильная, циклоалкильная или алкокси-группа необязательно замещена одним или более атомами фтора;

R_5 выбран из водорода или группы, определенной формулой:

$-O-L_5-X_5-Q_5$;

где

L_5 отсутствует или представляет собой линейный или разветвленный (1-4C)алкилен;

X_5 отсутствует или представляет собой -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, $-CH(QR_{5L})-$, $-N(R^i)-$, $-N(R_{5L})-C(O)-$, $-N(R_{5L})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R_{5L})-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R_{5L})-$ или $-N(R_{5L})SO_2-$, где R_{5L} выбран из водорода или метила; и

Q_5 представляет собой (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-4C)алкил, арил, арил-(1-4C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-4C)алкил, гетероциклил или гетероциклил-(1-4C)алкил;

R_6 is выбран из водорода или группы, определенной формулой:

$-O-L_6-X_6-Q_6$

где

L_6 отсутствует или представляет собой линейный или разветвленный (1-4C)алкилен;

X_6 отсутствует или выбран из -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-CH(OR_{6L})-$, $-N(R_{6L})$, $-N(R_{6L})-C(O)-$, $-N(R_{6L})-C(O)O-$, $-C(O)-N(R_{6L})-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-S(O)_2N(R_{6L})-$ или $-N(R_{6L})SO_2-$, где R_{6L} выбран из водорода или (1-3C)алкила;

Q_6 представляет собой водород, (1-8C)алкил, (2-8C)алкенил, (2-8C)алкинил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-6C)алкил, арил, арил-(1-6C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкил, гетероциклил, гетероциклил-(1-6C)алкил,

или Q_6 и R_{L6} связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют гетероциклическое кольцо;

где R_6 необязательно замещен (например, замещен в L_6 и/или Q_6) одним или более (1-6C)алкилами, (1-6C)алканоилами, OR_{6X}, SR_{6X}, $S(O)R_{6X}$, $S(O)_2R_{6X}$, $C(O)OR_{6X}$ или $C(O)NR_{6X}R'_{6X}$, где R_{6X} и R'_{6X} независимо представляют собой водород, (1-8C)алкил, или R_{6X} и R'_{6X} связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют гетероциклическое кольцо; и

R_7 выбран из водорода, (1-6C)алкокси или группы, определенной формулой:

$$-O-L_7-X_7-Q_7-$$

где

L_7 отсутствует или представляет собой линейный или разветвленный (1-4C)алкилен;

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

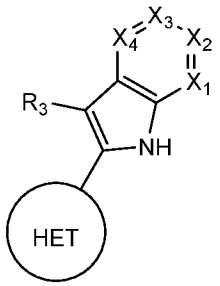
Q_7 представляет собой водород, (1-8C)алкил, (2-8C)алкенил, (2-8C)алкинил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-6C)алкил, арил, арил-(1-6C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкил, гетероциклил, гетероциклил-(1-6C)алкил,

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

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

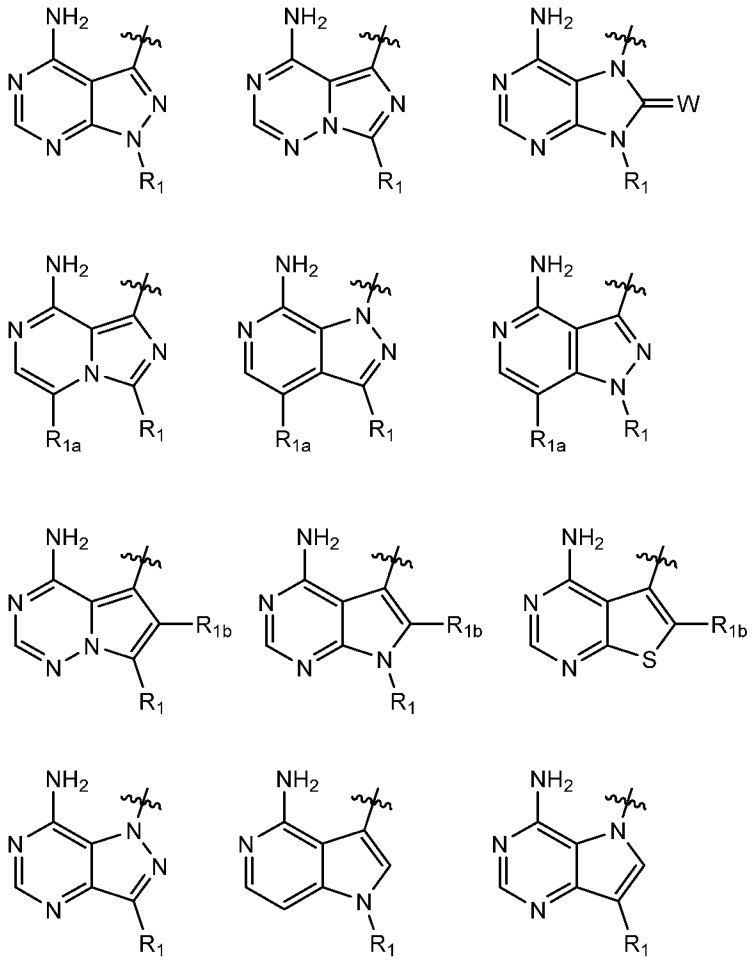
R_7 необязательно замещен одной или более группами, выбранными из оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)гидроксиалкила, $C(O)R_{7y}$ или $NR_{7y}R'_{7y}$, где R_{7y} и R'_{7y} независимо представляют собой водород или (1-8C)алкил.

[0351] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO2017178845, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль, где:



(IV)

HET выбран из следующих:



где ~~ означает точку присоединения;

R_1 выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы:

-L-Y-Q

где:

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

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$ или $N(R_a)SO_2$, где R_a и R_b, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

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

Q необязательно дополнительно замещен одной или более группами заместителей, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_e)(R_d)R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равен 1, 2 или 3); где R_c, R_d и R_e, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано или гидрокси; или

Q необязательно замещен группой формулы:

$$-L_1-L_{Q1}-W_1$$

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где R_f и R_g, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равен 1, 2 или 3); где R_h и R_i, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

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

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

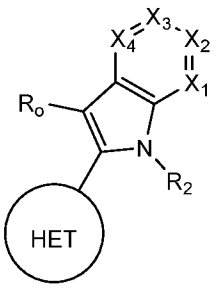
X_1, X_2, X_3 и X_4 независимо выбраны из CH, CR_2 или N;

R_2 выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, нитро, арила, гетероарила, гетероциклила, циклоалкила, (2-4C)алкинила, NR_jR_k, OR_j, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $OC(O)R_j$,

$C(O)N(R_k)R_j$, $N(R_k)C(O)R_j$, $N(R_k)C(O)N(R_j)$, $S(O)_{r1}R_k$ (где r_1 равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_j)R_k$, $N(R_j)SO_2R_k$ или $(CH_2)_vNR_jR_k$ (где v равен 1, 2 или 3); где R_j и R_k, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и причем указанный (1-4C)алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, нитро, фенила, (2-4C)алкинила, $NR_{j1}R_{k1}$, OR_{j1}, $C(O)R_{j1}$, $C(O)OR_{j1}$, $OC(O)R_{j1}$, $C(O)N(R_{k1})R_{j1}$, $N(R_{k1})C(O)R_{j1}$, $S(O)_{r2}R_h$ (где r_2 равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{j1})R_{k1}$, $N(R_{j1})SO_2R_{k1}$ или $(CH_2)_{v1}NR_{j1}R_{k1}$ (где v_1 равен 1, 2 или 3); и где R_{j1} и R_{k1}, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

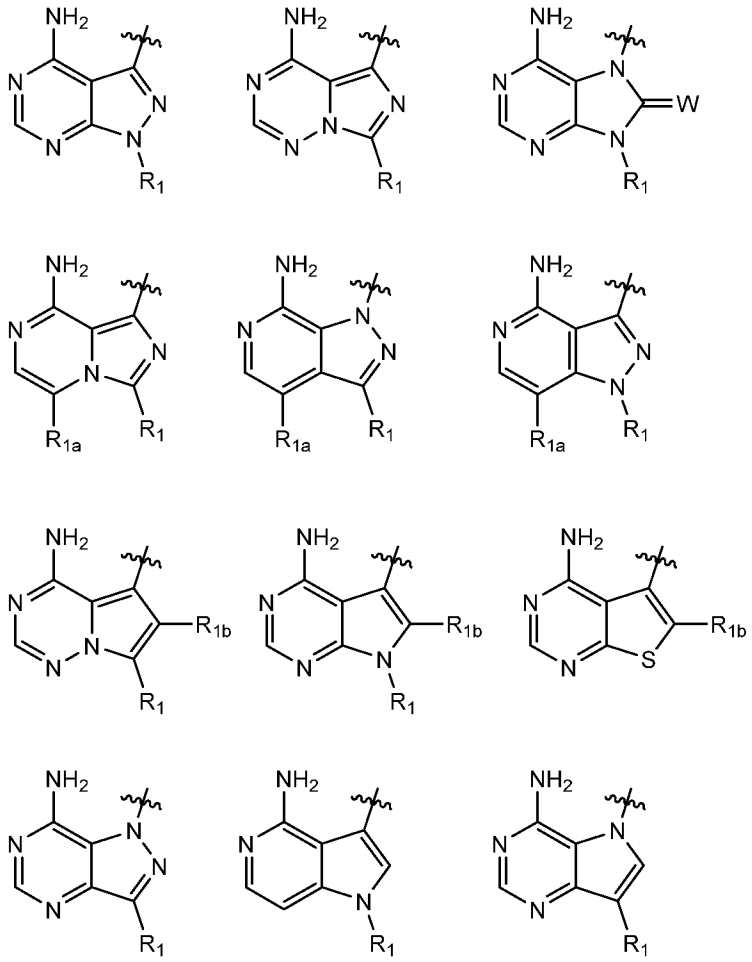
R_3 выбран из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, нитро, (2-4C)алкинила, NR_lR_m, OR_l, $C(O)R_l$, $C(O)OR_l$, $OC(O)R_l$, $C(O)N(R_m)R_l$, $N(R_m)C(O)R_l$ или $(CH_2)_yNR_lR_m$ (где y равен 1, 2 или 3); причем указанный (1-4C)алкил необязательно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

[0352] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO2017178844, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой ингибитор RET представляет собой соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль, где:



(V)

HET выбран из следующих:



где ~~ означает точку присоединения;

R_1 выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы:

-L-Y-Q

где:

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

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$ или $N(R_a)SO_2$, где R_a и R_b, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

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

Q необязательно дополнительно замещен одной или более группами заместителей, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$ (где y равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ или $(CH_2)_zNR_cR_d$ (где z равен 1, 2 или 3); где R_c, R_d и R_e, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d могут быть связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкоксиа, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано или гидроксила; или

Q необязательно замещен группой формулы:

$$-L_1-L_{Q1}-Z_1$$

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где R_f и R_g, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

Z_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; причем Z_1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_{ya}R_h$ (где y^a равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_{za}NR_iR_h$ (где z^a равен 1, 2 или 3); причем R_h и R_i, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

каждый R_{1a} и R_{1b} выбраны из водорода, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила или меркапто;

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

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

где

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

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

X_3 выбран из N или CR_m;

где

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

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

R_o выбран из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, амино, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинила, $C(O)R_{o1}$, $C(O)OR_{o1}$, $OC(O)R_{o1}$, $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$, $S(O)_{yd}R_{o1}$ (где y^d равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ или $(CH_2)_{zd}NR_{o1}R_{o2}$ (где z^d равен 1, 2 или 3); где указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из амино, гидрокси, (1-2C)алкокси или галогена; и

R_{o1} и R_{o2}, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-4C)алкила;

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

$$-L_2-Y_2-Q_2$$

где:

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

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

Q_2 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где Q_2 необязательно дополнительно замещен одной или более группами заместителей, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, NR_qR_r, OR_q, где R_q и R_r, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

R_3 выбран из группы формулы:

$$-Y_3-Q_3$$

где:

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

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

$$-L_4-L_{Q4}-Z_4$$

где:

L_4 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

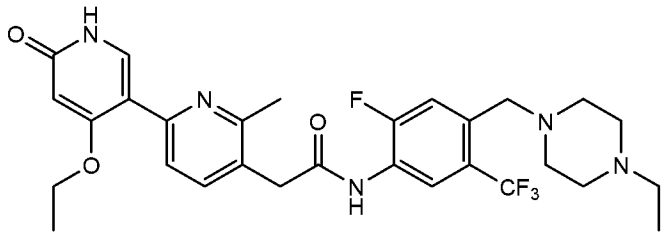
L_{Q4} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, $OC(O)N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$ или $N(R_{ab})SO_2$, где R_{ab} и R_{ac}, каждый независимо, выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

Z_4 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где Z_4 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$ (где y^e равен 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ или $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (где z^e равен 1, 2 или 3); где R_{ad} и R_{ae}, каждый независимо, выбраны из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

Q_3 и R_y связаны так, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано или гидроксила;

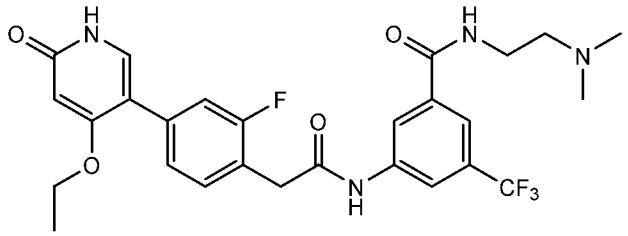
при условии, что только один или два X_1, X_2 или X_3 могут представлять собой N.

[0353] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO 2017145050, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой RET имеет Формулу (VI) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль.

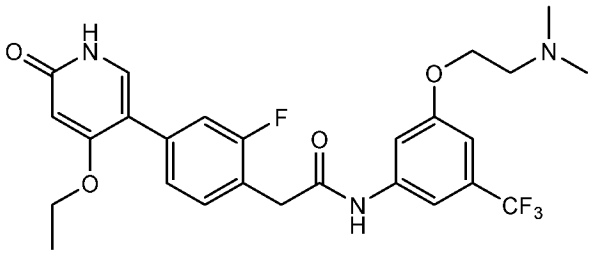


(VI)

[0354] Дополнительные примеры других ингибиторов киназы RET включают ингибиторы, описанные в международной публикации № WO 2016038552, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Например, в некоторых вариантах реализации другой RET имеет Формулу (VII), или Формулу (VIII), или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль.



(VII)

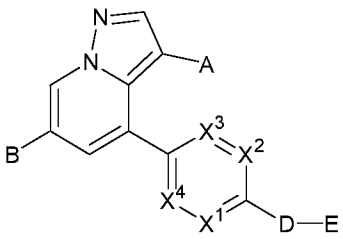


(VIII)

[0355] Другие терапевтические агенты включают ингибиторы RET, такие как описаны, например, в патентах США № 10030005; 9738660; 9801880; 9682083; 9789100; 9550772; 9493455; 9758508; 9604980; 9321772; 9522910; 9669028; 9186318; 8933230; 9505784; 8754209; 8895744; 8629135; 8815906; 8354526; 8741849; 8461161; 8524709; 8129374; 8686005; 9006256; 8399442; 7795273; 7863288; 7465726; 8552002; 8067434; 8198298; 8106069; 6861509; 8299057; 9150517; 9149464; 8299057; и 7863288; в публикациях США

№ 2018/0009818; 2018/0009817; 2017/0283404; 2017/0267661; 2017/0298074; 2017/0114032; 2016/0009709; 2015/0272958; 2015/0238477; 2015/0099721; 2014/0371219; 2014/0137274; 2013/0079343; 2012/0283261; 2012/0225057; 2012/0065233; 2013/0053370; 2012/0302567; 2011/0189167; 2016/0046636; 2013/0012703; 2011/0281841; 2011/0269739; 2012/0271048; 2012/0277424; 2011/0053934; 2011/0046370; 2010/0280012; 2012/0070410; 2010/0081675; 2010/0075916; 2011/0212053; 2009/0227556; 2009/0209496; 2009/0099167; 2010/0209488; 2009/0012045; 2013/0303518; 2008/0234267; 2008/0199426; 2010/0069395; 2009/0312321; 2010/0173954; 2011/0195072; 2010/0004239; 2007/0149523; 2017/0281632; 2017/0226100; 2017/0121312; 2017/0096425; 2017/0044106; 2015/0065468; 2009/0069360; 2008/0275054; 2007/0117800; 2008/0234284; 2008/0234276; 2009/0048249; 2010/0048540; 2008/0319005; 2009/0215761; 2008/0287427; 2006/0183900; 2005/0222171; 2005/0209195; 2008/0262021; 2008/0312192; 2009/0143399; 2009/0130229; 2007/0265274; 2004/0185547; и 2016/0176865; и в международных публикациях № WO 2018/149382; WO 2018/136796; WO 2017/079140; WO 2017/145050; WO 2017/097697; WO 2017/049462; WO 2017/043550; WO 2017/027883; WO 2017/013160; WO 2017/009644; WO 2016/168992; WO 2016/137060; WO 2016/127074; WO 2016/075224; WO 2016/038552; WO 2015/079251; WO 2014/086284; WO 2013/042137; WO 2013/036232; WO 2013/016720; WO 2012/053606; WO 2012/047017; WO 2007/109045; WO 2009/042646; WO 2009/023978; WO 2009/017838; WO 2017/178845; WO 2017/178844; WO 2017/146116; WO 2017/026718; WO 2016/096709; WO 2007/057397; WO 2007/057399; WO 2007/054357; WO 2006/130613; WO 2006/089298; WO 2005/070431; WO 2003/020698; WO 2001/062273; WO 2001/016169; WO 1997/044356; WO 2007/087245; WO 2005/044835; WO 2014/075035; и WO 2016/038519; и *J. Med.Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0356] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы **II**:



II

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X^1 представляет собой CH, CCH_3, CF, CCl или N;

X^2 представляет собой CH, CF или N;

X^3 представляет собой CH, CF или N;

X^4 представляет собой CH, CF или N;

где ноль, один или два X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой H, Cl, CN, Br, CH_3, CH_2CH_3 или циклопропил;

B представляет собой $hetAr^1$;

$hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, причем указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)$CH_2C(=O)$-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO_2)C1-C6 алкила, $hetCyc^a$ и 4-метоксибензила;

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

$hetCyc^a$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено галогеном, C1-C6 алкилом, фторC1-C6 алкилом, дифторC1-C6 алкилом, трифторC1-C6 алкилом, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкилом, ди(C1-C3 алкил)$NCH_2C(=O)$, (C1-C6 алкокси)C(=O) или (C1-C6 алкокси)$CH_2C(=O)$;

D представляет собой $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$ или $hetCyc^9$;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома, выбранных из N и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3 алкила и OH, или указанное гетероциклическое кольцо замещено C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксо-группой;

$hetCyc^2$ представляет собой 7-8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом;

$hetCyc^3$ представляет собой 7-11-членное гетероспироциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанное кольцо необязательно замещено C1-C3 алкилом;

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

E представляет собой

(a) водород,

(b) OH,

(c) R^aR^bN-, где R^a представляет собой H или C1-C6 алкил, и R^b представляет собой H, C1-C6 алкил или фенил;

(d) C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(e) гидроксиС1-С6 алкил-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(f) С1-С6 алкокси, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(g) гидрокси(С1-С6 алкокси), необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(h) (С1-С6 алкокси)гидрокси С1-С6 алкил-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(i) (С1-С6 алкил)С(=О)-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(j) (гидрокси С1-С6 алкил)С(=О)-, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора,

(k) (С1-С6 алкокси)С(=О)-,

(l) (С1-С6 алкокси)(С1-С6 алкил)С(=О)-,

(m) HC(=O)-,

(n) Cyc^1,

(o) $Cyc^1C(=O)$-,

(p) Cyc^1(С1-С6 алкил)С(=О)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из ОН, фтора, С1-С3 алкокси и R^cR^dN-, где R^c и R^d независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил,

(q) $hetCyc^4$,

(r) $hetCyc^4C(=O)$-,

(s) $hetCyc^4$(С1-С3 алкил)С(=О)-,

(t) ($hetCyc^4$)С(=О)С1-С2 алкил-,

(u) $hetCyc^4C(=O)NH$-,

(v) Ar^2,

(w) $Ar^2C(=O)$-,

(x) Ar^2С1-С6 алкил-,

(y) (Ar^2)гидрокси С2-С6 алкил-,

(z) Ar^2(С1-С3 алкил)С(=О)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из ОН, С1-С6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора),

гидроксиС1-С6 алкила, С1-С6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и О,

(aa) $hetAr^2C(=O)$-,

(bb) ($hetAr^2$)гидроксиС2-С6 алкил-,

(cc) $hetAr^2$(С1-С3 алкил)С(=О)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из ОН, С1-С6 алкила, гидроксиС1-С6 алкила, С1-С6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой Н или С1-С6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и О,

(dd) $R^1R^2NC(=O)$-,

(ee) R^1R^2N(С1-С3 алкил)С(=О)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена фенилом,

(ff) $R^1R^2NC(=O)$С1-С2 алкил-,

(gg) $R^1R^2NC(=O)NH$-,

(hh) CH_3SO_2(С1-С6 алкил)С(=О)-,

(ii) (С1-С6 алкил)SO_2-,

(jj) (С3-С6 циклоалкил)CH_2SO_2-,

(kk) $hetCyc^5$-SO_2-,

(ll) $R^4R^5NSO_2$-,

(mm) $R^6C(=O)NH$-,

(nn) $hetCyc^6$,

(oo) $hetAr^2$С1-С6 алкил-,

(pp) ($hetCyc^4$)С1-С6 алкил-,

(qq) (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(rr) (С3-С6 циклоалкокси)С1-С6 алкил-,

(ss) (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 атомами фтора,

(tt) (R^gR^hN)C1-C6 алкил-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

(uu) Ar^2-O-,

(vv) (C1-C6 алкилSO_2)C1-C6 алкил-,

(ww) (C1-C6 алкокси)C(=O)NHC1-C6 алкил-,

(xx) (C3-C6 циклоалкокси)C(=O)-,

(yy) (C3-C6 циклоалкил)SO_2-, где указанный циклоалкил необязательно замещен C1-C6 алкилом,

(zz) $Ar^4CH_2OC(=O)$-,

(aaa) (N-(C1-C3 алкил)пиридинонил)C1-C3 алкил-, и

(bbb) (Ar^4SO_2)C1-C6 алкил-;

Cyc^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил, где (a) указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, C1-C6 алкокси, CN, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила и C1-C6 алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора, или (b) указанный циклоалкил замещен фенилом, причем указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF, или (c) указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных и N и O, причем указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси и CF_3;

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

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN, OH и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой H или C1-C3 алкил;

$hetCyc^4$ представляет собой (a) 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный атом S необязательно окислен до SO_2, (b) 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо,

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

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

hetCyc^6 представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем указанное кольцо замещено оксо-группой, и при этом указанное кольцо дополнительно необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH и C1-C6 алкила;

R^1 представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил;

R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), Cyc^3, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O), hetCyc^7, Ar^3, Ar^{3}C1-C3 алкил-, гидроксиC1-C6 алкокси или (3-6C циклоалкил)CH_2O-;

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

hetCyc^7 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, причем указанное кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом;

Ar^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила и трифторC1-C3 алкила;

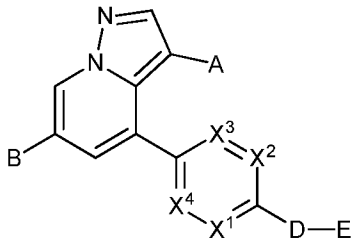
R^4 и R^5 независимо представляют собой H или C1-C6 алкил;

R^6 представляет собой C1-C6 алкил, гидроксиC1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил, фенил или hetCyc^8;

hetCyc^8 представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из O и N, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено C1-C6 алкилом; и

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

[0357] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы **III**:



III

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X^1 представляет собой CH или N;

X^2 представляет собой CH или N;

X^3 представляет собой CH или N;

X^4 представляет собой CH или N;

где один или два X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой CN;

B представляет собой $hetAr^1$;

$hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, причем указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, цианоC1-C6 алкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, (C1-C4 алкокси)CH_2C(=O)-, (C1-C4 алкокси)C(=O)C1-C3 алкила, C3-C6 циклоалкила, (R^aR^bN)C1-C6 алкила, (R^aR^bN)C(=O)C1-C6 алкила, (C1-C6 алкилSO_2)C1-C6 алкила и 4-метоксибензила;

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

D представляет собой $hetCyc^1$;

$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых атома азота, причем указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила, фторC1-C3 алкила, дифторC1-C3 алкила, трифторC1-C3

алкила и OH, или указанное гетероциклическое кольцо замещено C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или указанное гетероциклическое кольцо замещено оксо-группой;

E представляет собой

(w) $Ar^2C(=O)$-,

(x) Ar^2C1-C6 алкил-,

(z) Ar^2(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

(cc) $hetAr^2$(C1-C3 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, C1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, C1-C6 алкокси и R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или R^e и R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно содержащее дополнительный кольцевой гетероатом, выбранный из N и O,

(dd) $R^1R^2NC(=O)$-,

(oo) $hetAr^2$C1-C6 алкил-,

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

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), фторC1-C6 алкила, дифторC1-C6 алкила, трифторC1-C6 алкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C3-C6)циклоалкила, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила, CN, OH и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой H или C1-C3 алкил;

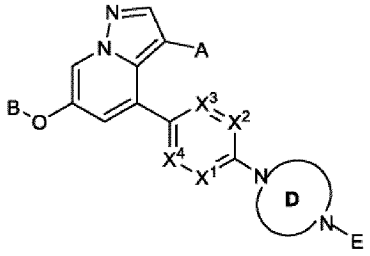
R^1 представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил; и

R^2 представляет собой H, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора),

гидроксиС1-С6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), С1-С6 алкокси (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (С1-С6 алкокси)С(=О), гидроксиС1-С6 алкокси или (3-6С циклоалкил)CH_2O.

[0358] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) выбран из группы, состоящей из: (S)-4-(6-(4-(2-гидрокси-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(2-(пиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2,6-дифторбензоил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата; 4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диэтилпиперазин-1-карбоксамида; 1-(5-(3-циано-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-3-метилбутил)пиперидин-4-карбоксамида; 4-(6-(4-(2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата); 4-(6-(4-(2,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(6-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

[0359] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы **IV**:



IV

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CF, CCH_3 или N, где ноль, один или два X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

A представляет собой H, CN, Cl, CH_3-, CH_3CH_2-, циклопропил, -CH_2CN или -$CH(CN)CH_3$;

B представляет собой

(a) водород,

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

(c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора или C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,

(d) дигидроксиC3-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,

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

(f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где указанная алкильная часть необязательно замещена группой OH, и при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

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

(h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен группой OH,

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3 алкил-,

(j) $hetCyc^a$-,

(k) C3-C6 циклоалкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен группой OH,

(l) (C1-C4 алкил)C(=O)O-C1-C6 алкил-, где каждая C1-C4 алкильная и C1-C6 алкильная часть необязательно и независимо замещена 1-3 атомами фтора, или

(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

$hetCyc^a$- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- и фтора, или где $hetCyc^a$ замещен оксо-группой;

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

атома азота, или (iv) насыщенное 9-10-членное бициклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, содержащее два кольцевых атома азота, причем кажое из указанных колец необязательно замещено (a) одной-четырьмя группами, независимо выбранными из галогена, OH, C1-C3 алкила, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, или C1-C3 алкокси, который необязательно замещен 1-3 атомами фтора, (b) C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или (c) оксо-группой;

E представляет собой

(a) водород,

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

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

(d) (C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора или заместителем R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

(e) (гидроксиC2-C6 алкил)C(=O)-, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора,

(f) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

(g) (C3-C6 циклоалкил)C(=O)-, где указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, OH и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, или указанный циклоалкил замещен 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O,

(h) Ar^1C1-C6 алкил-,

(i) Ar^1(C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена группой OH, гидроксиC1-C6 алкилом-, C1-C6 алкокси, R^mR^nN- или R^mR^nN-CH_2-, где каждый R^m и R^n независимо представляет собой H или C1-C6 алкил,

(j) hetAr^{2}C1-C6 алкил-, где указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,

(k) hetAr^2(C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена группой OH, гидроксиC1-C6 алкилом- или C1-C6 алкокси,

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

(m) hetCyc^{1}C(=O)-,

(n) hetCyc^{1}C1-C6 алкил-,

(o) R^3R^4NC(=O)-,

(p) Ar^1N(R^3)C(=O)-,

(q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-,

(r) (C1-C6 алкил)SO_2-, где указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,

(s) Ar^1SO_2-,

(t) $hetAr^2SO_2$-,

(u) N-(C1-C6 алкил)пиридинонил,

(v) $Ar^1C(=O)$-;

(w) Ar^1O-C(=O)-,

(x) (C3-C6 циклоалкил)(C1-C6 алкил)C(=O)-,

(y) (C3-C6 циклоалкил)(C1-C6 алкил)SO_2-, где указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,

(z) Ar^1(C1-C6 алкил)SO_2-,

(aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-,

(bb) $hetCyc^1CH_2C(=O)$-,

(cc) $hetAr^2$, или

(dd) C3-C6 циклоалкил;

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

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где $hetAr^2$ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, OH, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси- и C3-C6 циклоалкил;

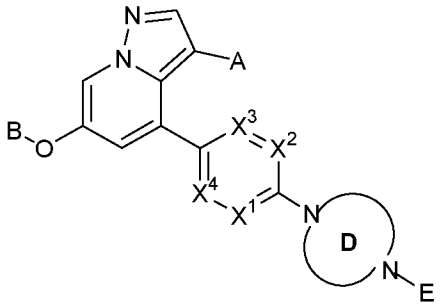
$hetCyc^1$ представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где

указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкокси и галогена;

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

R^4 представляет собой C1-C6 алкил.

[0360] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы **V**:



V

или его фармацевтически приемлемую соль и сольват, где:

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

A представляет собой CN;

B представляет собой

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

(c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора или C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,

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

(f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где указанная алкильная часть необязательно замещена группой OH, и при этом R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

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

(i) (hetCyc^a)C1-C3 алкил-,

hetCyc^a- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-, C1-C6 алкокси, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- и фтора, или где hetCyc^a замещен оксо-группой;

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

E представляет собой

(h) Ar^{1}C1-C6 алкил-,

(j) hetAr^{2}C1-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора, или

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

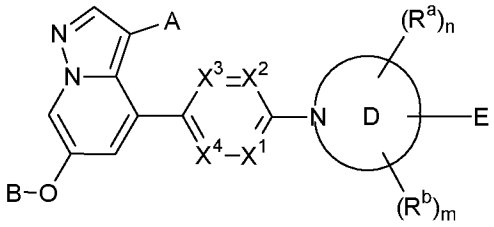
Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо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

hetAr^2 представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых атома азота, где hetAr^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), R^eR^fN-, где R^e и R^f независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, OH, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси- и C3-C6 циклоалкил.

[0361] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) выбран из группы, состоящей из: 4-(6-(4-бензилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидроксиэтокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; (R)-6-(2-гидроксипропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-

ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-метоксиэтокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-морфолиноэтокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; и 6-этокси-4-(5-(6-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

[0362] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы **VI**:



VI

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляют собой CH, CCH_3, CF или N, где ноль, один или два X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой N;

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

B представляет собой:

(a) водород,

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

(c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,

(d) дигидроксиC3-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом,

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

(f) (R^1R^2N)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, (C1-C6 алкил)C(=O)- и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

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

(h) (C3-C6 циклоалкил)C1-C3 алкил-, где указанный циклоалкил необязательно замещен группой OH,

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3 алкил-,

(j) $hetCyc^a$,

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 алкил-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила;

(l) (R^1R^2N)C(=O)-, где R^1 и R^2 независимо выбраны из H и C1-C6 алкила, или

(m) $hetCyc^a$C(=O)C1-C6 алкил-;

$hetCyc^a$- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-, галогена, (C1-C6 алкил)C(=O)-, C1-C6 алкокси, оксо и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

кольцо D представляет собой (i) насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, (ii) насыщенное 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот, или (iii) насыщенную 7-11-членную гетероспироциклическую кольцевую систему, содержащую один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот;

каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-;

R^b представляет собой (a) гидрокси, (b) циклопропил, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- где R^i и R^j независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 алкокси-, (h) (C1-C4 алкил)-C(=O)NH-, где указанная алкильная часть необязательно замещена группой $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 алкокси- или R'R''N-, или указанная алкильная часть необязательно замещена двумя заместителями, независимо выбранными из R'R''N- и OH, где каждый R' и R'' независимо представляет собой водород или C1-C6 алкил, (i) (R'R''N)C1-C6 алкокси$(CH_2)_n$-, где n равен 0 или 1, и R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 алкил)OCH_2-, (k) $hetCyc^b$C(=O)NH- или (l) $hetAr^a$C(=O)NH-;

$hetCyc^b$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, 7-8-членное мостиковое гетероциклическое кольцо или 7-10-членное гетероспироциклическое кольцо,

причем каждое кольцо содержит 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, причем hetCyc^b необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, фтора, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила-, (C1-C6 алкокси)C(=O)-, C1-C6 алкокси и R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

hetAr^a представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем hetAr^a необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора),

R^c представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R^d представляет собой водород, C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C(=O)-, гидроксиC1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), (гидроксиC1-C6 алкил)C(=O)-, (C1-C6 алкил)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 алкил-, где R^k и R^l независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 алкил-, где R^m и R^n независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, PhCH$_2$-, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO$_2$-, R^{e}R^{f}N- и (R^{e}R^{f}N)C1-C6 алкила-, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- или hetCyc^c, где hetCyc^c представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо,, содержащее кольцевой гетероатом, выбранный из N и O, и необязательно замещенное C1-C6 алкилом;

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

m равен 0 или 1;

E представляет собой:

(a) водород,

(b) гидрокси,

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

(d) Ar^{1}C1-C6 алкил-, где указанная алкильная часть необязательно замещена 1-3 атомами фтора,

(e) hetAr^{2}C1-C6 алкил-,

(f) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкокси-,

(g) Ar^{1}O-,

(h) $hetAr^2$-O-,

(i) Ar^1NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(j) $hetAr^2NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равен 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(n) $R^4R^5NC(=O)$-,

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(q) Ar^1(C1-C6 алкил)C(=O)-, где указанная алкильная часть необязательно замещена группой OH, гидрокси(C1-C6 алкилом), C1-C6 алкокси или NH_2,

(r) $hetCyc^5C(=O)$-,

(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

(t) (C1-C6 алкил)SO_2-;

(u) Ar^1(C1-C6 алкил)$C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(v) $hetAr^4C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(w) $hetAr^2$-S(=O)-,

(x) (C3-C6 циклоалкил)CH_2SO_2-,

(y) Ar^1(C1-C6 алкил)SO_2-,

(z) $hetAr^2SO_2$-,

(aa) Ar^1,

(bb) $hetAr^2$,

(cc) $hetCyc^5$,

(dd) C1-C6 алкокси,

(ee) Ar^1(C1-C6 алкил)-O-,

(ff) $hetAr^2$(C1-C6 алкил)-O-,

(gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 алкил-,

(hh) Ar^1(C1-C6 алкил)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(ii) $hetAr^2$-S-,

(jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$-, где p равен 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

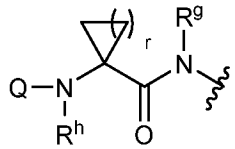
(kk) (C1-C6 алкокси)C(=O)-,

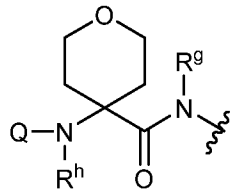
(ll) (C1-C6 алкил)NR^gC(=O)O-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

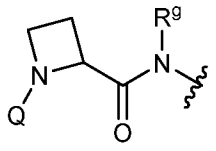
(mm) (C1-C6 алкил)NR^gSO_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(nn) $hetCyc^5$C(=O)NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(oo) Q-NR^h(C1-C3 алкил)C(=O)NR^g-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(pp) , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, и r равен 1, 2, 3 или 4,

(qq) , где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-,

(rr) , где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, и Q представляет собой H, C1-C6 алкил или (C1-C6 алкил)OC(=O)-, или

(ss) R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил,

(tt) (C3-C6 циклоалкил)C(=O)NR^g-, где циклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более атомами галогена,

(uu) (C1-C6 алкил)C(=O)NR^gCH_2-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

(vv) C1-C6 алкил)SO_2NR^g-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкила-, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота, где $hetAr^2$ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-;

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

R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2O-, $hetCyc^7O$-, Ph-O- или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; где каждый из указанных C3-C6 циклоалкильных фрагментов необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R''N-, где R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

R^4 представляет собой H или C1-C6 алкил;

R^5 представляет собой Ar^2, $hetAr^3$, Ar^2CH_2-, $hetCyc^6$-CH_2-, гидроксиC1-C6 алкил-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2- или C1-C6 алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами фтора;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила и R^gR^hN-, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C1-C6 алкил, или Ar^2 представляет собой фенил, конденсированный с 6-членным гетероциклическим кольцом, содержащим кольцевой атом азота и необязательно замещенным C1-C6 алкилом;

$hetAr^3$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами

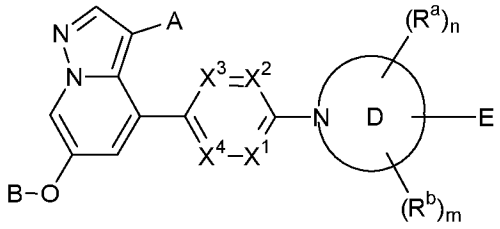
фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора);

hetAr^4 представляет собой пиридин-4(1H)-онил или пиридин-2(1H)-онил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила и галогена;

hetCyc^6 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

hetCyc^7 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S.

[0363] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) представляет собой соединение Формулы **VII**:



VII

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

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

A представляет собой CN;

B представляет собой:

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

(c) гидроксиC2-C6 алкил-, где алкильная часть необязательно замещена C3-C6 циклоалкилиденовым кольцом, или

(i) (hetCyc^a)C1-C3 алкил-;

hetCyc^a- представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из OH, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкила-, галогена, (C1-C6 алкил)C(=O)-, C1-C6 алкокси, оксо и (C1-C6 алкокси)C(=O)-;

кольцо D представляет собой насыщенное моноциклическое 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом, который представляет собой азот;

каждый R^a независимо представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора);

R^b представляет собой (a) гидрокси;

n равен 0 или 1;

m равен 0 или 1;

E представляет собой:

(e) $hetAr^2$C1-C6 алкил-,

(h) $hetAr^2$-O-,

(k) $R^3C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил,

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$-, где R^g представляет собой H или C1-C6 алкил, или

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, где p равен 0 или 1, и R^g представляет собой H или C1-C6 алкил;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C3-C6 циклоалкила, гидроксиC1-C6 алкила, (C1-C6 алкил)SO_2-, R^eR^fN- и (R^eR^fN)C1-C6 алкила-, где каждый R^e и R^f независимо представляет собой H или C1-C6 алкил;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, или 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий 1-2 кольцевых атома азота, где $hetAr^2$ необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-C6 алкила (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора), (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкила- (необязательно замещенного 1-3 атомами фтора) и гидроксиC1-C6 алкокси-; и

R^3 представляет собой C1-C6 алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), гидроксиC1-C6 алкил-, C1-C6 алкокси, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)CH_2-, (C3-C6 циклоалкил)O-, (C3-C6 циклоалкил)CH_2O-, $hetCyc^7O$-, Ph-O- или (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-; где каждый из указанных C3-C6 циклоалкильных фрагментов необязательно замещен C1-C6 алкилом (необязательно замещенным 1-3 атомами фтора), C1-C6 алкокси, OH или R'R"N-, где R' и R" независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил.

[0364] В некоторых вариантах реализации ингибитор RET (например, первый ингибитор RET или второй ингибитор RET) выбран из группы, состоящей из: N-(1-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)бензамида; 6-этокси-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-((6-метоксипиридазин-3-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; (S)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(3-(пиридин-2-илокси)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фтор-2-метилбензамида; 3-хлор-N-(1-(5-(3-циано-6-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида; N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-3-метилбутанамида; 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила; и 3-хлор-N-((3S,4S)-1-(5-(3-циано-6-этоксипиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)пиколинамида; или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

[0365] Неограничивающие примеры терапевтических агентов, направленно воздействующих на рецепторные тирозинкиназы (например, Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтректиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, пазопаниб, панитумумаб, пертузумаб, сунитиниб, трастузумаб, l-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-l-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, VM-902A, TPX-0005 и TSR-011. Дополнительные терапевтические агенты, направленно воздействующие на Trk, включают агенты, описанные в патентах США № 8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226; 8450322; 8299057; и 8912194; в публикациях США № 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; и 2015/0306086; в международных публикациях № WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; и WO 2013/074518, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0366] Дополнительные примеры ингибиторов Trk представлены в патенте США № 8637516, в международной публикации № WO 2012/034091, в патенте США № 9102671, в международной публикации № WO 2012/116217, в публикации США № 2010/0297115, в международной публикации WO 2009/053442, в патенте США № 8642035, в международной публикации WO 2009092049, в патенте США № 8691221, в международной публикации WO2006131952, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают GNF-4256, описанный в публикации *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015; и GNF-5837 (N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметилен)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N′-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевина), описанный в публикации

ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0367] Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают агенты, описанные в публиации США № 2010/0152219, в патенте США № 8114989 и в международной публикации № WO 2006/123113, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают AZ623, описанный в публикации *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, описанный в публикации *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64, описанный в публикации *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин), описанный в публикации *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; и AZD7451; полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0368] Ингибитор Trk может включать агенты, описанные в патентах США № 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016; и 5844092, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0369] Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают CEP-751, описанный в публикации *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, описанный в публикации *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; соединения, описанные в международной публикации № WO 2012/034095; соединения, описанные в патенте США № 8673347 и в международной публикации № WO 2007/022999; соединения, описанные в патенте США № 8338417; соединения, описанные в международной публикации № WO 2016/027754; соединения, описанные в патенте США № 9242977; соединения, описанные в публикации США № 2016/0000783; сунитиниб (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид), описанный в публикации *PLoS One* 9:e95628, 2014; соединения, описанные в международной публикации № WO 2011/133637; соединения, описанные в патенте США № 8637256; соединения, описанные в публикации *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; соединения, описанные в публикации *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; (R)-2-фенилпирролидин-замещенные имидазопиридазины, например, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)пиперидин-4-ол, описанный в публикации ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 и другие, описанные в публикации *PLoS One* 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(метоксикарбонил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазоцин-1-он), описанный в публикации *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-аминопиразолилпиримидины, например, AZ-23 (((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин)), описанный в публикации *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (данусертиб), описанный в публикации *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-тетрагидро-13-метил-5-оксо-12H-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-12-пропаннитрил), описанный в публикации *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метилиндол-3-ил)метилиден]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), описанный в публикации *IJAE* 115:117, 2010; милциклиб (PHA-848125AC), описанный в публикации *J. Carcinog.* 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-циано-2-пропантиоамид); алтиратиниб (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); кабозантиниб (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); лестауртиниб ((5S,6S,8R)-6-гидрокси-6-(гидроксиметил)-5-метил-7,8,14,15-тетрагидро-5H-

16-окса-4b,8a,14-триаза-5,8-метанодибензо[b,h]циклоокта[jkl]циклопента[e]-ас-индацен-13(6H)-он); доватиниб (4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она моно-2-гидроксипропаноат гидрат); ситраватиниб (N-(3-фтор-4-((2-(5-(((2-метоксиэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-7-ил)окси)фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); ONO-5390556; регорафениб (4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид гидрат; и VSR-902A; все вышеуказанные ссылки включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[0370] Способность ингибитора Trk действовать как ингибитор TrkA, TrkB и/или Trk C можно испытать с помощью анализов, описанных в Примерах A и B в патенте США № 8513263, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[0371] В некоторых вариантах реализации ингибитор рецепторной тирозинкиназы представляет собой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Например, ингибиторы EGFR могут включать осимертиниб (мерелектиниб, Tagrisso), эрлотиниб (Tarceva), гефитиниб (Iressa), цетуксимаб (Erbitux), нецитумумаб (Portrazza), нератиниб (Nerlynx), лапатиниб (Tykerb), панитумумаб (Vectibix) и вандетаниб (Caprelsa). В некоторых вариантах реализации ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб.

[0372] В некоторых вариантах реализации ингибиторы пути сигнальной трансдукции включают ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафиниб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсиролимус) и другие ингибиторы киназ, такие как барицитиниб, бригатиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, милциклиб, кверцетин, регорафениб, руксолитиниб, семаксаниб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-амино-N-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-оксо-1H-пирроло[4,3,2-ef][2,3]бензодиазепин-8-ил]циклогексанацетамид), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108 и TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид).

[0373] Неограничивающие примеры ингибиторов контрольной точки включают ипилимумаб, тремелимумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

[0374] В некоторых вариантах реализации цитотоксические химиотерапевтические средства выбраны из триоксида мышьяка, блеомицина, кабазитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, даунорубицина, доцетаксела, доксорубицина, этопозида, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина C, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида и винкристина.

[0375] Неограничивающие примеры терапевтических средств, направленно воздействующих на ангиогенез, включают афлиберцепт и бевацизумаб.

[0376] Термин «иммунотерапия» относится к агенту, который модулирует иммунную систему. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия может усиливать

экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия может уменьшать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия может вовлекать и/или усиливать активность иммунной клетки.

[0377] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой клеточную иммунотерапию (например, терапию с адоптивными Т-клетками, терапию с дендритными клетками, терапию с натуральными клетками-киллерами). В некоторых вариантах реализации клеточная иммунотерапия представляет собой сипулейцел-Т (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). В некоторых вариантах реализации клеточная иммунотерапия включает клетки, которые экпрессируют химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых вариантах реализации клеточная иммунотерапия представляет собой терапию с CAR-Т-клетками. В некоторых вариантах реализации терапия с CAR-Т-клетками представляет собой тизагенлеклейцел (Kymriah™).

[0378] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию с антителом (например, моноклональным антителом, конъюгированным антителом). В некоторых вариантах реализации терапия с антителом представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, Avastin®), трастузумаб (Herceptin®), авелумаб (Bavencio®), ритуксимаб (MabThera™, Rituxan®), эдреколомаб (Panorex), даратумумаб (Darzalex®), оларатумаб (Lartruvo™), офатумумаб (Arzerra®), алемтузумаб (Campath®), цетуксимаб (Erbitux®), ореговомаб, пембролизумаб (Keytruda®), динутиксимаб (Unituxin®), обинутузумаб (Gazyva®), тремелимумаб (CP-675,206), рамуцирумаб (Cyramza®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Vectibix®), элотузумаб (Empliciti™), авелумаб (Bavencio®), нецитумумаб (Portrazza™), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (Zevalin®), изатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фрезолимумаб (GC1008), лирилумаб (INN), могамулизумаб (Poteligeo®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Xgeva®), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб или аматуксимаб.

[0379] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах реализации конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой гемтузумаб озогамицин (Mylotarg™), инотузумаб озогамицин (Besponsa®), брентуксимаб ведотин (Adcetris®), адо-трастузумаб эмтанзин (TDM-1; Kadcyla®), мирветуксимаб соравтанзин (IMGN853) или анетумаб равтанзин.

[0380] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия включает блинатумомаб (AMG103; Blincyto®) или мидостаурин (Rydapt).

[0381] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия включает токсин. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой денилейкин дифтитокс (Ontak®).

[0382] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию с цитокином. В некоторых вариантах реализации терапия с цитокином представляет собой терапию с интерлейкином 2 (IL-2), терапию с интерфероном альфа (IFNα), терапию с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF), терапию с интерлейкином 12 (IL-12), терапию с интерлейкином 15 (IL-15), терапию с интерлейкином 7 (IL-7) или терапию с эритропоэтином-альфа (EPO). В некоторых вариантах реализации терапия с IL-2 представляет собой альдеслейкин (Proleukin®). В некоторых вариантах

реализации терапия с IFNα представляет собой IntronA® (Roferon-A®). В некоторых вариантах реализации терапия с G-CSF представляет собой филграстим (Neupogen®).

[0383] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия включает один или более ингибиторов иммунной контрольной точки. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1 или ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах реализации ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Yervoy®) или тремелимумаб (CP-675206). В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®) или ниволумаб (Opdivo®). В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®) или дурвалумаб (Imfinzi™).

[0384] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой иммунотерапию на основе мРНК. В некоторых вариантах реализации иммунотерапия на основе мРНК представляет собой CV9104 (см., например, Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; и Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

[0385] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой терапию с бациллами Кальмета-Герена (BCG).

[0386] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой онколитическую вирусную терапию. В некоторых вариантах реализации онколитическая вирусная терапия представляет собой талимоген лагерпарепвек (T-VEC; Imlygic®).

[0387] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой вакцину против папилломавируса человека (HPV). В некоторых вариантах реализации вакцина против HPV представляет собой Gardasil®, Gardasil9® или Cervarix®. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса гепатита B (HBV). В некоторых вариантах реализации вакцина против HBV представляет собой Engerix-B®, Recombivax HB® или GI-13020 (Tarmogen®). В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой Twinrix® или Pediarix®. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, лапулейцел-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, гепкортеспенлизимут-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac или виагенпуматуцел-L (HS-110).

[0388] В некоторых вариантах реализации иммунотерапия представляет собой пептидную вакцину. В некоторых вариантах реализации пептидная вакцина представляет собой нелипепимут-S (E75) (NeuVax™), IMA901 или SurVaxM (SVN53-67). В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой иммуногенную вакцину индивидуального неоантигена (см., например, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой RGSH4K или NEO-PV-01. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах реализации вакцина на основе ДНК представляет собой

вакцину на основе ДНК маммаглобулина-А (см., например, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

[0389] В некоторых вариантах реализации агенты, направленно воздействующие на иммунную систему, выбраны из альдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцел-Т.

[0390] Неограничивающие примеры лучевой терапии включают радиойодидную терапию, дистанционную лучевую терапию и терапию с применением радия-223.

[0391] Дополнительные ингибиторы киназ включают ингибиторы, описанные, например, в патентах США № 7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; в публикации США № 2015/0018336; в международных публикациях № WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; и WO 2016/075224, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0392] Дополнительные примеры ингибиторов киназ включают ингибиторы, описанные, например, в WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; и WO 2014/011900, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0393] Дополнительные примеры ингибиторов киназ включают люминеспиб (AUY-922, NVP-AUY922) (5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4-(4-(морфолинометил)фенил)изоксазол-3-карбоксамид) и дорамапимод (BIRB-796) (1-[5-трет-бутил-2-(4-метилфенил)пиразол-3-ил]-3-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)нафталин-1-ил]мочевина).

[0394] Соответственно, в данном документе также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая содержит (a) соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, (b) дополнительный терапевтический агент и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными для лечения рака.

[0395] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент(ы) включает любое из вышеперечисленных терапевтических средств или терапевтических агентов, которые являются стандартными способами лечения рака, причем рак характеризуется разрегуляцией гена RET, белка RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[0396] Указанные дополнительные терапевтические агенты можно вводить с одной или более дозами соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции, в составе одной или в разных лекарственных формах, одним и тем же или разными способами введения и/или по одной или по разным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалистам в данной области техники.

[0397] В данном документе предложена также (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, которая содержит (a) соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из иллюстративных дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными для лечения рака; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака; и (iv) промышленная упаковка или продукт, содержащий такую комбинацию, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; а также способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET.

[0398] Термин «фармацевтическая комбинация» в данном контексте относится к фармацевтической терапии, полученной в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и не фиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) вводят пациенту одновременно, в виде одной композиции или лекарственной формы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) составляют в виде отдельных композиций или лекарственных форм, так что их можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, одновременно, параллельно или последовательно с различными промежуточными интервалами времени, причем такое введение обеспечивает эффективное содержание двух или более соединений в организме пациента. Это относится также к коктейльным терапиям, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

[0399] Соответственно, в данном документе также предложен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая содержит (a) соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, (b) дополнительный терапевтический агент и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или

последовательного применения для лечения рака, причем количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными для лечения рака. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных лекарственных форм. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных лекарственных форм последовательно, в любом порядке, в общем терапевтически эффективном количестве, например, в суточных или промежуточных дозах. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде объединенной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах реализации, дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы до введения указанной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак легких (например, RET-ассоциированный рак легких).

[0400] В данном документе предложен также способ лечения заболевания или расстройства, опосредованного RET, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации заболевание или расстройство, опосредованное RET, представляет собой разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Например, разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. Заболевание или расстройство, опосредованное RET, может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, прямо или косвенно связанное с экспрессией или активностью RET, включая сверхэкспрессию и/или аномальный уровень активности. В другом варианте реализации заболевание представляет собой рак (например, RET-ассоциированный рак). В одном варианте реализации рак представляет собой любой рак или RET-ассоциированный рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах реализации, дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы до введения указанной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак легких (например, RET-ассоциированный рак легких).

[0401] Несмотря на то, что генетическая основа опухолегенеза может варьироваться в соответствии с различными типами рака, клеточный и молекулярный механизмы, необходимые для возникновения метастаза, являются одинаковыми для всех типов солидных опухолей. Во время метастатического каскада раковые клетки теряют

ингибирующие реакции роста, подвергаются изменениям адгезивности и вырабатывают ферменты, которые могут разрушать компоненты внеклеточного матрикса. Это приводит к откреплению опухолевых клеток от исходной опухоли, инфильтрации в кровоток через вновь образованную сосудистую сеть, миграции и экстравазации опухолевых клеток в благоприятных удаленных очагах, где они могут образовывать колонии. В качестве промоторов или супрессоров метастазов идентифицировано множество генов. Например, сверхэкспрессия нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF) и его рецепторной тирозинкиназы RET коррелирует с пролиферацией и метастазом рака. См., например, Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

[0402] Соответственно, в данном документе предложены также способы подавления, предупреждения, облегчения предупреждения или уменьшения симптомов метастаза рака у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или его фармацевтической композиции. Такие способы можно использовать при лечении одного или более видов рака, описанных в данном документе. См., например, публикацию США № 2013/0029925; международную публикацию № WO 2014/083567; и патент США № 8568998. См. также, например, Hezam K et al., *Rev Neurosci* 2018 Jan 26;29:93-98; Gao L, et al., *Pancreas* 2015 Jan; 44:134-143; Ding K et al., *J Biol Chem* 2014 Jun 6; 289:16057-71; и Amit M et al., *Oncogene* 2017 Jun 8; 36:3232-3239. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой RET-ассоциированный рак. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму используют в комбинации с дополнительной терапией или другим терапевтическим агентом, включая химиотерапевтический агент, такой как ингибитор киназы. Например, первый или второй ингибитор киназы RET. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах реализации, дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы до введения указанной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак легких (например, RET-ассоциированный рак легких).

[0403] Термин «метастаз» является известным термином и означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в очаге, удаленном от первичной опухоли в организме субъекта или пациента, причем дополнительная опухоль содержит такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль.

[0404] Также предложены способы снижения риска развития метастаза или дополнительного метастаза у пациента, страдающего от RET-ассоциированного рака, которые включают: выбор, идентификацию или диагностику пациента как имеющего RET-ассоциированный рак, и введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы пациенту, который был выбран, идентифицирован или диагностирован как имеющий RET-ассоциированный рак. Также предложены способы снижения риска развития метастаза или дополнительного метастаза у пациента, страдающего от RET-ассоциированного рака, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы пациенту, страдающему от RET-ассоциированного рака. Снижение риска развития метастаза или дополнительного метастаза у пациента,

страдающего от RET-ассоциированного рака, можно сравнивать с риском развития метастаза или дополнительного метастаза у пациента до начала лечения, или по сравнению с пациентом или группой пациентов, имеющих подобный или такой же RET-ассоциированный рак, которые не принимают лечение или принимают другое лечение. В некоторых вариантах реализации RET-ассоциированный рак представляет собой RET-ассоциированный рак, имеющий одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой кризотиниб. В некоторых вариантах реализации, дополнительный терапевтический агент представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах реализации пациенту вводят одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы до введения указанной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак легких (например, RET-ассоциированный рак легких).

[0405] Выражение «риск развития метастаза» означает риск того, что у субъекта или пациента с первичной опухолью разовьется дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в очаге, удаленном от первичной опухоли в организме субъекта или пациента в течение определенного периода времени, причем дополнительная опухоль содержит такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль. Способы снижения риска развития метастаза у субъекта или пациента, страдающего от рака, описаны в данном документе.

[0406] Выражение «риск развития дополнительного метастаза» означает риск того, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль и одну или более дополнительных опухолей в очагах, удаленных от первичной опухоли (причем одна или более дополнительных опухолей содержат такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль), разовьется одна или более дополнительных опухолей, удаленных от первичной опухоли, причем дополнительные опухоли содержат такие же или подобные раковые клетки, что и первичная опухоль. В данном документе описаны способы снижения риска развития дополнительного метастаза.

[0407] В некоторых вариантах реализации наличие одной или более мутаций резистентности к ингибитору RET в опухоли вызывает устойчивость опухоли к лечению первым ингибитором RET. Ниже описаны способы, пригодные в том случае, если мутация резистентности к ингибитору RET обусловливает более высокую устойчивость опухоли к лечению первым ингибитором RET. Например, в данном документе предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и введение идентифицированному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Предложены также способы лечения субъекта, идентифицированного как имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые включают введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В

некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

[0408] Например, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0409] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0410] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой полиморфную форму. В некоторых вариантах реализации соединение

представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 1 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 2 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 7 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 8 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы III. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму B соединения Формулы IV.

[0411] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой хлоридную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой бромидную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой L-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой D-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой фосфатную соль соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль представляет собой сескви-фосфатную соль (например, PO_4:свободное основание 1,4:1).

[0412] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET из таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0413] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой полиморфную форму. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 1 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 2 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации

соединение представляет собой полиморфную Форму 7 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 8 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы III. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму B соединения Формулы IV.

[0414] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой хлоридную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой бромидную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой L-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой D-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой фосфатную соль соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль представляет собой сескви-фосфатную соль (например, PO_4:свободное основание 1,4:1).

[0415] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение белка слияния KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора RET, причем первый ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, выбранной из группы, состоящей из соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0416] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой полиморфную форму. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 1 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 2 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 7 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму 8 соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы III. В некоторых вариантах

реализации соединение представляет собой полиморфную Форму A соединения Формулы IV. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой полиморфную Форму B соединения Формулы IV.

[0417] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой хлоридную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой бромидную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой L-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой D-малатную соль соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой фосфатную соль соединения Формулы II. В некоторых вариантах реализации фосфатная соль представляет собой сескви-фосфатную соль (например, PO_4:свободное основание 1,4:1).

[0418] В качестве другого примера, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим

противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET из таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение белка слияния KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту второго ингибитора RET, причем второй ингибитор RET выбран из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0419] В качестве другого примера, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или

уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из кризотиниба и осимертиниба, в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок в белке киназы RET из таблицы 2 в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение указанному субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент выбран из группы, состоящей из кризотиниба и осимертиниба, в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, перечисленных выше, RET-ассоциированный рак представляет собой рак легких.

[0420] В некоторых вариантах реализации наличие одной или более мутаций резистентности к ингибитору RET в опухоли вызывает устойчивость опухоли к лечению первым ингибитором RET. Ниже описаны способы, пригодные в том случае, если мутация резистентности к ингибитору RET обусловливает более высокую устойчивость опухоли к лечению первым ингибитором RET. Например, в данном документе предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и введение идентифицированному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с первым ингибитором RET. Предложены также способы лечения субъекта, идентифицированного как имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые включают введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной

формы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

[0421] В некоторых вариантах реализации, предложенных в данном документе, циркулирующую опухолевую ДНК можно использовать для контролирования восприимчивости пациента к конкретной терапии (например, к первому ингибитору RET, второму ингибитору RET или к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме). Например, перед началом лечения с применением терапии, описанной в данном документе (например, с применением первого ингибитора RET, второго ингибитора RET или соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы), можно получать биологический образец от субъекта и определять в биологическом образце уровень циркулирующей опухолевой ДНК. Такой образец считают образцом в исходном состоянии. Затем субъекту можно вводить одну или более доз терапии, описанной в данном документе (например, первого ингибитора RET, второго ингибитора RET или соединения Формулы I-IV, или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы), и можно контролировать уровни циркулирующей опухолевой ДНК (например, после первой дозы, второй дозы, третьей дозы и т.д., или через одну неделю, две недели, три недели, четыре недели и т.д.). Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК ниже, чем в образце в исходном состоянии (например, снижение от 1% до около 99%, снижение от 1% до около 95%, снижение от 1% до около 90%, снижение от 1% до около 85%, снижение от 1% до около 80%, снижение от 1% до около 75%, снижение от 1% до снижения около 70%, снижение от 1% до снижения около 65%, снижение от 1% до снижения около 60%, снижение от 1% до снижения около 55%, снижение от 1% до снижения около 50%, снижение от 1% до снижения около 45%, снижение от 1% до снижения около 40%, снижение от 1% до снижения около 35%, снижение от 1% до снижения около 30%, снижение от 1% до снижения около 25%, снижение от 1% до снижения около 20%, снижение от 1% до снижения около 15%, снижение от 1% до снижения около 10%, от 1% до около 5%, снижение от около 5% до около 99%, снижение от около 10% до около 99%, снижение от около 15% до около 99%, снижение от около 20% до около 99%, снижение от около 25% до около 99%, снижение от около 30% до около 99%, снижение от около 35% до около 99%, снижение от около 40% до около 99%, снижение от около 45% до около 99%, снижение от около 50% до около 99%, снижение от около 55% до около 99%, снижение от около 60% до около 99%, снижение от около 65% до около 99%, снижение от около 70% до около 99%, снижение от около 75% до около 95%, снижение от около 80% до около 99%, снижение от около 90% до около 99%, снижение от около 95% до около 99%, снижение от около 5% до около 10%, снижение от около 5% до около 25%, снижение от около 10% до около 30%, снижение от около 20% до около 40%, снижение от около 25% до около 50%, снижение от около 35% до около 55%, снижение от около 40% до около 60%, снижение от около 50% до около 75%, снижение от около 60% до около 80% или снижение от около 65% до около 85% и т.д.), то это свидетельствует о восприимчивости к терапии. В некоторых вариантах

реализации уровень циркулирующей опухолевой ДНК уменьшается так, что уровень становится ниже предела обнаружения прибора. В некоторых вариантах реализации уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от пациента (n), сравнивают с образцом, взятым непосредственно перед ним (n-1). Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК в n образце ниже, чем в n-1 образце (например, снижение от 1% до около 99%, снижение от 1% до около 95%, снижение от 1% до около 90%, снижение от 1% до около 85%, снижение от 1% до около 80%, снижение от 1% до около 75%, снижение от 1% до снижения около 70%, снижение от 1% до снижения около 65%, снижение от 1% до снижения около 60%, снижение от 1% до снижения около 55%, снижение от 1% до снижения около 50%, снижение от 1% до снижения около 45%, снижение от 1% до снижения около 40%, снижение от 1% до снижения около 35%, снижение от 1% до снижения около 30%, снижение от 1% до снижения около 25%, снижение от 1% до снижения около 20%, снижение от 1% до снижения около 15%, снижение от 1% до снижения около 10%, снижение от 1% до около 5%, снижение от около 5% до около 99%, снижение от около 10% до около 99%, снижение от около 15% до около 99%, снижение от около 20% до около 99%, снижение от около 25% до около 99%, снижение от около 30% до около 99%, снижение от около 35% до около 99%, снижение от около 40% до около 99%, снижение от около 45% до около 99%, снижение от около 50% до около 99%, снижение от около 55% до около 99%, снижение от около 60% до около 99%, снижение от около 65% до около 99%, снижение от около 70% до около 99%, снижение от около 75% до около 95%, снижение от около 80% до около 99%, снижение от около 90% до около 99%, снижение от около 95% до около 99%, снижение от около 5% до около 10%, снижение от около 5% до около 25%, снижение от около 10% до около 30%, снижение от около 20% до около 40%, снижение от около 25% до около 50%, снижение от около 35% до около 55%, снижение от около 40% до около 60%, снижение от около 50% до снижения около 75%, снижение от около 60% до снижения около 80% или снижение от около 65% до снижения около 85% и т.д.), то это является показателем восприимчивости к терапии. В некоторых вариантах реализации уровень циркулирующей опухолевой ДНК уменьшается так, что уровень становится ниже предела обнаружения прибора. В случае восприимчивости к терапии субъекту можно вводить одну или более доз терапии и продолжать контролировать циркулирующую опухолевую ДНК.

[0422] Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК в образце выше, чем в исходном состоянии (например, увеличение от 1% до около 99%, увеличение от 1% до около 95%, увеличение от 1% до около 90%, увеличение от 1% до около 85%, увеличение от 1% до около 80%, увеличение от 1% до около 75%, увеличение от 1% до увеличения около 70%, увеличение от 1% до увеличения около 65%, увеличение от 1% до увеличения около 60%, увеличение от 1% до увеличения около 55%, увеличение от 1% до увеличения около 50%, увеличение от 1% до увеличения около 45%, увеличение от 1% до увеличения около 40%, увеличение от 1% до увеличения около 35%, увеличение от 1% до увеличения около 30%, увеличение от 1% до увеличения около 25%, увеличение от 1% до увеличения около 20%, увеличение от 1% до увеличения около 15%, увеличение от 1% до увеличения около 10%, увеличение от 1% до увеличения около 5%, увеличение от около 5% до около 99%, увеличение от около 10% до около 99%, увеличение от около 15% до около 99%, увеличение от около 20% до около 99%, увеличение от около 25% до около 99%, увеличение от около 30% до около 99%, увеличение от около 35% до около 99%, увеличение от около 40% до около 99%, увеличение от около 45% до около 99%, увеличение от около 50% до около 99%, увеличение от около 55% до около 99%, увеличение от около 60% до около 99%, увеличение от около 65% до около 99%, увеличение от около 70% до около 99%, увеличение от около 75% до около 95%, увеличение от около 80% до около 99%, увеличение от около 90% до около 99%,

увеличение от около 95% до около 99%, увеличение от около 5% до около 10%, увеличение от около 5% до около 25%, увеличение от около 10% до около 30%, увеличение от около 20% до около 40%, увеличение от около 25% до около 50%, увеличение от около 35% до около 55%, увеличение от около 40% до около 60%, увеличение от около 50% до около 75%, увеличение от около 60% до около 80% или увеличение от около 65% до около 85% и т.д.), то это может свидетельствовать об устойчивости к терапии. Если уровень циркулирующей опухолевой ДНК в n образце выше, чем в n-1 образце (например, увеличение от 1% до около 99%, увеличение от 1% до около 95%, увеличение от 1% до около 90%, увеличение от 1% до около 85%, увеличение 1% до около 80%, увеличение от 1% до около 75%, увеличение от 1% до около 70%, увеличение от 1% до около 65%, увеличение от 1% до около 60%, увеличение от 1% до около 55%, увеличение от 1% до около 50%, увеличение от 1% до около 45%, увеличение от 1% до около 40%, увеличение от 1% до около 35%, увеличение от 1% до около 30%, увеличение от 1% до около 25%, увеличение от 1% до около 20%, увеличение от 1% до около 15%, увеличение от 1% до около 10%, увеличение от 1% до около 5%, увеличение от около 5% до около 99%, увеличение от около 10% до около 99%, увеличение от около 15% до около 99%, увеличение от около 20% до около 99%, увеличение от около 25% до около 99%, увеличение от около 30% до около 99%, увеличение от около 35% до около 99%, увеличение от около 40% до около 99%, увеличение от около 45% до около 99%, увеличение от около 50% до около 99%, увеличение от около 55% до около 99%, увеличение от около 60% до около 99%, увеличение от около 65% до около 99%, увеличение от около 70% до около 99%, увеличение от около 75% до около 95%, увеличение от около 80% до около 99%, увеличение от около 90% до около 99%, увеличение от около 95% до около 99%, увеличение от около 5% до около 10%, увеличение от около 5% до около 25%, увеличение от около 10% до около 30%, увеличение от около 20% до около 40%, увеличение от около 25% до около 50%, увеличение от около 35% до около 55%, увеличение от около 40% до около 60%, увеличение от около 50% до около 75%, увеличение от около 60% до около 80% или увеличение от около 65% до около 85% и т.д.), то это может свидетельствовать о резистентности к терапии. При предполагаемой резистентности к терапии субъекта можно направлять на один или более из тестов визуализации, биопсии, хирургии или других диагностических тестов. В некоторых вариантах реализации при предполагаемой резистентности к терапии субъекту можно вводить (в качестве монотерапии или в комбинации с предшествующей терапией) соединение, способное лечить резистентность к ингибитору RET (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, как предложено в данном документе). См., например, Cancer Discov; 7(12); 1368–70 (2017); и Cancer Discov; 7(12); 1394–403 (2017).

[0423] В некоторых вариантах реализации, предложенных в данном документе, можно использовать белковый биомаркер для контролирования восприимчивости пациента к конкретной терапии (например, к первому ингибитору RET, второму ингибитору RET или к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме). Например, перед началом лечения с применением терапии, описанной в данном документе (например, с применением первого ингибитора RET, второго ингибитора RET или соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы), можно получать биологический образец от субъекта и определять в биологическом образце уровень белкового биомаркер. Такой образец считают образцом в исходном состоянии. Затем субъекту можно вводить одну или более доз терапии, описанной в данном документе (например, первого ингибитора RET, второго ингибитора RET или соединения Формулы I-IV, или его

фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы), и можно контролировать уровни белкового биомаркера (например, после первой дозы, второй дозы, третьей дозы и т.д., или через одну неделю, две недели, три недели, четыре недели и т.д.). Если уровень белкового биомаркера ниже, чем в образце в исходном состоянии (например, снижение от 1% до около 99%, снижение от 1% до около 95%, снижение от 1% до около 90%, снижение от 1% до около 85%, снижение от 1% до около 80%, снижение от 1% до около 75%, снижение от 1% до снижения около 70%, снижение от 1% до снижения около 65%, снижение от 1% до снижения около 60%, снижение от 1% до снижения около 55%, снижение от 1% до снижения около 50%, снижение от 1% до снижения около 45%, снижение от 1% до снижения около 40%, снижение от 1% до снижения около 35%, снижение от 1% до снижения около 30%, снижение от 1% до снижения около 25%, снижение от 1% до снижения около 20%, снижение от 1% до снижения около 15%, снижение от 1% до снижения около 10%, от 1% до около 5%, снижение от около 5% до около 99%, снижение от около 10% до около 99%, снижение от около 15% до около 99%, снижение от около 20% до около 99%, снижение от около 25% до около 99%, снижение от около 30% до около 99%, снижение от около 35% до около 99%, снижение от около 40% до около 99%, снижение от около 45% до около 99%, снижение от около 50% до около 99%, снижение от около 55% до около 99%, снижение от около 60% до около 99%, снижение от около 65% до около 99%, снижение от около 70% до около 99%, снижение от около 75% до около 95%, снижение от около 80% до около 99%, снижение от около 90% до около 99%, снижение от около 95% до около 99%, снижение от около 5% до около 10%, снижение от около 5% до около 25%, снижение от около 10% до около 30%, снижение от около 20% до около 40%, снижение от около 25% до около 50%, снижение от около 35% до около 55%, снижение от около 40% до около 60%, снижение от около 50% до около 75%, снижение от около 60% до около 80% или снижение от около 65% до около 85% и т.д.), то это свидетельствует о восприимчивости к терапии. В некоторых вариантах реализации уровень белкового биомаркера уменьшается так, что уровень становится ниже предела обнаружения прибора. В некоторых вариантах реализации уровень белкового биомаркера в биологическом образце, полученном от пациента (n), сравнивают с образцом, взятым непосредственно перед ним (n-1). Если уровень белкового биомаркера в n образце ниже, чем в n-1 образце (например, снижение от 1% до около 99%, снижение от 1% до около 95%, снижение от 1% до около 90%, снижение от 1% до около 85%, снижение от 1% до около 80%, снижение от 1% до около 75%, снижение от 1% до снижения около 70%, снижение от 1% до снижения около 65%, снижение от 1% до снижения около 60%, снижение от 1% до снижения около 55%, снижение от 1% до снижения около 50%, снижение от 1% до снижения около 45%, снижение от 1% до снижения около 40%, снижение от 1% до снижения около 35%, снижение от 1% до снижения около 30%, снижение от 1% до снижения около 25%, снижение от 1% до снижения около 20%, снижение от 1% до снижения около 15%, снижение от 1% до снижения около 10%, снижение от 1% до около 5%, снижение от около 5% до около 99%, снижение от около 10% до около 99%, снижение от около 15% до около 99%, снижение от около 20% до около 99%, снижение от около 25% до около 99%, снижение от около 30% до около 99%, снижение от около 35% до около 99%, снижение от около 40% до около 99%, снижение от около 45% до около 99%, снижение от около 50% до около 99%, снижение от около 55% до около 99%, снижение от около 60% до около 99%, снижение от около 65% до около 99%, снижение от около 70% до около 99%, снижение от около 75% до около 95%, снижение от около 80% до около 99%, снижение от около 90% до около 99%, снижение от около 95% до около 99%, снижение от около 5% до около 10%, снижение от около 5% до около 25%, снижение от около 10% до около 30%, снижение от около 20% до около 40%, снижение от около 25% до около 50%, снижение от около 35% до около 55%, снижение от около 40% до около 60%, снижение от около 50%

до снижения около 75%, снижение от около 60% до снижения около 80% или снижение от около 65% до снижения около 85% и т.д.), то это является показателем восприимчивости к терапии. В некоторых вариантах реализации уровень белкового биомаркера уменьшается так, что уровень становится ниже предела обнаружения прибора. В случае восприимчивости к терапии субъекту можно вводить одну или более доз терапии и продолжать контролировать белковый биомаркер.

[0424] Если уровень белкового биомаркера в n-ном образце выше базового уровня (например, увеличение от 1% до около 99%, увеличение от 1% до около 95%, увеличение от 1% до около 90%, увеличение от 1% до около 85%, увеличение 1% до около 80%, увеличение от 1% до около 75%, увеличение от 1% до около 70%, увеличение от 1% до около 65%, увеличение от 1% до около 60%, увеличение от 1% до около 55%, увеличение от 1% до около 50%, увеличение от 1% до около 45%, увеличение от 1% до около 40%, увеличение от 1% до около 35%, увеличение от 1% до около 30%, увеличение от 1% до около 25%, увеличение от 1% до около 20%, увеличение от 1% до около 15%, увеличение от 1% до около 10%, увеличение от 1% до около 5%, увеличение от около 5% до около 99%, увеличение от около 10% до около 99%, увеличение от около 15% до около 99%, увеличение от около 20% до около 99%, увеличение от около 25% до около 99%, увеличение от около 30% до около 99%, увеличение от около 35% до около 99%, увеличение от около 40% до около 99%, увеличение от около 45% до около 99%, увеличение от около 50% до около 99%, увеличение от около 55% до около 99%, увеличение от около 60% до около 99%, увеличение от около 65% до около 99%, увеличение от около 70% до около 99%, увеличение от около 75% до около 95%, увеличение от около 80% до около 99%, увеличение от около 90% до около 99%, увеличение от около 95% до около 99%, увеличение от около 5% до около 10%, увеличение от около 5% до около 25%, увеличение от около 10% до около 30%, увеличение от около 20% до около 40%, увеличение от около 25% до около 50%, увеличение от около 35% до около 55%, увеличение от около 40% до около 60%, увеличение от около 50% до около 75%, увеличение от около 60% до около 80% или увеличение от около 65% до около 85% и т.д.), то это может свидетельствовать о резистентности к терапии. Если уровень белкового биомаркера в n образце выше, чем в n-1 образце (например, увеличение от 1% до около 99%, увеличение от 1% до около 95%, увеличение от 1% до около 90%, увеличение от 1% до около 85%, увеличение 1% до около 80%, увеличение от 1% до около 75%, увеличение от 1% до около 70%, увеличение от 1% до около 65%, увеличение от 1% до около 60%, увеличение от 1% до около 55%, увеличение от 1% до около 50%, увеличение от 1% до около 45%, увеличение от 1% до около 40%, увеличение от 1% до около 35%, увеличение от 1% до около 30%, увеличение от 1% до около 25%, увеличение от 1% до около 20%, увеличение от 1% до около 15%, увеличение от 1% до около 10%, увеличение от 1% до около 5%, увеличение от около 5% до около 99%, увеличение от около 10% до около 99%, увеличение от около 15% до около 99%, увеличение от около 20% до около 99%, увеличение от около 25% до около 99%, увеличение от около 30% до около 99%, увеличение от около 35% до около 99%, увеличение от около 40% до около 99%, увеличение от около 45% до около 99%, увеличение от около 50% до около 99%, увеличение от около 55% до около 99%, увеличение от около 60% до около 99%, увеличение от около 65% до около 99%, увеличение от около 70% до около 99%, увеличение от около 75% до около 95%, увеличение от около 80% до около 99%, увеличение от около 90% до около 99%, увеличение от около 95% до около 99%, увеличение от около 5% до около 10%, увеличение от около 5% до около 25%, увеличение от около 10% до около 30%, увеличение от около 20% до около 40%, увеличение от около 25% до около 50%, увеличение от около 35% до около 55%, увеличение от около 40% до около 60%,

увеличение от около 50% до около 75%, увеличение от около 60% до около 80% или увеличение от около 65% до около 85% и т.д.), то это может свидетельствовать о резистентности к терапии. При предполагаемой резистентности к терапии субъекта можно направлять на один или более из тестов визуализации, биопсии, хирургии или других диагностических тестов. В некоторых вариантах реализации при предполагаемой резистентности к терапии субъекту можно вводить (в качестве монотерапии или в комбинации с предшествующей терапией) соединение, способное лечить резистентность к ингибитору RET (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, как предложено в данном документе).

[0425] В некоторых вариантах реализации контролируют один или более белковых биомаркеров. Конкретные белковые биомаркеры, подлежащие контролированию, могут зависеть от типа рака и могут быть без труда определены специалистом в данной области техники. Неограничивающие примеры белковых биомаркеров включают: CA 125, карциноэмбриональный антиген (CEA), кальцитонин, адренокортикотропный гормон (ACTH), кортизол, CA 19-9, пролактин, фактор роста гепатоцитов, остеопонтин, миелопероксидазу, тканевый ингибитор металлопротеиназы 1, ангиопоэтин-1 (Ang-1), цитокератин 19 (CK-19), тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), хитиназа-3-подобный белок-1 (YKL-40), галектин-3 (GAL-3), CYFRA 21-1 (цитокератины), EPCAM (молекула эпителиальной клеточной адгезии), ProGRP (прогастрин-высвобождающий пептид) и CEACAM (карциноэмбриональный антиген). См., например, Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*; опубликована онлайн 18 января 2018. pii: eaar3247. DOI: 10.1126/science.aar3247; Fawaz M Makki et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 42(1): 16; и Tatiana N. Zamay et al. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers* (Basel). 2017 Nov; 9(11): 155. В некоторых вариантах реализации биомаркеры включают один или более из CEA, кальцитонина, тиреоглобулина, ACTH и кортизола. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы, а белковые биомаркеры включают CEA и кальцитонин. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немедуллярный рак щитовидной железы, а белковый биомаркер включает тиреоглобулин. В некоторых вариантах реализации биомаркеры представляют собой ACTH и кортизол (например, если пациент страдает от болезни Кушинга в связи со своим раковым заболеванием).

[0426] В данном документе также предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, которые включают (a) введение одной или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, или десяти или более) доз первого ингибитора киназы RET субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака (например, любого типа RET-ассоциированного рака, описанного в данном документе) (например, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака с применением любого иллюстративного способа, описанного в данном документе или известного в данной области техники); (b) после стадии (a) определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта; (c) введение терапевтически эффективного количества второго ингибитора RET или соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого идентифицировано наличие примерно такого же или

повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, с любым референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, описанным в данном документе). В некоторых примерах указанных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до стадии (a). Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до стадии (a). В некоторых примерах предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих одинаковый RET-ассоциированный, но принимающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК в организме субъекта, имеющего такой же RET-ассоциированный рак, но принимающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающего терапевтическое лечение. В некоторых примерах предложенных способов первый ингибитор RET выбран из группы: кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

[0427] В данном документе предложены также способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы субъекту, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака (например, любого типа RET-ассоциированного рака, описанного в данном документе) (например, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака с применением любого из иллюстративных способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, или десять или более) доз второго ингибитора киназы RET, и (ii) у которого после введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET установлено наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, с любым референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, описанным в данном документе или известным в данной области техники). В некоторых вариантах реализации предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, плазму или сыворотку), полученном от субъекта до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. В некоторых примерах предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих одинаковый RET-ассоциированный, но принимающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК в организме субъекта, имеющего такой же RET-ассоциированный рак, но принимающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающего терапевтическое лечение. В некоторых вариантах реализации таких

способов второй ингибитор киназы RET выбран из группы, состоящей из: кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

[0428] В данном документе предложены также способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающие: (a) введение одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака (например, любого типа RET-ассоциированного рака, описанного в данном документе) (например, субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака с применением любого способа, описанного в данном документе или известного в данной области техики); (b) после стадии (a) определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта; (c) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента или лечения (например, любых дополнительных терапевтических агентов или средств лечения RET-ассоциированного рака, описанных в данном документе или известных в данной области техники) субъекту, у которого идентифицировано наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, с любым иллюстративным референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, описанным в данном документе или известным в данной области техники). В некоторых вариантах реализации предложенных способов дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET (например, ингибитор киназы RET, выбранный из группы: кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864). В некоторых примерах любых предложенных способов дополнительный терапевтический агент или лечение включает одно или более из: лучевой терапии, химиотерапевтического агента (например, любого иллюстративного химиотерапевтического агента, описанного в данном документе или известного в данной области техники), ингибитора контрольной точки (например, любого иллюстративного ингибитора контрольной точки, описанного в данном документе или известного в данной области техники), хирургической операции (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и одного или более других ингибиторов киназ (например, любого иллюстративного ингибитора киназы, описанного в данном документе или известного в данной области техники). В некоторых примерах указанных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта до стадии (a). В некоторых примерах предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих одинаковый RET-ассоциированный, но принимающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК в организме субъекта, имеющего такой же RET-ассоциированный рак, но принимающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающего терапевтическое лечение.

[0429] В данном документе предложены также способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающие: введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента или средства лечения субъекту, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака (например, любого типа RET-ассоциированного рака, описанного в данном документе) (например, субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака с применением любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, и (ii) у которого после введения одной или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, или десяти или более) доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, идентифицировано наличие такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК (например, с любым иллюстративным референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, описанным в данном документе). В некоторых вариантах реализации таких способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, или десяти или более) доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии. Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии. В некоторых примерах предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих одинаковый RET-ассоциированный, но принимающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК в организме субъекта, имеющего такой же RET-ассоциированный рак, но принимающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающего терапевтическое лечение. В некоторых вариантах реализации предложенного способа дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET (например, второй ингибитор киназы RET, выбранный из группы кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864). В некоторых вариантах реализации таких способов дополнительный терапевтический агент или средство лечения включает одно или более из лучевой терапии, химиотерапевтического агента (например, любого иллюстративного химиотерапевтического агента, описанного в данном документе или известного в данной области техники), ингибитора контрольной точки (например, любого иллюстративного ингибитора контрольной точки, описанного в данном документе или известного в данной области техники), хирургической операции (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и одного или более других ингибиторов киназ (например, любого ингибитора киназы, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0430] В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, которые включают: выбор терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы для субъекта, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака (например, любого RET-ассоциированного рака, описанного в данном документе) (например, для субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака с применением любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, или десять или более) доз второго ингибитора киназы RET (например, любого из ингибиторов киназы RET, описанных в данном документе или известных в данной области техники), и (ii) у которого после введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET идентифицировано наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах реализации любых предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. Некоторые варианты реализации предложенных способов дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET. В некоторых примерах предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих одинаковый RET-ассоциированный, но принимающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК в организме субъекта, имеющего такой же RET-ассоциированный рак, но принимающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающего терапевтическое лечение. В некоторых вариантах реализации таких способов второй ингибитор киназы RET выбран из группы кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864.

[0431] В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, которые включают выбор терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента или лечения для субъекта, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака (например, любого RET-ассоциированного рака, описанного в данном документе или известного в данной области техники) (например, для субъекта, у которого диагностировано или идентифицировано наличие RET-ассоциированного рака с применением любых способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), (ii) которому ранее вводили одну или более доз (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, или десять или более) соединений Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, и (ii) у которого после введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы идентифицировано наличие такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах реализации таких способов референсный уровень

циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии. Некоторые варианты реализации дополнительно включают определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии. В некоторых примерах предложенных способов референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой пороговый уровень циркулирующей опухолевой ДНК (например, средний уровень циркулирующей опухолевой ДНК в группе субъектов, имеющих одинаковый RET-ассоциированный, но принимающих неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающих терапевтическое лечение, или уровень циркулирующей опухолевой ДНК в организме субъекта, имеющего такой же RET-ассоциированный рак, но принимающего неэффективное лечение или плацебо, или еще не принимающего терапевтическое лечение. В некоторых вариантах реализации любых предложенных способов дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET (например, второй ингибитор киназы RET, выбранный из группы: кабозантиниба, вандетаниба, алектиниба, апатиниба, ситраватиниба, сорафениба, ленватиниба, понатиниба, довитиниба, сунитиниба, форетиниба, BLU667 и BLU6864). В некоторых вариантах реализации любых способов, описанных в данном документе, дополнительный терапевтический агент или средство лечения включает одно или более из лучевой терапии, химиотерапевтического агента (например, любого из примеров химиотерапевтических агентов, описанных в данном документе или известных в данной области техники), ингибитора контрольной точки (например, любого ингибитора контрольной точки, описанного в данном документе или известного в данной области техники), хирургической операции (например, по меньшей мере частичной резекции опухоли) и одного или более других ингибиторов киназ (например, любого из других ингибиторов киназ, описанных в данном документе или известных в данной области техники).

[0432] В данном документе предложены также способы определения эффективности лечения у субъекта, которые включают: (a) определение первого уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака, в первый момент времени; (b) введение субъекту лечения, включающего одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы после первого момента времени и до второго момента времени; (c) определение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта во второй момент времени; и (d) определение того, что лечение является эффективным у субъекта, у которого установлено наличие сниженного второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК; или определение того, что лечение является неэффективным у субъекта, у которого установлено наличие примерно такого же или повышенного второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах реализации таких способов первый момент времени и второй момент времени имеют интервал от около 1 недели до около 1 года (например, от около 1 недели до около 10 месяцев, от около 1

недели до около 8 месяцев, от около 1 недели до около 6 месяцев, от около 1 недели до около 4 месяцев, от около 1 недели до около 3 месяцев, от около 1 недели до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца или от около 1 недели до около 2 недель).

[0433] В данном документе предложены также способы определения того, развилась ли у субъекта резистентность к лечению, которые включают: (a) определение первого уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце (например, в биологическом образце, содержащем кровь, сыворотку или плазму), полученном от субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака, в первый момент времени; (b) введение субъекту лечения, включающего одну или более (например, две или более, три или более, четыре или более, пять или более, или десять или более) доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы после первого момента времени и до второго момента времени; (c) определение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта во второй момент времени; и (d) определение того, что у субъекта не развилась резистентность к лечению, если наблюдается снижение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК; или определение того, что у субъекта развилась резистентность к лечению, если у субъекта наблюдается примерно такой же или повышенный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК. В некоторых вариантах реализации таких способов первый момент времени и второй момент времени имеют интервал от около 1 недели до около 1 года (например, от около 1 недели до около 10 месяцев, от около 1 недели до около 8 месяцев, от около 1 недели до около 6 месяцев, от около 1 недели до около 4 месяцев, от около 1 недели до около 3 месяцев, от около 1 недели до около 2 месяцев, от около 1 недели до около 1 месяца или от около 1 недели до около 2 недель).

[0434] Иллюстративные способы определения циркулирующей опухолевой ДНК описаны в публикациях Moati et al., *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 4 апреля, 2018; Oussalah et al., *EBioMedicine* 28 марта, 2018; Moon et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 4 апреля, 2018; Solassaol et al., *Clin. Chem. Lab. Med.* 7 апреля, 2018; Arriola et al., *Clin. Transl. Oncol.* 5 апреля, 2018; Song et al., *J. Circ. Biomark.* 25 марта, 2018; Aslibekyan et al., *JAMA Cardiol.* 4 апреля, 2018; Isbell et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 13 марта, 2018; Boeckx et al., *Clin. Colorectal Cancer* 22 февраля, 2018; Anunobi et al., *J. Surg. Res.* 28 марта, 2018; Tan et al., *Medicine* 97(13):e0197, 2018; Reithdorf et al., *Transl. Androl. Urol.* 6(6):1090-1110, 2017; Volckmar et al., *Genes Chromosomes Cancer* 57(3):123-139, 2018; и Lu et al., *Chronic Dis. Transl. Med.* 2(4):223-230, 2016. Дополнительные способы определения уровня циркулирующей опухолевой ДНК известны в данной области техники.

[0435] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества мультикиназного ингибитора, причем мультикиназный ингибитор выбран из вандетаниба или кабозантиниба; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или

полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0436] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого мультикиназного ингибитора, причем указанный мультикиназный ингибитор выбран из группы, состоящей из: вандетаниба или кабозантиниба; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0437] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET из таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества мультикиназного ингибитора, причем мультикиназный ингибитор выбран из группы, состоящей из: вандетаниба или кабозантиниба; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0438] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение белка слияния KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества мультикиназного ингибитора, причем указанный мультикиназный ингибитор выбран из группы, состоящей из вандетаниба или кабозантиниба; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибитору

RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, выбранной из группы, состоящей из соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз мультикиназного ингибитора со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0439] В качестве другого примера, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение указанному субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET из таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию

резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение указанному субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение белка слияния KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение указанному субъекту мультикиназного ингибитора (например, вандетаниба или кабозантиниба) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0440] В данном документе также предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в

сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET из таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, выбранной из группы, состоящей из соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d). В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение белка слияния KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, мутацию резистентности к ингибитору RET V804M, G810S или G810R; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением), если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-

карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d).

[0441] В данном документе также предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение по меньшей мере одной мутации резистентности к ингибитору RET в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением). В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение по меньшей мере одной мутации резистентности к ингибитору RET в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением). В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок/делеций в белке киназы RET из таблиц 2 и 2a в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, выбранной из группы, состоящей из соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение по меньшей мере одной мутации резистентности к ингибитору RET из таблиц 3 или 4 в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением). В некоторых вариантах реализации второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба,

регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d). В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение белка слияния KIF5B-RET в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) обнаружение мутации резистентности к ингибитору RET V804M, G810S или G810R в раковой клетке в образце, полученном от субъекта; и (d) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b) в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом (например, со вторым ингибитором RET, вторым соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, или с иммунотерапией) или с противораковой терапией (например, с хирургической операцией или облучением). В некоторых вариантах реализации второй ингибитор RET, выбранный из группы, состоящей из алектиниба, кабозантиниба, ленватиниба, нинтеданиба, понатиниба, регорфениба, сорафениба, сунитиниба, вандетаниба, RXDX-105 (агерафениба), BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)этил)-1-метокси-4-(4-метил-6-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида), BLU6864, DS-5010, GSK3179106, GSK3352589 и NMS-E668, вводят на стадии (d).

[0442] В данном документе дополнительно предложен способ лечения рака легких у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, кризотиниба, осимертиниба или любой их комбинации.

[0443] В некоторых вариантах реализации рак легких представляет собой RET-ассоциированный рак. Например, предложенный способ может включать: (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET (например, разрегуляцию MET, такую как амплификация гена MET); и (d) введение указанному субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент представляет собой кризотиниб, в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых таких вариантах реализации предложенный способ включает (a) обнаружение одного или более белков слияния из таблицы 1 и/или одной или более точечных мутаций/вставок в

белке киназы RET из таблицы 2 в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В дополнительных вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) установление того факта, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET (например, разрегуляцию MET, такую как амплификация гена MET); и (d) введение указанному субъекту второго терапевтического агента, причем второй терапевтический агент представляет собой кризотиниб, в качестве монотерапии или в сочетании с соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (e) введение субъекту дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (b), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET.

[0444] В некоторых вариантах реализации рак легких представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Например, предложенный способ может включать: (a) обнаружение разрегуляции гена EGFR, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора EGFR (например, осимертиниба). В некоторых вариантах реализации предложенные способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, белок слияния RET); и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с ингибитором EGFR (например, осимертинибом), если у субъекта есть раковая клетка, которая имеет по меньшей мере одну разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, белок слияния RET); или (e) введение указанному субъекту дополнительных доз ингибитора EGFR (например, осимертиниба) со стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, белок слияния RET). В некоторых таких вариантах реализации предложенный способ включает (a) обнаружение разрегуляции гена EGFR, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества осимертиниба. В дополнительных вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученом от субъекта, один или более белков слияния из таблицы 1 и/или одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназы RET из таблицы 2; и (d) введение указанному субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с осимертинибом, если у данного субъекта есть раковая клетка, которая содержит один или более белков слияния из таблицы 1 и/или одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназы RET из таблицы 2; или (e) введение указанному субъекту дополнительных доз осимертиниба со стадии (b), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит один или более белков слияния из таблицы 1 и/или одну или более точечных мутаций/вставок в белке киназы RET из таблицы 2.

[0445] Термин «EGFR-ассоциированный рак» в данном контексте относится к раковым заболеваниям, связанным или характеризующимся разрегуляцией гена EGFR, киназы EGFR, или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них.

[0446] Выражение «разрегуляция гена EGFR, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, транслокации гена EGFR, которая приводит к экспрессии гибридного белка, делеции в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR, который содержит делецию по меньшей мере одной акинокислоты, по сравнению с белком EGFR дикого типа, или мутацию в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR с одной или более точечными мутациями, или альтернативной сплайс-версии мРНК EGFR, образующей белок EGFR, что приводит к делеции по меньшей мере одной аминокислоты в белке EGFR по сравнению с белком EGFR дикого типа) или к амплификации гена EGFR, которая приводит к сверхэкспрессии белка EGFR или аутокринной активности вследствие сверхэкспрессии гена EGFR в клетке, что приводит к патогенному повышению активности киназного домена белка EGFR (например, конститутивно активного киназного домена белка EGFR) в клетке. В качестве другого примера, разрегуляция гена EGFR, белка EGFR или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене EGFR, который кодирует белок EGFR, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном EGFR, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена EGFR, белка EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть EGFR, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не EGFR). В некоторых примерах разрегуляция гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности может быть результатом генной транслокации одного гена EGFR с другим не-EGFR геном. В некоторых вариантах реализации мутация EGFR представляет собой мутацию T790M. В некоторых вариантах реализации мутация EGFR представляет собой мутацию C797S.

[0447] Термин «EGFR дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту (например, ген EGFR или мРНК EGFR) или белок (например, белок EGFR), которые встречаются у субъекта, не страдающего от EGFR-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития EGFR-ассоциированного рака и/или не предрасположенного к EGFR-ассоциированному раку), или которые встречаются в клетке или ткани, полученной от субъекта, не страдающего от EGFR-ассоциированного рака (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития EGFR-ассоциированного рака и/или не предрасположенного к EGFR-ассоциированному раку).

[0448] В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и выбор лечения, которое включает введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с первым ингибитором RET. В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: выбор лечения, которое включает введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически

приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы субъекту, у которого идентифицировано наличие раковой клетки, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает первый ингибитор RET в качестве монотерапии, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и выбор идентифицированного субъекта для лечения, которое включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму. Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает первый ингибитор RET в качестве монотерапии, которые включают: выбор субъекта, у которого идентифицировано наличие раковой клетки, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, для лечения, которое включает введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

[0449] Также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака (например, RET-ассоциированного рака), будет демонстрировать положительный ответ на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что субъект, у которого есть раковая клетка, имеющая одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, имеет сниженную вероятность положительного ответа (т.е. повышенную вероятность отрицательного ответа) на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии. Также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака (например, RET-ассоциированного рака), будет демонстрировать положительный ответ на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что субъект, не имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, имеет повышенную вероятность положительного ответа на лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии, по сравнению с субъектом, у которого есть раковая клетка, имеющая одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. Предложены также способы прогнозирования эффективности лечения первым ингибитором RET в качестве монотерапии у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии менее вероятно является эффективным у субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая содержит одну или более мутаций резистетности к ингибитору RET. Предложены также способы прогнозирования эффективности лечения первым ингибитором RET в качестве монотерапии у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, что лечение первым ингибитором RET в качестве монотерапии менее вероятно является эффективным у субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от субъекта, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации одна или более

мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

[0450] Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (c) введение субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET со стадии (a), то субъекту также можно вводить другой противораковый агент (например, второй ингибитор RET или соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, или иммунотерапию). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации стадии (c) другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a). В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

[0451] Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (c) введение субъекту второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не имеет мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET со стадии (a), то субъекту также можно вводить другой противораковый агент. В некоторых

вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию.

[0452] Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака (например, RET-ассоциированного рака), которые включают: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и (b) введение субъекту соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (c) введение субъекту дополнительных доз ранее введенного первого ингибитора RET, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного данному субъекту, то субъекту также можно вводить другой противораковый агент (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, или иммунотерапию). В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации стадии (b) другой противораковый агент может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

[0453] Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и (b) введение субъекту второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с

другим противораковым агентом, если у данного субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (c) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, ранее введенного данному субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не имеет мутации резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного данному субъекту, то субъекту также можно вводить другой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации стадии (b) другой противораковый агент может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

[0454] В некоторых вариантах реализации RET-ассоциированный рак, описанный в данном документе, может возникать у субъекта вместе с разрегуляцией другого гена, другого белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[0455] Например, RET-ассоциированный рак, который демонстрирует слияние RET, может возникать у субъекта вместе с одним или более из: разрегуляции гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена PIK3CA, белка PIK3CA, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена KRAS, белка KRAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации гена EGFR); разрегуляции гена FGFR2, белка FGFR2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, слияния гена FGFR2 или белка FGFR2); разрегуляции гена CDK4, белка CDK4, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации гена CDK4); разрегуляции гена mTOR, белка mTOR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена CDKN2A, белка CDKN2A, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, делеции в гене CDKN2A или в белкеCDKN2A); разрегуляции гена CDKN2B, белка CDKN2B, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, делеции в гене CDKN2B или в белке CDKN2B); разрегуляции гена NF1, белка NF1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена MYC, белка MYC, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации в гене MYC); разрегуляции гена MDM2, белка MDM2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации в гене MDM2); разрегуляции гена GNAS, белка GNAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена BRCA2, белка BRCA2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[0456] В некоторых вариантах реализации RET-ассоциированный рак, который демонстрирует мутацию гена RET и/или белка RET, может возникать у субъекта вместе с одним или более из: разрегуляции гена PIK3CA, белка PIK3CA, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена KRAS, белка KRAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; разрегуляции гена FGFR1, белка FGFR1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации гена FGFR1; разрегуляции гена FGFR2, белка FGFR2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации гена FGFR2); разрегуляции гена FGFR3, белка FGFR3, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, слияния гена FGFR3 или белка FGFR3); разрегуляции гена ERBB2, белка ERBB2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, амплификации гена ERBB2); и разрегуляции гена KIT, белка KIT, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

[0457] В некоторых вариантах реализации RET-ассоциированный рак, который демонстрирует амплификацию гена RET, может возникать у пациента вместе с одной или более дополнительными киназными амплификациями. Например, с амплификацией в гене FGFR1; с амплификацией в гене FGFR2; с амплификацией в гене FGFR3; с амплификацией в гене FGFR4; с амплификацией в гене CDK4; и с амплификацией в гене CDK6.

[0458] В некоторых вариантах реализации, если RET-ассоциированный рак, описанный в данном документе, может возникать у субъекта вместе с разрегуляцией в другой киназе, то способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать введение дополнительного терапевтического агента, направленно воздействующего и/или обеспечивающего лечение разрегуляции в другой киназе. Например, в данном документе предложены способы лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие (a) обнаружение разрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает (c) обнаружение разрегуляции в другой киназе в образце, полученном от субъекта; и (d) введение данному субъекту терапевтического агента, который направленно воздействует и/или обеспечивает лечение разрегуляции в другой киназе. В некоторых вариантах реализации введение соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы осуществляют одновременно, последовательно или серийно. В некоторых вариантах реализации стадии обнаружения (a) и (c) можно осуществлять одновременно или последовательно в любом порядке.

[0459] Дополнительные терапевтические агенты, которые направленно воздействуют и/или обеспечивают лечение разрегуляции другой киназы, могут включать любой известный ингибитор другой киназы. Примеры таких агентов представлены ниже:

[0460] Иллюстративные ингибиторы PARP включают: 3-аминобензамид (INO-1001), 5-аминоизохинолин, ABT472, ABT767, AG140361, AG14032, ANG2864, ANG3186, AZD2281, AZD2461, BGP-15, BSI101, BSI401, CEP6800, CEP8983, CK102, CEP9722 (пролекарство CEP8983), CPH101 с CPH102, DR2313, E7016 (GPI-21016), E7449, GP16150, IMP4297, IMP04149, INO1002, INO1003, JPI283, JPI289, KU0687, KU58948, нирапариб (MK-4827),

NT125, олапариб (AZD2281), ONO-1924H, ONO2231, памипариб (BGB-290), PJ-34, рукапариб (AG014699), SC10914, SOMCL9112, талазопариб (BMN-673) и велипариб (ABT-888).

[0461] Иллюстративные ингибиторы CDK 4/6 включают: палбоциклиб (PD0332991), абемациклиб (LY2835219), рибоциклиб (LEE011), трилациклиб (G1T28), воруциклиб и G1T38.

[0462] Иллюстративные ингибиторы ERBB2 (HER2/neu) включают: афатиниб, афатиниб, дакомитиниб (PF-00299804), DS8201-a, эрлотиниб, гефитиниб, KU004, лапатиниб, лапатиниб дитозилат, MM-111, мубритиниб (TAK-165), нератиниб, пиротиниб (HTI-1001), тукатиниб (ONT-380, ARRY-380), 7C3, цетуксимаб, HER2-BsAb, герсинтузумаб, маргетуксимаб, MI130004, NeuVax, пайтумумаб, пертузумаб, SYD985, трастузумаб и трастузумаб эмтанзин.

[0463] Иллюстративные ингибиторы амплифицированного ERBB2 (HER2/neu) включают дакомитиниб (PF-00299804), лапатиниб, нератиниб, пертузумаб, трастузумаб и трастузумаб эмтанзин.

[0464] Иллюстративные ингибиторы EGFR включают: AC0010, афатиниб, AP26113, ASP8273, аватиниб, авитиниб, AZD3759, BMS-690514, бригатиниб, канертиниб, Cap-701, CHMFL-EGFR-202, CUDC-101, дакомитиниб, EAI045, EGF816, эрлотиниб, эрлотиниб, гефитиниб, GNS-1481, GNS-1486, Gö6976, HS-10296, икотиниб, KU004, лапатиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб (HM61713, BI 1482694), осимертиниб, осимертиниб (AZD9291), пелитиниб, PF-06747775, PKC412, пиротиниб (HTI-1001), роцилентиниб, вандетаниб, варлитиниб, XL647, 7C3, цетуксимаб, депатуксизумаб мафодотин (ABT-414), матузумаб, нимотузумаб, панитумумаб и залутумумаб.

[0465] Иллюстративные ингибиторы EGFR дикого типа включают: афатиниб, BMS-690514, канертиниб, CUDC-101, дакомитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, нератиниб, пелитиниб, вандетаниб, варлитиниб, XL647, цетуксимаб, матузумаб, нимотузумаб, панитумумаб и залутумумаб.

[0466] Иллюстративные ингибиторы мутированного EGFR включают: AC0010, афатиниб, AP26113, ASP8273, аватиниб, авитиниб, AZD3759, BMS-690514, бригатиниб, канертиниб, Cap-701, CHMFL-EGFR-202, CUDC-101, дакомитиниб, EAI045, EGF816, GNS-1481, GNS-1486, Gö6976, HS-10296, икотиниб, назартиниб, нератиниб, олмутиниб (HM61713, BI 1482694), осимертиниб (AZD9291), PF-06747775, PKC412, роцилентиниб, вандетаниб, варлитиниб и цетуксимаб.

[0467] Иллюстративный ингибитор амплифицированного EGFR представляет собой депатуксизумаб мафодотин (ABT-414).

[0468] Иллюстративные ингибиторы FGFR включают: ASP5878, AZD4547, BGJ398, BLU9931, бриватиниб, цедираниб, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), довитиниб (CHIR258), E7090, ENMD-2076, эрдафитиниб (JNJ-42756293), FGF 401, FIIN-1, FRIN-1, INCB054828, L16H50, ленватиниб, луцитаниб, LY2874455, нинтеданиб, NP603, орантиниб (SU6668), пазопаниб, PBI05204, PD173074, понатиниб, PRN1371, регорафениб, ргаратиниб (BAY-1163877), S49076, SOMCL-085, SU5402, сунитиниб, TAS-120, FP-1039, GAL-F2, GAL-FR21, GAL-FR22, GAL-FR23, GP369, hLD1.vb, LD1, MFGR1877S, MM-161, PRO-001 и R3Mab.

[0469] Иллюстративные ингибиторы слияний FGFR включают: BGJ398, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), E7090, эрдафитиниб (JNJ-42756293), луцитаниб и TAS-120.

[0470] Иллюстративные ингибиторы FGFR1, FGFR2 и FGFR3 включают: AZD4547, BGJ398, DEBIO 1347, E7090, INCB054828, S49076, SOMCL-085 и TAS-120.

[0471] Иллюстративные ингибиторы FGF4 включают: BLU-554, BLU9931, NVP-FGF401 и hLD1.vb.

[0472] Иллюстративные ингибиторы амплифицированного FGFR1 включают: AZD4547, BGJ398, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), эрдафитиниб (JNJ-42756293), INCB054828 и луцитаниб.

[0473] Иллюстративные ингибиторы амплифицированного FGFR2 включают: AZD4547, DEBIO 1347, деразантиниб (ARQ-087), луцитаниб, регорафениб и TAS-120.

[0474] Иллюстративный ингибитор амплифицированного FGFR3 представляет собой AZD4547.

[0475] Иллюстративные ингибиторы MEK включают: AZD8330 (ARRY-424704), AZD6244 (ARRY-142866), BI-847325, биниметиниб, BIX02188, BIX02189, CH4987655, CH5126766, CI-1040, кобеметиниб (GDC-0973), EBI-1051, G-573, G8935, GDC-0623, мирицетин, нобилетин, PD0325901, PD184161, PD318088, PD98059, PD334581, пимасертиб (AS-703026), рефаметиниб (RDEA119, BAY 869766), селументиниб (AZD6244), SL-327, TAK-733, траметиниб и U0126.

[0476] Иллюстративные ингибиторы KRAS включают: 0375-0604, ковалентное хиназолиновое соединение кармана переключателя II (SIIP), ARS-1620, AZD4785 и LP1.

[0477] Иллюстративные ингибиторы PI3K включают: 3-метиладенин, A66, алпелисиб (BYL719), AMG319, апитолисиб (GDC-0980, RG7422), AS-252424, AS-604850, AS-605240, AZD6842, AZD8186, AZD8835, BGT226 (NVP-BGT226), бупарлисиб (BKM120), CAY10505, CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), CUDC-907, CZC24832, дактолисиб (BEZ235, NVP-BEZ235), DS7423, дувелисиб (IPI-145, INK1197), GDC-0032, GDC-0084, GDC-0326, гедатолисиб (PF-05212384, PKI-5587), GNE-317, GS-9820, GSK1059615, GSK2292767, GSK2636771, HS-173, IC-87114, иделалисиб (CAL-101, GS-1101), IPI-145, IPI-3063, IPI-549, LY294002, LY3023414, немиралисиб (GSK2269557), омипалисиб (GSK2126458, GSK458), PF-04691502, PF-4989216, PI-103, PI-3065, пиктилисиб (GDC-0941), PIK-293, PIK-294, PIK-75, PIK-90, PIK-93, PIK-III, пиларалисиб (XL147), PKI-587, PP-110, PQR309, PQR309, PW-12, PX-866, кверцетин, S14161, SAR245409 (XL765), SAR260301, SAR405, серабелисиб (INK-1117, MLN-1117, TAK-1117), SF-1126, SF-2523, SN32976, таселисиб (GDC-0032), TB101110, TG100-115, TG100-713, TGR-1202, TGX-221, умбралисиб (TGR-1202), вокталисиб (XL765, SAR245409), VPS34-IN1, VS-5584 (SB2343), WJD008, вортманнин и ZSTK474.

[0478] Иллюстративные ингибиторы KIT включают: AMG 706, амуватиниб (MP-470), APcK110, акситиниб (AG-013736), AZD2932, дазатиниб (BMS-354825), довитиниб (TKI-258, CHIR-258), EXEL-0862, иматиниб, KI-328, маситиниб (AB1010), мидостаурин, MLN518, мотесаниб, N3-(6-аминопиридин-3-ил)-N1-(2-циклопентилэтил)-4-метилизофталамид, нилотиниб, OSI-930, пазопаниб (GW786034), пексидартиниб (PLX3397), PKC412, PLX647,

PP1, квизартиниб (AC220), регорафениб (BAY 73-4506), семаксиниб (SU 5416), ситраватиниб (MGCD516), сорафениб, STI571, SU11248, SU9529, сунитиниб, телатиниб, тивозаниб (AV-951), тирфостин AG 1296, VX-322 и WBZ_4.

[0479] Иллюстративные ингибиторы MDM2 включают: (-)-партенолид, ALRN6924, AM-8553, AMG232, CGM-097, DS-3032b, GEM240, HDM201, HLI98, идасанутлин (RG-7338), JapA, MI-219, MI-219, MI-319, MI-77301 (SAR405838), MK4828, MK-8242, MX69, NSC 207895 (XI-006), нутлин-3, нутлин-3a, нутлин-3b, NVP-CFC218, NVP-CGM097, PXn727/822, RG7112, RO2468, RO5353, RO5503781, сердеметан (JNJ-26854165), SP-141 и YH239-EE.

[0480] Иллюстративные ингибиторы амплифицированного MDM2 включают: AM-8553, AMG232, DS-3032b, MI-77301 (SAR405838), NSC 207895 (XI-006), нутлин-3a, NVP-CFC218, NVP-CGM097 и RG7112.

[0481] Иллюстративные ингибиторы MET включают: (−)-олеокантал, ABBV-399, AMG-208, AMG-337, AMG-458, BAY-853474, BMS-754807, BMS-777607, BMS-794833, кабозантиниб (XL184, BMS-907351), капматиниб (INCB28060), кризотиниб (PF-02341066), DE605, форетиниб (GSK1363089, XL880), глезатиниб (MGCD265), голватиниб (E7050), INCB028060, JNJ-38877605, KRC-408, мерестиниб (LY2801653), MK-2461, MK8033, NPS-1034, NVP-BVU972, PF-04217903, PHA-665752, S49076, саволитиниб (AZD6094, HMPL-504), SGX-523, SU11274, TAS-115, тепотиниб (EMD 1214063, MSC2156119J), волитиниб, CE-355621 и онартузумаб.

[0482] Иллюстративные ингибиторы mTOR включают: антрацимицин, апитолисиб (GDC-0980, RG7422), AZD-8055, BGT226 (NVP-BGT226), CC-223, CZ415, дактолисиб (BEZ235, NVP-BEZ235), DS7423, эверолимус (RAD001), GDC-0084, GDC-0349, гедатолисиб (PF-05212384, PKI-5587), GSK1059615, INK128, KU-0063794, LY3023414, MLN0128, омипалисиб (GSK2126458, GSK458), OSI-027, OSU-53, паломид 529 (P529), PF-04691502, PI-103, PKI-587, PP242, PQR309, ридафаролимус (AP-23573), сапанисертиб (INK 128, MLN0128), SAR245409 (XL765), SF-1126, SF2523, сиролимус (рапамицин), SN32976, TAK228, темсиролимус (CCI-779, NSC 683864), торин 1, торин 2, торкиниб (PP242), умиролимус, вистусертиб (AZD2014), вокталисиб (XL765, SAR245409), VS-5584, VS-5584 (SB2343), WAY-600, WYE-125132 (WYE-132), WYE-354, WYE-687, XL388 и зотаролимус (ABT-578).

[0483] Иллюстративные ингибиторы MYC включают: 10058-F4, 10074-G5 и KSI-3716.

[0484] Выражение «разрегуляция гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы и партнер слияния, мутации в гене, которая приводит к экспрессии белка, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком дикого типа, мутации в гене, которая приводит к экспрессии белка с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком дикого типа, мутации в гене, которая приводит к экспрессии белка с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК, которая приводит к образованию белка, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке по сравнению с белком дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка дикого типа в клетке

млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена, белка или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене, который кодирует белок, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена, белка или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. который не является первичным белком). В некоторых примерах разрегуляция гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена с другим геном.

[0485] Лечение пациента, страдающего от рака, с применением мультикиназного ингибитора (MKI) или мишень-специфического ингибитора киназы (например, ингибитора BRAF, ингибитора EGFR, ингибитора MEK, ингибитора ALK, ингибитора ROS1, ингибитора MET, ингибитора ароматазы, ингибитора RAF или ингибитора RAS) может приводить к разрегуляции гена RET, киназы RET, или их экспрессии, или активности, или уровня в данном раковом образовании и/или к резистентности к ингибитору RET. См., например, Bhinge et al., *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017; Chang et al., *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017; и Lopez-Delisle et al., doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018.

[0486] Лечение пациента, страдающего от рака, с применением ингибитора RET в комбинации с мультикиназным ингибитором или с мишень-специфическим ингибитором киназы (например, ингибитором BRAF, ингибитором EGFR, ингибитором MEK, ингибитором ALK, ингибитором ROS1, ингибитором MET, ингибитором ароматазы, ингибитором RAF или ингибитором RAS) может обеспечивать повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с лечением того же пациента или такого же пациента с применением ингибитора RET в качестве монотерапии, или с применением мультикинказного ингибитора или мишень-специфического ингибитора киназы в качестве монотерапии. См., например, Tang et al., doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod. Pathol.* 2017; Andreucci et al., *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017; Nelson-Taylor et al., *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017; и Kato et al., *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017.

[0487] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которому ранее вводили мультикиназный ингибитор (MKI) или мишень-специфический ингибитор киназы (например, ингибитор BRAF, ингибитор EGFR, ингибитор MEK, ингибитор ALK, ингибитор ROS1, ингибитор MET, ингибитор ароматазы, ингибитор RAF или ингибитор RAS) (например, в качестве монотерапии), которые включают: введение пациенту (i) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, или (ii) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и терапевтически эффективной дозы ранее введенного MKI или ранее введенного мишень-специфического ингибитора киназы.

[0488] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которому ранее вводили MKI или мишень-специфический ингибитор киназы (например, ингибитор BRAF,

ингибитор EGFR, ингибитор MEK, ингибитор ALK, ингибитор ROS1, ингибитор MET, ингибитор ароматазы, ингибитор RAF или ингибитор RAS) (например, в качестве монотерапии), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая содержит разрегуляцию гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, или (ii) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и терапевтически эффективной дозы ранее введенного MKI или ранее введенного мишень-специфического ингибитора киназы.

[0489] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: введение пациенту терапевтически эффективного количества MKI или мишень-специфического ингибитора киназы (например, ингибитора BRAF, ингибитора EGFR, ингибитора MEK, ингибитора ALK, ингибитора ROS1, ингибитора MET, ингибитора ароматазы, ингибитора RAF или ингибитора RAS) (например, в качестве монотерапии) в течение первого периода времени; после указанного периода времени – идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена RET, киназы RET, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или (ii) терапевтически эффективной дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и терапевтически эффектиной дозы ранее введенного MKI или ранее введенного мишень-специфического ингибитора киназы.

[0490] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена BRAF, киназы BRAF, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора BRAF (например, любого ингибитора BRAF, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0491] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена BRAF, киназы BRAF, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора BRAF (например, любого ингибитора BRAF, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0492] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена EGFR, белка EGFR , или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или

полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора EGFR (например, любого ингибитора EGFR, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0493] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена EGFR, белка EGFR, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора EGFR (например, любого ингибитора EGFR, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0494] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена MEK, белка MEK, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MEK (например, любого ингибитора MEK, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0495] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена MEK, белка MEK, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MEK (например, любого ингибитора MEK, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0496] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена ALK, белка ALK, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ALK (например, любого ингибитора ALK, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0497] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена ALK, белка ALK, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ALK (например, любого ингибитора ALK, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0498] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена ROS, белка ROS, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ROS (например, любого ингибитора ROS, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0499] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена ROS, белка ROS, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ROS (например, любого ингибитора ROS, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0500] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена MET, белка MET, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MET (например, любого ингибитора MET, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0501] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена MET, белка MET, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора MET (например, любого ингибитора MET, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0502] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена ароматазы, белка ароматазы, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ароматазы (например, любого ингибитора ароматазы, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0503] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена ароматазы, белка ароматазы, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение

идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора ароматазы (например, любого ингибитора ароматазы, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0504] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена RAF, белка RAF, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAF (например, любого ингибитора RAF, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0505] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена RAF, белка RAF, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAF (например, любого ингибитора RAF, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0506] В данном изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, от любого рака, описанного в данном документе), который имеет разрегуляцию гена RAS, белка RAS, или их экспрессии, или активности, или уровня, которые включают введение пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAS (например, любого ингибитора RAS, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0507] В данном документе предложены способы лечения пациента, страдающего от рака (например, любого рака, описанного в данном документе), которые включают: идентификацию пациента, имеющего раковую клетку, которая имеет разрегуляцию гена RAS, белка RAS, или их экспрессии, или активности, или уровня; и введение идентифицированному пациенту (i) терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и (ii) терапевтически эффективного количества ингибитора RAS (например, любого ингибитора RAS, описанного в данном документе или известного в данной области техники).

[0508] Выражение «разрегуляция гена BRAF, белка BRAF или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы BRAF и партнер по слиянию, мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком BRAF дикого типа, мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF с одной или более точечными мутациями по

сравнению с белком BRAF дикого типа, мутации в гене BRAF, которая приводит к экспрессии белка BRAF с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком BRAF дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка BRAF в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка BRAF в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК BRAF, которая приводит к образованию белка BRAF, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке BRAF по сравнению с белком BRAF дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка BRAF дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена BRAF, белка BRAF или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене BRAF, который кодирует белок BRAF, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном BRAF, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена BRAF, белка BRAF или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка BRAF, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. который не представляет собой BRAF). В некоторых примерах разрегуляция гена BRAF, белка BRAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена BRAF с другим не-BRAF геном.

[0509] Неограничивающие примеры ингибитора BRAF включают дабрафениб, вемурафениб (также называемый RG7204 или PLX4032), сорафениб тозилат, PLX-4720, GDC-0879, BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb), LGX818 (Novartis), PLX3603 (Hofmann-LaRoche), RAF265 (Novartis), RO5185426 (Hofmann-LaRoche) и GSK2118436 (GlaxoSmithKline). Дополнительные примеры ингибитора BRAF известны в данной области техники.

[0510] Выражение «разрегуляция гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы EGFR и партнер по слиянию, мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком EGFR дикого типа, мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком EGFR дикого типа, мутации в гене EGFR, которая приводит к экспрессии белка EGFR с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком EGFR дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка EGFR в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка EGFR в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК EGFR, которая приводит к образованию белка EGFR, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке EGFR по сравнению с белком EGFR дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка EGFR дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена EGFR, белка EGFR или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может

представлять собой мутацию в гене EGFR, который кодирует белок EGFR, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном EGFR, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена EGFR, белка EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка EGFR, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не EGFR). В некоторых примерах разрегуляция гена EGFR, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена EGFR с другим не-EGFR геном.

[0511] Неограничивающие примеры ингибитора EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб, бригатиниб, лапатиниб, нератиниб, икотиниб, афатиниб, дакомитиниб, позиотиниб, вандетаниб, афатиниб, AZD9291, CO-1686, HM61713, AP26113, CI-1033, PKI-166, GW-2016, EKB-569, PDI-168393, AG-1478, CGP-59326A. Дополнительные примеры ингибитора EGFR известны в данной области техники.

[0512] Выражение «разрегуляция гена MEK, белка MEK или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы MEK и партнер по слиянию, мутации в гене MEK, которая приводит к экспрессии белка MEK, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком MEK дикого типа, мутации в гене MEK, которая приводит к экспрессии белка MEK с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком MEK дикого типа, мутации в гене MEK, которая приводит к экспрессии белка MEK с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком MEK дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка MEK в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка MEK в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК MEK, которая приводит к образованию белка MEK, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке MEK по сравнению с белком MEK дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка MEK дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена MEK, белка MEK или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене MEK, который кодирует белок MEK, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MEK, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена MEK, белка MEK или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка MEK, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не MEK). В некоторых примерах разрегуляция гена MEK, белка MEK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена MEK с другим не-MEK геном.

[0513] Неограничивающие примеры ингибитора MEK включают мекинист, траметиниб (GSK1120212), кобиметиниб (XL518), биниметиниб (MEK162), селуметиниб, PD-325901, CI-1040, PD035901, TAK-733, PD098059, U0126, AS703026/MSC1935369, XL-518/GDC-

0973, BAY869766/RDEA119 и GSK1120212. Дополнительные примеры ингибитора MEK известны в данной области техники.

[0514] Выражение «разрегуляция гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы ALK и партнер по слиянию, мутации в гене ALK, которая приводит к экспрессии белка ALK, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком ALK дикого типа, мутации в гене ALK, которая приводит к экспрессии белка ALK с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком ALK дикого типа, мутации в гене ALK, которая приводит к экспрессии белка ALK с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком ALK дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка ALK в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка ALK в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК ALK, которая приводит к образованию белка ALK, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке ALK по сравнению с белком ALK дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка ALK дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена ALK, белка ALK или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене ALK, который кодирует белок ALK, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном ALK, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена ALK, белка ALK или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка ALK, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не ALK). В некоторых примерах разрегуляция гена ALK, белка ALK, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена ALK с другим не-ALK геном.

[0515] Неограничивающие примеры ингибитора ALK включают кризотиниб (Xalkori), церитиниб (Zykadia), алектиниб (Alecensa), далантерцепт, ACE-041 (бригатиниб) (AP26113), энтректиниб (NMS-E628), PF-06463922 (Pfizer), TSR-011 (Tesaro), CEP-37440 (Teva), CEP-37440 (Teva), X-396 (Xcovery) и ASP-3026 (Astellas). Дополнительные примеры ингибитора ALK известны в данной области техники.

[0516] Выражение «разрегуляция гена ROS1, белка ROS1 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы ROS1 и партнер по слиянию, мутации в гене ROS1, которая приводит к экспрессии белка ROS1, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком ROS1 дикого типа, мутации в гене ROS1, которая приводит к экспрессии белка ROS1 с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком ROS1 дикого типа, мутации в гене ROS1, которая приводит к экспрессии белка ROS1 с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком ROS1 дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка ROS1 в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к

повышенному уровню белка ROS1 в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК ROS1, которая приводит к образованию белка ROS1, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке ROS1 по сравнению с белком ROS1 дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка ROS1 дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена ROS1, белка ROS1 или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене ROS1, который кодирует белок ROS1, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном ROS1, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена ROS1, белка ROS1 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка ROS1, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не ROS1). В некоторых примерах разрегуляция гена ROS1, белка ROS1, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена ROS1 с другим не-ROS1 геном.

[0517] Неограничивающие примеры ингибитора ROS1 включают кризотиниб, этректиниб (RXDX-101), лорлатиниб (PF-06463922), цертиниб, TPX-0005, DS-605 и кабозантиниб. Дополнительные примеры ингибитора ROS1 известны в данной области техники.

[0518] Выражение «разрегуляция гена MET, белка MET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы MET и партнер по слиянию, мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком MET дикого типа, мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком MET дикого типа, мутации в гене MET, которая приводит к экспрессии белка MET с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком MET дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка MET в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка MET в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК MET, которая приводит к образованию белка MET, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке MET по сравнению с белком MET дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка MET дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена MET, белка MET или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене MET, который кодирует белок MET, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном MET, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена MET, белка MET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка MET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не MET). В некоторых примерах разрегуляция гена MET, белка MET, или экспрессии, или активности,

или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена MET с другим не-MET геном.

[0519] Неограничивающие примеры ингибитора MET включают кризотиниб, кабозантиниб, JNJ-38877605, PF-04217903 (Pfizer), MK-2461, GSK 1363089, AMG 458 (Amgen), тивантиниб, INCB28060 (Incyte), PF-02341066 (Pfizer), E7050 (Eisai), BMS-777607 (Bristol-Meyers Squibb), JNJ-38877605 (Johnson & Johnson), ARQ197 (ArQule), GSK/1363089/XL880 (GSK/Exeilixis) и XL174 (BMS/Exelixis). Дополнительные примеры ингибитора MET известны в данной области техники.

[0520] Выражение «разрегуляция гена ароматазы, белка ароматазы, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, мутации в гене ароматазы, которая приводит к экспрессии белка ароматазы, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком ароматазы дикого типа, мутации в гене ароматазы, которая приводит к экспрессии белка ароматазы с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком ароматазы дикого типа, мутации в гене ароматазы, которая приводит к экспрессии белка ароматазы с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком ароматазы дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка ароматазы в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка ароматазы в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК ароматазы, которая приводит к образованию белка ароматазы, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке ароматазы по сравнению с белком ароматазы дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка ароматазы дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена ароматазы, белка ароматазы или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене ароматазы, который кодирует белок ароматазы, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном ароматазы, не содержащим такую мутацию.

[0521] Неограничивающие примеры ингибитора ароматазы включают аримидекс (анастрозол), аромазин (эксеместан), фемара (летрозол), теслак (тестолактон) и форместан. Дополнительные примеры ингибитора ароматазы известны в данной области техники.

[0522] Выражение «разрегуляция гена RAF, белка RAF или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы RAF и партнер по слиянию, мутации в гене RAF, которая приводит к экспрессии белка RAF, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RAF дикого типа, мутации в гене RAF, которая приводит к экспрессии белка RAF с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком RAF дикого типа, мутации в гене RAF, которая приводит к экспрессии белка RAF с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком RAF дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка RAF в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка RAF в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК RAF, которая приводит к образованию белка RAF, имеющего делецию по

меньшей мере одной аминокислоты в белке RAF по сравнению с белком RAF дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка RAF дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена RAF, белка RAF или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене RAF, который кодирует белок RAF, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RAF, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена RAF, белка RAF или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка RAF, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. который не представляет собой RAF). В некоторых примерах разрегуляция гена RAF, белка RAF, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена RAF с другим не-RAF геном.

[0523] Неограничивающие примеры ингибитора RAF включают сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, BMS-908662/XL281, GSK2118436, RAF265, RO5126766 и RO4987655. Дополнительные примеры ингибитора RAF известны в данной области техники.

[0524] Выражение «разрегуляция гена RAS, белка RAS или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего домен киназы RAS и партнер по слиянию, мутации в гене RAS, которая приводит к экспрессии белка RAS, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RAS дикого типа, мутации в гене RAS, которая приводит к экспрессии белка RAS с одной или более точечными мутациями по сравнению с белком RAS дикого типа, мутации в гене RAS, которая приводит к экспрессии белка RAS с по меньшей мере одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком RAS дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка RAS в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка RAS в клетке), альтернативной сплайс-версии мРНК RAS, которая приводит к образованию белка RAS, имеющего делецию по меньшей мере одной аминокислоты в белке RAS по сравнению с белком RAS дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенному уровню) белка RAS дикого типа в клетке млекопитающего вследствие аберрантной клеточной передачи сигналов и/или разрегуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой). В качестве другого примера, разрегуляция гена RAS, белка RAS или экспрессия, или активность, или уровень любого из них может представлять собой мутацию в гене RAS, который кодирует белок RAS, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном RAS, не содержащим такую мутацию. Например, разрегуляция гена RAS, белка RAS или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть белка RAS, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть белка-партнера (т.е. не RAS). В некоторых примерах разрегуляция гена RAS, белка RAS, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена RAS с другим не-RAS геном.

[0525] Неограничивающие примеры ингибитора RAS включают Kobe0065 и Kobe2602. Дополнительные примеры ингибитора RAS известны в данной области техники.

[0526] Неограничивающие примеры мультикиназных ингибиторов (MKI) включают дазатиниб и сунитиниб.

[0527] В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET или соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну разрегуляцию гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, причем указанный ген или белок выбран из группы, состоящей из EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2; и (c) введение 1) второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, 2) введение дополнительных доз первого ингибитора RET или соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в комбинации с ингибитором, направленно воздействующим на ген или белок (например, с ингибитором EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2), или 3) прекращение введения ингибитора RET со стадии a) и введение субъекту ингибитора, направленно воздействующего на ген или белок (например, ингибитора EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну разрегуляцию гена, белка, или их экспрессии, или активности, или уровня, причем указанный ген или белок выбран из группы, состоящей из EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2; или (d) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, где указанный ген или белок выбран из группы, состоящей из EGFR, MET, ALK, ROS1, KRAS, BRAF, RAS, PIK3CA и HER2, обеспечивают повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET или соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой. В некоторых вариантах реализации опухоль представляет собой опухоль NSCLC, а одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них выбраны из направляемых на мишень мутаций в EGFR или MET, направляемых на мишень перегруппировок, затрагивающих ALK или ROS1, или активирующих мутаций в KRAS. В некоторых вариантах реализации опухоль представляет собой опухоль щитовидной железы (не MTC), а одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них выбраны из направляемых на мишень мутаций в BRAF или активирующих мутаций в RAS. В некоторых вариантах реализации опухоль представляет собой опухоль MTC, а одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них выбраны из направляемых на мишень мутаций в ALK или активирующих мутаций в RAS. В некоторых вариантах реализации опухоль представляет собой опухоль поджелудочной железы, а одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляют собой активирующие мутации в KRAS. В некоторых вариантах реализации опухоль представляет собой опухоль толстой и прямой кишок, а одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них выбраны из направляемых на мишень мутаций в BRAF или PIK3CA или активирующей мутации в RAS. В некоторых вариантах реализации

опухоль представляет собой опухоль груди, а одна или более разрегуляций гена, белка, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них выбраны из направляемых на мишень мутаций в PIK3CA или альтерации в HER2.

[0528] Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (c) выбор для субъекта соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; или (d) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если данный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации при выборе дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), предложенный способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента для данного субъекта. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации стадии (c) другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

[0529] Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; и (c) выбор для субъекта второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; или (d) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации при выборе дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), предложенный способ может дополнительно включать выбор доз другого противоракового агента для данного субъекта. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного

положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации другой RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

[0530] Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака и ранее принимал одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; (b) выбор для субъекта соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (c) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, если у субъекта есть раковая клетка, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если для субъекта выбраны дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного данному субъекту, то предложенный способ может дополнительно включать выбор для субъекта доз другого противоракового агента (например, соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы). В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации стадии (c) другой ингибитор RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

[0531] Предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака и ранее принимал одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; (b) выбор для субъекта второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET; или (c) выбор для субъекта дополнительных доз первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если для субъекта выбраны дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного данному субъекту, то

предложенный способ может дополнительно включать выбор для субъекта доз другого противоракового агента (например, соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы). В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации другой RET может представлять собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

[0532] Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET, которые включают: определение того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, как субъекта с повышенной вероятностью развития рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, как субъекта с повышенной вероятностью развития рака, имеющего определенную резистентность к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения наличия рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET, которые включают: определение того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, страдает от рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET. Также предложены способы определения наличия рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET у субъекта, которые включают: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, страдает от рака, который имеет определенную резистентность к первому ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET обеспечивает повышенную устойчивость раковой клетки или опухоли к лечению первым ингибитором RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET включают одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблицах 3 и 4. Например, одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET могут включать замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D.

[0533] В некоторых вариантах реализации любого способа, описанного в данном документе, мутация резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, может представлять собой любую из мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблице 3 или 4 (например, замену в аминокислотном положении 804, например, V804M, V804L или V804E, или замену в аминокислотном положении 810, например, G810S, G810R, G810C, G810A, G810V и G810D).

[0534] В некоторых вариантах реализации наличие одной или более мутаций резистентности к ингибитору RET в опухоли обусловливает более высокую устойчивость опухоли к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой. Способы, пригодные в том случае, если мутация резистентности к ингибитору RET обусловливает более высокую устойчивость опухоли к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, описаны ниже. Например, в данном документе предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и введение идентифицированному субъекту лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET). Предложены также способы лечения субъекта, к которого идентифицировано наличие раковой клетки, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые включают введение указанному субъекту лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET). В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой.

[0535] В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и выбор лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии для идентифицированного субъекта (например, второй ингибитор киназы RET). В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: выбор лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET) для субъекта, у которого идентифицировано наличие раковой клетки, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET), которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и выбор идентифицированного субъекта для лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET). Также предложены способы выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или

его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии (например, второй ингибитор киназы RET), которые включают: выбор субъекта, у которого идентифицировано наличие раковой клетки, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, для лечения, которое не включает соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму в качестве монотерапии. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой.

[0536] Также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака, будет демонстрировать положительный ответ на лечение соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, имеет сниженную вероятность положительного ответа на лечение соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии. Также предложены способы определения вероятности того, что субъект, страдающий от рака, будет демонстрировать положительный ответ на лечение соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии, которые включают: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, имеет сниженную вероятность положительного ответа на лечение соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии, у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что лечение соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии менее вероятно будет эффективным у субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от данного субъекта, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. Также предложены способы прогнозирования эффективности лечения соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии, у субъекта, страдающего от рака, которые включают: определение того, что лечение соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой в качестве монотерапии менее вероятно будет эффективным у субъекта, имеющего раковую клетку в образце, полученном от данного субъекта, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой.

[0537] Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в течение

определенного периода времени; (b) после (a) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и (c) введение второго ингибитора RET или второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, у которого есть раковая клетка, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; или (d) введение дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (a) субъекту, имеющему раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если субъекту вводят дополнительные дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (a), то субъекту также можно вводить другой противораковый агент или второе соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации другой RET может представлять собой соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, введенную на стадии (a).

[0538] Также предложены способы лечения субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака и ранее принимал одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; (b) введение второго ингибитора RET или второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, имеющему раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; или (c) введение дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, введенной ранее субъекту, имеющему раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к RET. В некоторых вариантах реализации, если субъекту вводят дополнительные дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (a), то субъекту можно также вводить другой противораковый агент. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации другой

RET может представлять собой соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, введенную на стадии (a).

[0539] В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) введение субъекту одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в течение определенного периода времени; (b) после (a) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеет одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и (c) выбор второго ингибитора RET или второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит мутацию резистентности к ингибитору RET; или (d) выбор дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (a) для субъекта, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET. В некоторых вариантах реализации, если для субъекта выбраны дополнительные дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (a), то указанный способ может также включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации другой RET может представлять собой соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, введенную на стадии (a).

[0540] В данном документе предложены также способы выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, которые включают: (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, который страдает от рака и ранее принимал одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; (b) выбор второго ингибитора RET или второго соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом для субъекта, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая содержит мутацию резистентности к ингибитору RET; или (c) выбор дополнительных доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, введенной ранее субъекту, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к RET. В некоторых вариантах реализации, если для субъекта выбраны дополнительные дозы соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы со стадии (a), то указанный способ может также включать дополнительный выбор другого противоракового агента. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически

приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой. В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой любой противораковый агент, известный в данной области техники. Например, дополнительный противораковый агент представляет собой другой ингибитор RET (например, второй ингибитор RET). В некоторых вариантах реализации дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапию. В некоторых вариантах реализации другой RET может представлять собой соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, введенную на стадии (a).

[0541] Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и идентификацию субъекта, если субъект имеет раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который имеет определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме. Также предложены способы определения риска развития у субъекта рака, который имеет определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, как имеющего повышенную вероятность развития рака, который имеет определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме. Также предложены способы определения наличия рака, который имеет определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме, которые включают: определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET; и определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, страдает от рака, имеющего определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме. Также предложены способы определения наличия у субъекта рака, который имеет определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме, которые включают: определение того, что субъект, имеющий раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, страдает от рака, имеющего определенную резистентность к соединению Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной форме. В некоторых вариантах реализации одна или более мутаций резистентности к ингибитору RET придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой.

[0542] В некоторых вариантах реализации любых способов, описанных в данном документе, мутация резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, может быть любой из мутаций резистентности к ингибитору RET, перечисленных в таблице 3 или 4.

[0543] Способы определения степени резистентности раковой клетки или опухоли к ингибитору RET (например, к любому ингибитору RET, описанному в данном документе или известному в данной области техники) могут быть определены с помощью способов, известных в данной области техники. Например, степень резистентности раковой клетки к ингибитору RET можно оценить посредством определения IC_{50} ингибитора RET (например, любого ингибитора RET, описанного в данном документе или известного в данной области техники) на жизнеспособность раковой клетки. В других примерах степень резистентности раковой клетки к ингибитору RET можно оценить посредством определения скорости роста раковой клетки в присутствии ингибитора RET (например, любого ингибитора RET), описанного в данном документе. В других примерах степень резистентности опухоли к ингибитору RET можно ценить посредством определения массы или размера одной или более опухолей в организме субъекта в течение времени лечения с применением ингибитора RET (например, любого ингибитора RET, описанного в данном документе). В других примерах степень резистентности раковой клетки или опухоли к ингибитору RET можно косвенно оценить посредством определения активности киназы RET, содержащей одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET (т.е. той же киназы RET, экспрессированной в раковой клетке или в опухоли в организме субъекта). Степень резистентности раковой клетки или опухоли, содержащей одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, к ингибитору RET выражают относительно степени резистентности раковой клетки или опухоли, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET (например, раковой клетки или опухоли, которая не содержит те же мутации резистентности к ингибитору RET, раковой клетки или опухоли, которая не содержит никакие мутации резистентности к ингибитору RET, или раковой клетки или опухоли, которая экспрессирует белок RET дикого типа). Например, установленная степень резистентности раковой клетки или опухоли, содержащей одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, может составлять более чем около 1%, более чем около 2%, более чем около 3%, более чем около 4%, более чем около 5%, более чем около 6%, более чем около 7%, более чем около 8%, более чем около 9%, более чем около 10%, более чем около 11%, более чем около 12%, более чем около 13%, более чем около 14%, более чем около 15%, более чем около 20%, более чем около 25%, более чем около 30%, более чем около 35%, более чем около 40%, более чем около 45%, более чем около 50%, более чем около 60%, более чем около 70%, более чем около 80%, более чем около 90%, более чем около 100%, более чем около 110%, более чем около 120%, более чем около 130%, более чем около 140%, более чем около 150%, более чем около 160%, более чем около 170%, более чем около 180%, более чем около 190%, более чем около 200%, более чем около 210%, более чем около 220%, более чем около 230%, более чем около 240%, более чем около 250%, более чем около 260%, более чем около 270%, более чем около 280%, более чем около 290% или более чем около 300% от степени резистентности раковой клетки или опухоли, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET (например, раковой клетки или опухоли, которая не содержит те же мутации резистентности к ингибитору RET, раковой клетки или опухоли, которая не содержит никакие мутации резистентности к ингибитору RET, или раковой клетки или опухоли, которая экспрессирует белок RET дикого типа).

[0544] RET предположительно играет важную роль в развитии и выживании афферентных ноцицепторов в коже и кишечнике. У мышей, нокаутированных по RET-киназе, отсутствуют энтеросолюбильные нейроны и есть другие аномалии нервной системы, что свидетельствует о необходимости функционального белкового продукта RET-киназы во время развития (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126:2785-2797). Кроме того, в популяционных исследованиях пациентов с болезнью Гиршпрунга, характеризующейся обструкцией толстой кишки вследствие отсутствия нормальной

энервации толстой кишки, наблюдается более высокая доля как наследственных, так и спорадических мутаций RET с потерей функции (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). Синдром раздраженного кишечника (IBS) является распространенным заболеванием, поражающим 10-20% людей в развитых странах, и характеризуется аномальным ритмом дефекации, вздутием живота и висцеральной гиперчувствительностью (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). Хотя этиология IBS неизвестна, считается, что она является результатом расстройства между мозгом и желудочно-кишечным трактом, нарушения в микробиоме кишечника или усиления воспаления. Результирующие желудочно-кишечные изменения влияют на нормальный кишечный транзит, что приводит к диарее или запорам. Кроме того, у многих пациентов с IBS сенсибилизация периферической нервной системы приводит к висцеральной гиперчувствительности или аллодинии (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454). См., например, публикацию США № 2015/0099762.

[0545] Соответственно, в данном изобретении предложены способы лечения пациента, у которого диагностирован (или идентифицировано наличие) синдром раздраженного кишечника (IBS), включая болезнь с преобладанием диареи, с преобладанием запора или с чередующимся характером стула, функциональное вздутие, функциональный запор, функциональную диарею, неспецифическое функциональное расстройство кишечника, синдром функциональной абдоминальной боли, хронический идиопатический запор, функциональные нарушения пищевода, функциональные гастродуоденальные расстройства функциональную аноректальную боль и болезнь воспаленного кишечника, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0546] Также предложены способы лечения пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного синдрома раздраженного кишечника (IBS) (например, пациента, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного синдрома раздраженного кишечника (IBS) с помощью одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA набора для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них у пациента, или в биопсийном образце, полученном от пациента), которые включают введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0547] В данном документе также предложены способы лечения боли, связанной с IBS, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму вводят в комбинации с первым другим терапевтическим агентом, пригодным для лечения одного или более симптомов IBS.

[0548] Предложены также способы лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) у пациента, нуждающегося в этом, включающие: (a) определение того, является ли синдром раздраженного кишечника (IBS) у пациента RET-ассоциированным IBS (например, с применением одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, добренного FDA набора для идентификации разрегуляции гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них у пациента или в

биопсийном образце, полученном от пациента, или посредством осуществления любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе); и (b) если установлено, что IBS является RET-ассоциированным IBS, – введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы.

[0549] В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению пригодны для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или терапиями, эффективными для лечения синдрома раздраженного кишечника, которые действуют по такому же или другому механизму действия. По меньшей мере один дополнительный терапевтический агент можно вводить с соединением Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой солью, аморфной или полиморфной формой, в составе одной или в разных лекарственных формах, одним и тем же или разными способами введения и по одной или по разным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалистам в данной области техники.

[0550] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических средств для лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS) включают пробиотики, добавки с пищевыми волокнами (например, псиллиум, метилцеллюлозу), противодиарейные препараты (например, лопермид), агенты для связывания желчных кислот (например, холестирамин, колестипол, колесевелам), антихолинергические и антиспазматические препараты (например, гиосциамин, дицикломин), антидепрессанты (например, трициклические антидепрессанты, такие как имипрамин или нотриптилин, или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как флуоксетин или пароксетин), антитела (например, рифаксимин), алосетрон и лубипростон.

[0551] Соответственно, в данном документе также предложены способы лечения синдрома раздраженного кишечника (IBS), включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения IBS, которая содержит (a) соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму, (b) дополнительный терапевтический агент и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения IBS, причем количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными для лечения IBS. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных лекарственных форм. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных лекарственных форм последовательно, в любом порядке, в общем терапевтически эффективном количестве, например, в суточных или промежуточных дозах. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде объединенной лекарственной формы.

[0552] В данном документе предложена также (i) фармацевтическая комбинация для лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом, которая содержит (a) соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль,

аморфную или полиморфную форму, (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из иллюстративных дополнительных терапевтических агентов, описанных в данном документе для лечения синдрома раздраженного кишечника, или известных в данной области техники), и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения синдрома раздраженного кишечника, причем количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными для лечения синдрома раздраженного кишечника; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения синдрома раздраженного кишечника; и (iv) промышленная упаковка или продукт, содержащий такую комбинацию, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; а также способ лечения синдрома раздраженного кишечника у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте реализации пациентом является человек.

[0553] Термин «фармацевтическая комбинация» в данном контексте относится к фармацевтической терапии, полученной в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и не фиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, агент, эффективный для лечения синдрома раздраженного кишечника) вводят пациенту одновременно, в виде одной композиции или лекарственной формы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, агент, эффективный для лечения синдрома раздраженного кишечника) составляют в виде отдельных композиций или лекарственных форм, так что их можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, одновременно, параллельно или последовательно с различными промежуточными интервалами времени, причем такое введение обеспечивает эффективное содержание двух или более соединений в организме пациента. В одном варианте реализации соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль, аморфную или полиморфную форму и дополнительный терапевтический агент составляют в виде отдельных единичных лекарственных форм, причем отдельные лекарственные формы пригодны для последовательного или одновременного введения. Это относится также к коктейльным терапиям, например, введению трех или более активных ингредиентов.

[0554] В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в данном документе, можно использовать в качестве агента для поддерживающей терапии пациента, проходящего противораковое лечение. Например, соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемая соль, аморфная или полиморфная форма может быть пригодна для уменьшения одного или более симптомов, связанных с лечением с применением одной или более противораковых терапий, таких как осложнения в виде диареи или запоров и/или абдоминальная боль. См., например, публикацию США № 2015/0099762 и публикацию Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Соответственно, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию, предложенную в данном документе, можно вводить пациенту для

сдерживания одного или более осложнений, связанных с лечением рака (например, желудочно-кишечных осложнений, таких как диарея, запор или абдоминальная боль).

[0555] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы можно вводить пациенту, проходящему противораковое лечение (например, пациенту, испытывающему неблагоприятное явление, связанное с лечением рака, такое как иммунное неблагоприятное явление или желудочно-кишечное осложнение, включая диарею, запор и абдоминальную боль). Например, соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для лечения колита или IBS, связанного с введением ингибитора контрольной точки; см., например, Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. В некоторых таких вариантах реализации соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно составлять в композицию для обеспечения низкой биодоступности и/или прицельной доставки в желудочно-кишечный тракт. См., например, патент США № 6531152.

[0556] Также предложен способ ингибирования активности киназы RET в клетке, включающий приведение в контакт указанной клетки с соединением Формулы I. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vitro. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vivo. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vivo, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы субъекту, имеющему клетку, которая обладает активностью киназы RET. В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой раковую клетку. В одном варианте реализации раковая клетка представляет собой любой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации раковая клетка представляет собой клетку RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой клетку желудочно-кишечного тракта.

[0557] Также предложен способ ингибирования активности киназы RET в клетке млекопитающего, включающий приведение в контакт указанной клетки с соединением Формулы I. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vitro. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vivo. В одном варианте реализации приведение в контакт осуществляют in vivo, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы млекопитающему, имеющему клетку, которая обладает активностью киназы RET. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего. В одном варианте реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой любой рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах реализации раковая клетка млекопитающего представляет собой клетку RET-ассоциированного рака. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего представляет собой клетку желудочно-кишечного тракта.

[0558] В данном контексте термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе in vitro или в системе in vivo. Например, «приведение в контакт» киназы RET с соединением, предложенным в данном документе, включает введение соединения, предложенного в данном документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему киназу RET, а также, например, введение соединения,

предложенного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий киназу RET.

[0559] В данном документе предложен также способ ингибирования клеточной пролиферации in vitro или in vivo, включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0560] Выражение «эффективное количество» означает такое количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с RET-киназой, (ii) облегчения, улучшения или исключения одного или более симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или расстройства, или (iii) отсрочки возникновения одного или более симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или расстройства, описанного в данном документе. Количество соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, свойства (например, масса) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено обычным способом специалистом в данной области техники.

[0561] 4. Фармацевтические композиции и введение

[0562] При использовании в качестве фармацевтического средства, соединение Формулы I-IV, включая его полиморфные формы и фармацевтически приемлемые соли, можно вводить в форме фармацевтических композиций. Такие композиции могут быть получены хорошо известными в фармацевтике способами, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, при ингаляции или инсуфляции порошков или аэрозолей, включая введение через распылитель; внутритрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, составленную для введения один раз в сутки или два раза в сутки (BID). Парентеральное введение включает внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутрибрюшинные, внутримышечные инъекции или инфузии; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в форме одной болюсной дозы или, например, через непрерывный перфузионный дозатор. Фармацевтические композиции и лекарственные формы для локального введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны стандартные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и т.п.

[0563] В данном документе предложены также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение Формулы I-IV или его полиморфную форму, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним

или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). Например, фармацевтическая композиция, полученная с применением соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации композиция пригодна для местного введения. При получении композиций, предложенных в данном изобретении, активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или вводят в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции по данному изобретению могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков. В некоторых вариантах реализации композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой твердую пероральную лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации композиция составлена в форме таблетки или капсулы.

[0564] В данном документе дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I-IV или его полиморфную форму, или его фармацевтически приемлемую соль с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I-IV или его полиморфную форму, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, могут быть получены тщательным смешиванием соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы, или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтическим носителем, в соответствии с обычными технологиями составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать различные формы в зависимости от требуемого способа введения (например, перорального, парентерального). В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой твердую пероральную композицию.

[0565] Пригодные фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описание указанных фармацевтических приемлемых носителей представлено в книге *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

[0566] Способы составления фармацевтических композиций описаны во многих публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, второе издание, пересмотренное и дополненное*, тома 1-3, под ред. Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, тома 1-2, под ред. Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, тома 1-2, под ред. Lieberman et al; опубликовано компанией Marcel Dekker, Inc.

[0567] При получении композиций в пероральных лекарственных формах может быть использована любая обычная фармацевтическая среда. Так, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, пригодные носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусовые агенты, консерванты, стабилизаторы, окрашивающие агенты и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки,

капсулы и таблетки, пригодные носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п. Пригодные связующие вещества включают, без ограничения, крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Твердые пероральные препараты также могут иметь покрытие из таких веществ, как сахара, или могут иметь энтеросолюбильное покрытие для изменения основного места их абсорбции. Для парентерального введения носитель обычно состоит из стерильной воды, а другие ингредиенты можно добавлять для увеличения растворимости или консервации. Суспензии или растворы для инъекций также могут быть получены с применением водных носителей вместе с соответствующими добавками. Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат, на одну единичную форму, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, полную чайную ложку и т.п., такое количество активного ингредиента, которое необходимо для доставки эффективной дозы, описанной в данном документе.

[0568] Композиции, содержащие соединение Формулы I-IV или его полиморфную форму или фармацевтически приемлемую соль, можно составлять в виде единичных лекарственных форм, каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), более часто от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически отдельным единицам, пригодным в качестве однократной дозы для людей или других пациентов, и каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала (т.е. соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы, или его фармацевтически приемлемой соли), рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с пригодным фармацевтическим вспомогательным веществом.

[0569] В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 5 мг до около 50 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области техники понятно, что соединения или композиции этих вариантов реализации содержат от около 5 мг до около 10 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 25 мг, от около 25 мг до около 30 мг, от около 30 мг до около 35 мг, от около 35 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 45 мг или от около 45 мг до около 50 мг активного ингредиента.

[0570] В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 50 мг до около 500 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области техники понятно, что соединения или композиции этих вариантов реализации содержат от около 50 мг до около 100 мг, от около 100 мг до около 150 мг, от около 150 мг до около 200 мг, от около 200 мг до около 250 мг, от около 250 мг до около 300 мг, от около 350 мг до около 400 мг или от около 450 мг до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в данном документе, содержат около 10 мг, около 20 мг, около 80 мг или около 160 мг активного ингредиента.

[0571] В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в данном документе, содержат от около 500 мг до около 1000 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области техники понятно, что соединения или композиции этих вариантов реализации содержат от около 500 мг до около 550 мг, от около 550 мг до

около 600 мг, от около 600 мг до около 650 мг, от около 650 мг до около 700 мг, от около 700 мг до около 750 мг, от около 750 мг до около 800 мг, от около 800 мг до около 850 мг, от около 850 мг до около 900 мг или от около 900 мг до около 950 мг, или от около 950 мг до около 1000 мг активного ингредиента.

[0572] Суточная доза соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы или фармацевтически приемлемой соли может варьироваться в широком диапазоне от 1,0 до 10000 мг для взрослого человека в сутки или более, или в любом диапазоне между ними. Для перорального введения предложенные композиции предпочтительно представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 160, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического подбора дозы для конкретного пациента, подлежащего лечению. Эффективное количество лекарства обычно вводят в дозе от около 0,1 мг/кг до около 1000 мг/кг массы тела в сутки, или в любом диапазоне между ними. Предпочтительно, указанный диапазон составляет от около 0,5 до около 500 мг/кг массы тела в сутки, или в любом диапазоне между ними. Более предпочтительно, от около 1,0 до около 250 мг/кг массы тела в сутки, или в любом диапазоне между ними. Более предпочтительно, от около 0,1 до около 100 мг/кг массы тела в сутки, или в любом диапазоне между ними. В одном примере указанный диапазон может составлять от около 0,1 до около 50,0 мг/кг массы тела в сутки, или любое количество или диапазон между ними. В другом примере указанный диапазон может составлять от около 0,1 до около 15,0 мг/кг массы тела в сутки, или любой диапазон между ними. В другом примере указанный диапазон может составлять от около 0,5 до около 7,5 мг/кг массы тела в сутки, или любое количество или диапазон между ними. Фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы I-IV или его полиморфную форму, или фармацевтически приемлемую соль, можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в сутки или в виде однократной суточной дозы.

[0573] Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и обычно его вводят в фармацевтически эффективном количестве. Оптимальные дозы для введения могут быть без труда определены специалистом в данной области техники. Поэтому следует понимать, что фактически введенное количество соединения обычно определяет врач, и оно варьируется в зависимости от релевантных обстоятельств, включая способ введения, фактически вводимое соединение, эффективность препарата, состояние, подлежащее лечению, и тяжесть болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подлежащим лечению, включая реакцию пациента, возраст, массу, рацион, время введения и тяжесть симптомов пациента, также могут обусловливать необходимость коррекции доз.

[0574] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в данном документе, можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 5 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 45 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг или от около 40 мг/кг до около 70 мг/кг. Например, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг или около 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации такое введение может представлять собой введение один раз в сутки или два раза в сутки (BID).

[0575] В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в данном документе, можно вводить в количестве около 10 мг два раза в сутки (BID), 20 мг BID, около 40 мг BID, около 60 мг BID, около 80 мг BID, около 120 мг BID, около 160 мг BID и около 240 мг BID. В некоторых вариантах реализации каждую дозу вводят по меньшей мере через шесть часов после предыдущей дозы. В некоторых вариантах реализации каждую дозу вводят по меньшей мере через двенадцать часов после предыдущей дозы.

[0576] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы I-IV или его полиморфная форма, или фармацевтически приемлемая соль демонстрирует pH-зависимую растворимость при пониженных значениях pH. Соответственно, пациентам также вводят ингибиторы протонного насоса (PPI), и/или могут потребоваться антациды для коррекции дозы соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы или фармацевтически приемлемой соли (например, увеличение дозы соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы, или его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах реализации изоформа цитохрома P450 (CUP), которая метаболизирует соединение Формулы I-IV или его полиморфную форму, или фармацевтически приемлемую соль, представляет собой CYP3A4. Соответственно, пациенты, которые принимают также агенты, ингибирующие или стимулирующие CYP3A4, могут нуждаться в коррекции дозы соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы, или фармацевтически приемлемой соли (например, в повышении дозы соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы, или фармацевтически приемлемой соли в случае стимулятора CYP3A4, или в снижении дозы соединения Формулы I-IV или его полиморфной формы, или фармацевтически приемлемой соли в случае ингибитора CYP3A4).

[0577]

[0578] Специалистам в данной области техники понятно, что *in vivo* и *in vitro* испытания с применением пригодных, известных и общепризнанных клеточных и/или животных моделей являются предиктивными для оценки способности экспериментального соединения обеспечивать лечение или предупреждение данного расстройства.

[0579] Специалистам в данной области техники также понятно, что клинические испытания у людей, включая испытания, впервые проводящиеся на человеке, испытания для подбора доз и испытания эффективности, у здоровых пациентов и/или у пациентов, страдающих от данного расстройства, можно проводить в соответствии со способами, общеизвестными в клинической и медицинской области.

[0580] 5. Наборы

[0581] В данном изобретении предложены фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения RET-ассоциированных заболеваний или расстройств, таких как рак или синдром раздраженного кишечника (IBS), которые содержат один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в данном документе. Такие наборы могут дополнительно содержать, при необходимости, один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные емкости и т.д., что очевидно для специалиста в данной области. Также в

состав набора могут входить инструкции, как в виде вкладышей, так и в виде этикеток, указывающие количество компонентов, подлежащих введению, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

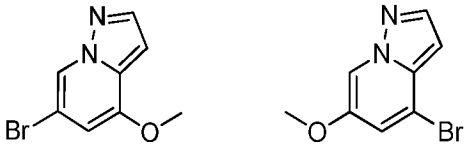
ПРИМЕРЫ

[0582] Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение.

[0583] ПРИМЕР 1: Синтез соединения Формулы I

[0584] Промежуточное соединение A1 и A2

[0585] 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин (**A1**) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин (**A2**)



[0586] Часть A: Получение O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (Промежуточное соединение **R1**)

[0587] Стадия 1: Получение трет-бутил- (мезитилсульфонил)оксикарбамата. К охлажденному до 0 °C раствору 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонилхлорида (10,0 г, 45,72 ммоль) и трет-бутилгидроксикарбамата (6,088 г, 45,72 ммоль) в МТБЭ (100 мл) по каплям добавляли ТЭА (14,46 мл, 48,01 ммоль) при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали при 0 °C еще 30 минут и затем нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и доводили до pH 4 с помощью 1 н. $HCl_{(водн.)}$. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с начала в виде желтоватого маслянистого вещества, которое при высушивании в течение ночи под высоким вакуумом становилось белым твердым веществом (12,89 г, выход 89%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,66 (шс, 1H), 6,98 (с, 2H), 2,67 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

[0588] Стадия 2: Получение O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (Промежуточное соединение **R1**). К ТФК (117 мл, 1521 ммоль) при 0 °C медленно добавляли трет-бутил-(мезитилсульфонил)оксикарбамат (39,0 г, 124 ммоль) в течение 25 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 часа, а затем гасили, последовательно добавляя дробленый лед и воду. Полученную густую суспензию энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Не допуская высыхания осадка на фильтре, собирали твердое вещество, осторожно фильтруя под вакуумом, затем промывали водой (4 л) до достижения pH фильтрата 6 (*предупреждение: существует риск взрыва сухого соединения при комнатной температуре*). Затем влажный осадок на фильтре растворяли в дихлорметане (150 мл) и разделяли полученный двухфазный раствор. Дихлорметановый слой сушили над $MgSO_4$ в течение 30 минут и затем фильтровали и промывали дихлорметаном (420 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде 0,22 М раствора в дихлорметане.

[0589] **Часть B:** Получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (**A1**) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (**A2**)

[0590] Стадия 1: Получение 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната. К раствору O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (Промежуточное соединение **R1**) (26,6 г, 117 ммоль) в ДХМ (570 мл), охлажденному до 0 °C, по частям добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (22,1 г, 117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °C, затем обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-5-метоксипиридина (250 мг, 1,39 ммоль) и перемешивали еще 2 часа при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (600 мл), перемешивали при 0 °C в течение 10 минут и затем фильтровали под вакуумом, промывали Et_2O (3 × 250 мл). После уменьшения объема примерно на 1/3, из фильтрата получали дополнительное количество осадка, который собирали фильтрованием. Оба осадка на фильтре сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (39,3 г, выход 83%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,25 (шс, 1H), 8,99 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,65 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

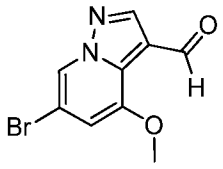
[0591] Стадия 2: Получение этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата. К перемешиваемой на магнитной мешалке белой суспензии 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в ДМФА (82 мл) при комнатной температуре добавляли ТЭА (22,98 мл, 164,8 ммоль), затем по каплям добавляли этилпропиолат (16,71 мл, 164,8 ммоль). После энергичного перемешивания в течение 2 дней реакционную смесь медленно гасили, добавляя ее по частям к быстро перемешиваемой ледяной воде (820 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и затем фильтровали под вакуумом. Собранное твердое вещество промывали водой и сушили на воздухе с получением указанных в заголовке соединений в виде оранжевого твердого вещества с изомерным соотношением около 4:1 (по ^{1}H ЯМР) с 6-Br изомером в качестве главного изомера (21 г). Влажную твердую изомерную смесь (около 75% мас./мас.) напрямую использовали на стадии 3 без дополнительной очистки. МС (хим. ионизация при атм. давлении, apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Региоизомерное соотношение определяли по химическому сдвигу MeO на ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,98 (6-Br изомер) против 3,83 (4-Br изомер).

[0592] Стадия 3: Получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (**A1**) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (**A2**). Изомерную смесь этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата со стадии 2 (15 г, 50,1 ммоль) добавляли к 48% HBr (114 мл) при перемешивании, затем нагревали при 80 °C в течение 90 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и промывали водой. Водный фильтрат и осадок на фильтре обрабатывали независимо друг от друга. Осадок на фильтре растворяли в МТБЭ и фильтровали под вакуумом для удаления нерастворимых примесей. Фильтрат МТБЭ сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение **A1**) в виде бежевого твердого вещества (около 98:2 6-/4- Br; 5,08 г). МС (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,26 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,94 (с, 3H).

[0593] Исходный водный фильтрат реакционной смеси независимо экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и затем

фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. После концентрирования фильтрата ДХМ под вакуумом с последующей хроматографией на диоксиде кремния (от 0 до 50% EtOAc/гексаны) получали вторую партию 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение **A1**) в виде белого твердого вещества (верхнее пятно R_f, 2,06 г), а также минорного изомера указанного в заголовке соединения 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение **A2**), также в виде белого твердого вещества (нижнее пятно R_f, 1,32 г). МС (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,02 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

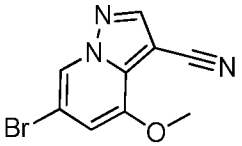
[0594] Промежуточное соединение A3



[0595] 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегид

[0596] К охлажденному до 0 °C раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение **A1**, 0,75 г, 3,303 ммоль) в ДМФА (33 мл) медленно добавляли $POCl_3$ (0,92 мл, 9,909 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, а затем разбавляли H_2O (30 мл). Полученную суспензию подщелачивали до pH 9-10 с помощью 1 M $NaOH_{(водн.)}$, затем перемешивали в течение 1 часа и фильтровали под вакуумом, затем последовательно промывали H_2O (25 мл) и МТБЭ (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г, выход 90%). МС (apci) m/z = 256,9 (M+H).

[0597] Промежуточное соединение A4

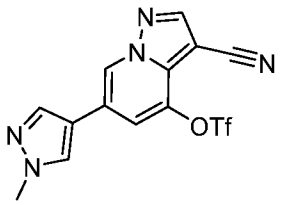


[0598] Стадия 1: Получение (E)-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегидоксима. К суспензии 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегида (Промежуточное соединение **A3**, 0,76 г, 3,0 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (0,31 г, 4,5 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли воду (20 мл) и перемешивали реакционную смесь при 50 °C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в воде, затем обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$ и фильтровали под вакуумом. Твердое вещество последовательно промывали H_2O (25 мл) и МТБЭ (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г, выход 84%). МС (apci) m/z = 271,9 (M+H).

[0599] Стадия 2: Получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Раствор (E)-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегидоксима (17,15 г, 63,50 ммоль) в уксусном ангидриде (707 мл, 7,49 моль) нагревали при 120 °C в течение ночи. После последующей дистилляции для удаления уксусного ангидрида, полученный

остаток сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (15,92 г, выход 99,4%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,32 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,03 (с, 3H).

[0600] Промежуточное соединение A5



[0601] 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-илтрифторметансульфонат

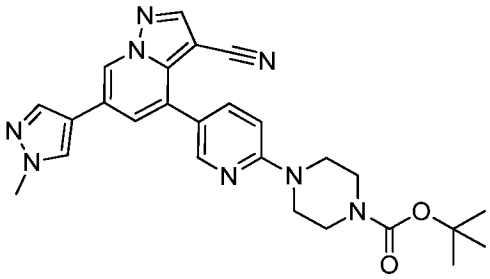
[0602] Стадия 1: Получение 4-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. К раствору 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение **A4**, 50 г, 198,4 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (49,53 г, 238,0 ммоль) в диоксане (660 мл) добавляли 2 М раствор $Na_2CO_{3(водн.)}$ (297,5 мл, 595,1 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 20 минут, затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (4,584 г, 3,967 ммоль), затем еще 5 минут продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 2 часов. Суспензию фильтровали под вакуумом, последовательно промывали H_2O (2 × 300 мл) и МТБЭ (3 × 300 мл), затем сушили *in vacuo* в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (52,62 г). МС (apci) m/z = 254,1 (M+H).

[0603] Стадия 2: Получение 4-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3- карбонитрила. К суспензии 4-метокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (52,62 г, 207,8 ммоль) в ДХЭ (2 л) добавляли $AlCl_3$ (92,86 г, 696,42 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество $AlCl_3$ (2,5 г, 18,75 ммоль) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли ДХЭ (1 л) и затем гасили порциями H_2O (5 × 500 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем фильтровали полученную суспензию под вакуумом и сушили осадок на фильтре в вакуумной печи (40 °C) с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (43,69 г). МС (apci) m/z = 239,9 (M+H). ^{1}H ЯМР (d^6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,74 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 3,88 (с, 3H).

[0604] Стадия 3: Получение 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-илтрифторметансульфоната. К суспензии 4-гидрокси-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (43,69 г, 182,6 ммоль) в ДМА (365 мл) добавляли DIEA (63,6 мл, 365,3 ммоль), затем 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (71,77 г, 200,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем медленно выливали в H_2O (4 л). Полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов, затем фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали H_2O (3 × 500 мл) и сушили на

воздухе в течение ночи. Затем осадок на фильтре растворяли в ДХМ (1,6 л) и разделяли фазы полученной двухфазной смеси. Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали через Celite® и промывали ДХМ. Объединенные органические слои концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде 90% чистого светло-коричневого твердого вещества (64,3 г, выход 95%). Чистоту указанного в заголовке соединения можно дополнительно повысить до >95% с помощью хроматографии на диоксиде кремния (0-90% ацетон/гексаны). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ -72,0. ^1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,66 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 4,01 (с, 3H).

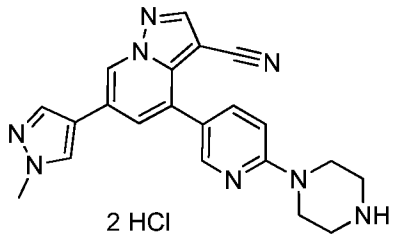
[0605] Промежуточное соединение A6



[0606] трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

[0607] К смеси 3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил-трифторметансульфоната (Промежуточное соединение **A5**; 10,0 г, 26,9 ммоль) и трет-бутил-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (12,6 г, 32,3 ммоль) в диоксане (250 мл) добавляли 2 М раствор $Na_2CO_{3(водн.)}$ (14,3 г, 135 ммоль) и продували реакционную смесь азотом в течение 15 минут, затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (1,23 г, 1,35 ммоль) и X-Phos (2,57 г, 5,39 ммоль). Смесь продували азотом еще 5 минут и затем нагревали при 80 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в H_2O (1,5 л) и перемешивали в течение 2 часов. Полученную суспензию фильтровали и последовательно промывали H_2O (3 × 200 мл), МТБЭ (4 × 100 мл) и гексанами (4 × 100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества после высушивания *in vacuo* в течение ночи (12 г, выход 92%). МС (apci) m/z = 485,2 (M+H).

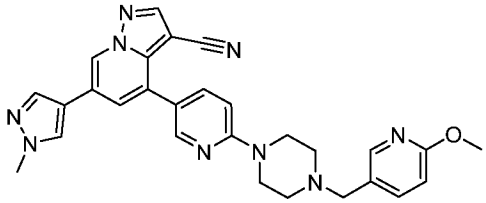
[0608] Промежуточное соединение A7



[0609] 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[0610] К раствору трет-бутил-4-(5-(3-циано-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**A6**, 12,0 г, 24,77 ммоль) в MeOH (12 мл) и ДХМ (50 мл) добавляли HCl (5-6 M в iPrOH, 49,53 мл, 247,7 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 21 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH (50 мл) и ДХМ (50 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре, пока ЖХМС не показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, промывали Et_2O (5 × 50 мл) и затем сушили в течение 19 часов в вакуумной печи при 45 °C с получением указанного в заголовке соединения (9,97 г, выход 88%). МС (apci) m/z = 385,1 (M+H).

[0611] Соединение Формулы I



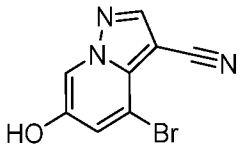
[0612] 4-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[0613] Способ 1: Раствор комнатной температуры 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (**A7**; 0,125 г, 0,273 ммоль) в сухом ДМА (2,5 мл) обрабатывали ТЭА (114 мкл, 0,820 ммоль), $Me_4N(AcO)_3BH$ (144 мг, 0,547 ммоль) и 6-метоксиникотинальдегидом (0,0750 г, 0,547 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили водой и $CHCl_3$ и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Полученную двухфазную смесь фильтровали через спеченный PS фильтр и промывали водный слой $CHCl_3$. Органический фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали остаток C18 обращенно-фазовой хроматографией (5-90% ACN/вода в качестве градиентного элюента) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, выход 41%). МС (apci) m/z = 506,0 (M+H).

[0614] Способ 2: В реакционный сосуд загружали 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила тетрагидрохлорид (**A7**; 19,0 г) и 6-метоксиникотинальдегид (7,37 г). Добавляли ДМСО (247 мл), затем триэтиламин (15 мл). Желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ~2,5 часа и затем одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (15,2 г) и нагревали реакционную смесь до 30 °C, и перемешивали в течение ночи. Реакцию считали завершенной, по данным ВЭЖХ, и охлаждали смесь на бане изо льда/воды до 19 °C. Медленно добавляли воду (550 мл), поддерживая температуру ниже 30 °C. Суспензию перемешивали в течение 3,5 часа и затем фильтровали, и промывали осадок на фильтре водой (2 x 285 мл). Твердое вещество сушили в вакуумной печи при 45 °C с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, 99,4%). Кристаллическое твердое вещество анализировали с помощью РПД с получением диаграммы дифракции, соответствующей форме A Формулы I.

[0615] ПРИМЕР 2: Синтез соединений Формулы II-IV

[0616] Промежуточное соединение B1



[0617] 4-Бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[0618] Стадия 1: Получение 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната. К раствору O-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (Промежуточное соединение **R1**, 26,6 г, 117 ммоль) в дихлорметане (570 мл), охлажденному до 0 °C, по частям добавляли 3-бром-5-метоксипиридин (22,1 г, 117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °C, затем обрабатывали дополнительным количеством 3-бром-5-метоксипиридина (250 мг, 1,39 ммоль) и перемешивали еще 2 часа при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли Et_2O (600 мл), перемешивали при 0 °C в течение 10 минут и затем фильтровали под вакуумом, и промывали Et_2O (3 × 250 мл). После уменьшения объема примерно на 1/3, из фильтрата получали дополнительное количество осадка, который собирали фильтрованием. Оба осадка на фильтре сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (39,3 г, выход 83%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,25 (шс, 1H), 8,99 (м, 1H), 8,74 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,65 (с, 6H), 2,22 (с, 3H).

[0619] Стадия 2: Получение этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата. К перемешиваемой на магнитной мешалке белой суспензии 1-амино-3-бром-5-метоксипиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (33,24 г, 82,42 ммоль) в ДМФА (82 мл) при комнатной температуре добавляли ТЭА (22,98 мл, 164,8 ммоль), затем по каплям добавляли этилпропиолат (16,71 мл, 164,8 ммоль). После энергичного перемешивания в течение 2 дней реакционную смесь медленно гасили, добавляя ее по частям к быстро перемешиваемой ледяной воде (820 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и затем фильтровали под вакуумом. Собранное твердое вещество промывали водой и сушили на воздухе с получением указанных в заголовке соединений в виде оранжевого твердого вещества с изомерным соотношением около 4:1 (по ^{1}H ЯМР) с 6-Br изомером в качестве главного изомера (21 г). Влажную твердую изомерную смесь (около 75% мас./мас.) напрямую использовали на стадии 3 без дополнительной очистки. МС (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Региоизомерное соотношение определяли по химическому сдвигу MeO на ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,98 (6-Br изомер) против 3,83 (4-Br изомер).

[0620] Стадия 3: Получение 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение B1) и 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина. Изомерную смесь этил-6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата и этил-4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилата со стадии 2 (15 г, 50,1 ммоль) добавляли к 48% HBr (114 мл) при перемешивании, затем нагревали при 80 °C в течение 90 минут, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и промывали водой. Водный фильтрат и осадок на фильтре обрабатывали независимо друг от друга. Осадок на фильтре растворяли в МТБЭ и

фильтровали под вакуумом для удаления нерастворимых примесей. Фильтрат МТБЭ сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина в виде бежевого твердого вещества (около 98:2 6-/4- Br; 5,08 г). МС (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,26 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,43 (м, 1H), 3,94 (с, 3H). Исходный водный фильтрат реакционной смеси независимо экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и затем фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. После концентрирования фильтрата ДХМ под вакуумом с последующей хроматографией на диоксиде кремния (от 0 до 50% EtOAc/гексаны) получали вторую партию 6-бром-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение 1) в виде белого твердого вещества (верхнее пятно R_f, 2,06 г), а также минорного изомера указанного в заголовке соединения 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина, также в виде белого твердого вещества (нижнее пятно R_f, 1,32 г). МС (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,02 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0621] Стадия 4: Получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегида: Раствор 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридина (5,0 г, 22 ммоль) в ДМФА (220 мл) охлаждали до 0 °C и затем медленно обрабатывали $POCl_3$ (6,2 мл, 66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили водой (220 мл) и подщелачивали 6 М раствором $NaOH_{(водн.)}$ до pH 9-10. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем фильтровали под вакуумом. Твердое вещество последовательно промывали водой (3 × 50 мл) и МТБЭ (3 × 50 мл). Собранное твердое вещество суспендировали в ДХМ (500 мл) и промывали на бане с ультразвуковой обработкой в течение 30 минут, а затем фильтровали под вакуумом. Фильтрат сохраняли, а осадок на фильтре растворяли в воде (300 мл) и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты, а также сохраненный фильтрат ДХМ объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,84 г, выход 86%). МС (apci) m/z = 256,9 (M+H).

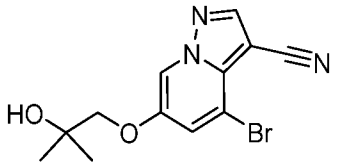
[0622] Стадия 5: Получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегидоксима. К суспензии 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегида (4,84 г, 19,0 ммоль) в EtOH (253 мл) при комнатной температуре добавляли воду (127 мл) и гидроксиламина гидрохлорид (1,98 г, 28,5 ммоль). После перемешивания при 50 °C в течение ночи, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в воде (150 мл) и затем медленно гасили насыщенным раствором $NaHCO_{3(водн.)}$ (30 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, суспензию фильтровали под вакуумом и последовательно промывали осадок на фильтре H_2O (500 мл) и МТБЭ (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде 2:1 E/Z смеси (5,13 г, количественный выход), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (apci) m/z = 271,9 (M+H).

[0623] Стадия 6: Получение 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила. Смесь E/Z 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбальдегидоксима (4,95 г, 18,33 ммоль) в уксусном ангидриде (172,9 мл, 1833 ммоль) перемешивали при 140 °C в течение 25 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную суспензию дополнительно охлаждали на ледяной бане в течение 15 минут и затем фильтровали под вакуумом, и последовательно промывали водой (200 мл) и МТБЭ (300 мл) с получением

указанного в заголовке соединения (3,74 г, выход 81%). ^{1}H ЯМР (d^6-ДМСО): δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

[0624] Стадия 7: Получение 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила: Суспензию 4-бром-6-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (50,0 г, 198,4 ммоль) в ДХЭ (500 мл) обрабатывали $AlCl_3$ (79,34 г, 595,1 ммоль). В атмосфере $N_{2(г)}$ полученную смесь перемешивали в течение 19 часов при 76 °C, затем охлаждали до комнатной температуры. Используя ТГФ (1750 мл) в качестве промывочного растворителя, реакционную смесь выливали в механически перемешиваемую суспензию декагидрата сульфата натрия (10 экв., 639 г) в ТГФ (1000 мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, полученную суспензию фильтровали и промывали твердое вещество дополнительным количеством ТГФ (2 x 250 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и сушили полученное твердое вещество под высоким вакуумом в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения (46,18 г, выход 98%) с достаточной чистотой для дальнейшего использования. ^{1}H ЯМР (d^6-ДМСО): δ 10,48 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,64 (3, 1H).

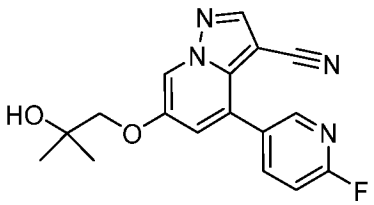
[0625] **Промежуточное соединение B2**



[0626] 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[0627] В колбе для работы под давлением обрабатывали смесь 4-бром-6-гидроксипиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение **B1**; 10,0 г, 42,0 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (17,4 г, 126 ммоль) в ДМФА (50 мл) 2,2-диметилоксираном (36,9 мл, 420 ммоль). После герметизации колбы реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 60 °C, затем в течение 12 часов при 85 °C. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Смесь комнатной температуры выливали в воду (400 мл), затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом и промывали осадок на фильтре водой. Твердое вещество собирали и сушили *in vacuo* для чистого получения указанного в заголовке соединения (11 г, выход 84%).

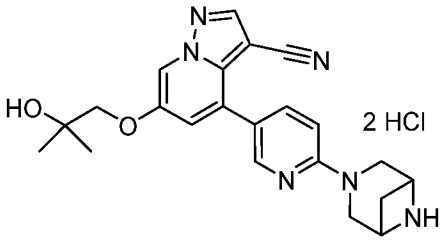
[0628] **Промежуточное соединение B3**



[0629] 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[0630] Смесь 4-бром-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Промежуточное соединение B2**; 10,0 г, 32,2 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (10,8 г, 48,4 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,12 г, 0,967 ммоль) в диоксане (200 мл) обрабатывали 2 М раствором $Na_2CO_{3(водн.)}$ (64,5 мл, 129 ммоль). Полученную смесь продували $Ar_{(г)}$, затем перемешивали в течение 12 часов при 85 °C в атмосфере $N_{2(г)}$. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь выливали в холодную воду (1,5 л). pH смеси доводили до около pH 6, добавляя 10% лимонную кислоту. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, полученную суспензию фильтровали под вакуумом. Твердое вещество собирали и сушили *in vacuo* для чистого получения указанного в заголовке соединения (10 г, выход 95%).

[0631] Промежуточное соединение B4

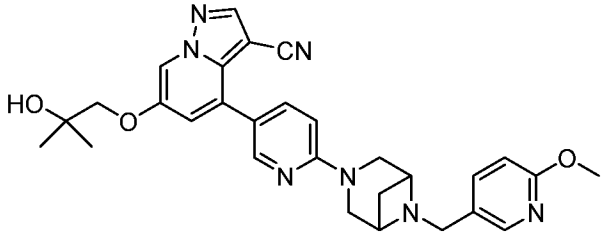


[0632] 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорид

[0633] Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Смесь 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение B3; 1,70 г, 8,55 ммоль), трет-бутилового эфира 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты (1,70 г, 8,55 ммоль) и $K_2CO_{3(тв)}$ (7,88 г, 57,0 ммоль) в ДМСО (7 мл) перемешивали в течение 12 часов при 90 °C. Полученную густую суспензию разбавляли дополнительным количеством ДМСО (2 мл) и перемешивали в течение 12 часов при 90 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Водную смесь промывали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на диоксиде кремния (30-80% EtOAc/гексаны в качестве градиентной системы элюента) с получением чистого указанного в заголовке соединения (2,87 г, выход 100%). МС (apci) m/z = 505,2 (M+H).

[0634] Стадия 2: Получение 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида. Раствор трет-бутил-3-(5-(3-циано-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (см. стадию 1; 3,05 г, 6,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали 4 н. раствором HCl в диоксанах (15,1 мл, 60,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток разбавляли ДХМ и толуолом, а затем обрабатывали ультразвуком, затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде дигидрохлоридной солы (2,44 г, количественный выход). МС (apci) m/z = 405,2 (M+H).

[0635] Соединение Формулы II



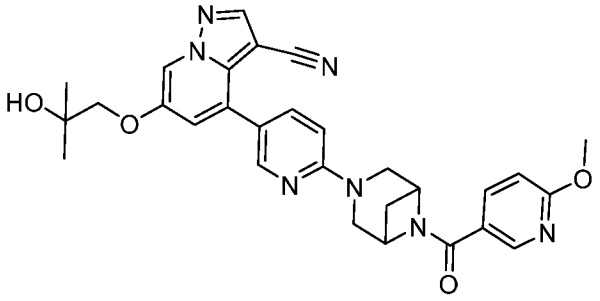
[0636] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[0637] К смеси 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (Промежуточное соединение **B4**, 6,0 г, 12,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтиламин (5,3 мл, 37,7 ммоль), затем 6-метоксиникотинальдегид (2,59 г, 18,9 ммоль) и затем одной порцией триацетоксиборгидрид натрия (5,33 г, 25,1 ммоль) при перемешивании. Добавляли дополнительное количество ДХМ (30 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). После разделения фаз органический слой промывали водой (2 x 200 мл). Объединенные водные промывочные растворы снова экстрагировали в ДХМ (200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (250 мл), пропускали через фритованный фазоразделитель и обрабатывали активированным древесным углем (Darco G-60, 6 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь фильтровали под вакуумом, промывали ДХМ (3 x 10 мл). Фильтрат обрабатывали 3-(триметоксисилил)пропан-1-тиолом (11 г, 7,4 ммоль) и перемешивали на магнитной мешалке в течение ночи. Смесь фильтровали под вакуумом и концентрировали на ротационном испарителе до около 200 мл. К полученному выше ДХМ раствору по частям добавляли гептан (150 мл) при перемешивании до получения мутного раствора. Через 90 минут перемешивания белую суспензию фильтровали под вакуумом, промывали гептаном (200 мл) с получением указанного в заголовке продукта в виде мелкокристаллического белого порошка (3,0 г, 59%).

[0638] Перекристаллизацию соединения Формулы II в смеси ДМСО/вода проводили следующим образом. В реакционную колбу загружали соединение Формулы II (10,1 г) и ДМСО (110 мл). Смесь нагревали до 50 °C до полного растворения твердого вещества. Смесь охлаждали до 25 °C и фильтровали через тонкий фильтр. Через фильтр загружали ДМСО (10 мл) в качестве промывочного раствора. Полученный раствор нагревали до 45 °C и медленно добавляли воду (5 мл). Смесь перемешивали 30 минут и получали затравочный слой. Добавляли воду (25 мл) в течение 1 часа и оставляли суспензию созревать при 45 °C еще на 1 час. Затем суспензию оставляли остывать до 25 °C и перемешивали 2 часа. Суспензию фильтровали и промывали осадок на фильтре водой (20 мл x 3), MeOH (20 мл x 2) и МТБЭ (20 мл x 2). Осадок на фильтре сушили при комнатной температуре в вакуумной печи с получением 9,35 г (74%) указанного в заголовке соединения. МС (apci) m/z = 526,2 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8,64 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=2,3 Гц), 8,04 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,80 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,64 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,27 (д, 1H, J=2,0 Гц), 6,76 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,73

(д, 1H, J=8,2 Гц), 4,67 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (д, 2H, J=12,5 Гц), 3,64 (д, 2H, J=5,9Гц), 3,51 (шд, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,55 (д, 1H), 1,20 (с, 6H).

[0639] Соединение Формулы III

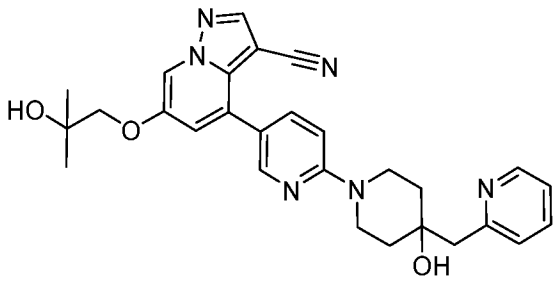


[0640] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(6-(6-метоксиникотиноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

К смеси 4-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила дигидрохлорида (**Промежуточное соединение B4**, 4,50 г, 9,43 ммоль) в ДМСО (63 мл) добавляли 6-метоксиникотиновую кислоту (1,73 г, 11,3 ммоль), затем основание Хюнига (5,25 мл, 30,2 ммоль) и HATU (4,30 г, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выливали в смесь воды (500 мл) и насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл), затем перемешивали еще 4 часа. Суспензию фильтровали под вакуумом, а собранное твердое вещество сначала растирали с МТБЭ (100 мл), затем очищали флэш-хроматографией на диоксиде кремния (1-15% MeOH в ДХМ с 1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке продукта. Полученный продукт перекристаллизовали, растворяя в минимальном количестве ДХМ, затем медленно добавляя МТБЭ до образования суспензии. После фильтрования с последующим высушиванием под высоким вакуумом при 40-45 °C в течение 2 дней, получали указанный в заголовке продукт в виде кристаллического белого порошка (4,0 г, 78,6%).

[0641] Дополнительную перекристаллизацию указанного в заголовке продукта в смеси CH_3CN/вода проводили следующим образом. Смесь указанного в заголовке продукта (37 г) в CH_3CN (222 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником с получением прозрачного раствора. Затем медленно добавляли воду (333 мл) при той же температуре, при перемешивании. После добавления прекращали нагревание и оставляли смесь остывать до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и сушили под высоким вакуумом при 40-45 °C в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта в виде кристаллического белого порошка (24 г, 65%). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d^6) δ 8,60-8,65 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,28-8,31 (д, 1H), 7,91-7,95 (м, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 6,81-6,85 (м, 1H), 6,65-6,69 (д, 1H), 4,84-4,94 (шм, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,51-4,63 (шм, 1H), 4,04-4,20 (шм, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,60-3,63 (м, 2H), 3,42-3,53 (шм, 1H), 2,75-2,85 (м, 1H), 1,63-1,69 (м, 1H), 1,18 (с, 6H). МС (apci) m/z = 540,2 (M+H).

[0642] Соединение Формулы IV



[0643] 6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-(6-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрил

[0644] К суспензии 4-(6-фторпиридин-3-ил)-6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбонитрила (**Промежуточное соединение B3**, 90 мг, 0,276 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли DIEA (193 мкл, 1,10 ммоль), затем добавляли 4-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ола гидрохлорид (69 мг, 0,303 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 60 часов, затем напрямую очищали с помощью C18 обращенно-фазовой хроматографии (используя 5-95% ацетонитрил в воде с 0,1% ТФК в качестве градиентного элюента). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли, частично концентрировали in vacuo для удаления ACN, затем разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$(водн.) и ДХМ. Двухфазную смесь экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2x). Объединенные органические экстракты сушили над безводным $MgSO_{4(тв)}$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток обрабатывали ультразвуком в Et_2O (2 мл) и затем концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, выход 35%). МС (apci) m/z = 499,2 (M+H).

[0645] Дополнительная перекристаллизация и выделение Формы A: В реакционный сосуд добавляли соединение Формулы IV (10 г), добавляли ДМСО (50 мл) и перемешивали смесь. Через 10 минут соединение Формулы IV полностью растворилось, и затем по каплям добавляли воду (4 X 5 мл, всего 20 мл). После перемешивания в течение 10 минут образовалась тонкая суспензия. Добавляли дополнительное количество воды (3 x 5 мл, всего 15 мл) и после перемешивания в течение 30-60 минут отфильтровывали суспензию. Осадок на фильтре промывали водой (10 мл), МТБЭ (50 мл) и затем сушили твердое вещество при комнатной температуре под вакуумом с получением 9,2 г соединения Формулы IV. Кристаллическое твердое вещество анализировали с помощью ДСК и РПД с получением соответствующей эндотермы и диаграммы дифракции Формы A для соединения Формулы IV.

[0646] ПРИМЕР 3: Отбор полиморфных солей для соединения Формулы I

[0647] A. Испытания растворимости свободного основания соединения Формулы I

[0648] Растворимость свободного основания соединения Формулы I проверяли в 13 растворителях при 25 °C и 60 °C. Определяли также растворимость в смешанных системах растворителей, таких как ДХМ/EtOH, ДМСО/EtOH, ДМСО/вода, ТГФ/EtOH и ТГФ/вода.

[0649] Испытания растворимости проводили следующим образом. 10-20 мг свободного основания перемешивали в 1 мл растворителя в течение ночи при комнатной температуре; записывали растворимость при 25 °C. Затем образцы нагревали до 60 °C. Если твердое вещество растворялось при нагревании, то добавляли дополнительное количество свободного основания порциями по 3-5 мг. Результаты испытания растворимости представлены в **Таблицах 5-10** и на **Фиг. 1A-1E**.

[0650] Таблица 5. Общая растворимость свободного основания соединения Формулы I

Растворитель	Растворимость при 25 °C (мг/мл)	Растворяется ли твердое вещество при 60 °C?
EtOAc	0,36	Нет
iPAc	0,25	Нет
MeOH	0,07	Нет
EtOH	0,04	Нет
толуол	0,35	Нет
ацетон	0,44	Нет
IPA	0	Нет
МЭК	0,69	Нет
ТГФ	2,59	Да (10,2-13,0 мг/мл)
ACN	0,33	Нет
ДМА	12,9	>40 мг/мл
ДХЭ	4,6	Не изучали
ДХМ	15,5	Н/Д
вода	0,07	Н/Д
0,1 M HCl	1,5	Не изучали

[0651] Свободное основание демонстрировало растворимость 2,59 мг/мл, 12,9 мг/мл и 15,5 мг/мл в ТГФ, ДМА и ДХМ, соответственно. Для большинста изученных систем растворителей свободное основание не растворялось после нагревания до 60 °C. 10-13 мг свободного основания растворялось в ТГФ при 60 °C, хотя раствор становился молочным при 13 мг. Исследование растворимости в ДМА при 60 °C прекращали после добавления, в целом, 40 мг свободного основания.

[0652] Таблица 6. Растворимость свободного основания соединения Формулы I в ДХМ/EtOH при комнатной температуре

% ДХМ в EtOH	Растворимость (мг/мл)
0	0,05
10	0,06

20	0,26
30	0,87
40	2,53
50	7,42
60	16,6
70	22,7
80	29,0
90	34,2
100	17,3

[0653] Растворимость свободного основания в смесях ДХМ/EtOH представлена на **Фиг. 1А** и **в Таблице 6,** выше.

[0654] Таблица 7. Растворимость свободного основания соединения Формулы I в ДМСО/EtOH при комнатной температуре

% ДМСО в EtOH	Растворимость (мг/мл)
0	0,05
10	0,09
20	0,18
30	0,39
40	0,61
50	1,14
60	1,80
70	2,57
80	4,28
90	4,44
100	6,96

[0655] Растворимость свободного основания в смесях ДМСО/EtOH представлена на **Фиг. 1B** и в **Таблице 7**, выше.

[0656] Таблица 8. Растворимость свободного основания соединения Формулы I в ДМСО/H_2O при комнатной температуре

% ДМСО в H_2O	Растворимость (мг/мл)
0	0
10	0,09
20	0,08
30	0,09
40	0,10
50	0,09
60	0,10
70	0,15
80	0,35
90	1,52
100	6,96

[0657] Растворимость свободного основания в смесях ДМСО/H_2O представлена на **Фиг. 1C** и в **Таблице 8**, выше.

[0658] Таблица 9. Растворимость свободного основания соединения Формулы I в ТГФ/EtOH при комнатной температуре

% ТГФ в EtOH	Растворимость (мг/мл)
10	0,29
20	0,34
30	0,55
40	0,82
50	1,38
60	1,97
70	2,51
80	3,09
90	3,18
100	2,59

[0659] Растворимость свободного основания в смесях ТГФ/EtOH представлена на **Фиг. 1D** и в **Таблице 9**, выше.

[0660] Таблица 10. Растворимость свободного основания соединения Формулы I в ТГФ/H_2O при комнатной температуре

% ТГФ в EtOH	Растворимость (мг/мл)
10	0,15
20	0,13
30	0,35
40	1,36
50	2,50
60	3,76
70	6,17
80	6,65
90	6,56
100	2,59

[0661] Растворимость свободного основания в смесях ТГФ/H_2O представлена на **Фиг. 1E** и в **Таблице 10**, выше.

[0662] Проводили исследования для определения условий возможной перекристаллизации свободного основания соединения Формулы I, как показано в **Таблице 11**.

[0663] Таблица 11. Попытки перекристаллизации свободного основания соединения Формулы I

Масштаб (г)	**Растворитель (об.)// Антирастворитель (об.)**	**Температура (°C)**	**Время (ч.)**	**LTF (мг/мл)**	**Примечания**
0,05	ДМСО (18)// EtOH 200 пруф (27)	от 70 °C до комн. т-ры	16	1,20	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °C. Медленно добавляли EtOH. Медленно образовывалось твердое вещество через 1 час после начала охлаждения. Охлаждали в течение ночи. Фильтровали. Выделяли 78,6%.
0,10	ДМСО (18)// EtOH 200 пруф (25)	от 70 °C до комн. т-ры	16	1,20	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °C. Медленно добавляли EtOH до помутнения. При 70 °C быстро образовывалось твердое вещество. Охлаждали в течение ночи. Фильтровали. Выделяли 83,6%.
0,10	ДМСО (18)// EtOH 200 пруф (18)	от 70 °C до комн. т-ры	16	2,26	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °C. Медленно добавляли EtOH до помутнения. Охлаждали в течение ночи. Фильтровали. Выделяли 80,5%.

5,0	ДМСО (20)// EtOH 200 пруф (20)	от 70 °С до комн. т-ры	16	1,6	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °С. Медленно добавляли EtOH до помутнения. Охлаждали в течение ночи. Фильтровали. Выделяли 88%.
0,12	ДМСО (18)//EtOH 200 пруф (33)	от 70 °С до комн. т-ры	16	1,00	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °С. Медленно добавляли EtOH до помутнения. Охлаждали в течение ночи. Фильтровали. Выделяли 85%.
0,10	ДМСО (18)//EtOH 200 пруф (28)	от 70 °С до комн. т-ры	16	1,03	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °С. Охлаждали до 40 °С, раствор становился мутным, медленно добавляли EtOH. Сразу образовалось твердое вещество. Выделяли 78,2%.
0,10	ДМСО (18)//EtOH 190 пруф (28)	от 70 °С до комн. т-ры	72	0,70	Свободное основание растворяли в ДМСО при 70 °С. Медленно добавляли EtOH до помутнения. Охлаждали в течение ночи. Не фильтровали.

0,10	90% ДХМ/EtOH (25)// EtOH 200 пруф (19)	от 40 °C до комн. т-ры	16	2,38	Свободное основание растворяли в 90% ДХМ в EtOH при 40 °C. Медленно добавляли EtOH до помутнения. Твердое вещество медленно распадалось при 40 °C. Охлаждали в течение ночи.
0,10	66% ДХМ/EtOH (30)// EtOH 200 пруф (20)	от 40 °C до комн. т-ры	16	3,70	Свободное основание растворяли в 66% ДХМ в EtOH при 40 °C. Медленно добавляли EtOH, раствор оставался раствором. Охлаждали в течение ночи. На утро наблюдали твердое вещество.
1,0	ДМСО (6)//H2O (24)	от 100 °C до комн. т-ры	24	1,1	Свободное основание растворяли в ДМСО при 100 °C. Медленно добавляли H_2O с получением суспензии. Нагревали в течение 10 часов при 100 °C, затем охлаждали в течение ночи до комн. т-ры. Промывали 20 объемами H_2O. Сушили в печи. Выход - подлежит уточнению.
1,0	ДМСО (10)//EtOH 200 пруф (20)	от 100 °C до комн. т-ры	24	0,9	Свободное основание растворяли в ДМСО при 100 °C. Охлаждали до 75 °C. Медленно добавляли EtOH с получением суспензии. Перемешивали в

					течение 10 часов при 75 °C, затем охлаждали в течение ночи до комн. т-ры. Фильтровали. Промывали 20 объемами H_2O. Сушили в печи. Выход - подлежит уточнению.
1,0	EtOH 200 пруф (20)	от 75 °C до комн. т-ры	24	0,6	Свободное основание суспендировали в EtOH при 75 °C. Нагревали в течение 24 часов при 75 °C. Охлаждали до комн. т-ры и фильтровали. Промывали 20 объемами H_2O. Сушили в печи. Выход - подлежит уточнению.

[0664] Установлено, что свободное основание соединения Формулы I растворяется в 18 объемах ДМСО при 70 °C и в 6 объемах ДМСО при 100 °C. Добавляли EtOH к раствору ДМСО при 70 °C; раствор становился мутным после ~18 объемов EtOH (1:1 ДМСО/EtOH). Дополнительное количество EtOH приводило к разрушению твердого вещества при 70 °C.

[0665] B. Характеристика свободного основания соединения Формулы I

[0666] Соединение Формулы I, полученное так, как описано выше в Примере 1, анализировали с помощью микроскопии в поляризованном свете (МПС), РПД, ДСК, ТГА, ДСП, ИК-Фурье и ^{1}H ЯМР и идентифицировали как Форму A (**Фиг. 2A-2G**). Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции представлена на **Фиг. 2A**. Пики на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции представлены ниже в **Таблице 12**. Наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции из разных партий свободного основания соединения Формулы I представлено на **Фиг. 2B**. Наблюдали небольшое эндотермическое событие на ДСК с началом при около 187 °C, с последующим эндотермическим событием с началом при около 224 °C (**Фиг. 2C**). Изотермическая (25 °C) кривая ДСП представлена на **Фиг. 2D**. Анализ ТГА показал потерю массы 1,1% от начала нагревания до около 238 °C (**Фиг. 2E**). Фурье-ИК спектр представлен на **Фиг. 2F**. Спектр ЯМР (в ДМСО-d^6) представлен на **Фиг. 2G**.

[0667] Таблица 12. Пики РПД Формы A соединения Формулы I

2-Тета	d(Å)	Высота	H%

4,44	19,90	92,00	100,00
9,05	9,76	5,70	6,20
11,29	7,83	1,60	1,70
13,48	6,56	32,30	35,10
14,58	6,07	73,80	80,20
14,94	5,93	8,50	9,30
15,29	5,79	0,40	0,40
15,66	5,65	2,90	3,10
16,41	5,40	5,10	5,60
17,19	5,15	9,90	10,80
17,45	5,08	16,70	18,10
17,75	4,99	12,90	14,10
18,27	4,85	36,40	39,60
18,77	4,73	36,10	39,30
19,69	4,50	4,00	4,40
20,03	4,43	13,70	14,90
20,51	4,33	4,90	5,40
20,95	4,24	24,00	26,10
21,14	4,20	6,30	6,90
21,53	4,12	8,00	8,70
21,92	4,05	14,10	15,30
22,25	3,99	4,90	5,30
22,45	3,96	15,60	17,00
23,39	3,80	1,30	1,40
23,80	3,73	8,00	8,70

24,12	3,69	5,20	5,60
24,57	3,62	30,30	33,00
24,94	3,57	1,80	2,00
25,32	3,51	5,00	5,40
25,60	3,48	2,50	2,70
26,45	3,37	8,00	8,70
26,65	3,34	8,90	9,60
27,17	3,28	2,50	2,70
27,72	3,22	15,70	17,10
28,25	3,16	1,30	1,40
28,56	3,12	3,80	4,10
29,31	3,04	1,60	1,70
29,64	3,01	3,40	3,70
30,16	2,96	0,80	0,80
30,75	2,91	3,50	3,80
31,24	2,86	2,00	2,20
31,72	2,82	1,00	1,10
32,19	2,78	0,50	0,60
33,16	2,70	1,30	1,40
34,05	2,63	2,30	2,50
34,40	2,60	1,10	1,20
35,02	2,56	0,80	0,90
35,44	2,53	1,40	1,50

[0668] C. Первоначальный отбор солей

[0669] Первоначальный отбор солей проводили для соединения Формулы I, используя противоионы неорганических и органических кислот и ДХМ или ДМА в качестве растворителя (растворимость свободного основания соединения Формулы I в ДХМ = 15,5 мг/мл; растворимость свободного основания соединения Формулы I в ДМА = 12,9 мг/мл). Комбинации кислоты и растворителя представлены ниже в **Таблице 13**.

[0670] Таблица 13. Результаты первичного отбора солей

Кислота	Растворитель	Внешний вид					
		Исходный[3]	Через 13 ч.	После нагревания до 40 °C в течение 4,5 ч.	После нагревания до 40 °C и охлаждения в течение ночи	После выпаривания	После разбавления МТБЭ
Малеиновая кислота[1]	ДХМ	Твердый с розовым оттенком	Твердый со слабым розовым оттенком	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
L-Молочная кислота	ДХМ	Прозрачный, без твердого в-ва	Прозрачный, без твердого в-ва, с розовым оттенком	Н/Д	Н/Д	Коричневое, липкое маслянистое вещество при высыхании	Н/Д
Уксусная кислота	ДХМ	Прозрачный, без твердого в-ва	Прозрачный, без твердого в-ва, с желтым оттенком	Н/Д	Н/Д	Бежевое твердое вещество при высыхании	Н/Д

Адипиновая кислота	ДХМ	Немного мутный, немного «твердого вещества» на стенках колбы	Немного мутный, трудно сказать, есть ли твердое вещество	Немного мутный, трудно сказать, есть ли твердое вещество	Немного мутный, в растворе плавают мелкие частицы	Н/Д	Н/Д
Фумаровая кислота	ДХМ	Мутный	Мутный, мелкие частицы твердого вещества	Мутный, мелкие частицы твердого вещества	Мутный, мелкие частицы твердого вещества	Н/Д	Н/Д
D-Глутаминовая кислота	ДХМ	Мутный	Немного мутный, трудно сказать, есть ли твердое вещество	Мутный, молочный	Мутный, молочный	Н/Д	Н/Д
D-Яблочная кислота[1]	ДХМ	Твердые частицы слегка розового цвета	Твердые частицы слегка розового цвета	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д

L-Яблочная кислота[1]	ДХМ	Твердые частицы белого цвета	Твердые частицы, белые (с розовым оттенком)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
MsOH	ДХМ	Твердые частицы белого цвета	Прозрачный, коричневое твердое вещество на стенках	Прозрачный, молочные частицы на стенках (потеря растворителя на неплотной крышке)	Прозрачное молочное твердое вещество на стенках	Н/Д	Н/Д
pTsOH. H_2O	ДХМ	Мутный, молочный	Мутный, молочный	Мутный, молочный	Мутный, молочный	Н/Д	Н/Д
Бензолсульфоновая кислота	ДХМ	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, светло-розовый, немного твердого вещества	Немного твердого вещества на стенках, молочный раствор	Немного твердого вещества на стенках, молочный раствор	Н/Д	Н/Д

Бензойная кислота	ДХМ	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, светло-желтый	Н/Д	Н/Д	Бежевое твердое вещество при высыхании	Н/Д
Малоновая кислота	ДХМ	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Белый, мутный, немного твердого вещества на стенках колбы	Немного твердого вещества на стенках, мелкие частицы	Немного твердого вещества на стенках, мелкие частицы	Н/Д	Н/Д
HBr/H_2O	ДХМ	Мутный, розовое «липкое» везество на стенках колбы	Мутный, молочного цвета, розовое «липкое» везество на стенках колбы	Мутный, молочного цвета, розовое твердое вещество на стенках колбы	Мутный, молочного цвета, розовое твердое вещество на стенках колбы	Н/Д	Н/Д

Янтарная кислота	ДХМ	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Очень мелкие частицы	Мелкие частицы, немного твердого вещества на стенках	Очень мелкие частицы	Н/Д	Н/Д
L-Винная кислота[2]	ДХМ	Мутный, мелкие частицы	Мутный, нельзя сказать, фильтруются ли твердые частицы	Твердые частицы с розовым оттенком	Твердые частицы с розовым оттенком	Н/Д	Н/Д
HCl/H_2O	ДХМ	Мутный	Мутный, молочный	Коричневое «липкое» твердое вещество на стенках, молочный	Коричневое «липкое» твердое вещество на стенках, молочный	Н/Д	Н/Д

Серная кислота	ДХМ	Прозрачный, немного твердого вещества налипло на стенки колбы	Прозрачный, немного твердого вещества налипло на стенки колбы	Твердое вещество на стенках колбы, немного твердого вещества плавает	Прозрачный раствор/белое «твердое вещество» на стенках колбы	Н/Д	Н/Д
Фосфорная кислота	ДХМ	Прозрачный, с желтым оттенком	Прозрачный, с желтым оттенком	Прозрачный желтый раствор, коричневое твердое вещество налипло на колбу	Прозрачный желтый раствор, коричневое твердое вещество налипло на колбу	Н/Д	Н/Д
Лимонная кислота[2]	ДХМ	Мутный, мелкие частицы	Твердые частицы белого цвета	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Пропионовая кислота	ДХМ	Прозрачный	Прозрачный, с желтым оттенком	Н/Д	Н/Д	Бежевое твердое вещество при высыхании	Н/Д
D-Винная кислота[2]	ДХМ	Мутный, немного твердого вещества	Твердые частицы белого цвета	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д

L-Глутаминовая кислота	ДХМ	Твердые частицы плавают в растворе	Немного мутный, трудно сказать, есть ли твердое вещество	Немного мутный, трудно сказать, есть ли твердое вещество	Мутный, молочный	Н/Д	Н/Д
Малеиновая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
L-Молочная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Уксусная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Адипиновая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Фумаровая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия

D-Глутаминовая кислота	ДМА	Мутный	Мутная эмульсия	Мутная эмульсия	Мутная эмульсия	Н/Д	Мутная эмульсия
D-Яблочная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
L-Яблочная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Метансульфоновая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
pTsOH.H_2O	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Бензолсульфоновая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Бензойная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия

Малоновая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
HBr/H_2O	ДМА	Твердые частицы грязновато-белого цвета	отфильтровано белое твердое вещество – медленная фильтрация	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Янтарная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
L-Винная кислота3	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Прозрачный раствор
Пропионовая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Серная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия

Фосфорная кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
Лимонная кислота	ДМА	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Н/Д	Мутная эмульсия
HCl/H_2O	ДМА	Твердые частицы белого цвета	Отфильтровано белое твердое вещество	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Пропионовая кислота	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
D-Винная кислота[2]	ДМА	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Прозрачный, со светлым желтым оттенком	Н/Д	Мутная эмульсия
L-Глутаминовая кислота	ДМА	Мутная эмульсия	Мутная эмульсия	Мутная эмульсия	Мутная эмульсия	Н/Д	Мутная эмульсия
HCl/ диоксан	ДМА	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия	Эмульсия	Н/Д	Эмульсия

[1]Кислоты, которые давали твердые вещества через 13 часов, которые можно было отфильтровать.

[2]После нагревания и охлаждения отфильтровывали твердое вещество.

[3]Наблюдения для экспериментов в ДХМ записывали после настройки всех экспериментов (через ~1 час после первой колбы).

[0671] Образцы, в которых получали твердое вещество через 13 часов при комнатной температуре, отфильтровывали и анализировали. Образцы, в которых не получали

твердое вещество после перемешивания в течение ночи и которые были прозрачными растворами, выпаривали досуха (реакции в ДХМ) или добавляли МТБЭ (реакции в ДМА). Полученные твердые вещества выделяли и анализировали. Образцы, в которых получали нефильтруемые твердые вещества, подвергали циклическому нагреванию; твердое вещество (при его наличии) выделяли фильтрованием после нагревания и охлаждения. Внешний вид твердых веществ указан выше в **Таблице 13**.

[0672] Фильтровали и анализировали твердые вещества, образованные из следующих кислот: малеиновая кислота, D-яблочная кислота, L-яблочная кислота, лимонная кислота, L-винная кислота, D-винная кислота, HBr и HCl. Анализировали также твердые вещества, полученные после выпаривания ДХМ, для следующих кислот: уксусная кислота, бензойная кислота и пропионовая кислота.

[0673] В первоначальном отборе получали одиннадцать солей для дальнейшего анализа (МПС, ДСК и т.д.). Соли получали из следующих кислот: малеиновая кислота, уксусная кислота, D-яблочная кислота, L-яблочная кислота, лимонная кислота, L-винная кислота, D-винная кислота, бензойная кислота, пропионовая кислота, HCl и HBr.

[0674] Проводили также дополнительный скрининг солей серной и фосфорной кислот, как показано ниже в **Таблице 14**.

[0675] Таблица 14. Скрининг условий для солей серной и фосфорной кислот

Масштаб	**Растворитель (об.)**	**Кислота (экв.)**	**Температура**	**Время (ч.)**	**Примечания**
20 мг	ТГФ (100)	H_2SO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	Не стал раствором. Молочный раствор в течение ночи, на стенки колбы налипло твердое вещество.
20 мг	EtOH (100)	H_2SO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	При добавлении кислоты образовалось густое вещество, превратилось в твердый гель. Молочный раствор в течение ночи.
20 мг	1:1 ДХМ/EtOH (100)	H_2SO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	При добавлении кислоты твердое вещество, в основном, растворилось. Липкое вещество на стенках. Молочный раствор в течение ночи.

20 мг	4:1 ДХМ/EtOH (100)	H_2SO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	Свободное основание полностью растворилось до добавления кислоты. Почти сразу образовалась кислота. Фильтруемое твердое вещество в течение ночи.
20 мг	ТГФ (100)	H_3PO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	Не стал раствором, сначала образовалось густое вещество. Молочный раствор в течение ночи.
20 мг	EtOH (100)	H_3PO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	Не стал раствором, образовалось густое вещество. Молочный раствор в течение ночи.
20 мг	1:1 ДХМ/EtOH (100)	H_3PO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	Липкое вещество на стенках колбы, со временем становилось гуще. Молочный раствор в течение ночи.
20 мг	4:1 ДХМ/EtOH (100)	H_3PO_4/H_2O (1,1)	25 °C	24	Свободное основание полностью растворилось до добавления кислоты. Почти сразу образовалась кислота. Гель в течение ночи.

[0676] Обнаружено, что свободное основание соединения формулы I растворяется в смеси 4:1 ДХМ/EtOH, демонстрируя ограниченную растворимость в ТГФ, EtOH и смеси 1:1 ДХМ/EtOH. Условия, перечисленные выше в **Таблице 14**, не обеспечивают получение фильтруемой соли фосфорной кислоты. Использование серной кислоты в 4:1 смеси ДХМ/EtOH обеспечивало получение фильтруемого твердого вещества после перемешивания в течение ночи.

[0677] Твердые вещества, полученные из кислот, указанных в **Таблице 15**, анализировали с помощью МПС и ДСК; внешний вид и температура плавления указанных веществ, определенная с помощью ДСК, представлены в **Таблице 15**. Кривые ДСК показаны на **Фиг. 3-14**.

[0678] Таблица 15. Внешний вид и температура плавления выделенных солей

Кислота	Внешний вид твердого вещества после фильтрования или выпаривания растворителя	Температура плавления (ДСК)
Н/Д	Свободное основание	229,23 °C
Малеиновая кислота	Серое/светло-коричневое твердое вещество	226,84 °C
D-Яблочная кислота	Серое/светло-коричневое твердое вещество	212,69 °C
L-Яблочная кислота	Серое/светло-коричневое твердое вещество	213,52 °C
Лимонная кислота	Серое/светло-коричневое твердое вещество	197,53 °C
L-Винная кислота	Серое/светло-коричневое твердое вещество	222,66 °C
D-Винная кислота	Серое/светло-коричневое твердое вещество	219,24 °C
Уксусная кислота	Бежевое твердое вещество	229,06 °C
Бензойная кислота	Бежевое твердое вещество	229,16 °C
Пропионовая кислота	Бежевое твердое вещество	228,77 °C
HBr	Бежевое твердое вещество	225,25 °C
HCl	Грязновато-белое твердое вещество	241,25 °C
H_2SO4	Грязновато-белое твердое вещество	285,95 °C

[0679] Термограмма ДСК для соли малеиновой кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 3**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 224 °C. На ДСК наблюдали небольшое эндотермическое событие с началом при около 208 °C.

[0680] Термограмма ДСК для соли уксусной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 4**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 227 °C.

[0681] Термограмма ДСК для соли D-яблочной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 5**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 211 °C.

[0682] Термограмма ДСК для соли бензойной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 6**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 228 °C.

[0683] Термограмма ДСК для соли L-винной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 7**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 216 °C.

[0684] Термограмма ДСК для соли лимонной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 8**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 190 °C.

[0685] Термограмма ДСК для соли пропионовой кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 9**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 226 °C. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 148 °C.

[0686] Термограмма ДСК для соли D-винной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 10**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 210 °C. На ДСК наблюдали небольшое эндотермическое событие с началом при около 159 °C.

[0687] Термограмма ДСК для соли L-яблочной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 11**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 211 °C.

[0688] Термограмма ДСК для соли серной кислоты, идентифицированной во время первоначального отбора солей, представлена на **Фиг. 12**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 277 °C. На ДСК наблюдали небольшое эндотермическое событие с началом при около 35 °C.

[0689] C. Увеличение масштаба получения и оптимизация выбранных солей

[0690] Масштабировали объем получения солей хлористоводородной кислоты (HCl) и бромистоводородной кислоты (HBr), полученных во время первичного отбора солей, как показано в Таблице 16, для дальнейшего анализа.

[0691] Таблица 16. Увеличение масштаба получения солей HCl и HBr

Масштаб (г)	Кислота (экв.)	Объем ДМА	Макс. температура (°C)	Объем антирастворителя (МТБЭ)	Время созревания	Выделенное твердое вещество
0,2 г	36% HCl (1,1)	75	28 °C	125	В течение ночи при перемешивании	152 мг, выход 71%. Найдено 6,2% Cl- (ожидаемое значение 6,5%)
0,2 г	48% HBr (1,1)	50	40 °C	150	В течение ночи без перемешивания	215 мг, выход 86%. Найдено 12% Br- (ожидаемое значение 13,5%)

[0692] Термограмма ДСК для соли хлористоводородной кислоты, полученной в масштабе ~200 мг, представлена на **Фиг. 13**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 233 °C.

[0693] Термограмма ДСК для соли бромистоводородной кислоты, полученной в масштабе ~200 мг, представлена на **Фиг. 14**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 195 °C.

[0694] Изучали альтернативные условия образования соли HCl. Например, уменьшали объем ДМА до 50 объемов, и нагревали реакционную смесь до 40 °C, как показано в **Таблице 17** (строка 1). При этой температуре добавляли HCl; затем полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Термограмма ДСК соли с хлористоводородной кислотой, полученной таким способом, представлена на **Фиг. 15A**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 230 °C.

[0695] Также получали HCl соль с использованием смешанной системы растворителей 1:1 ДХМ/EtOH в 50 об. при 30 °C. Термограмма ДСК соли с хлористоводородной кислотой, полученной таким способом, представлена на **Фиг. 15B**. На ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 224 °C.

[0696] Таблица 17. Альтернативные условия для получения соли HCl

Масштаб (г)	Кислота (экв.)	Объем ДМА	Макс. температура (°C)	Объем антирастворителя (МТБЭ/об.)	Время созревания	Выделенное твердое вещество
0,2 г	36% HCl (1,1)	75	28 °C	125	В течение ночи при перемешивании	152 мг, выход 71%. Найдено 6,2% Cl- (ожидаемое значение 6,5%)
0,2 г	48% HBr (1,1)	50	40 °C	150	В течение ночи без перемешивания	215 мг, выход 86%. Найдено 12% Br- (ожидаемое значение 13,5%)

[0697] Четыре соли (соли с HCl, HBr, L- и D-яблочной кислотой) и свободное основание соединения формулы I получали в масштабе 2 г (**Таблица 18**). Четыре соли анализировали и описывали с помощью МПС, ДСК, ТГА, ДСП, РПД, Фурье-ИК и ^{1}H ЯМР (**Фиг. 16A-16F**, **17A-17D** и **18A-18H**).

[0698] Таблица 18. Увеличение масштаба получения солей HCl, HBr, L-яблочной и D-яблочной кислот

Масштаб (г)	Растворитель (об.)	Кислота (экв.)	Время (ч.)	Темп.	Температура плавления (ДСК)	Фактический выход (%)	Примечания
2,0	ДМА (50)	HCl (1,1)	3 ч.	от 40 °C до комн. т-ры	240,61 °C	1,88 г (87,8%)	HCl добавляли при 40 °C. Фильтровали. Белое твердое вещество.

2,0	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	HCl (1,1)	20 ч.	25 °C	237,99 °C	1,93 г (90,1%)	Анализ хлора показал 1 экв. HCl
2,0	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	HBr (1,1)	20 ч.	25 °C	237,91 °C	2,26 г (97,4%)	Анализ брома показал 1 экв. HBr
2,0	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	L-Яблочная кислота (0,97)	20 ч.	25 °C	208,31 °C	1,64 г 66,8%	
2,0	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	D-Яблочная кислота (0,97)	20 ч.	25 °C	208,25 °C	1,60 г 65,2%	
2,2	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	L-Яблочная кислота (0,97)	20 ч.	25 °C	Н/Д	2,11 г 75,9%	
2,5	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	D-Яблочная кислота (0,97)	20 ч.	25 °C	Н/Д	2,41 г 76,2%	

[0699] Анализ хлора и брома подтвердил образование соответствующих моно-HX солей. Соли L- и D-яблочной кислоты получали с выходом 75-78%; соль HCl получали с выходом 90%.

[0700] Для HCl соли (ДМА) на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 233 °C (**Фиг. 16A**); на ДСК наблюдали небольшое экзотермическое событие с

началом при около 253 °C. Для соли HCl (EtOH/ДХМ) на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 223°C; на ДСК наблюдали небольшое эндотермическое событие с началом при около 71 °C (**Фиг. 16D**). Изотермический (25 °C) анализ ДСП показал, что соль HCl (ДМА) является гигроскопической (**Фиг. 16B**). При относительной влажности 80% наблюдали увеличение массы на около 5%. Наблюдали определенный гистерезис. При извлечении из камеры образец соли HCl оставался сыпучим порошком; не наблюдали расплывания за счет поглощения влаги из воздуха. Анализ ТГА соли HCl (ДМА) показал потерю массы 7,4% от начала нагревания до около 255 °C (**Фиг. 16C**). Анализ ТГА соли HCl (EtOH/ДХМ, смешанная система растворителей) показал потерю массы 8,2% от начала нагревания до около 255 °C (**Фиг. 16D**). Наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции соли HCl (полученной в ДМА, из разных партий, до/после ДСП) и соли HCl (EtOH/ДХМ) представлено на **Фиг. 16E.** ^{1}H ЯМР спектр соли HCl (полученной в EtOH/ДХМ) в ДМСО-*d6* представлен на **Фиг. 16F**.

[0701] Для соли HBr на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 215 °C; на ДСК наблюдали небольшое эндотермическое событие с началом при около 34 °C (**Фиг. 17A**). Анализ ТГА соли HBr показал потерю массы около 10,3% от начала нагревания до около 255 °C (**Фиг. 17A**). Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции HBr соли представлена на **Фиг. 17B.** Фурье-ИК спектр HBr соли представлен на **Фиг. 17C**. ^{1}H ЯМР спектр HBr соли в ДМСО-*d6* представлен на **Фиг. 17D**.

[0702] Для соли L-яблочной кислоты на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 205 °C (**Фиг. 18A**). Для соли D-яблочной кислоты на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 206 °C (**Фиг. 18B**). Анализ ТГА соли L-яблочной кислоты показал потерю массы около 17,7% от начала нагревания до около 253 °C (**Фиг. 18A**). Анализ ТГА соли D-яблочной кислоты показал потерю массы около 18,4% от начала нагревания до около 250 °C (**Фиг. 18B**). Изотермический (25 °C) анализ ДСП показал, что обе соли с L-яблочной и D-яблочной кислотой являются гигроскопичными (**Фиг. 18C** и **18D**). При ОВ 80% наблюдали увеличение массы на около 2,8%. Наблюдали определенный гистерезис. При извлечении из камеры образцы солей с L-яблочной и D-яблочной кислотой оставались сыпучим порошком; не наблюдали расплывания за счет поглощения влаги из воздуха. Наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции солей L- и D-яблочной кислот представлено на **Фиг. 18E**. Наложение спектров Фурье-ИК солей L- и D-яблочной кислот представлено на **Фиг. 18F**. ^{1}H ЯМР спектры солей L- и D-яблочной кислот в ДМСО-d^6 представлены на **Фиг. 18G-18H**, соответственно.

[0703] Две партии соли L-яблочной кислоты проверяли в анализах ДСК, ТГА и РПД. Для соли L-яблочной кислоты (партия A) на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 210 °C (**Фиг. 18I**). Анализ ТГА соли L-яблочной кислоты (партия A) показал потерю массы около 18,0% от начала нагревания до около 250 °C (**Фиг. 18J**). Для соли L-яблочной кислоты (партия B) на ДСК наблюдали эндотермическое событие с началом при около 217 °C (**Фиг. 18K**). Анализ ТГА соли L-яблочной кислоты (партия B) показал потерю массы около 17,7% от начала нагревания до около 250 °C (**Фиг. 18L**). Наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции солей L-яблочной кислоты (партии A и B) и свободного основания соединения Формулы I представлено на **Фиг. 18M**.

[0704] Изучали растворимость солей HCl, HBr, L-яблочной кислоты и D-яблочной кислоты соединения Формулы I в различных системах растворителей.

[0705] Испытание растворимости соли HCl проводили следующим образом. Около 10-20 мг соли HCl перемешивали в 1 мл растворителя. В каждой системе растворителей через два часа наблюдали некоторое количество твердого вещества. Затем образцы нагревали до 65 °C в течение 3 часов, после чего записывали внешний вид. Затем полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры в течение ночи. Результаты испытания растворимости представлены в **Таблице 19**.

[0706] Таблица 19. Растворимость соли HCl

Растворитель	**Внешний вид при 25 °C через 2 часа**	**Растворяется ли твердое вещество при 65 °C?**	**Растворимость при 25 °C (мг/мл)**
Вода	Твердые частицы	Нет	0,24
MeOH	Твердые частицы	Нет	0,58
EtOH	Твердые частицы	Нет	0,12
IPA	Твердые частицы	Нет	0
EtOAc	Твердые частицы	Нет	0
iPAc	Твердые частицы	Нет	0
ТГФ	Твердые частицы	Нет	0
ACN	Твердые частицы	Нет	0
Толуол	Твердые частицы	Нет	0
ДХМ	Твердые частицы	Н/Д	0,10
Ацетон	Твердые частицы	Н/Д	0
МЭК	Твердые частицы	Нет	0
МТБЭ	Твердые частицы	Нет	0
2-метил-ТГФ	Твердые частицы	Нет	0
ДХЭ	Твердые частицы	Нет	0
ДМСО	Твердые частицы	Близко к 18,7 мг/мл	5,94
0,1 М HCl	Твердые частицы	Не изучали	2,18

[0707] Обнаружено, что HCl соль нерастворима в IPA, EtOAc, iPAc, ТГФ, ACN, толуоле, ацетоне, МЭК, МТБЭ, 2-метил-ТГФ и ДХЭ. Наблюдали растворимость <1 мг/мл в воде, MeOH, EtOH и ДХМ. Наблюдали растворимость около 6 мг/мл в ДМСО.

[0708] Испытание растворимости соли HBr проводили следующим образом. Около 10-20 мг соли HBr перемешивали в 1 мл растворителя. В каждой системе растворителей через два часа наблюдали некоторое количество твердого вещества. Затем образцы нагревали до 65 °C в течение 3 часов, после чего записывали внешний вид. Затем полученную смесь оставляли остывать до комнатной температуры в течение ночи. Результаты испытания растворимости представлены в **Таблице 20**.

[0709] Таблица 20. Растворимость соли HBr

Растворитель	Внешний вид при 25 °C через 2 часа	Растворяется ли твердое вещество при 65 °C?	Растворимость при 25 °C (мг/мл)
вода	Твердые частицы	Нет	0
MeOH	Твердые частицы	Нет	0
EtOH	Твердые частицы	Нет	0
IPA	Твердые частицы	Нет	0
EtOAc	Твердые частицы	Нет	0
iPAc	Твердые частицы	Нет	0
ТГФ	Твердые частицы	Нет	0
ACN	Твердые частицы	Нет	0
ДХМ	Твердые частицы	Нет	0
Ацетон	Твердые частицы	Нет	0
МЭК	Твердые частицы	Нет	0
МТБЭ	Твердые частицы	Нет	0
2-метил-ТГФ	Твердые частицы	Нет	0
ДХЭ	Твердые частицы	Нет	0
ДМСО	Твердые частицы	Нет	1,95

[0710] Соль HBr демонстрировала низкую растворимость в изученных системах растворителей; твердое вещество не растворялось при нагревании до 65 °C. Наблюдали растворимость 1,95 мг/мл в ДМСО.

[0711] Испытание растворимости соли L-яблочной кислоты проводили следующим образом. Около 10-20 мг соли L-яблочной кислоты перемешивали в 1 мл растворителя при комнатной температуре в течение ночи. Результаты испытания растворимости представлены в **Таблице 21**.

[0712] Таблица 21. Растворимость соли L-яблочной кислоты

Растворитель	Партия 1: Растворимость при 25 °C (мг/мл)	Партия 2: Растворимость при 25 °C (мг/мл)
вода	0,26	0,23
MeOH	0,52	0,58
EtOH	0,16	0,15
IPA	0	0
EtOAc	0,20	1,58
iPAc	0	0,33
ТГФ	2,53	5,42
ACN	0,28	0,85
Толуол	0,29	0,62
ДХМ	0,24	5,50
Ацетон	0,61	1,57
МЭК	0,51	2,31
МТБЭ	0	0
2-метил-ТГФ	0,61	1,21
ДХЭ	0,13	4,97
ДМСО	14,2	15,4
0,1 М HCl	2,30	Не изучали

[0713] Испытание растворимости проводили для двух партий соли L-яблочной кислоты. Наблюдали определенную вариабельность растворимости между партиями. Наблюдали растворимость 14-15 мг/мл в ДМСО.

[0714] Второе испытание растворимости для определения растворимости соли L-яблочной кислоты при повышенных температурах проводили следующим образом. Около 10-20 мг L-малатной соли перемешивали в 1 мл растворителя при комнатной температуре в течение 30 минут. Образцы нагревали до 60 °C в течение 3,0 часа; записывали растворимость. Затем образцы нагревали до 70 °C около 3,0 часа; записывали растворимость. Результаты второго испытания растворимости представлены в **Таблице 22**.

[0715] Таблица 22. Растворимость соли L-яблочной кислоты при повышенных температурах

Растворитель	Растворяется ли твердое	Растворяется ли твердое

	вещество при 60 °C?	**вещество при 70 °C?**
вода	Нет	Нет
MeOH	Нет	Н/Д
EtOH	Нет	Нет
IPA	Нет	Нет
EtOAc	Нет	Нет
iPAc	Нет	Нет
ТГФ	при 65 °C почти 12,3 мг/мл	Н/Д
ACN	Нет	Нет
Толуол	Нет	Нет
ДХМ	Н/Д	Н/Д
Ацетон	Нет	Н/Д
МЭК	Нет	Нет
МТБЭ	Нет	Нет
2-метил-ТГФ	Нет	Нет
ДХЭ	Нет	Нет
ДМСО	Да (>36 мг/мл)	Да (>56 мг/мл)
0,1 М HCl	Да (>13,4 мг/мл)	Н/Д

[0716] Испытание растворимости соли D-яблочной кислоты проводили следующим образом. Около 10-20 мг соли D-яблочной кислоты перемешивали в 1 мл растворителя в течение ночи. Для испытания растворимости при повышенных температурах около 10-20 мг соли D-яблочной кислоты перемешивали в 1 мл растворителя при комнатной температуре в течение 30 минут. Образцы нагревали до 60 °C в течение 3,0 часа; записывали растворимость. Затем образцы нагревали до 70 °C около 3,0 часа; записывали растворимость. Результаты испытания растворимости представлены в **Таблице 23**.

[0717] Таблица 23. Растворимость D-малатной соли

Растворитель	Растворимость при 25 °C (мг/мл)	Растворяется ли твердое вещество при 60 °C?	Растворяется ли твердое вещество при 70 °C?
вода	0,35	Нет	Нет
MeOH	0,49	Нет	Н/Д
EtOH	0,14	Нет	Нет
IPA	0	Нет	Нет
EtOAc	0,21	Нет	Нет
iPAc	0,12	Нет	Нет
ТГФ	2,65	При 65 °C ~10 мг/мл	Н/Д
ACN	0,23	Нет	Нет
Толуол	0	Нет	Нет
ДХМ	0,17	Н/Д	Н/Д
Ацетон	0,65	Нет	Н/Д
МЭК	0,61	Нет	Нет
МТБЭ	0	Нет	Нет
2-метил-ТГФ	0,62	Нет	Нет
ДХЭ	0,14	Нет	Нет
ДМСО	16,7	Да (>40 мг/мл)	Да (>56 мг/мл)
0,1 М HCl	2,90	Да (>15 мг/мл)	Н/Д

[0718] Дополнительно увеличивали масштаб получения соли L-яблочной кислоты и соли HCl. Соль L-яблочной кислоты получали с выходом 77,7%, а соль HCl получали с выходом 91%. Затем условия получения соли L-яблочной кислоты оптимизировали для увеличения выхода, как показано в **Таблице 24**.

[0719] Таблица 24. Увеличение масштаба получения HCl соли и соли L-яблочной кислоты

Масштаб (г)	Растворитель (об.)	Кислота (экв.)	Время (ч.)	Темп.	Фактический выход (%)	Примечания
10	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	L-Яблочная кислота (0,97)	20 ч.	25 °C	9,83 г (77,7%)	
10	3,6:1 ДХМ/EtOH (46)	HCl (1,1)	20 ч.	25 °C	10,05 г (91,4%)	
2,0	~3,3:1 ДХМ/EtOH (31)	L-Яблочная кислота (0,97)	20 ч.	25 °C	2,01 г (79,4%)	Свободное основание растворяли при комн. т-ре в 30 об. 4:1 ДХМ/EtOH. L-яблочную кислоту добавляли в виде раствора в EtOH (1 об.).
1,5	~6:1 ДХМ/EtOH (26 об.)	L-Яблочная кислота (1,05)	20 ч.	25 °C	1,64 г (86,2%)	Свободное основание растворяли при комн. т-ре в 30 об. 4:1 ДХМ/EtOH. L-яблочную кислоту добавляли в виде раствора в EtOH (1 об.).
8,0	~6:1 ДХМ/EtOH (26 об.)	L-Яблочная кислота (1,05)	20 ч.	25 °C	8,70 г (86,0%)	Свободное основание растворяли при комн. т-ре в 25 об. 9:1 ДХМ/EtOH. L-яблочную кислоту добавляли в виде раствора в EtOH (1 об.).

8,0	~6:1 ДХМ/EtOH (26 об.)	L-Яблочная кислота (1,05)	20 ч.	25 °C	8,86 г (87,5%)	Свободное основание растворяли при комн. т-ре в 25 об. 9:1 ДХМ/EtOH. L-яблочную кислоту добавляли в виде раствора в EtOH (1 об.). Затем суспензию охлаждали до 0 °C в течение 1,5 часа, затем фильтровали.

[0720] Объем растворителя уменьшали до 30 объемов, используя соотношение 4:1 ДХМ/EtOH. Добавление L-яблочной кислоты (0,97 экв.) в 1 объеме EtOH увеличивало общий объем растворителя до 31 объема, и соотношение растворителей составляло около 3,3:1 ДХМ/EtOH. Указанные условия обеспечивали увеличение выхода L-яблочнокислой соли до 79,4%.

[0721] В системе растворителей ДХМ/EtOH 9:1 уменьшали объем до 25 объемов. L-яблочную кислоту (1,05 экв.) растворяли в 1 объеме EtOH, в результате чего общее количество растворителя составляло 26 объемов, и конечное соотношение растворителей составляло около 6:1 ДХМ/EtOH. Указанные условия обеспечивали увеличение выхода L-яблочнокислой соли до 86,2%. Яблочнокислую соль получали с выходом 86% при масштабировании указанных условий до 8 грамм. Вторую реакцию в масштабе 8 грамм проводили в таких же условиях, но суспензию охлаждали до 0 °C в течение 1,5 часа перед фильтрованием. В такой реакции получали выход 87,5%.

[0722] D. Скрининг стабильности свободного основания и выбранных солей

[0723] Стабильность свободного основания Формулы I и соли HCL, соли L-яблочной кислоты и соли D-яблочной кислоты проверяли с помощью еженедельного ВЭЖХ анализа в течение 4 недель. Образцы хранили при 40 °C и ОВ 75%. Результаты испытания стабильности представлены в **Таблице 25**.

[0724] Таблица 25. Стабильность свободного основания, HCl соли, соли L-яблочной кислоты и соли D-яблочной кислоты соединения Формулы I

Образец	**T=0**	**T=1 неделя**	**T=2 недели**	**T=3 недели**	**T=4 недели**	**Абсолютное % изменение**
HCl соль	99,3%	99,3%	99,3%	99,3%	99,3%	0,0%
Свободное основание I	97,3%	97,3%	97,1%	97,1%	96,9%	0,4%
Соль L-	97,8%	97,7%	97,4%	97,4%	97,3%	0,5%

яблочной кислоты						
Соль D-яблочной кислоты	97,7%	97,6%	97,4%	97,2%	97,1%	0,6%

[0725] ПРИМЕР 4: Отбор полиморфных солей для соединения Формулы II

[0726] А. Инструменты и методика проведения анализа

[0727] Инструменты и методы анализа, использованные для скрининга полиморфных форм, описанных ниже в Примерах 2 и 3, были следующими.

[0728] Рентгеновская порошковая дифракция (РПД)

[0729] Анализ РПД проводили на приборе Panalytical X'pert Pro, сканируая образцы от 3 до 35° 2θ. Вещество осторожно измельчали и загружали в многолуночный планшет с каптоновой или майларовой полимерной пленкой для удержания образца. Затем многолуночный планшет вставляли в дифрактометр Panalytical, работающий в режиме пропускания, и анализировали, используя следующие экспериментальные условия.

- Происхождение исходных данных: измерение РПД (*.XRDML)
- Ось сканирования: гонио
- Исходное положение [°2θ]: 3,0066
- Конечное положение [°2θ]: 34,9866
- Размер шага [°2θ]: 0,0130
- Время шага сканирования [с]: 18,8700
- Тип сканирования: непрерывный
- Режим PSD: сканирование
- Длина PSD [°2θ]: 3,35
- Расхождение [°2θ]: 0,0000
- Тип щели расходимости: неподвижная
- Размер щели расходимости [°]: 1,0000
- Температура измерения [°C]: 25,00

- Материал анода: Cu
- K-альфа1 [Å]: 1,54060
- K-альфа2 [Å]: 1,54443
- K-бета [Å]: 1,39225
- Отношение K-A2 / K-A1: 0,50000
- Настройки генератора: 40 мА, 40 кВ
- Радиус гониометра [мм]: 240,00
- Дист. фокус-диверг. щель [мм]: 91,00
- Монохроматор падающего пучка: Нет
- Вращение: Нет

[0730] Микроскопия в поляризованном свете (МПС)

[0731] Наличие кристалличности (двойного преломления) определяли с помощью поляризационного микроскопа Olympus BX50, оснащенного камерой Motic и программой видеозахвата изображения (Motic Images Plus 2.0). Все изображения записывали с помощью 20x объектива, если не указано иное.

[0732] Термогравиметрический анализ (ТГА)

[0733] Около 5 мг материала взвешивали в открытом алюминиевом тигле и загружали в совмещенный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (ТГ/ДТА) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10 °C/мин. от 20 °C до 300 °C, и в течение этого времени записывали изменение массы образца, а также любые дифференциальные термические события (ДТА). В качестве продувочного газа использовали азот со скоростью потока 300 $см^3$/мин.

[0734] Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[0735] Около 5 мг вещества взвешивали в алюминиевом тигле для ДСК и негерметично закрывали алюминиевой крышкой с пробитым отверстием. Затем тигель с образцом помещали в прибор Seiko DSC6200 (оснащенный охлаждающим устройством), охлаждали и выдерживали при 20 °C. После достижения стабильного ответа теплового потока образец и контрольный образец нагревали со скоростью сканирования 10 °C/мин. и считывали ответный тепловой поток.

[0736] Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

[0737] Эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker AVIIIHD, оснащенном криозондом DCH, работающем при 500,12 МГц для протонов. Эксперименты проводили в

дейтерированных растворителях, и каждый образец получали в концентрации около 10 мМ.

[0738] Динамическая сорбция паров (ДСП)

[0739] Около 10 мг образца помещали на сетчатую чашу весов для определения сорбции паров и устанавливали на весы для определения динамической сорбции паров DVS-1 производства компании Surface Measurement Systems. Образец подвергали изменению профиля условий от 40-90% относительной влажности (ОВ) с приращениями по 10%, выдерживая образец на каждой стадии до достижения стабильной массы (завершение стадии на 99,5%). После завершения цикла сорбции образец сушили с использованием той же процедуры до 0% ОВ, а затем проводили второй цикл сорбции до 40% ОВ. Изменение массы во время циклов сорбции/десорбции наносили на график, определяя гигроскопическую природу образца. Затем на оставшемся твердом веществе проводили анализ РПД.

[0740] Гравиметрическая сорбция паров (ГСП)

[0741] Около 10-20 мг образца помещали на сетчатую чашу весов для определения сорбции паров и устанавливали на весы сорбционного анализатора влаги IGASorp производства компании Hiden Analytical. Образец подвергали линейному изменению профиля от 40-90% ОВ с приращениями по 10%, выдерживая образец на каждой стадии до достижения стабильной массы (завершение стадии на 98%). После завершения цикла сорбции образец сушили с использованием той же процедуры до 0% ОВ, и, наконец, возвращали к исходному состоянию 40% ОВ. Изменение массы во время циклов сорбции/десорбции наносили на график, определяя гигроскопическую природу образца.

[0742] Высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым обнаружением (ВЭЖХ-УФ)

- Прибор: ВЭЖХ с УФ детектором.
- Колонка: ACE Excel 3 Super C18, колонка 75 мм × 4,6 мм
- Температура колонки: 40 °C
- Температура автоматического пробоотборника: 25 °C
- Длина волны УФ: 235 нм
- Объем ввода пробы: 5,0 пределов количественного обнаружения (QL)
- Скорость потока: 1,0 мл/мин.
- Подвижная фаза A: 0,1% ТФК в воде
- Подвижная фаза B: 0,1% ТФК в ацетонитриле

- Программа градиента:

Время (минуты)	Растворитель B (%)
0,00	10
15,00	90
15,10	10
20,00	10

[0743] Обнаружение заряженного аэрозоля (CAD)

- Прибор: ВЭЖХ с обнаружением заряженного аэрозоля
- Колонка: Thermo Acclaim P2 50 x 2,1 мм, 3,0 QL
- Температура: 30 °C
- Температура автоматического пробоотборника: комнатная
- Объем ввода пробы: 10 QL
- Скорость потока: 0,5 мл/мин.
- Подвижная фаза A: деионизированная вода
- Подвижная фаза B: 10 мМ аммоний-формиатный буфер с pH 3,65
- Программа градиента:

Время (минуты)	Растворитель B (%)
0,00	35
2	35
12	65
15,3	65
18,6	40
19,3	35
23	35

[0744] B. Первоначальная характеристика

[0745] Соединение Формулы II, полученное так, как описано выше в Примере 2, анализировали с помощью РПД, ТГ/ДТА, ДСК, ДСП, МПС, ^{1}H ЯМР и ВЭЖХ и идентифицировали как Форму 1. Материал имел высокую степень кристалличности, по данным РПД (Фиг. 62A). Анализ МПС показал агломераты небольших иглоподобных кристаллов. На кривой ТГ/ДТА (Фиг. 62C) наблюдали небольшую эндотерму с началом около 189 °C, затем резкую эндотерму с началом около 199 °C, связанную с переходом плавления. За этим событием следовало термическое разложение. Первоначальная эндотерма, возможно, связана с переходом между твердыми фазами, с последующим плавлением более стабильной твердой формы. По данным ДСК наблюдали небольшую эндотерму с началом около 184 °C, с последующей резкой эндотермой, начало которой наблюдали при около 199 °C (Фиг. 62B). Вещество было умеренно гигроскопичным, по данным ДСП (Фиг. 62D и 62E) с увеличением массы около 3,6% при ОВ 90%. После ДСП не наблюдали никаких изменений данной формы. Чистота материала, по данным ВЭЖХ, составила 99,2%. ^{1}H ЯМР в d_6-ДМСО показала следовое количество ДХМ (0,04 экв.) и MeOH (0,06 экв.) в материале (Фиг. 62F).

[0746] C. Первичный отбор солей

[0747] Первичный отбор солей проводили для соединения Формулы II, используя кислотные противоионы и системы растворителей, представленные ниже в Таблицах 26 и 27.

[0748] Таблица 26. Проверенные кислоты

Хлористоводородная кислота	Серная кислота	1,2-Этандисульфокислота
Метансульфоновая кислота	Нафталин-2-сульфоновая кислота	Бензолсульфоновая кислота
2-Гидроксиэтансульфоновая кислота	L-Аспарагиновая кислота	Малеиновая кислота
Этансульфоновая кислота	L-Глутаминовая кислота	L-Винная кислота
Лимонная кислота	D-Глюкуроновая кислота	L-Яблочная кислота
D-Глюконовая кислота	L-Молочная кислота	L-Аскорбиновая кислота
Янтарная кислота	Щавелевая кислота	Фосфорная кислота
п-Толуолсульфоновая кислота	Фумаровая кислота	Гиппуровая кислота
Бензойная кислота		

[0749] Таблица 27. Системы растворителей

Система растворителей
ТГФ/вода (1%)
1,4-Диоксан/вода (10%)
MeCN/вода (20%)
Ацетон/вода (10%)
IPA/вода (10%)
EtOH/вода (10%)

[0750] Скрининг солей проводили следующим образом. Базовый водный раствор кислоты добавляли к примерно 30 мг соединения Формулы II в каждой из систем растворителей, указанных выше в Таблице 27. Если базовые растворы нельзя было получить, то кислоту в неразбавленном виде добавляли к раствору соединения Формулы II. Массы и объемы кислот, использованных для получения базовых растворов, представлены ниже в Таблице 28.

[0751] Таблица 28. Исходные растворы противоионов для первичного скрининга солей

Кислота	Базовый раствор кислоты		Известный подходящий растворитель	Количество добавленной кислоты на одну пробирку/лунку	Прочее
	Количество кислоты	Объем растворителя (мл)			
Хлористоводородная кислота	83,5 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
Серная кислота	56,1 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
1,2-Этандисульфокислота	234,2 мг	1	EtOH	57,1 мкл	добавляли 1 экв. HCl
п-Толуолсульфоновая кислота	190,2 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Метансульфоновая кислота	64,9 мкл	1	Вода	57,1 мкл	

Нафталин-2-сульфоновая кислота	255,8 мг	1	EtOH	57,1 мкл	добавляли 1 экв. HCl
Бензолсульфоновая кислота	168,3 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Щавелевая кислота	90,0 мг	1	Вода	57,1 мкл	
2-Гидроксиэтансульфоновая кислота	148,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	добавляли 1 экв. HCl
L-Аспарагиновая кислота	Н/Д	Н/Д	Н/Д	7,7 мг	Добавляли неразбавленную
Малеиновая кислота	116,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Фосфорная кислота	98,0 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Этансульфоновая кислота	81,6	1	Вода	57,1 мкл	
L-Глутаминовая кислота	Н/Д	Н/Д	Н/Д	8,5 мг	Добавляли неразбавленную
L-Винная кислота	150,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Фумаровая кислота	Н/Д	Н/Д	Н/Д	6,5 мг	Добавляли неразбавленную
Лимонная кислота	192,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
D-Глюкуроновая кислота	194,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
L-Яблочная кислота	134,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Гиппуровая кислота	Н/Д	Н/Д	Н/Д	10,3 мг	Добавляли неразбавленную
D-Глюконовая кислота	319,0 мкл	1	Вода	57,1 мкл	

L-Молочная кислота	76,0 мкл	1	Вода	57,1 мкл	
L-Аскорбиновая кислота	176,1 мг	1	Вода	57,1 мкл	
Бензойная кислота	122,1 мг	1	IPA	57,1 мкл	
Янтарная кислота	118,1 мг	1	MeOH	57,1 мкл	

[0752] Затем образцы подвергали периодическому изменению температуры от комнатной (комн. т-ры) до 40 °C в 4-часовых циклах в течение 24 часов. Каждую смесь фильтровали и анализировали выделенные твердые вещества (влажные) с помощью РПД для определения кристалличности и формы. Образцы, в которых не наблюдали твердое вещество, **хранили** без крышки для испарения растворителя. Остальные образцы ставили в печь при 40 °C и ОВ 75% на ночь. Затем повторно анализировали образцы с помощью РПД для определения изменений формы или кристалличности. Наблюдения и результаты, включая различные формы дифрактограмм, наблюдаемых во время скрининга, представлены ниже в Таблицах 29-53 и на Фигурах с 24A-24B по 47A-47B.

[0753] Таблица 29. Наблюдения для хлористоводородной кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество	Бледно-оранжевое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Бледно-желтое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2
РПД после испытания стабильности	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2	Форма 2

[0754] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для хлористоводородной кислоты представлены на Фиг. 24A и 24B, соответственно.

[0755] **Таблица 30. Наблюдения для серной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое смолистое вещество	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество в желтом растворе	Бледно-желтый раствор
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 3	Без твердого вещества
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 5	Без твердого вещества

[0756] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для серной кислоты представлены на Фиг. 25A и 25B, соответственно.

[0757] **Таблица 31. Наблюдения для 1,2-этандисульфоновой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Бледно-желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтый раствор
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества

[0758] Таблица 32. Наблюдения для п-толуолсульфоновой кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе
РПД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 4	Аморфный	Аморфный
РПД после испытания стабильности	Форма 4	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 4	Форма 4	Аморфный

[0759] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для п-толуолсульфоновой кислоты представлены на Фиг. 26A и 26B, соответственно.

[0760] Таблица 33. Наблюдения для метансульфоновой кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтый раствор	Желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Аморфный	Форма 2	Аморфный
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Аморфный	Форма 2	Аморфный

[0761] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для метансульфоновой кислоты представлены на Фиг. 27A и 27B, соответственно.

[0762] Таблица 34. Наблюдения для нафталин-2-сульфоновой кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе
РПД после циклического изменения температуры	Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2
РПД после испытания стабильности	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2/ Форма 5	Форма 2

[0763] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для нафталин-2-сульфоновой кислоты представлены на Фиг. 28A и 28B, соответственно.

[0764] Таблица 35. Наблюдения для бензолсульфоновой кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 2	Форма 2
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 2	Форма 2

[0765] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для бензолсульфоновой кислоты представлены на Фиг. 29A и 29B, соответственно.

[0766] **Таблица 36. Наблюдения для щавелевой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Бледно-желтое твердое вещество	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Форма 6	Без твердого вещества	Аморфный	Аморфный	Аморфный
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Форма 6	Без твердого вещества	Форма 2/ Форма 6	Форма 6	Форма 6

[0767] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для щавелевой кислоты представлены на Фиг. 30A и 30B, соответственно.

[0768] Таблица 37. Наблюдения для 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 1 (свободное основание) / Форма 2	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 2/ Форма 7	Форма 7
РПД после испытания стабильности	Форма 1 (свободное основание) / Форма 2	Форма 7	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8	Форма 2/ Форма 7	Форма 7

[0769] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты представлены на Фиг. 31A и 31B, соответственно.

[0770] **Таблица 38. Наблюдения для L-аспарагиновой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8
РПД после испытания стабильности	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 8	Форма 14	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8

[0771] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для L-аспарагиновой кислоты представлены на Фиг. 32A и 32B, соответственно.

[0772] **Таблица 39. Наблюдения для малеиновой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бесцветный раствор	Бесцветный раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Аморфный	Аморфный	Аморфный
РПД после испытания стабильности	Форма 15	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Аморфный	Аморфный	Аморфный

[0773] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для малеиновой кислоты представлены на Фиг. 33A и 33B, соответственно.

[0774] **Таблица 40. Наблюдения для фосфорной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое смолистое вещество	Желтый раствор	Бледно-желтое смолистое вещество	Бледно-желтое смолистое вещество	Белое твердое вещество	Желтое смолистое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Аморфный	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 9	Форма 10	Слабая дифракция
РПД после испытания стабильности	Форма 10	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 9/ Форма 10	Форма 10	Форма 10

[0775] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для фосфорной кислоты представлены на Фиг. 34A и 34B, соответственно.

[0776] **Таблица 41. Наблюдения для этансульфоновой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Желтое смолистое вещество	Бледно-желтое смолистое вещество	Бледно-желтое смолистое вещество	Белое твердое вещество	Желтый раствор
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Аморфный	Без твердого вещества
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Аморфный	Без твердого вещества

[0777] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для этансульфоновой кислоты представлены на Фиг. 35A и 35B, соответственно.

[0778] **Таблица 42. Наблюдения для L-глутаминовой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание) / Форма 2	Форма 1 (свободное основание) / Форма 2
РПД после испытания стабильности	Форма 8	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание) / Форма 2	Форма 1 (свободное основание)

[0779] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для L-глутаминовой кислоты представлены на Фиг. 36A и 36B, соответственно.

[0780] **Таблица 43. Наблюдения для L-винной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Слабая дифракция	Без твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 11	Слабая дифракция
РПД после испытания стабильности	Слабая дифракция	Слабая дифракция	Без твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 11	Слабая дифракция

[0781] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для L-винной кислоты представлены на Фиг. 37A и 37B, соответственно.

[0782] **Таблица 44. Наблюдения для фумаровой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Бледно-желтое твердое вещество	Белое твердое вещество	Бесцветный раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 12	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 8	Форма 8
РПД после испытания стабильности	Форма 12	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 8	Форма 8

[0783] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для фумаровой кислоты представлены на Фиг. 38A и 38B, соответственно.

[0784] **Таблица 45. Наблюдения для лимонной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бледно-желтый раствор	Бесцветный раствор	Бледно-желтое смолистое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Слабая дифракция	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 1 (свободное основание)	Без твердого вещества
РПД после испытания стабильности	Слабая дифракция	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Слабая дифракция	Форма 1 (свободное основание)	Без твердого вещества

[0785] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для лимонной кислоты представлены на Фиг. 39A и 39B, соответственно.

[0786] **Таблица 46. Наблюдения для D-глюкуроновой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Бледно-желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Бесцветный раствор
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Без твердого вещества	Форма 8	Форма 8
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Без твердого вещества	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)

[0787] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для D-глюкуроновой кислоты представлены на Фиг. 40A и 40B, соответственно.

[0788] **Таблица 47. Наблюдения для L-яблочной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Бледно-желтый раствор	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Аморфный	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8
РПД после испытания стабильности	Аморфный	Без твердого вещества	Без твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)

[0789] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для L-яблочной кислоты представлены на Фиг. 41A и 41B, соответственно.

[0790] **Таблица 48. Наблюдения для гиппуровой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8
РПД после испытания стабильности	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8

[0791] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для гиппуровой кислоты представлены на Фиг. 42A и 42B, соответственно.

[0792] **Таблица 49. Наблюдения для D-глюконовой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 13	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8
РПД после испытания стабильности	Форма 13	Форма 7	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8

[0793] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для D-глюконовой кислоты редставлены на Фиг. 43A и 43B, соответственно.

[0794] **Таблица 50. Наблюдения для L-молочной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Бледно-желтое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 13	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8
РПД после испытания стабильности	Форма 13	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание) / Форма 8

[0795] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для L-молочной кислоты представлены на Фиг. 44A и 44B, соответственно.

[0796] **Таблица 51. Наблюдения для L-аскорбиновой кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Желтый раствор	Белое твердое вещество в желтом растворе	Оранжевое твердое вещество	Оранжевое твердое вещество	Желтое твердое вещество	Желтое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Без твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8
РПД после испытания стабильности	Без твердого вещества	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 2	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 2	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8

[0797] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для L-аскорбиновой кислоты представлены на Фиг. 45A и 45B, соответственно.

[0798] **Таблица 52. Наблюдения для бензойной кислоты и результаты РПД**

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия

После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 8
РПД после испытания стабильности	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8

[0799] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для бензойной кислоты представлены на Фиг. 46A и 46B, соответственно.

[0800] Таблица 53. Наблюдения для янтарной кислоты и результаты РПД

Растворитель	**ТГФ/ вода (1%)**	**Диоксан/ вода (10%)**	**MeCN/ вода (20%)**	**Ацетон/ вода (10%)**	**IPA/ вода (10%)**	**EtOH/ вода (10%)**
До циклического изменения температуры	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия	Суспензия
После циклического изменения температуры	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество в желтом растворе	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество	Белое твердое вещество
РПД после циклического изменения температуры	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Слабая дифракция
РПД после испытания стабильности	Форма 1 (свободное основание)/ Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 8	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)	Форма 1 (свободное основание)

[0801] Дифрактограммы после циклического изменения температуры и после испытания стабильности для янтарной кислоты представлены на Фиг. 47A и 47B, соответственно.

[0802] На основании результатов РПД первичного отбора солей, идентифицировали первичные подходящие соли, представленные ниже в **Таблице 54**.

[0803] Таблица 54. Первичные подходящие соли, по данным РПД

1	Сульфат, полученный в смеси IPA/вода (10%)
2	Тозилат, полученный в смеси ацетон/вода (10%)
3	Нафталин-2-сульфонат, полученный в смеси ТГФ/вода (10%)
4	Оксалат, полученный в смеси 1,4-диоксан/вода (10%)
5	Оксалат, полученный выпариванием из смеси ТГФ/вода
6	Фосфат, полученный в смеси ацетон/вода (10%)
7	Фосфат, полученный в смеси IPA/вода (10%)
8	Тартрат, полученный в смеси IPA/вода (10%)
9	Фумарат, полученный в смеси ТГФ/вода

[0804] Каждую соль термически анализировали с помощью ТГ/ДТА для идентификации возможных солевых форм. Установлено, что восемь из девяти подходящих солей являются сольватами или гидратами. Получены следующие результаты.

- Сульфат (IPA/вода (10%)): наблюдали потерю массы от начала нагревания. Не наблюдали явных термических переходов. Наблюдали термическое разложение около 257 °C. Кривая ТГ/ДТА сульфатной соли представлена на Фиг. 48.

- Тозилат (ацетон/вода (10%)): наблюдали потерю массы около 6% от начала нагревания, с последующей второй потерей массой 3% вследствие потери растворителя. Наблюдали широкую эндотерму с началом около 28 °C, с последующей широкой экзотермой с началом около 158 °C. Наблюдали термическое разложение около 192 °C. Кривая ТГ/ДТА тозилатной соли представлена на Фиг. 49.
- Нафталин-2-сульфонат (ТГФ/вода (10%)): наблюдали потерю массы от начала нагревания. Не наблюдали явных термических переходов. Кривая ТГ/ДТА нафталин-2-сульфонатной соли представлена на Фиг. 50.
- Оксалат (1,4-диоксан/вода (10%)): наблюдали потерю массы около 0,6% от начала нагревания. Наблюдали широкую эндотерму с началом при 194 °C, с последующим термическим разложением. Кривая ТГ/ДТА оксалатной соли представлена на Фиг. 51.
- Оксалат (выпаривание из смеси ТГФ/вода): наблюдали широкую эндотерму с началом около 31 °C, с соответствующей потерей массы около

6,2%. Наблюдали широкую эндотерму с началом около 100 °C, с соответствующей потерей массы около 1,6%. Наблюдали термическое разложение около 150 °C. Анализ ДСК показал широкую эндотерму с началом около 27 °C. Кривая ТГ/ДТА оксалатной соли представлена на Фиг. 52.

- Фосфат (ацетон/вода (10%)): наблюдали потерю массы около 3% от начала нагревания. Кривая ТГ/ДТА фосфатной соли представлена на Фиг. 53.
- Фосфат (IPA/вода (10%)): наблюдали потерю массы около 2,5% от начала нагревания. Наблюдали небольшую эндотерму с началом около 162 °C. Наблюдали термическое разложение после 200 °C. Кривая ТГ/ДТА фосфатной соли представлена на Фиг. 54.
- Тартрат (IPA/вода (10%)): наблюдали потерю массы около 3,7% от начала нагревания. Наблюдали небольшую эндотерму с началом около 173 °C, с последующим термическим разложением. Кривая ТГ/ДТА тартратной соли представлена на Фиг. 55.
- Фумарат (ТГФ/вода): наблюдали потерю массы 5,2% с началом при 128 °C, что соответствует небольшой эндотерме при той же температуре. Наблюдали вторую небольшую эндотерму с началом около 190 °C, с соответствующей потерей массы 2,2%. Наблюдали резкую эндотерму плавления с началом при 202 °C, связанную с плавлением Формы 2 (свободного основания). Кривая ТГ/ДТА фумаратной соли представлена на Фиг. 56.

[0805] D. Вторичный отбор солей

[0806] Фосфатную соль, полученную в смеси IPA/вода (10%) при первичном отборе солей, получали в большем масштабе и проводили дополнительную характеристику. Масштабированный способ описан ниже. 300 мг соединения Формулы II суспендировали в 3 мл смеси IPA/вода (10%) (10 мл/г), затем добавляли 1,0 экв. 1М исходного раствора фосфорной кислоты. Смесь встряхивали и подвергали циклическому изменению температуры с 4-часовыми приращениями при 40 °C в течение ночи. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали IPA.

[0807] Фосфатная соль, полученная в большем масштабе, была кристаллической, по данным РПД и МПС. Пики РПД фосфатной соли представлены ниже в Таблице 5 и на Фиг. 23A. Дифрактограмма дифракции соответствует данным, полученным во время первичного отбора. В термическом анализе установлена температура плавления около 167 °C (Фиг. 23C). Наблюдали потерю массы около 1,3% от начала нагревания. Наблюдали вторую потерю массы около 1,2% с началом около 167 °C. Вещество было очень гигроскопичным, по данным ГСП (Фиг. 23D и 23E), с увеличением массы около 14%, но без изменения формы или кристалличности, по данным анализа, проведенного после ГСП. На ^{1}H ЯМР спектре наблюдали широкий пик воды, что свидетельствует об образовании соли (Фиг. 23F). Чистота соли, по данным ВЭЖХ, составила 97,7%. Анализ диссоциации, активированной соударением (CAD), показал, что соль имеет соотношение 1,4:1, PO_4:свободное основание.

[0808]

[0809] **Таблица 55. Пики РПД фосфатной соли**

Положение [°2-тета]	ПШПВ слева [°2θ]	Площадь [имп.*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [имп.]	Отн. инт. [%]
3,61	0,10	151,75	24,51	1503,25	100,00
6,20	0,15	87,25	14,26	576,19	38,33
7,19	0,15	57,90	12,30	382,36	25,44
8,91	0,15	35,23	9,93	232,63	15,48
9,54	0,10	40,79	9,27	404,11	26,88
10,31	0,15	69,31	8,58	457,72	30,45
12,50	0,10	41,74	7,08	413,47	27,51
13,00	0,15	39,81	6,81	262,90	17,49
14,61	0,10	44,88	6,06	444,57	29,57
15,12	0,10	35,26	5,86	349,27	23,23
15,89	0,15	133,60	5,58	882,27	58,69
16,72	0,10	101,45	5,30	1004,92	66,85
17,84	0,10	92,25	4,97	913,84	60,79
18,22	0,10	108,09	4,87	1070,70	71,23
19,13	0,10	48,49	4,64	480,33	31,95
20,28	0,13	108,57	4,38	860,39	57,24
20,92	0,10	56,42	4,25	558,88	37,18
22,15	0,18	82,62	4,01	467,65	31,11
23,05	0,10	39,45	3,86	390,79	26,00
23,88	0,10	41,78	3,73	413,88	27,53
24,21	0,13	39,71	3,68	314,69	20,93
24,61	0,15	30,06	3,62	198,52	13,21

25,10	0,13	37,82	3,55	299,73	19,94
25,52	0,13	75,71	3,49	599,97	39,91
27,04	0,10	26,96	3,30	267,03	17,76
27,30	0,26	78,12	3,27	309,55	20,59
28,52	0,18	61,69	3,13	349,18	23,23
29,21	0,15	16,56	3,06	109,36	7,28
30,07	0,20	21,19	2,97	104,97	6,98
31,22	0,15	18,15	2,87	119,87	7,97
34,03	0,20	8,71	2,63	43,12	2,87

[0810] Порции фосфатной солевой формы взвешивали в 3 стеклянных пробирках для изучения стабильности соли. Каждую пробирку хранили в течение 7 дней при следующих условиях: 1) комнатная температура и освещение; 40 °C и 75% ОВ; или 3) 80 °C. Через 7 дней каждый образец анализировали с помощью РПД для определения кристалличности и формы. Материал был стабильным в стрессовых условиях без изменения формы или кристалличности, наблюдаемой после 7-дневного испытания стабильности при любых испытанных условиях. Вещество, которое хранили при комнатной температуре, имело чистоту 98,03%. Вещество, которое хранили при 40 °C/75% ОВ, имело чистоту 97,44%. Вещество, которое хранили при 80 °C, имело чистоту 64,96%. Идентифицировали одну основную примесь, наиболее вероятно продукт разложения.

[0811] Термодинамическую растворимость фосфатной соли изучали при pH 1, pH 4,5 и pH 6,8. Ниже описан способ изучения термодинамической растворимости. Около 10 мг фосфатной соли взвешивали в стеклянной пробирке объемом 2 мл. В пробирку добавляли 2 мл требуемого буферного раствора и перемешивали полученную взвесь при комнатной температуре в течение ночи. Каждый раствор центрифугировали и собирали полученное твердое вещество. Было недостаточно собранного твердого вещества для анализа фосфатных солей из буферов с pH 1 и pH 4,5. Фосфатную соль из буфера с pH 6,8 анализировали с помощью РПД, и показана, что она представляет собой Форму 1. Маточный раствор из каждого эксперимента анализировали с помощью ВЭЖХ для определения растворимости каждой соли при каждом значении pH. Результаты представлены ниже в таблице 56.

[0812] Таблица 56. Термодинамическая растворимость

Соль	pH буфера	Концентрация (мг/мл)	Результаты РПД
Фосфат	1	4,1	Недостаточно твердого вещества

	4,5	0,97	Недостаточно твердого вещества
	6,8	<0,02	Форма 1

[0813] ПРИМЕР 5: Скрининг полиморфов соединения Формулы II

[0814] A. Инструменты и методика проведения анализа

[0815] Инструменты и методы анализа, использованные для скрининга полиморфных форм, описанного в **Примере 5**, описаны выше в **Примере 4**.

[0816] B. Скрининг растворимости в растворителях

[0817] Скрининг растворимости в растворителях проводили в 32 системах растворителей следующим образом. Около 10 мг соединения Формулы II помещали в каждую из 32 пробирок и в соответствующие пробирки добавляли 5 объемных аликвот соответствующей системы растворителя. Перед каждым добавлением проверяли растворение смеси. При отсутствии видимого растворения смесь нагревали до около 40 °C и снова проверяли. Указанную процедуру повторяли до видимого растворения или до добавления 100 объемов растворителя. Нерастворенный материал из испытания растворимости выделяли и анализировали с помощью РПД. Системы растворителей и приблизительная растворимость соединения Формулы II в каждой испытанной системе растворителей представлены ниже в Таблице 57, где (P) означает частичную растворимость при 100 объемах.

[0818] Таблица 57. Список растворителей для скрининга растворимости

	Растворитель	**Приблизительная растворимость (мг/мл)**
1	1,4-Диоксан	<5 (P)
2	1-Бутанол	<5
3	1-Пропанол	<5
4	Ацетон	<5
5	Ацетон:вода (50%)	<5
6	Анизол	<5 (P)
7	$CHCl_3$	<5 (P)
8	Циклогексан	<5

9	Циклогексанон	<5 (P)
10	ДХМ	<5 (P)
11	трет-Бутилметиловый эфир	Н/Д
12	ДМСО	41
13	Этанол	<5
14	EtOAc	<5
15	Гептан	Н/Д
16	IPA	<5
17	Изопропилацетат	Н/Д
18	Изопропиловый эфир	Н/Д
19	MeCN	Н/Д
20	MeCN:вода (20%)	5
21	МЭК	<5
22	MeOAc	<5
23	MeOH	Н/Д
24	2-Этоксиэтанол	<5 (P)
25	2-Метил-ТГФ	<5 (P)
26	МИБК	<5
27	Нитрометан	<5 (P)
28	NMP	17
29	ТГФ	<5 (P)
30	ТГФ:вода (1%)	48
31	Толуол	Н/Д
32	Вода	<5

[0819] Обнаружено, что данное вещество имеет лишь низкую растворимость в большинстве исследованных систем растворителей, с умеренной растворимостью, наблюдаемой только в 3 системах растворителей (ДМСО, NMP и ТГФ/вода (1%)).

[0820] Полученные твердые вещества фильтровали и анализировали с помощью РПД для определения формы и кристалличности. Результаты представлены ниже в таблице 58. На Фиг. 57 представлены дифрактограммы РПД полученных твердых веществ.

[0821] **Таблица 58. Результаты РПД полученных твердых веществ**

	Растворитель	**Форма**
1	1,4-Диоксан	Недостаточно твердого вещества
2	1-Бутанол	Форма 7
3	1-Пропанол	Форма 8
4	Ацетон	Аморфный
5	Ацетон:вода (50%)	Аморфный
6	Анизол	Недостаточно твердого вещества
7	$CHCl_3$	Форма 1/ Форма 13
8	Циклогексан	Форма 1
9	Циклогексанон	Недостаточно твердого вещества
10	ДХМ	Недостаточно твердого вещества
11	трет-Бутилметиловый эфир	Форма 1
12	ДМСО	Аморфный
13	Этанол	Форма 8
14	EtOAc	Слабая дифракция
15	Гептан	Форма 1
16	IPA	Форма 2
17	Изопропилацетат	Форма 1
18	Изопропиловый эфир	Форма 1
19	MeCN	Форма 1
20	MeCN:вода (20%)	Форма 2/ Форма 13

21	МЭК	Недостаточно твердого вещества
22	MeOAc	Форма 7
23	MeOH	Форма 1
24	2-Этоксиэтанол	Недостаточно твердого вещества
25	2-Метил-ТГФ	Форма 7
26	МИБК	Форма 1
27	Нитрометан	Форма 1
28	NMP	Недостаточно твердого вещества
29	ТГФ	Форма 13
30	ТГФ:вода (1%)	Форма 8
31	Толуол	Форма 1
32	Вода	Форма 2/ Форма 13

[0822] C. Первичный полиморфный скрининг

[0823] Первичный полиморфный скрининг проводили с использованием систем растворителей, представленных ниже в Таблице 59, которые выбирали по данным скрининга растворимости в растворителях, описанного выше.

[0824] Таблица 59. Список растворителей для первичного полиморфного скрининга

	Растворитель
1	Ацетон
2	Ацетон/вода (50%)
3	Анизол
4	1-Бутанол
5	2-Бутанон
6	Хлороформ
7	Циклогексан
8	Циклогексанон
9	Дихлорметан
10	1,4-Диоксан
11	Этанол
12	Этилацетат
13	Диметилсульфоксид
14	MeCN/вода (20%)
15	Метилацетат
16	2-Этоксиэтанол
17	Нитрометан
18	Метилизобутилкетон
19	2-Метил-ТГФ
20	2-Пропанол
21	1-Пропанол
22	Тетрагидрофуран
23	*N*-Метилпирролидон
24	ТГФ/вода (1%)

	Растворитель
25	Вода

[0825] 1. Эксперименты с циклическим изменением температуры (созревания)

[0826] Суспензии для экспериментов с циклическим изменением температуры (созревания) получали с использованием систем растворителей из Таблицы 59, представленной выше, следующим образом. Около 40 мг кристаллического соединения Формулы II суспендировали в соответствующей системе растворителей. В случае полного растворения добавляли дополнительное количество вещества до получения суспензии. Полученные суспензии подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания-охлаждения от 40 °C до комнатной температуры в течение 72 часов.

[0827] После циклического изменения температуры каждую смесь фильтровали и анализировали выделенные твердые вещества (влажные) с помощью РПД для определения кристалличности и формы. Затем образцы хранили при 40 °C и ОВ 75% в течение ночи, и повторно анализировали с помощью РПД для определения возможных изменений формы или кристалличности. Результаты представлены ниже в Таблице 60 и на Фиг. 58A-58D.

[0828] Таблица 60. Эксперименты с циклическим изменением температуры (созревания)

Растворитель	Наблюдения	После циклического изменения температуры	После испытаний стабильности
1,4-Диоксан	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
1-Бутанол	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
1-Пропанол	Твердое вещество	Форма 8	Форма 1
Ацетон	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
Ацетон:вода (50%)	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Анизол	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
$CHCl_3$	Твердое вещество	Аморфный	Форма 1
Циклогексан	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Циклогексанон	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
ДХМ	Твердое вещество	Аморфный	Форма 1
ДМСО	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Этанол	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
EtOAc	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
IPA	Твердое вещество	Форма 8	Форма 1
MeCN:вода (20%)	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
МЭК	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
MeOAc	Твердое вещество	Слабая	Форма 1

		дифракция	
2-Этоксиэтанол	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
2-Метил-ТГФ	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
МИБК	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1
Нитрометан	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
NMP	Недостаточно твердого вещества	Недостаточно твердого вещества	Недостаточно твердого вещества
ТГФ	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1
ТГФ:вода (1%)	Твердое вещество	Слабая дифракция	Форма 1/ Форма 8
Вода	Твердое вещество	Форма 1	Форма 1

[0829] Надосадочный раствор из каждого эксперимента разделяли поровну на 3 пробирки для экспериментов выпаривания, резкого охлаждения и добавления антирастворителя (описаны ниже).

[0830] 2. Эксперименты выпаривания

[0831] Для экспериментов выпаривания часть образцов надосадочного раствора из суспензий, содержащих соединение Формулы II, переносили в пробирки. Затем пробирки открывали и оставляли испаряться при комнатной температуре. Выделенный материал анализировали с помощью РПД, без предварительной сушки. Результаты представлены ниже в Таблице 61 и на Фиг. 59.

[0832] Таблица 61. Эксперименты выпаривания

Растворитель	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
1,4-Диоксан	Да	Бледно-желтое твердое вещество	Форма 17
1-Бутанол	Нет	Н/Д	Н/Д
1-Пропанол	Нет	Н/Д	Н/Д

Растворитель	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
Ацетон	Да	Белое твердое вещество	Форма 1/ Форма 8
Ацетон:вода (50%)	Да	Белые игольчатые кристаллы	Н/Д
Анизол	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
$CHCl_3$	Да	Желтое твердое вещество	Форма 1/ Форма 8
Циклогексан	Нет	Н/Д	Н/Д
Циклогексанон	Нет	Н/Д	Н/Д
ДХМ	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
ДМСО	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
Этанол	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
EtOAc	Да	Белое твердое вещество	Аморфный
IPA	Нет	Н/Д	Н/Д
MeCN:вода (20%)	Да	Белые игольчатые кристаллы	Форма 1
МЭК	Да	Белое твердое вещество	Аморфный
MeOAc	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
2-Этоксиэтанол	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
2-Метил-ТГФ	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
МИБК	Нет	Н/Д	Н/Д

Растворитель	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
Нитрометан	Да	Бледно-желтое твердое вещество	Форма 1
NMP	Нет	Н/Д	Н/Д
ТГФ	Да	Желтое твердое вещество	Форма 1/ Форма 8
ТГФ:вода (1%)	Нет	Н/Д	Н/Д
Вода	Нет	Н/Д	Н/Д

[0833] 3. Эксперименты резкого охлаждения

[0834] Эксперименты резкого охлаждения проводили при 5 °C и -20 °C. Часть образцов надосадочного раствора из суспензий, содержащих соединение Формулы II, переносили в пробирки и оставляли остывать при 5 °C в холодильнике. После получения достаточного количества материала (в результате осаждения), вещество анализировали без предварительной сушки, с помощью РПД. Образцы, в которых не произошло образование осадка, переносили в морозильную камеру и оставляли охлаждаться при -20 °C. После получения достаточного количества материала, вещество анализировали без предварительной сушки, с помощью РПД. Результаты экспериментов резкого охлаждения, проведенных при 5 °C, представлены ниже в Таблице 62 и на Фиг. 60. В образцах, которые хранили при -20 °C, через 10 дней не наблюдали твердое вещество.

[0835] Таблица 62. Эксперименты резкого охлаждения (5 °C)

Растворитель	Твердое вещество	Температура	Наблюдения	Форма
1,4-Диоксан	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфный
1-Бутанол	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
1-Пропанол	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Ацетон	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Форма 1/ Форма 8
Ацетон:вода (50%)	Нет			Н/Д
Анизол	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Форма 18

Растворитель	Твердое вещество	Температура	Наблюдения	Форма
$CHCl_3$	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Циклогексан	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Циклогексанон	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфный
ДХМ	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Н/Д
ДМСО	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Этанол	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
EtOAc	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфный
IPA	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
MeCN:вода (20%)	Да	2 °C	Белые игольчатые кристаллы	Форма 1
МЭК	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфный
MeOAc	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфный
2-Этоксиэтанол	Да	2 °C	Белое твердое вещество	Аморфный
2-Метил-ТГФ	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
МИБК	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Нитрометан	Да	2 °C	Белые игольчатые кристаллы	Аморфный
NMP	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
ТГФ	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
ТГФ:вода (1%)	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Вода	Нет	Н/Д	Н/Д	Н/Д

[0836] 4. Эксперименты с добавлением антирастворителя

[0837] Эксперименты с добавлением антирастворителя проводили посредством переноса части образцов надосадочного раствора из суспензий, содержащих соединение Формулы II, в пробирки и поэтапного добавления антирастворителя к насыщенным растворам. После получения достаточного количества материала, вещество анализировали без предварительной сушки, с помощью РПД. Растворители, использованные в экспериментах с добавлением антирастворителя, представлены ниже в Таблице 63. Результаты экспериментов с добавлением антирастворителя представлены ниже в Таблице 64 и на Фиг. 61.

[0838] Таблица 63. Растворители и антирастворители для экспериментов с добавлением антирастворителя

Образец	Растворитель	Антирастворитель
1	Ацетон	МТБЭ
2	Ацетон/вода (50%)	МТБЭ
3	Анизол	МТБЭ
4	1-Бутанол	МТБЭ
5	2-Бутанон	МТБЭ
6	Хлороформ	МТБЭ
7	Циклогексан	МТБЭ
8	Циклогексанон	Гептан
9	Дихлорметан	МТБЭ
10	1,4-Диоксан	DIPE
11	Этанол	DIPE
12	Этилацетат	МТБЭ
13	Диметилсульфоксид	Н/Д
14	MeCN/вода (20%)	МТБЭ
15	Метилацетат	МТБЭ
16	2-Этоксиэтанол	Вода
17	Нитрометан	МТБЭ
18	Метилизобутилкетон	DIPE
19	2-Метил-ТГФ	Вода
20	2-Пропанол	МТБЭ
21	1-Пропанол	МТБЭ
22	Тетрагидрофуран	МТБЭ

Образец	Растворитель	Антирастворитель
23	N-Метилпирролидон	Вода
24	ТГФ/вода (1%)	МТБЭ
25	Вода	МТБЭ

[0839] Таблица 64. Эксперименты с добавлением антирастворителя

Растворитель	Антирастворитель	Объем антирастворителя	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
1,4-Диоксан	DIPE	0,5	Да	Белое твердое вещество	Форма 1
1-Бутанол	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
1-Пропанол	МТБЭ	1,5	Нет	Н/Д	Н/Д
Ацетон	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Форма 1/ Форма 8
Ацетон:вода (50%)	МТБЭ	1	Да	Белые игольчатые кристаллы	Н/Д
Анизол	Вода	1	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
$CHCl_3$	МТБЭ	1,5	Да	Белое твердое вещество	Форма 1/ Форма 8
Циклогексан	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д
Циклогексанон	Гептан	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфный
ДХМ	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
ДМСО	Н/Д	Н/Д	Нет	Н/Д	Н/Д
Этанол	DIPE	1	Нет	Н/Д	Н/Д
EtOAc	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д
IPA	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д
MeCN:вода (20%)	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д

Растворитель	Антирастворитель	Объем антирастворителя	Твердое вещество	Наблюдения	Форма
МЭК	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Н/Д
MeOAc	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфный
2-Этоксиэтанол	Вода	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфный
2-Метил-ТГФ	Вода	1	Нет	Н/Д	Н/Д
МИБК	DIPE	1	Нет	Н/Д	Н/Д
Нитрометан	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д
NMP	Вода	1	Да	Желтые игольчатые кристаллы	Форма 1
ТГФ	МТБЭ	1	Да	Белое твердое вещество	Аморфный
ТГФ:вода (1%)	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д
Вода	МТБЭ	1	Нет	Н/Д	Н/Д

[0840] D. Вторичный полиморфный скрининг

[0841] Во время первичного скрининга полиморфов в растворителях идентифицировали четыре формы: Форма 1, Форма 2, Форма 7 и Форма 8. Каждую форму получали в масштабе 300 мг и давали полную характеристику с помощью РПД, ТГ/ДТА, ДСК, ГСП с РПД после ГСП, ^{1}H ЯМР спектроскопии, ВЭЖХ-УФ и МПС.

[0842] Проводили также семидневные испытания стабильности следующим образом. Часть каждой полиморфной формы взвешивали в 3 стеклянных пробирках. Каждую пробирку хранили в течение 7 дней при следующих условиях: 1) комнатная температура и освещение; 40 °C и 75% ОВ; или 3) 80 °C. Через 7 дней каждый образец анализировали с помощью РПД для определения кристалличности и формы. Проведенные дополнительные исследования показали, что Форма 1 является наиболее стабильной формой соединения Формулы II, идентифицированной во время полиморфного

скрининга. Установлено, что Формы 2 и 7 представляют собой гидратированные формы соединения Формулы II, которые при нагревании дегидратируются до Формы 1. Установлено, что Форма 8 представляет собой сольват с IPA, который при нагревании десольватируется до Формы 1. Не наблюдали никаких изменений внешнего вида через 7 дней ни для одного из образцов, и никаких изменений формы, по данным РПД, через 7 дней ни для одного из образцов, хотя образец Формы 8, который хранили при 40 °C/75% ОВ, по-видимому, имел более высокое содержание аморфного вещества.

[0843] 1. Форма 1

[0844] Форма 1 является наиболее стабильной формой соединения Формулы II, идентифицированной во время полиморфного скрининга. Форму 1 получали в масштабе 300 мг следующим образом. Около 500 мг свободного основания соединения Формулы II взвешивали в сцинтилляционной пробирке объемом 20 мл. В пробирку добавляли этилацетат (4 мл) и подвергали полученную суспензию циклическому изменению температуры от 40 °C до комнатной температуры в течение 72 часов. Образец фильтровали и сушили собранное вещество в течение ночи под вакуумом при 40 °C.

[0845] РПД после высушивания (40 °C под вакуумом) вещества показала Форму 1. Пики РПД Формы 1 представлены ниже в Таблице 65 и на Фиг. 19A. Вещество было кристаллическим. По данным МПС, наблюдали агломераты частиц с сильным двулучепреломлением. Наблюдали небольшое эндотермическое событие, по данным ДСК (Фиг. 19B), с началом около 190 °C. Наблюдали переход плавления с началом около 203 °C. Наблюдали небольшое эндотермическое событие, по данным ТГ/ДТА (Фиг. 19C), с началом около 190 °C с соответствующей потерей массы 0,4%. Наблюдали переход плавления с началом около 204 °C, с соответствующей потерей массы 0,2%. После перехода плавления наблюдали разложение. Вещество было умеренно гигроскопичным, по данным ГСП (Фиг. 19D и 19E) с увеличением массы 2,6% при ОВ 90%. После анализа ГСП не наблюдали изменения формы, по данным РПД. По данным ^{1}H ЯМР (Фиг. 19F), наблюдали следовое количество растворителя. Полученные спектры согласовались со спектрами полученного материала (соединения Формулы II).

[0846] **Таблица 65. Пики РПД Формы 1**

Положение [°2-тета]	ПШПВ слева [°2θ]	Площадь [имп.*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [имп.]	Отн. инт. [%]
4,95	0,19	24,33	17,84	97,48	6,05
8,23	0,19	61,56	10,74	246,62	15,32
9,75	0,19	82,45	9,07	330,34	20,52
12,77	0,19	41,33	6,93	165,59	10,28
13,80	0,19	35,96	6,41	144,06	8,95
14,77	0,19	46,81	5,99	187,52	11,65
15,51	0,19	79,80	5,71	319,71	19,86
16,53	0,12	267,93	5,36	1610,16	100,00
17,11	0,19	44,95	5,18	180,08	11,18
17,82	0,12	93,39	4,97	561,24	34,86
18,86	0,16	220,48	4,70	1060,02	65,83
22,34	0,19	29,93	3,98	119,89	7,45
22,81	0,19	29,57	3,89	118,47	7,36
23,75	0,19	145,46	3,74	582,78	36,19
24,99	0,12	52,20	3,56	313,71	19,48
25,32	0,12	99,61	3,52	598,63	37,18
25,59	0,19	132,87	3,48	532,35	33,06
25,96	0,19	158,21	3,43	633,84	39,36
26,56	0,12	46,49	3,35	279,36	17,35
27,07	0,37	96,42	3,29	193,14	12,00
28,28	0,12	55,67	3,15	334,57	20,78
28,86	0,19	64,48	3,09	258,35	16,04

32,32	0,31	26,00	2,77	62,49	3,88
33,33	0,37	32,74	2,69	65,59	4,07

[0847] **2. Форма 2**

[0848] Форму 2 выделяли из Формы 7 и считали гидратированной формой соединения Формулы II, которая дегидратируется до Формы 1 при нагревании. Форму 2 получали в масштабе 300 мг следующим образом. Около 500 мг свободного основания соединения Формулы II взвешивали в сцинтилляционной пробирке объемом 20 мл. В пробирку добавляли смесь этанол/вода (4 мл, 10%) и подвергали полученную суспензию циклическому изменению температуры от 40 °C до комнатной температуры в течение 72 часов. Образец фильтровали и сушили собранное вещество в течение ночи на фильтре.

[0849] Анализ РПД вещества суспензии (полученного в увеличенном масштабе) согласовался с данными материала, полученного в малом масштабе, наблюдаемыми при первичном скрининге солей – дифрактограмма соответствовала дифрактограмме Формы 7. Анализ РПД, проведенный после высушивания (на слое фильтра) вещества, показал Форму 1. Пики РПД Формы 2 представлены ниже в Таблице 66 и на Фиг. 20A. Вещество было кристаллическим. По данным МПС, наблюдали агломераты частиц с сильным двулучепреломлением. Наблюдали небольшое эндотермическое событие, по данным ДСК (Фиг. 20B) с началом около 192 °C. Наблюдали переход плавления Формы 1 с началом около 204 °C. По данным ТГ/ДТА (Фиг. 20C), наблюдали потерю массы 0,7% от начала нагревания. Наблюдали небольшое эндотермическое событие с началом около 194 °C, с соответствующей потерей массы 0,2%. Наблюдали переход между твердыми фазами и переход плавления Формы 1 с началом около 205 °C. После перехода плавления наблюдали разложение. Вещество было умеренно гигроскопичным, по данным ГСП (Фиг. 20D и 20E) с увеличением массы 2% при ОВ 90%. После анализа ГСП не наблюдали изменения формы, по данным РПД. По данным ^{1}H ЯМР (не показаны), наблюдали следовое количество растворителя. Полученные спектры согласовались со спектрами полученного материала (соединения Формулы II).

[0850] Таблица 66. Пики РПД Формы 2

Положение [°2-тета]	ПШПВ слева [°2θ]	Площадь [имп.*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [имп.]	Отн. инт. [%]
6,19	0,15	92,45	14,28	610,55	9,20
8,91	0,10	34,21	9,93	338,85	5,11
10,29	0,15	65,01	8,60	429,31	6,47
13,43	0,41	18,88	6,59	46,76	0,70
13,87	0,15	11,28	6,38	74,48	1,12
14,68	0,15	76,40	6,03	504,57	7,60
15,12	0,10	194,68	5,86	1928,53	29,06
15,87	0,15	16,00	5,58	105,68	1,59
16,50	0,15	76,75	5,37	506,86	7,64
16,79	0,10	39,53	5,28	391,55	5,90
17,14	0,10	28,80	5,17	285,27	4,30
17,42	0,13	43,66	5,09	346,03	5,21
17,82	0,10	669,86	4,98	6635,61	100,00
18,14	0,10	64,77	4,89	641,58	9,67
18,72	0,15	11,62	4,74	76,73	1,16
19,09	0,15	11,11	4,65	73,40	1,11
20,38	0,10	80,18	4,36	794,26	11,97
21,08	0,15	100,83	4,21	665,90	10,04
22,10	0,15	85,85	4,02	566,98	8,54
22,81	0,10	44,29	3,90	438,70	6,61
23,37	0,10	62,75	3,81	621,59	9,37
24,20	0,10	182,81	3,68	1810,90	27,29

24,61	0,10	61,83	3,62	612,45	9,23
25,00	0,13	45,50	3,56	360,61	5,43
25,48	0,10	27,06	3,50	268,10	4,04
26,14	0,10	10,42	3,41	103,22	1,56
27,21	0,10	49,21	3,28	487,46	7,35
27,40	0,10	29,76	3,26	294,85	4,44
27,97	0,13	22,74	3,19	180,20	2,72
29,03	0,15	32,60	3,08	215,30	3,24
29,36	0,13	49,11	3,04	389,19	5,87
29,63	0,13	56,71	3,01	449,38	6,77
29,98	0,13	44,37	2,98	351,62	5,30
30,50	0,10	13,45	2,93	133,23	2,01
31,20	0,10	58,94	2,87	583,89	8,80
31,66	0,10	19,31	2,83	191,32	2,88
32,22	0,13	43,31	2,78	343,20	5,17
32,61	0,20	9,60	2,75	47,53	0,72
34,09	0,13	20,42	2,63	161,81	2,44
34,46	0,10	25,96	2,60	257,14	3,88

[0851] **3. Форма 7**

[0852] Форму 7 считали гидратированной формой соединения Формулы II, которая дегидратируется до Формы 1 при нагревании. Форму 7 получали в масштабе 300 мг следующим образом. Около 500 мг свободного основания соединения Формулы II взвешивали в сцинтилляционной пробирке объемом 20 мл. В пробирку добавляли 4 мл смеси 1,4-диоксан/вода (10%) и подвергали полученную суспензию циклическому изменению температуры от 40 °C до комнатной температуры в течение 72 часов. Образец фильтровали и сушили собранное вещество в течение ночи на фильтре.

[0853] Анализ РПД вещества суспензии согласовался с данными для вещества, полученного в малом масштабе, идентифицированного в первичном скрининге солей. РПД после высушивания (на слое фильтра) вещества показала Форму 1. Пики РПД

Формы 7 представлены ниже в Таблице 67 и на Фиг. 21A. Вещество было кристаллическим. По данным МПС, наблюдали агломераты частиц с сильным двулучепреломлением. Наблюдали эндотерму, по данным ДСК (Фиг. 21B), с началом около 147 °C. Наблюдали небольшую эндотерму с началом около 196 °C, связанную с наблюдаемым переходом в Форму 1. Наблюдали переход плавления Формы 1 с началом около 205 °C. По данным ТГ/ДТА (Фиг. 21C), наблюдали эндотерму с началом около 147 °C с соответствующей потерей массы около 7%, связанной с потерей растворителя. Потеря массы соответствовала примерно 2 эквивалентам присутствующей воды. Наблюдали небольшую эндотерму с началом около 196 °C, связанную с наблюдаемым переходом в Форму 1. Наблюдали переход плавления Формы 1 с началом около 206 °C. Вещество было слабо гигроскопичным, по данным ГСП (Фиг. 21D и 21E), с увеличением массы на 0,8% при ОВ 90%, и, по данным анализа РПД после ГСП, не наблюдали никаких изменений формы. По данным ^{1}H ЯМР (Фиг. 21F), наблюдали следовое количество растворителя.

[0854]

[0855] **Таблица 67. Пики РПД Формы 7**

Положение [°2-тета]	ПШПВ слева [°2θ]	Площадь [имп.*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [имп.]	Отн. инт. [%]
4,88	0,15	124,64	18,10	823,10	14,40
6,19	0,15	19,85	14,28	131,10	2,29
8,59	0,15	142,39	10,30	940,35	16,45
9,87	0,15	176,65	8,96	1166,58	20,41
10,31	0,15	28,54	8,58	188,50	3,30
11,62	0,10	34,57	7,62	342,41	5,99
12,58	0,10	36,56	7,03	362,18	6,34
14,14	0,15	140,39	6,27	927,13	16,22
14,84	0,15	143,38	5,97	946,87	16,57
15,77	0,26	452,10	5,62	1791,38	31,34
16,58	0,15	865,48	5,35	5715,58	100,00
17,26	0,10	199,94	5,14	1980,57	34,65
18,04	0,10	290,40	4,92	2876,67	50,33
18,97	0,10	237,60	4,68	2353,62	41,18
19,34	0,15	399,14	4,59	2635,93	46,12
19,91	0,10	334,71	4,46	3315,58	58,01
21,35	0,10	180,69	4,16	1789,93	31,32
21,84	0,10	138,81	4,07	1375,00	24,06
23,34	0,10	258,86	3,81	2564,23	44,86
24,28	0,13	108,82	3,67	862,39	15,09
25,12	0,10	217,06	3,55	2150,16	37,62
25,73	0,10	158,86	3,46	1573,65	27,53

26,04	0,10	95,40	3,42	945,00	16,53
27,11	0,10	121,21	3,29	1200,73	21,01
27,51	0,15	243,26	3,24	1606,48	28,11
28,47	0,20	64,59	3,14	319,91	5,60
28,84	0,13	73,98	3,10	586,26	10,26
30,18	0,15	26,71	2,96	176,40	3,09
31,17	0,15	38,53	2,87	254,43	4,45
31,61	0,10	27,96	2,83	276,98	4,85
32,81	0,15	32,51	2,73	214,67	3,76
33,58	0,20	21,74	2,67	107,69	1,88

[0856] 4. Форма 8

[0857] Форму 8 идентифицировали как сольват с изопропиловым спиртом (IPA), который при нагревании десольватируется до Формы 1. Форму 8 получали в масштабе 300 мг следующим образом. Около 500 мг свободного основания соединения Формулы II взвешивали в сцинтилляционной пробирке объемом 20 мл. В пробирку добавляли 4 мл IPA и подвергали полученную суспензию циклическому изменению температуры от 40 °C до комнатной температуры в течение 72 часов. Образец фильтровали и сушили собранное вещество в течение ночи под вакуумом при 40 °C.

[0858] Анализ РПД вещества суспензии согласовался с данными для вещества, полученного в малом масштабе, наблюдаемыми в первичном скрининге полиморфов и солей. Анализ РПД после высушивания (40 °C под вакуумом) вещества показал Форму 8. Пики РПД Формы 8 представлены ниже в Таблице 68 и на Фиг. 22A. Вещество было кристаллическим. По данным МПС, наблюдали агломераты частиц с сильным двулучепреломлением. Наблюдали эндотерму, по данным ДСК (Фиг. 22B), с началом около 168 °C. Наблюдали небольшую эндотерму с началом около 190 °C, связанную с наблюдаемым переходом в Форму 1. Наблюдали переход плавления Формы 1 с началом около 203 °C. По данным ТГ/ДТА (Фиг. 22C), наблюдали эндотерму с началом около 165 °C с соответствующей потерей массы около 4%, связанной с потерей растворителя. Потеря массы соответствовала примерно 0,5 эквивалентам IPA, присутствующего в образце. Наблюдали небольшую эндотерму с началом около 191 °C, связанную с наблюдаемым переходом в Форму 1. Наблюдали переход плавления Формы 1 с началом около 205 °C. Вещество было умеренно гигроскопичным, по данным ГСП (Фиг. 22D и 22E) с увеличением массы 2,6% при ОВ 90%. По данным РПД после анализа ГСП, наблюдали повышенное содержание аморфного вещества. По данным ^{1}H ЯМР (Фиг. 22F), наблюдали 0,5 экв. IPA.

[0859] Таблица 68. Пики РПД Формы 8

Положение [°2-тета]	ПШПВ слева [°2θ]	Площадь [имп.*°2θ]	расстояние d [Å]	Высота [имп.]	Отн. инт. [%]
6,19	0,15	92,45	14,28	610,55	9,20
8,91	0,10	34,21	9,93	338,85	5,11
10,29	0,15	65,01	8,60	429,31	6,47
13,43	0,41	18,88	6,59	46,76	0,70
13,87	0,15	11,28	6,38	74,48	1,12
14,68	0,15	76,40	6,03	504,57	7,60
15,12	0,10	194,68	5,86	1928,53	29,06
15,87	0,15	16,00	5,58	105,68	1,59
16,50	0,15	76,75	5,37	506,86	7,64
16,79	0,10	39,53	5,28	391,55	5,90
17,14	0,10	28,80	5,17	285,27	4,30
17,42	0,13	43,66	5,09	346,03	5,21
17,82	0,10	669,86	4,98	6635,61	100,00
18,14	0,10	64,77	4,89	641,58	9,67
18,72	0,15	11,62	4,74	76,73	1,16
19,09	0,15	11,11	4,65	73,40	1,11
20,38	0,10	80,18	4,36	794,26	11,97
21,08	0,15	100,83	4,21	665,90	10,04
22,10	0,15	85,85	4,02	566,98	8,54
22,81	0,10	44,29	3,90	438,70	6,61
23,37	0,10	62,75	3,81	621,59	9,37
24,20	0,10	182,81	3,68	1810,90	27,29
24,61	0,10	61,83	3,62	612,45	9,23
25,00	0,13	45,50	3,56	360,61	5,43

25,48	0,10	27,06	3,50	268,10	4,04
26,14	0,10	10,42	3,41	103,22	1,56
27,21	0,10	49,21	3,28	487,46	7,35
27,40	0,10	29,76	3,26	294,85	4,44
27,97	0,13	22,74	3,19	180,20	2,72
29,03	0,15	32,60	3,08	215,30	3,24
29,36	0,13	49,11	3,04	389,19	5,87
29,63	0,13	56,71	3,01	449,38	6,77
29,98	0,13	44,37	2,98	351,62	5,30
30,50	0,10	13,45	2,93	133,23	2,01
31,20	0,10	58,94	2,87	583,89	8,80
31,66	0,10	19,31	2,83	191,32	2,88
32,22	0,13	43,31	2,78	343,20	5,17
32,61	0,20	9,60	2,75	47,53	0,72
34,09	0,13	20,42	2,63	161,81	2,44
34,46	0,10	25,96	2,60	257,14	3,88

[0860] ПРИМЕР 6: Полиморф соединения Формулы III

[0861] Соединение Формулы III, полученное так, как описано в Примере 2, анализировали с помощью РПД, ДСК и ^{1}H ЯМР, и установлено, что оно представляет собой Форму A. Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции Формы A представлена на **Фиг. 63A**. Пики рентгеновской порошковой дифракции Формы A представлены в **Таблице 69**. По данным ДСК, наблюдали эндотермическое событие с началом около 83 °C (**Фиг. 63B**).

[0862] **Таблица 69. Пики РПД Формы A соединения Формулы III**

2-Тета	Интенсивность	2-Тета	Интенсивность
2,02	4930	13,42	3244
2,74	2840	14	1121
3,12	2219	14,5	1495
4,24	2468	15,24	3953
4,66	5782	15,86	2721
5,1	1247	16,68	1776
6,24	1061	17,3	9498
6,76	3997	17,72	1523
7,16	905	18,76	5838
7,74	827	19,2	9152
8,7	811	20,24	3605
9,22	1144	20,96	1217
9,34	1419	21,92	2319
9,72	815	22,1	1894
10,2	776	23,2	1306
10,56	755	23,86	5921
11,5	740	24,1	2517
11,86	715	25,24	1657
12,66	1246	25,48	2717
13,24	1713	25,7	1941

[0863] **ПРИМЕР 7: Полиморф соединения Формулы IV**

[0864] **A. Первоначальная характеристика**

[0865] Соединение Формулы IV, полученное так, как описано в Примере 2, анализировали с помощью РПД, ДСК и ^{1}H ЯМР, и установлено, что оно представляет собой Форму A. Дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции Формы A представлена на **Фиг. 64A**. Пики рентгеновской порошковой дифракции Формы A представлены в **Таблице 70**. По данным ДСК, наблюдали эндотермическое событие с началом около 149 °C (**Фиг. 64B**).

[0866] Таблица 70. Пики РПД Формы A соединения Формулы IV

2-Тета	d(Å)	Высота	H%
8,32	10,62	373,20	100,00
9,05	9,77	8,90	2,40
10,11	8,74	0,90	0,20
10,65	8,30	1,20	0,30
11,49	7,70	30,90	8,30
12,25	7,22	27,50	7,40
13,03	6,79	24,40	6,50
13,51	6,55	3,30	0,90
14,08	6,29	0,70	0,20
14,38	6,16	1,40	0,40
14,68	6,03	4,30	1,20
15,60	5,68	3,00	0,80
16,27	5,44	265,60	71,20
16,64	5,32	94,40	25,30
16,89	5,25	5,00	1,40
17,57	5,04	24,40	6,50
18,08	4,90	42,00	11,30
18,61	4,76	39,00	10,50
18,85	4,70	41,00	11,00
19,15	4,63	23,80	6,40

19,35	4,58	92,10	24,70
19,80	4,48	3,60	1,00
20,04	4,43	49,20	13,20
20,28	4,37	30,50	8,20
20,45	4,34	59,60	16,00
20,90	4,25	0,30	0,10
21,59	4,11	68,30	18,30
21,92	4,05	120,80	32,40
22,69	3,92	13,90	3,70
23,01	3,86	4,10	1,10
23,34	3,81	6,80	1,80
23,81	3,73	11,40	3,10
24,41	3,64	26,50	7,10
25,19	3,53	11,20	3,00
25,71	3,46	7,30	2,00
26,06	3,42	17,40	4,70
27,04	3,29	12,40	3,30
28,21	3,16	3,40	0,90
28,78	3,10	1,10	0,30
29,56	3,02	1,20	0,30
30,41	2,94	17,90	4,80
31,04	2,88	3,00	0,80
31,87	2,81	8,40	2,20
32,10	2,79	21,40	5,70
33,12	2,70	1,30	0,40

33,61	2,66	3,60	1,00
34,16	2,62	5,80	1,50
34,81	2,58	4,10	1,10
35,11	2,55	6,20	1,60
36,76	2,44	2,40	0,60
37,00	2,43	2,40	0,60
37,42	2,40	1,80	0,50
37,84	2,38	2,10	0,60
39,36	2,29	2,00	0,50

[0867] B. Скрининг растворимости

[0868] Растворимость соединения Формулы IV (свободного основания) испытывали в различных смесях растворителей, как показано в Таблице 71.

[0869] Таблица 71. Растворимость соединения Формулы IV (свободного основания) при около 25 °C

Растворитель	**мг/мл**
Ацетон	42,9
Ацетон:вода (1:1)	45,8
Ацетон:гептан (1:1)	6,1
Бутанол	16,6
МТБЭ	5,5
Этанол	5,2
EtOH:вода (1:1)	51
EtOH:вода (90:10)	55
Этилацетат	21,0
Гептан	0,0
МЭК	30,7
IPA	7,0
ACN	21,2
Хлороформ	>59

Хлороформ:гептан (1:1)	11,7
ДХМ	>70
п-диоксан	>62
Гексан	0,0
Метанол	>74
ТГФ	>37
ТГФ:гептан (30:70)	0,6
Вода	0,007

[0870] C. Полиморфный скрининг

[0871] Проводили дополнительный полиморфный скрининг, используя технологии кристаллизации, такие как охлаждение и осаждение с применением растворителя/антирастворителя. Результаты представлены в Таблице 72.

[0872] Таблица 72. Полиморфный скрининг соединения Формулы IV

Растворитель	**Технология кристаллизации**	**Результаты РПД**
Ацетон	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
Ацетон/вода	Диффузия паров при комн. т-ре	Форма A
Ацетон:вода (1:1)	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
Ацетон/гептан	Диффузия паров при комн. т-ре	Форма A
Ацетон:гептан (2:1)	Растворяли АФИ при ~55 °C, медленно охлаждали до комн. т-ры без перемешивания	Форма A
Ацетон:гептан (1:1)	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
CAN	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
2-Бутанол	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
2-Бутанол	Суспендировали при ~5 °C в течение ~3 дней	Форма A

Хлороформ	Медленное испарение при комн. т-ре	--
Хлороформ/гептан	Диффузия паров при комн. т-ре	Форма A
Хлороформ:гептан (1:1)	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
ДХМ	Медленное испарение при комн. т-ре	--
п-диоксан	Быстрое испарение при комн. т-ре	--
EtOH	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
EtOH:вода (1:1)	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
EtOH:вода (90:10)	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма B
EtOAc	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
EtOAc	Суспендировали при ~5 °C в течение ~3 дней	Форма A
EtOAc	Растворяли АФИ при ~70 °C, медленно охлаждали до комн. т-ры	Форма A
Гептан	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
Гексан	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
IPA	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
IPA	Растворяли АФИ при ~70°C, медленно охлаждали до комн. т-ры без перемешивания	Форма A
MeOH	Медленное испарение при комн. т-ре	--

MeOH/вода	Диффузия паров при комн. т-ре, маслянистое вещество	--
МЭК	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней, недостаточное количество твердого вещества	--
МТБЭ	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
ТГФ	Медленное испарение при комн. т-ре	--
ТГФ:гептан (30:70)	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A
ТГФ:гептан (1:4)	Осаждение с применением растворителя/антирастворителя, наблюдали образование осадка и маслянистого вещества, оставляли перемешиваться при комн. т-ре в теение ~1 дня	Форма A
THF:вода (1:4)	Осаждение с применением растворителя/антирастворителя, наблюдали образование осадка и небольшого количества маслянистого вещества, перемешивали при ~5 °C, маслянистое вещество сохранялось	--
ТГФ/гептан	Диффузия паров при комн. т-ре	Форма A
Вода	Суспендировали при ~25 °C в течение ~3 дней	Форма A

[0873] Форма B: Наблюдали новую дифрактограмму РПД для вещества из суспензии в смеси этанол/вода (90:10), как показано выше в таблице 72. Вещество с новой дифрактограммой обозначали Форма B.

[0874] Форму B получали в масштабе ~65 мг посредством суспендирования композиции, содержащей Форму A и 1 мл смеси 9:1 EtOH:H_2O, при 25 °C в течение ~36 часов. Твердое

вещество выделяли центробежным фильтрованием (нейлонный фильтр, настольная миницентрифуга, 8000 об./мин., пять минут), а затем сушили в вакуумной печи по потоком N_2 при комнатной температуре в течение ночи (~18 часов), затем проводили анализ РПД и ДСК.

[0875] Форму B дополнительно анализировали с помощью РПД и ДСК. Данные РПД представлены на **Фиг. 65A** и в **Таблице 73**. Термограмма ДСК Формы B представлена на **Фиг. 65B**. Наблюдали эндотермическое событие, по данным ДСК, с началом около 162 °C, что примерно на 12 °C выше, чем для Формы A. Наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции полиморфов A и B соединения Формулы IV представлено на **Фиг. 66**.

[0876] Таблица 73. Пики РПД Формы B соединения Формулы IV

2-Тета	d(Å)	Высота	H%
4,85	18,19	20,60	5,30
7,45	11,86	390,20	100,00
7,69	11,48	24,90	6,40
9,70	9,11	127,30	32,60
9,94	8,89	88,80	22,80
13,74	6,44	142,80	36,60
14,54	6,09	94,00	24,10
14,89	5,94	1,90	0,50
15,43	5,74	19,40	5,00
15,76	5,62	3,30	0,90
16,31	5,43	20,70	5,30
16,89	5,24	149,00	38,20
17,15	5,17	14,30	3,70
17,39	5,09	10,60	2,70
17,79	4,98	10,80	2,80
18,08	4,90	25,60	6,60
18,48	4,80	20,60	5,30
19,44	4,56	126,00	32,30
19,90	4,46	127,60	32,70
20,80	4,27	2,50	0,60
21,31	4,17	100,00	25,60
21,31	4,17	100,00	25,60
21,44	4,14	62,10	15,90
22,21	4,00	2,60	0,70

22,41	3,96	15,80	4,00
22,80	3,90	27,70	7,10
23,05	3,86	9,80	2,50
23,53	3,78	9,50	2,40
24,25	3,67	23,30	6,00
24,50	3,63	27,00	6,90
24,91	3,57	10,00	2,60
25,35	3,51	3,80	1,00
25,71	3,46	0,90	0,20
26,31	3,39	15,70	4,00
26,74	3,33	2,60	0,70
26,94	3,31	4,20	1,10
27,39	3,25	31,00	7,90
28,24	3,16	13,10	3,40
28,92	3,08	9,20	2,40
29,56	3,02	0,70	0,20
30,04	2,97	3,70	0,90
31,12	2,87	2,10	0,50
31,76	2,82	5,70	1,50
31,99	2,80	2,10	0,50
32,27	2,77	1,00	0,30
32,98	2,71	2,80	0,70
33,61	2,66	10,20	2,60
34,19	2,62	2,00	0,50
34,68	2,58	1,20	0,30

35,11	2,55	1,70	0,40
35,66	2,52	1,70	0,40
35,84	2,50	2,80	0,70
36,32	2,47	1,30	0,30
38,05	2,36	2,90	0,70
39,00	2,31	1,80	0,50
39,21	2,30	3,00	0,80

[0877] ПРИМЕР 8: Анализ фермента RET

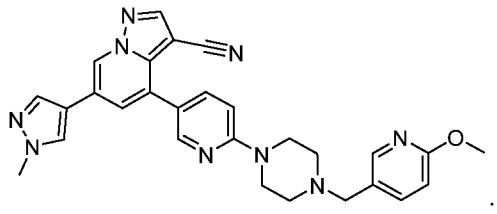
[0878] Соединения Формулы I-IV проверяли на их способность ингибировать киназу RET дикого типа и мутантную киназу RET V804M с применением аналитической технологии компании CisBio HTRF® KinEASE™-TK. Вкратце, N-концевой цитоплазматический домен человеческой рекомбинантной RET с GST-меткой (аа 658-конец) производства компании Eurofins (0,25 нМ RET; номер по каталогу 14-570M) или N-концевой цитоплазматический домен V804M мутантной человеческой рекомбинантной RET с GST-меткой (аа 658-конец) производства компании Millipore (0,25 нМ фермент; номер по каталогу 14-760) инкубировали с 250 нМ TK-субстрата биотина (CisBio, номер по каталогу 62TK0PEC) и с 1 мМ АТФ вместе с экспериментальным соединением в буфере, состоящем из 25 мМ HEPES с pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,01% Triton X-100 и 2% ДМСО в объеме 8 мкл. Соединение обычно получали в трехкратном серийном разбавлении в ДМСО, и добавляли в анализ с получением соответствующей конечной концентрации. После 30-минутной инкубации при 22 °C реакцию гасили, добавляя 8 мкл гасящего раствора, содержащего 31,25 нМ Sa-XL665 и 1X TK-ab-криптата в буфере для обнаружения HTRF (все производства компании CisBio, номер по каталогу 62TK0PEC). Через 1 час инкубации при 22 °C определяли степень протекания реакции, используя мультимодальный планшет-ридер PerkinElmer EnVision, посредством двойного обнаружения длины волны HTRF, и рассчитывали процент от контрольного образца (POC), используя логарифмический коэффициент испускания. 100 POC определяли без использования экспериментального соединения, а 0 POC определяли с использованием предварительно погашенных контрольных реакций. Значения POC подгоняли к 4-параметрической логистической кривой и определяли IC_{50} как концентрацию ингибитора, при которой POC равен 50 для построенной кривой. Установлено, что соединение Формулы I имеет значения IC_{50} 4,5 нМ и 18,9 нМ для ингибирования фермента RET дикого типа и V804M мутантной киназы RET, соответственно. Установлено, что соединение Формулы II имеет значения IC_{50} 14,0 нМ и 24,1 нМ для ингибирования фермента RET дикого типа и V804M мутантной киназы RET, соответственно. Установлено, что соединение Формулы III имеет значения IC_{50} 29,9 нМ и 59,0 нМ для ингибирования фермента RET дикого типа и V804M мутантной киназы RET, соответственно. Установлено, что соединение Формулы IV имеет значения IC_{50} 17,0 нМ и 121,7 нМ для ингибирования фермента RET дикого типа и V804M мутантной киназы RET, соответственно.

[0879] ПРИМЕР 9: Клеточный анализ RET

[0880] Эффективность соединения, ингибирующего киназу RET, в клетках определяли на клетках HEK-293, экспрессирующих белок слияния Kif5b-RET. Вкратце, клетки HEK-293, экспрессирующие белок слияния Kif5b-RET, помещали на планшет в количестве 50 тыс. клеток на лунку в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином, за день до проведения анализа. Клетки инкубировали в течение 1 часа с экспериментальным соединением в среде DMEM (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) при конечной концентрации ДМСО 0,5%. Соединение Формулы I-IV обычно получали в трехкратном серийном разбавлении в ДМСО, и добавляли в анализ с получением соответствующей конечной концентрации. Через 1 час среду удаляли, клетки фиксировали с помощью 3,8% формальдегида в течение 20 минут, промывали PBS и пермеабилизировали в течение 10 минут с помощью 100% метанола. Затем планшеты промывали PBS-0,05% Tween20 и блокировали блокирующим раствором LI-COR (LI-COR, № по каталогу 927-40000) в течение 1 часа. Планшеты промывали PBS-0,05% Tween20, затем инкубировали с антителом анти-фосфо-RET (Tyr1062) (Santa Cruz, кат. №sc-20252-R) и антителом анти-ГАФДГ (Millipore, кат. № MAB374) в течение 2 часов. Планшеты промывали PBS-0,05%Tween20 и инкубировали со вторичными антителами анти-кролика 680 (Molecular Probes, кат. № A21109) и анти-мыши 800 (LI-COR, кат. № 926-32210) в течение 1 часа. Все антитела разбавляли блокирующим раствором LI-COR, содержащим 0,05% Tween. Планшеты промывали PBS-0,05% Tween20, в каждую лунку добавляли 100 мкл PBS и считывали планшеты на флуоресцентном планшет-ридере LI-COR Aerius. Сигнал фосфо-RET нормализовали к сигналу ГАФДГ. 100 POC (процент от контроля) определяли без использования экспериментальных соединений, а 0 POC определяли с использованием 1 мкМ контрольного ингибитора. Значения POC подгоняли к 4-параметрической логистической кривой. Значение IC_{50} представляет собой точку, где кривая пересекает 50 POC. Установлено, что соединение Формулы I имеет значение IC_{50} 4,0 нМ для ингибирования киназы RET в клетках HEK-293, экспрессирующих белок слияния Kif5b-RET. Установлено, что соединение Формулы II имеет значение IC_{50} 4,2 нМ для ингибирования киназы RET в клетках HEK-293, экспрессирующих белок слияния Kif5b-RET. Установлено, что соединение Формулы III имеет значение IC_{50} 10,9 нМ для ингибирования киназы RET в клетках HEK-293, экспрессирующих белок слияния Kif5b-RET. Установлено, что соединение Формулы IV имеет значение IC_{50} 16,5 нМ для ингибирования киназы RET в клетках HEK-293, экспрессирующих белок слияния Kif5b-RET.

Формула изобретения:

1. Кристаллическая форма соединения Формулы I, имеющего формулу



2. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 4,4±0,2, 14,6±0,2 и 18,3±0,2.

3. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 4,4±0,2, 13,5±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2 и 18,8±0,2.

4. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 4,4±0,2, 13,5±0,2, 14,6±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 21,0±0,2 и 24,6±0,2.

5. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 4,4±0,2, 13,5±0,2, 14,6±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 21,0±0,2, 22,5±0,2, 24,6±0,2 и 27,7±0,2.

6. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 2A.

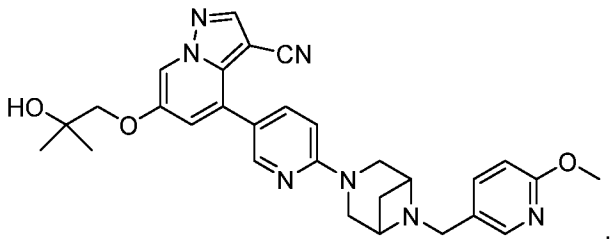
7. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет кривую

дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащую эндотерму с началом около 187 °C.

8. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающую переход плавления с началом около 224 °C.

9. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 2C.

10. Кристаллическая форма соединения Формулы II, имеющего формулу



11. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащей пики при значениях °2θ 16,5±0,2, 18,9±0,2 и 26,0±0,2.

12. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 16,5±0,2, 18,9±0,2, 23,8±0,2, 25,3±0,2 и 26,0±0,2.

13. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 23,8±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2, 26,0±0,2 и 28,3±0,2.

14. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 9,8±0,2, 16,5±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 23,8±0,2, 25,0±0,2, 25,3±0,2, 25,6±0,2, 26,0±0,2 и 28,3±0,2.

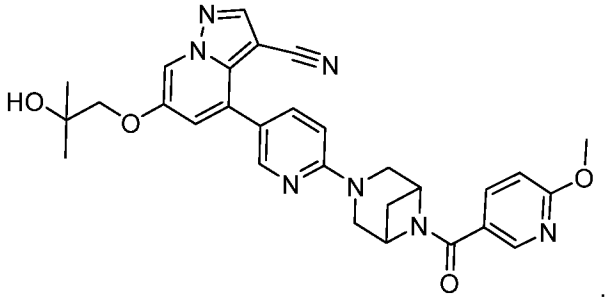
15. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 19A.

16. Кристаллическая форма по любому из пп. 11-15, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1 и имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающую эндотерму с началом около 190 °C.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. 11-15, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1 и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления с началом около 203 °C.

18. Кристаллическая форма по любому из пп. 11-15, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 1 и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 19B.

19. Кристаллическая форма соединения Формулы III, имеющего формулу



20. Кристаллическая форма по п. 19, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 17,3±0,2, 19,2±0,2 и 23,9±0,2.

21. Кристаллическая форма по п. 19, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 4,7±0,2, 17,3±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2 и 23,9±0,2.

22. Кристаллическая форма по п. 19, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 4,7±0,2, 6,8±0,2, 15,2±0,2, 17,3±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,2±0,2 и 23,9±0,2.

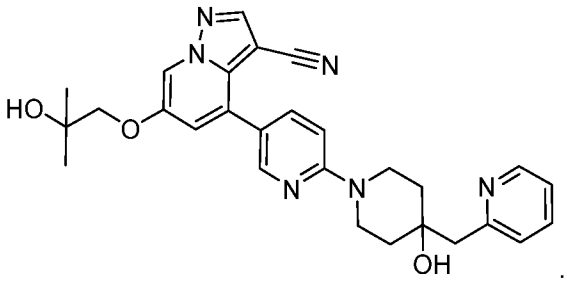
23. Кристаллическая форма по п. 19, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 4,7±0,2, 6,8±0,2, 13,4±0,2, 15,2±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,2±0,2 и 23,9±0,2.

24. Кристаллическая форма по п. 19, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 63A.

25. Кристаллическая форма по любому из пп. 20-24, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления с началом около 83 °C.

26. Кристаллическая форма по любому из пп. 20-24, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 63B.

27. Кристаллическая форма соединения Формулы IV, имеющего формулу



.

28. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2 и 21,9±0,2.

29. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 19,4±0,2 и 21,9±0,2.

30. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 19,4±0,2, 20,0±0,2, 20,5±0,2, 21,6±0,2 и 21,9±0,2.

31. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 8,3±0,2, 16,3±0,2, 16,6±0,2, 18,1±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 20,0±0,2, 20,5±0,2, 21,6±0,2 и 21,9±0,2.

32. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 64A.

33. Кристаллическая форма по любому из пп. 28-32, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления с началом около 149 °C.

34. Кристаллическая форма по любому из пп. 28-32, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму A и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 64B.

35. Твердая пероральная фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и кристаллическую форму по любому из пп. 1-34 или ее фармацевтически приемлемую соль.

36. Твердая пероральная фармацевтическая композиция, полученная смешиванием кристаллической формы по любому из пп. 1-34 или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

37. Способ получения твердой пероральной фармацевтической композиции, включающий смешивание кристаллической формы по любому из пп. 1-34 или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

38. Жидкая фармацевтическая композиция, полученная смешиванием кристаллической формы по любому из пп. 1-34 или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

39. Способ получения жидкой фармацевтической композиции, включающий смешивание кристаллической формы по любому из пп. 1-34 или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

40. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

41. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(a) определение того, связан ли рак с разрегуляцией гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и

(b) если установлено, что рак связан с разрегуляцией гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, – введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

42. Способ лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающий введение субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

43. Способ лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающий:

определение того, является ли рак у субъекта RET-ассоциированным раком; и

введение субъекту, у которого установлено наличие RET-ассоциированного рака, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

44. Способ лечения субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38, субъекту, имеющему историю болезни, в которой указано, что у данного субъекта присутствует разрегуляция гена RET, киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

45. Способ выбора лечения для субъекта, включающий выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38 субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака.

46. Способ выбора лечения для субъекта, страдающего от рака, включающий:

определение того, является ли рак у субъекта RET-ассоциированным раком; и

выбор лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38 субъекту, у которого установлено наличие RET-ассоциированного рака.

47. Способ выбора субъекта для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38 субъекту, включающий:

идентификацию субъекта, страдающего от RET-ассоциированного рака; и

выбор субъекта лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

48. Способ выбора субъекта, страдающего от рака, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38 субъекту, включающий:

определение того, является ли рак у субъекта RET-ассоциированным раком; и

выбор субъекта, у которого установлено наличие RET-ассоциированного рака, для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

49. Способ по любому из пп. 43, 46 и 48, отличающийся тем, что стадия определения того, является ли рак у субъекта RET-ассоциированным раком, включает осуществление анализа для обнаружения разрегуляции гена RET, белка киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, полученном от субъекта.

50. Способ по п. 49, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что образец представляет собой биопсийный образец.

52. Способ по любому из пп. 49-51, отличающийся тем, что анализ выбран из группы, состоящий из секвенирования, иммуногистохимии, иммуноферментного твердофазного анализа и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что FISH представляет собой анализ FISH с зондом «Break Apart».

54. Способ по п. 52, отличающийся тем, что секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование следующего поколения.

55. Способ по любому из пп. 49-54, отличающийся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен: S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q, T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

59. Способ по п. 55, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET находятся в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

60. Способ по любому из пп. 49-54, отличающийся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой слияние гена RET.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

62. Способ по любому из пп. 42, 43 и 47-61, отличающийся тем, что RET-ассоциированный рак выбран из группы, состоящей из: рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, рака толстой и прямой кишок, папиллярной почечноклеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легких со слиянием RET или медуллярный рак щитовидной железы.

64. Способ по п. 62, отличающийся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легких, немелкоклеточный рак легких, карциному легочных клеток бронхиол или аденокарциному легких.

65. Способ по любому из пп. 40-64, отличающийся тем, что соединение Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

66. Способ по любому из пп. 40-65, дополнительно включающий введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что дополнительная терапия или терапевтический агент выбран из лучевой терапии, цитотоксических химиотерапевтических агентов, терапевтических агентов направленного воздействия на киназу, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, терапии направленного действия на иммунную систему и терапии направленного действия на ангиогенез.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более терапевтических агентов, направленно воздействующих на киназу.

69. Способ по любому из пп. 66-68, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 35, 36 или 38 и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в отдельных лекарственных формах.

70. Способ по любому из пп. 66-68, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по любому из пп. 35, 36 или 38 и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных лекарственных форм, последовательно в любом порядке.

71. Применение соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения RET-ассоциированного рака у субъекта.

72. Применение по п. 71, отличающееся тем, что RET-ассоциированный рак представляет собой рак, характеризующийся разрегуляцией в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

73. Применение по п. 72, отличающееся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

74. Применение по п. 73, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

75. Применение по п. 74, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096.

76. Применение по п. 75, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q,

T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

77. Применение по п. 73, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET находятся в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

78. Применение по п. 72, отличающееся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

79. Применение по п. 78, отличающееся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

80. Применение по любому из пп. 71-79, отличающееся тем, что RET-ассоциированный рак выбран из группы, состоящей из: рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, рака толстой и прямой кишок, папиллярной почечноклеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

81. Применение по п. 80, отличающееся тем, что рак представляет собой рак легких со слиянием RET или медуллярный рак щитовидной железы.

82. Применение по п. 80, отличающееся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легких, немелкоклеточный рак легких, карциному легочных клеток бронхиол или аденокарциному легких.

83. Применение по любому из пп. 71-82, отличающееся тем, что лекарственное средство составлено для перорального введения.

84. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака.

85. Соединение по п. 84, отличающееся тем, что RET-ассоциированный рак представляет собой рак, характеризующийся разрегуляцией в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

86. Соединение по п. 85, отличающееся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

87. Соединение по п. 86, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

88. Соединение по п. 87, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096.

89. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q,

T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V, M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

90. Соединение по п. 86, отличающееся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET находятся в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

91. Соединение по п. 85, отличающееся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

92. Соединение по п. 91, отличающееся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

93. Соединение по любому из пп. 84-92, отличающееся тем, что RET-ассоциированный рак выбран из группы, состоящей из: рака легких, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного

дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2A или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, рака толстой и прямой кишок, папиллярной почечноклеточной карциномы, ганглионейроматоза слизистой желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

94. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что рак представляет собой рак легких со слиянием RET или медуллярный рак щитовидной железы.

95. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легких, немелкоклеточный рак легких, карциному легочных клеток бронхиол или аденокарциному легких.

96. Способ ингибирования активности киназы RET в клетке млекопитающего, включающий приведение в контакт клетки млекопитающего с соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что приведение в контакт осуществляют *in vivo*.

98. Способ по п. 96, отличающийся тем, что приведение в контакт осуществляют *in vitro*.

99. Способ по любому из пп. 96-98, отличающийся тем, что клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего.

100. Способ по п. 99, отличающийся тем, что раковая клетка млекопитающего представляет собой клетку RET-ассоциированного рака млекопитающего.

101. Способ по любому из пп. 96-100, отличающийся тем, что указанная клетка имеет разрегуляцию гена RET, белка киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровне любого из них представляет собой одну или более точечных мутаций в гене RET.

103. Способ по п. 102, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 136, 145, 180, 200, 292, 294, 321, 330, 338, 360, 373, 393, 423, 432, 446, 505, 506, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 802, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 882, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1062, 1064 и 1096.

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более аминокислотных замен в одном или более из следующих аминокислотных положений: 32, 34, 40, 56, 64, 67, 114, 145, 292, 321, 330, 338, 360, 393, 423, 446, 510, 511, 513, 515, 525, 531, 532, 533, 550, 591, 593, 595, 600, 602, 603, 606, 609, 611, 616, 618, 619, 620, 623, 624, 630, 631, 632, 634, 635, 636, 640, 641, 648, 649, 664, 665, 666, 675, 686, 689, 691, 694, 700, 706, 713, 732, 736, 748, 750, 765, 766, 768, 769, 770, 771, 777, 778, 781, 788, 790, 791, 804, 805, 806, 810, 818, 819, 823, 826, 833, 836, 841, 843, 844, 848, 852, 865, 870, 873, 876, 881, 883, 884, 886, 891, 897, 898, 900, 901, 904, 905, 907, 908, 911, 912, 918, 919, 921, 922, 930, 961, 972, 981, 982, 1009, 1015, 1017, 1041, 1064 и 1096.

105. Способ по п. 104, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET приводят к трансляции белка RET, имеющего одну или более из следующих аминокислотных замен:

S32L, D34S, L40P, L56M, P64L, R67H, R114H, V145G, V292M, G321R, R330Q,

T338I, R360W, F393L, G423R, G446R, A510V, E511K, G513D, C515S, C515W, R525W, C531R, G533C, G533S, G550E, V591I, G593E, E595D, E595A, R600Q, I602V, K603Q, K603E, Y606C, C609C, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W, E616Q, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W, F619F, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F, E623K, D624N, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E, E632K, E632G, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, C634T, R635G, T636P, T636M, A640G, A641S, A641T, V648I, S649L, A664D, H665Q, K666E, K666M, K666N, K666R, T675T S686N, S689T, G691S, R694Q, M700L, V706M, V706A, E713K, E732K, G736R, G748C, A750P, S765P, P766S, P766M, E768Q, E768D, L769L, R770Q, D771N, N777S, V778I, Q781R, I788I, L790F, Y791F, Y791N, V804L, V804M, V804E, E805K, Y806E, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806H, Y806N, Y806Y, G810R, G810S, G810A, E818K, S819I, G823E, Y826M, Y826S, R833C, S836S, P841L, P841P, E843D, R844W, R844Q, R844L, M848T, I852M, L865V, L870F, R873W, A876V, L881V, A883F, A883S, A883T, E884K, R886W, S891A, S891S, R897Q, D898V, Y900F, E901K, S904F, S904S, S904C, Y905F, K907E, K907M, R908K, G911D, R912P, R912Q, M918T, M918V,

M918L, A919V, E921K, S922P, S922Y, T930M, F961L, R972G, Y981F, R982C, M1009V, Y1015F, D1017N, V1041G, M1064T и Y1096F.

106. Способ по п. 102, отличающийся тем, что одна или более точечных мутаций в гене RET находятся в одном или более из экзонов 10, 11, 13, 14, 15 и 16 гена RET человека.

107. Способ по п. 101, отличающийся тем, что разрегуляция в гене RET, в белке киназы RET, или экспрессии, или активности, или уровне любого из них представляет собой слияние гена RET.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что слияние гена RET выбрано из группы, состоящей из: BCR-RET, CLIP1-RET, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, TRIM33-RET, ERC1-RET, FGFR1OP-RET, RET-MBD1, RET-RAB61P2, RET-PRKAR1A, RET-TRIM24, RET-GOLGA5, HOOK3-RET, KTN1-RET, TRIM27-RET, AKAP13-RET, FKBP15-RET, SPECC1L-RET, TBL1XR1/RET, CEP55-RET, CUX1-RET, KIAA1468-RET, RFG8/RET, ACBD5-RET, PTC1ex9-RET, MYH13-RET, PIBF1-RET, KIAA1217-RET, MPRIP-RET, HRH4-RET, Ria-RET, RET-PTC4, FRMD4A-RET, SQSTM1-RET, AFAP1L2-RET, PPFIBP2-RET, EML4-RET, PARD3-RET, MYH10-RET, HTIF1/RET, AFAP1-RET, RASGEF1A-RET, TEL-RET, RUFY1-RET, UEVLD-RET, DLG5-RET, FOXP4-RET, TIF1G-RET, H4L-RET, OFLM4-RET и RRBP1-RET.

109. Способ лечения синдрома раздраженного кишечника у субъекта, включающий введение субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие синдрома раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

110. Способ уменьшения боли, связанной с синдромом раздраженного кишечника, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие синдрома раздраженного кишечника, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

111. Способ подавления метастаза рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтической субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 35, 36 или 38.

112. Способ по п. 111, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль используют в комбинации с другим химиотерапевтическим агентом.

113. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий:

(a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени;

(b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET со стадии (a); и

(c) введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET со стадии (a); или

(d) введение указанному субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET со стадии (a).

114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

115. Способ по п. 114, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

116. Способ по п. 113, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET со стадии (a), и указанный способ дополнительно включает (e) введение субъекту другого противоракового агента.

117. Способ по п. 116, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (e) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

118. Способ по п. 116, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (e) представляет собой соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль.

119. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий:

(a) введение субъекту одной или более доз первого ингибитора RET в течение определенного периода времени;

(b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET со стадии (a);

(c) введение субъекту второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET со стадии (a); или

(d) введение указанному субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET со стадии (a), если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET со стадии (a); причем указанная мутация представляет собой замену аминокислотного положения 804, например, V804M, V804L или V804E.

120. Способ по п. 119, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой первый ингибитор RET, введенный на стадии (a).

121. Способ по п. 119, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET со стадии (a), и указанный способ дополнительно включает (e) введение субъекту другого противоракового агента.

122. Способ по п. 121, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (e) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

123. Способ по п. 121, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (e) представляет собой соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль.

124. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; или

(c) введение указанному субъекту дополнительных доз первого ингибитора RET, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

126. Способ по п. 125, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой первый ингибитор RET, ранее введенный субъекту.

127. Способ по п. 126, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, и указанный способ дополнительно включает (d) введение субъекту другого противоракового агента.

128. Способ по п. 127, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

129. Способ по п. 127, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль.

130. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз первого ингибитора RET, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение субъекту второго ингибитора RET в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом, если у субъекта есть раковая клетка, которая содержит по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту; или

(c) введение дополнительных доз первого ингибитора RET, который ранее вводили субъекту, если указанный субъект имеет раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению первым ингибитором RET, который ранее вводили субъекту.

131. Способ по п. 130, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой первый ингибитор RET, ранее введенный субъекту.

132. Способ по п. 130, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора RET, ранее введенного субъекту, и указанный способ дополнительно включает (d) введение субъекту другого противоракового агента.

133. Способ по п. 132, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

134. Способ по п. 132, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль.

135. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий:

(a) введение одной или более доз соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени;

(b) после (a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают

раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью со стадии (a); и

(c) введение второго ингибитора RET или второго соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, имеющему раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью со стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли со стадии (a) субъекту, имеющему раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью со стадии (a).

136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что второй ингибитор RET вводят на стадии (c).

137. Способ по п. 135, отличающийся тем, что второе соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль вводят на стадии (c).

138. Способ по п. 135, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой первый ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

139. Способ по п. 136, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль, отличные от тех, которые вводят на стадии (a).

140. Способ по п. 135, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль, которую вводят на стадии (a).

141. Способ по п. 135, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли со стадии (a), и указанный способ дополнительно включает (e) введение субъекту другого противоракового агента.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (e) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

143. Способ по п. 141, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (e) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль, отличные от соединения на стадии (a).

144. Способ лечения субъекта, страдающего от рака, включающий:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего от рака и ранее принимавшего одну или более доз соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью, которую ранее вводили субъекту;

(b) введение второго ингибитора RET или второго соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, имеющему раковую клетку, которая содержит одну или более мутаций резистентности к ингибитору RET, которые придают раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью, которую ранее вводили субъекту; или

(c) введение дополнительных доз соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, которую вводили ранее, субъекту, имеющему раковую клетку, которая не содержит мутацию резистентности к ингибитору RET, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную устойчивость к лечению соединением по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой солью, которую ранее вводили субъекту.

145. Способ по п. 144, отличающийся тем, что второй ингибитор RET вводят на стадии (b).

146. Способ по п. 144, отличающийся тем, что второе соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват вводят на стадии (b).

147. Способ по п. 144, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

148. Способ по п. 144, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль.

149. Способ по п. 144, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль, которую ранее вводили субъекту.

150. Способ по п. 144, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы соединения по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемой соли, которую ранее вводили субъекту, и указанный способ дополнительно включает (d) введение субъекту другого противоракового агента.

151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой второй ингибитор RET или иммунотерапию, или их комбинацию.

152. Способ по п. 150, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемую соль.

153. Кристаллическая форма по п. 35, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащей пики при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2 и 24,2±0,2.

154. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2 и 24,2±0,2.

155. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2 и 24,6±0,2.

156. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2, характеризующуюся дифрактограммой РПД,

включающей пики при значениях °2θ 6,2±0,2, 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,6±0,2 и 31,2±0,2.

157. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 20A.

158. Кристаллическая форма по любому из пп. 153-157, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2 и имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающую эндотерму, наблюдаемую при около 197,5 °C.

159. Кристаллическая форма по любому из пп. 153-157, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2 и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления, наблюдаемый при около 207,5 °C.

160. Кристаллическая форма по любому из пп. 153-157, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 2 и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 20B.

161. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), содержащей пики при значениях °2θ 16,6±0,2, 18,0±0,2 и 19,9±0,2.

162. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 16,6±0,2, 18,0±0,2, 19,3±0,2, 19,9±0,2 и 23,3±0,2.

163. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 16,6±0,2, 17,3±0,2, 18,0±0,2, 19,0±0,2, 19,3±0,2, 19,9±0,2, 23,3±0,2 и 25,1±0,2.

164. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7, характеризующуюся дифрактограммой РПД,

включающей пики при значениях °2θ 15,8±0,2, 16,6±0,2, 17,3±0,2, 18,0±0,2, 19,0±0,2, 19,3±0,2, 19,91±0,2, 21,4±0,2, 23,3±0,2 и 25,1±0,2.

165. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 21A.

166. Кристаллическая форма по любому из пп. 161-165, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7 и имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающую эндотерму, наблюдаемую при около 150 °C, и эндотерму, наблюдаемую при около 201 °C.

167. Кристаллическая форма по любому из пп. 161-165, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7 и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления, наблюдаемый при около 207 °C.

168. Кристаллическая форма по любому из пп. 161-165, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 7 и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 21B.

169. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2 и 24,2±0,2.

170. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом, характеризующуюся РПД, включающей пики при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2 и 24,2±0,2.

171. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом, характеризующуюся РПД, содержащей пики при значениях °2θ 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2 и 24,6±0,2.

172. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом, характеризующуюся РПД, включающей пики при значениях °2θ 6,2±0,2, 15,1±0,2, 17,8±0,2, 18,1±0,2, 20,4±0,2, 21,1±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,6±0,2 и 31,2±0,2.

173. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 22A.

174. Кристаллическая форма по любому из пп. 169-173, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом и имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающую эндотерму, наблюдаемую при около 172 °C, и эндотерму, наблюдаемую при около 196 °C.

175. Кристаллическая форма по любому из пп. 169-173, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления, наблюдаемый при около 206 °C.

176. Кристаллическая форма по любому из пп. 169-173, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму 8 сольвата с изопропиловым спиртом и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 22.

177. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B, характеризующуюся дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (РПД), включающей пики при значениях °2θ 7,5±0,2, 13,7±0,2 и 16,9±0,2.

178. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 7,5±0,2, 9,7±0,2, 13,7±0,2, 16,9±0,2 и 19,9±0,2.

179. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 7,5±0,2, 9,7±0,2, 13,7±0,2, 14,5±0,2, 16,9±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2 и 21,3±0,2.

180. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B, характеризующуюся дифрактограммой РПД, включающей пики при значениях °2θ 7,5±0,2, 9,7±0,2, 9,9±0,2, 13,7±0,2, 14,5±0,2, 16,9±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 21,3±0,2 и 27,4±0,2.

181. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B, причем указанная кристаллическая форма имеет по существу такую дифрактограмму РПД, как показано на Фиг. 65A.

182. Кристаллическая форма по любому из пп. 177-181, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B и имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), включающую эндотерму, наблюдаемую при около 172 °C, и эндотерму, наблюдаемую при около 196 °C.

183. Кристаллическая форма по любому из пп. 177-181, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B и имеет кривую ДСК, включающую переход плавления, наблюдаемый при около 206 °C.

184. Кристаллическая форма по любому из пп. 177-181, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой Форму B и имеет по существу такую термограмму ДСК, как показано на Фиг. 65B.

185. Способ лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающий:

(a) введение одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии субъекту, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака;

(b) после стадии (a) определение уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта;

(c) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента или средства лечения субъекту, у которого идентифицировано наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК.

186. Способ по п. 185, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET.

187. Способ по п. 186, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или средство лечения включает одно или более из: лучевой терапии, химиотерапевтического агента, ингибитора контрольной точки, хирургической операции и одного или более вторых ингибиторов киназы.

188. Способ по п. 186, отличающийся тем, что референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до стадии (a).

189. Способ лечения RET-ассоциированного рака у субъекта, включающий:

введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического агента или средства лечения субъекту, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака, (ii) которому ранее вводили одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, и (ii) у которого после введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии идентифицировано наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК.

190. Способ по п. 189, отличающийся тем, что референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии.

191. Способ по п. 190, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор киназы RET.

192. Способ по п. 190, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или средство лечения включает одно или более из лучевой терапии,

химиотерапевтического агента, ингибитора контрольной точки, хирургической операции и одного или более вторых ингибиторов киназы.

193. Способ выбора лечения для субъекта, включающий:

выбор терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы для субъекта, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака, (ii) которому ранее вводили одну или более доз второго ингибитора киназы RET, и (ii) у которого после введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET идентифицировано наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК.

194. Способ по п. 193, отличающийся тем, что референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз второго ингибитора киназы RET.

195. Способ выбора лечения для субъекта, включающий:

выбор терапевтически эффективного количества соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы и дополнительного терапевтического средства лечения для субъекта, (i) у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака, (ii) которому ранее вводили одну или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии, и (ii) у которого после введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы идентифицировано наличие примерно такого же или повышенного уровня циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с референсным уровнем циркулирующей опухолевой ДНК.

196. Способ по п. 195, отличающийся тем, что референсный уровень циркулирующей опухолевой ДНК представляет собой уровень циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта до введения одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы в качестве монотерапии.

197. Способ по п. 195, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство лечения представляет собой второй ингибитор киназы RET.

198. Способ по п. 197, отличающийся тем, что дополнительное терапевтическое средство лечения включает одно или более из лучевой терапии, химиотерапевтического агента, ингибитора контрольной точки и одного или более вторых ингибиторов киназы.

199. Способ определения эффективности лечения у субъекта, включающий:

(a) определение первого уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака в первый момент времени;

(b) обеспечение лечения, включающего введение субъекту одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы после первого момента времени и до второго момента времени;

(c) определение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, во второй момент времени; и

(d) определение того, что лечение является эффективным у субъекта, у которого установлено снижение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК; или

определение того, что лечение является неэффективным у субъекта, у которого установлено наличие примерно такого же или повышенного второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК.

200. Способ по п. 199, отличающийся тем, что интервал между первым моментом времени и вторым моментом времени составляет от примерно 1 недели до примерно 1 года.

201. Способ определения того, развилась ли у субъекта резистентность к лечению, включающий:

(a) определение первого уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие RET-ассоциированного рака в первый момент времени;

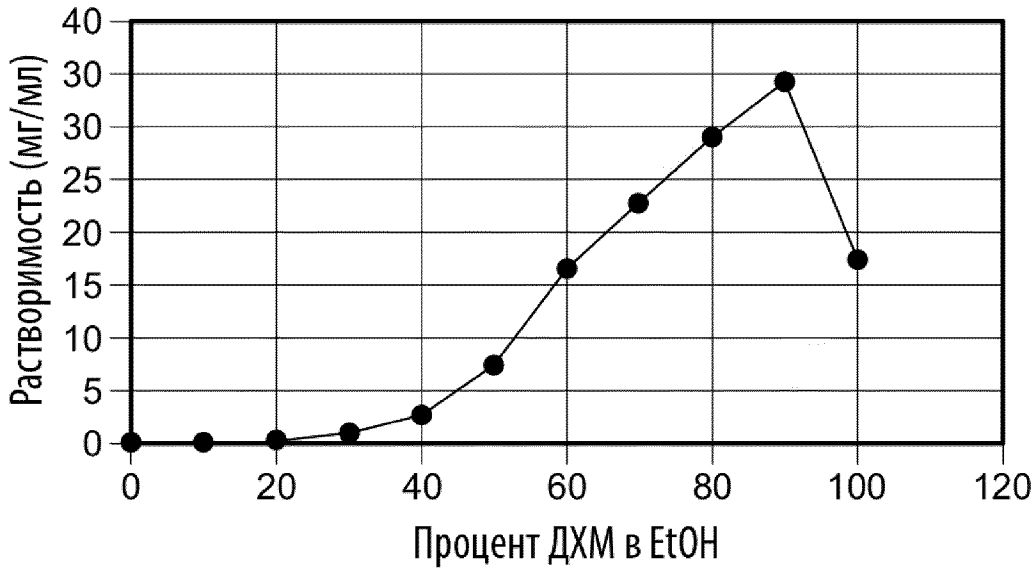
(b) обеспечение лечения, включающего введение субъекту одной или более доз соединения Формулы I-IV или его фармацевтически приемлемой соли, аморфной или полиморфной формы после первого момента времени и до второго момента времени;

(c) определение второго уровня циркулирующей опухолевой ДНК в биологическом образце, полученном от субъекта, во второй момент времени; и

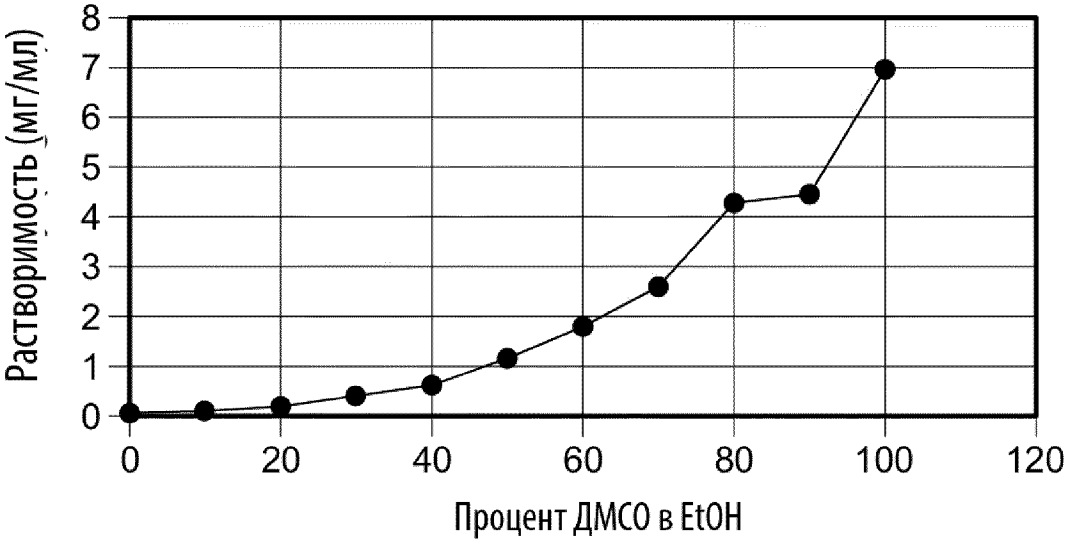
(d) определение того, что у субъекта, имеющего сниженный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, не развилась резистентность к лечению; или

определение того, что у субъекта, имеющего примерно такой же или повышенный второй уровень циркулирующей опухолевой ДНК, по сравнению с первым уровнем циркулирующей опухолевой ДНК, развилась резистентность к лечению.

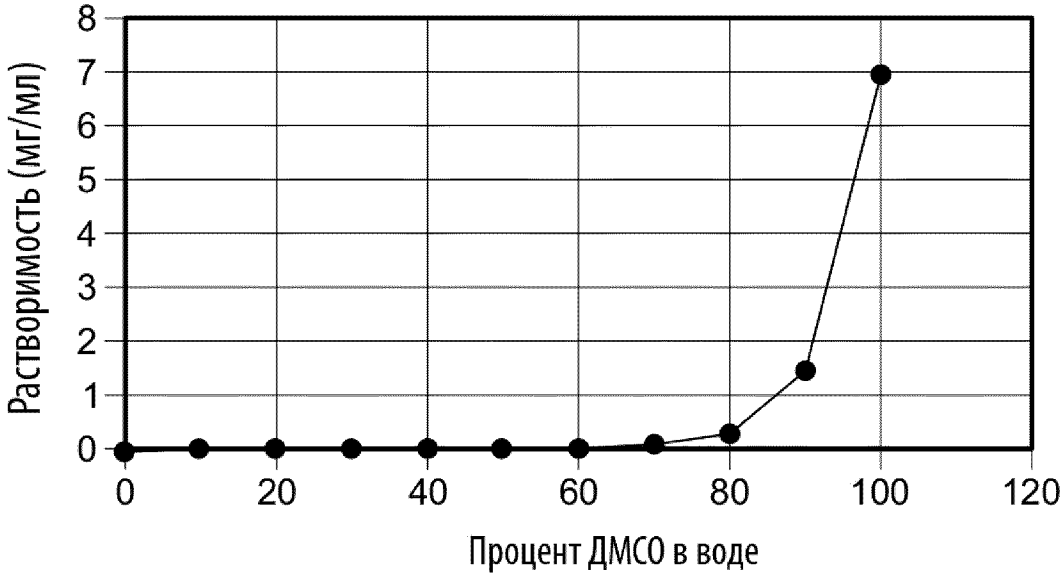
202. Способ по п. 201, отличающийся тем, что интервал между первым моментом времени и вторым моментом времени составляет от примерно 1 недели до примерно 1 года.


Растворимость (мг/мл)
40
30
30
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
120
Процент ДХМ в EtOH

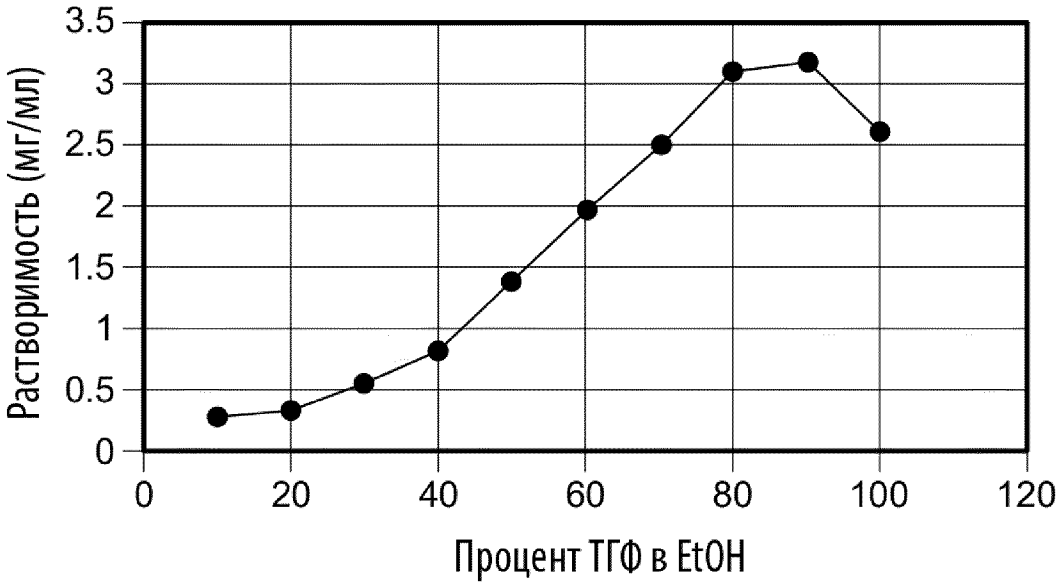
Фиг. 1A


Растворимость (мг/мл)
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
20
40
60
80
100
120
Процент ДМСО в EtOH

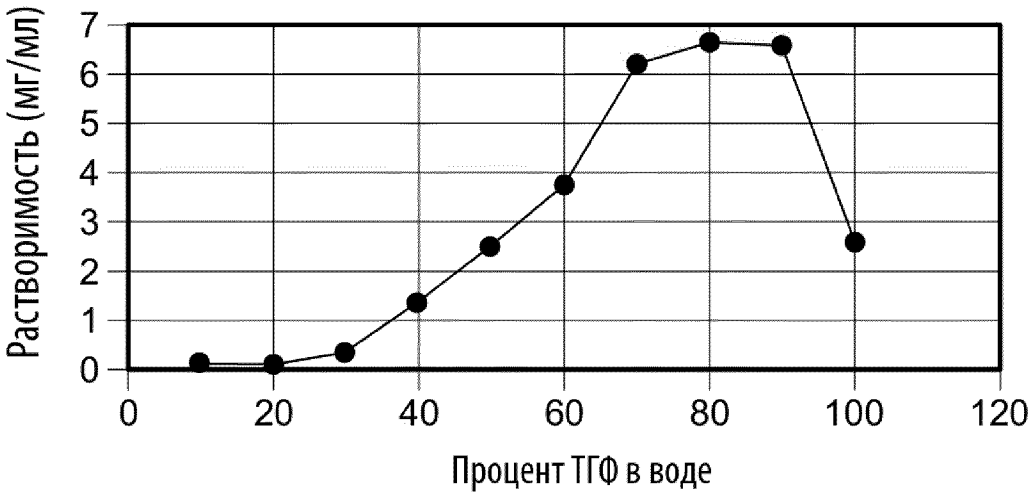
Фиг. 1B


Растворимость (мг/мл)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
20
40
60
80
100
120
Процент ДМСО в воде

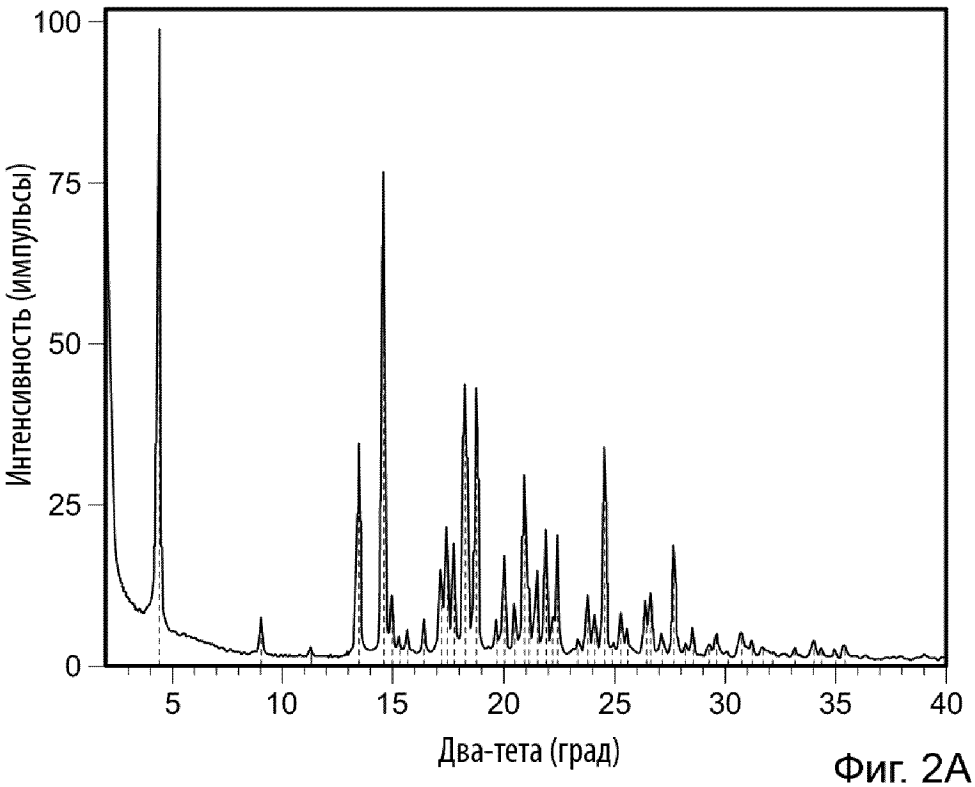
Фиг. 1C


Растворимость (мг/мл)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
0
20
40
60
80
100
120
Процент ТГФ в EtOH

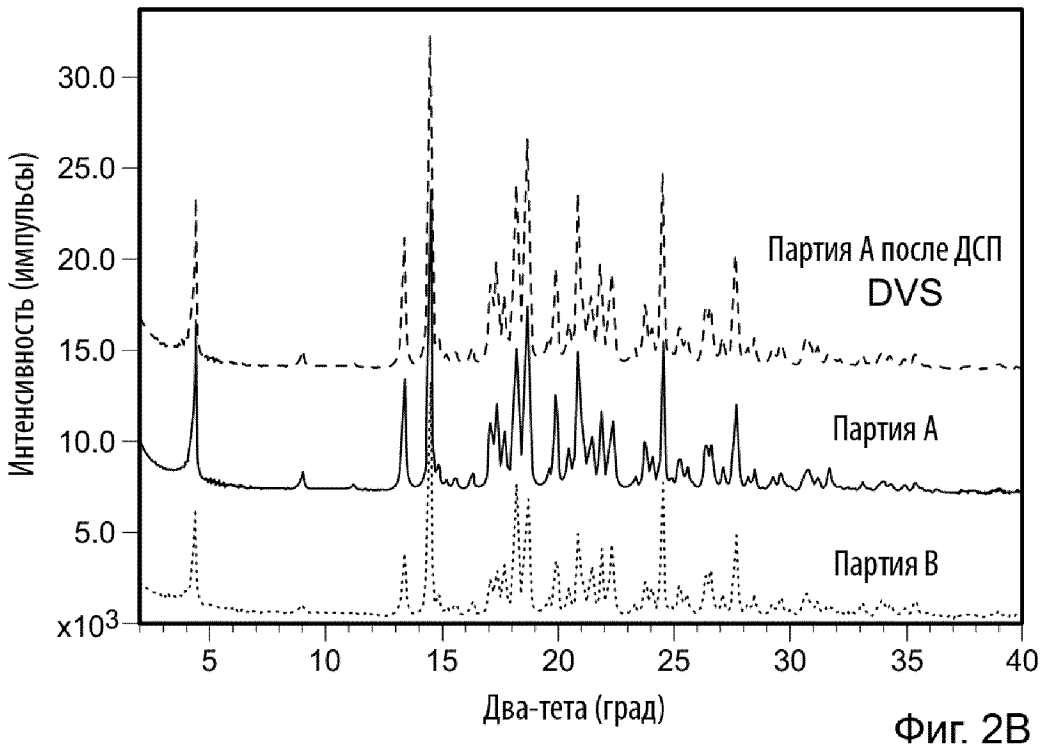
Фиг. 1D


Растворимость (мг/мл)
0
1
2
3
4
5
6
7
0
20
40
60
80
100
120
Процент ТГФ в воде

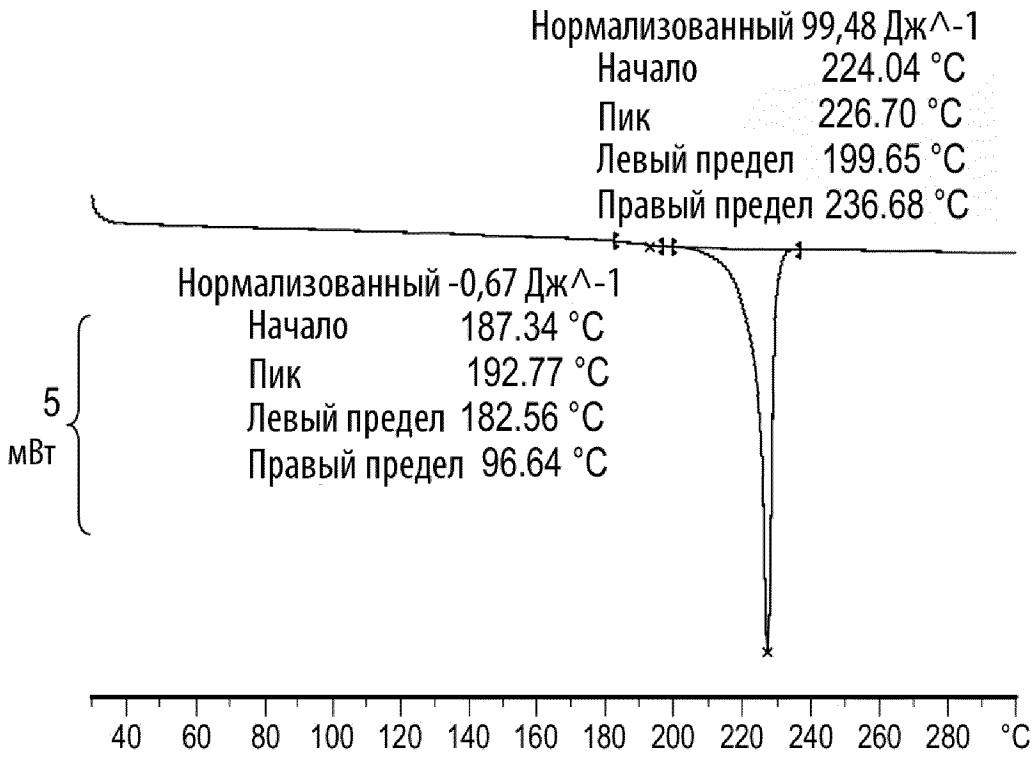
Фиг. 1E


100
75
50
25
0
Интенсивность (импульсы)
5
10
15
20
25
30
35
40
Два-тета (град)

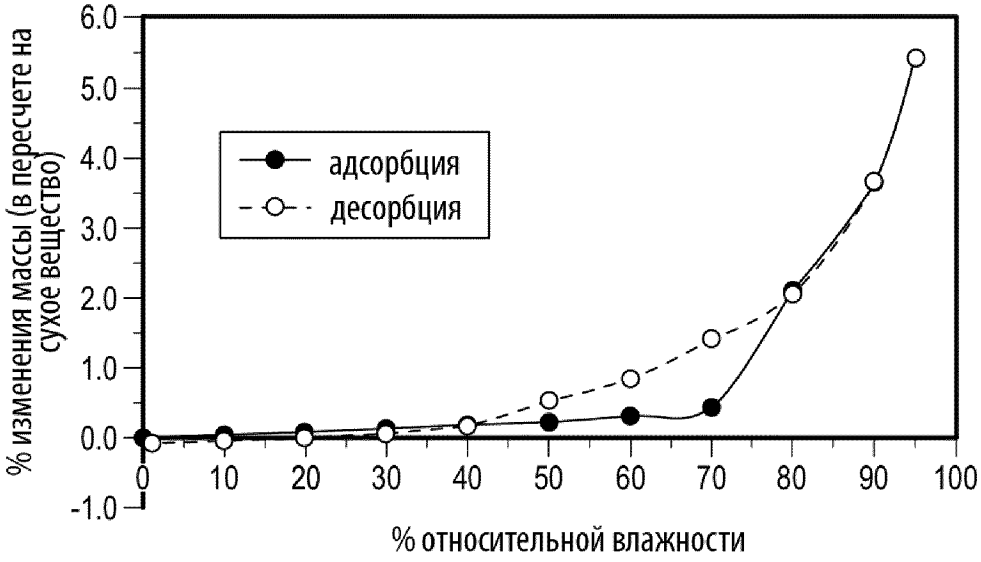
Фиг. 2A


30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
x10^3
Интенсивность (импульсы)
Партия A после ДСП
DVS
Партия A
Партия B
5
10
15
20
25
30
35
40
Два-тета (град)

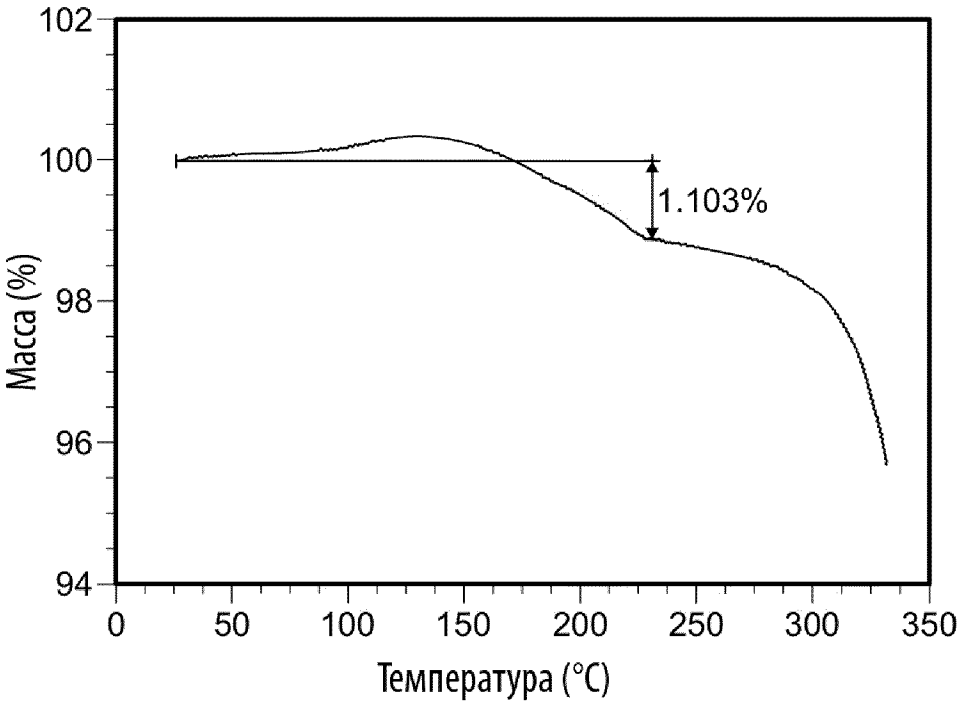
Фиг. 2B


Нормализованный 99,48 Дж^-1
Начало 224.04 °C
Пик 226.70 °C
Левый предел 199.65 °C
Правый предел 236.68 °C
Нормализованный -0,67 Дж^-1
Начало 187.34 °C
Пик 192.77 °C
Левый предел 182.56 °C
Правый предел 96.64 °C
5
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C

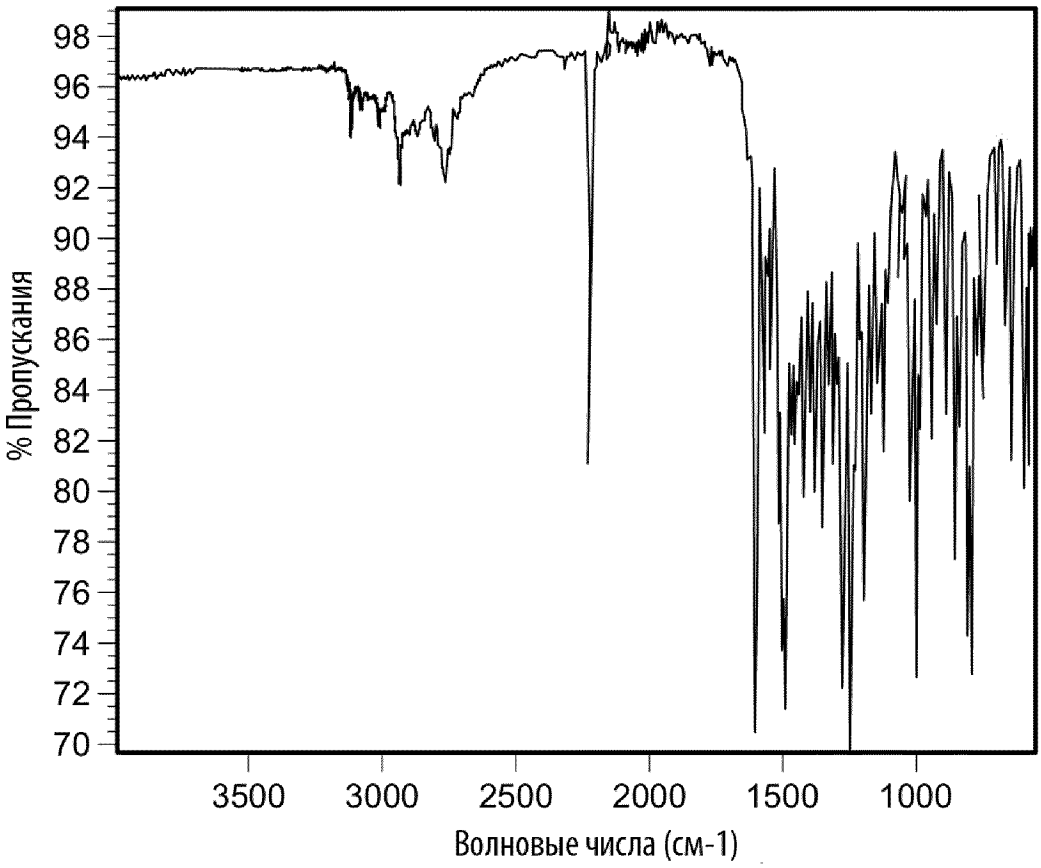
Фиг. 2C


% изменения массы (в пересчете на сухое вещество)
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
адсорбция
десорбция
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
% относительной влажности

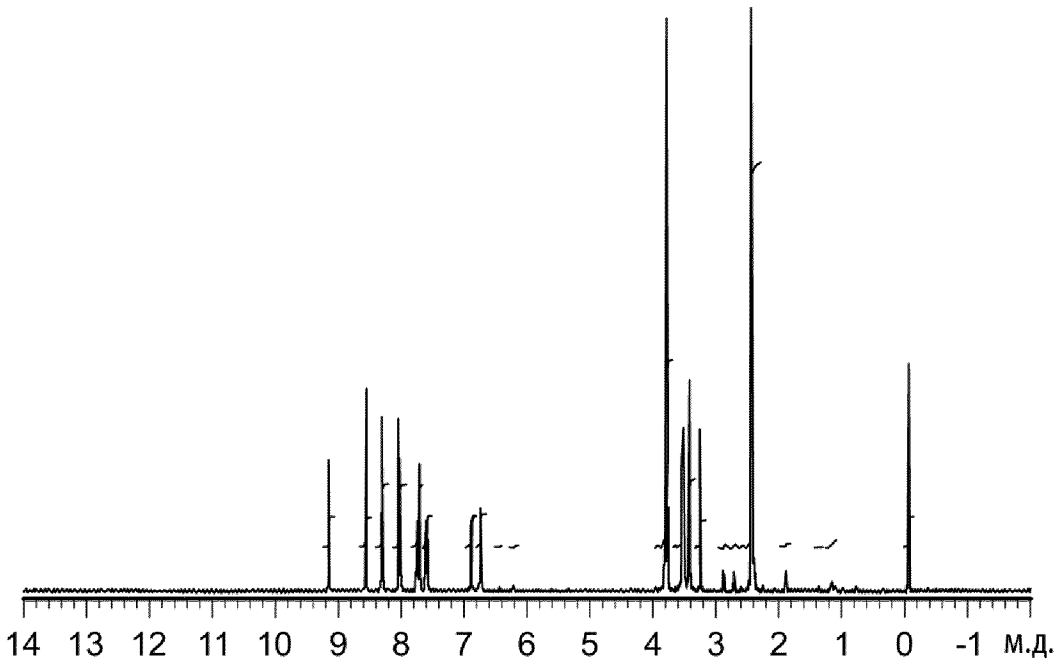
Фиг. 2D


102
100
98
96
94
Масса (%)
1.103%
0
50
100
150
200
250
300
350
Температура (°C)

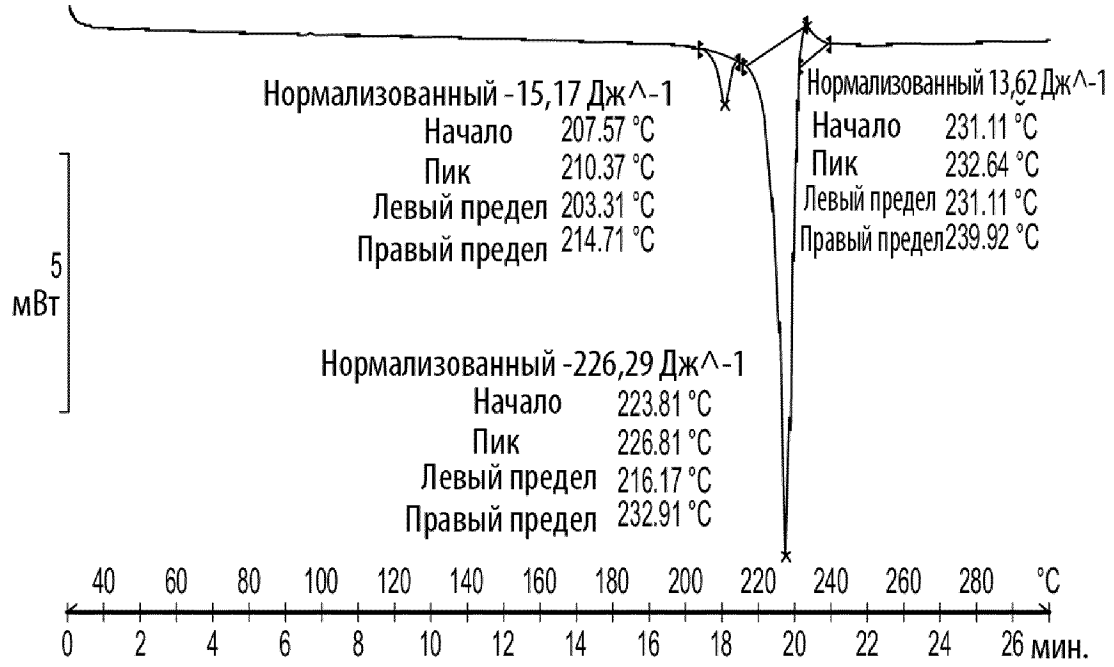
Фиг. 2E


98
96
94
92
90
88
86
84
82
80
78
76
74
72
70
% Пропускания
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Волновые числа (см-1)

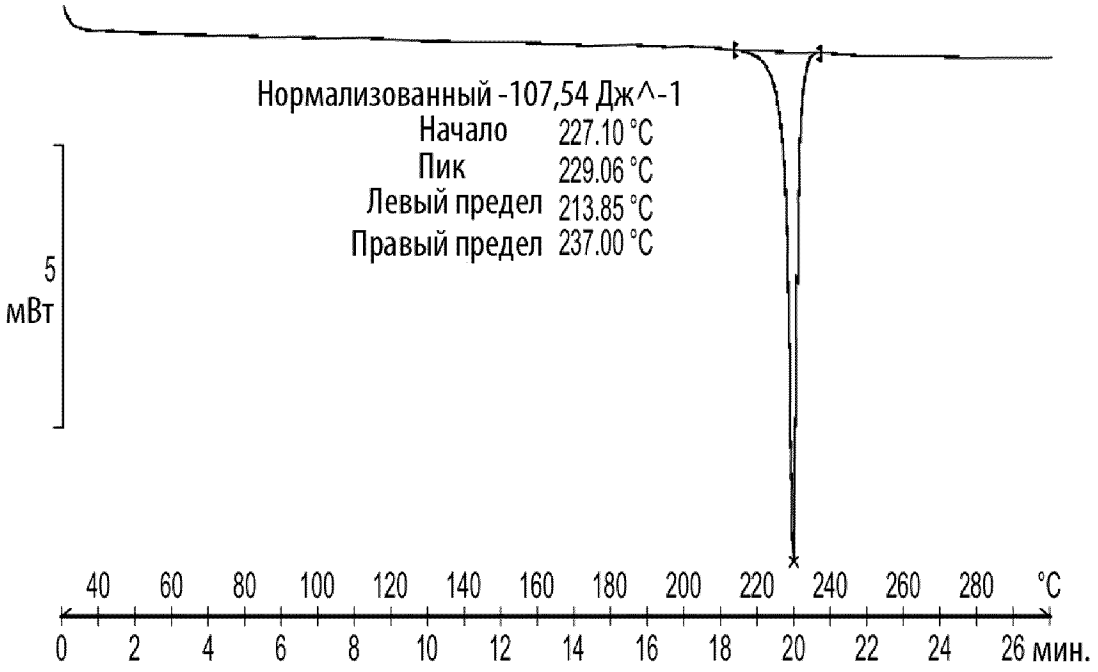
Фиг. 2F



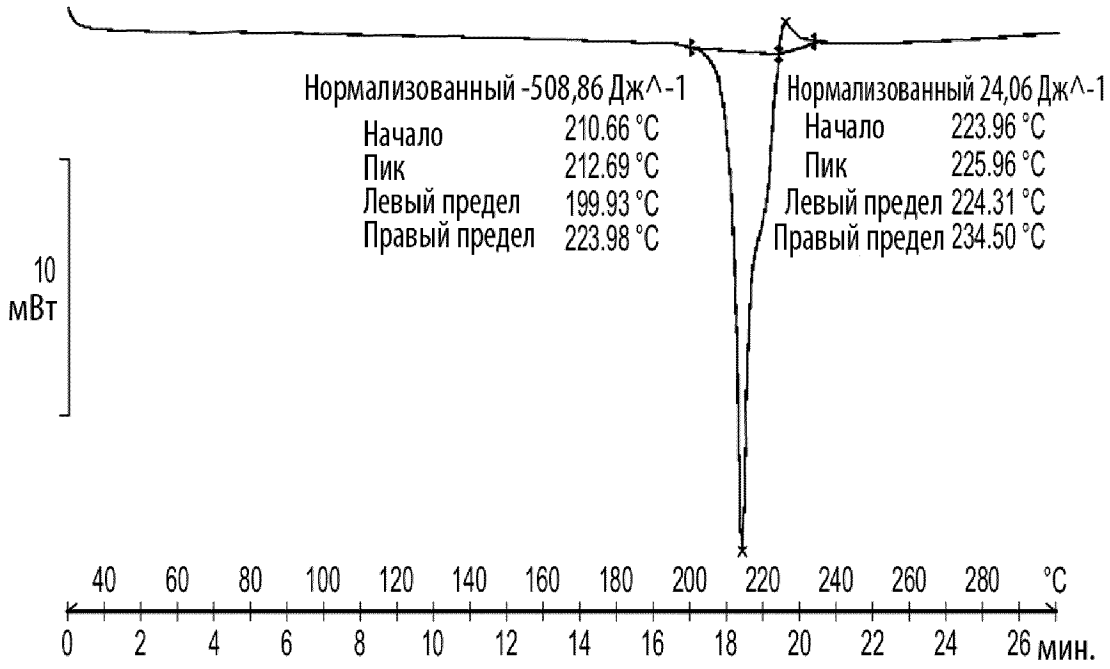
Фиг. 2G


Нормализованный -15,17 Дж^-1
Начало 207.57 °C
Пик 210.37 °C
Левый предел 203.31 °C
Правый предел 214.71 °C
Нормализованный 13,62 Дж^-1
Начало 231.11 °C
Пик 232.64 °C
Левый предел 231.11 °C
Правый предел 239.92 °C
Нормализованный -226,29 Дж^-1
Начало 223.81 °C
Пик 226.81 °C
Левый предел 216.17 °C
Правый предел 232.91 °C
5
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

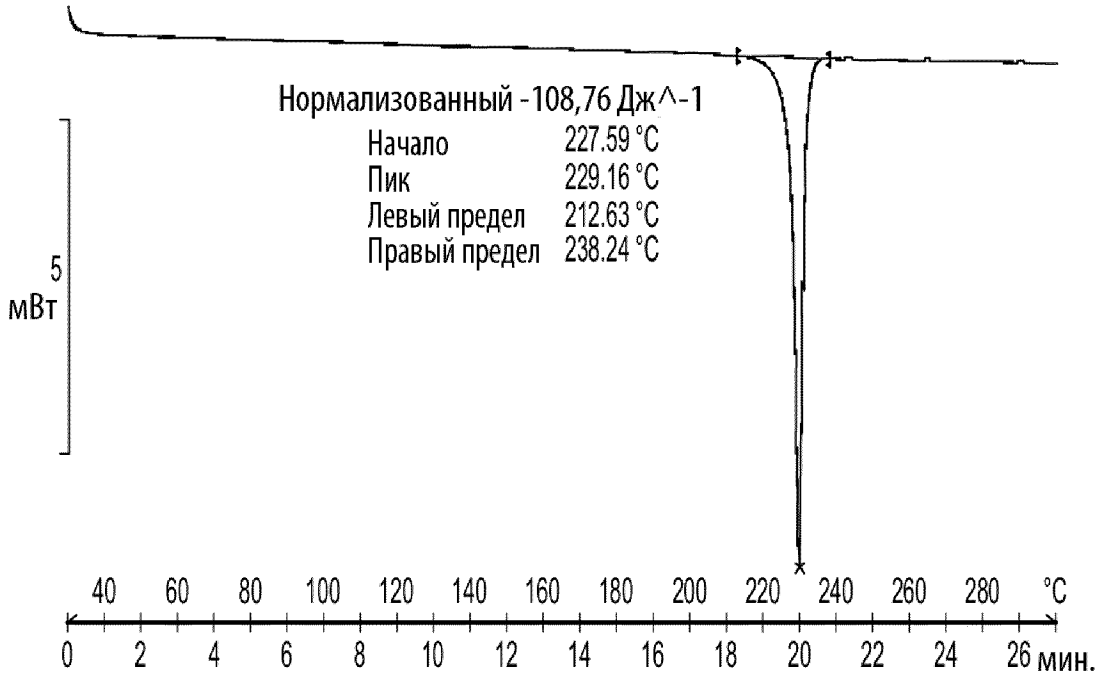
Фиг. 3


Нормализованный -107,54 Дж^-1
Начало 227.10 °C
Пик 229.06 °C
Левый предел 213.85 °C
Правый предел 237.00 °C
5
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

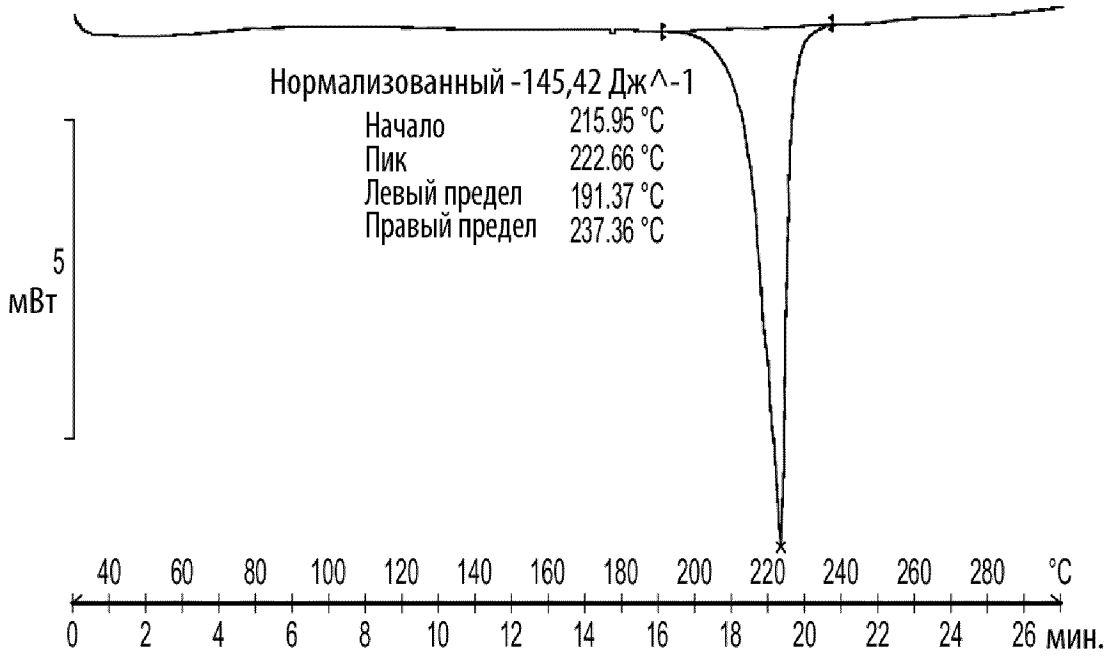
Фиг. 4


Нормализованный -508,86 Дж^-1
Начало 210.66 °C
Пик 212.69 °C
Левый предел 199.93 °C
Правый предел 223.98 °C
Нормализованный 24,06 Дж^-1
Начало 223.96 °C
Пик 225.96 °C
Левый предел 224.31 °C
Правый предел 234.50 °C
10
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

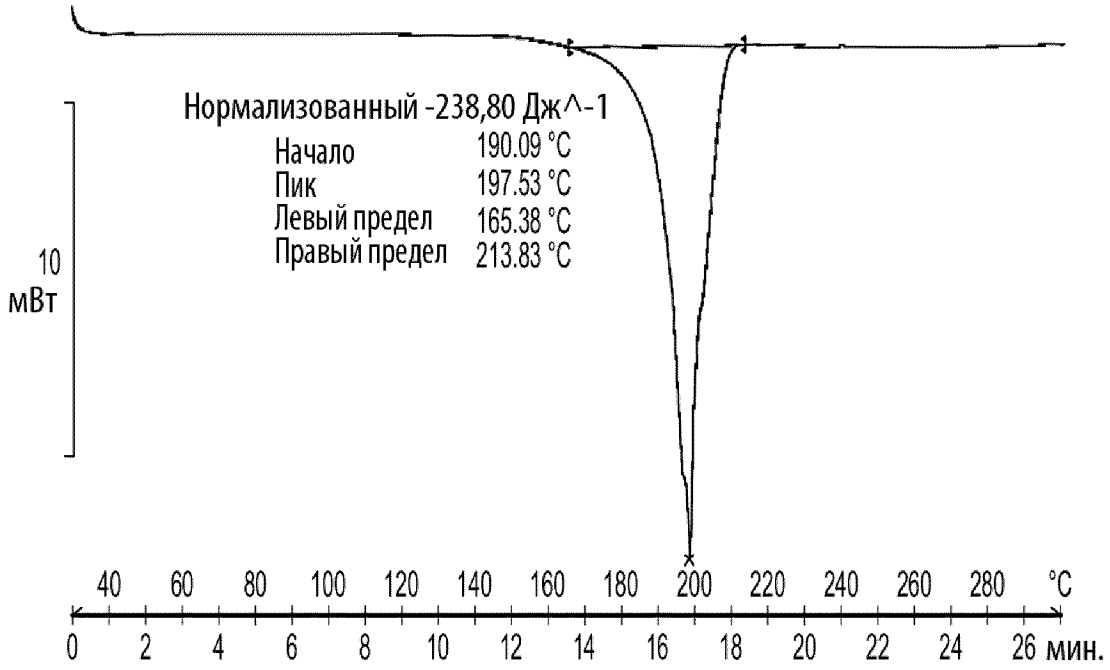
Фиг. 5


Нормализованный -108,76 Дж^-1
Начало 227.59 °C
Пик 229.16 °C
Левый предел 212.63 °C
Правый предел 238.24 °C
5
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

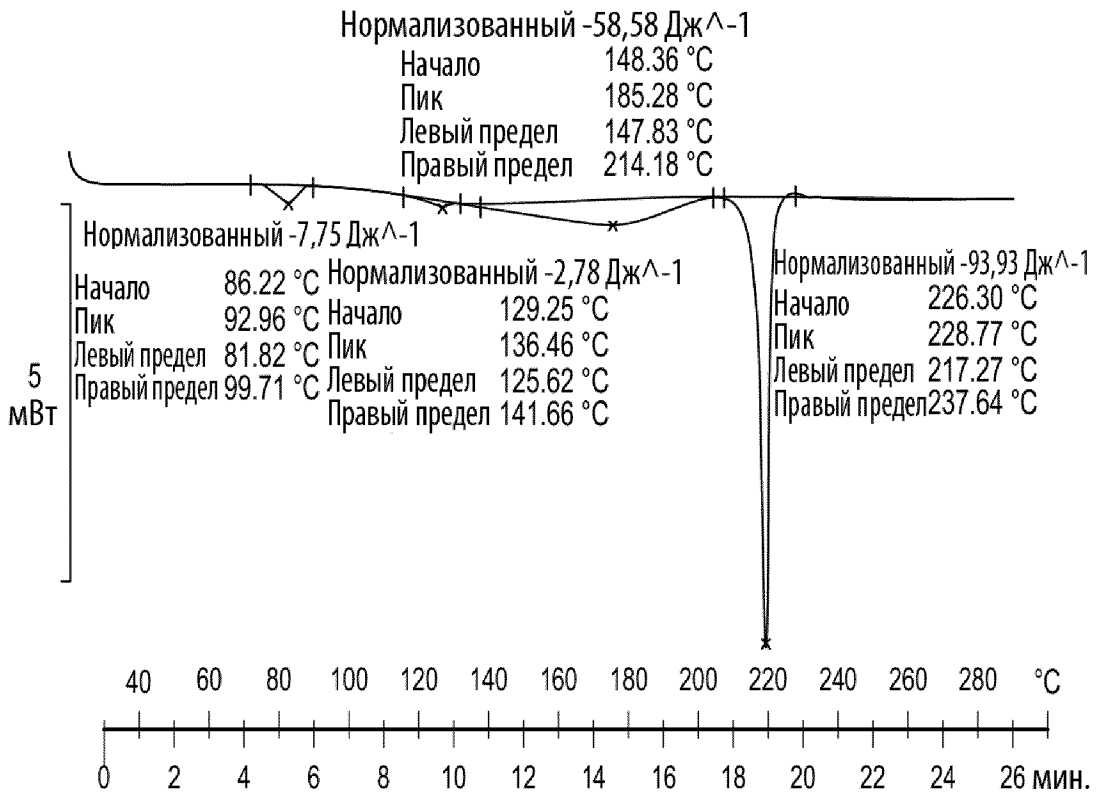
Фиг. 6


Нормализованный -145,42 Дж^-1
Начало 215.95 °C
Пик 222.66 °C
Левый предел 191.37 °C
Правый предел 237.36 °C
5
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

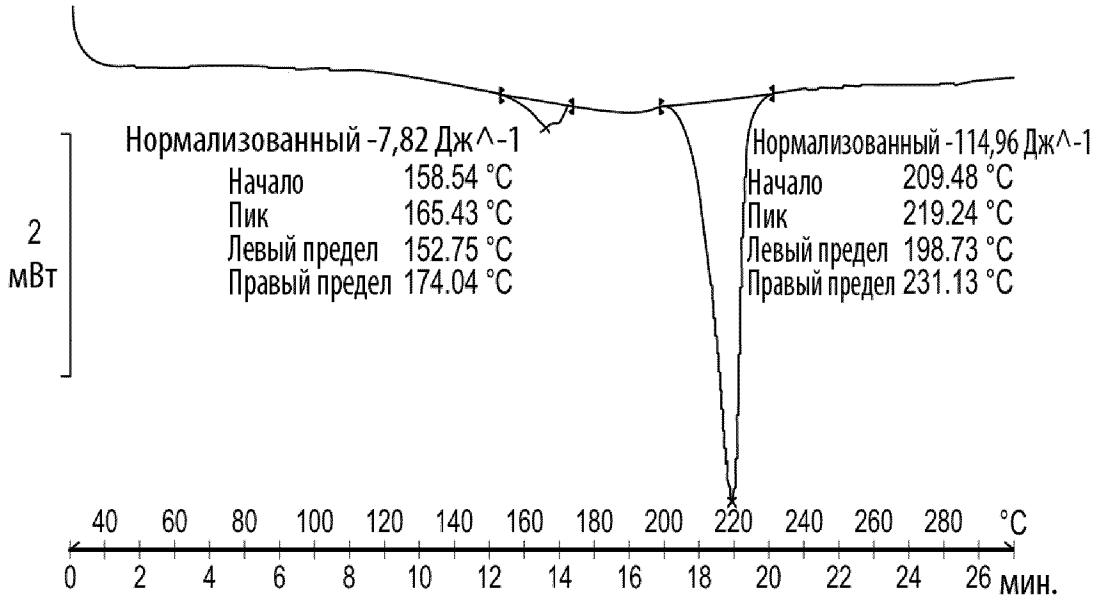
Фиг. 7


Нормализованный -238,80 Дж^-1
Начало 190.09 °C
Пик 197.53 °C
Левый предел 165.38 °C
Правый предел 213.83 °C
10
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

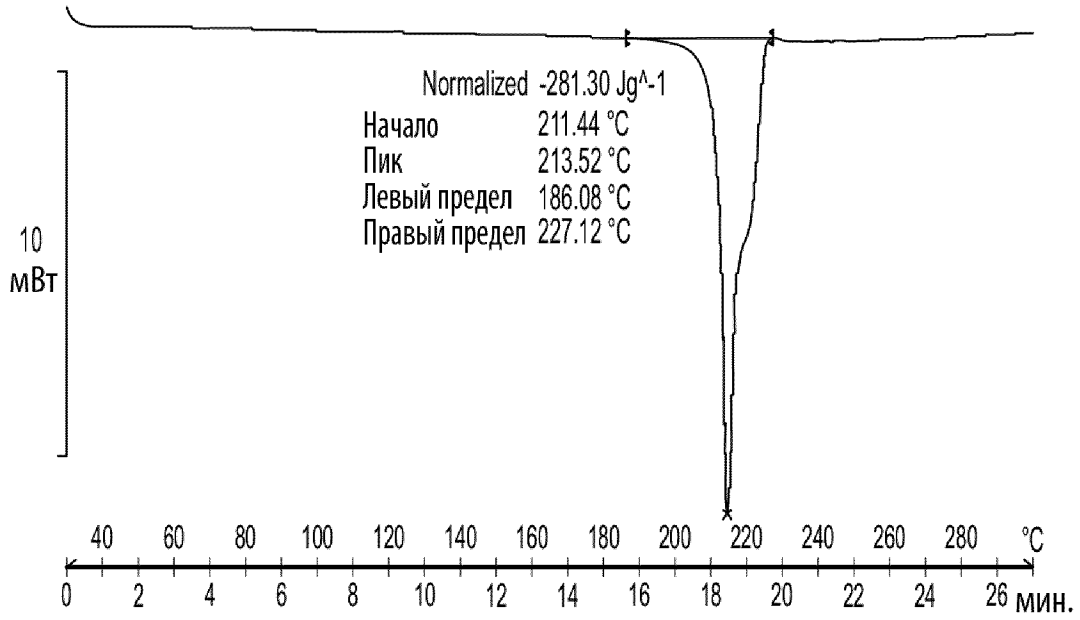
Фиг. 8


Нормализованный -58,58 Дж^-1
Начало 148.36 °C
Пик 185.28 °C
Левый предел 147.83 °C
Правый предел 214.18 °C
Нормализованный -7,75 Дж^-1
Начало 86.22 °C
Пик 92.96 °C
Левый предел 81.82 °C
Правый предел 99.71 °C
Нормализованный -2,78 Дж^-1
Начало 129.25 °C
Пик 136.46 °C
Левый предел 125.62 °C
Правый предел 141.66 °C
Нормализованный -93,93 Дж^-1
Начало 226.30 °C
Пик 228.77 °C
Левый предел 217.27 °C
Правый предел 237.64 °C
5 мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

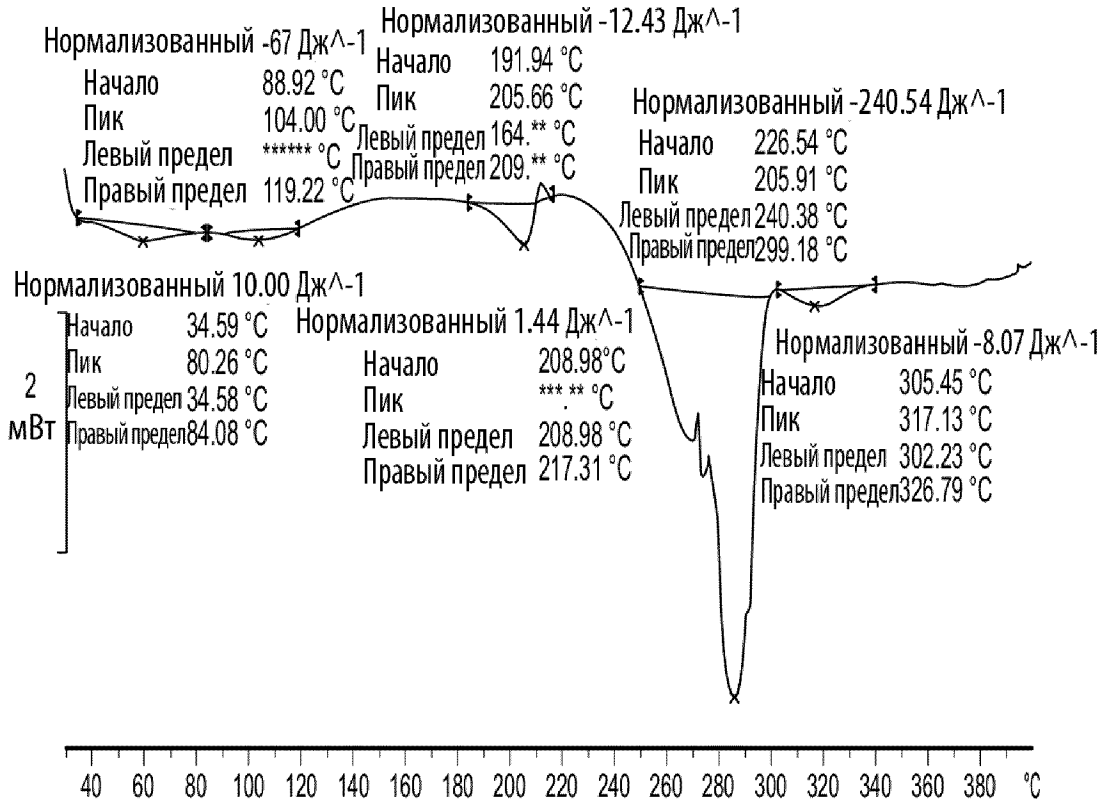
Фиг. 9


Нормализованный -7,82 Дж^-1
Начало 158.54 °C
Пик 165.43 °C
Левый предел 152.75 °C
Правый предел 174.04 °C
Нормализованный -114,96 Дж^-1
Начало 209.48 °C
Пик 219.24 °C
Левый предел 198.73 °C
Правый предел 231.13 °C
2 мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

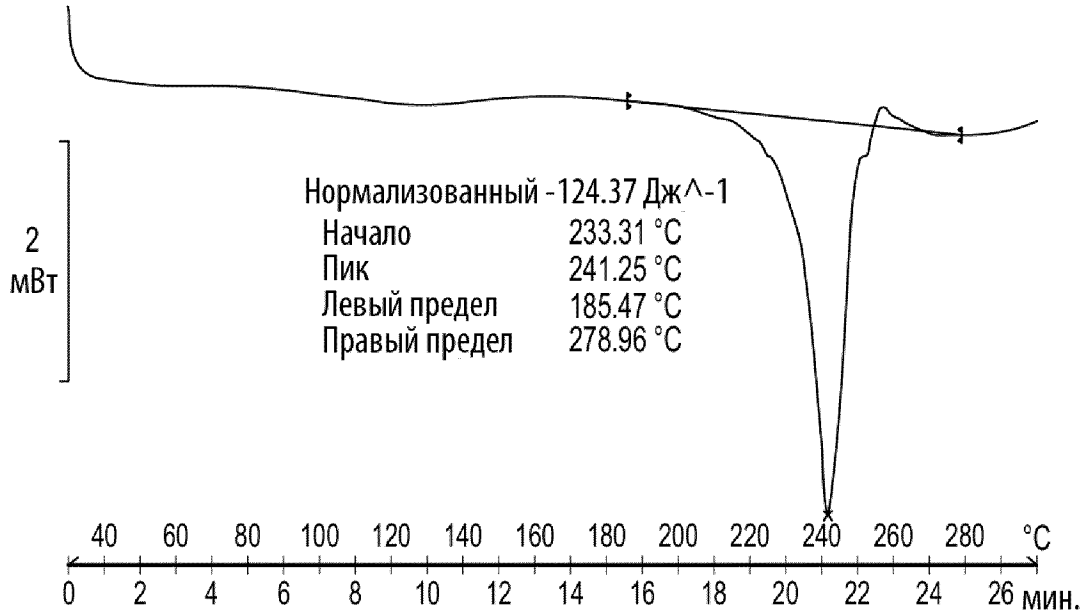
Фиг. 10


Normalized -281.30 Jg^-1
Начало 211.44 °C
Пик 213.52 °C
Левый предел 186.08 °C
Правый предел 227.12 °C
10
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

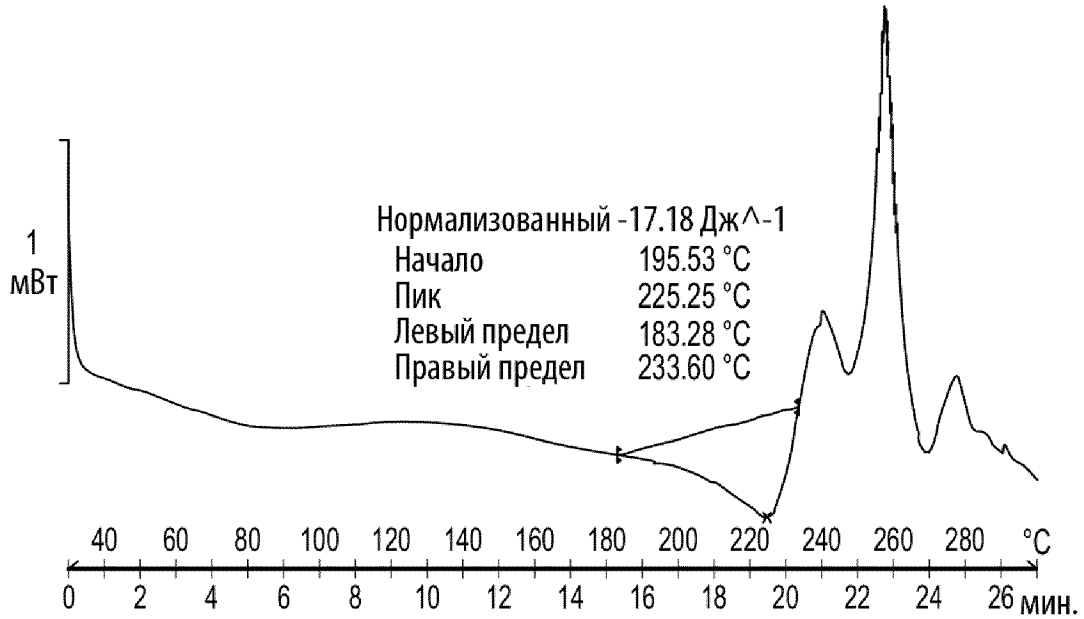
Фиг. 11


Нормализованный -67 Дж^-1
Начало 88.92 °C
Пик 104.00 °C
Левый предел ****** °C
Правый предел 119.22 °C
Нормализованный -12.43 Дж^-1
Начало 191.94 °C
Пик 205.66 °C
Левый предел 164.** °C
Правый предел 209.** °C
Нормализованный -240.54 Дж^-1
Начало 226.54 °C
Пик 205.91 °C
Левый предел 240.38 °C
Правый предел 299.18 °C
Нормализованный 10.00 Дж^-1
Начало 34.59 °C
Пик 80.26 °C
Левый предел 34.58 °C
Правый предел 84.08 °C
2
мВт
Нормализованный 1.44 Дж^-1
Начало 208.98°C
Пик *** ** °C
Левый предел 208.98 °C
Правый предел 217.31 °C
Нормализованный -8.07 Дж^-1
Начало 305.45 °C
Пик 317.13 °C
Левый предел 302.23 °C
Правый предел 326.79 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 °C

Фиг. 12


Нормализованный -124.37 Дж^-1
Начало 233.31 °C
Пик 241.25 °C
Левый предел 185.47 °C
Правый предел 278.96 °C
2
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

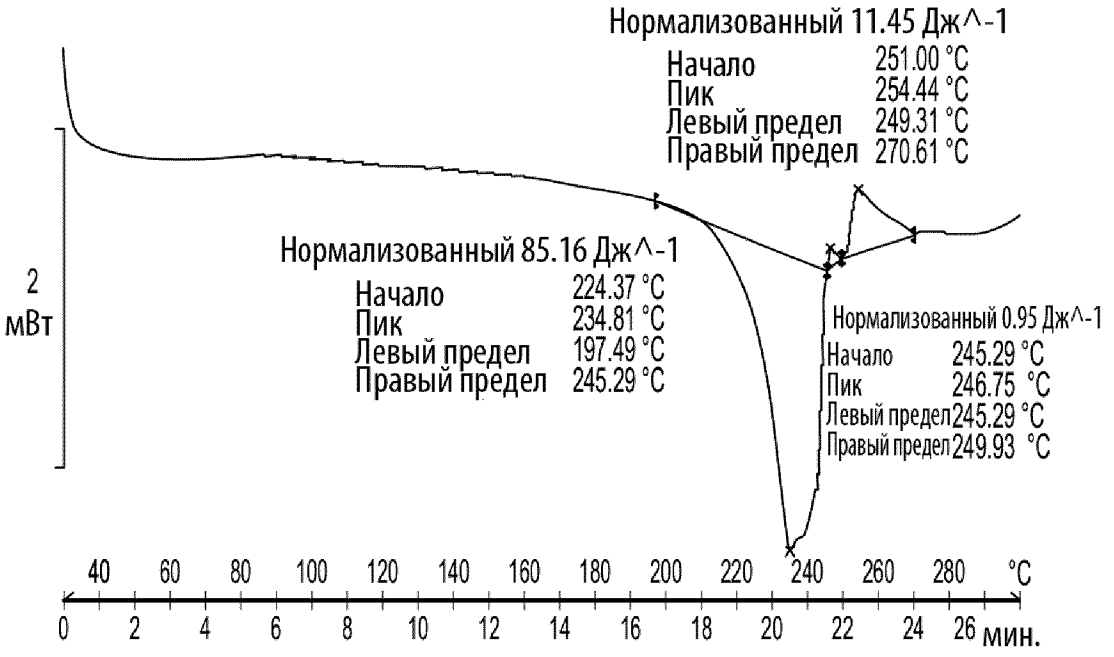
Фиг. 13


Нормализованный -17.18 Дж^-1
Начало 195.53 °C
Пик 225.25 °C
Левый предел 183.28 °C
Правый предел 233.60 °C
1
мВт
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 мин.

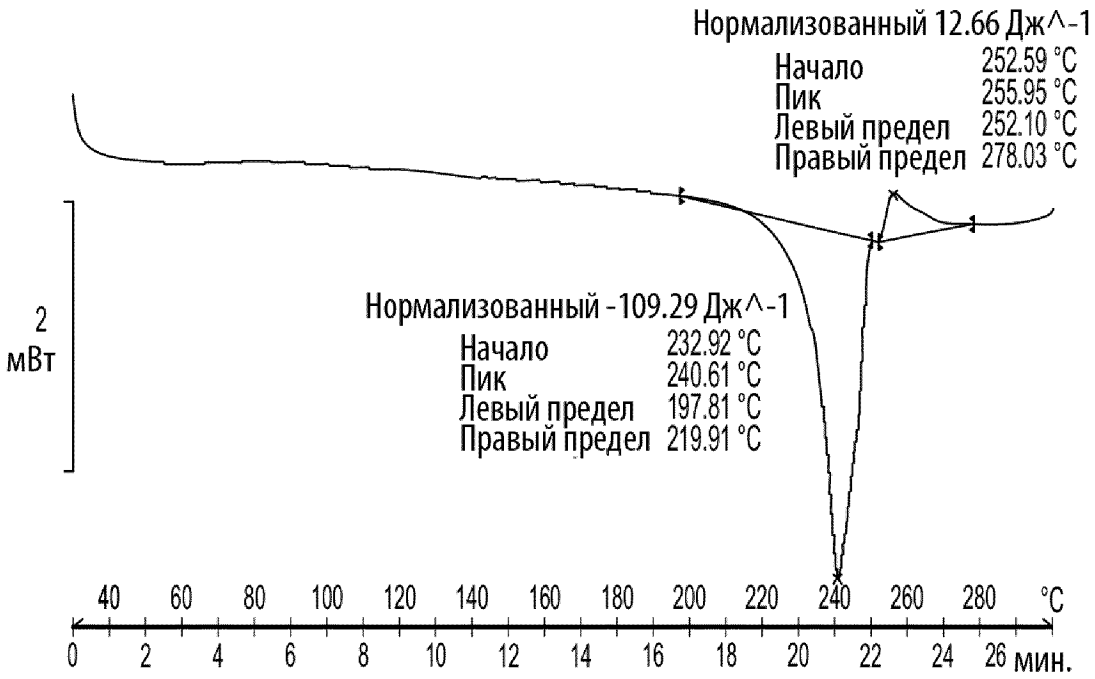
Фиг. 14



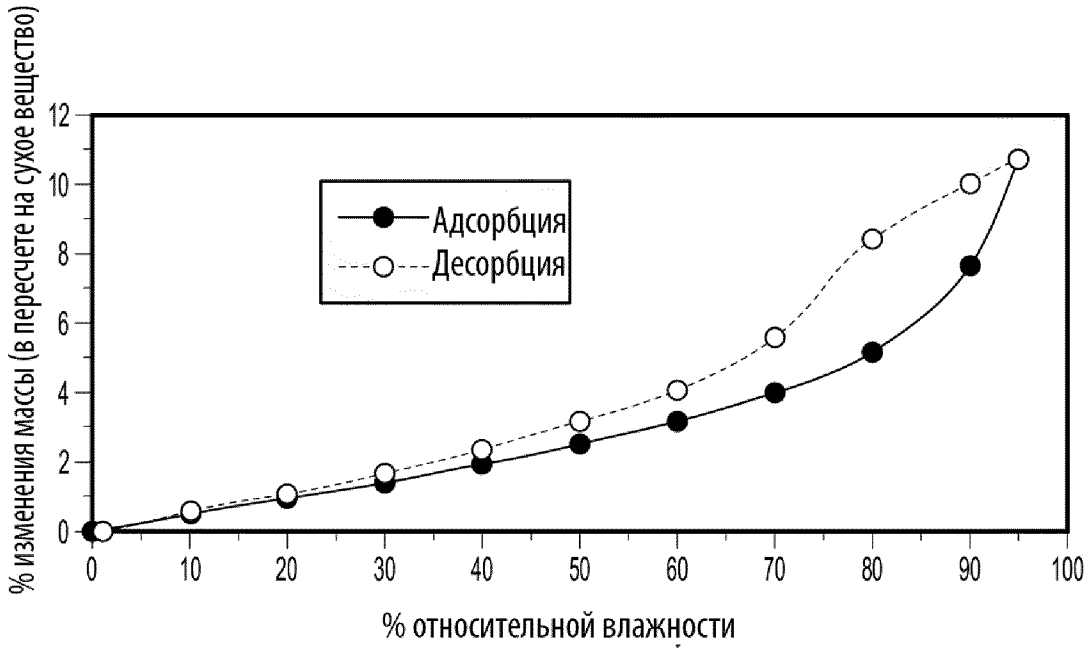
Фиг. 15A



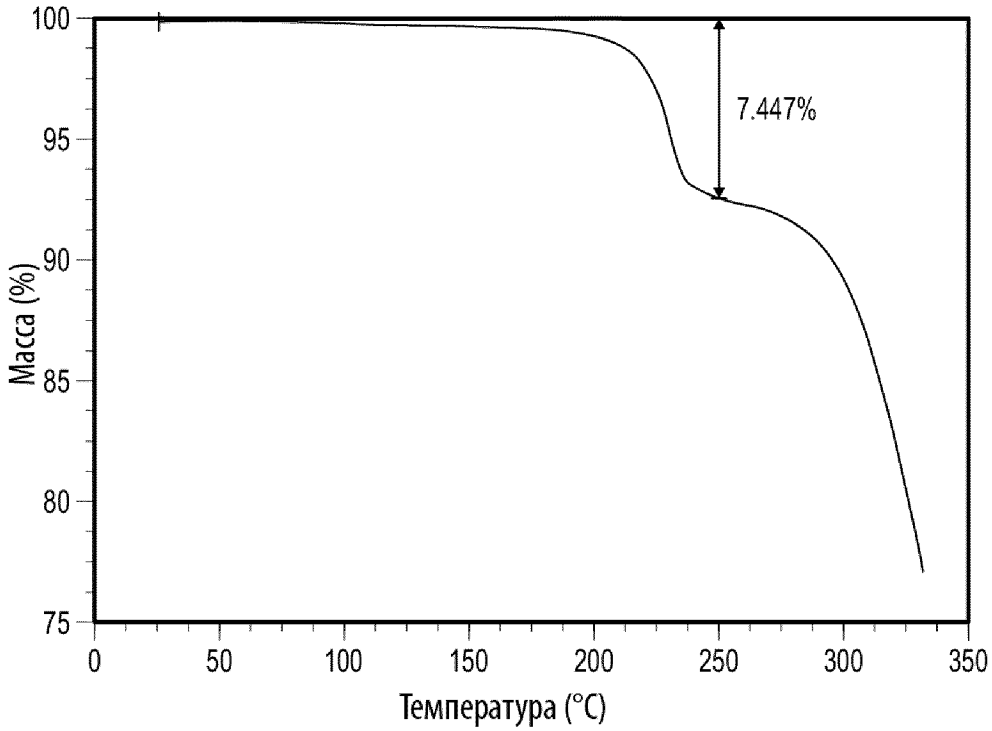
Фиг. 15B



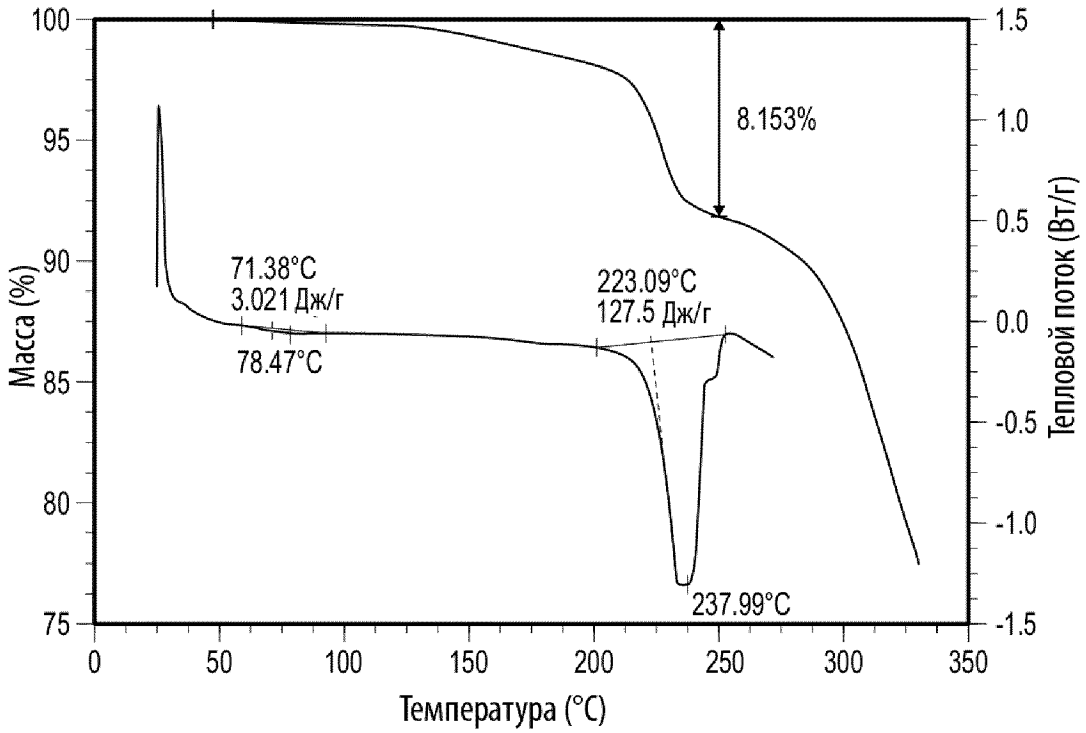
Фиг. 16A



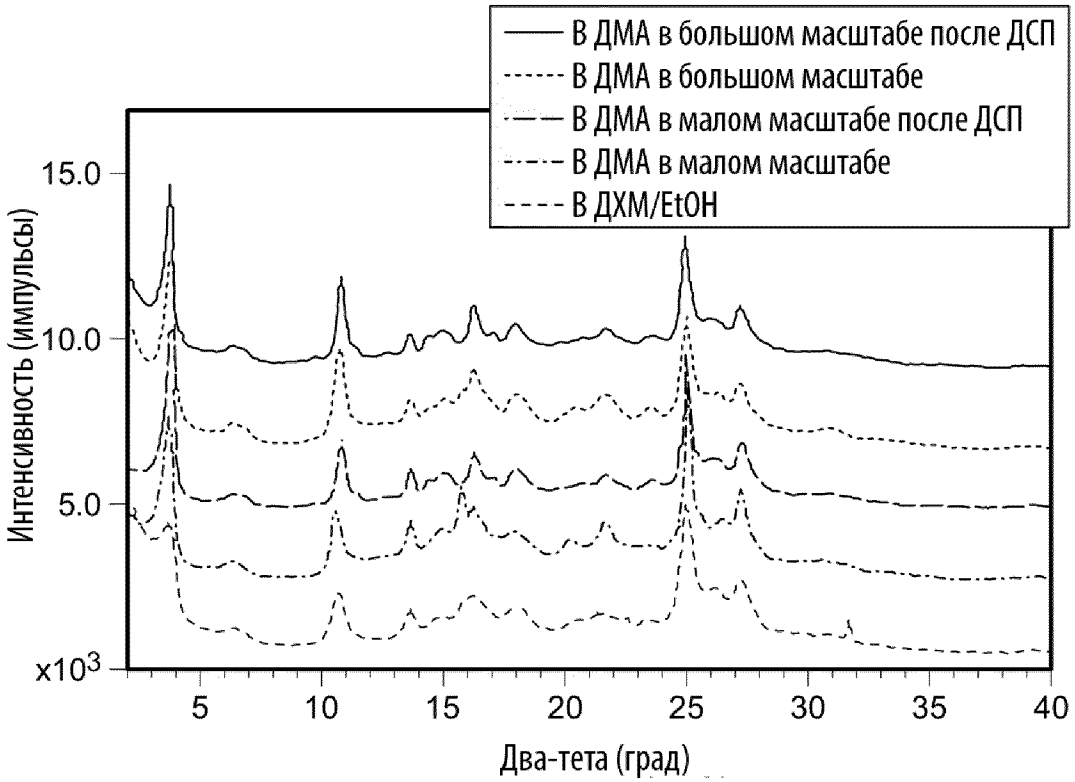
Фиг. 16B



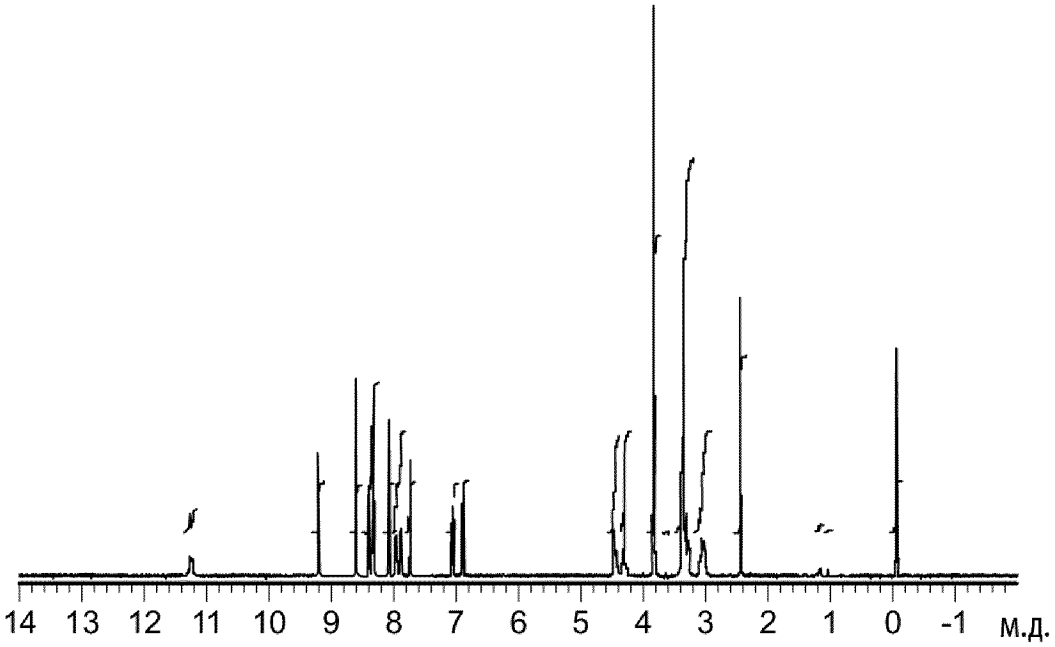
Фиг. 16C



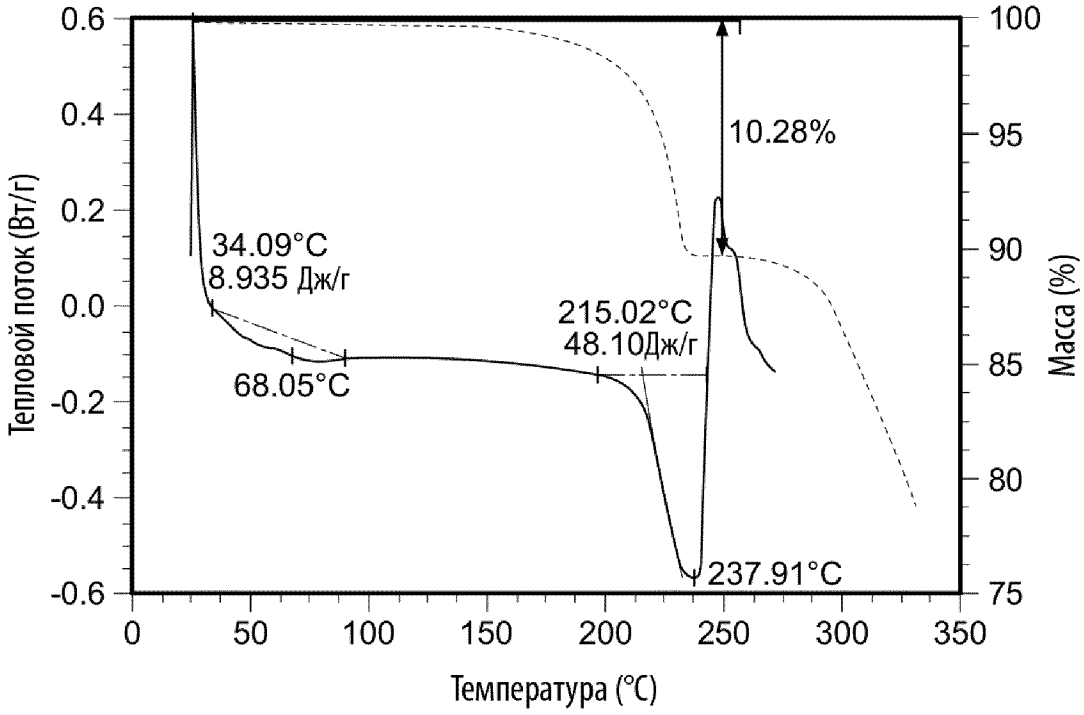
Фиг. 16D



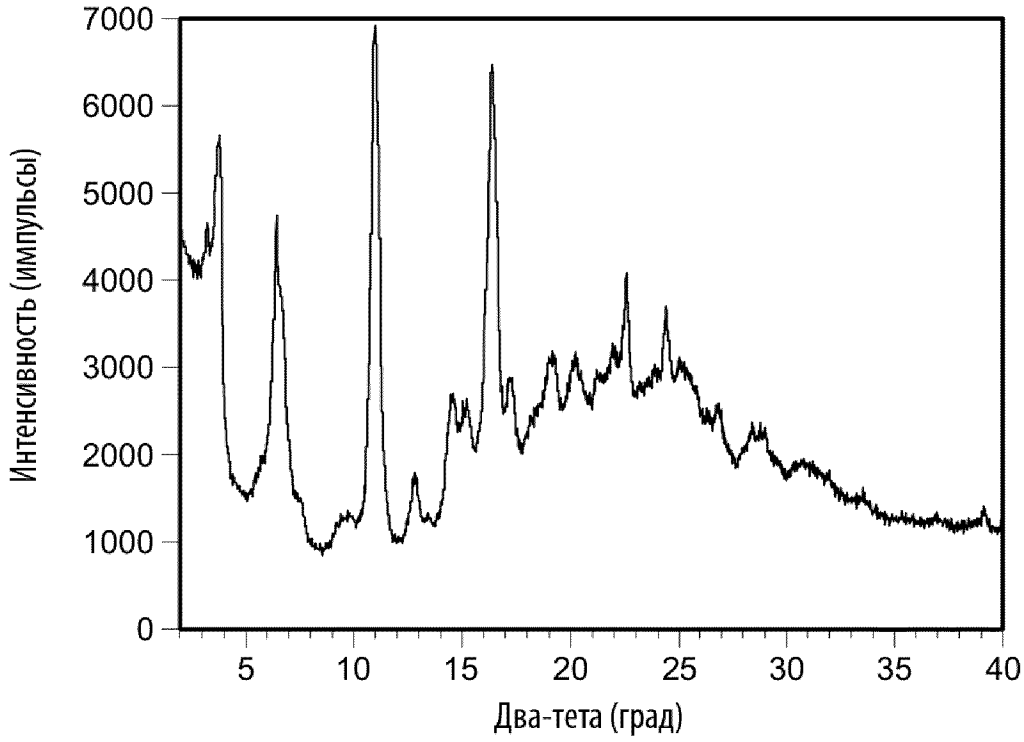
Фиг. 16E



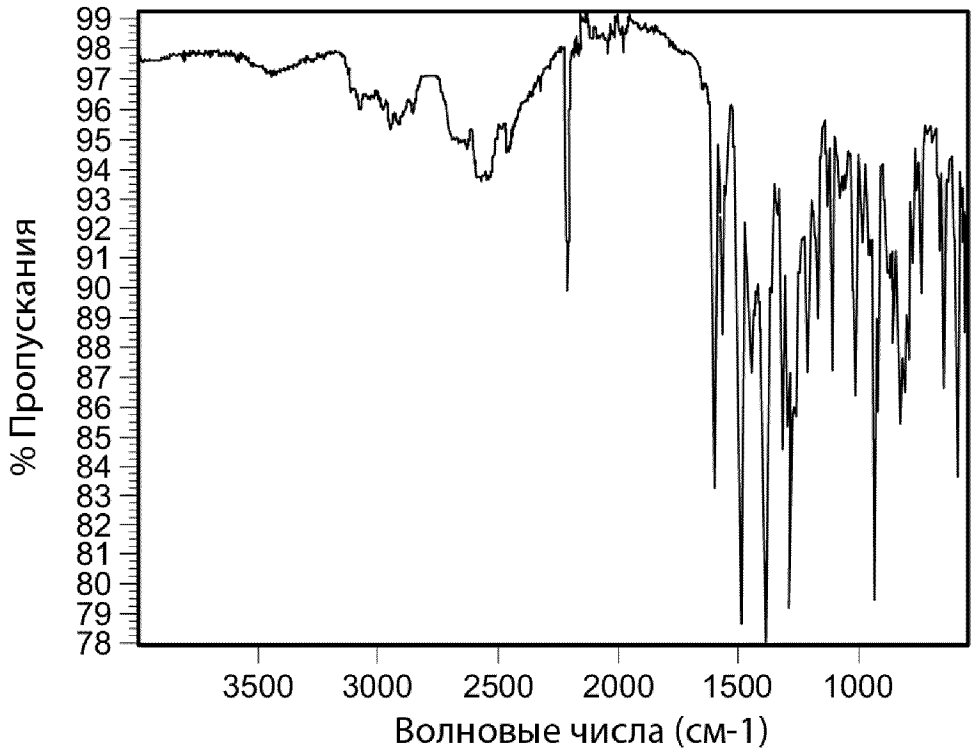
Фиг. 16F



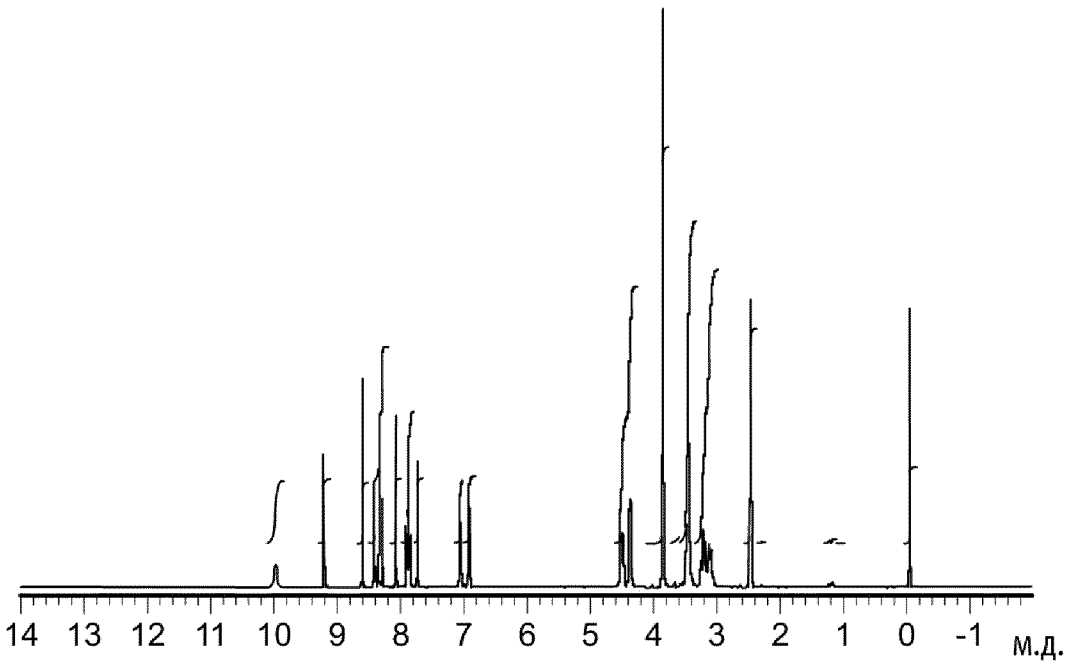
Фиг. 17A



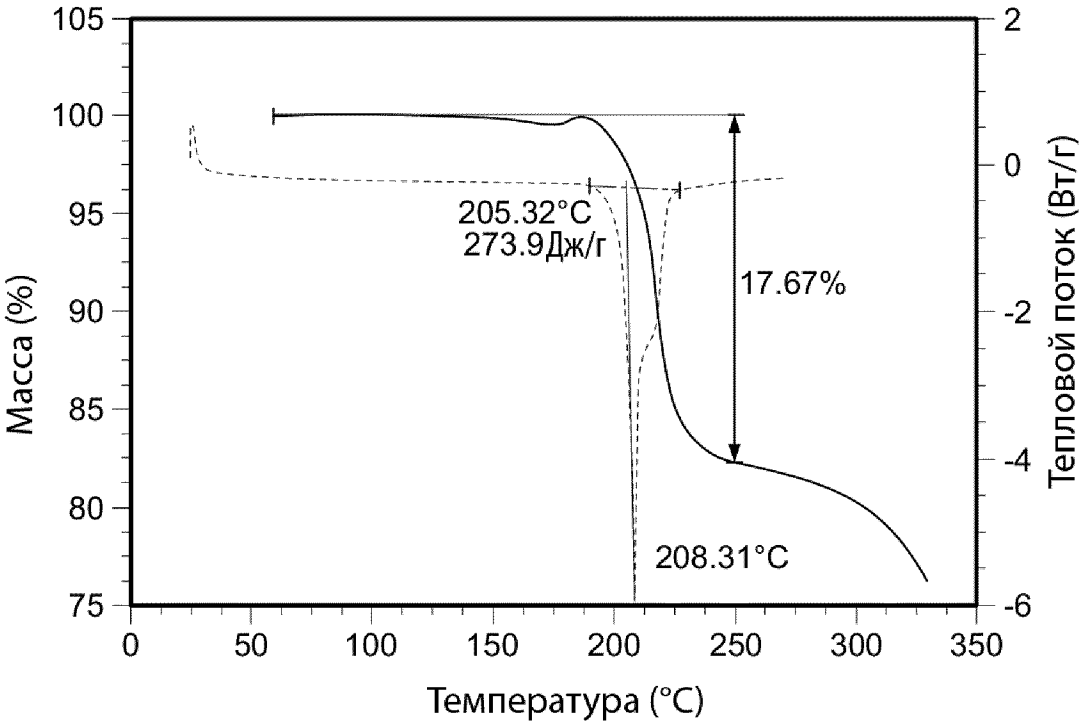
Фиг. 17B



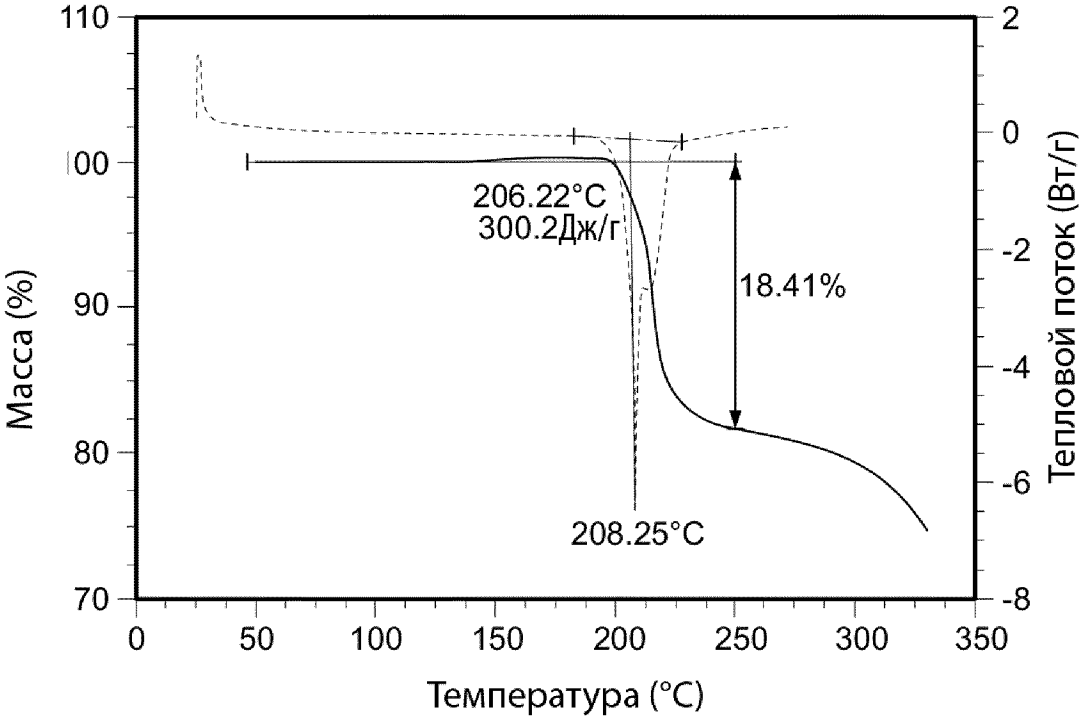
Фиг. 17C



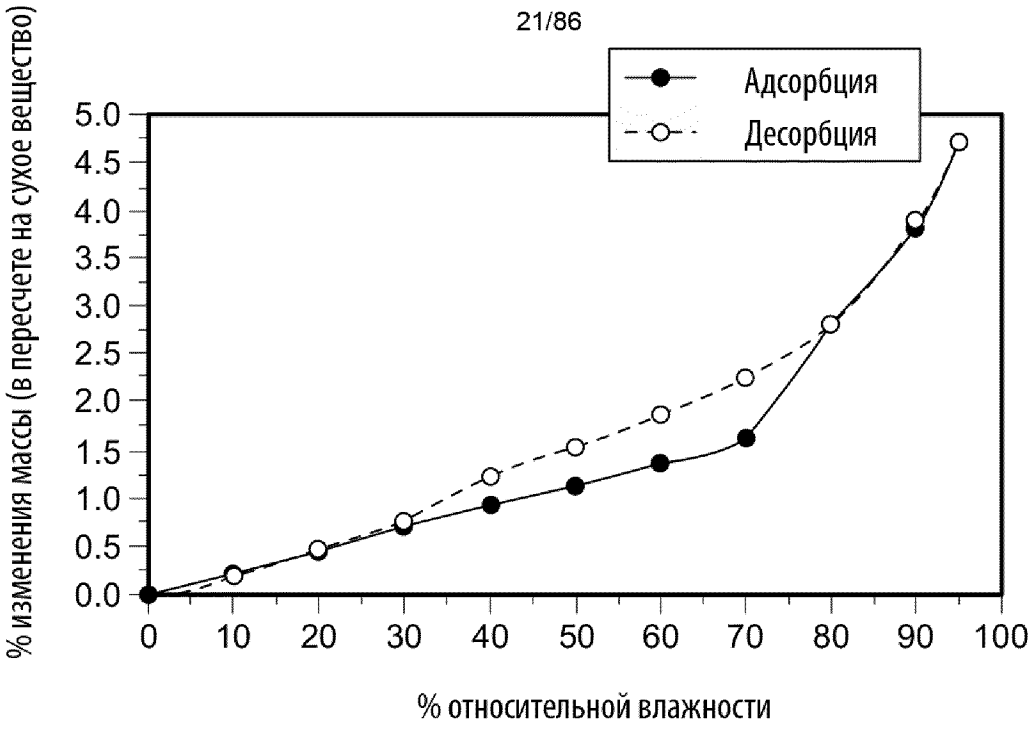
Фиг. 17D



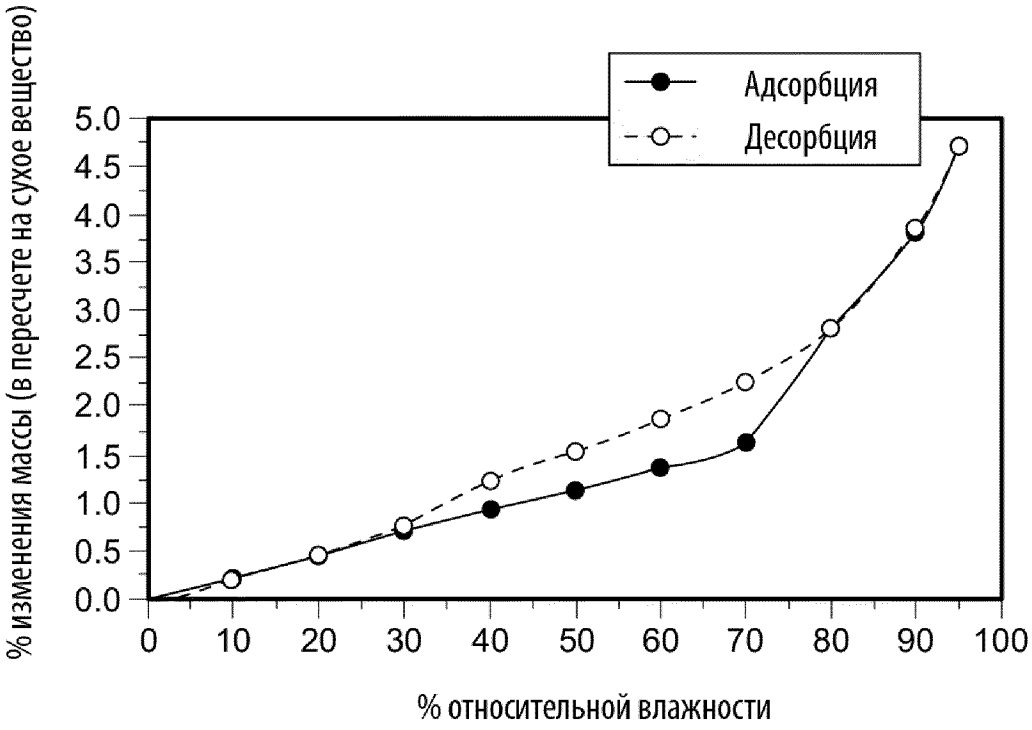
Фиг. 18A



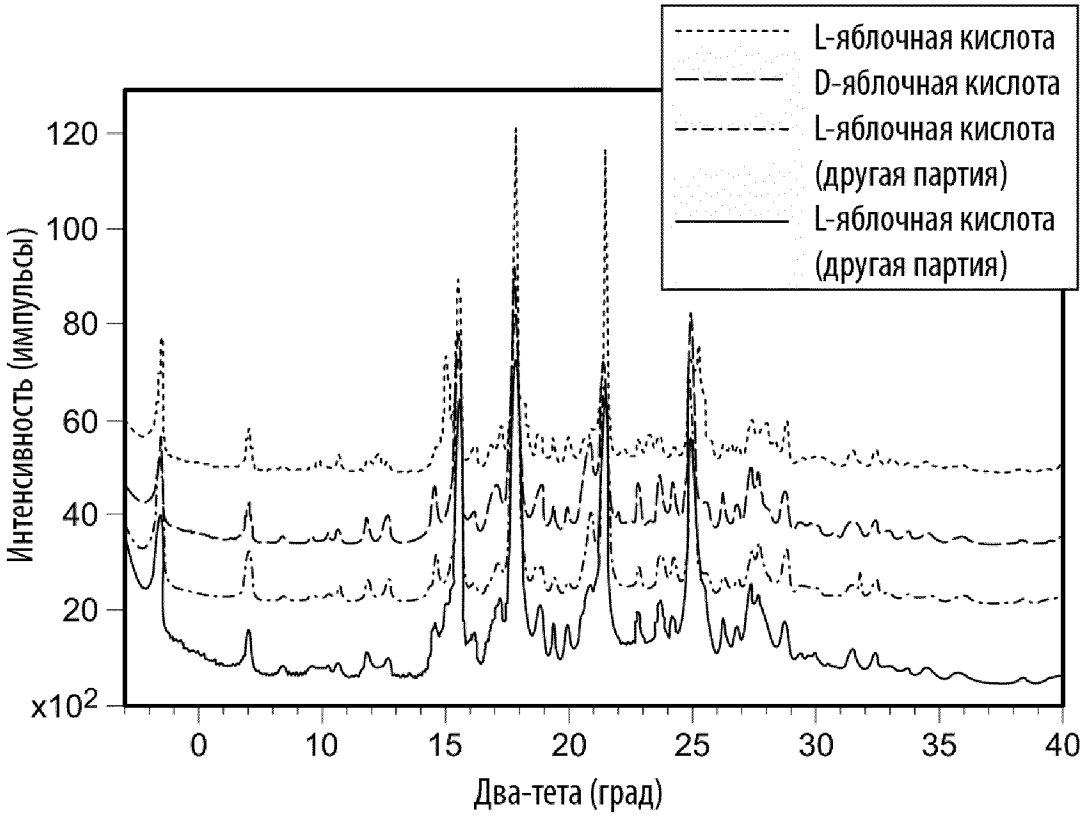
Фиг. 18B



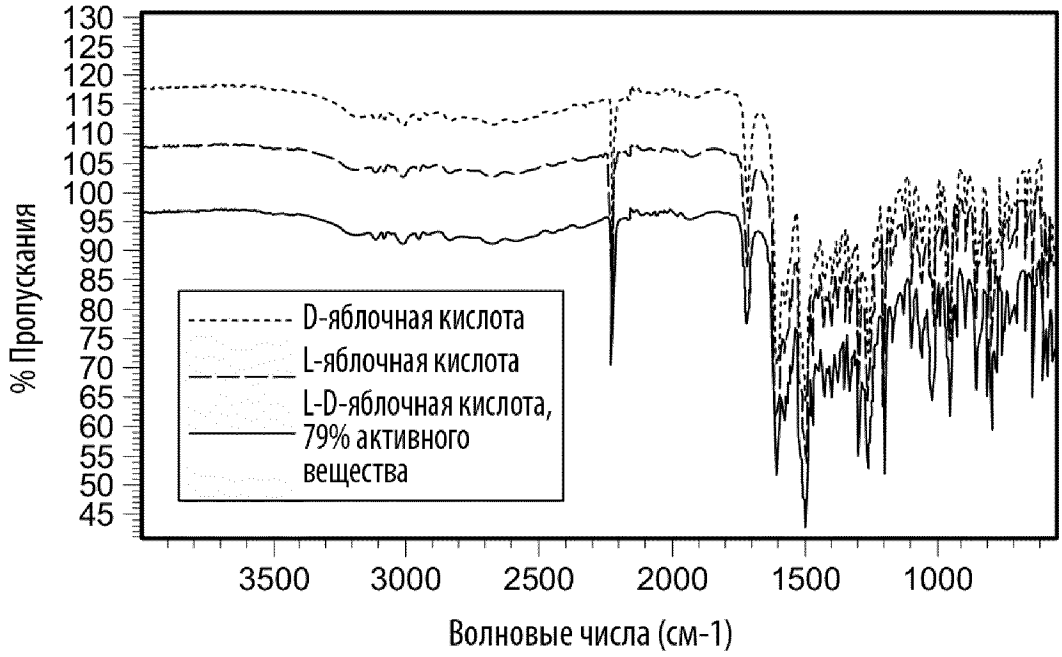
Фиг. 18C



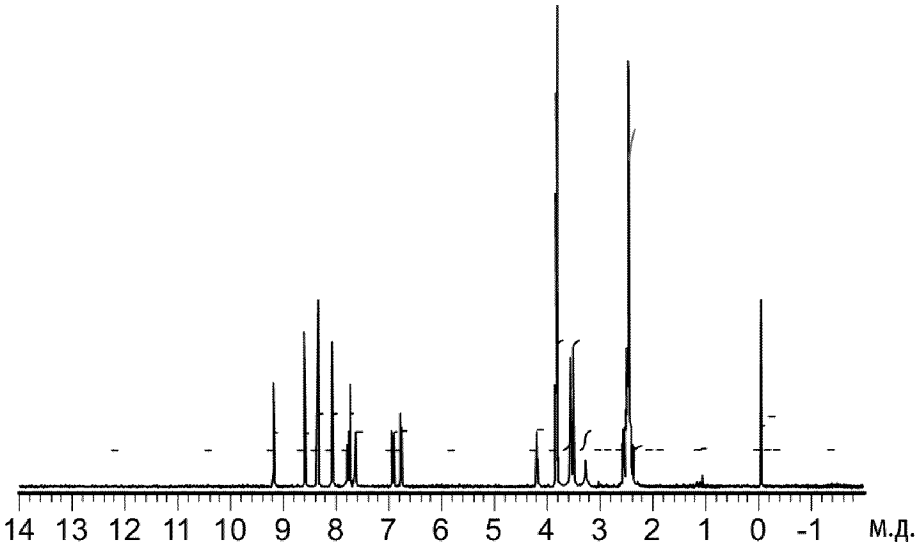
Фиг. 18D



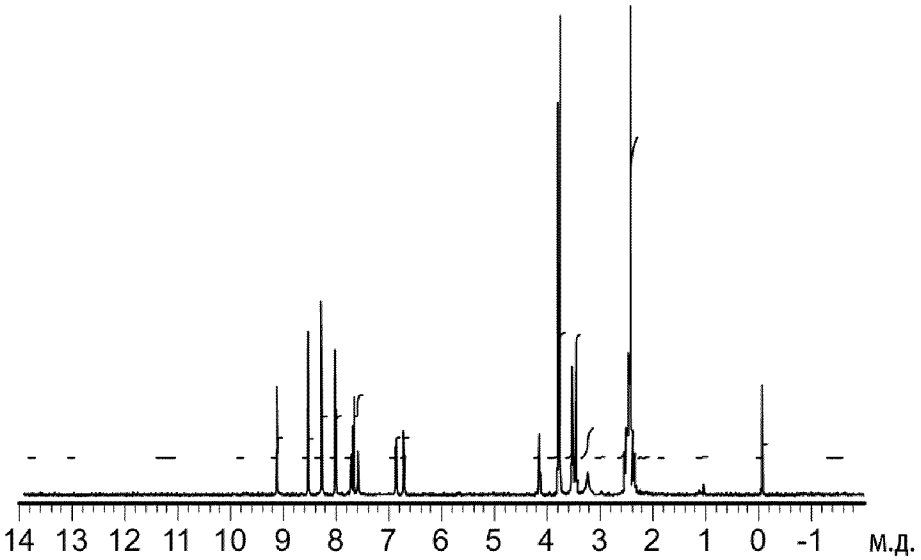
Фиг. 18E



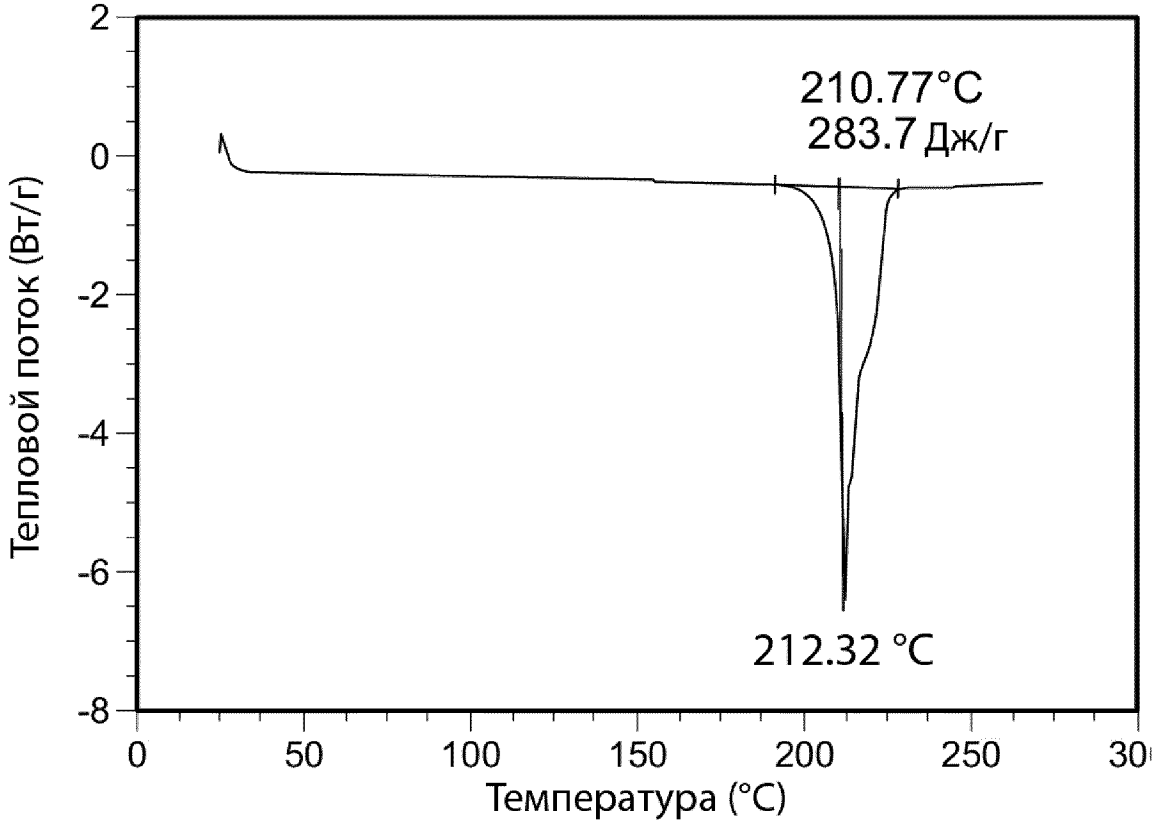
Фиг. 18F



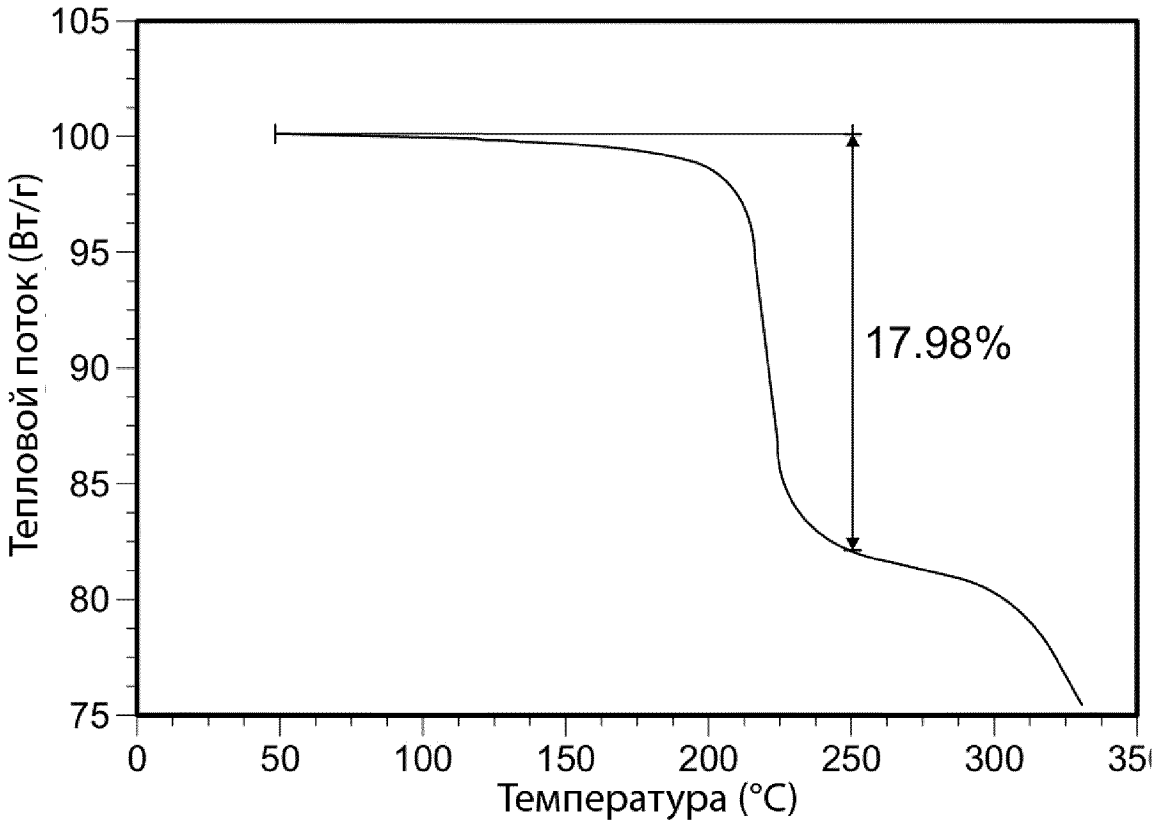
Фиг. 18G

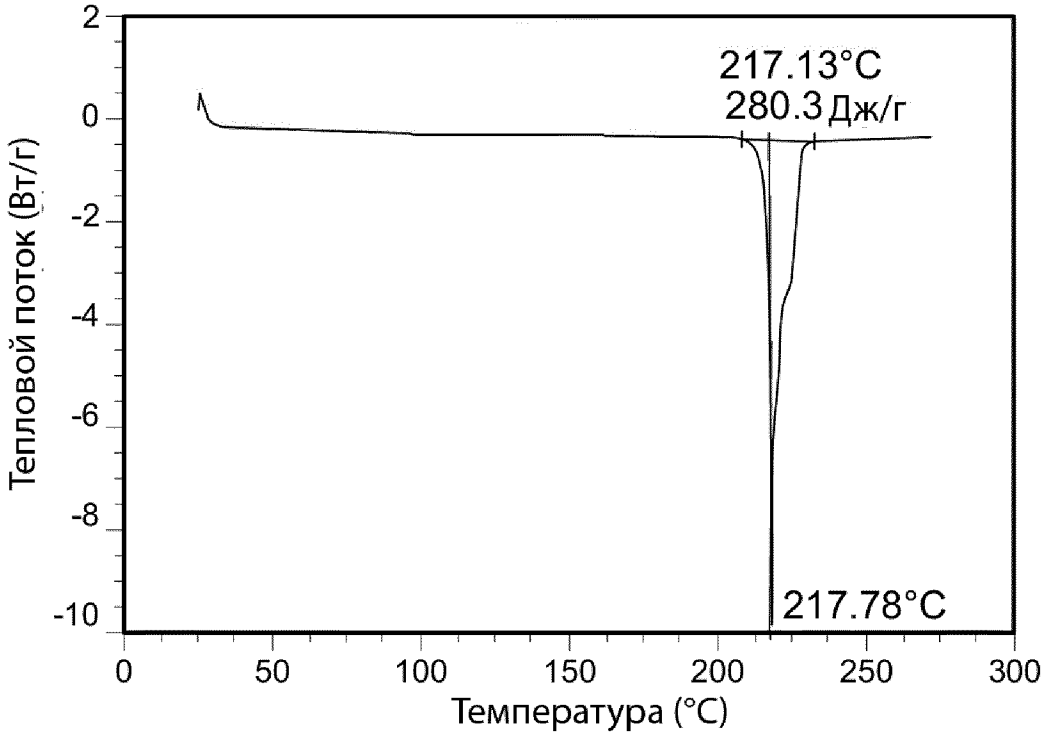


Фиг. 18H

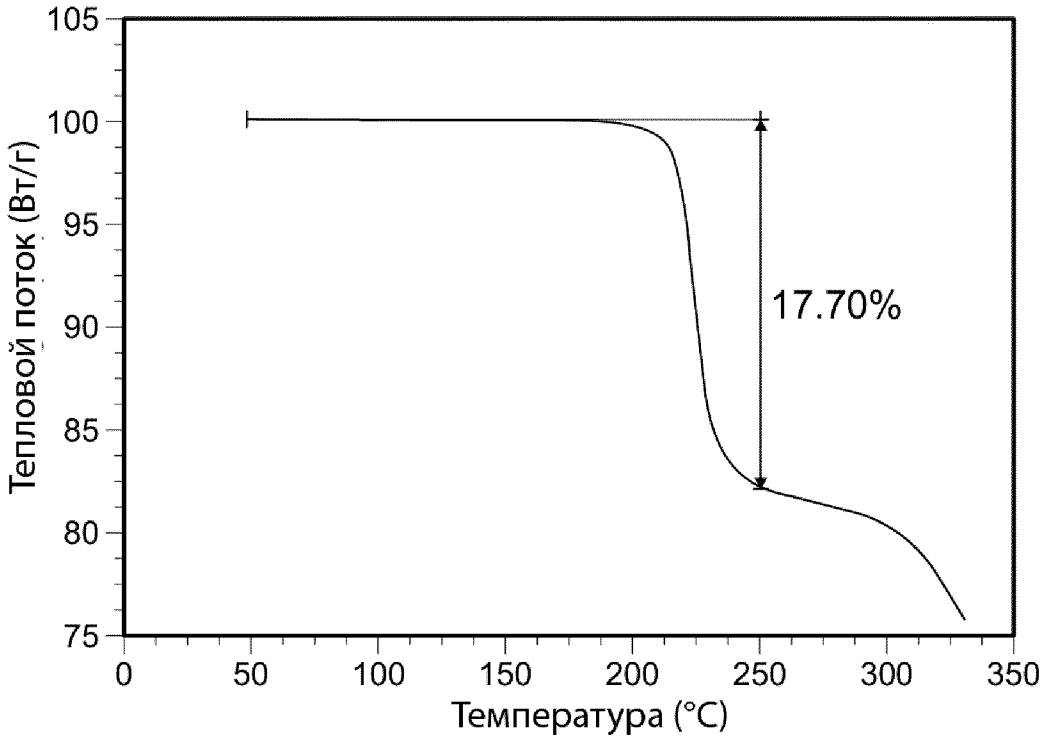

210.77°C
283.7 Дж/г
212.32 °C
Тепловой поток (Вт/г)
Температура (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
30

Фиг. 18I

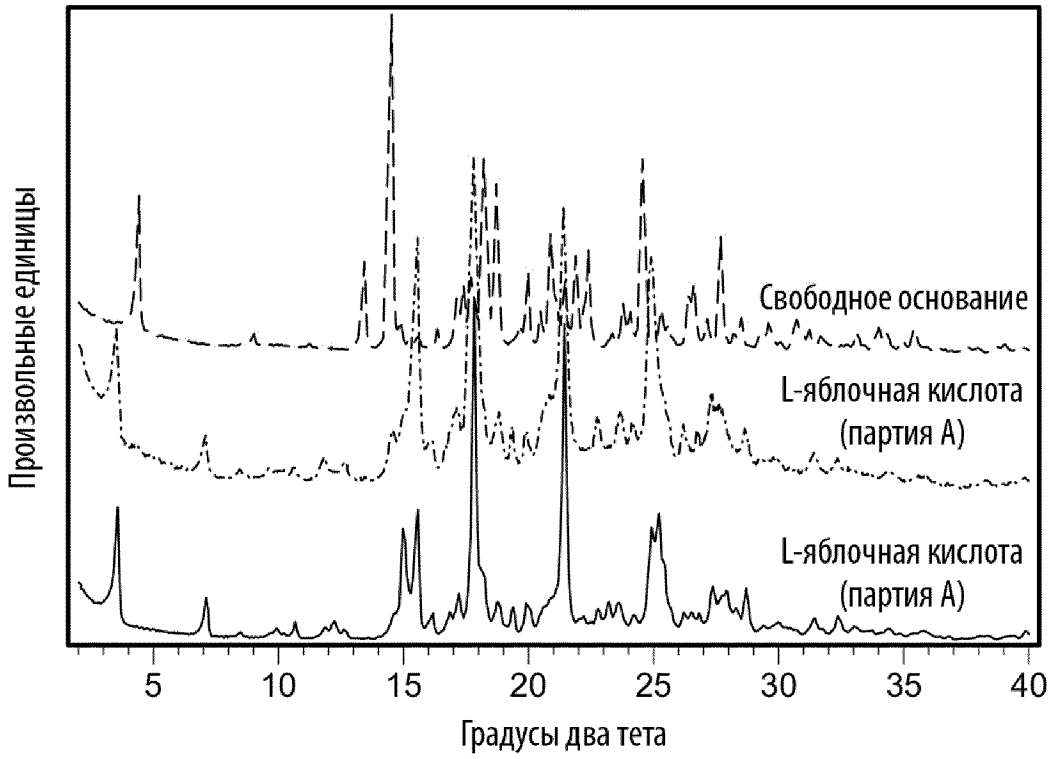

17.98%
Тепловой поток (Вт/г)
Температура (°C)
105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
35



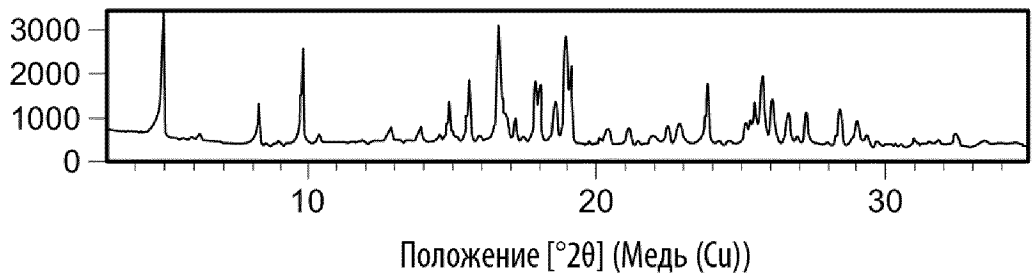
Фиг. 18K



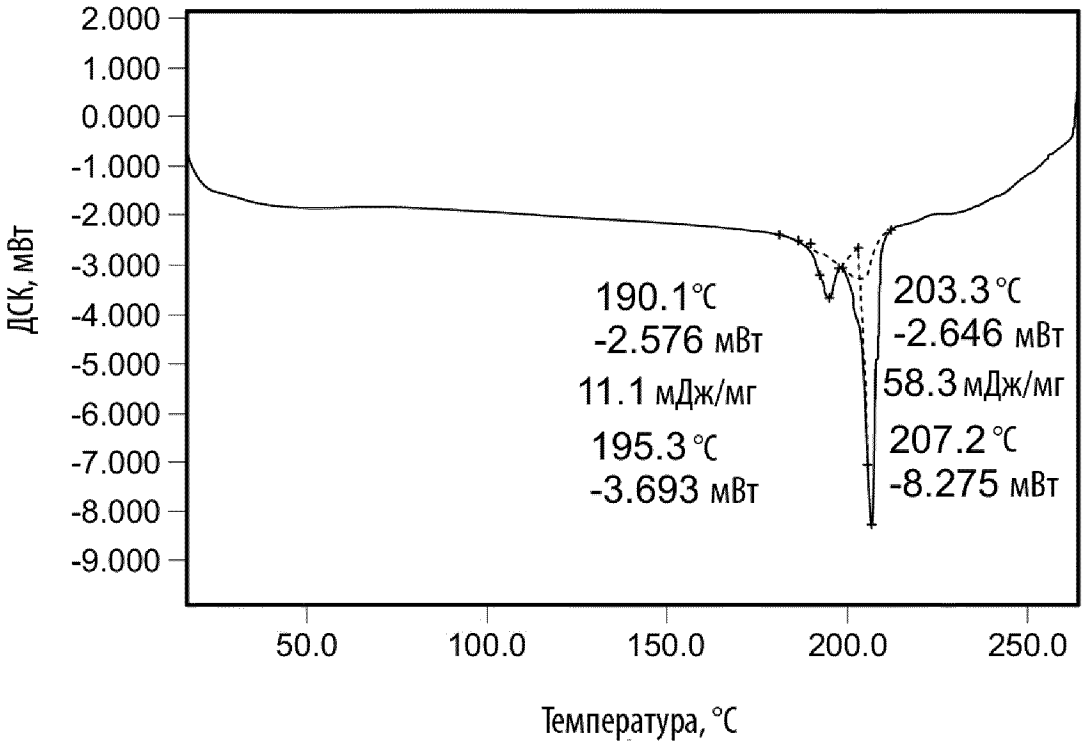
Фиг. 18L


Произвольные единицы
Свободное основание
L-яблочная кислота
(партия A)
L-яблочная кислота
(партия A)
5
10
15
20
25
30
35
40
Градусы два тета

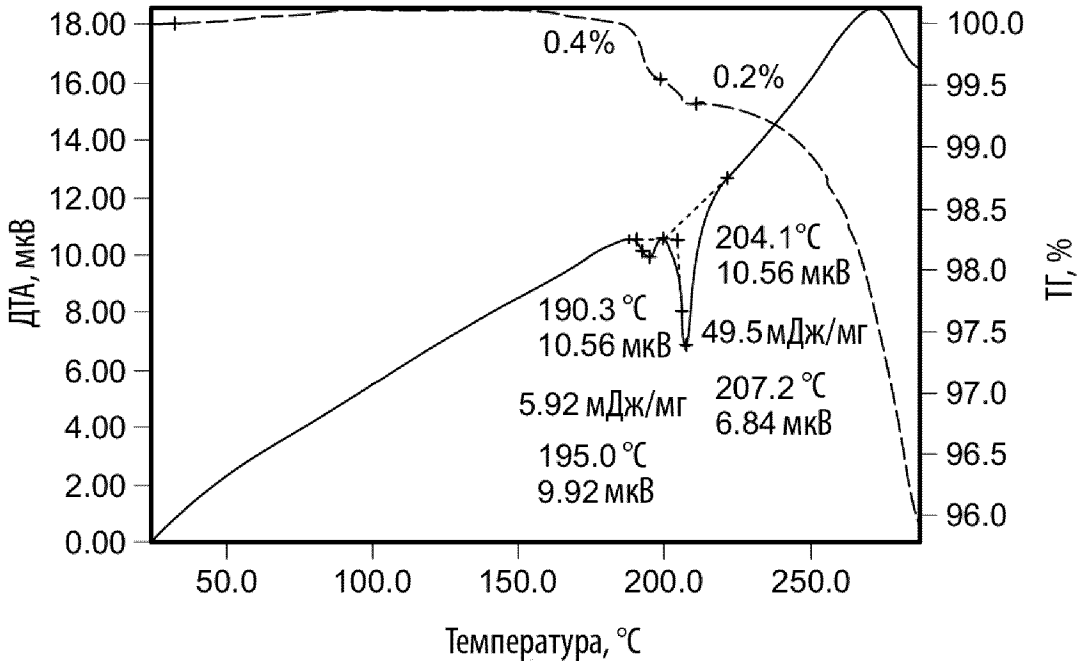
Фиг. 18M



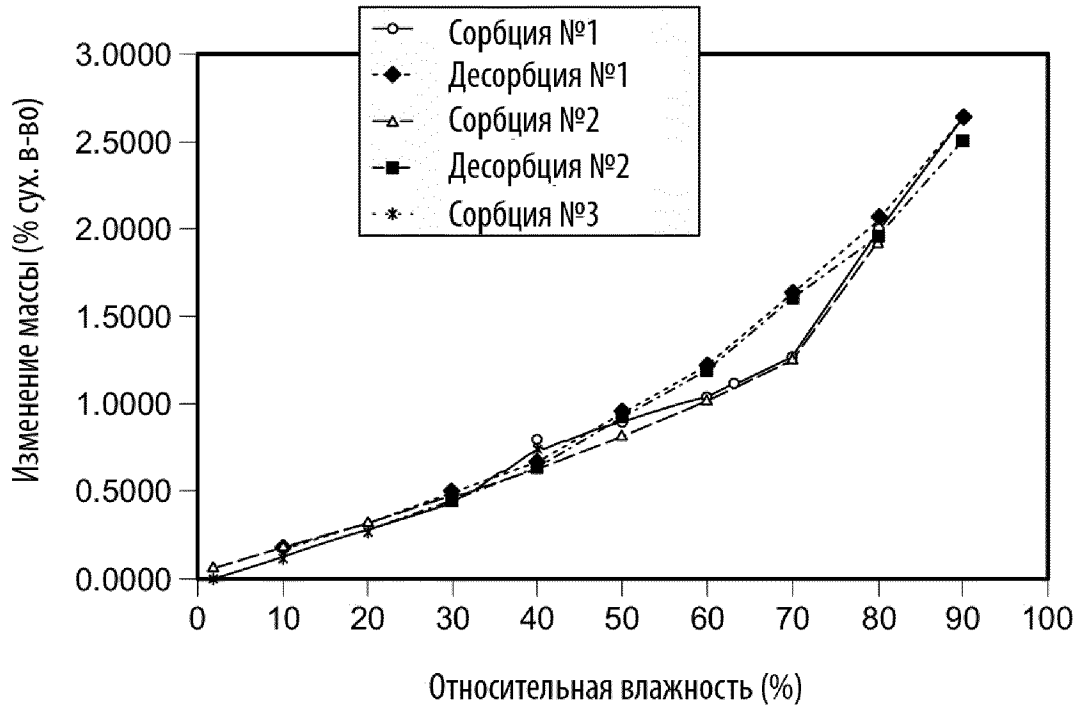
Фиг. 19A



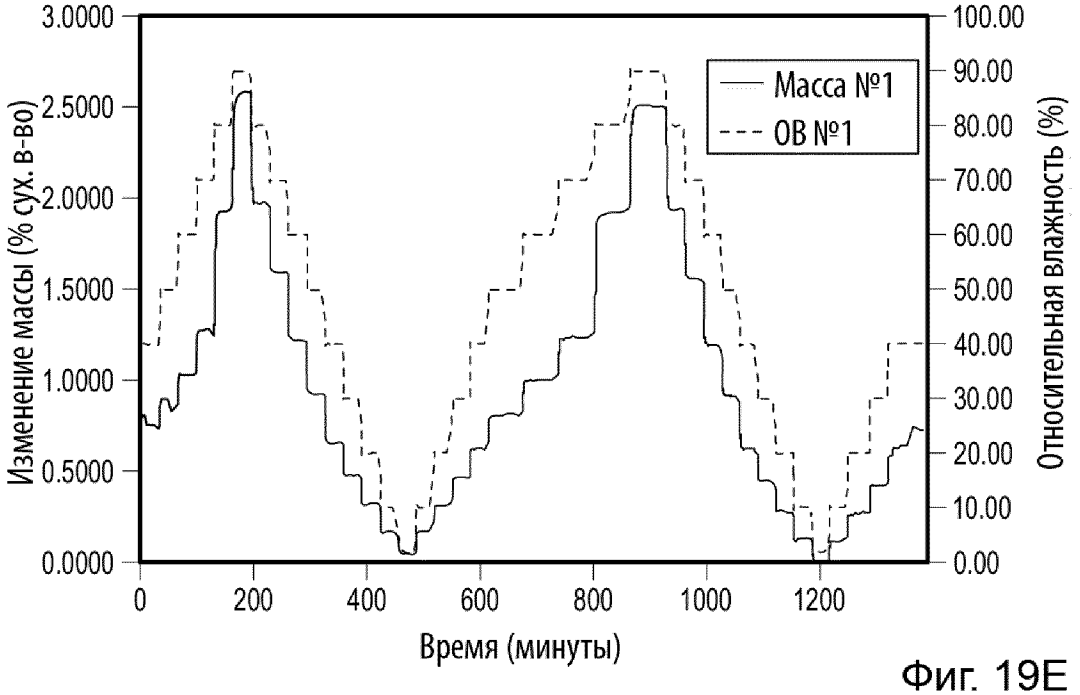
Фиг. 19B



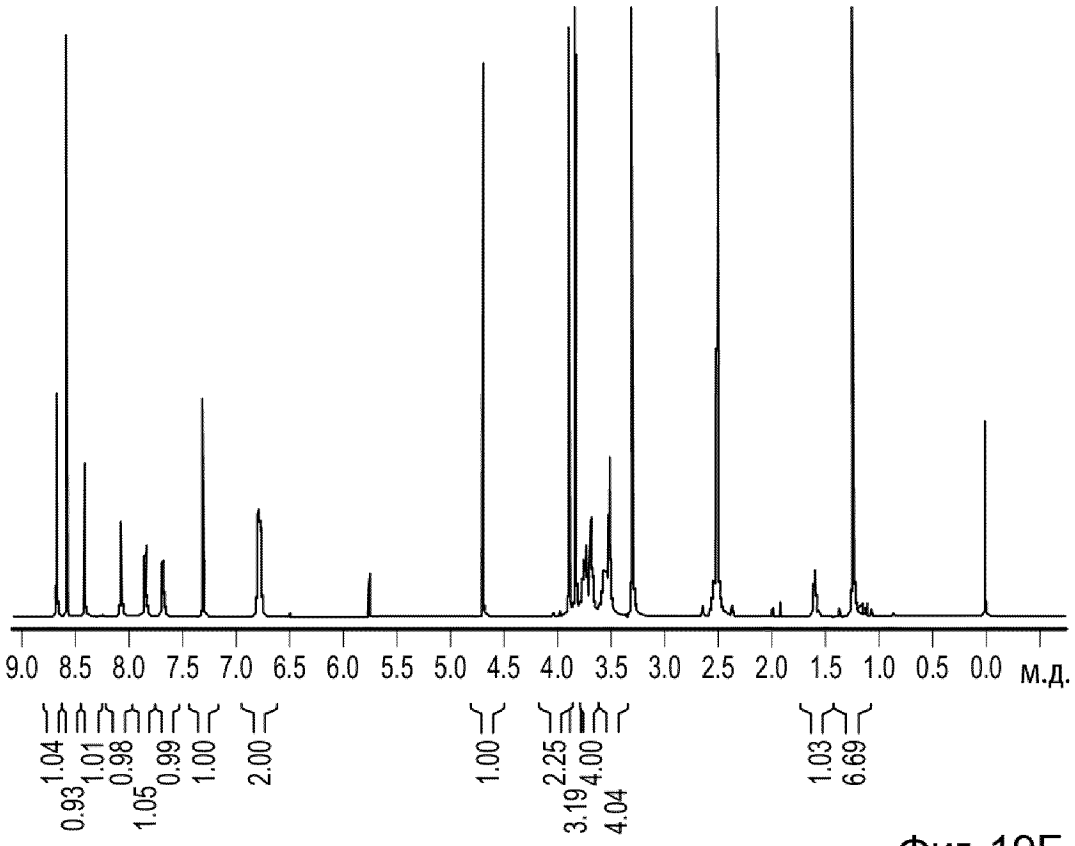
Фиг. 19C



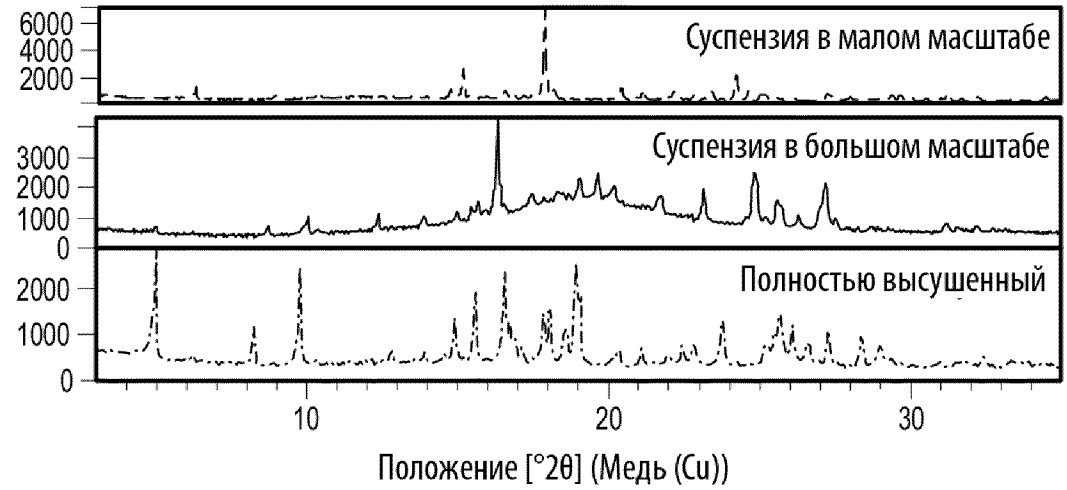
Фиг. 19D



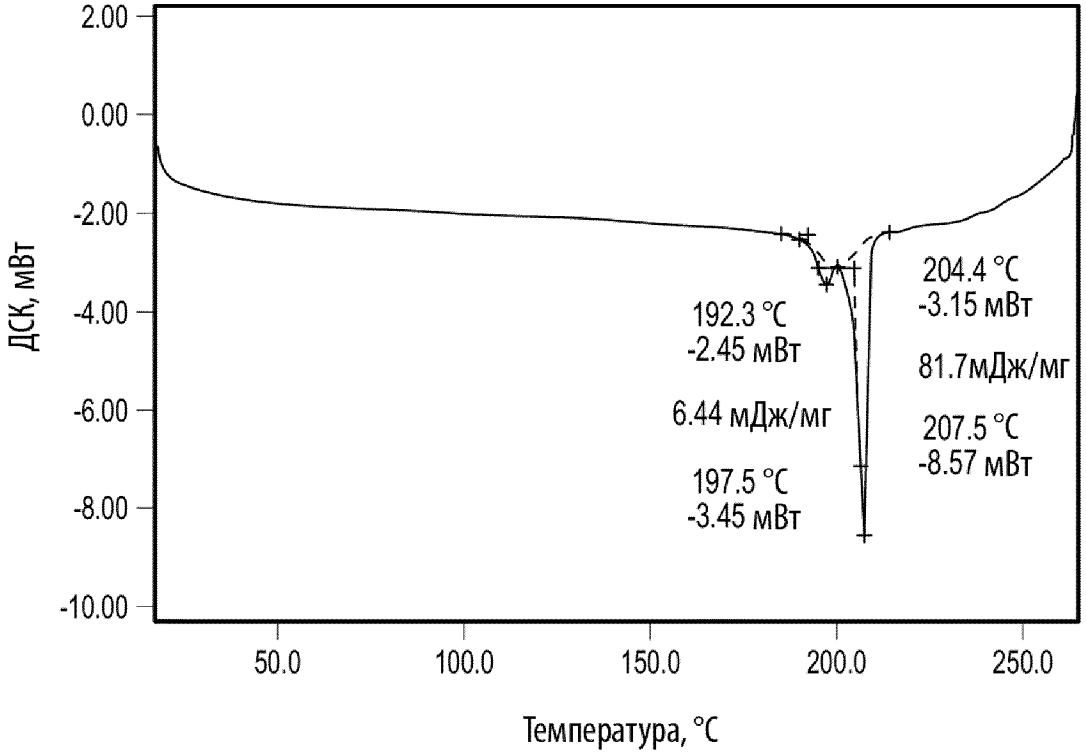
Фиг. 19E



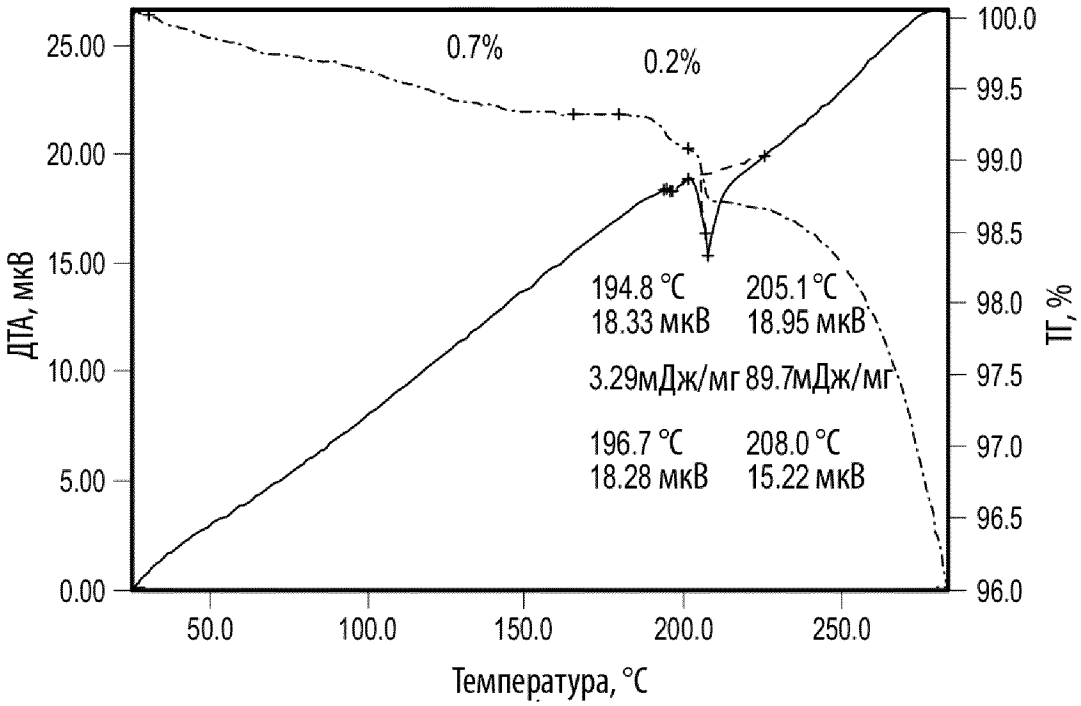
Фиг. 19F



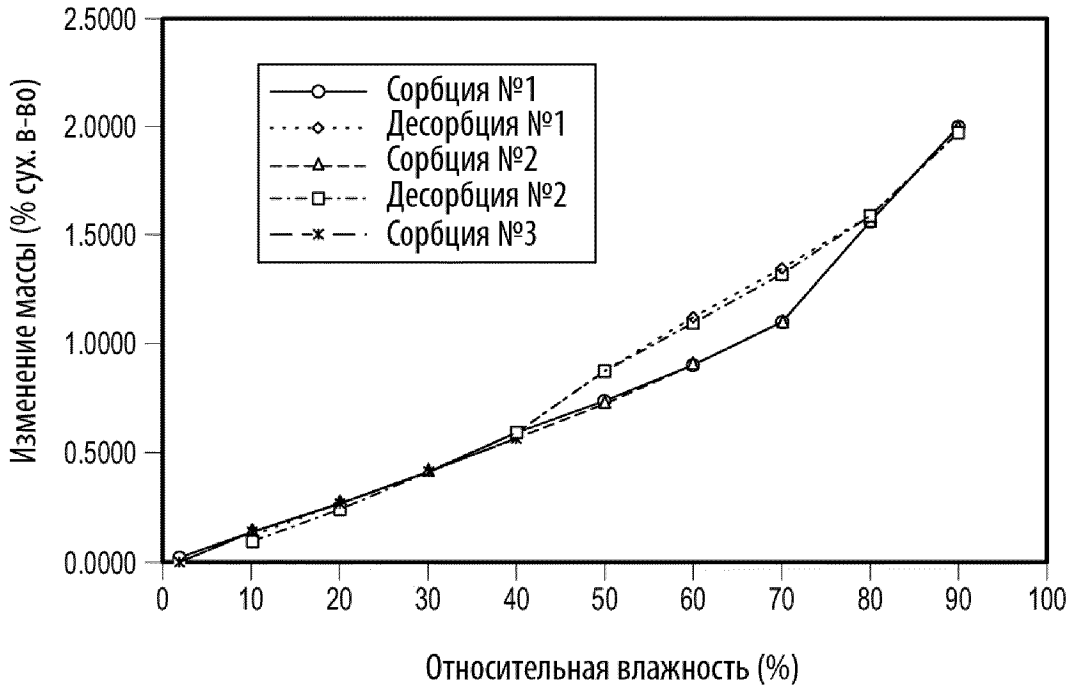
Фиг. 20A



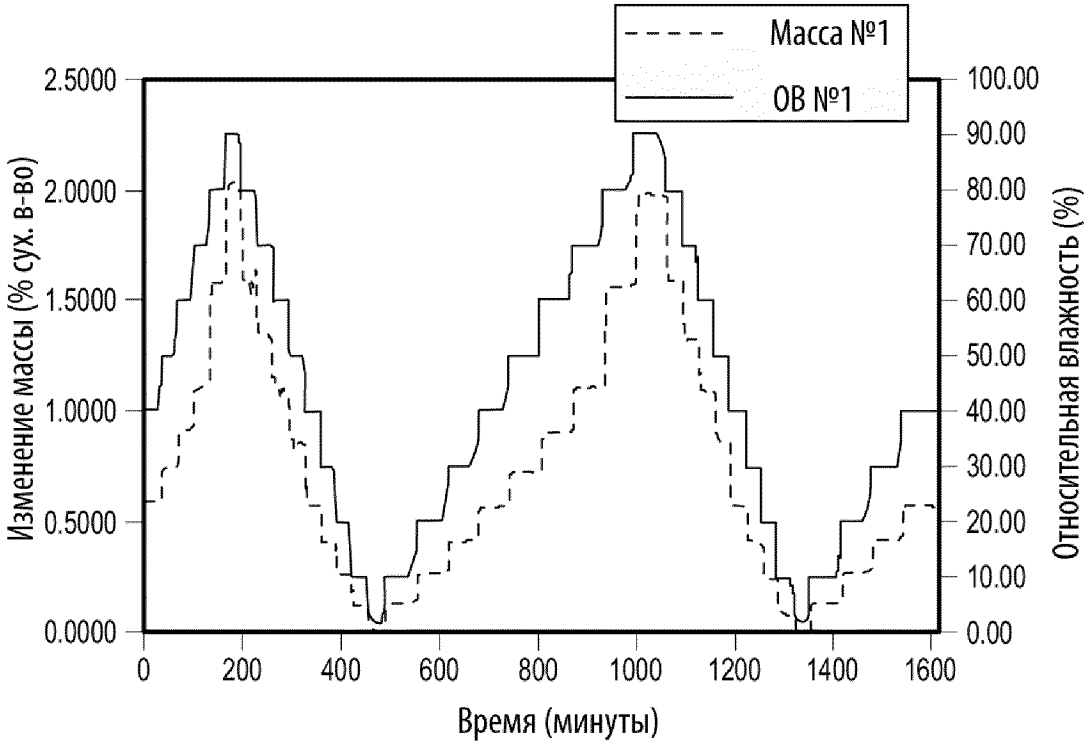
Фиг. 20B



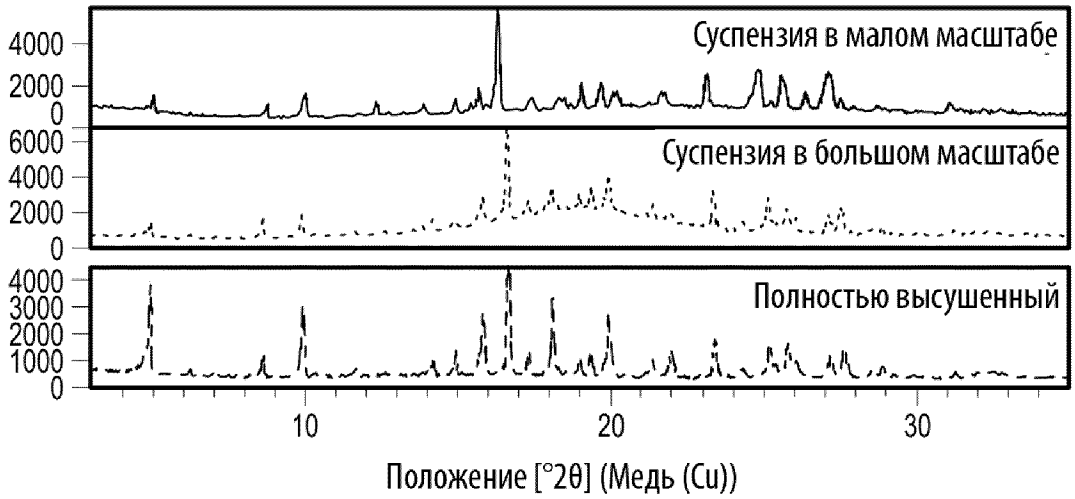
Фиг. 20C



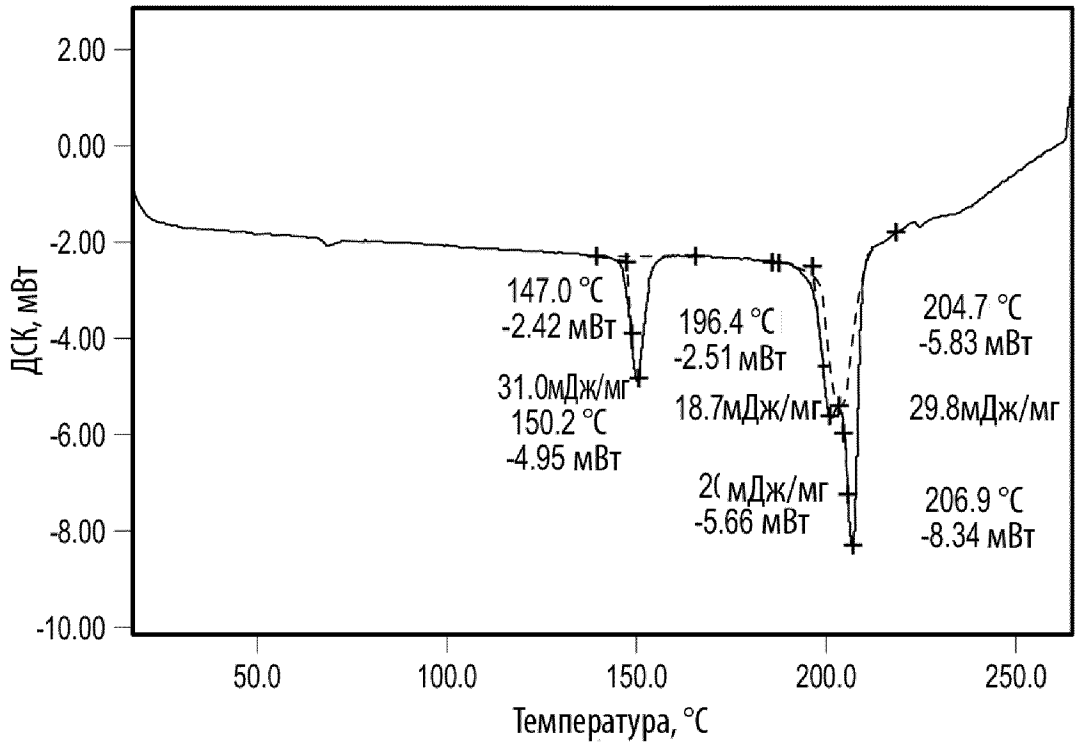
Фиг. 20D


Масса №1
ОВ №1
2.5000
2.0000
1.5000
1.0000
0.5000
0.0000
Изменение массы (% сух. в-во)
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
Относительная влажность (%)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
Время (минуты)

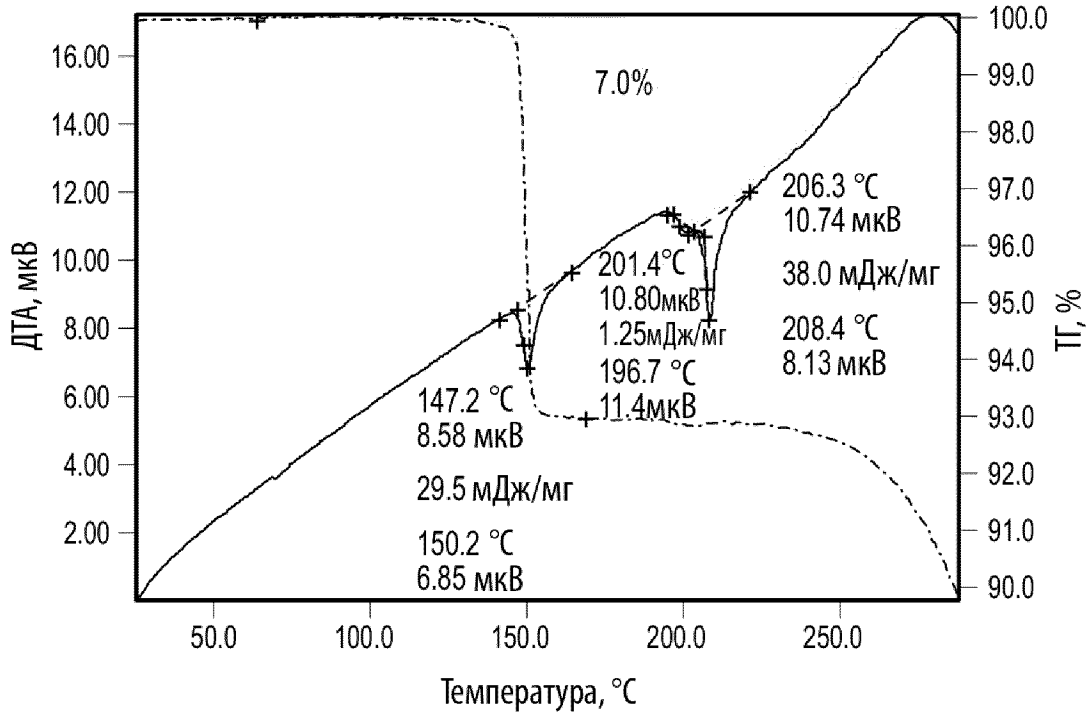
Фиг. 20E



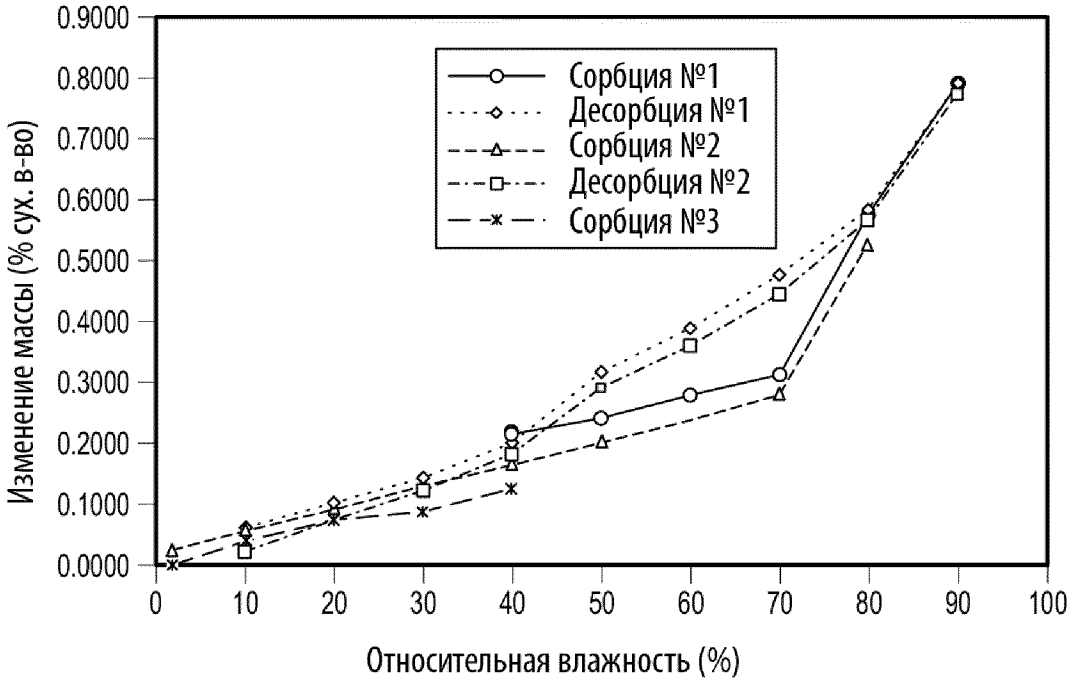
Фиг. 21A



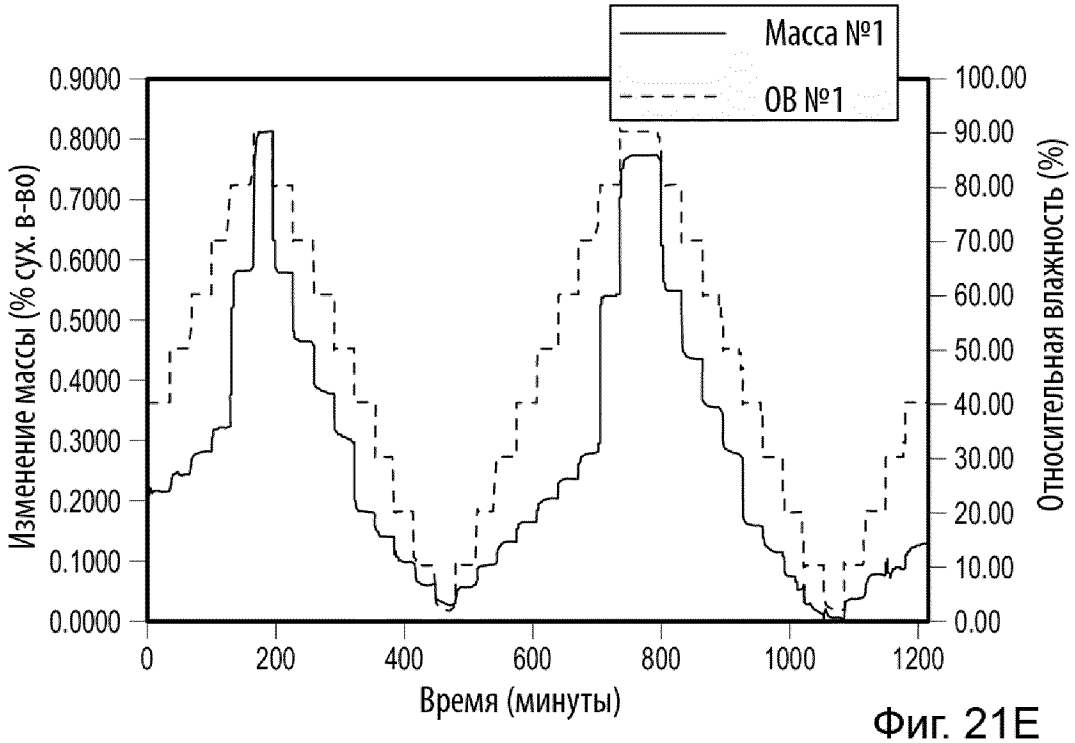
Фиг. 21B



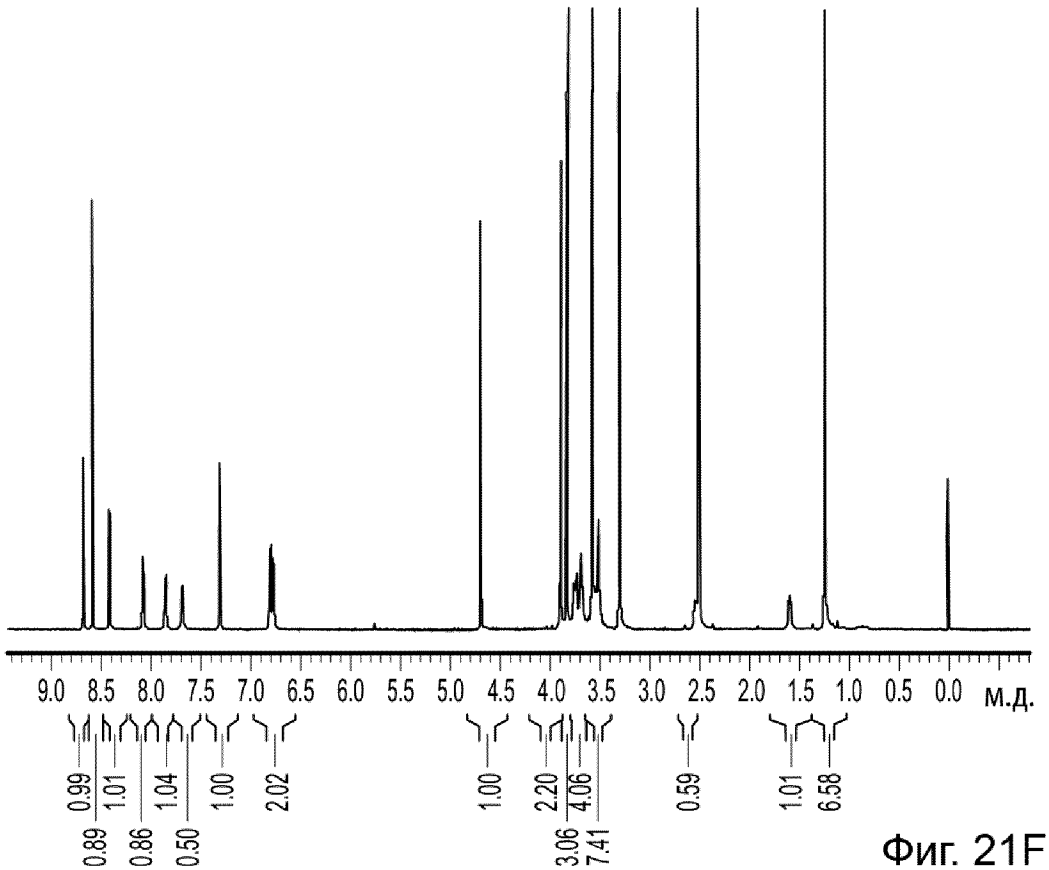
Фиг. 21C



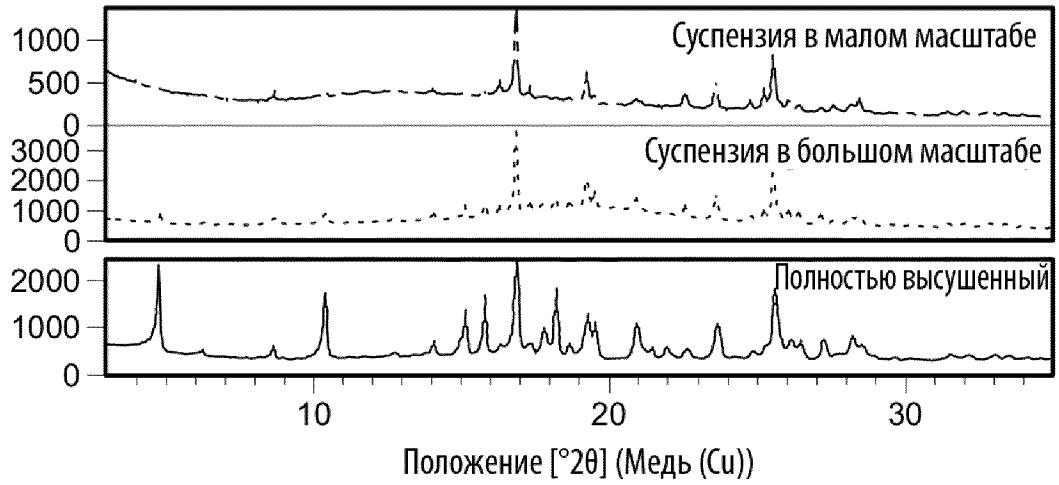
Фиг. 21D



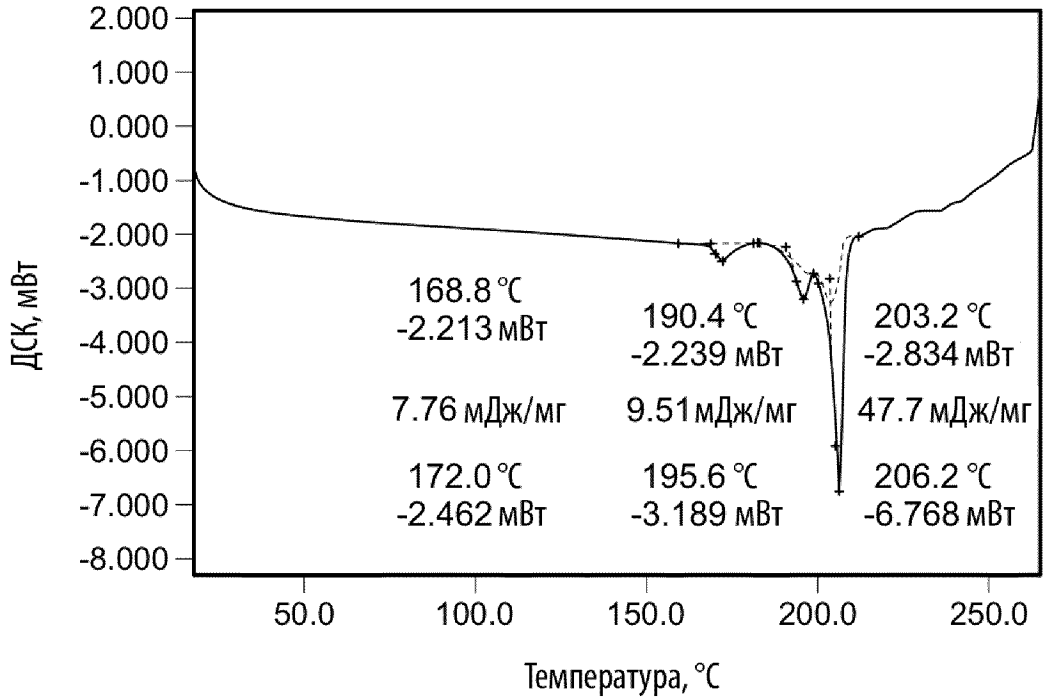
Фиг. 21E



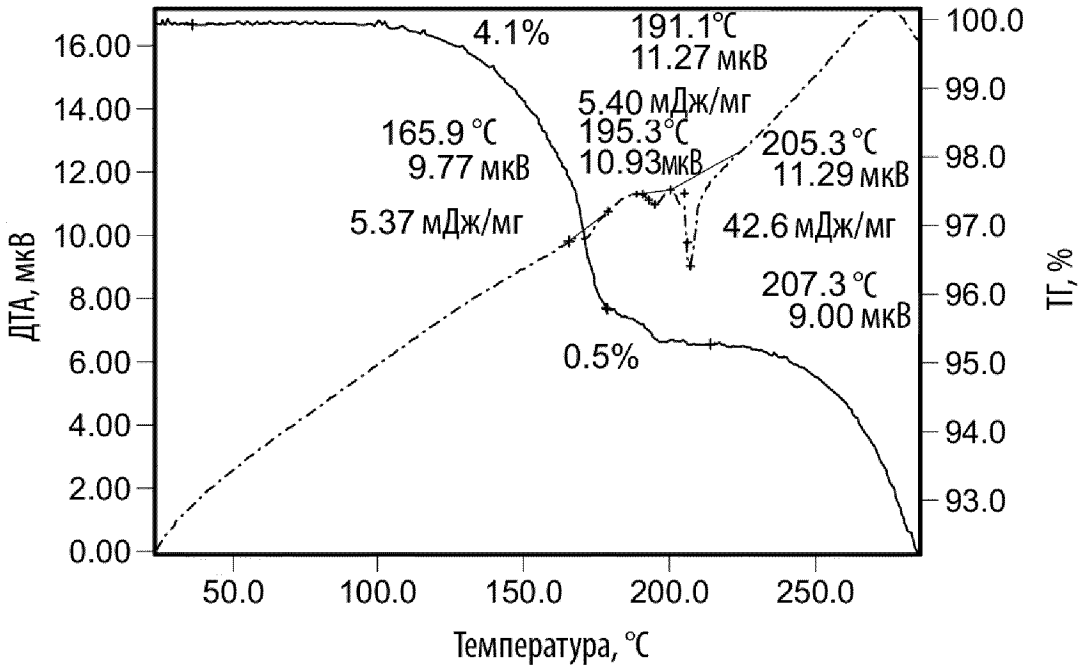
Фиг. 21F



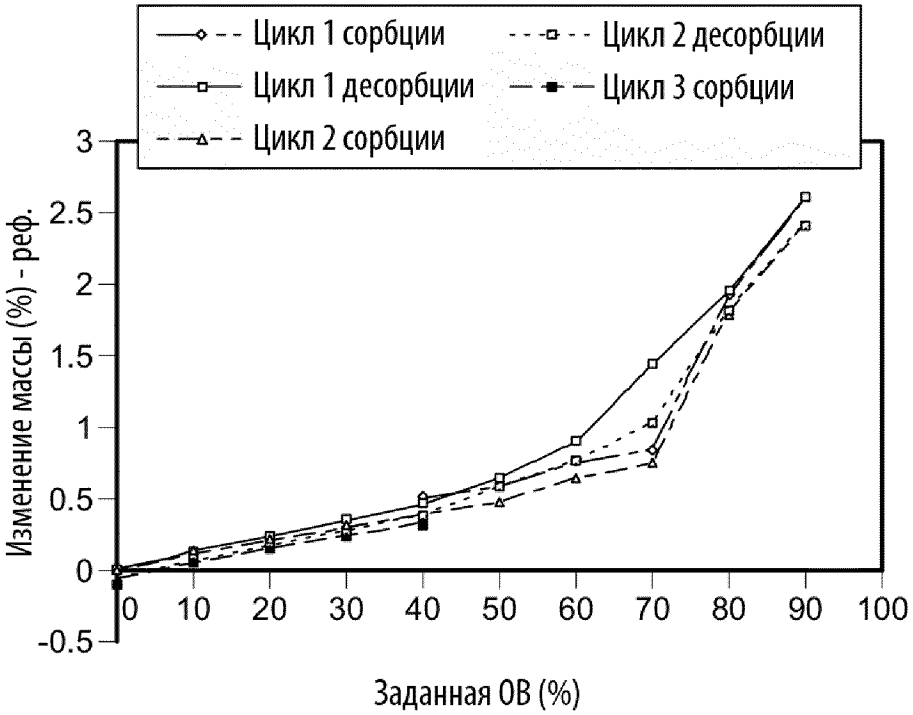
Фиг. 22A



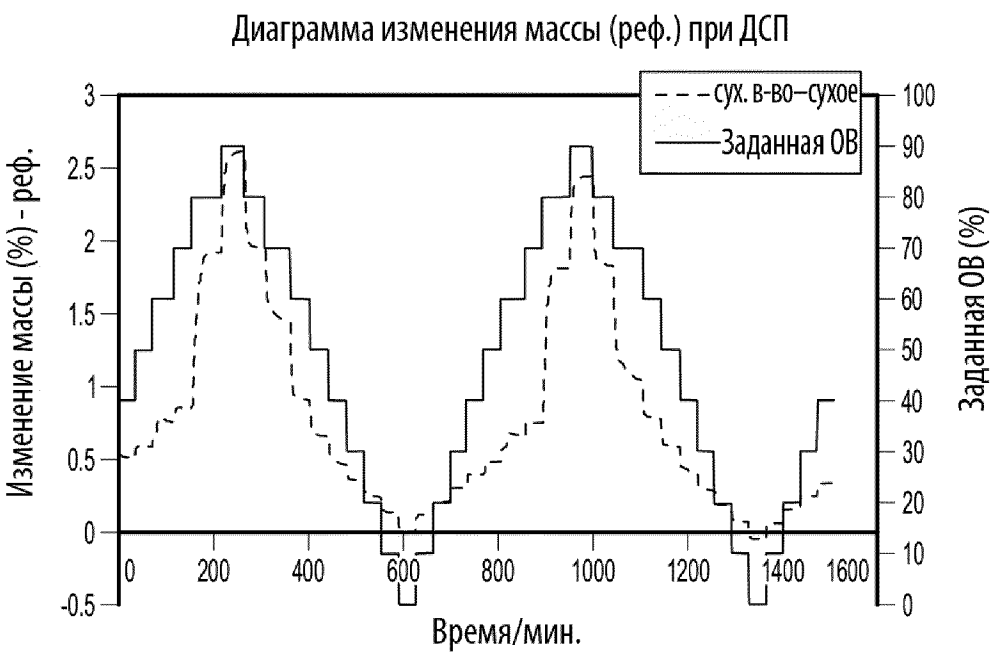
Фиг. 22B



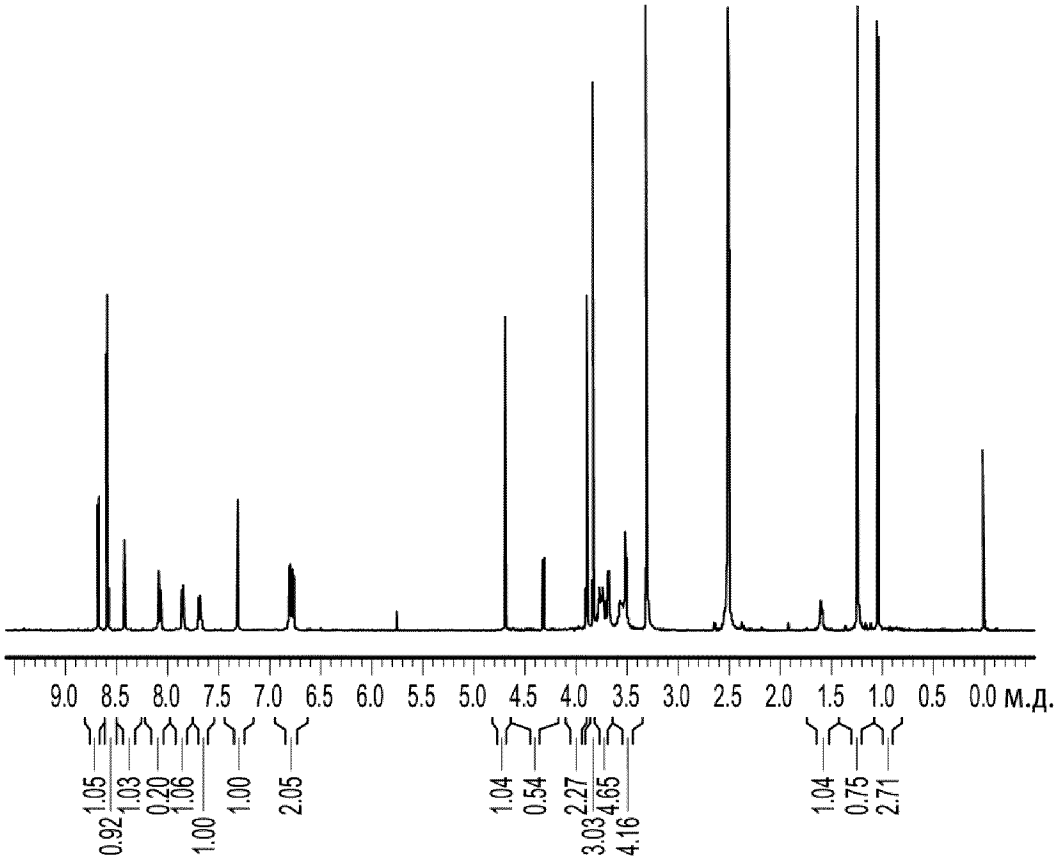
Фиг. 22C



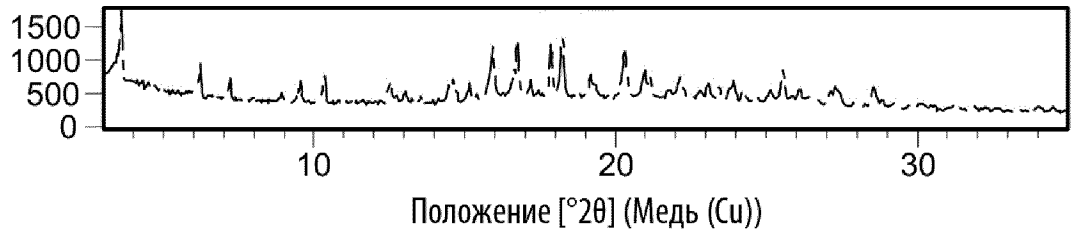
Фиг. 22D



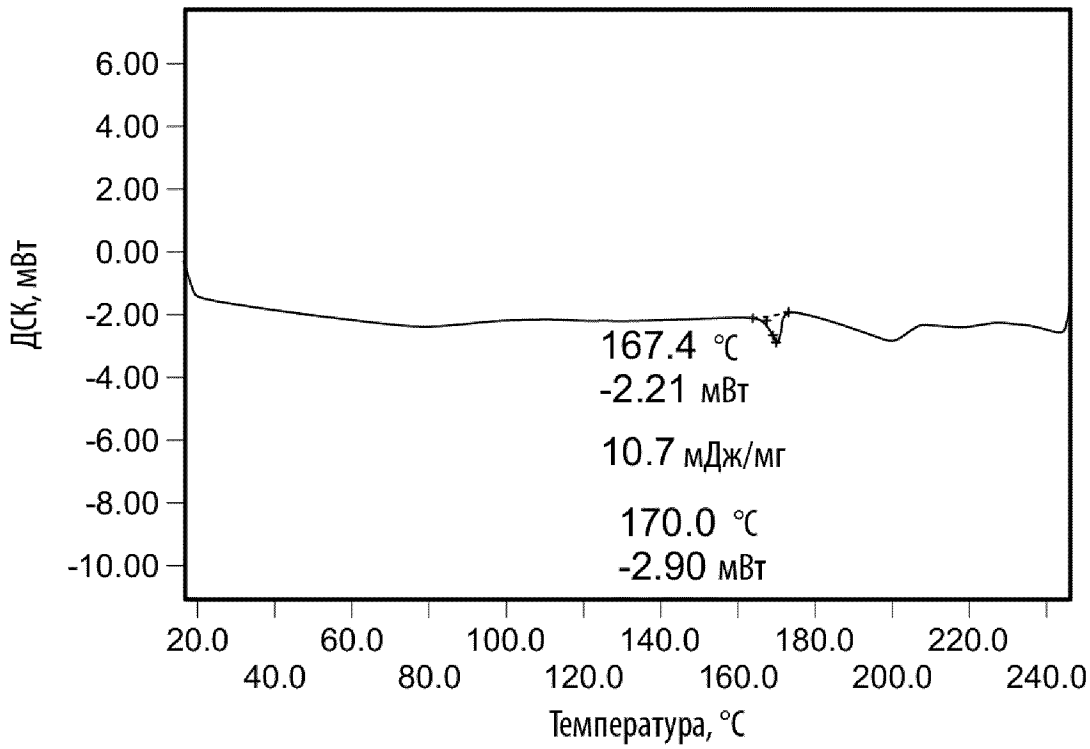
Фиг. 22E



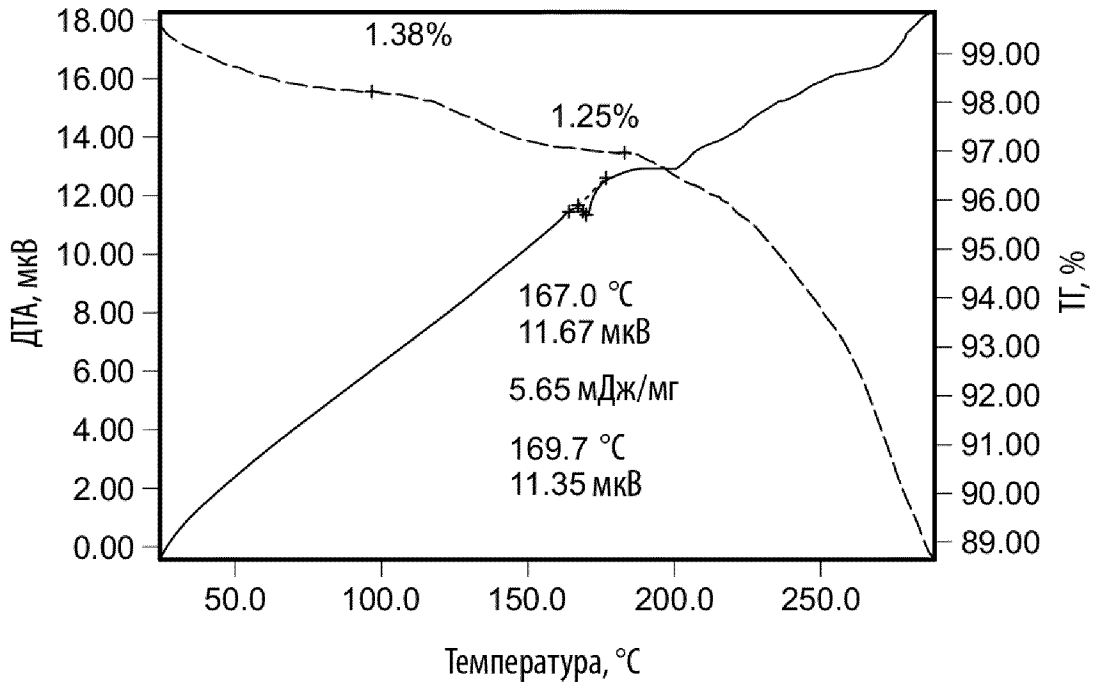
Фиг. 22F



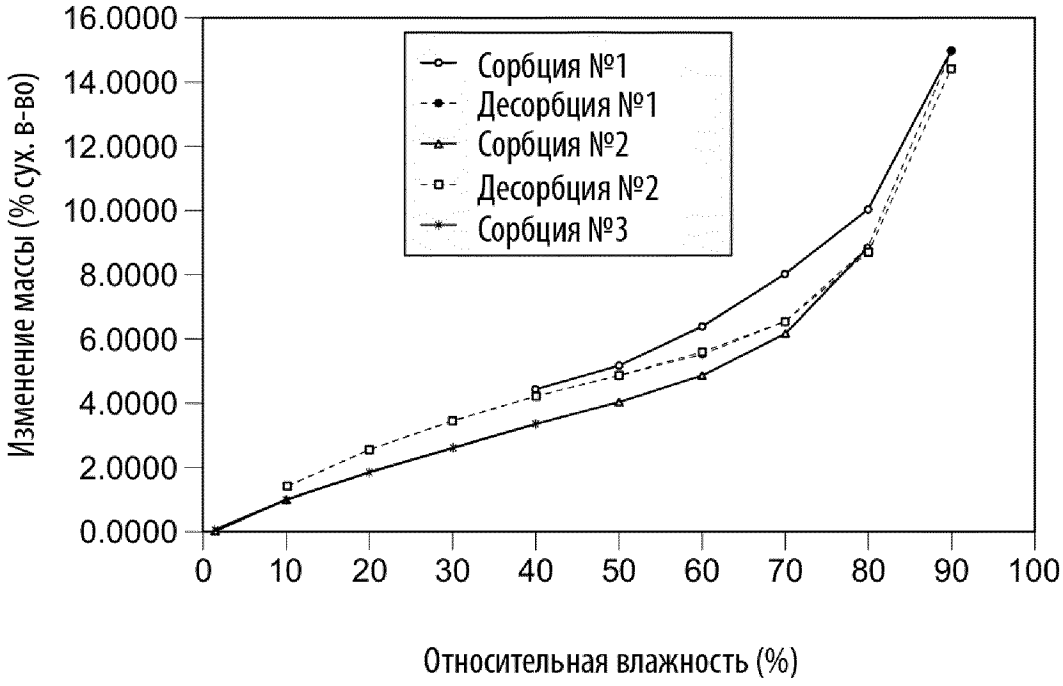
Фиг. 23A



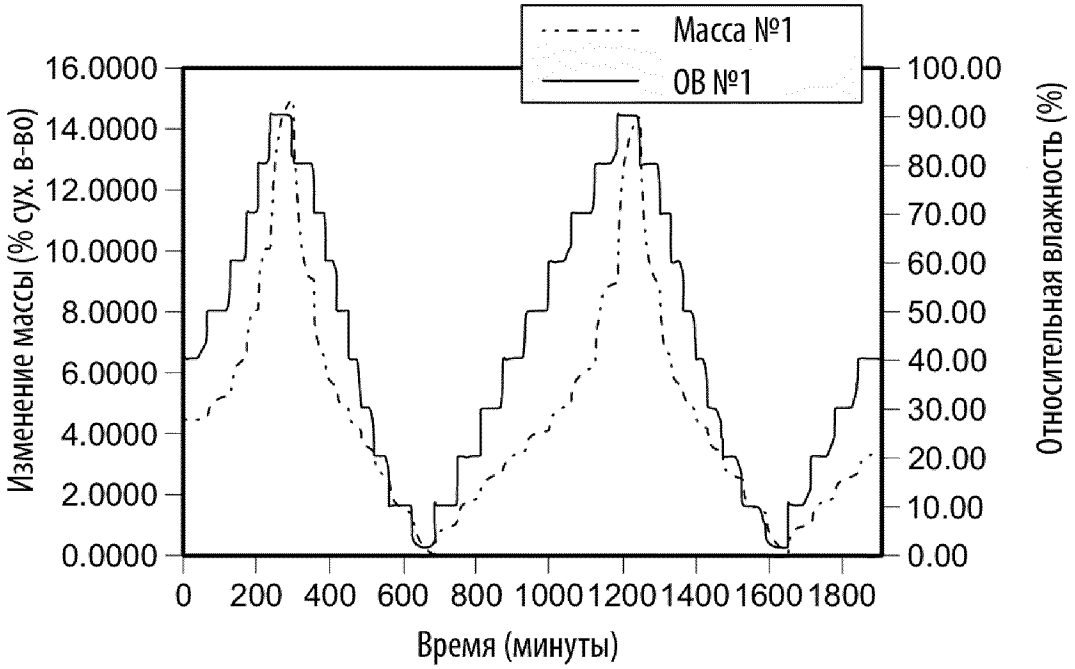
Фиг. 23B



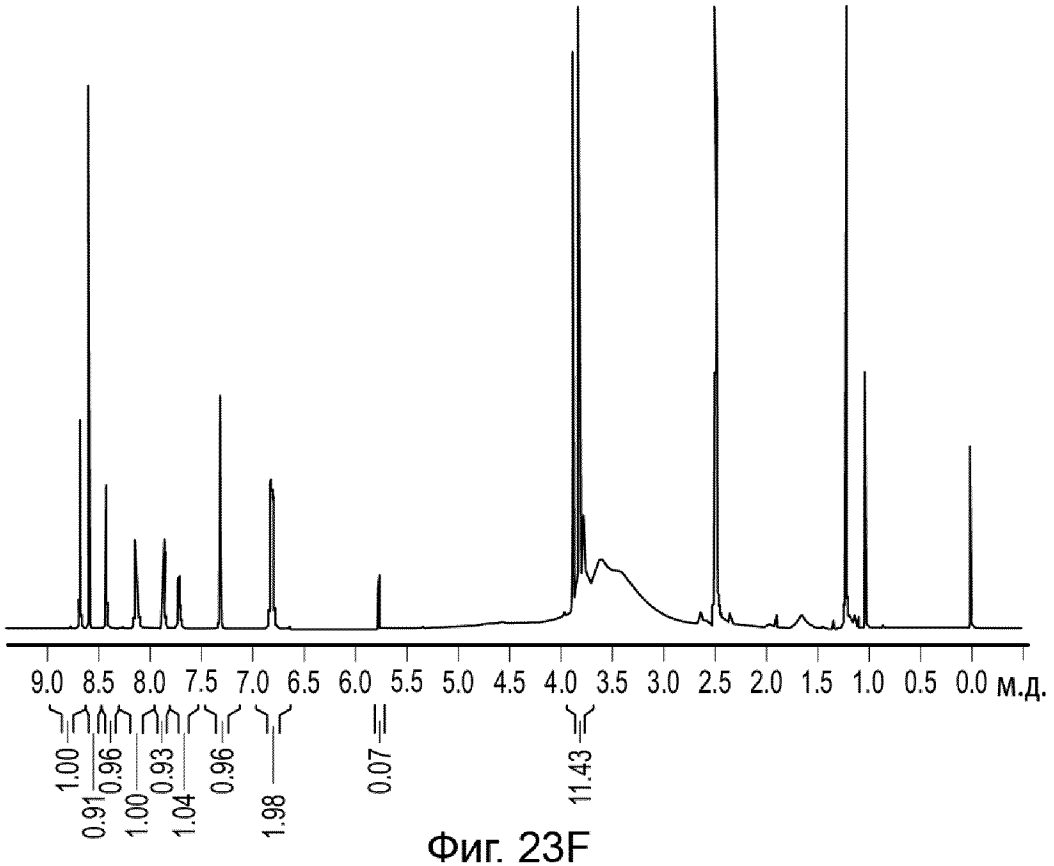
Фиг. 23C



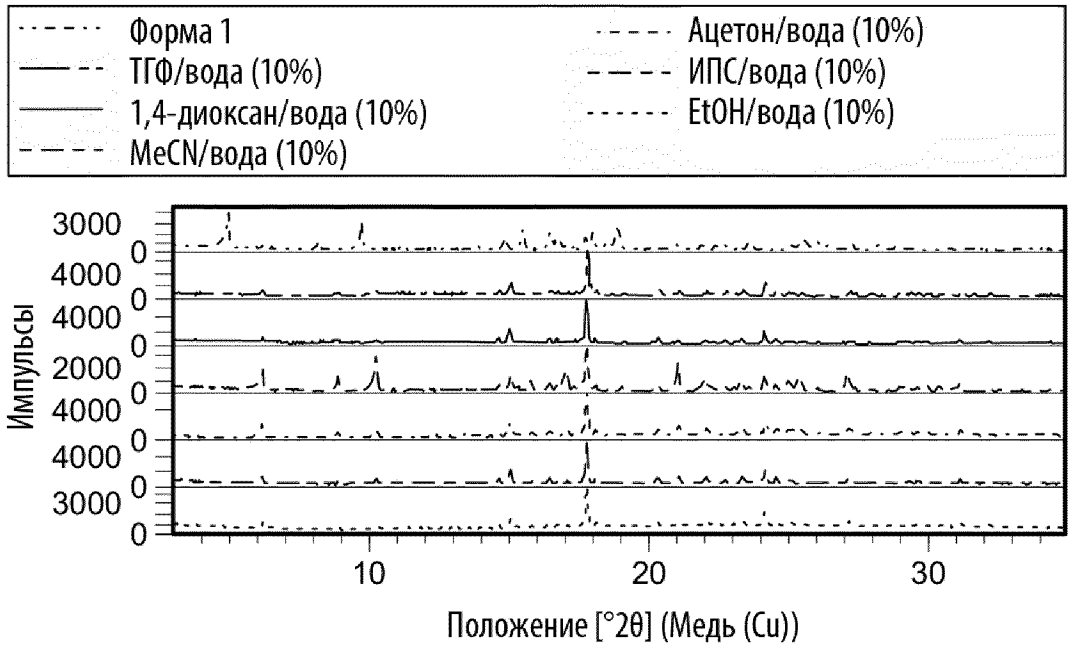
Фиг. 23D



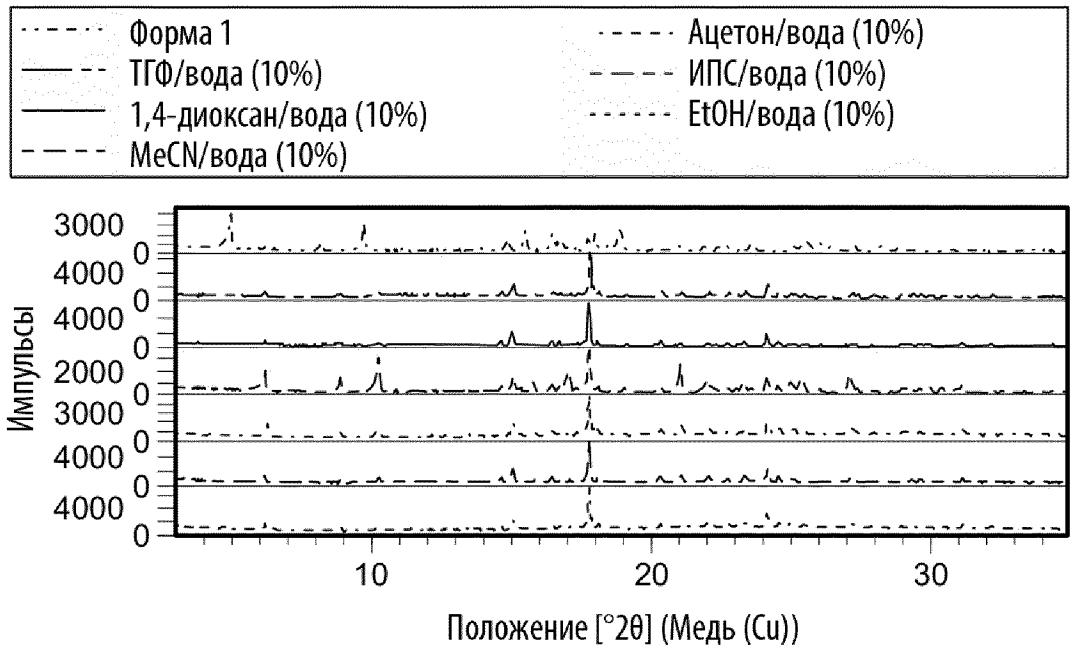
Фиг. 23E



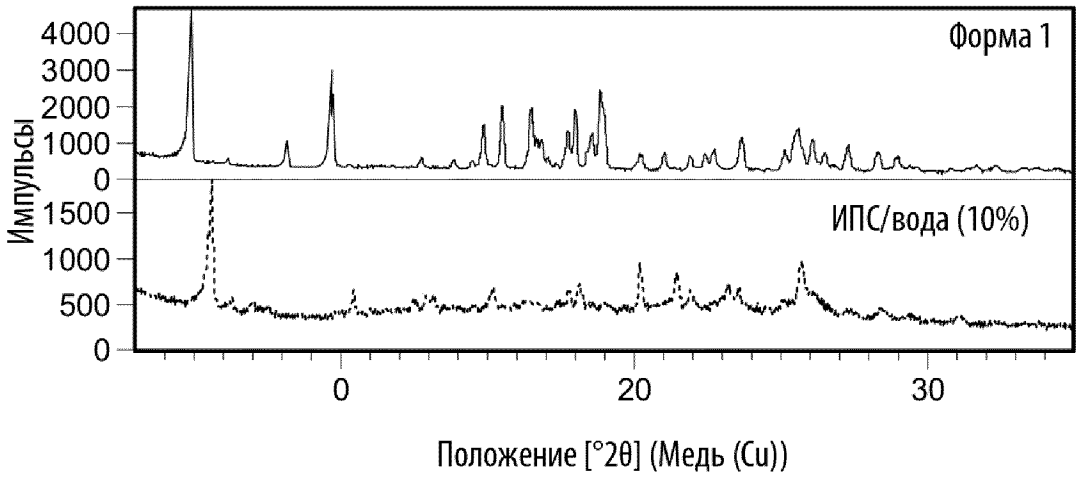
Фиг. 23F



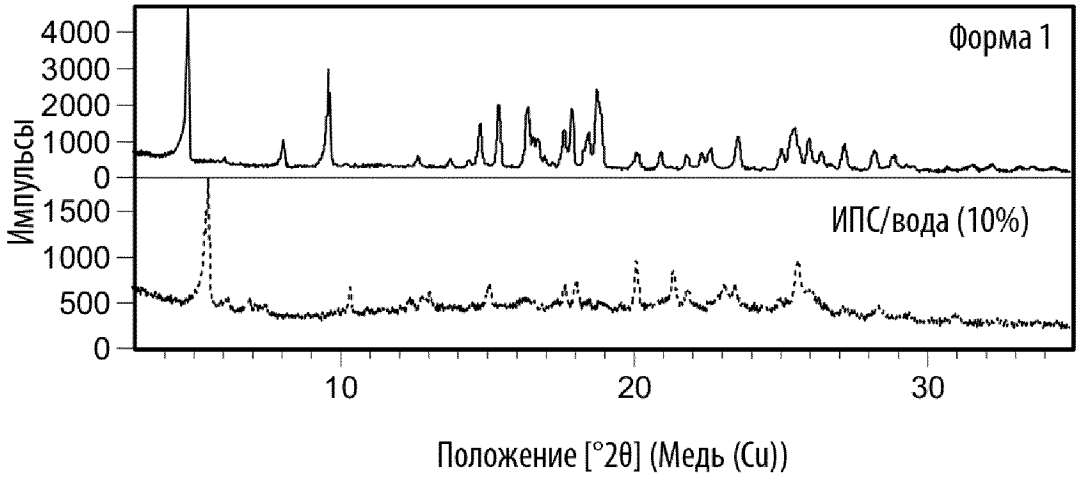
Фиг. 24A



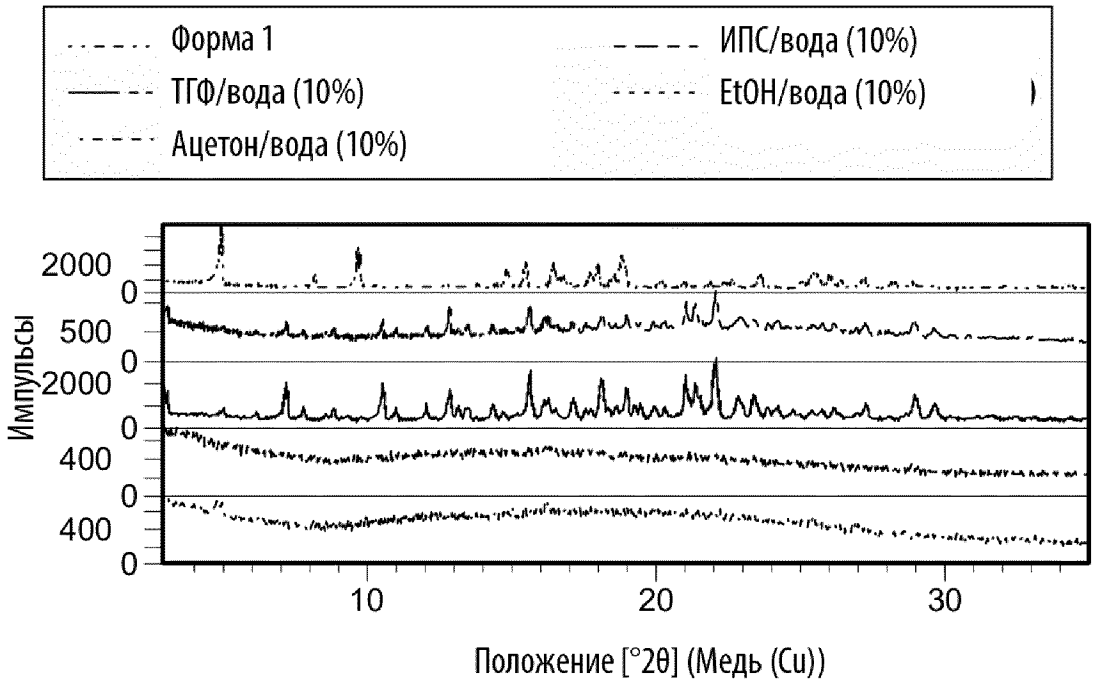
Фиг. 24B



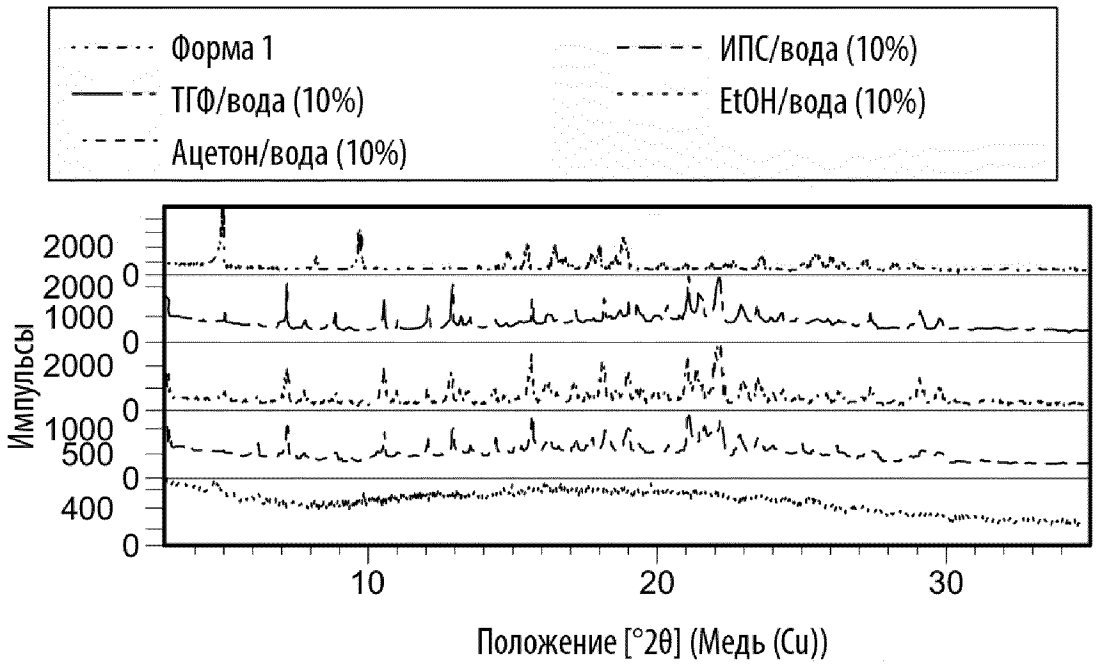
Фиг. 25A



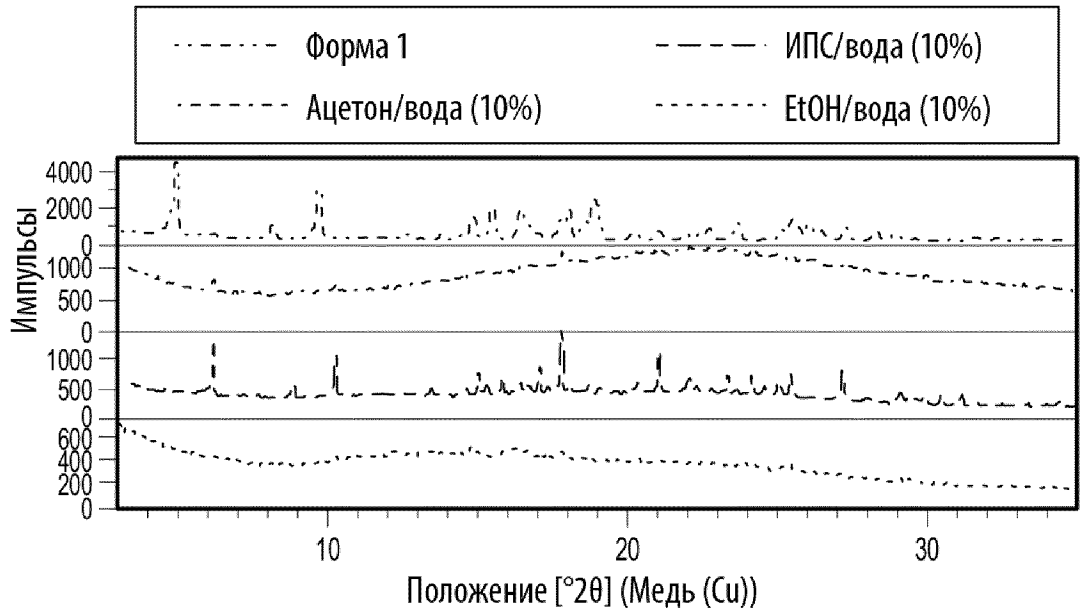
Фиг. 25B



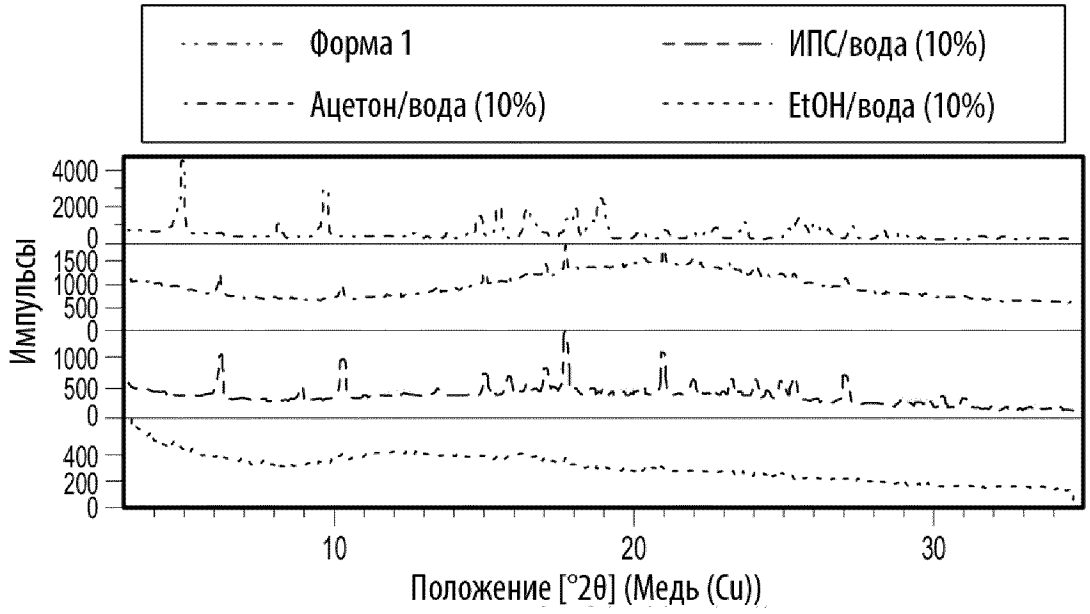
Фиг. 26A



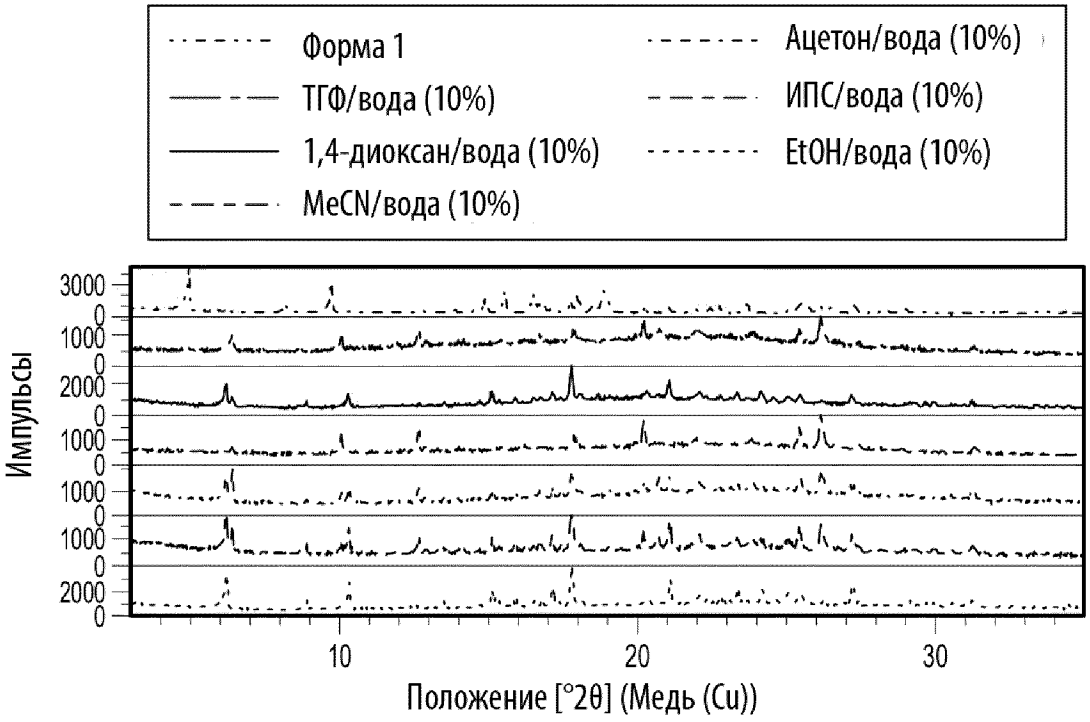
Фиг. 26B



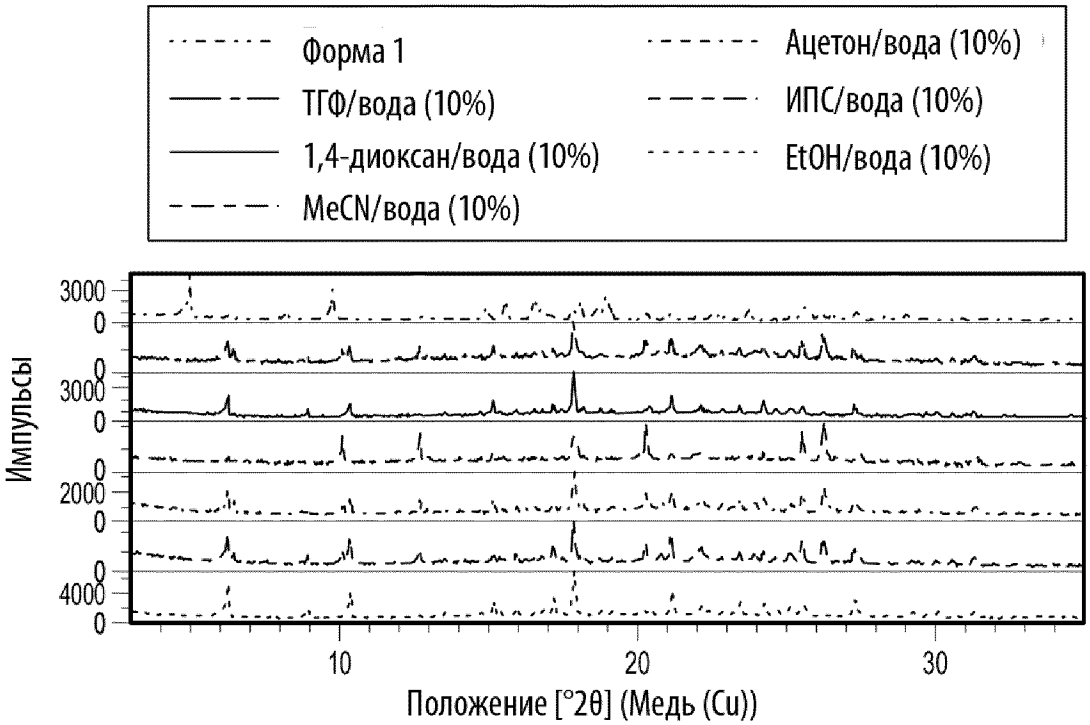
Фиг. 27A



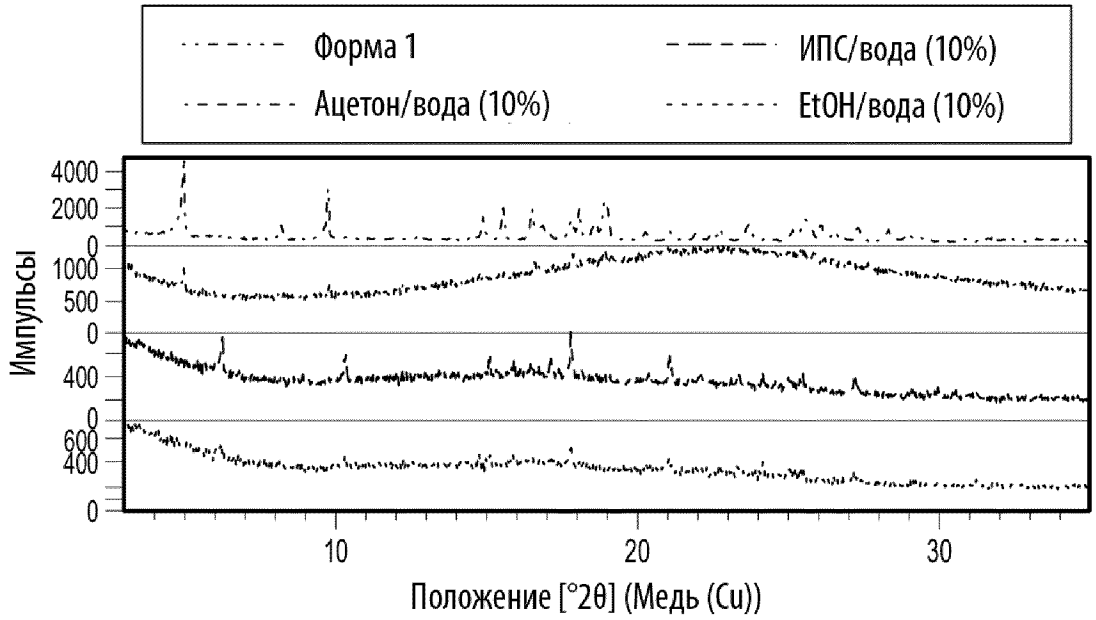
Фиг. 27B



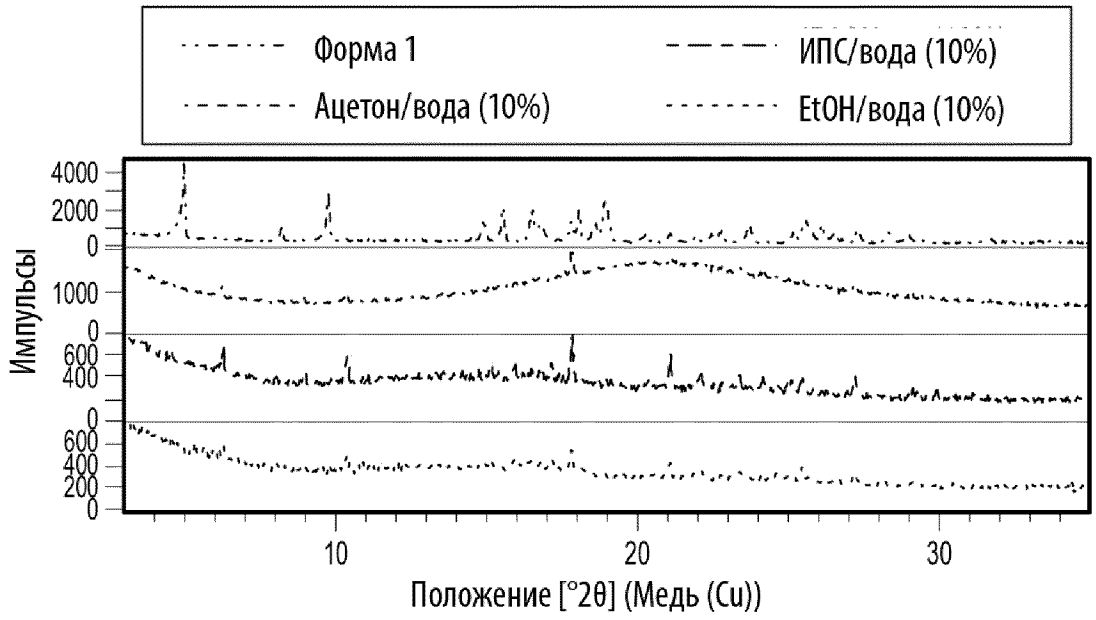
Фиг. 28A



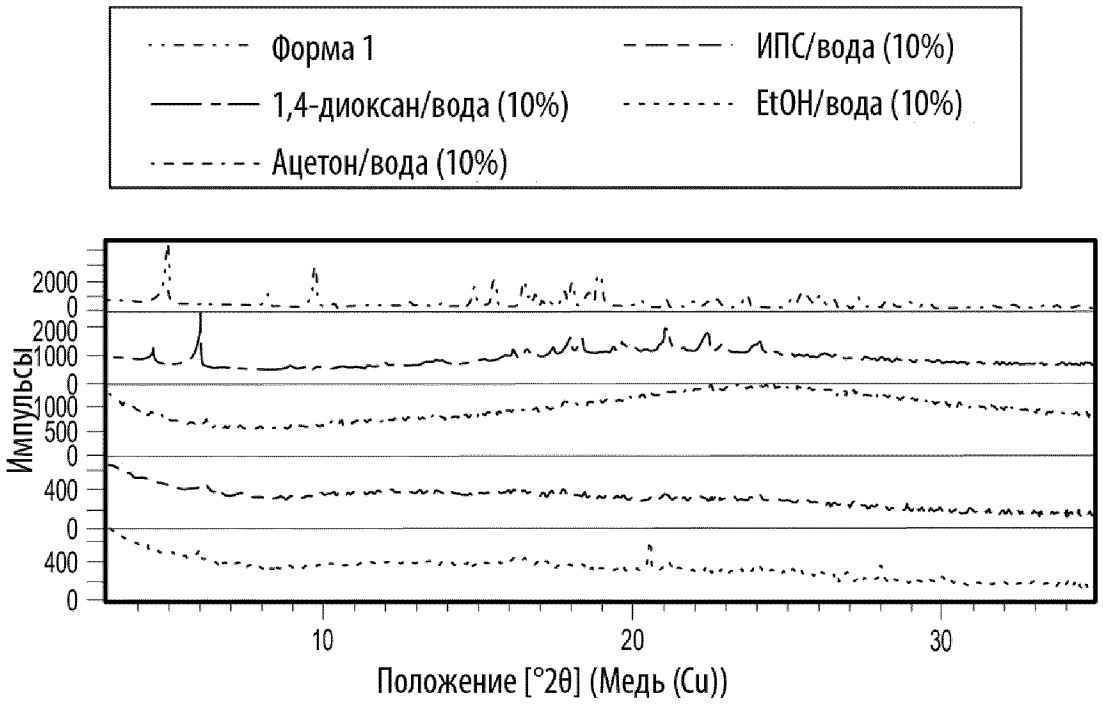
Фиг. 28B



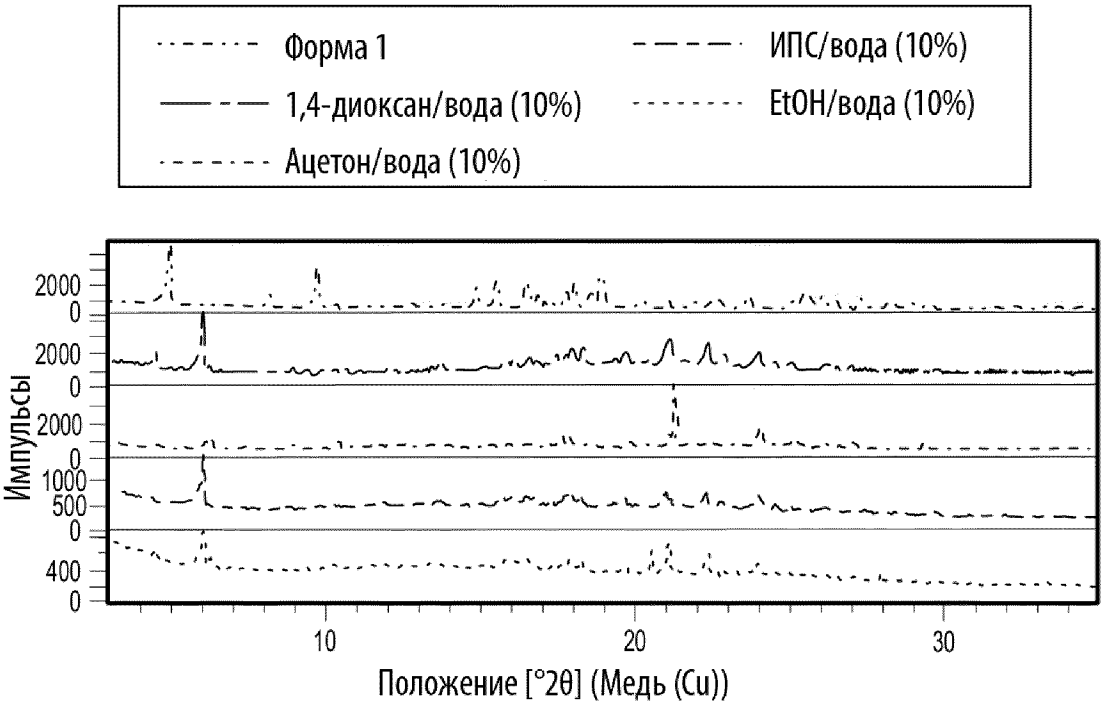
Фиг. 29A



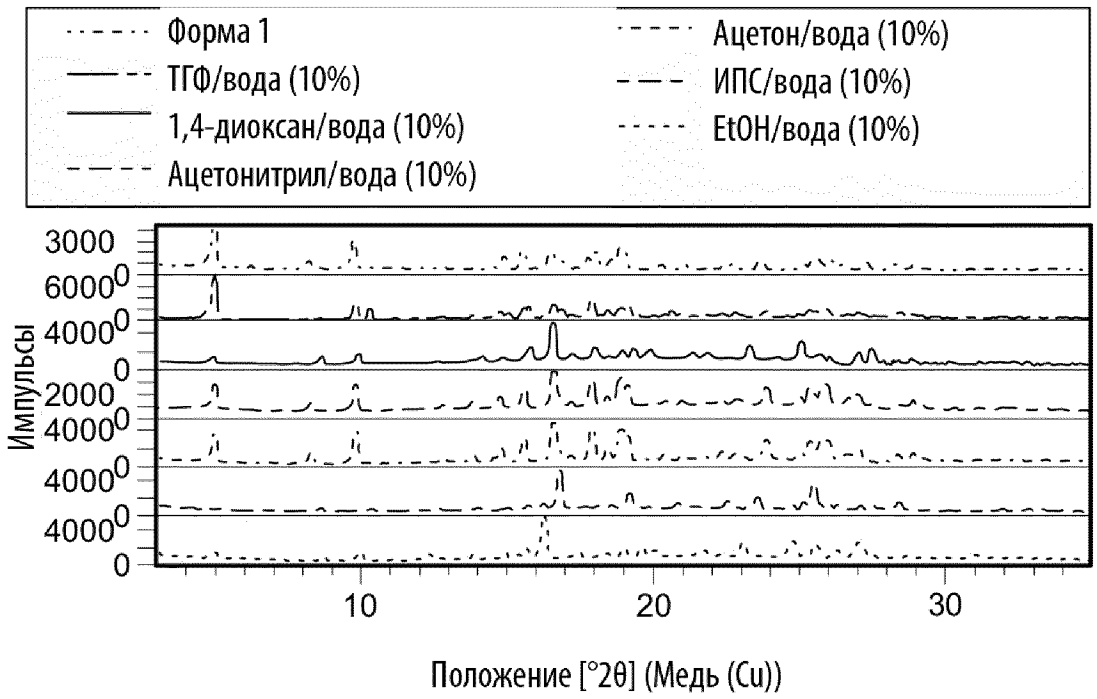
Фиг. 29B



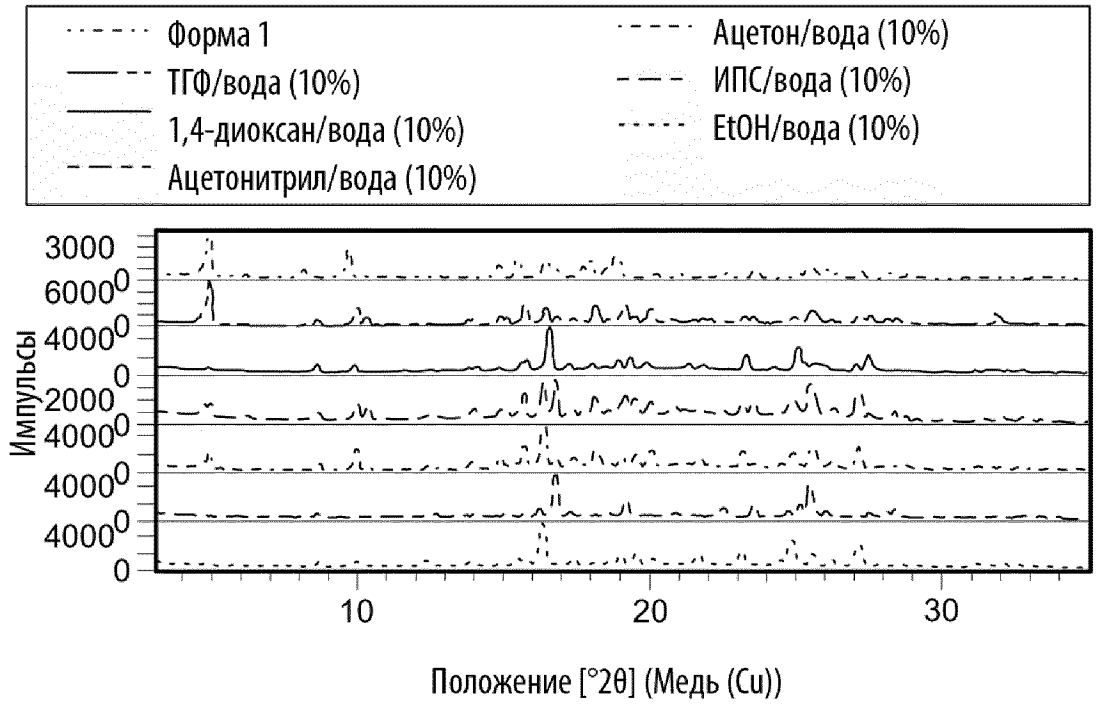
Фиг. 30A



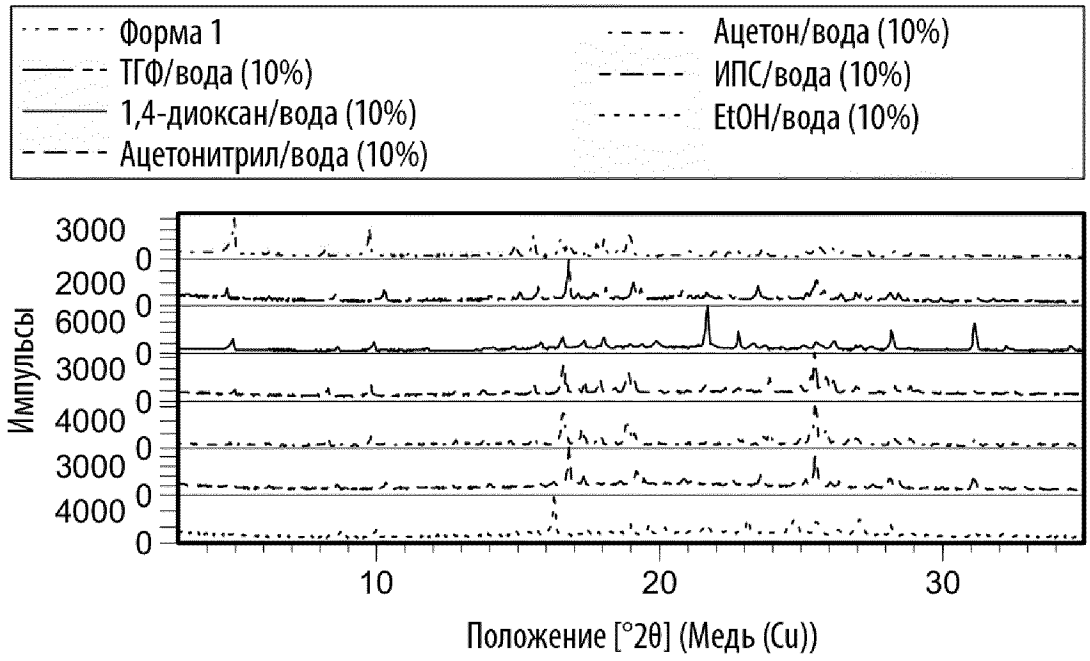
Фиг. 30B



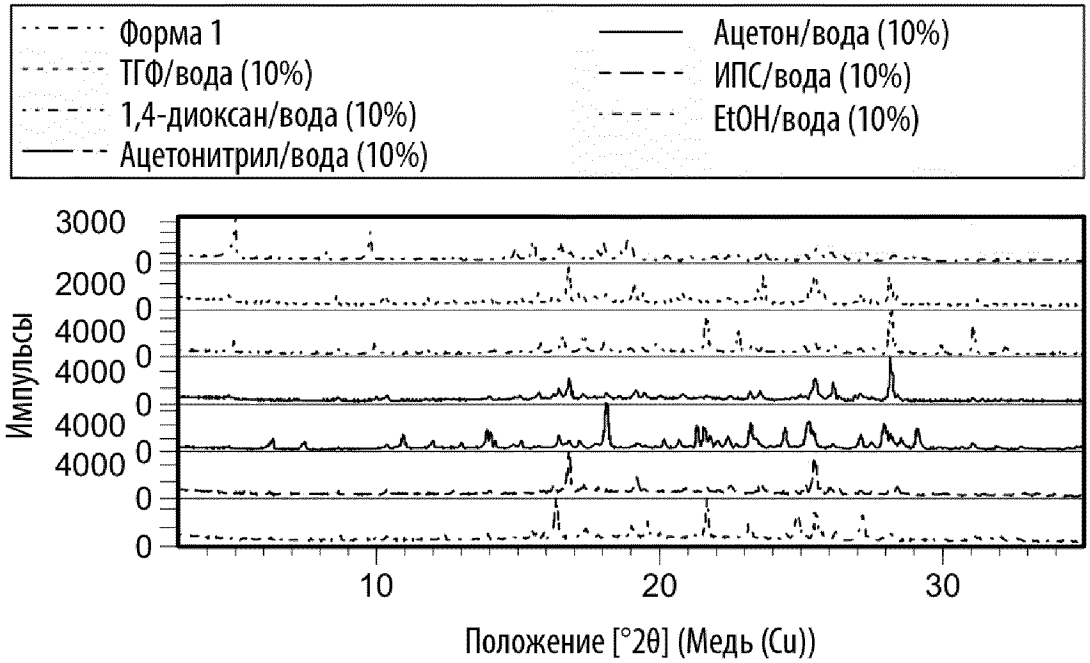
Фиг. 31A



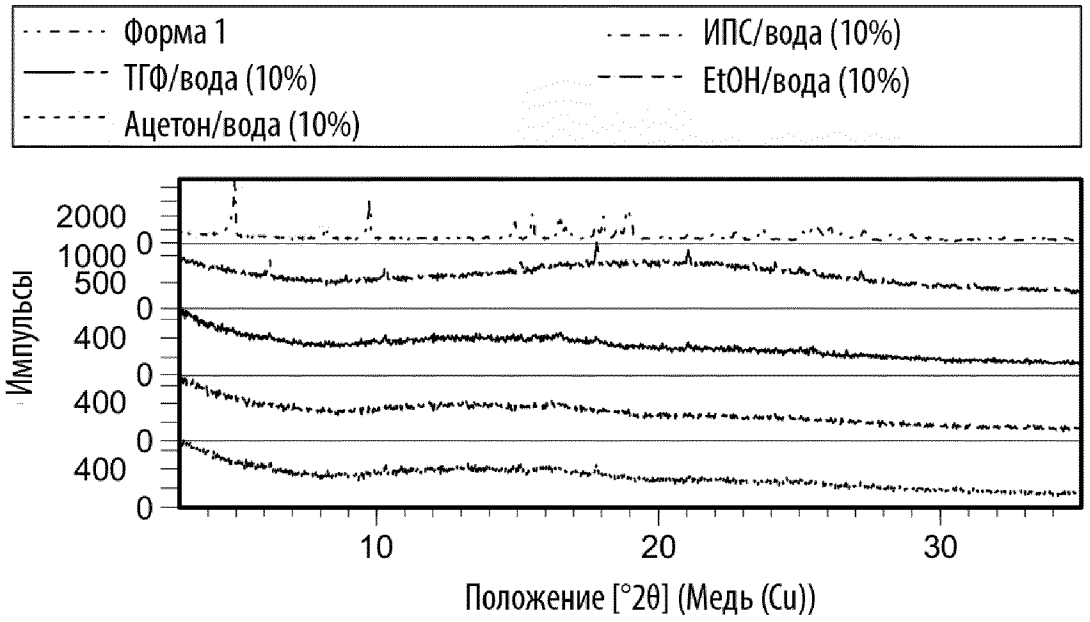
Фиг. 31B



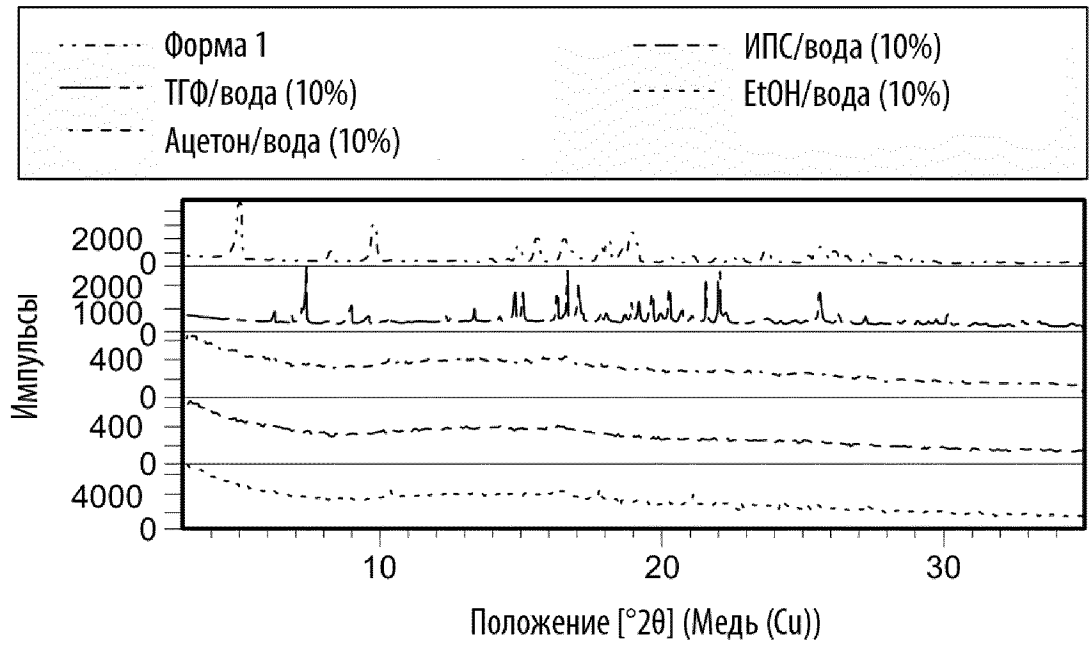
Фиг. 32A



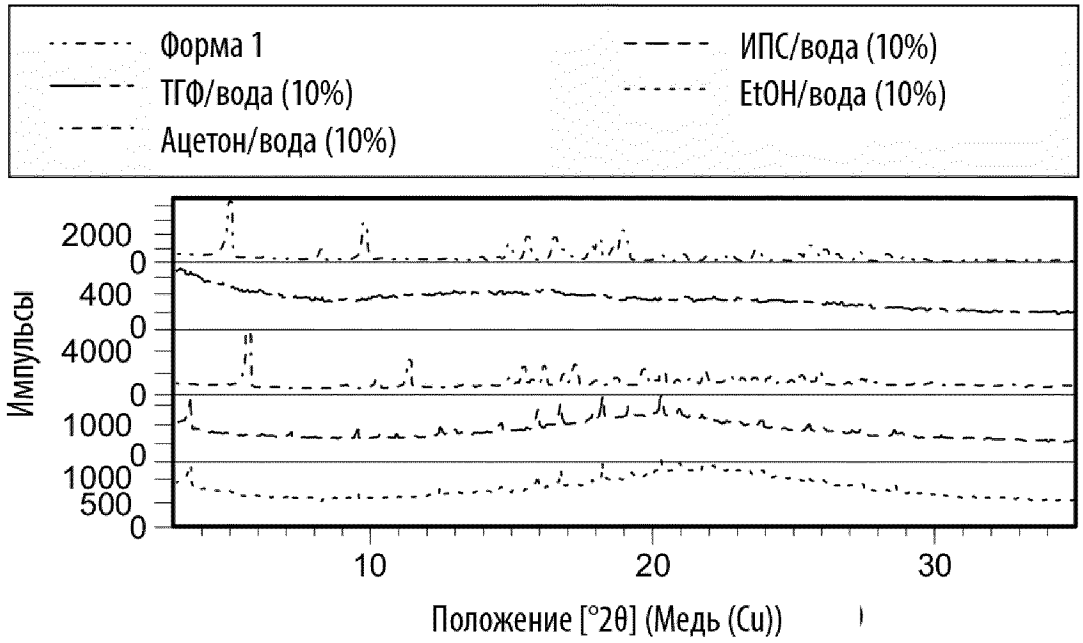
Фиг. 32B



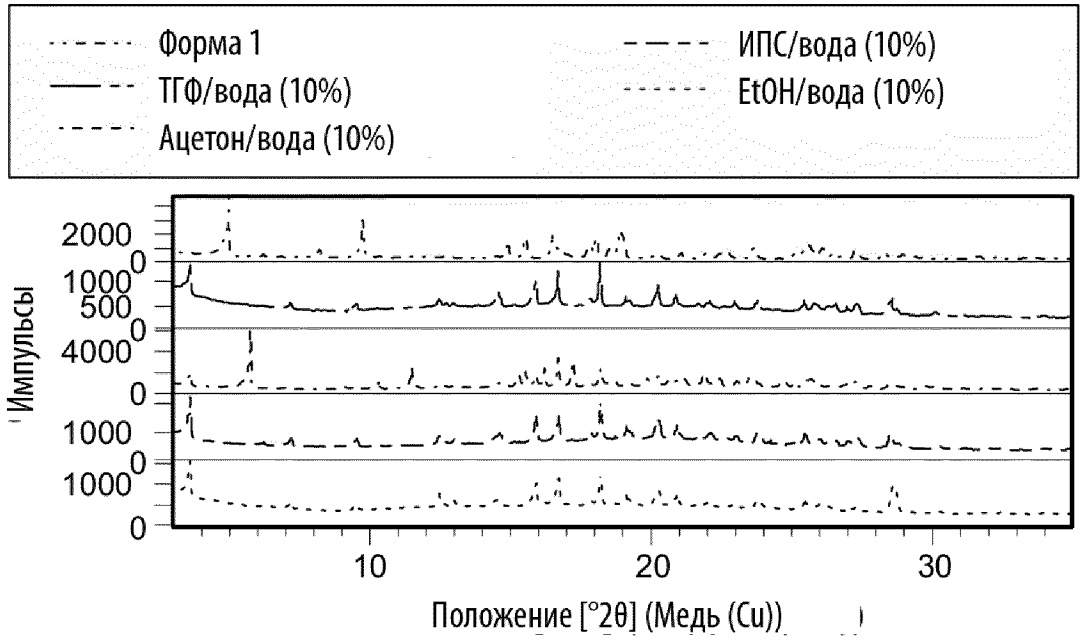
Фиг. 33A



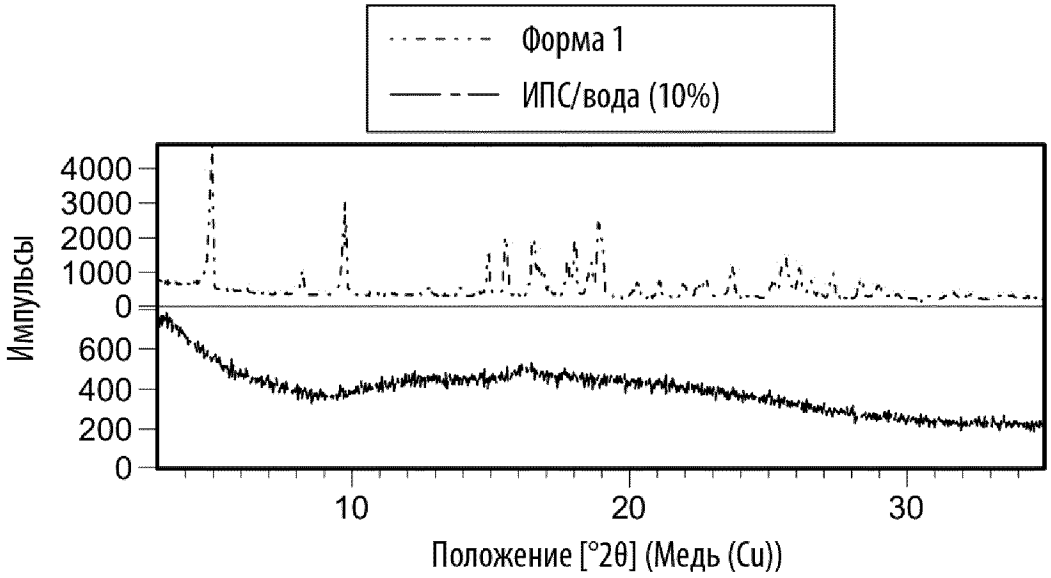
Фиг. 33B



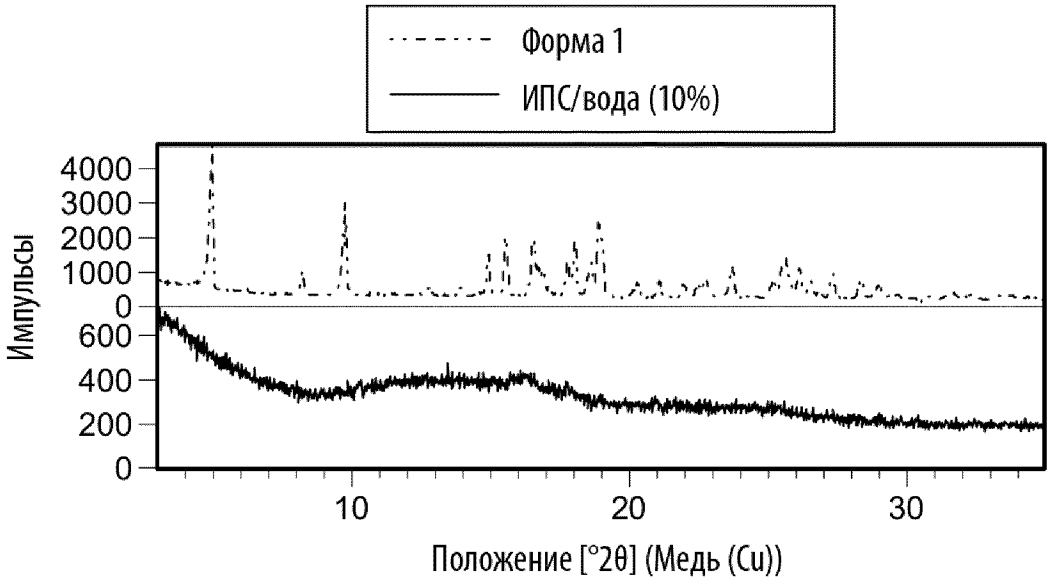
Фиг. 34A



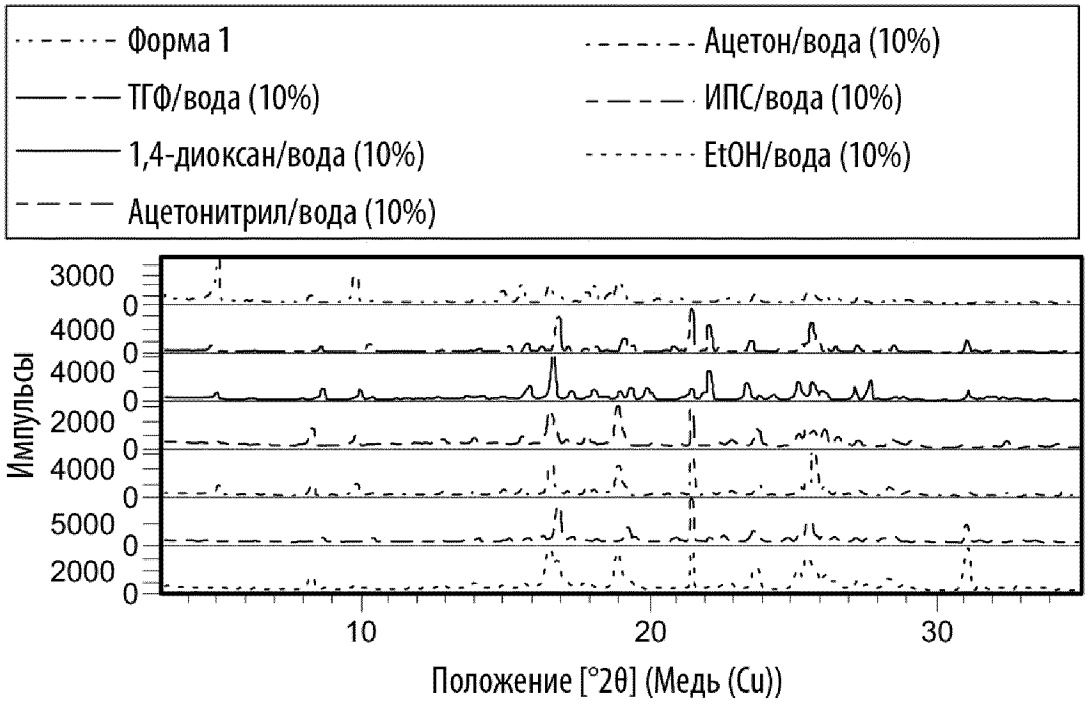
Фиг. 34B



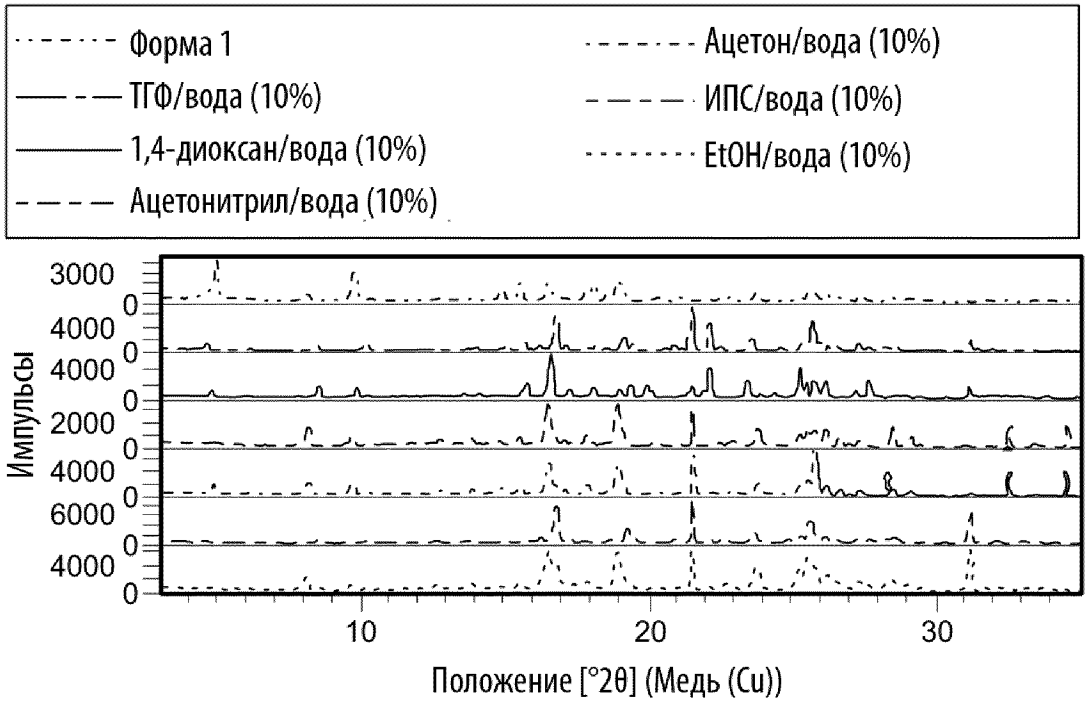
Фиг. 35A



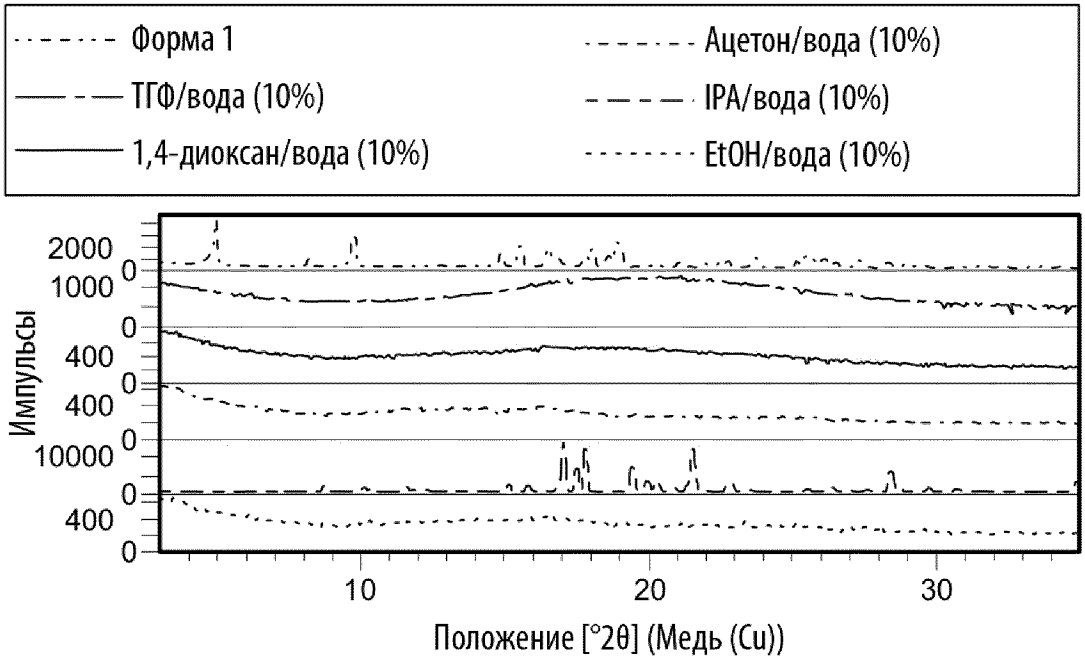
Фиг. 35B



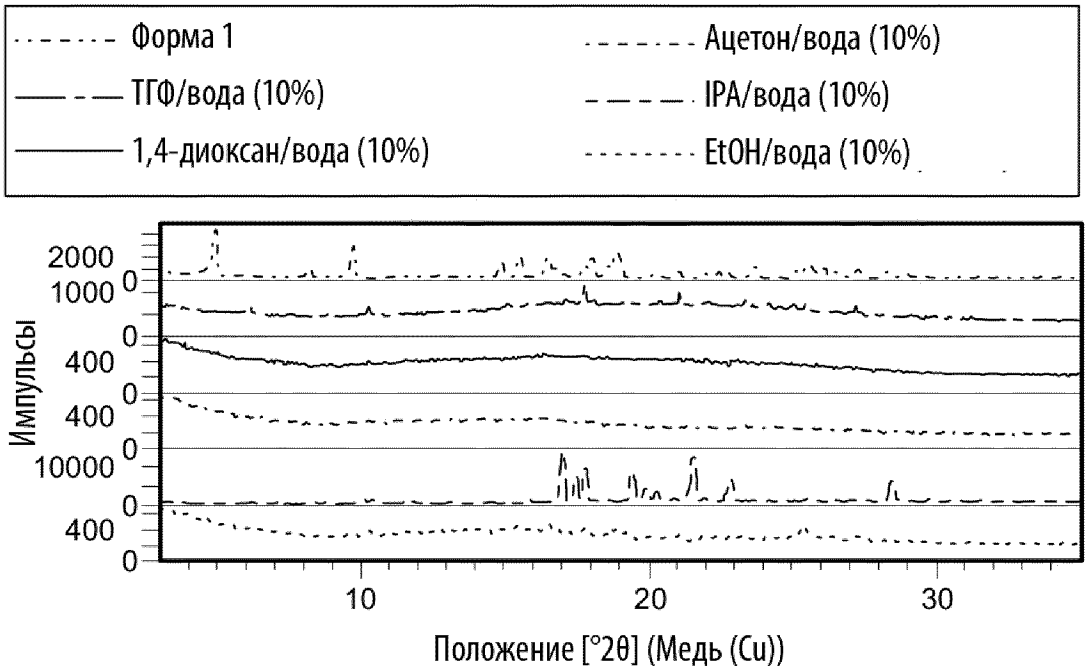
Фиг. 36A



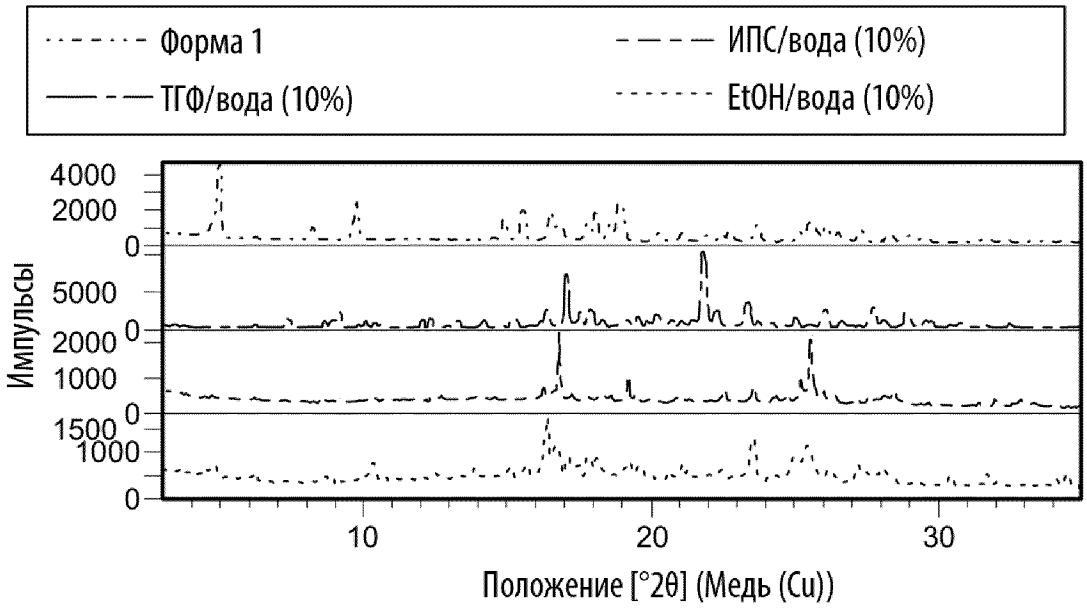
Фиг. 36B



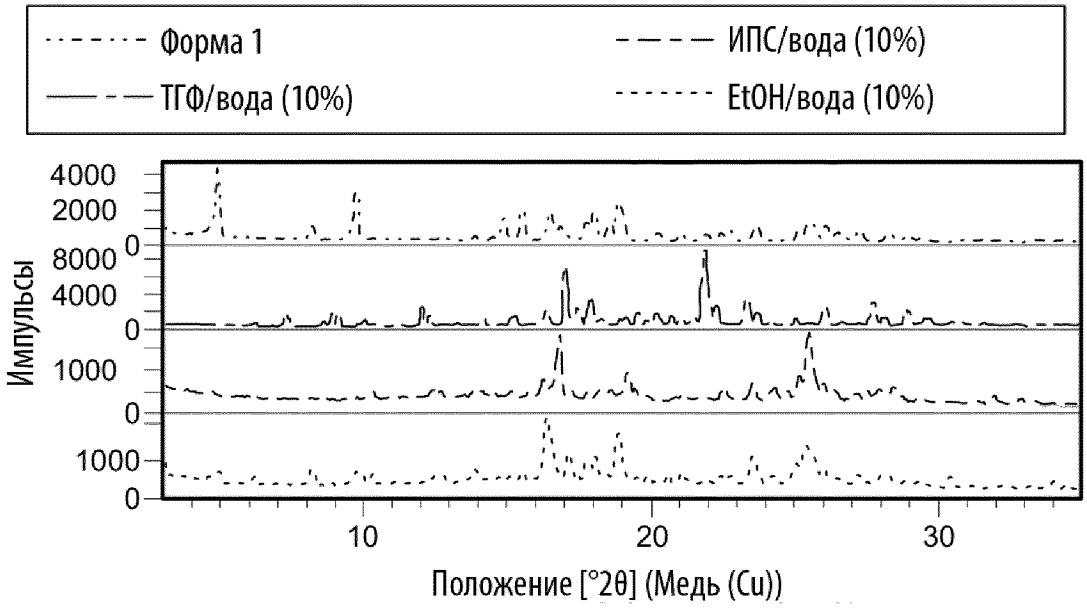
Фиг. 37A



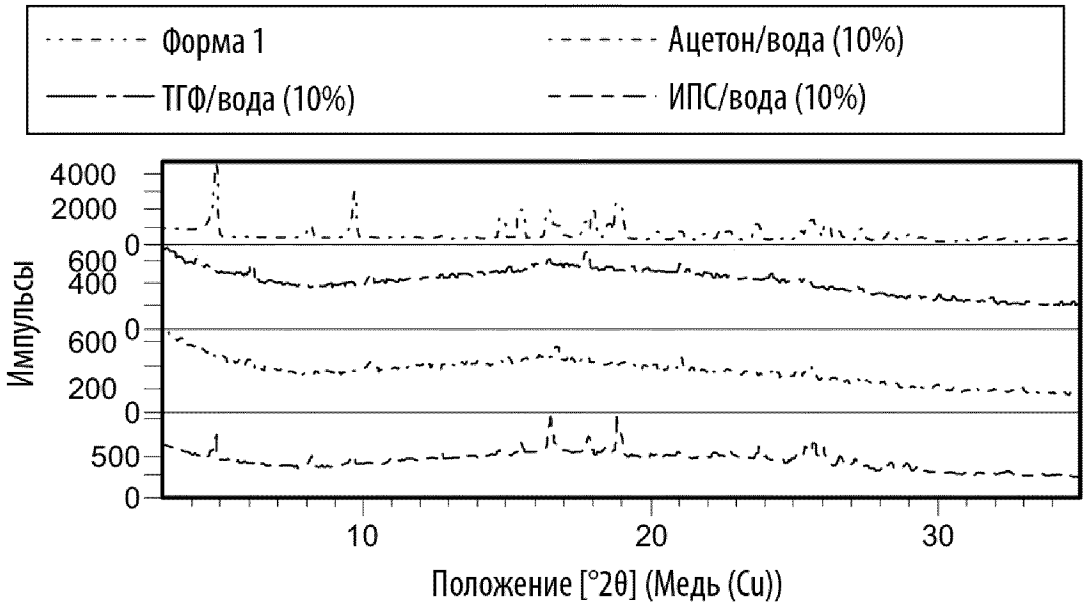
Фиг. 37B



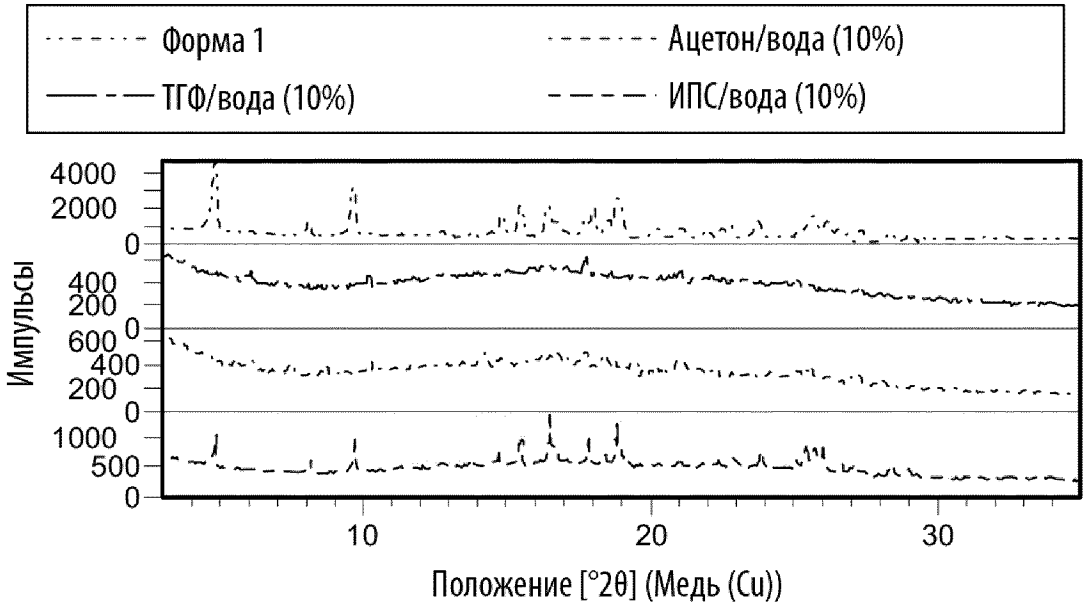
Фиг. 38A



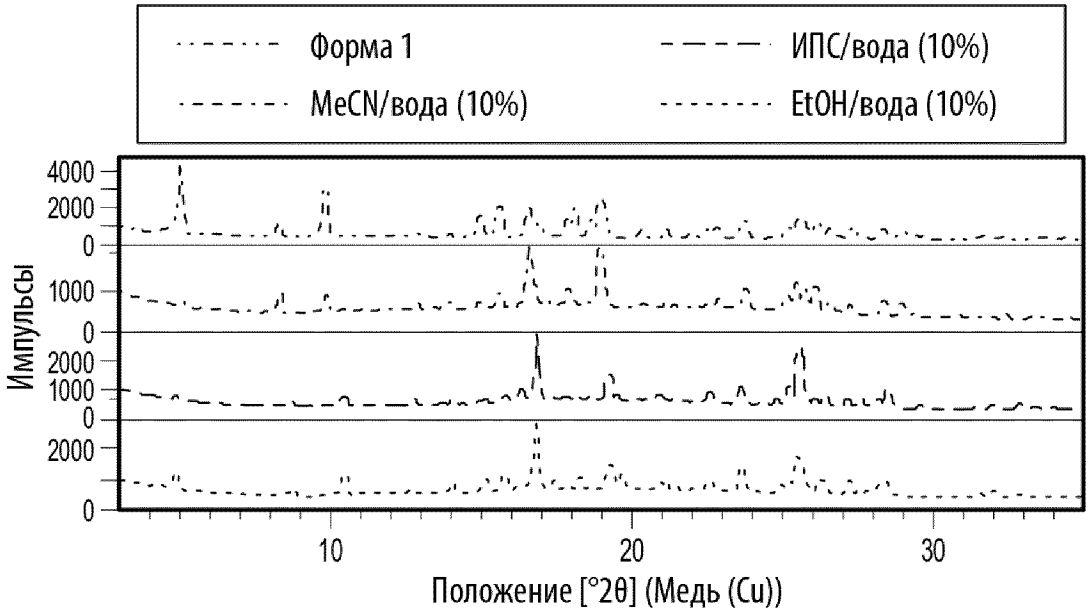
Фиг. 38B



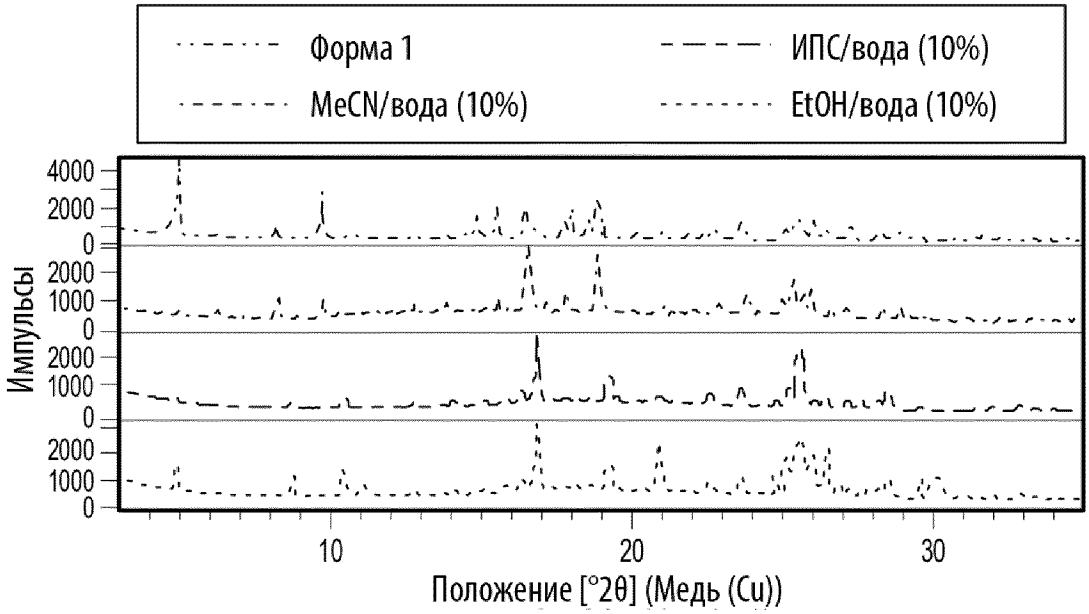
Фиг. 39A



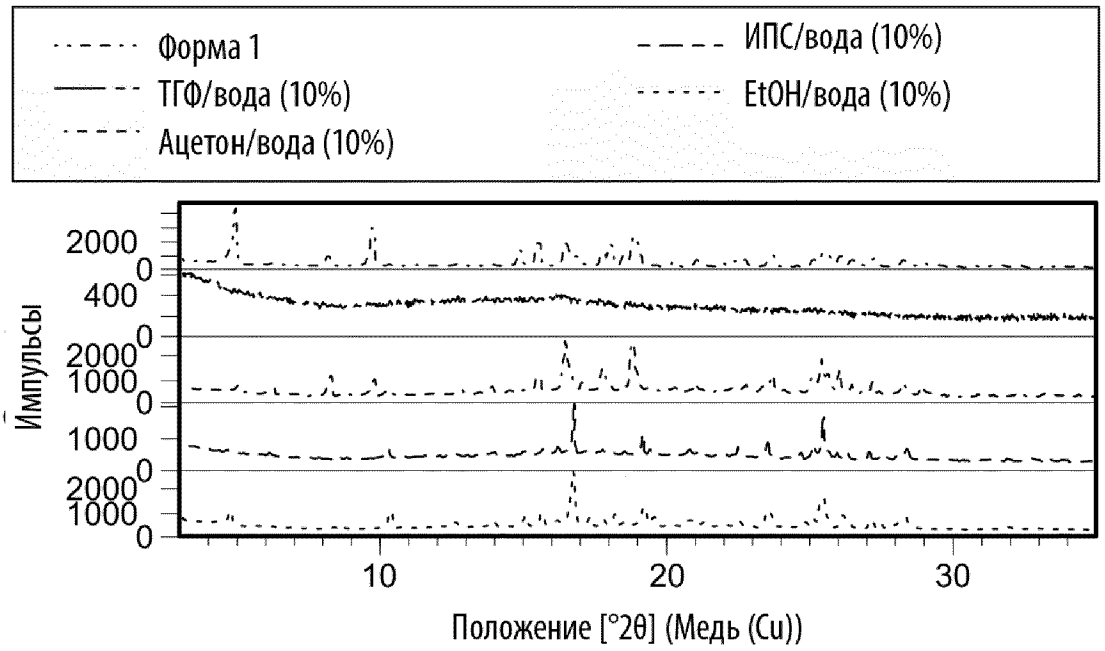
Фиг. 39B



Фиг. 40A



Фиг. 40B



Фиг. 41A

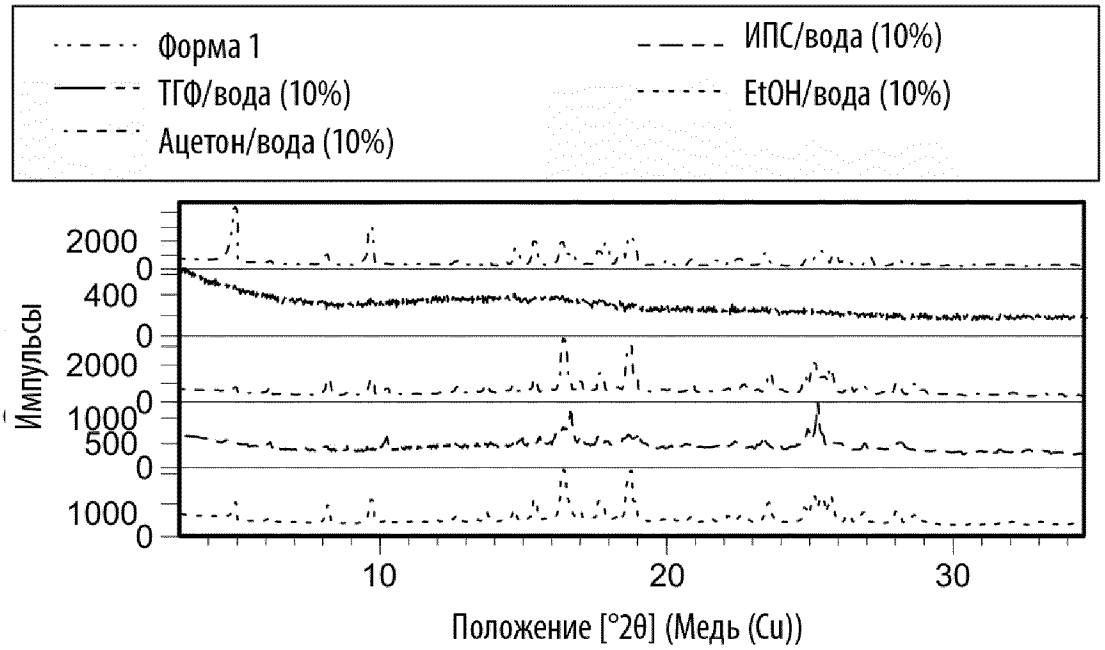
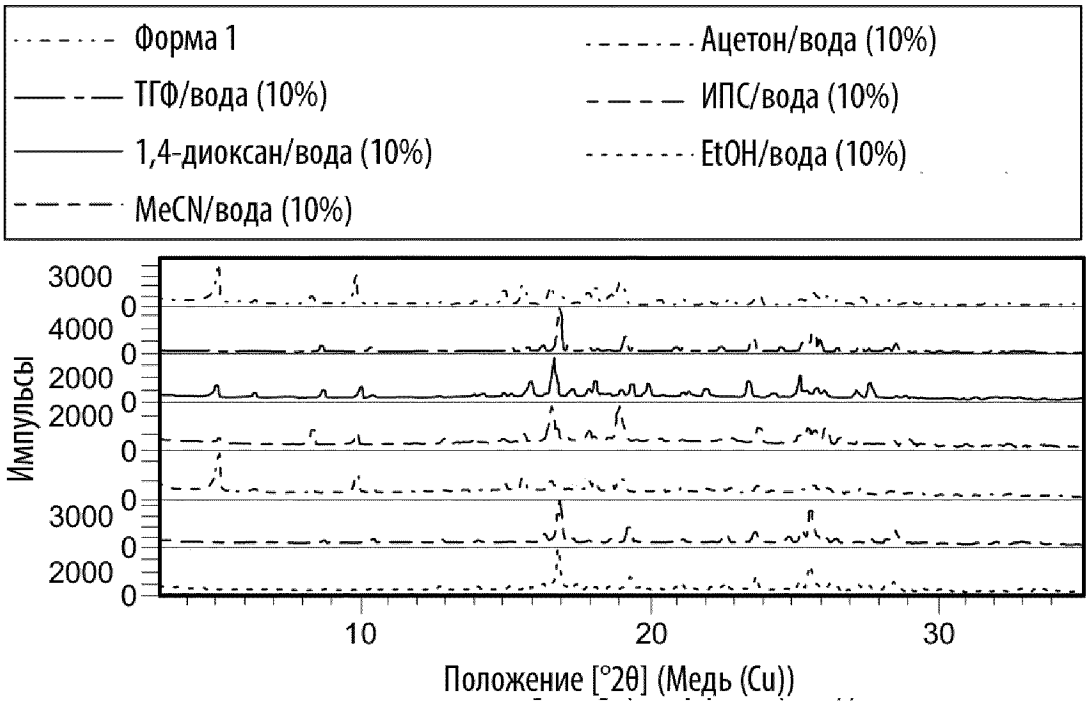
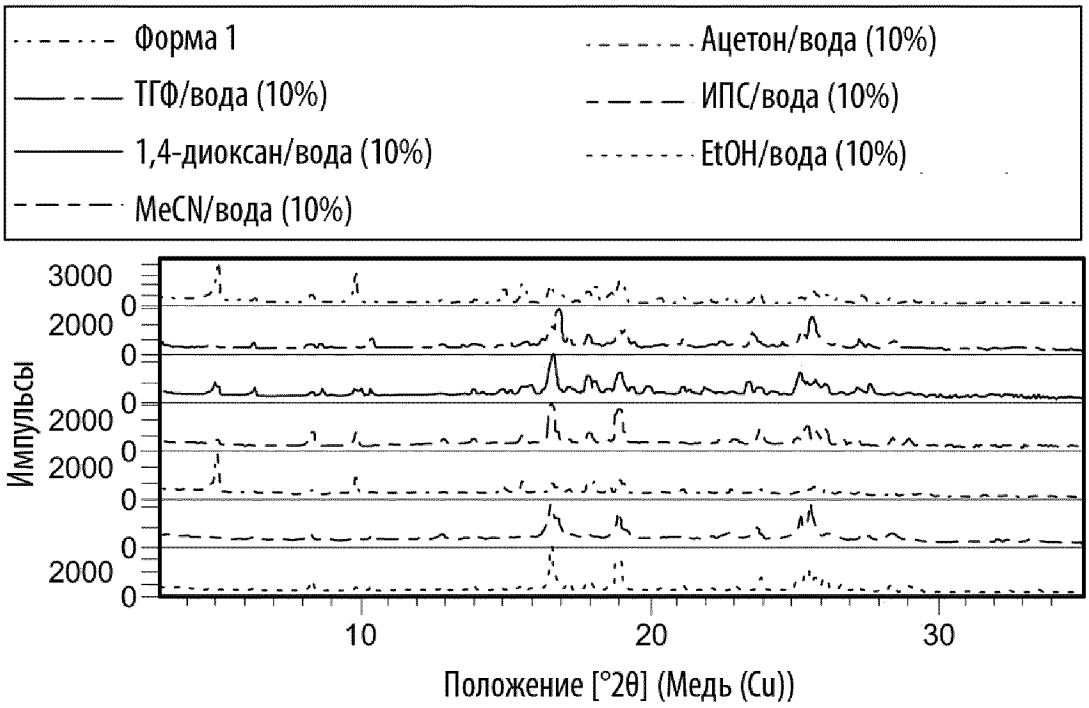


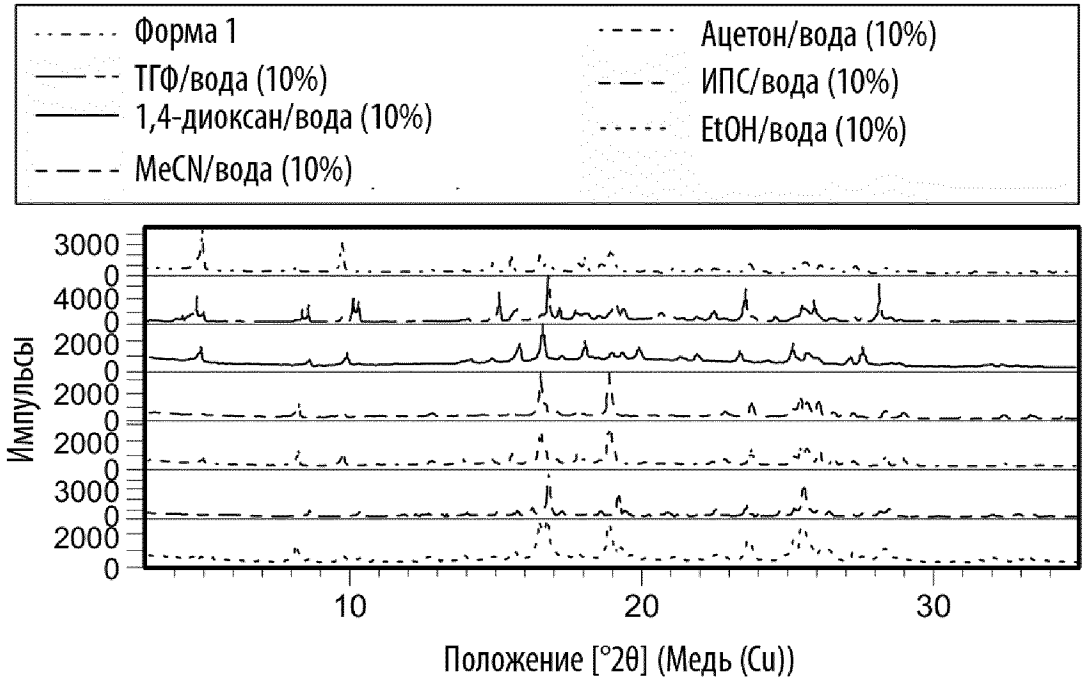
FIG. 41B



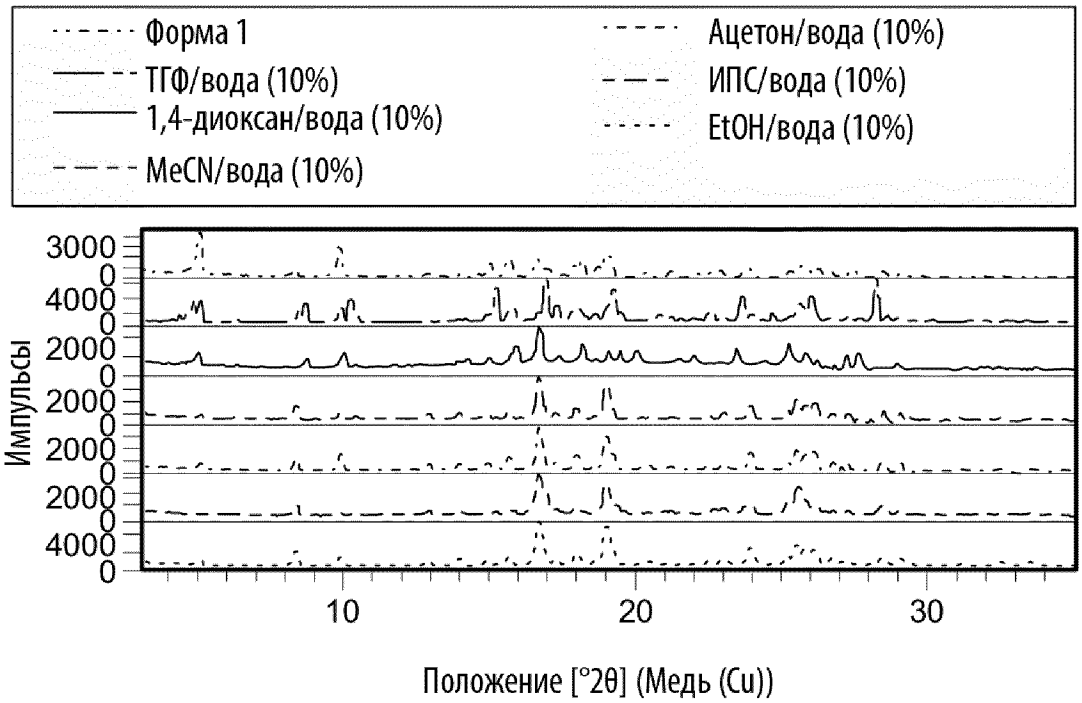
Фиг. 42A



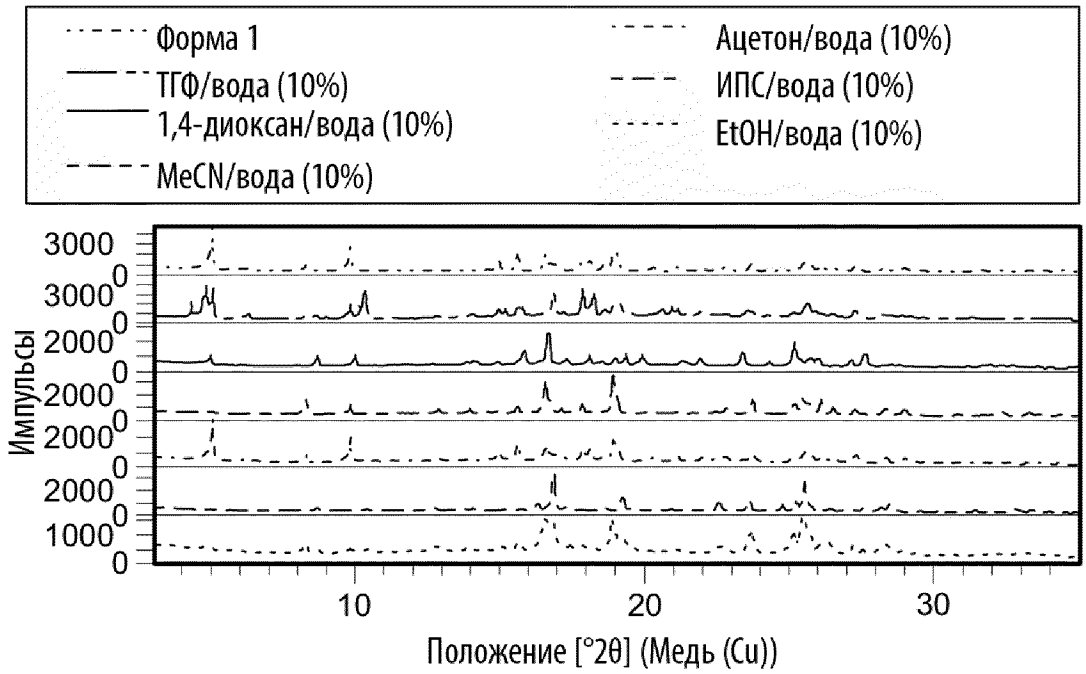
Фиг. 42B



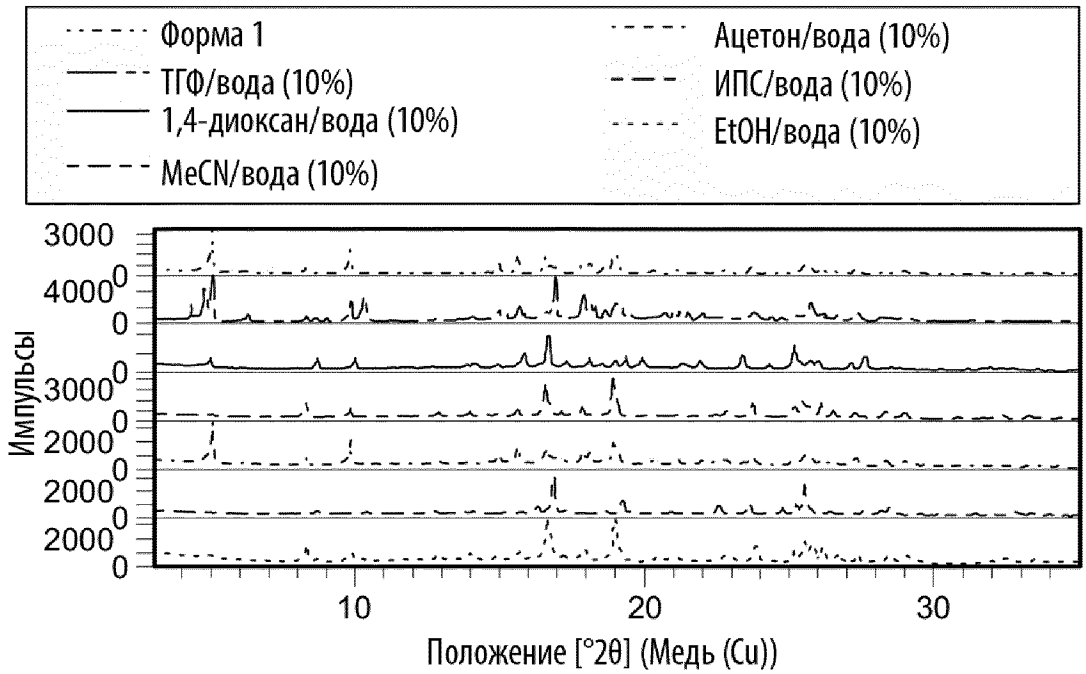
Фиг. 43A



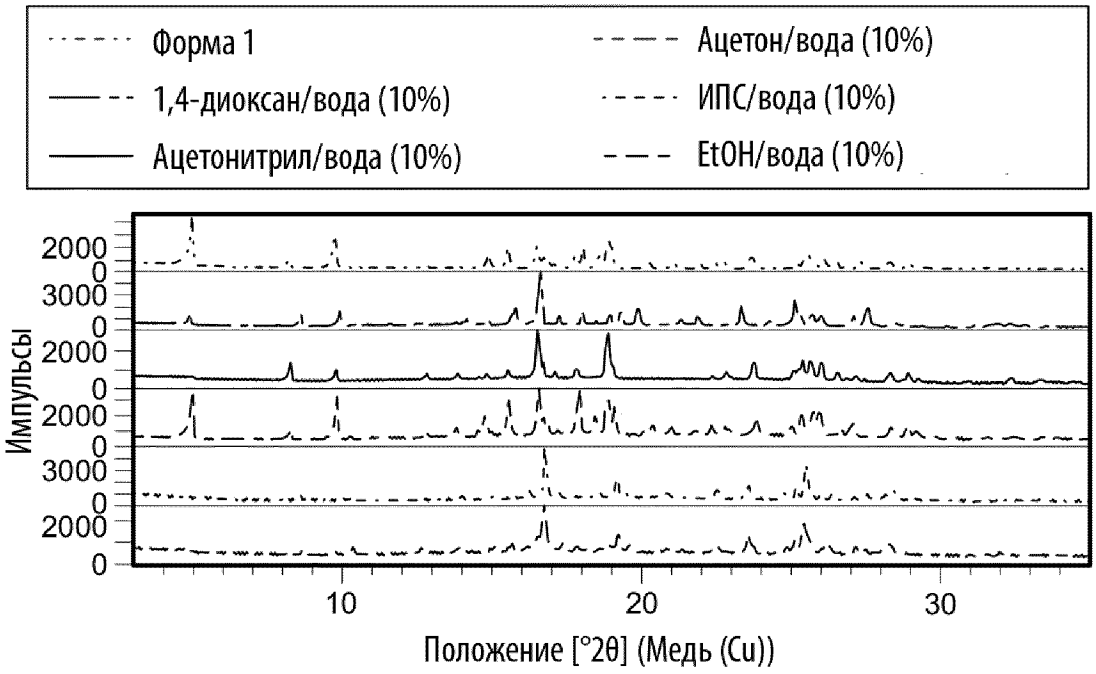
Фиг. 43B



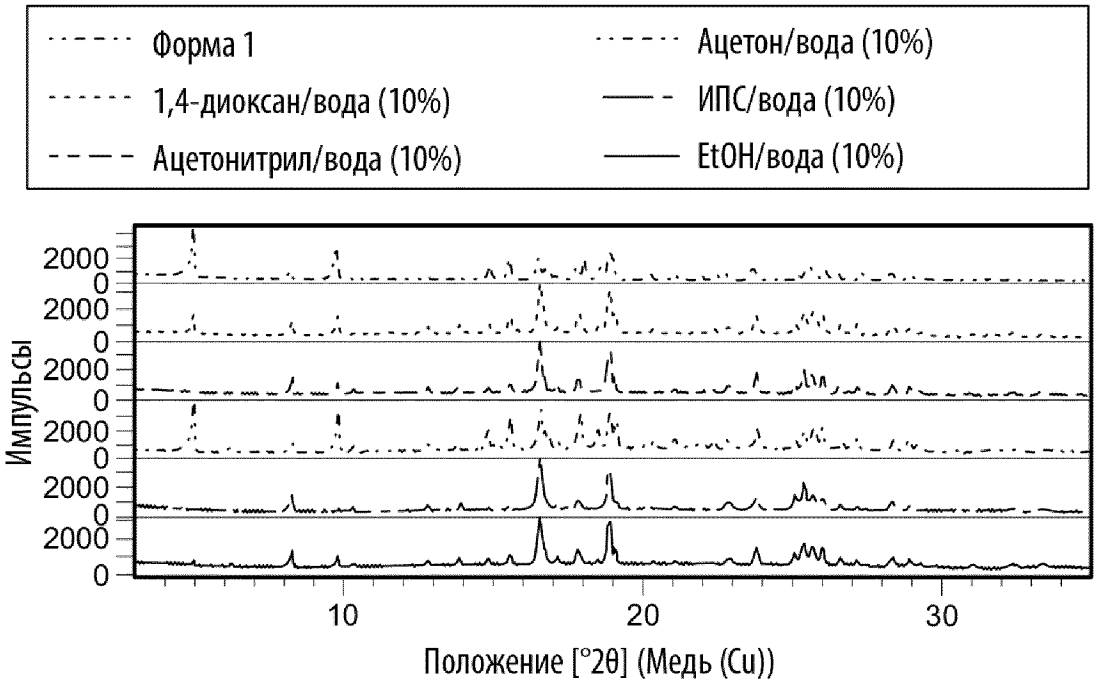
Фиг. 44A



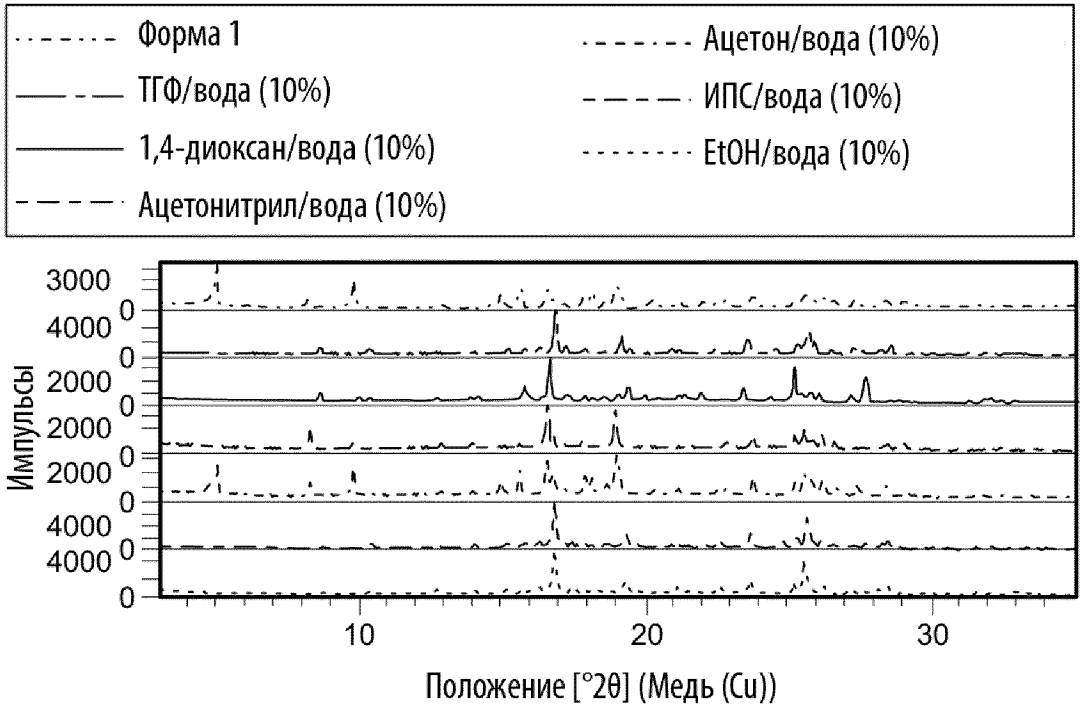
Фиг. 44B



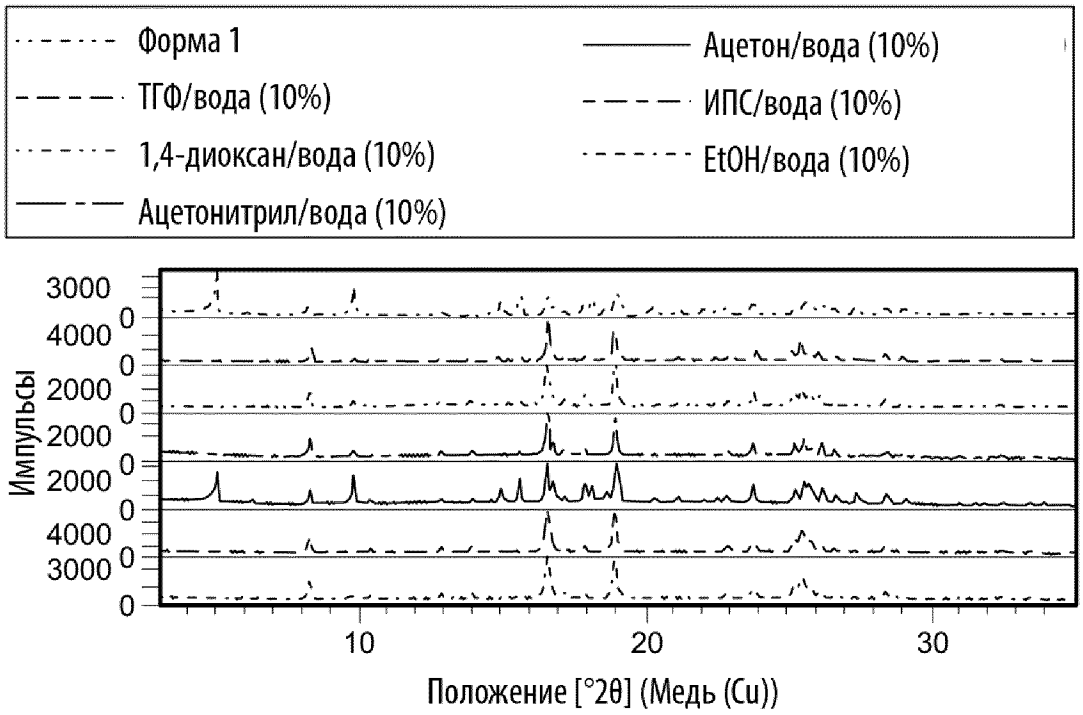
Фиг. 45A



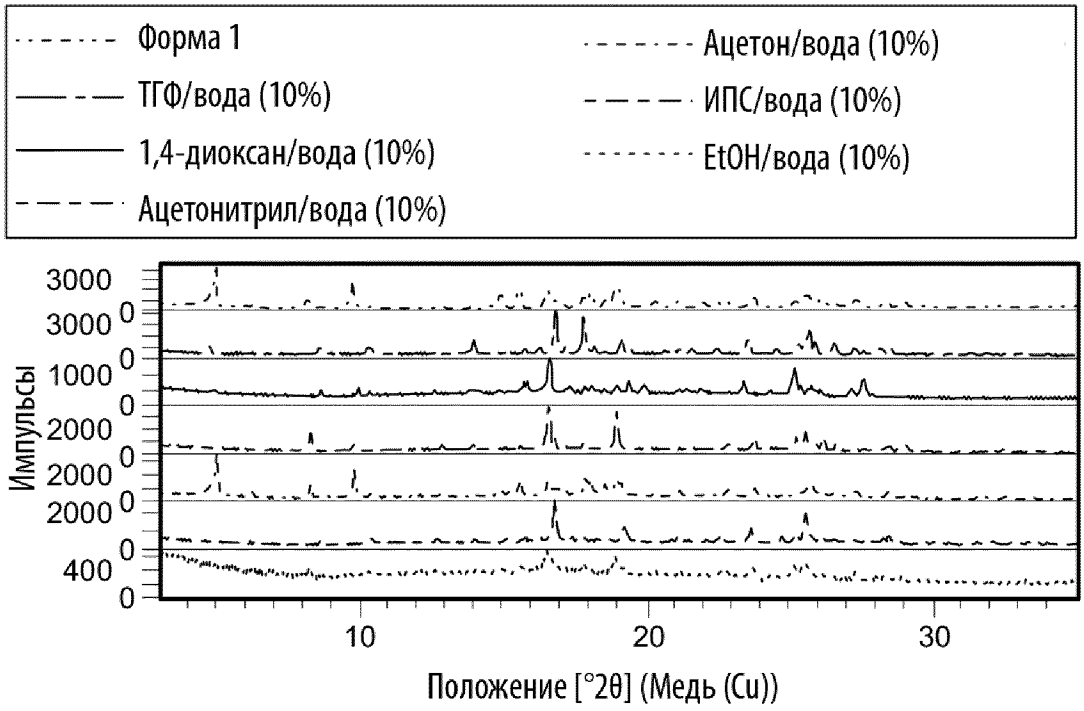
Фиг. 45B



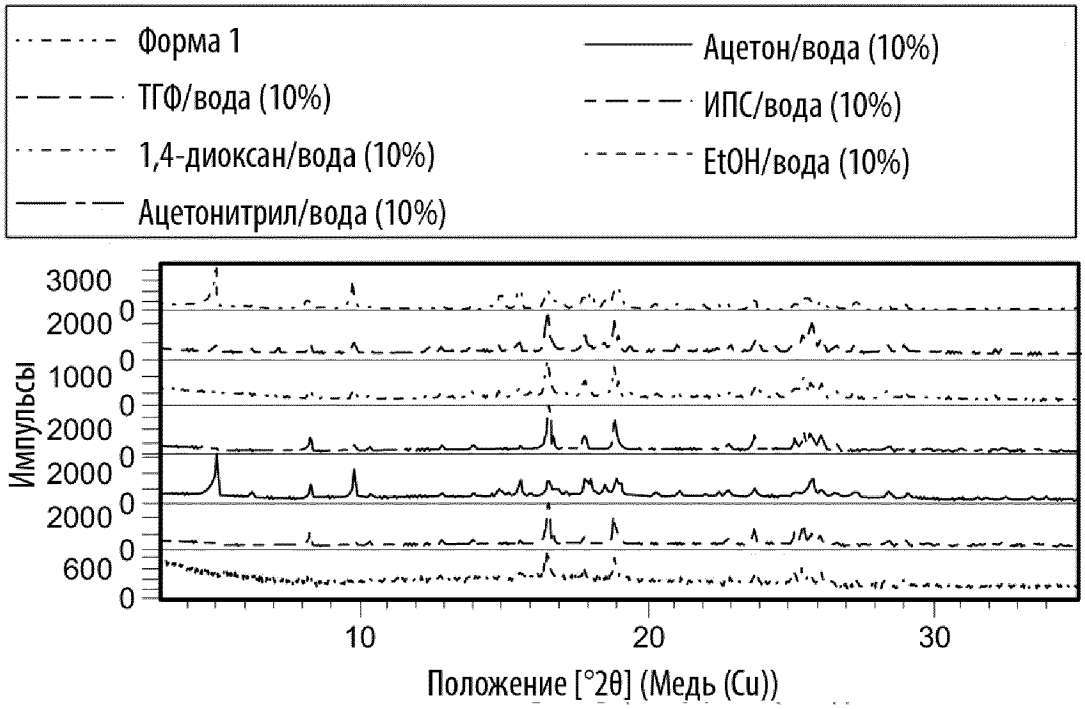
Фиг. 46A



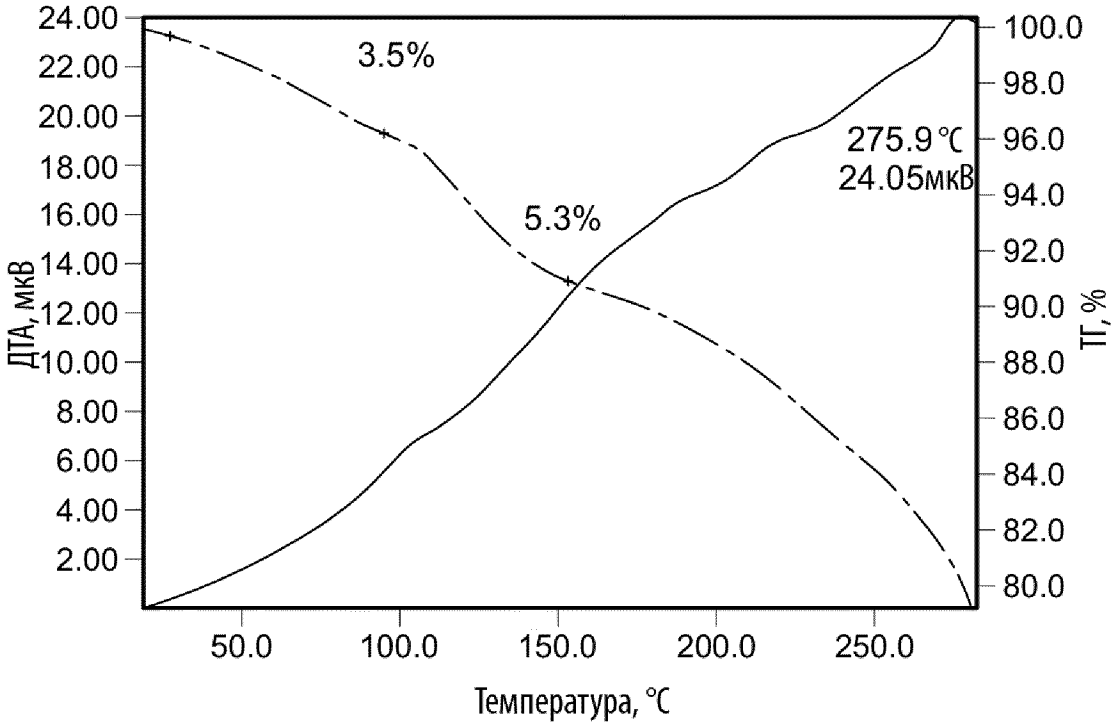
Фиг. 46B



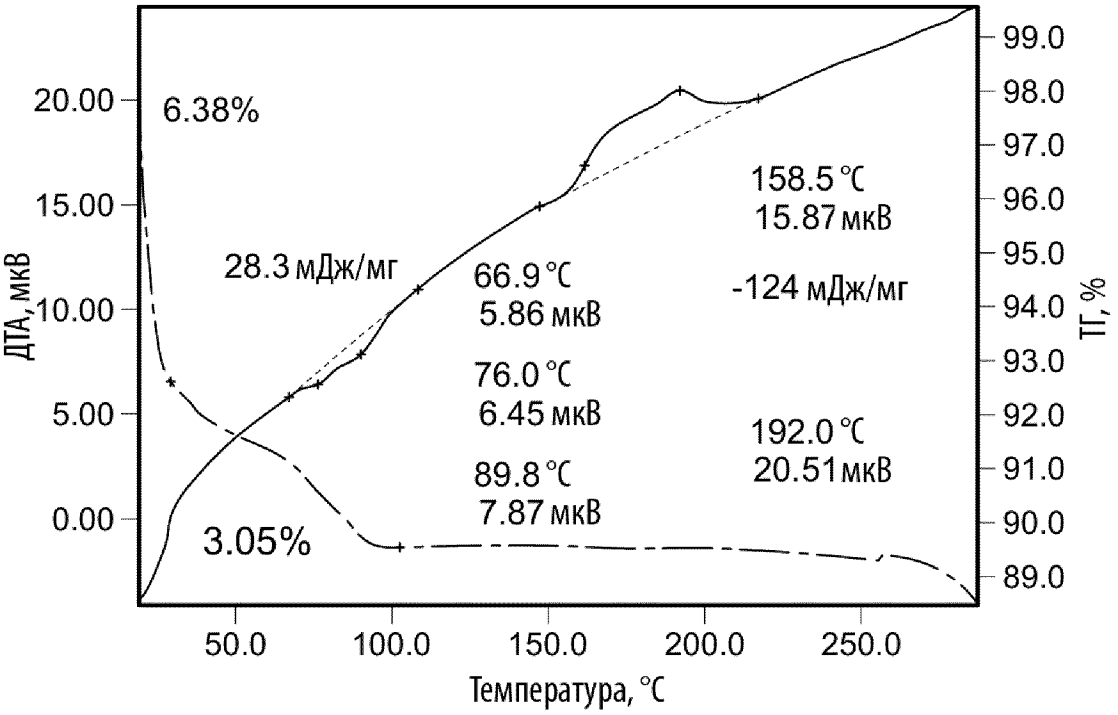
Фиг. 47A



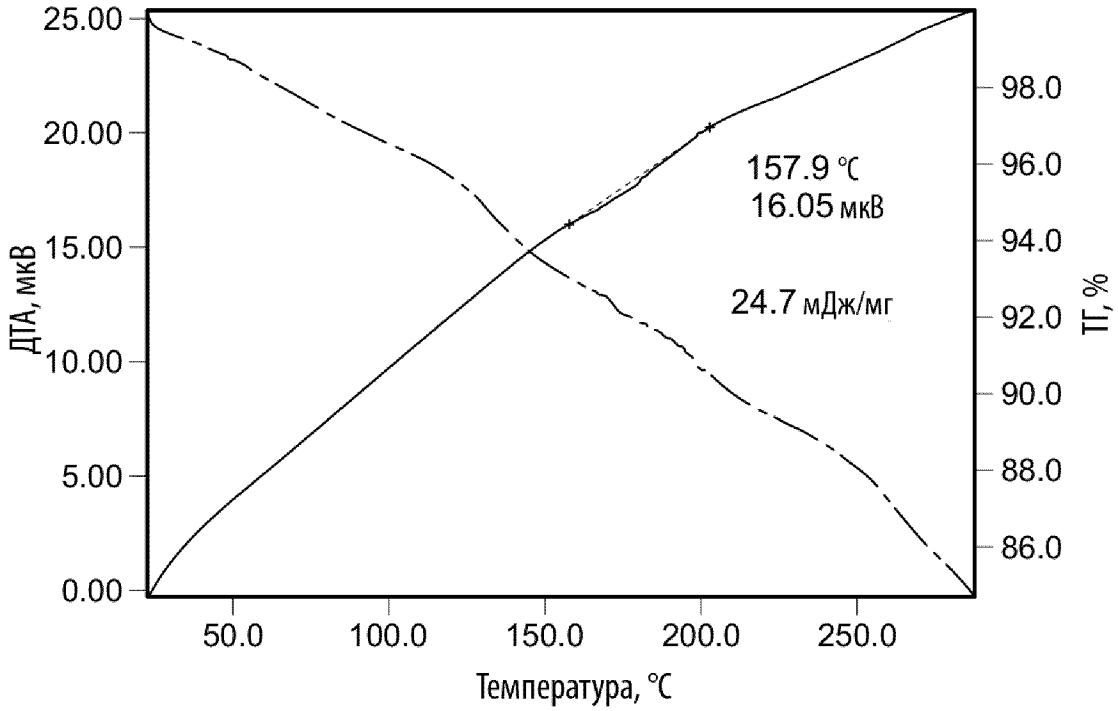
Фиг. 47B


24.00
22.00
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
ДТА, мкВ
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
ТГ, %
3.5%
5.3%
275.9 °C
24.05мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

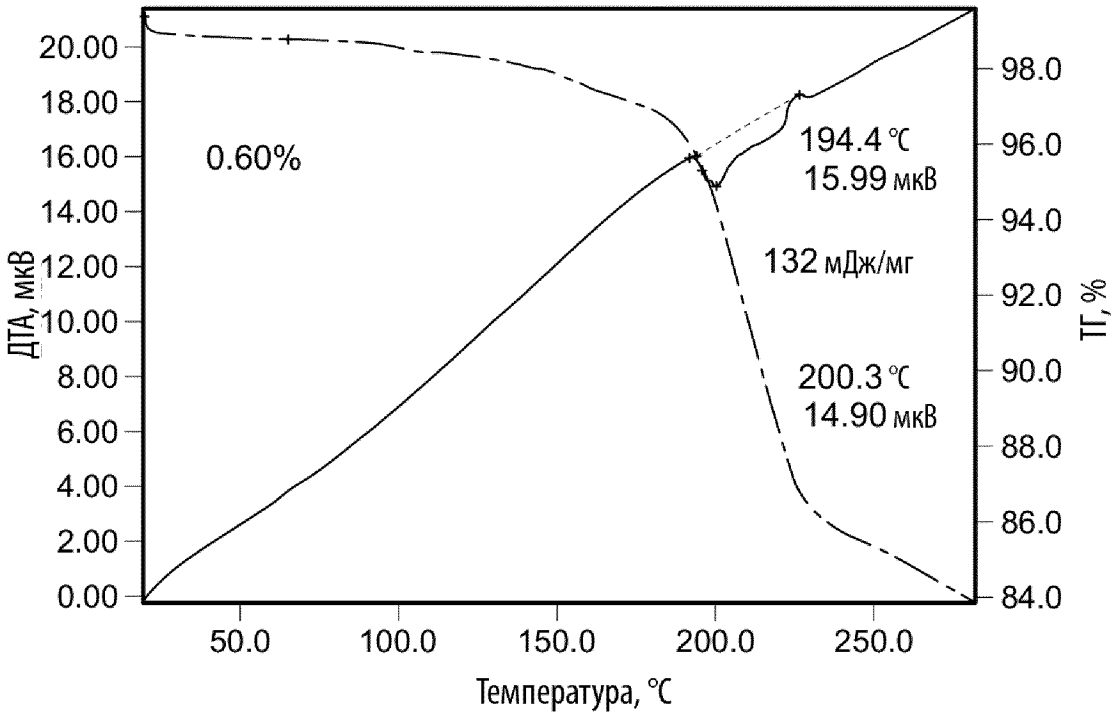
Фиг. 48


20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
ДТА, мкВ
99.0
98.0
97.0
96.0
95.0
94.0
93.0
92.0
91.0
90.0
89.0
ТГ, %
6.38%
28.3 мДж/мг
66.9 °C
5.86 мкВ
76.0 °C
6.45 мкВ
89.8 °C
7.87 мкВ
3.05%
158.5 °C
15.87 мкВ
-124 мДж/мг
192.0 °C
20.51 мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

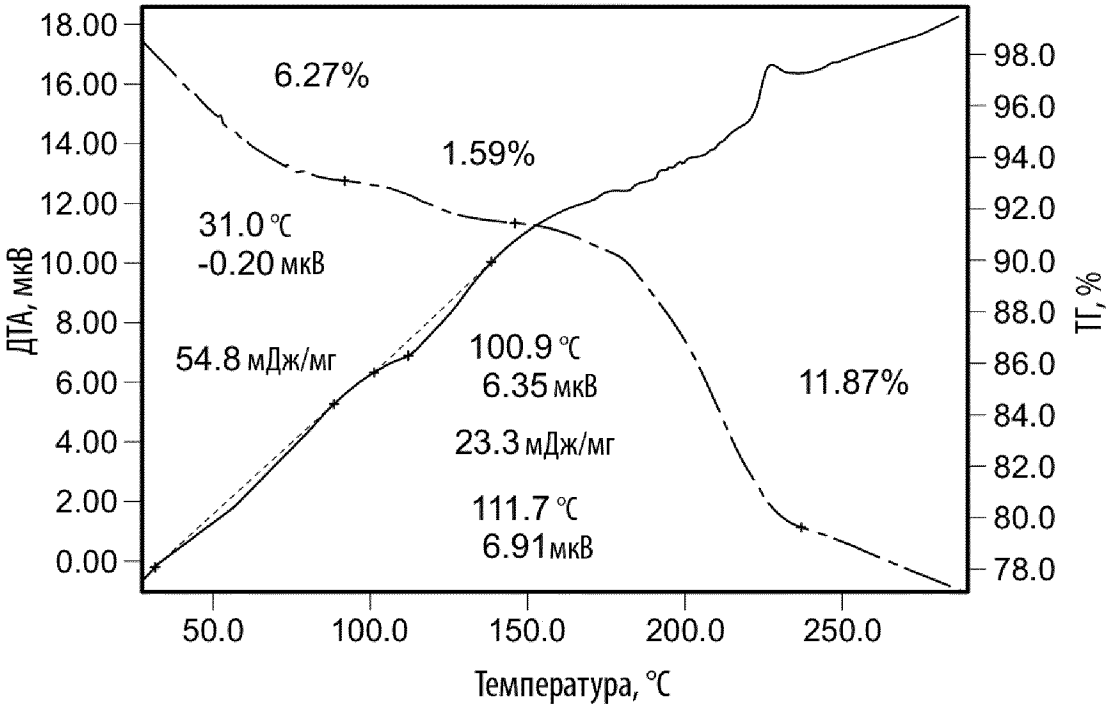
Фиг. 49


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
ДТА, мкВ
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
ТГ, %
157.9 °C
16.05 мкВ
24.7 мДж/мг
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

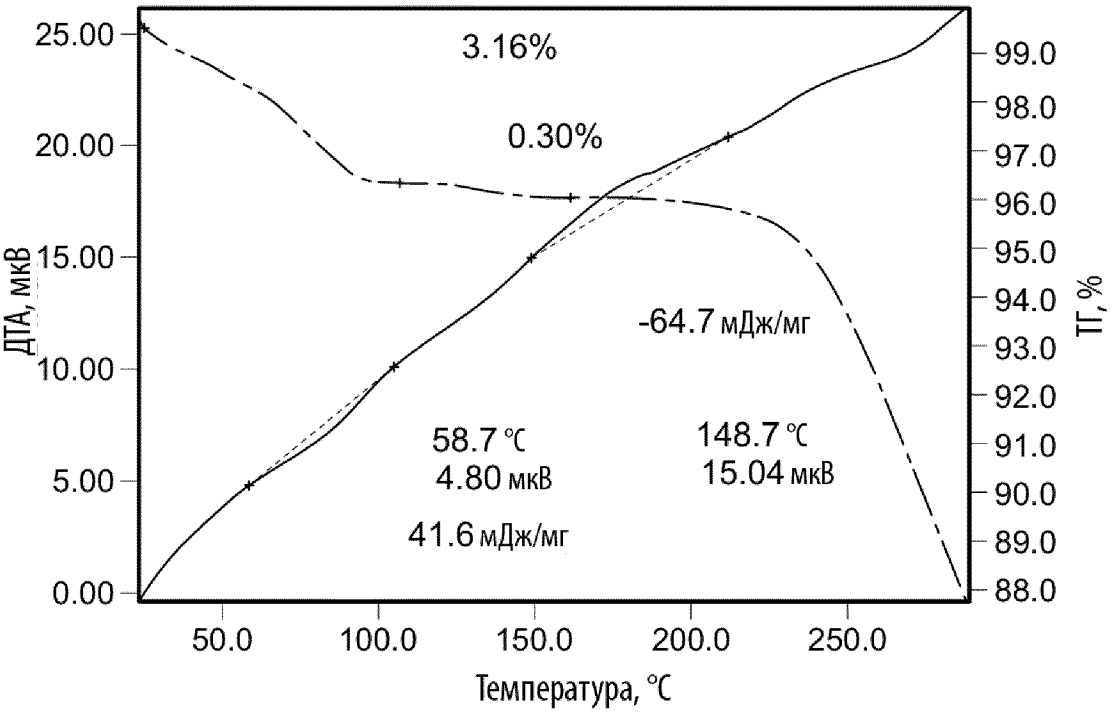
Фиг. 50


20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
ДТА, мкВ
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
ТГ, %
0.60%
194.4 °C
15.99 мкВ
132 мДж/мг
200.3 °C
14.90 мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

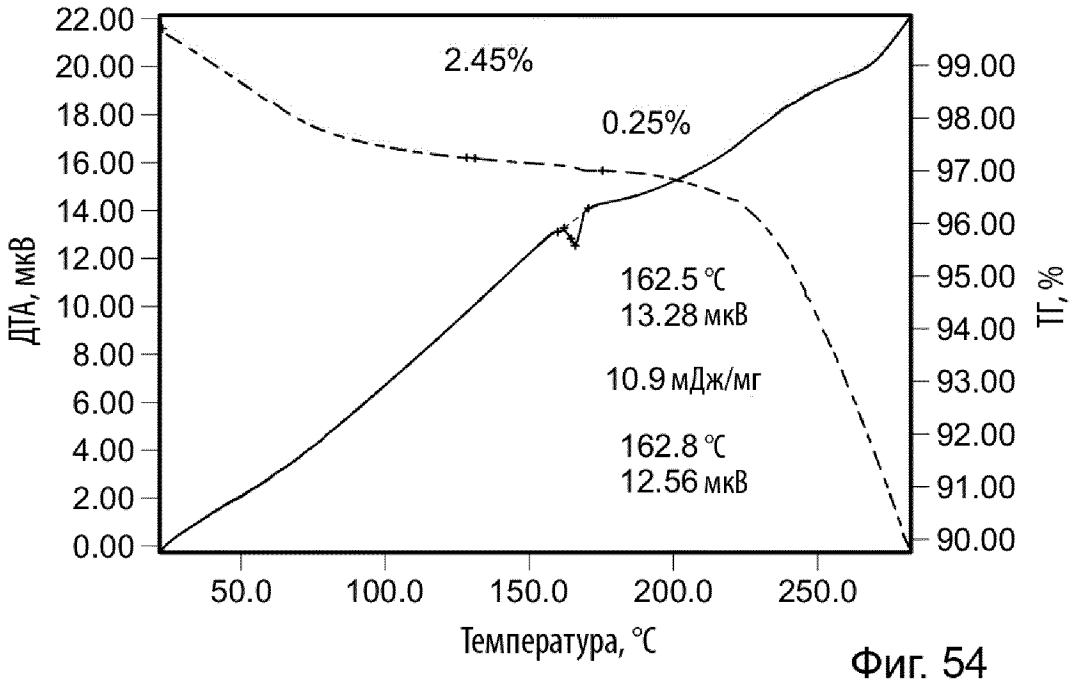
Фиг. 51


18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
ДТА, мкВ
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
78.0
ТГ, %
6.27%
1.59%
31.0 °C
-0.20 мкВ
54.8 мДж/мг
100.9 °C
6.35 мкВ
11.87%
23.3 мДж/мг
111.7 °C
6.91 мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

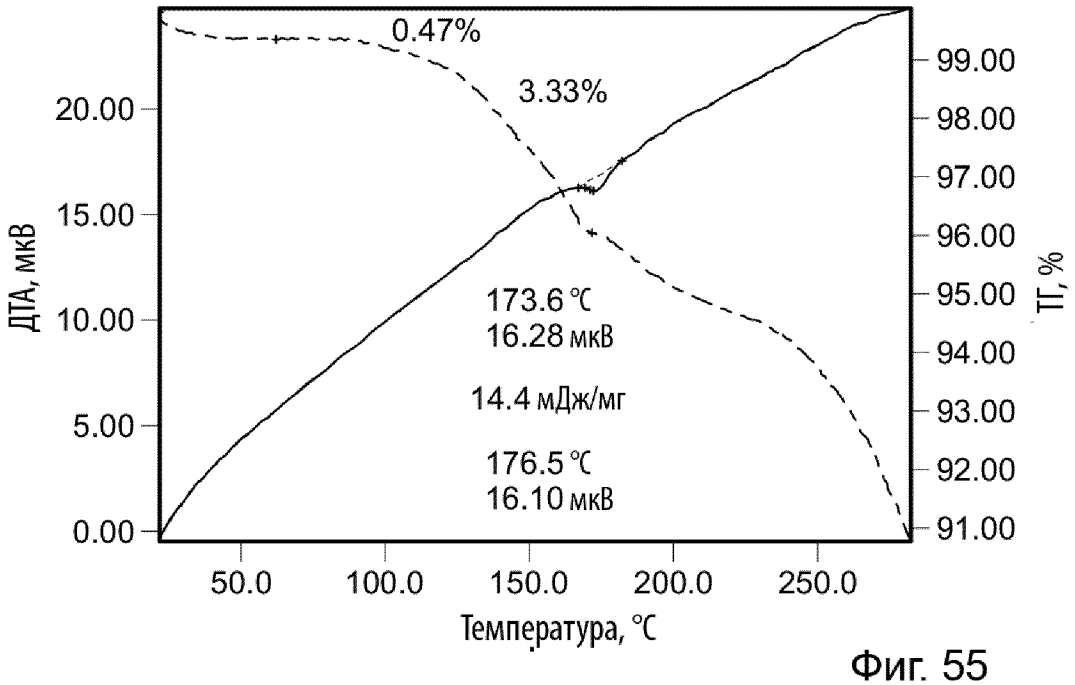
Фиг. 52


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
ДТА, мкВ
99.0
98.0
97.0
96.0
95.0
94.0
93.0
92.0
91.0
90.0
89.0
88.0
ТГ, %
3.16%
0.30%
-64.7 мДж/мг
58.7 °C
4.80 мкВ
41.6 мДж/мг
148.7 °C
15.04 мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

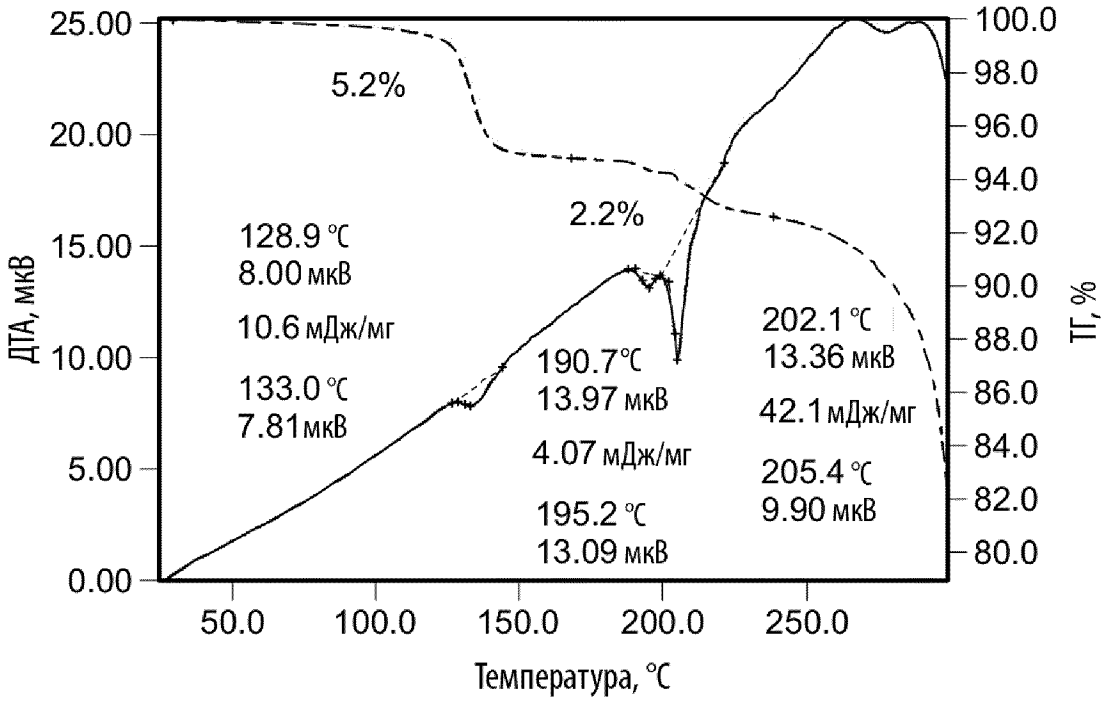
Фиг. 53


22.00
20.00
18.00
16.00
14.00
12.00
10.00
8.00
6.00
4.00
2.00
0.00
ДТА, мкВ
99.00
98.00
97.00
96.00
95.00
94.00
93.00
92.00
91.00
90.00
ТГ, %
2.45%
0.25%
162.5 °C
13.28 мкВ
10.9 мДж/мг
162.8 °C
12.56 мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

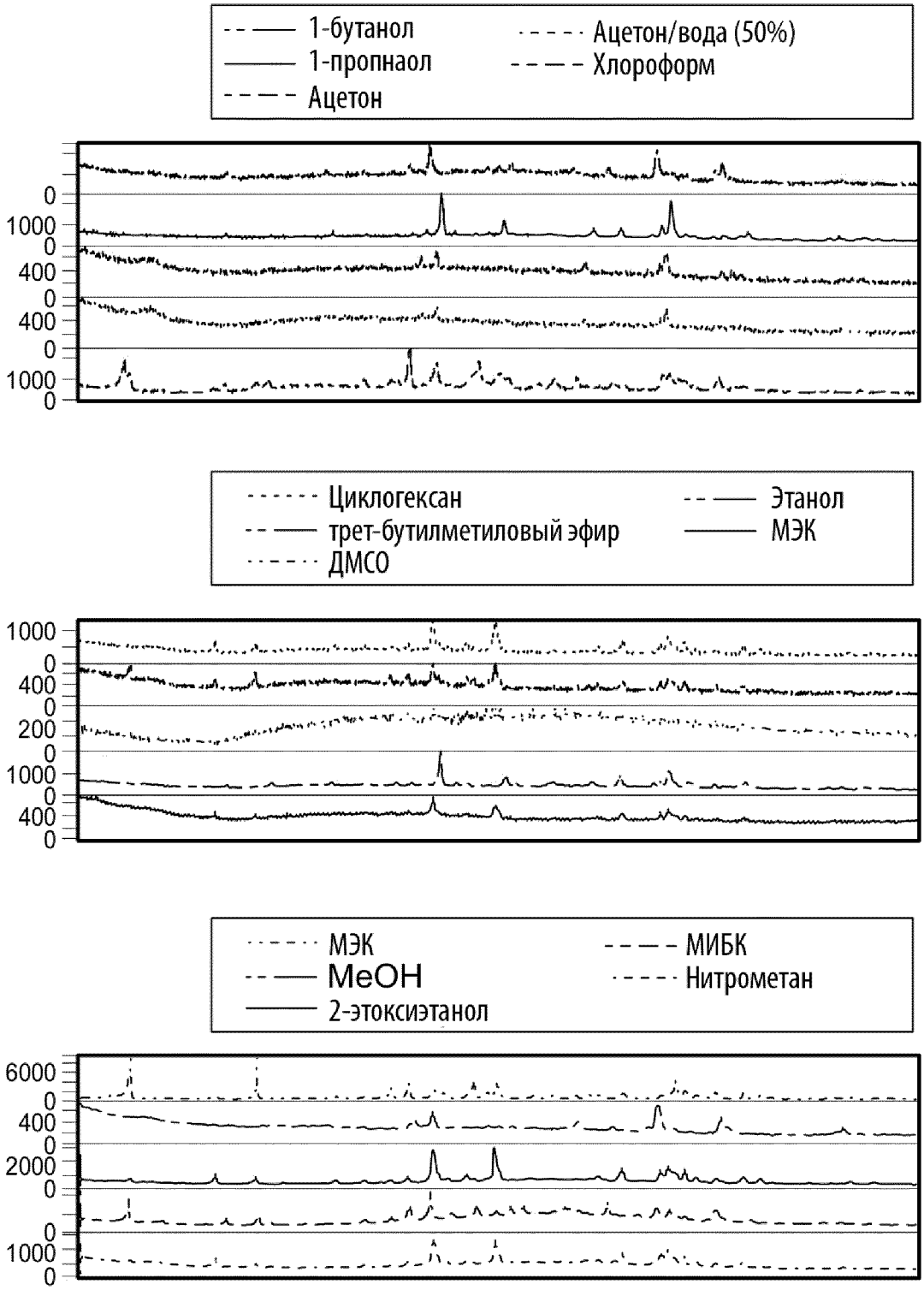
Фиг. 54


20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
ДТА, мкВ
99.00
98.00
97.00
96.00
95.00
94.00
93.00
92.00
91.00
ТГ, %
0.47%
3.33%
173.6 °C
16.28 мкВ
14.4 мДж/мг
176.5 °C
16.10 мкВ
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C

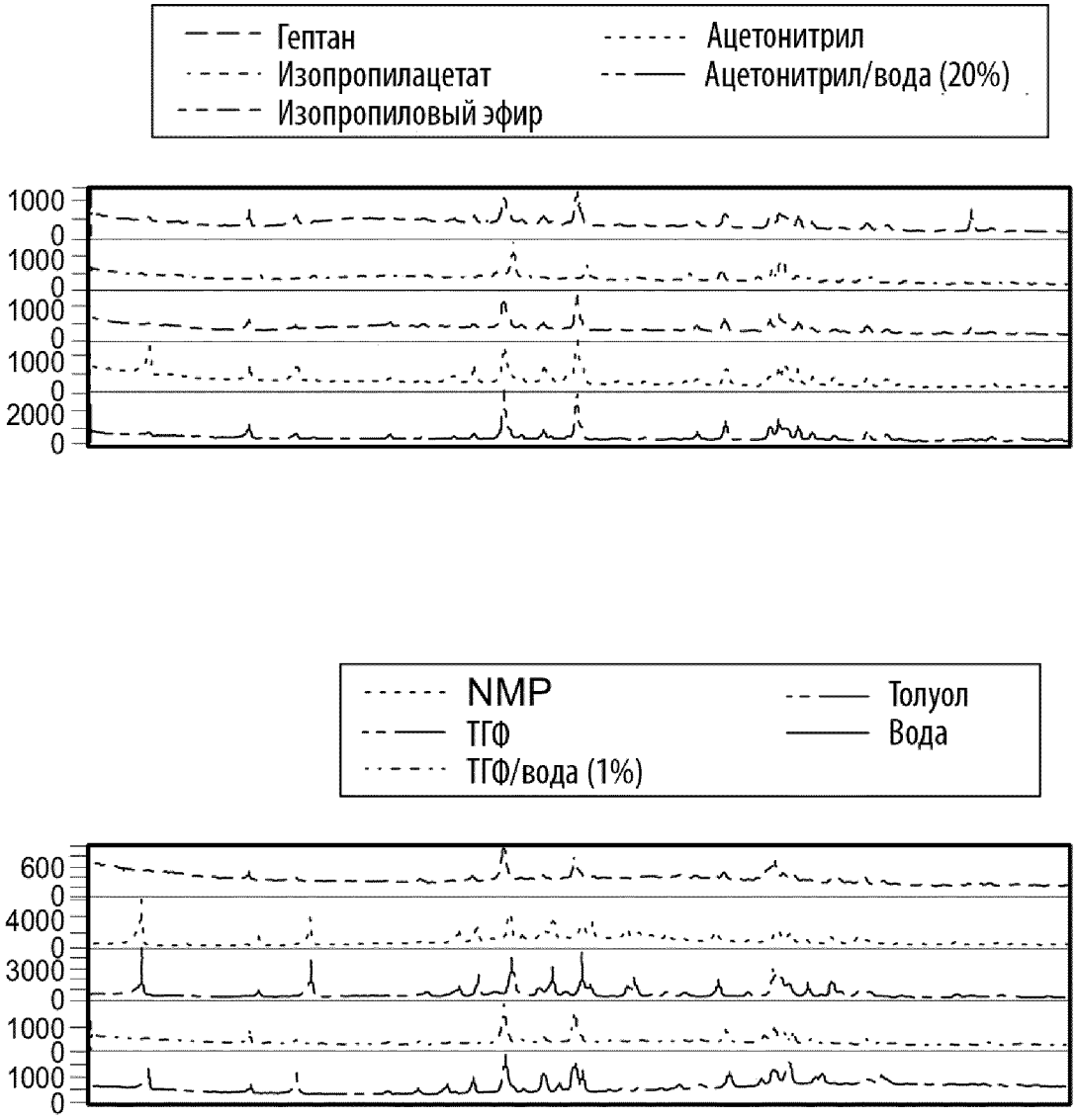
Фиг. 55


25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
ДТА, мкВ
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
82.0
80.0
ТГ, %
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
Температура, °C
5.2%
2.2%
128.9 °C
8.00 мкВ
10.6 мДж/мг
133.0 °C
7.81 мкВ
190.7 °C
13.97 мкВ
4.07 мДж/мг
195.2 °C
13.09 мкВ
202.1 °C
13.36 мкВ
42.1 мДж/мг
205.4 °C
9.90 мкВ

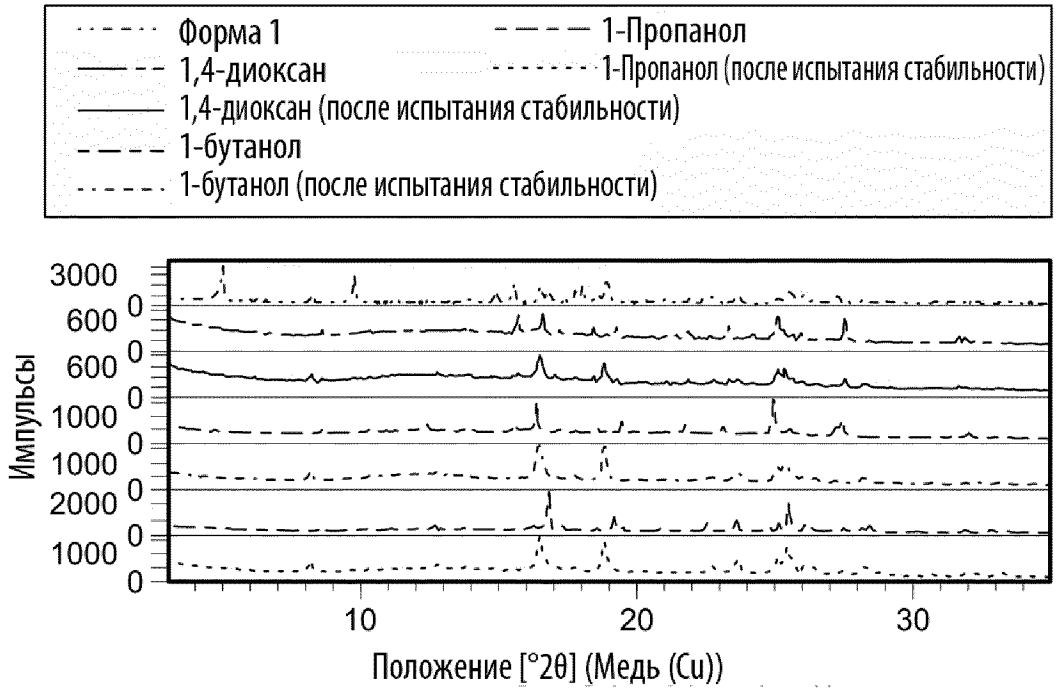
Фиг. 56

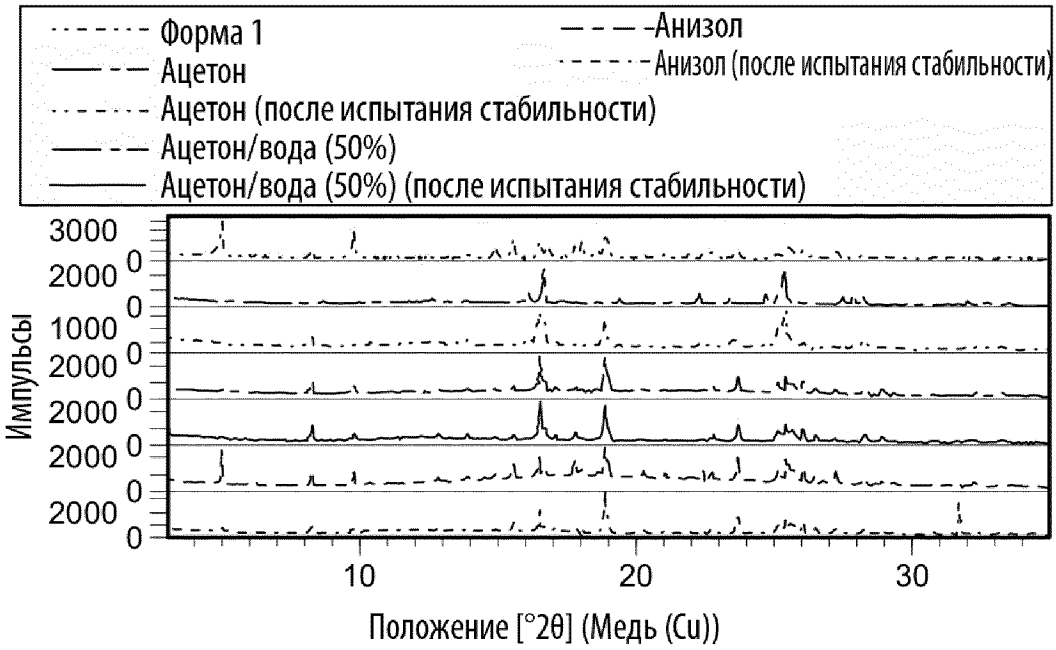

1-бутанол
1-пропнаол
Ацетон
Ацетон/вода (50%)
Хлороформ
0
1000
0
400
0
400
0
1000
0
Циклогексан
трет-бутилметиловый эфир
ДМСО
Этанол
МЭК
1000
0
400
0
200
0
1000
0
400
0
МЭК
MeOH
2-этоксиэтанол
МИБК
Нитрометан
6000
0
400
0
2000
0
0
1000
0

Фиг. 57

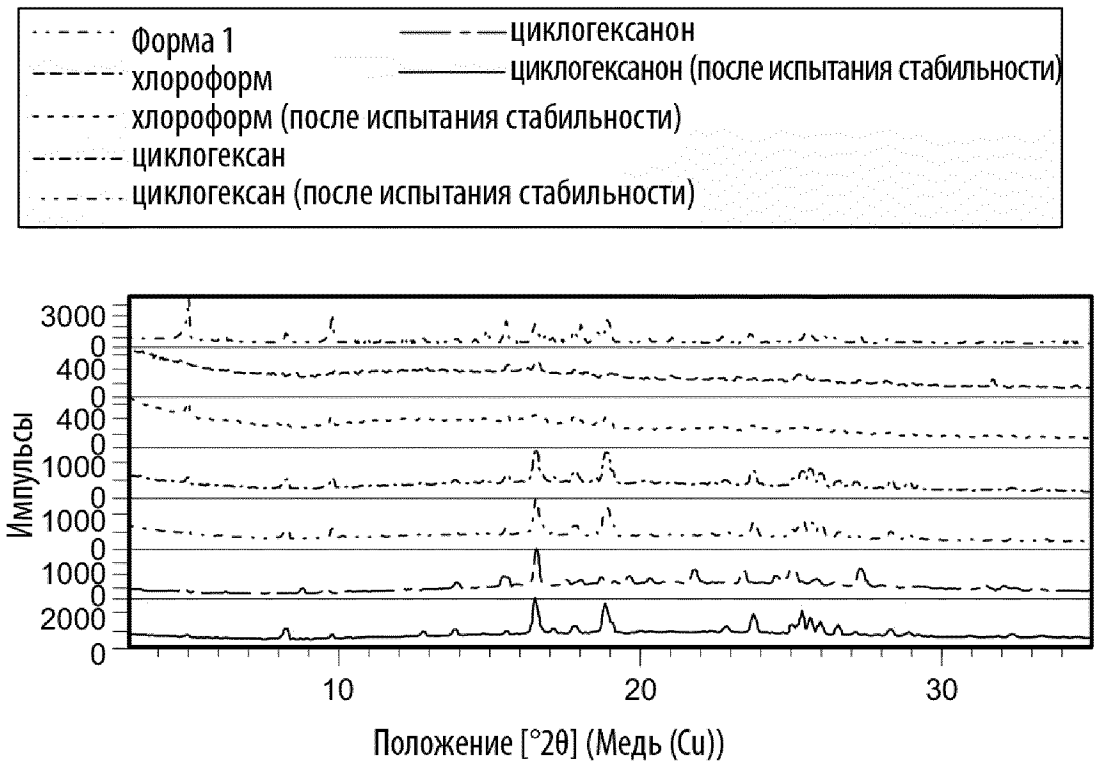


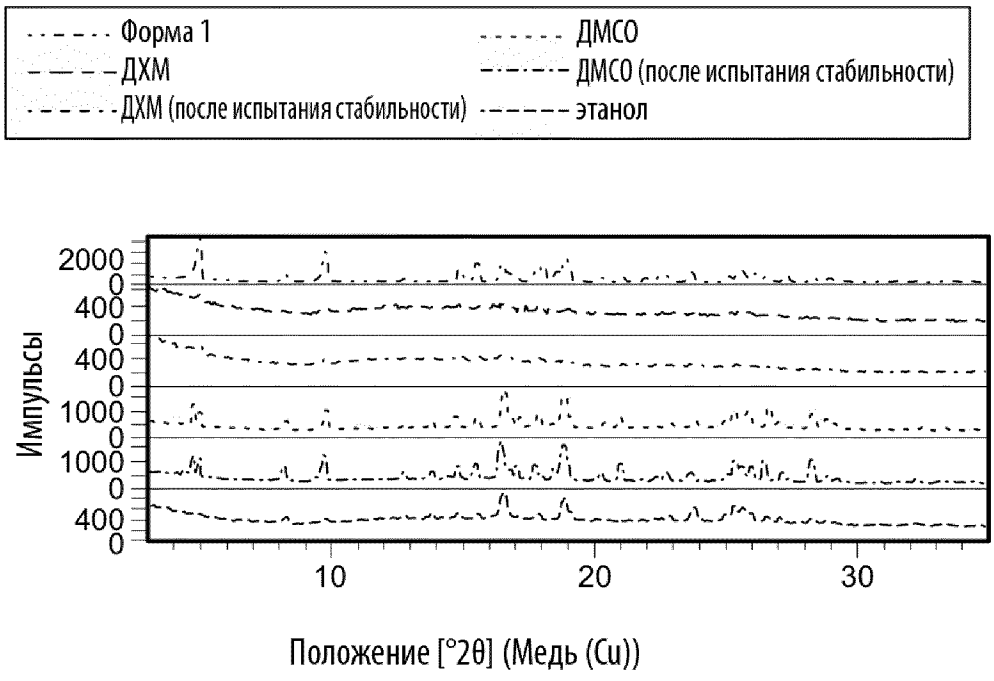
Фиг. 57 (Продолж.)


Форма 1
1,4-диоксан
1,4-диоксан (после испытания стабильности)
1-бутанол
1-бутанол (после испытания стабильности)
1-Пропанол
1-Пропанол (после испытания стабильности)
Импульсы
3000
600
600
1000
1000
2000
1000
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

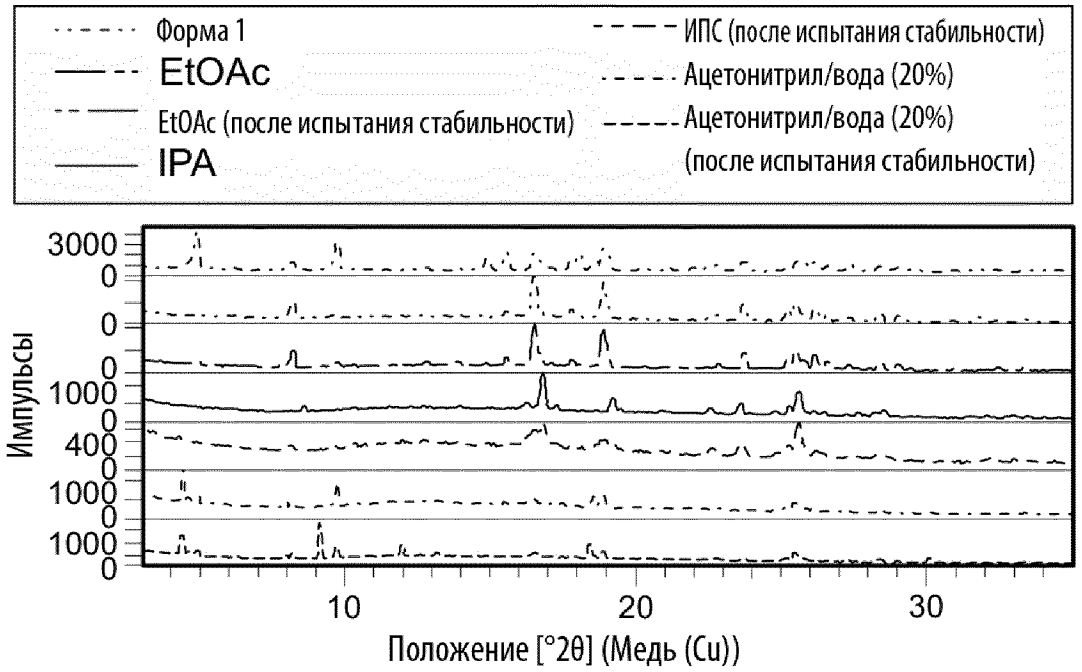

Форма 1
Ацетон
Ацетон (после испытания стабильности)
Ацетон/вода (50%)
Ацетон/вода (50%) (после испытания стабильности)
-Анизол
Анизол (после испытания стабильности)
Импульсы
3000
2000
1000
2000
2000
2000
2000
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

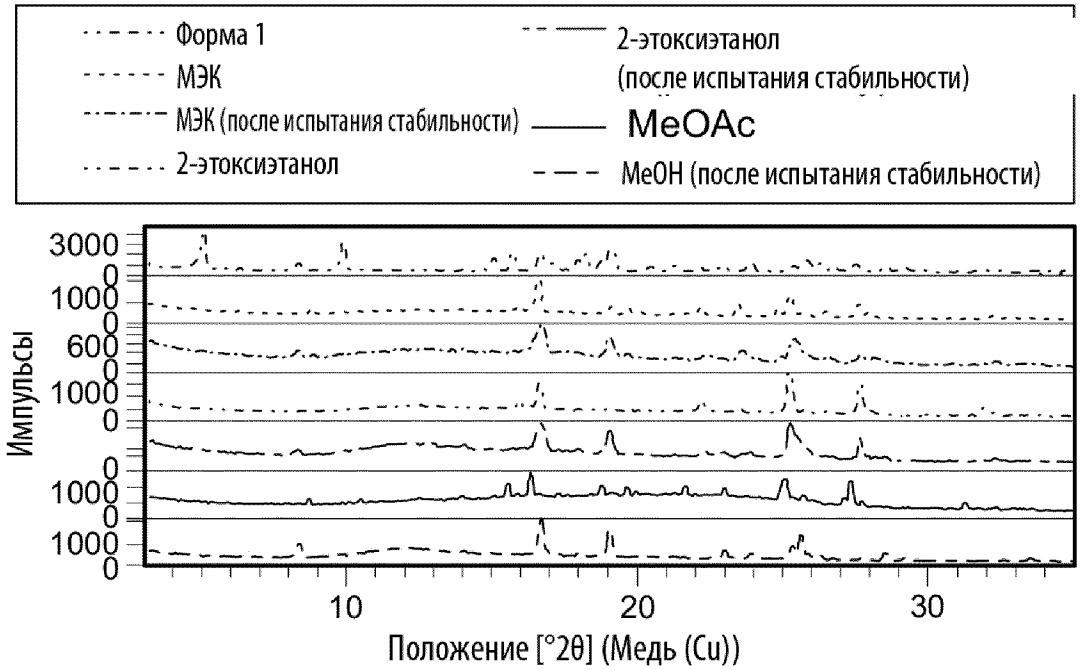
Фиг. 58A


Форма 1
хлороформ
хлороформ (после испытания стабильности)
циклогексан
циклогексан (после испытания стабильности)
циклогексанон
циклогексанон (после испытания стабильности)
Импульсы
3000
0
400
0
400
0
1000
0
1000
0
1000
0
2000
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

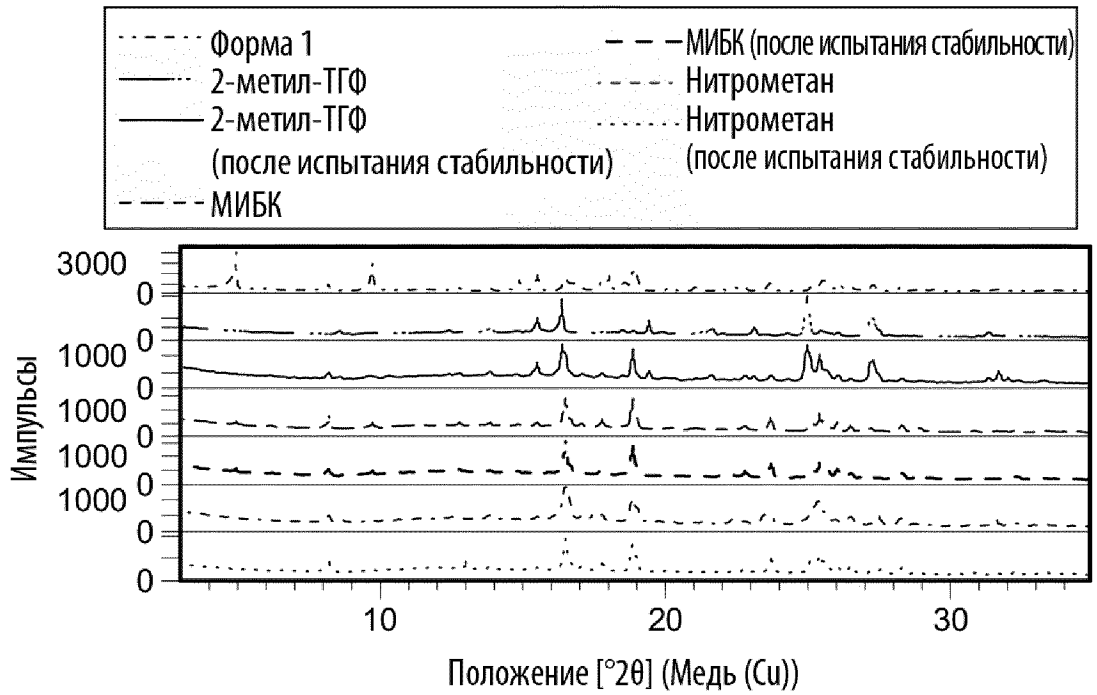

Форма 1
ДХМ
ДХМ (после испытания стабильности)
ДМСО
ДМСО (после испытания стабильности)
этанол
Импульсы
2000
0
400
0
400
0
1000
0
1000
0
400
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

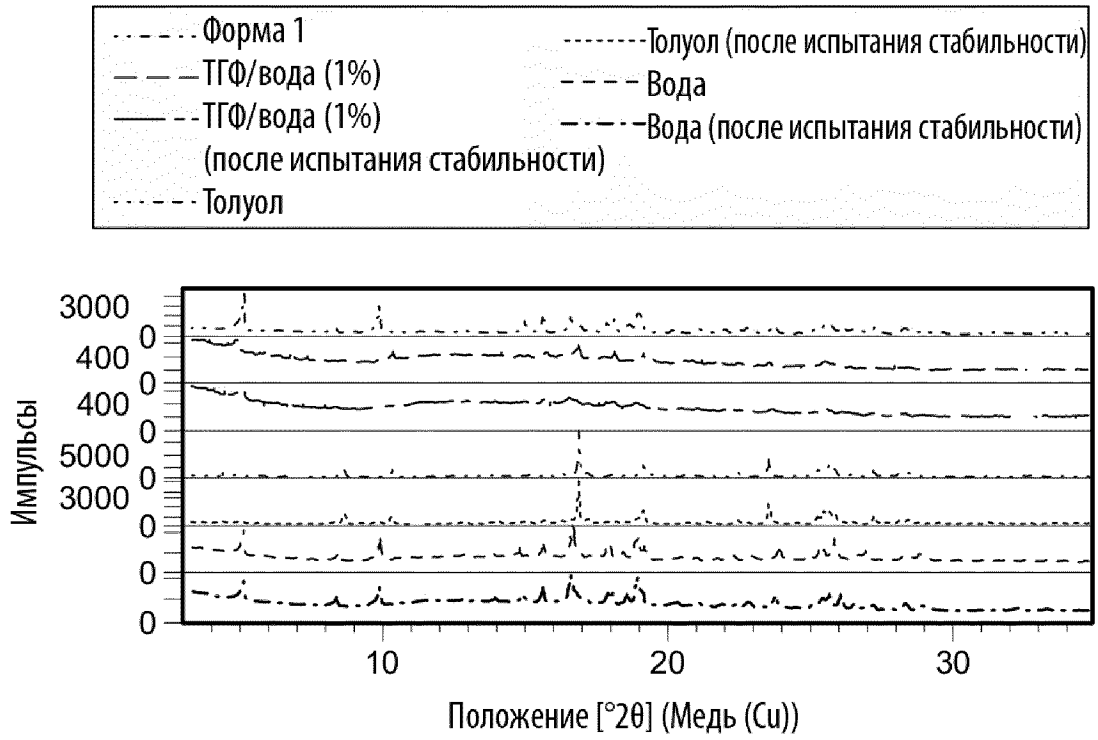
Фиг. 58B


Форма 1
EtOAc
EtOAc (после испытания стабильности)
IPA
ИПС (после испытания стабильности)
Ацетонитрил/вода (20%)
Ацетонитрил/вода (20%)
(после испытания стабильности)
Импульсы
3000
0
0
0
1000
0
400
0
1000
0
1000
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

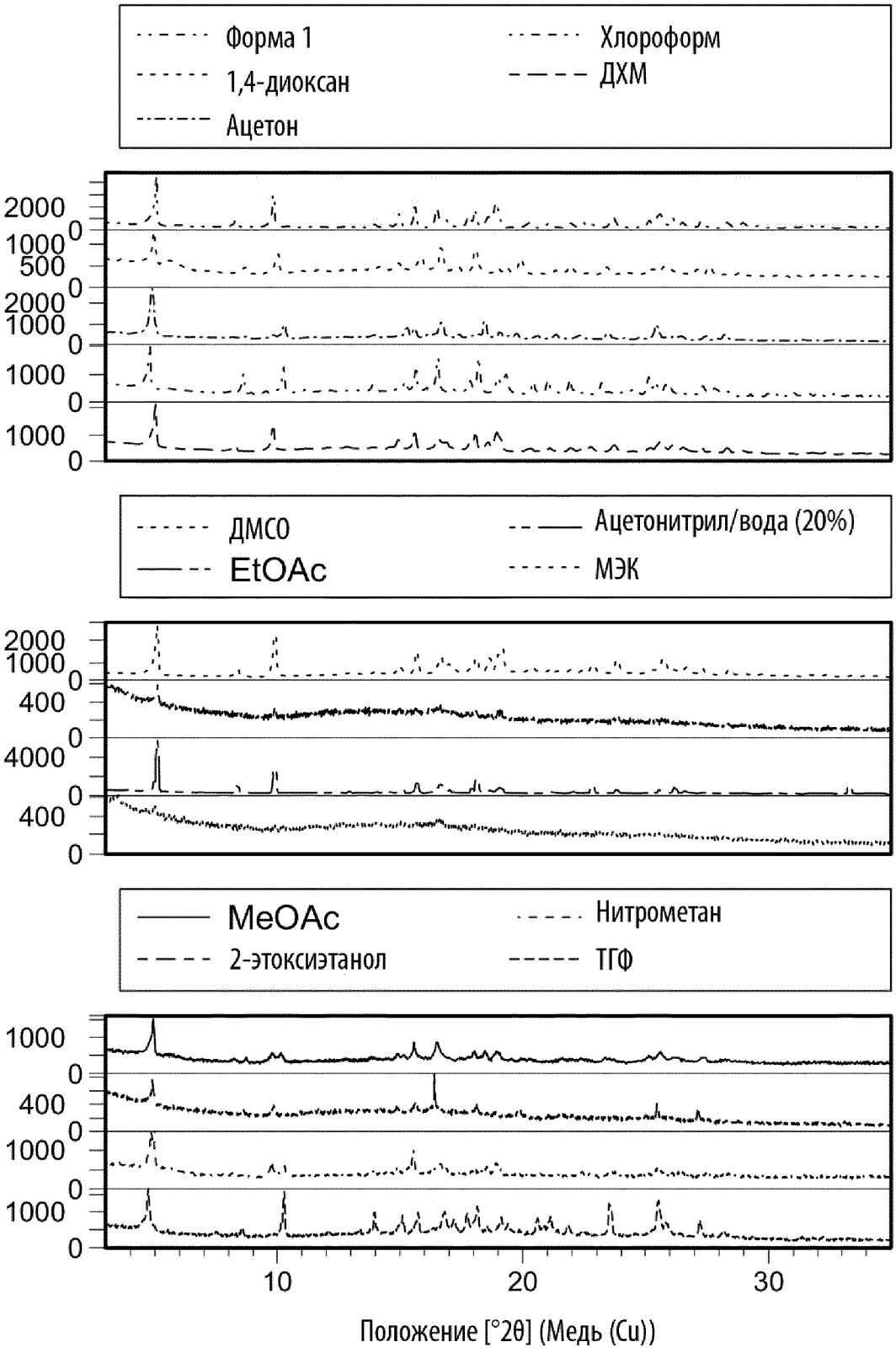

Форма 1
МЭК
МЭК (после испытания стабильности)
2-этоксиэтанол
2-этоксиэтанол
(после испытания стабильности)
MeOAc
MeOH (после испытания стабильности)
Импульсы
3000
0
1000
0
600
0
1000
0
0
1000
0
1000
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

Фиг. 58C

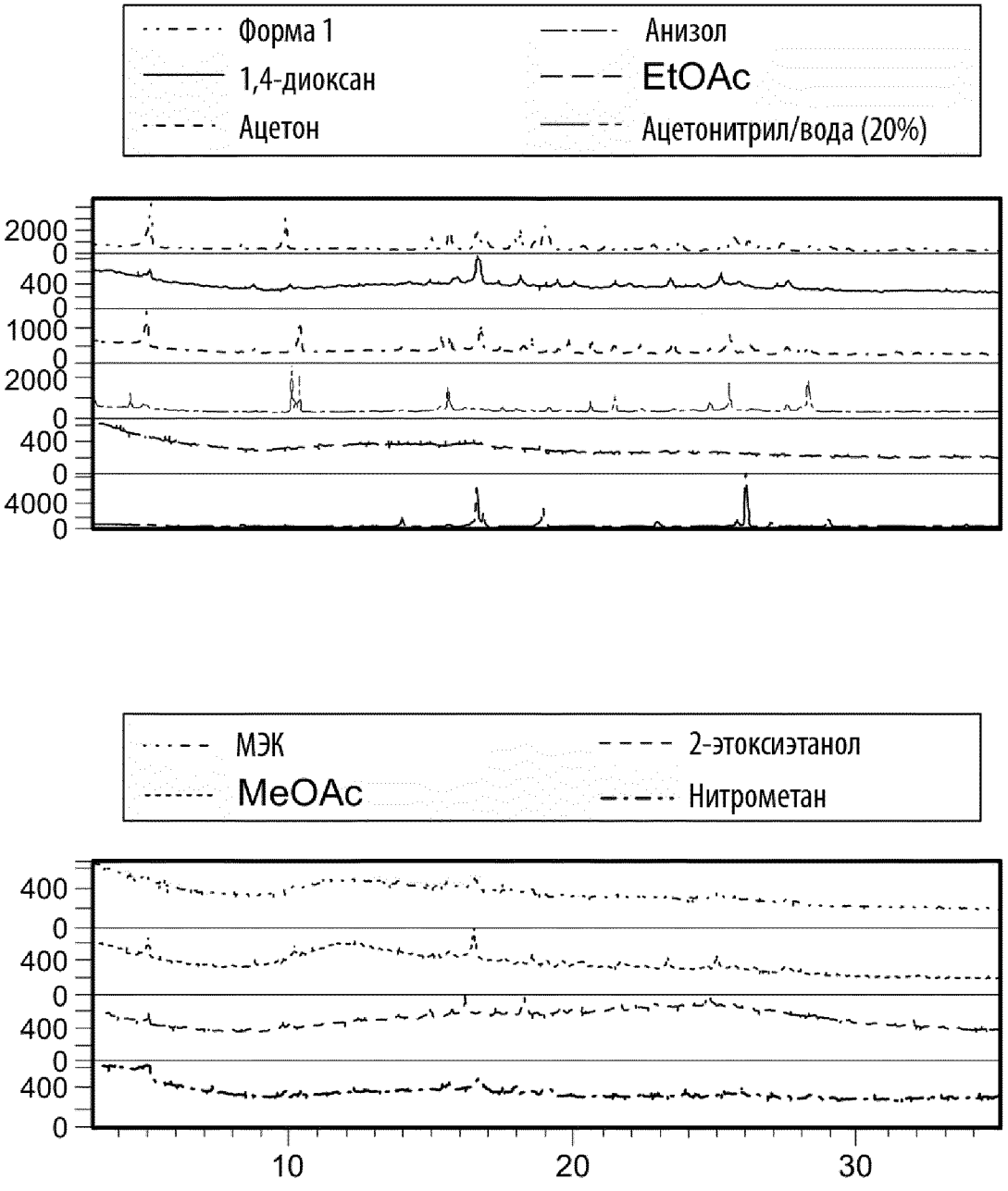

Форма 1
2-метил-ТГФ
2-метил-ТГФ
(после испытания стабильности)
МИБК
МИБК (после испытания стабильности)
Нитрометан
Нитрометан
(после испытания стабильности)
Импульсы
3000
1000
1000
1000
1000
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))


Форма 1
ТГФ/вода (1%)
ТГФ/вода (1%)
(после испытания стабильности)
Толуол
Толуол (после испытания стабильности)
Вода
Вода (после испытания стабильности)
Импульсы
3000
400
400
5000
3000
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

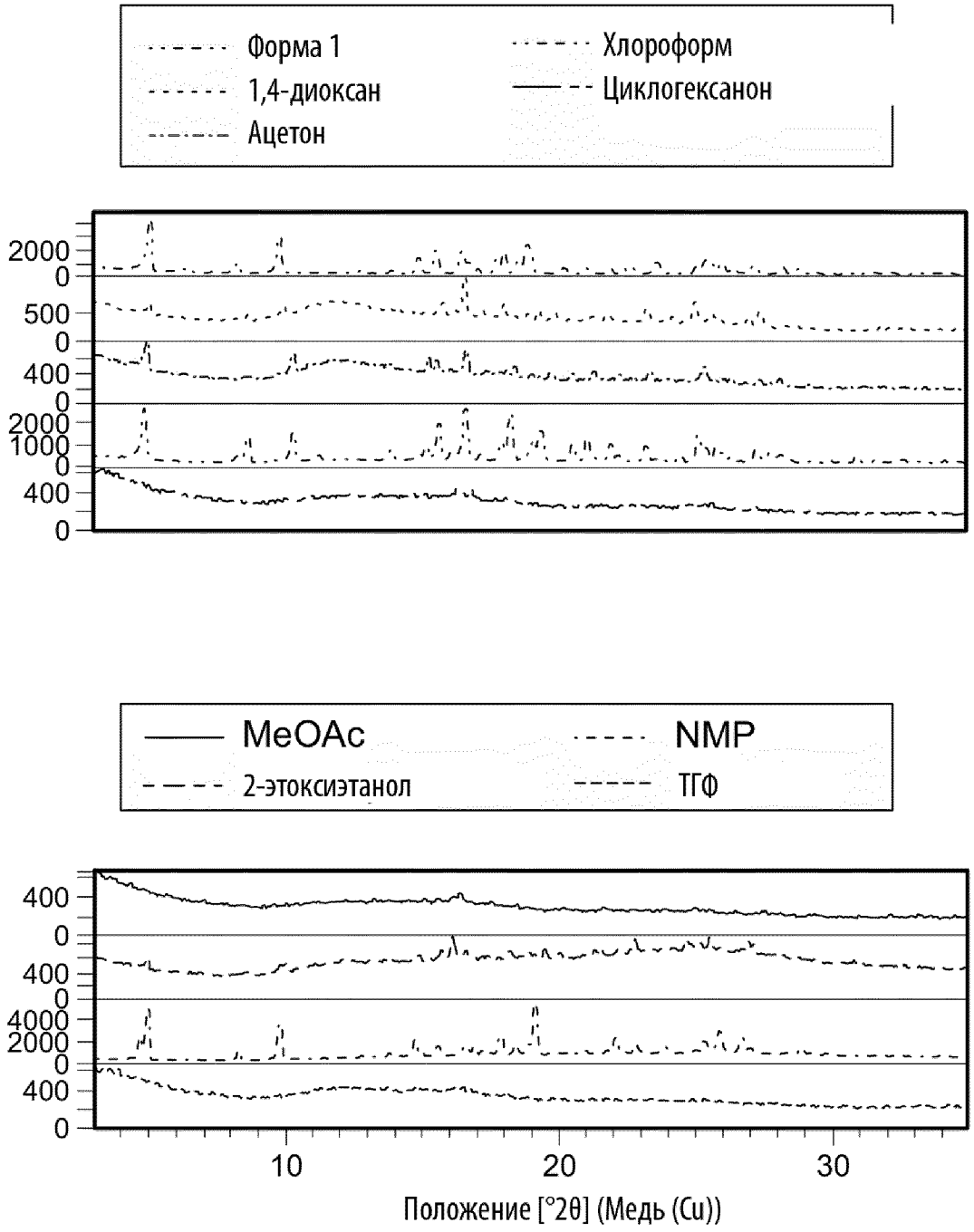
Фиг. 58D


Форма 1
1,4-диоксан
Ацетон
Хлороформ
ДХМ
2000
0
1000
500
0
2000
1000
0
1000
0
1000
0
ДМСО
EtOAc
Ацетонитрил/вода (20%)
МЭК
2000
1000
0
400
0
4000
0
400
0
MeOAc
2-этоксиэтанол
Нитрометан
ТГФ
1000
0
400
0
1000
0
1000
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

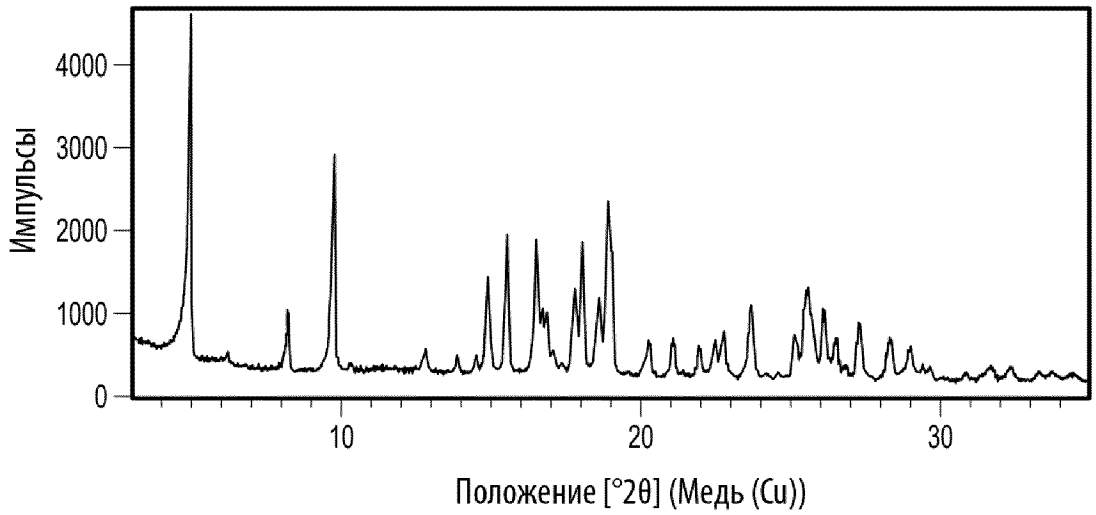
Фиг. 59


Форма 1
1,4-диоксан
Ацетон
Анизол
EtOAc
Ацетонитрил/вода (20%)
2000
0
400
0
1000
0
2000
0
400
0
4000
0
МЭК
MeOAc
2-этоксиэтанол
Нитрометан
400
0
400
0
400
0
400
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

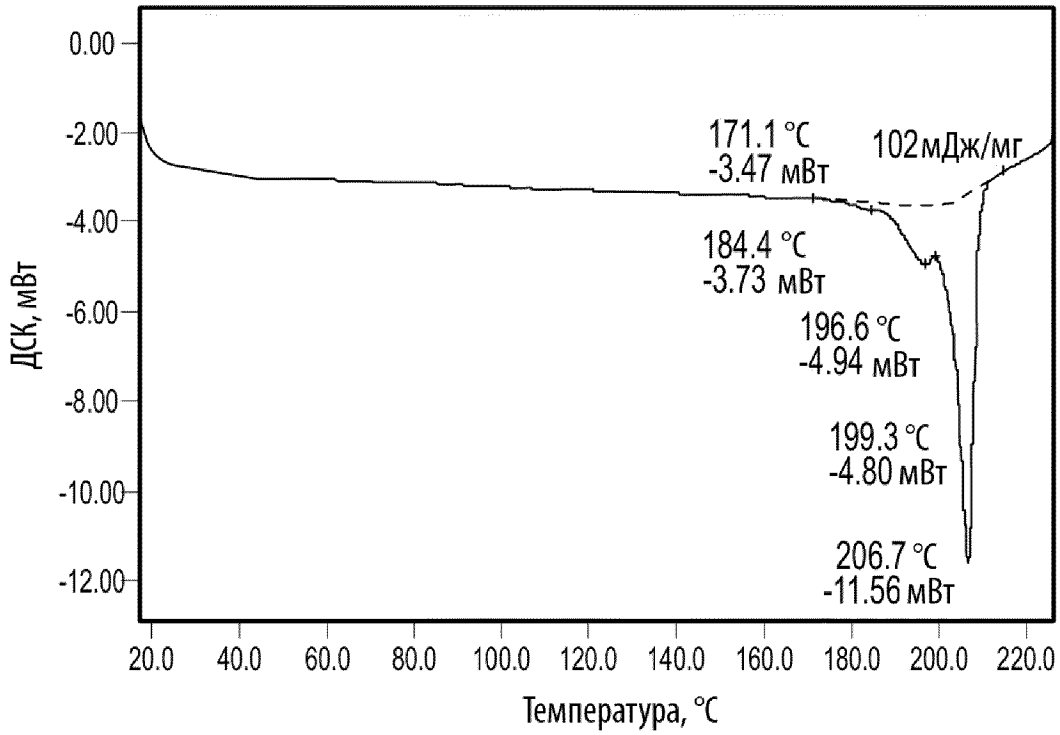
Фиг. 60


Форма 1
Хлороформ
1,4-диоксан
Циклогексанон
Ацетон
2000
0
500
0
400
0
2000
1000
0
400
0
MeOAc
NMP
2-этоксиэтанол
ТГФ
400
0
400
0
4000
2000
0
400
0
10
20
30
Положение [°2θ] (Медь (Cu))

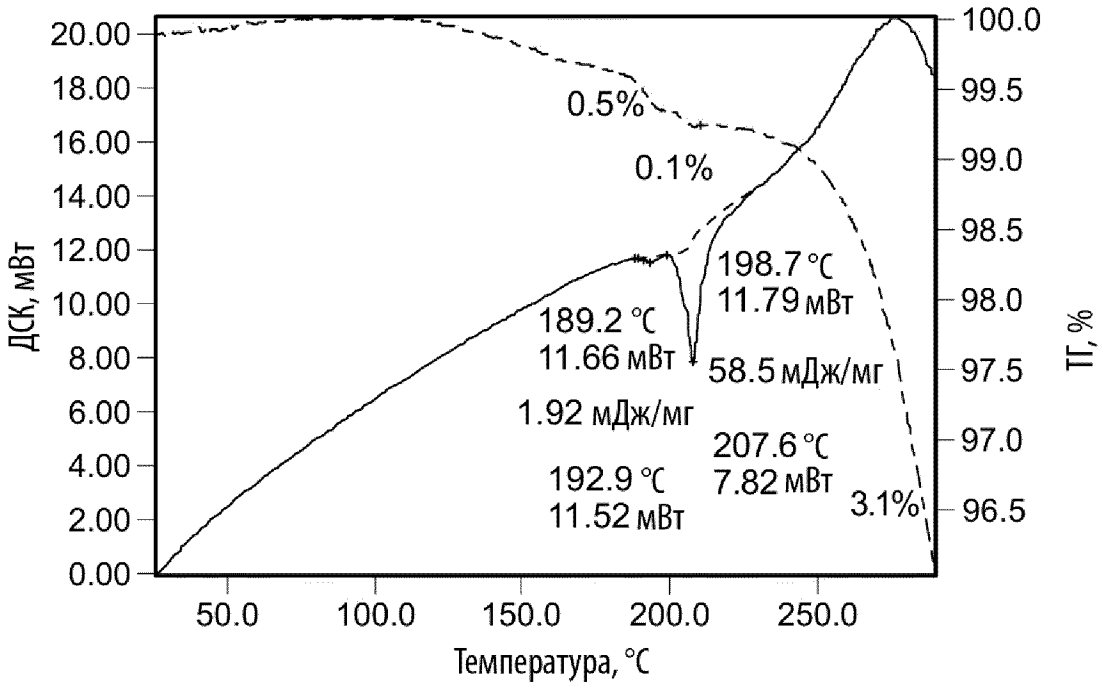
Фиг. 61



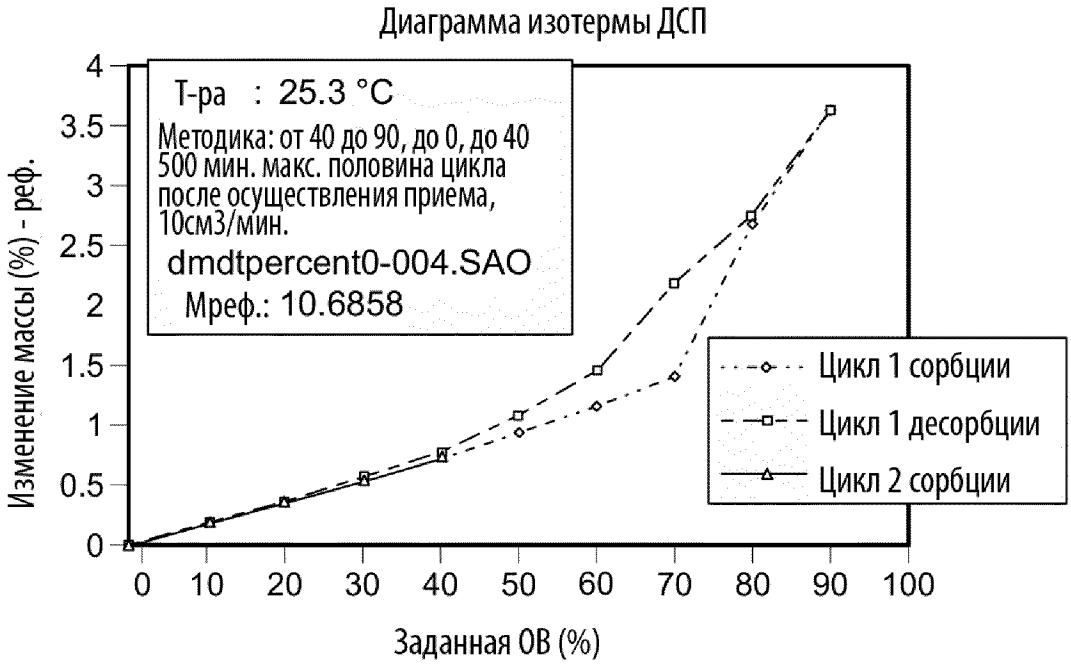
Фиг. 62A



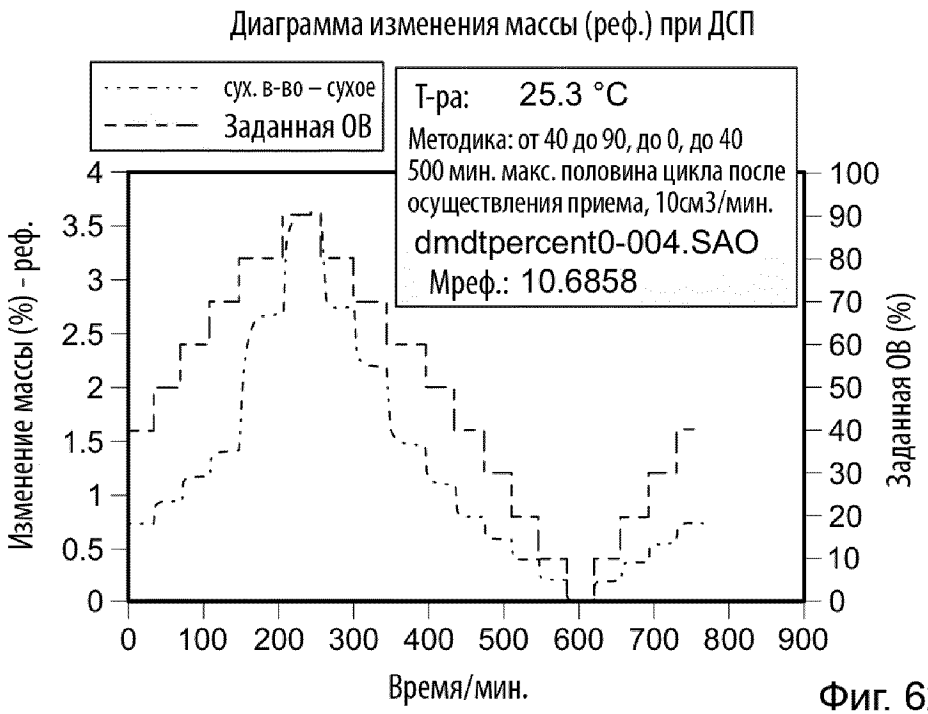
Фиг. 62B



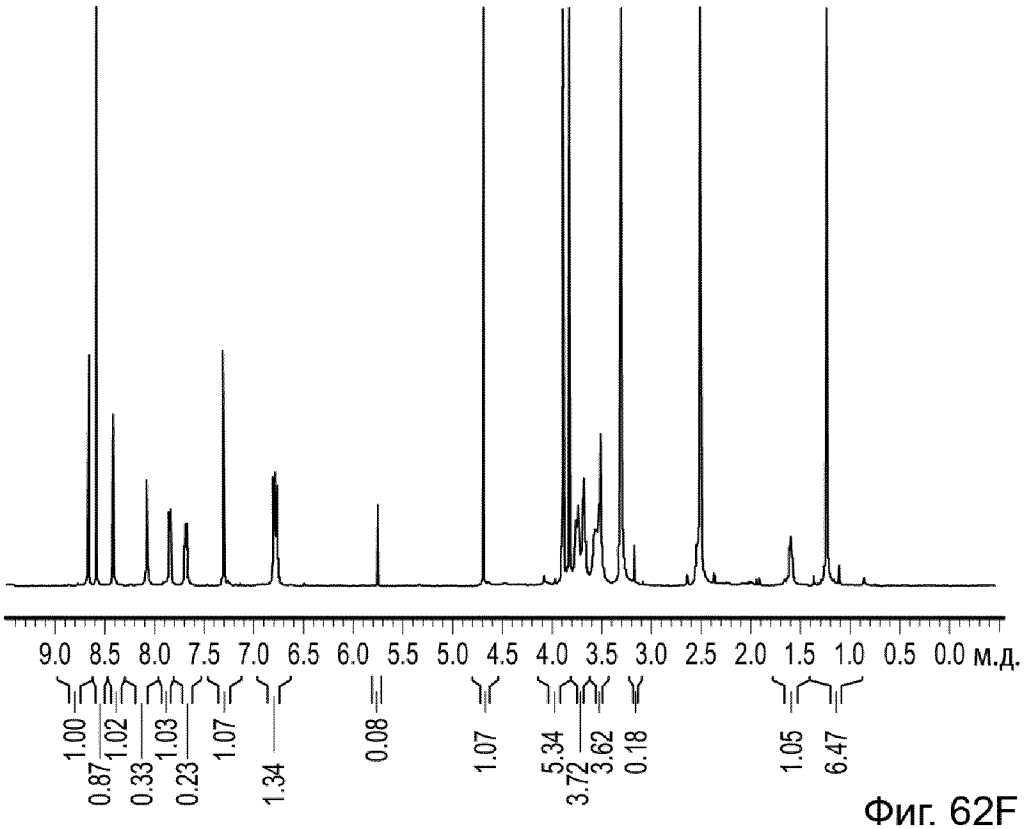
Фиг. 62C



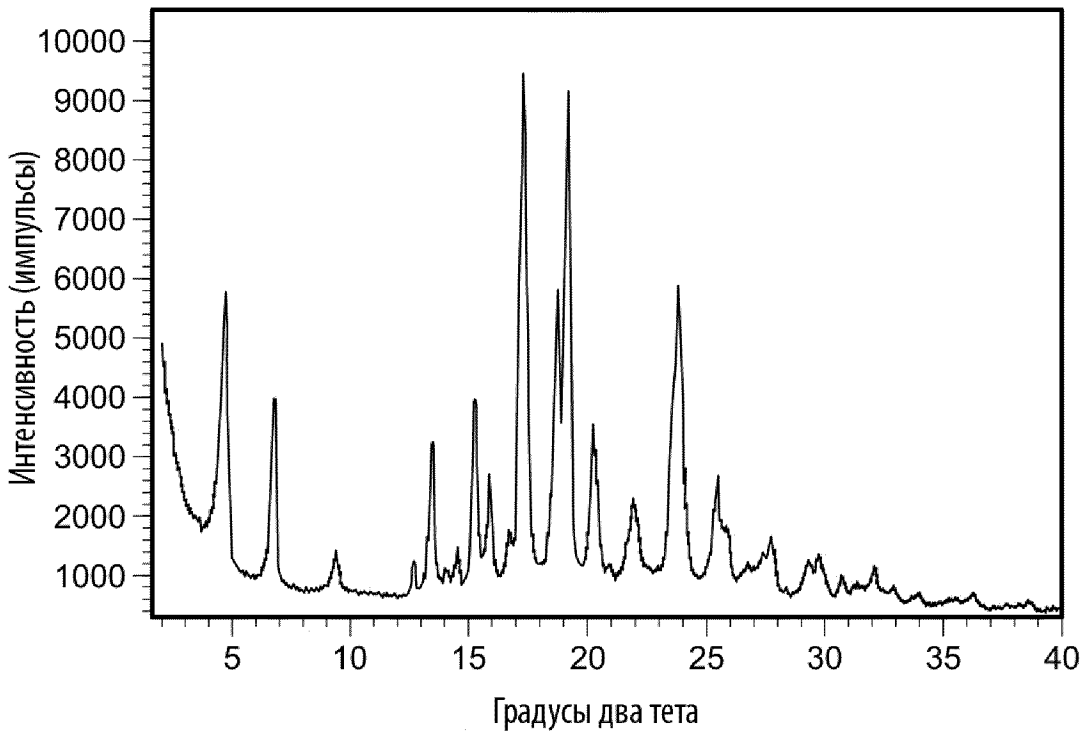
Фиг. 62D



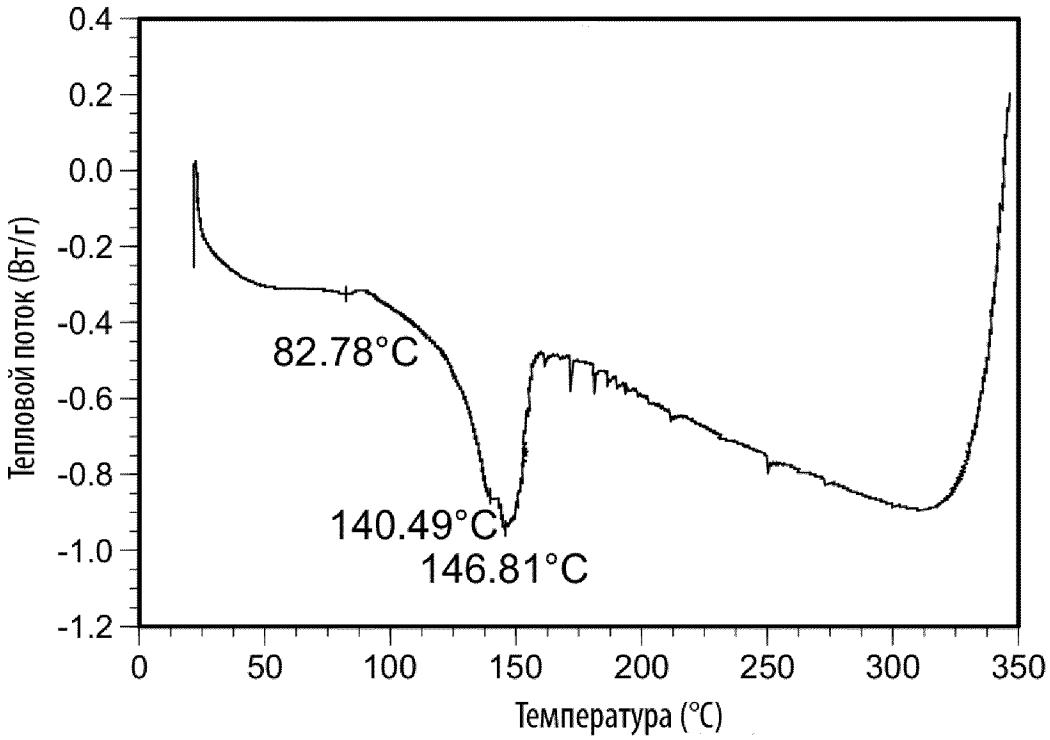
Фиг. 62E



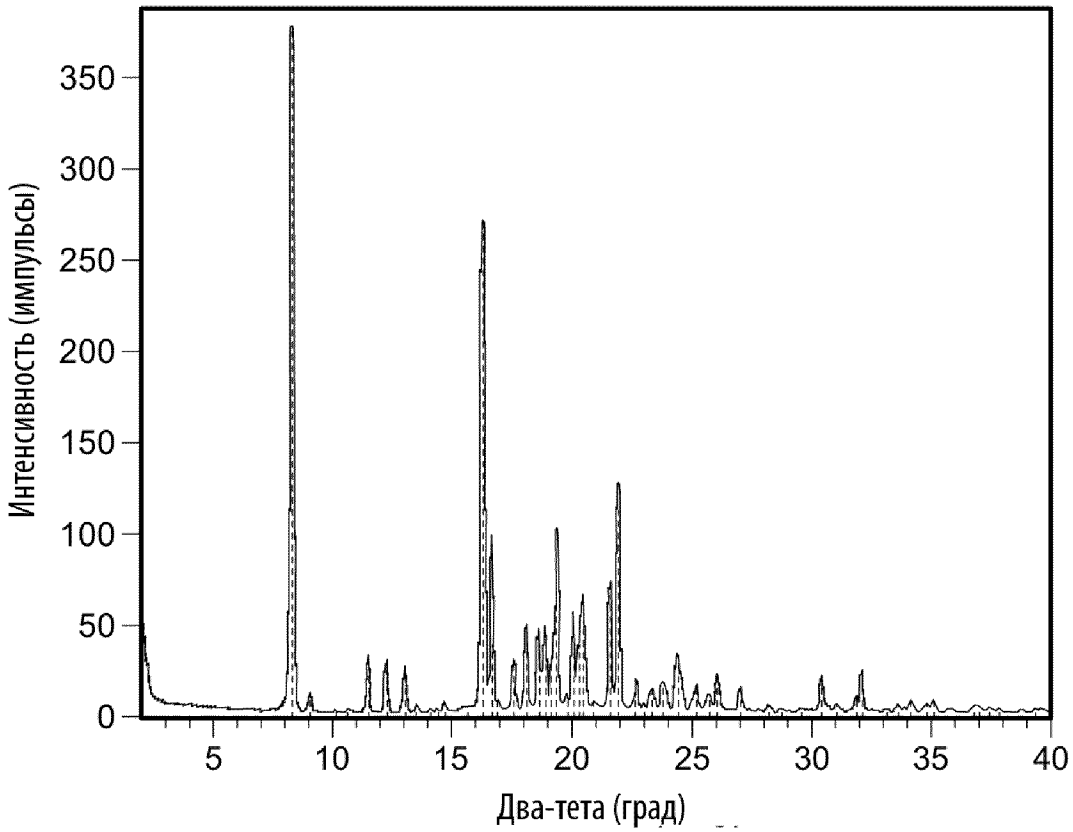
Фиг. 62F



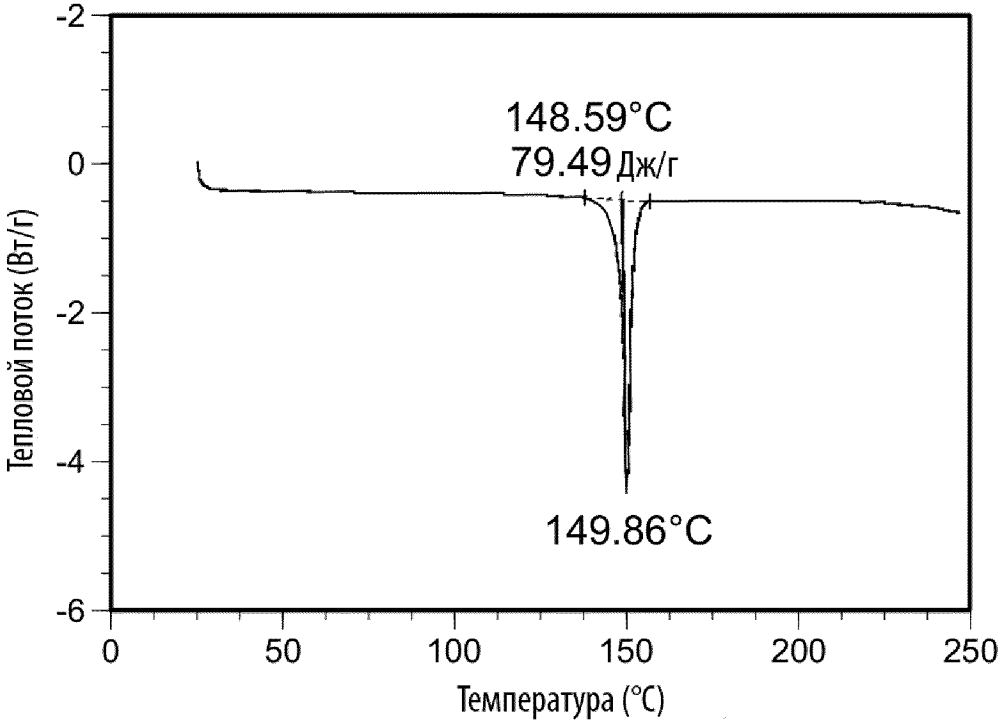
Фиг. 63A



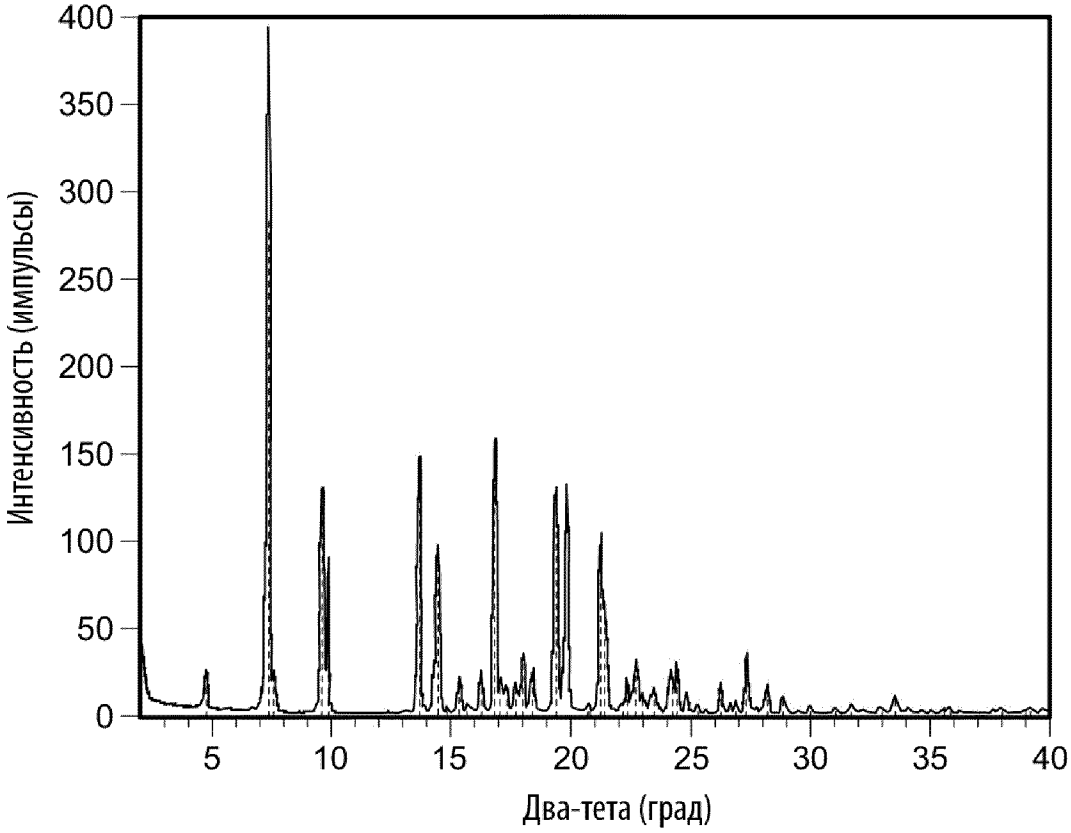
Фиг. 63B



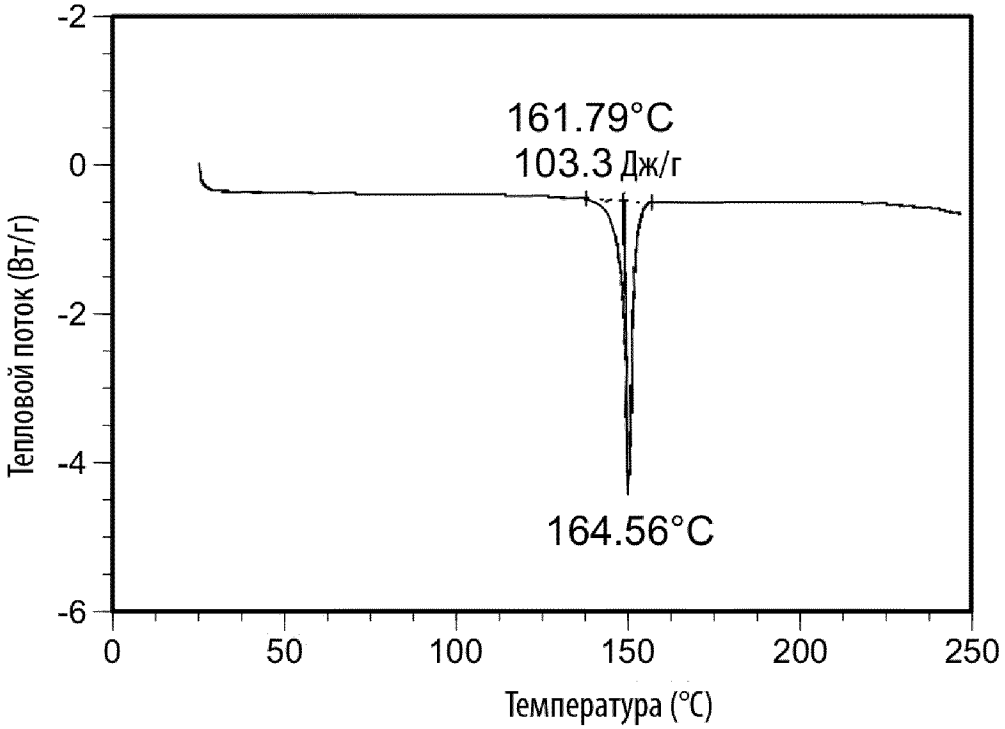
Фиг. 64A



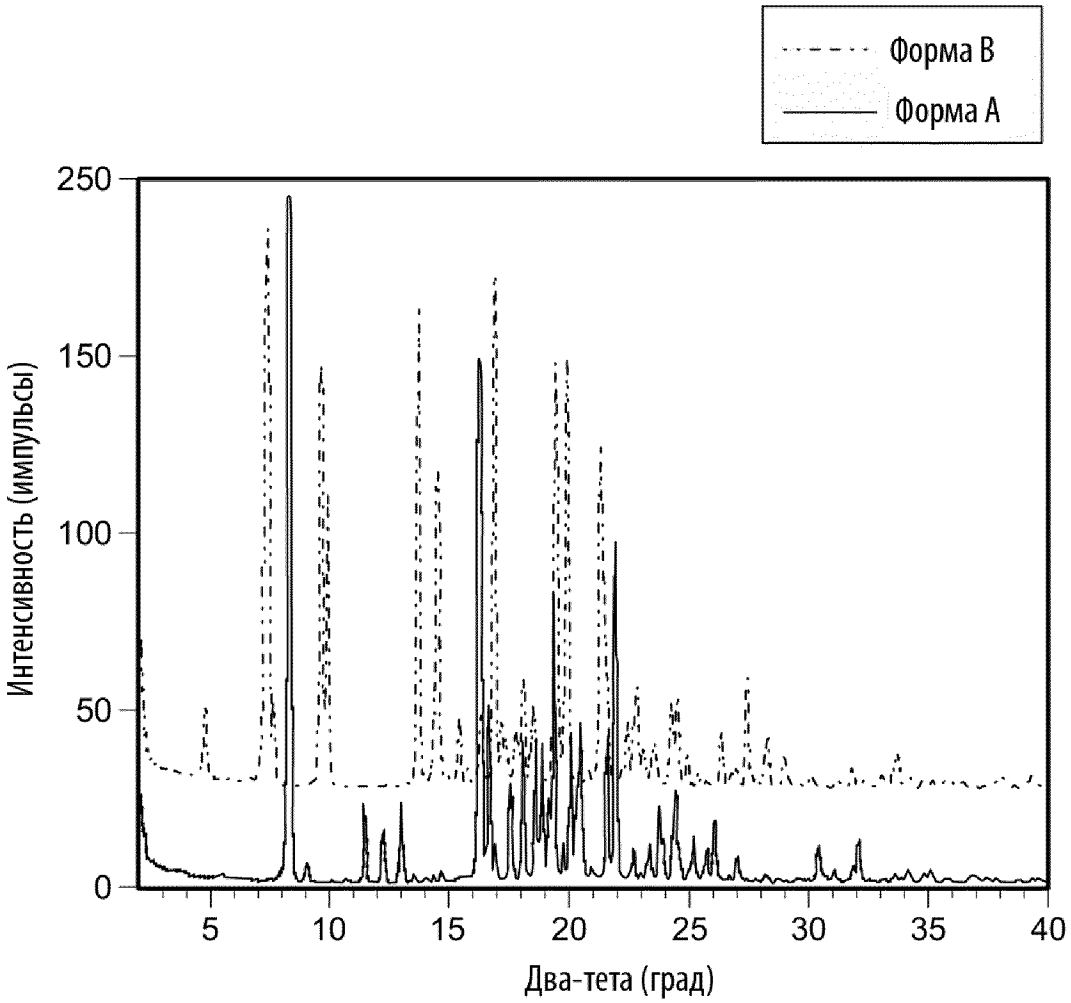
Фиг. 64B



Фиг. 65A



Фиг. 65B


Форма B
Форма A
250
150
100
50
0
Интенсивность (импульсы)
5
10
15
20
25
30
35
40
Два-тета (град)

Фиг. 66