



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/519 (2020.05); A61P 35/00 (2020.05); C07D 487/04 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2018138579, 04.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.04.2017

Дата регистрации:
15.07.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

04.04.2016 US 62/318,041;

15.04.2016 US 62/323,437;

29.04.2016 US 62/329,653;

29.08.2016 US 62/380,773;

23.01.2017 US 62/449,366

(43) Дата публикации заявки: 12.05.2020 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 15.07.2021 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.11.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2017/025932 (04.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/176744 (12.10.2017)

Адрес для переписки:
119019, Москва, б-р Гоголевский, 11, "Гоулинг
ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Парамоновой К.В.

(72) Автор(ы):

КОКС Майкл (US),

НАНДА Ниша (US),

РЕЙНОЛДС Марк (US),

СМИТ Стивен А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2523544 C2, 20.07.2014. WO
2014071358 A2, 08.05.2014. R. C. Doebele et al.
"An oncogenic NTRK fusion in a soft tissue
sarcoma patient with response to the tropomyosin-
related kinase (TRK) inhibitor LOXO-101" Cancer
Discovery, vol. 5, N27, 2015, 1049-1057. WO
2015039006 A1, 19.03.2013. RU 2723990 C2,
18.06.2020.

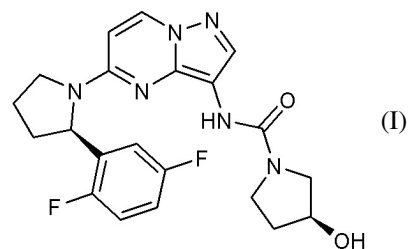
(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКИХ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу лечения
детского ракового заболевания, связанного с Trk,
у субъекта, нуждающегося в этом, включающий
введение указанному субъекту жидкого состава,
содержащего терапевтически эффективное
количество (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)
пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-
ил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксиамида,
имеющего формулу (I), его фармацевтически

приемлемой соли или их комбинаций,
гидроксипропил-β-циклодекстрин, цитрат натрия
и подсластитель, где pH указанного состава равен
от 2,5 до 5,5, и концентрация указанного
соединения формулы (I), его фармацевтически
приемлемой соли или их комбинации в жидком
составе составляет от 20 до 30 мг/мл. Изобретение
также относится к вариантам способа лечения
детского ракового заболевания, связанного с Trk.

Технический результат: предложен способ лечения детского ракового заболевания, связанного с Ttk, при котором вводят жидкий состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), гидроксипропил-β-циклодекстрин, цитрат натрия и подсластитель, где рН указанного состава равен от 2,5 до 5,5. 3 н. и 32 з.п. ф-лы, 14 ил., 17 табл., 6 пр.



R U 2 7 5 1 6 3 6 C 2

R U 2 7 5 1 6 3 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/519 (2020.05); *A61P 35/00* (2020.05); *C07D 487/04* (2020.05)(21)(22) Application: **2018138579, 04.04.2017**(24) Effective date for property rights:
04.04.2017Registration date:
15.07.2021

Priority:

(30) Convention priority:
04.04.2016 US 62/318,041;
15.04.2016 US 62/323,437;
29.04.2016 US 62/329,653;
29.08.2016 US 62/380,773;
23.01.2017 US 62/449,366(43) Application published: **12.05.2020 Bull. № 14**(45) Date of publication: **15.07.2021 Bull. № 20**(85) Commencement of national phase: **06.11.2018**(86) PCT application:
US 2017/025932 (04.04.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/176744 (12.10.2017)

Mail address:

**119019, Moskva, b-r Gogolevskij, 11, "Gouling
VLG (Interneshnl) Ink.", Paramonovoj K.V.**

(72) Inventor(s):

KOKS Majkl (US),
NANDA Nisha (US),
REYNOLDS Mark (US),
SMIT Stiven A. (US)

(73) Proprietor(s):

LOKSO ONKOLODZHI, INK. (US)**(54) METHODS FOR TREATMENT OF CHILDHOOD CANCER DISEASES**

(57) Abstract:

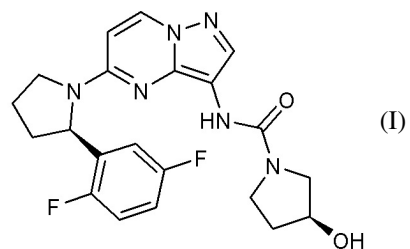
FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a method for treating a Trk-related childhood cancer in a subject in need thereof, comprising administering to said subject a liquid formulation containing a therapeutically effective amount of (S) -N- (5 - ((R) -2- (2, 5-difluorophenyl) pyrrolidin-1-yl) pyrazolo [1,5-a] pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or combinations thereof, hydroxypropyl-β-

cyclodextrin, sodium citrate and sweetener, wherein the pH of the specified formulation is from 2.5 to 5.5, and the concentration of the specified compound of formula (I), its pharmacologically acceptable salt or their combination in the liquid formulation is from 20 to 30 mg/ml. The invention also relates to variants of a method for treating childhood cancer associated with Trk.

EFFECT: method for treating childhood cancer associated with Trk is provided, in which a liquid

formulation is administered containing a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), hydroxypropyl- β -cyclodextrin, sodium citrate and a sweetener, wherein the pH of the said formulation is from 2.5 to 5.5.



35 cl, 14 dwg, 17 tbl, 6 ex

R U 2 7 5 1 6 3 6 C 2

R U 2 7 5 1 6 3 6 C 2

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США № 62/318041, поданной 4 апреля 2016 года; 62/323437, поданной 15 апреля 2016 года; 62/329653, поданной 29 апреля 2016 года; 62/380773, поданной 29 августа 2016 года; и 62/449366, поданной 23 января 2017 года, содержание каждой из

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамиду (формула (I)) и его фармацевтически приемлемым солям, например, к гидросульфатной соли, кристаллической форме гидросульфатной соли и также к содержащим его жидким

составам, которые ингибируют тирозинкиназы семейства Trk, и к применению соединения, солей, кристаллических форм и жидких составов для лечения раковых заболеваний у детей.

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Инфантильная фибросаркома (IFS) представляет собой редкое детское раковое заболевание, как правило, возникающее в первые два года жизни. Хирургическое удаление может приводить к излечению, и химиотерапия действует на макроскопическое остаточное заболевание. Тем не менее, в случае рецидива болезни варианты

терапевтического лечения часто ограничены. Trk представляют собой высокоаффинные рецепторные тирозинкиназы, активируемые группой растворимых факторов роста, называемых нейротрофинами (NT). Семейство рецепторов Trk включает три члена - TrkA, TrkB и TrkC. В число нейротрофинов входят (i) фактор роста нервов (NGF), который активирует TrkA, (ii) нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и NT-4/5, которые активируют TrkB, и (iii) NT3, который активирует TrkC. Trk в большом количестве экспрессируются в нервной ткани и задействованы в обновлении, сигнальной системе и выживании нервных клеток (Pataroutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

В опубликованных в последнее время литературных источниках было показано, что сверхэкспрессия, активация, амплификация и/или мутация Trk связаны со многими раковыми заболеваниями, включая нейробластому (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), рак яичников (Davidson, B. et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), рак молочной железы (Kruettgen et al., Brain Pathology 2006, 16: 304-310), рак простаты (Dionne et al., Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887-1898), рак поджелудочной железы (Dang et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850-858), множественную миелому (Hu et al., Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1-10), астроцитому и медуллобластому (Kruettgen et al., Brain Pathology 2006, 16: 304-310), глиому (Hansen et al., Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259-275), меланому (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169: 107-114; Meyer, J. et al. (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351), карциному щитовидной железы (Brzezianska et al., Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229), аденокарциному легкого (Perez-Pinera et al., Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295 (1&2), 19-26), крупноклеточные нейроэндокринные опухоли (Marchetti et al., Human Mutation 2008, 29(5), 609-616) и колоректальный рак (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). В доклинических моделях рака ингибиторы Trk эффективны при подавлении роста опухоли и блокировании метастазов опухоли. В частности, неселективные низкомолекулярные ингибиторы TrkA, TrkB, TrkC и химер Trk/Fc были эффективными при подавлении роста опухоли и блокировке метастазов опухоли (Nakagawara, A. (2001)

Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351). Таким образом, можно ожидать, что ингибитор семейства Trk можно применять для лечения рака.

- 5 Кроме того, было продемонстрировано, что ингибиторы пути Trk/нейротрофина являются эффективными в многочисленных доклинических моделях боли у животных. Например, было показано, что антагонистические антитела к NGF и TrkA (например, RN-624) являются эффективными в моделях воспалительной и невропатической боли у животных и в клинических испытаниях у человека (Woolf, C.J. et al. (1994) Neuroscience 10 62,327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) J. Pain 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) Nat. Med. 1, 774-780; Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) Pain 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) Pain 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) Br. J. Anaesth. 83, 442-448).
- 15 Кроме того, в опубликованных недавно литературных источниках показано, что после воспаления уровень BDNF и сигнальной системы TrkB увеличивается в спинномозговом ганглии (Cho, L. et al. Brain Research 1997, 749, 358), и в нескольких исследованиях было показано, что уменьшение передачи сигнала по пути BDNF/TrkB подавляет увеличение чувствительности нейронов и связанную с ним боль (Chang-Qi, L et al. Molecular Pain 2008, 4:27).
- 20 Было показано, что NGF, секретируемый опухолевыми клетками, и макрофаги, внедренные в опухоль, напрямую стимулируют TrkA, расположенные на периферических болевых волокнах. При помощи различных моделей опухолей у мышей и крыс было продемонстрировано, что нейтрализация NGF моноклональным антителом подавляет боль, связанную с раком, в той же степени, что и максимальная переносимая доза
- 25 морфина, или даже более эффективно. Кроме того, активация пути BDNF/TrkB используется в многочисленных исследованиях в качестве модулятора различных типов боли, включая воспалительную боль (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), невропатическую боль (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) и хирургическую боль (Li, C.-Q. et al., Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Так как киназы
- 30 TrkA и TrkB могут выступать медиаторами биологических ответов, опосредованных NGF, то ингибиторы TrkA и/или других Trk киназ могут обеспечивать эффективный способ лечения хронических болевых состояний.

- В существующих режимах лечения болевых состояний применяют несколько классов соединений. Опиоиды (такие как морфин) имеют несколько недостатков, включая
- 35 рвоту, запоры и отрицательное действие на дыхательную систему, а также возможное привыкание. Нестероидные противовоспалительные обезболивающие средства (НПВП, такие как типы COX-1 или COX-2) также имеют недостатки, включая недостаточную эффективность при лечении тяжелой боли. Кроме того, ингибиторы COX-1 могут вызывать язвы в слизистой. Соответственно, сохраняется необходимость в новых и
- 40 более эффективных способах лечения для облегчения боли, в частности хронической боли.

- Кроме того, было показано, что ингибирование пути нейротрофина/Trk эффективно при лечении в доклинических моделях воспалительных заболеваний. Например, ингибирование пути нейротрофина/Trk используется в доклинических моделях
- 45 воспалительных заболеваний легких, включая астму (Freund-Michel, V; Frossard, N.; Pharmacology & Therapeutics (2008), 117(1), 52-76), интерстициальный цистит (Hu Vivian Y; et. al. The Journal of Urology (2005), 173(3), 1016-21), воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона (Di Mola, F. F, et. al., Gut (2000),

46(5), 670-678), и воспалительные заболевания кожи, такие как атопический дерматит (Dou, Y.-C.; et al. Archives of Dermatological Research (2006), 298(1), 31-37), экзема и псориаз (Raychaudhuri, S. P.; et al. Journal of Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

Путь нейротрофина/Trk, в частности BDNF/TrkB, также задействован в этиологии
 5 нейродегенеративных заболеваний, включая рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414). Модуляцию пути нейротрофина/Trk можно применять при лечении указанных и схожих заболеваний.

Как полагают, рецептор TrkA также имеет важное значение в процессе заболевания
 10 при инфицировании паразитарной инфекцией *Trypanosoma cruzi* (болезнь Шагаса) хозяина-человека (de Melo-Jorge, M. et al. Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261). Таким образом, ингибирование TrkA можно применять для лечения болезни Шагаса и схожих инфекций, вызванных простейшими.

Ингибиторы Trk также можно применять при лечении заболеваний, связанных с
 15 нарушением баланса регуляции ремоделирования кости, таких как остеопороз, ревматоидный артрит и метастазы в кости. Метастазы в кости являются распространенным осложнением при раке, которое возникает практически у 70 процентов пациентов с распространенным раком молочной железы или простаты и примерно у 15-30 процентов пациентов с карциномой легкого, толстой кишки, желудка,
 20 мочевого пузыря, матки, прямой кишки, щитовидной железы или почки. Остеолитические метастазы могут вызывать тяжелую боль, патологические переломы, угрожающую жизни гиперкальцемию, сдавление спинного мозга и другие синдромы со сдавливанием нервов. По указанным причинам метастазы в кости являются серьезным и разрушительным осложнением при раке. Таким образом, агенты, которые могут
 25 индуцировать апоптоз пролиферирующих остеобластов, могут быть крайне эффективными. Экспрессию рецепторов TrkA и TrkC наблюдали в костеобразующих участках в моделях перелома кости у мышей (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). Кроме того, локализацию NGF наблюдали практически во всех костеобразующих клетках (K. Asaumi, et al.). Недавно было продемонстрировано, что универсальный
 30 ингибитор Trk подавляет тирозиновую сигнальную систему, активируемую нейротрофинами, связывающимися со всеми тремя рецепторами Trk, в остеобластах человека hFOB (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Полученные данные делают обоснованным применение ингибиторов Trk при лечении заболеваний ремоделирования кости, таких как метастазы в кости у пациентов с раком.

35 Известно несколько классов низкомолекулярных ингибиторов Trk киназ, которые можно применять для лечения боли или рака (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)).

В опубликованных международных заявках на патент WO 2006/115452 и WO 2006/087538 описано несколько классов низкомолекулярных ингибиторов Trk киназ, которые можно применять для лечения боли или рака.

40 Известны пиразоло[1,5-а]пиримидиновые соединения. Например, в опубликованной международной заявке на патент WO 2008/037477 описаны пиразоло[1,5-а]пиримидиновые соединения, содержащие алкильную, арильную или гетероциклическую группу в положении 3. Утверждается, что указанные соединения являются ингибиторами PI3K и/или mTOR липидных киназ.

45 В патентной публикации PCT WO 2008/058126 описаны пиразоло[1,5-а]пиримидиновые соединения, содержащие фенильную группу в положении 3. Утверждается, что указанные соединения являются ингибиторами Pim-киназы.

В опубликованной заявке на патент США №2006/0094699 описаны пиразоло[1,5-а]

пиримидиновые соединения, содержащие -C(=O)NH-фенильную, -C(=O)(4-метилпиперидинильную) или -C(=O)NMe(CH₂-триметилпиразолильную) группу в положении 3, для применения в комбинированной терапии совместно с агонистом глюкокортикоидного рецептора.

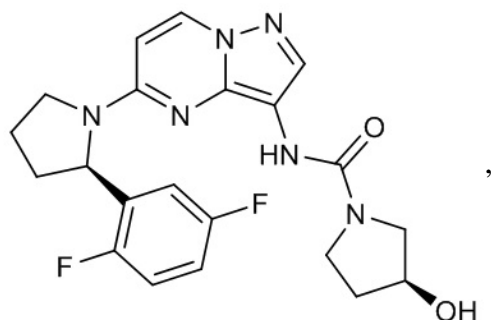
В публикациях WO 2010/033941, WO 2010/048314, WO 2011/006074 и WO 2011/146336 описаны соединения, которые ингибируют протеинтирозинкиназу семейства Trk и подходят для лечения боли, рака, воспаления, нейродегенеративных заболеваний и определенных инфекционных заболеваний.

В WO 2010/048314 в примере 14А описана гидросульфатная соль (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида. В WO 2010/048314 не описана конкретная форма указанной гидросульфатной соли, полученной согласно способу, предложенному в примере 14А указанного документа. В частности, в WO 2010/048314 не описана кристаллическая форма (I-HS), такая как описано ниже.

Содержание всех документов, включая научные статьи, патентные публикации и заявки и т.д., цитируемых в настоящем описании, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем описании предложены способы лечения детских раковых заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида, имеющего формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинаций.

В некоторых вариантах реализации указанный субъект представляет собой младенца, ребенка или подростка. Например, указанный субъект представляет собой младенца.

В некоторых вариантах реализации детское раковое заболевание представляет собой мезенхимальный рак. Например, мезенхимальный рак может быть выбран из группы, состоящей из: детской нефромы, врожденной фибросаркомы (CFS), детской высокозлокачественной глиомы (HGG), мезенхимальных раковых заболеваний (инфантильной фибросаркомы (IF), врожденной мезобластической нефромы, врожденной инфантильной фибросаркомы (CIFs); пилоцитарной астроцитомы, опухолей мозга, детского острого лейкоза, Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, клеточной врожденной мезобластической нефромы (CMN); инфантильной фибросаркомы, детской высокозлокачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева моста (DIPG), внестволовых HGG (NBS-HGG), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), неходжкинской лимфомы (NHL), детской папиллярной карциномы щитовидной железы, саркомы мягких тканей, шпизоидной

меланомы, детской гемангиоперицитарной саркомы, веретенноклеточной саркомы, NOS с мио/гемангиоперицитарным типом роста, рака легкого, распространенных детских солидных опухолей, нейроэктодермальных опухолей, детского колоректального рака, нейробластомы надпочечника и опухолей центральной нервной системы.

5 В некоторых вариантах реализации детское раковое заболевание представляет собой фибросаркому, такую как инфантильная фибросаркома.

В некоторых вариантах реализации детское раковое заболевание представляет собой глиому. Например, детское раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из: детской высокозлокачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева
10 моста (DIPG) и внестволовых HGG (NBS-HGG).

В некоторых вариантах реализации детское раковое заболевание представляет собой экстракраниальную солидную опухоль. Например, детское раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из: нейробластомы, нефробластомы (например, опухоли Вильмса), рабдомиосаркомы и гепатобластомы.

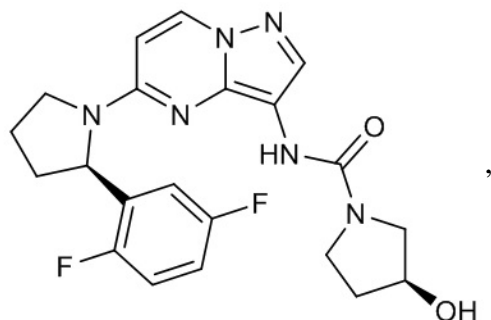
15 В некоторых вариантах реализации рак опосредован TrkA. В некоторых вариантах реализации рак опосредован TrkB. В некоторых вариантах реализации рак опосредован TrkC. В некоторых вариантах реализации рак опосредован TrkA, TrkB, TrkC или их комбинациями.

В некоторых вариантах реализации хирургическое удаление оказалось неэффективным
20 для подавления прогрессирования фибросаркомы у субъекта. В некоторых вариантах реализации химиотерапия оказалась неэффективной для подавления прогрессирования опухоли у субъекта. В некоторых из указанных вариантов реализации химиотерапия включает введение по меньшей мере одного из винкристина, актиномицина-D, циклофосфамида, ифосфамида, этопозиды или доксорубина. Например, химиотерапия,
25 включающая введение винкристина, актиномицина-D и циклофосфамида, оказалась неэффективной для подавления прогрессирования опухоли у субъекта. В некоторых вариантах реализации химиотерапия, включающая введение ифосфамида и доксорубина, оказалась неэффективной для подавления прогрессирования опухоли у субъекта.

30 В некоторых вариантах реализации субъект имеет положительный по гибриду ETV6-NTRK3 рак.

В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем описании, дополнительно включают проведение морфологической диагностики, молекулярного исследования или обеих указанных процедур перед введением соединения формулы (I),
35 его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

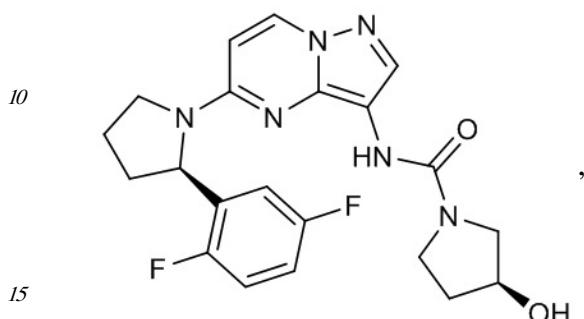
Также в настоящем описании предложен способ лечения инфантильной фибросаркомы, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пирразоло
[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксамида, имеющего формулу
40 (I):



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

Кроме того, в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, у которого диагностировано или выявлено детское раковое заболевание, связанное с Trk, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющего формулу (I):



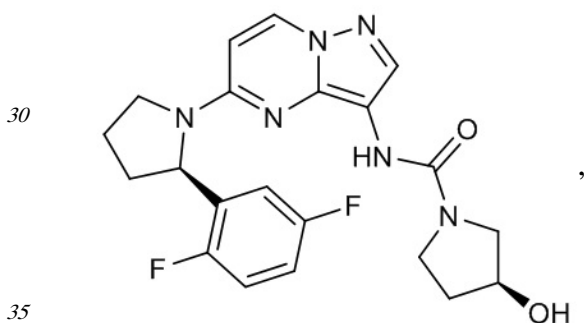
(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения детского ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) определение того, связано ли указанное раковое заболевание с одним или более из сверхэкспрессии, активации, амплификации и мутации киназы Trk; и

(b) если определено, что указанное раковое заболевание связано с одним или более из сверхэкспрессии, активации, амплификации и мутации киназы Trk, введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющего формулу (I):



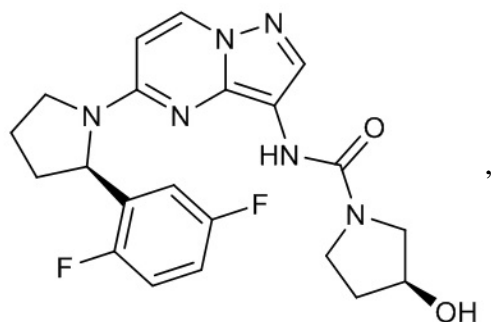
(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения детского ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(а) выявление того, что раковое заболевание связано с одним или более из сверхэкспрессии, активации, амплификации и мутации киназы Trk; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющего формулу (I):



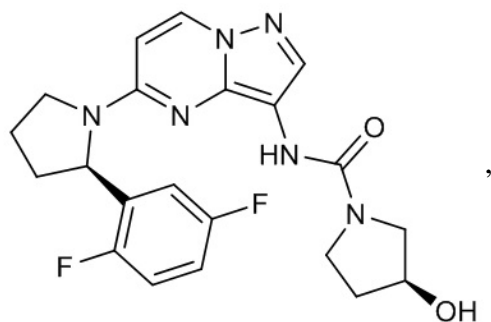
(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

Кроме того, в настоящем описании предложены способы лечения детского ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

(а) определение того, опосредован ли рак киназой Trk; и

(b) если определено, что рак опосредован киназой Trk, то введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксамида, имеющего формулу (I):



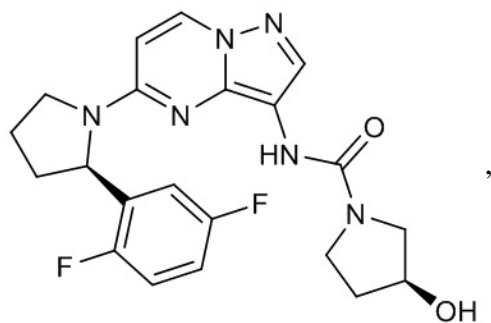
(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

Кроме того, в настоящем описании предложены способы лечения детского ракового заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающие:

(а) выявление того, что рак опосредован киназой Trk; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксамида, имеющего формулу (I):



(I)

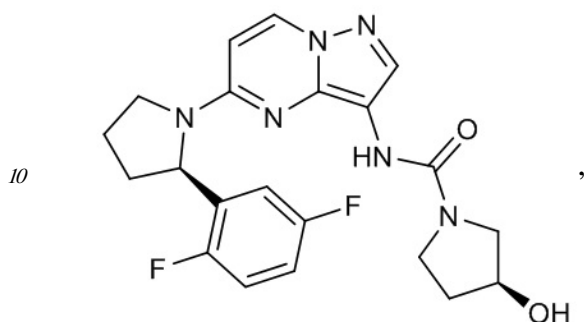
его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

Также в настоящем описании предложены способы лечения субъекта детского возраста, включающие:

(а) проведение исследования образца, полученного у субъекта, для определения возможного нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или уровня;

и

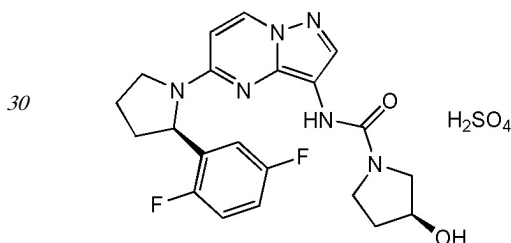
(b) введение субъекту, у которого обнаружено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии, активности или уровня, терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамида, имеющего формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или уровня вызвано транслокацией хромосомы, которая приводит к трансляции гибридного белка Trk. Например, гибридный белок Trk может представлять собой NTRK3-ETV6. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности представляет собой одну или более точечных мутаций в гене.

В некоторых вариантах реализации, предложенных в настоящем описании, соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Например, соединение формулы (I) может представлять собой гидросульфатную соль. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) получают в виде кристаллической формы. Например, кристаллическая форма может иметь формулу (I-HS):



I-HS

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация представлено в виде жидкого состава.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация содержится в жидком составе в количестве от примерно 0,5 масс.% до примерно 7 масс.%. Например, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 1,5 масс.% до примерно 2,5 масс.%.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации в жидком составе составляет имеет концентрацию от примерно 5 мг/мл до примерно 50 мг/мл. Например, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может иметь концентрацию от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл в жидком составе. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация имеет концентрацию примерно 20 мг/мл в жидком

составе.

Агент, увеличивающий растворимость, может быть выбран из группы, состоящей из циклодекстрина, гликоля, глицерина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, включает циклодекстрин. Например, агент, увеличивающий растворимость, может быть выбран из группы, состоящей из производного β -циклодекстрина, γ -циклодекстрина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, включает гидроксиалкил- γ -циклодекстрин. Агент, увеличивающий растворимость, может включать β -циклодекстрин, выбранный из группы, состоящей из гидроксиалкил- β -циклодекстрина, простого сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина и их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, включает гидроксипропил- β -циклодекстрин.

В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, содержится в жидком составе в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%. Например, агент, увеличивающий растворимость, может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 13 масс.% до примерно 17 масс.%.

Жидкий состав может дополнительно включать буфер. В некоторых вариантах реализации буфер включает по меньшей мере одно из цитратного буфера, лактатного буфера, фосфатного буфера, малеатного буфера, тартратного буфера, сукцинатного буфера или ацетатного буфера. В некоторых вариантах реализации буфер включает по меньшей мере одно из лактата лития, лактата натрия, лактата калия, лактата кальция, фосфата лития, фосфата натрия, фосфата калия, фосфата кальция, малеата лития, малеата натрия, малеата калия, малеата кальция, тартрата лития, тартрата натрия, тартрата калия, тартрата кальция, сукцината лития, сукцината натрия, сукцината калия, сукцината кальция, ацетата лития, ацетата натрия, ацетата калия или ацетата кальция. Буфер может представлять собой цитратный буфер. Цитратный буфер может включать по меньшей мере одно из моногидрата цитрата лития, моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата лития, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата лития, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата лития, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата лития, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата лития, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата лития, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия или гептагидрата цитрата кальция. В некоторых вариантах реализации буфер включает по меньшей мере одно из моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия или гептагидрата цитрата кальция.

В некоторых вариантах реализации буфер включает дигидрат цитрата натрия.

Буфер может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%.

В некоторых вариантах реализации состав имеет рН от примерно 2 до примерно 7. Например, состав может иметь рН от примерно 3 до примерно 4. В некоторых вариантах реализации состав имеет рН примерно 3,5.

В некоторых вариантах реализации рН жидкого состава регулируют. В некоторых из указанных вариантов реализации состав включает основание. Например, основание может включать одно или более из цитрата, лактата, фосфата, малеата, тартрата, сукцината, ацетата, карбоната и гидроксида. В некоторых вариантах реализации состав включает по меньшей мере одно из лактата лития, лактата натрия, лактата калия, лактата кальция, фосфата лития, фосфата натрия, фосфата калия, фосфата кальция, малеата лития, малеата натрия, малеата калия, малеата кальция, тартрата лития, тартрата натрия, тартрата калия, тартрата кальция, сукцината лития, сукцината натрия, сукцината калия, сукцината кальция, ацетата лития, ацетата натрия, ацетата калия, ацетата кальция, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната кальция, бикарбоната натрия, бикарбоната калия, бикарбоната кальция, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида кальция или их комбинаций. В некоторых вариантах реализации основание включает цитрат. Цитрат может включать по меньшей мере одно из моногидрата цитрата лития, моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата лития, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата лития, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата лития, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата лития, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата лития, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата лития, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия или гептагидрата цитрата кальция. В некоторых вариантах реализации жидкий состав включает по меньшей мере одно из моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия или гептагидрата цитрата кальция.

В некоторых вариантах реализации основание включает дигидрат цитрата натрия.

В некоторых вариантах реализации состав включает от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.% основания, такого как цитрат (например, дигидрат цитрата натрия).

Жидкий состав может дополнительно включать подсластитель. В некоторых вариантах реализации подсластитель включает сахар. Сахар может включать сахарозу.

В некоторых вариантах реализации подсластитель включает интенсивный подсластитель. Интенсивный подсластитель может включать сукралозу.

В некоторых вариантах реализации подсластитель содержится в жидком составе в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%. Например, подсластитель может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 45 масс.% до примерно 55 масс.%.

Жидкий состав может дополнительно включать агент, маскирующий горечь. В некоторых вариантах реализации агент, маскирующий горечь, содержится в жидком составе в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. Например, агент,

маскирующий горечь, может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%.

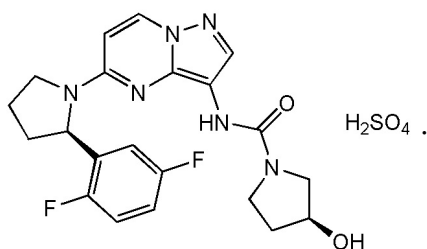
Жидкий состав может дополнительно включать вкусоароматическую добавку.

Вкусоароматическая добавка может включать по меньшей мере одну натуральную вкусоароматическую добавку, натуральную плодовую вкусоароматическую добавку, искусственную вкусоароматическую добавку, искусственную плодовую вкусоароматическую добавку или усилитель вкусоароматических свойств. В некоторых вариантах реализации вкусоароматическая добавка содержится в жидком составе в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. Например, вкусоароматическая добавка может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 0,1 масс.%.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав дополнительно включает краситель.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав получают из фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I). Например, жидкий состав может быть получен из гидросульфатной соли соединения формулы (I).

Жидкий состав, такой как предложено в настоящем описании, может быть получен из фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I), такой как гидросульфатная соль. В некоторых вариантах реализации жидкий состав получают из кристаллической формы соединения формулы (I). Например, кристаллическая форма может иметь формулу (I-HS):



I-HS

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма характеризуется пиками дифракции XRPD (в градусах 2θ) при $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $24,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма характеризуется пиками дифракции XRPD (в градусах 2θ) при $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $24,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма характеризуется пиками дифракции XRPD (в градусах 2θ) при $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $24,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма характеризуется пиками дифракции XRPD (в градусах 2θ) при $10,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,7\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$ и $38,5\pm 0,2$.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость; и

буфер;

при этом:

указанный состав имеет pH от примерно 2,5 до примерно 5,5; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4.

В некоторых вариантах реализации буфер содержит дигидрат цитрата натрия.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость; и

основание;

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4.

В некоторых вариантах реализации основание содержит дигидрат цитрата натрия.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы

(I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость;

буфер;

подсластитель;

агент, маскирующий горечь; и

вкусоароматическую добавку,

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4; и

концентрация соединения формулы (I) в жидком составе составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах реализации буфер содержит дигидрат цитрата натрия. В некоторых вариантах реализации подсластитель содержит сахарозу.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость;

основание;

подсластитель;

агент, маскирующий горечь; и

вкусоароматическую добавку,

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах реализации основание содержит дигидрат цитрата натрия. В некоторых вариантах реализации подсластитель содержит сахарозу.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%;

буфер в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%;

основание в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

при этом:

5 указанный состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

10 агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%;

буфер в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

подсластитель в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

15 вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%,

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5; и

20 концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%;

основание в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

подсластитель в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

30 вкусоароматическую добавку, в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%,

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5; и

35 концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%;

40 буфер, содержащий дигидрат цитрата натрия, в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

подсластитель, содержащий сахарозу, в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

агент, маскирующий горечь в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

45 вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%,

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4; и
 концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет имеет
 концентрацию от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы
 5 (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до
 примерно 35 масс.%;

основание, содержащее дигидрат цитрата натрия, в количестве от примерно 0,1
 масс.% до примерно 5 масс.%;

10 подсластитель, содержащий сахарозу, в количестве от примерно 30 масс.% до
 примерно 70 масс.%;

агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5
 масс.%; и

вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2
 15 масс.%,

при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от
 примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

20 В некоторых вариантах реализации жидкий состав содержит соединение формулы
 (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

циклодекстрин в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%;

дигидрат цитрата натрия в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

подсластитель, содержащий сахарозу или высокоинтенсивный подсластитель, в
 25 количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5
 масс.%; и

вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2
 масс.%,

30 при этом:

указанный состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4; и

концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от
 примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав представляет собой пероральный
 35 жидкий состав.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически
 приемлемую соль или их комбинацию вводят с 28-дневными циклами. В некоторых
 вариантах реализации соединение вводят в дозировке, которая по расчетам обеспечивает
 такое же воздействие, что и у взрослого, который принимает соединение формулы (I),
 40 его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию в дозе 100 мг два раза в
 день.

Отличительные признаки и преимущества, описанные в данном кратком описании
 и последующем подробном описании, не являются исчерпывающими. Многие
 дополнительные отличительные признаки и преимущества будут понятны специалисту
 45 в данной области техники после изучения чертежей, описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 проиллюстрирована дифрактограмма рентгеновской порошковой
 дифракции (XRPD) кристаллической формы (I-HS), полученной согласно примеру 2.

На ФИГ. 2 проиллюстрированы профили, полученные в синхронном термогравиметрическом/дифференциальном термическом анализаторе (ТГ/ДТА), кристаллической формы (I-HS), полученной согласно примеру 2.

На ФИГ. 3 проиллюстрирован профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы (I-HS), полученной согласно примеру 2.

На ФИГ. 4А и 4В проиллюстрированы изображения поляризационной световой микроскопии (PLM) кристаллической формы (I-HS), полученной согласно примеру 2, в (А) неполяризованном и (В) поляризованном свете.

На ФИГ. 5 проиллюстрирован профиль изотермы динамической сорбции паров (ДСП) кристаллической формы (I-HS), полученной согласно примеру 2.

На ФИГ. 6 проиллюстрирован профиль инфракрасной (ИК) спектроскопии кристаллической формы (I-HS), полученной согласно примеру 2.

На ФИГ. 7 проиллюстрирована дифрактограмма XRPD аморфной формы свободного основания соединения формулы (I).

На ФИГ. 8 проиллюстрирована дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) кристаллической формы (I-HS).

На ФИГ. 9 приведена наглядная схема подготовки состава кристаллической формы (I-HS) в виде раствора для детей.

На ФИГ. 10 приведен набор из шести МР-изображений мозга и шеи пациентки, у которой была диагностирована инфантильная фибросаркома. (А) и (В) представляют собой МР-изображения мозга и шеи, на которых показано сверхконтрастное образование размером 20 мм x 19 мм x 18 мм, которое занимает основание черепа в средней черепной ямке непосредственно перед и позади структуры внутреннего уха, через пять недель после хирургического удаления. (С) и (D) представляют собой МР-изображения мозга и шеи, на которых показано значительное промежуточное уменьшение размера и контрастности образования более чем на 90% по сравнению с исходным уровнем по завершении цикла 1 (день 28), где пациентке вводили гидросульфатную соль (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида BID. (Е) и (F) представляют собой МР-изображения мозга и шеи, полученные по завершении цикла 2, на которых было подтверждено уменьшение размера и показано непрерывное снижение контрастности, что указывает на частичный ответ.

На ФИГ. 11 приведена последовательность типового полипептида дикого типа TrkA (SEQ ID NO: 1).

На ФИГ. 12 приведена последовательность типового полипептида дикого типа TrkA (SEQ ID NO: 2).

На ФИГ. 13 приведена последовательность типового полипептида дикого типа TrkA (SEQ ID NO: 3).

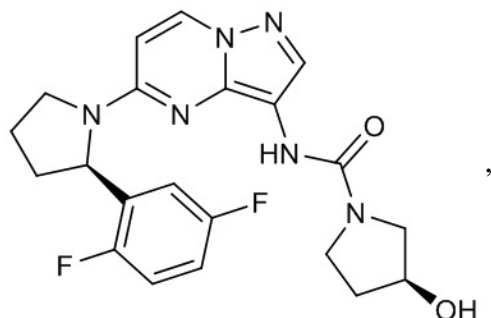
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам лечения детских раковых заболеваний. Способы включают введение (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (формула (I)), его фармацевтически приемлемых солей, например, гидросульфатной соли, кристаллической формы гидросульфатной соли или фармацевтических композиций, включающих соединение формулы (I), например, жидких составов, включающих соединение формулы (I).

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО РАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам лечения детского ракового заболевания

у субъекта, нуждающегося в этом. Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксамида, имеющего формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой пациента детского возраста (т.е. пациента возрастом до 21 года на момент постановки диагноза или проведения лечения). Термин «детский возраст» может быть дополнительно разделен на различные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первых 28 дней жизни); младенцев (возрастом от 29 дней до менее чем двух лет); детей (возрастом от двух лет до менее чем 12 лет); и подростков (возрастом от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но исключая этот день)). См., например, Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем двух лет, от двух лет до менее чем 12 лет или от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, исключая этот день). В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15 лет или от 15 лет до менее чем 22 лет.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает проведение морфологической диагностики перед введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. Способ может дополнительно включать проведение молекулярного исследования перед введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. В некоторых вариантах реализации способ включает проведение морфологической диагностики и молекулярного исследования перед введением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

Некоторые варианты реализации включают применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации для лечения нарушений и заболеваний у субъекта детского возраста, которые можно излечить путем ингибирования TrkA, TrkB и/или TrkC киназ, таких как состояние, опосредованное TrkA, TrkB и/или TrkC, например, одно или более состояний, описанных в настоящей заявке, включая рак, связанный с Trk, например, у младенца, ребенка или подростка. Настоящее

изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения пациента детского возраста, у которого диагностирован рак, связанный с TRK, включающий введение пациенту детского возраста терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации.

Семейство Trk рецепторов нейротрофинов, TrkA, TrkB и TrkC (кодируемых генами NTRK1, NTRK2 и NTRK3, соответственно) и их нейротрофиновые лиганды регулируют рост, дифференцировку и выживание нейронов. Нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, такие как транслокации киназного домена NTRK, мутации участка связывания лиганда TRK, амплификация гена NTRK, сплайс-варианты мРНК Trk и сверхэкспрессия гена NTRK (например, вызванная аутокринной/паракринной сигнальной системой Trk) описаны при разнообразных типах опухолей и могут быть связаны с онкогенезом. Транслокации в NTRK1, NTRK2 и NTRK3, которые приводят к выработке гибридных белков TrkA, TrkB и TrkC с конститутивной активностью, являются онкогенными и распространены при разнообразных типах опухолей.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает сверхэкспрессию гена NTRK1, NTRK2 или NTRK3 дикого типа (например, приводящую к аутокринной активации). В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает сверхэкспрессию, активацию, амплификацию или мутацию в сегменте хромосомы, содержащем ген NTRK1, NTRK2 или NTRK3 или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает одну или более транслокаций или инверсий хромосом, приводящих к слиянию генов NTRK1, NTRK2 или NTRK3, соответственно. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня происходит в результате генетических транслокаций, при которых экспрессируемый белок представляет собой гибридный белок, содержащий остатки белка-партнера, отличного от TrkA, и TrkA, белка-партнера, отличного от TrkB, и TrkB или белка-партнера, отличного от TrkC, и TrkC, и включает, как минимум функциональный киназный домен TrkA, TrkB или TrkC, соответственно.

В некоторых вариантах реализации гибридный белок TrkA представляет собой один из гибридных белков TrkA, показанных в таблице 10. Дополнительные перегруппировки NTRK были обнаружены у пациентов детского возраста с папиллярной карциномой щитовидной железы (Sassolas et al., Thyroid 22:17-26, 2012).

Таблица 10. Типовые гибридные белки Trk и раковые заболевания у субъектов детского возраста

Гибридный белок	Партнер для слияния, отличный от Trk	Детское раковое заболевание	Ссылки
ETV6-NTRK3	Вариантный ген ETS 6, также TEL	Детская нефрома; врожденная фибросаркома (CFS); детская высокозлокачественная глиома (HGG); мезенхимальные раковые заболевания	Bouhana et al., AACR 103 rd Annual Meeting, 2012, Abstract No. 1798; Bourgeois et al., Am. J. Surg. Pathol. 24:937-946, 2000; Wu et al., Nat. Genet. 46:444-450,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

		(инfantильная фибросаркома (IF); врожденная мезобластическая нефрома; врожденная инфантильная фибросаркома (CIFS); пилоцитарная астроцитома; опухоли мозга (глиобластомы); детский острый лейкоз; Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз; клеточная врожденная мезобластическая нефрома (CMN); инфантильная фибросаркома; ALK-отрицательные воспалительные миофибробластные опухоли (IMT); карцинома молочной железы (например, аналогичная секреторная карцинома молочной железы, секреторная карцинома груди)	2014; Tognon et al., Cancer Cell 2:367-376, 2002; Euhus et al., Cancer Cell 2:347-348, 2002; Sheng et al., Am. J. Clin. Pathol. 115: 348-355, 2001; Jones et al., Nat. Genet. 45:927-932, 2013; Carvalho et al., Neuro-Oncology 17: iii1-iii40, 2015, Abstract No. HG-09. Shah et al., Pediatr. Blood Cancer 59: 179-181, 2012; Eguchi et al., Med. Pediatr. Oncol. 37: 417, 2001; Prasad et al., Cancer 122:1097-1017, 2016. Roberts et al., N. Engl. J. Med. 371: 1005-1015, 2014. Allassiri et al., Am J Surg Pathol., 2016 Aug;40(8):1051-61, 2016. Nagasubramanian et al., Pediatr Blood Cancer., Aug;63(8):1468-70, 2016. Hycza et al., Vol. 469, Supp. Supplement 1, pp. S17. Abstract Number: OFP-1997-7; 31st International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, Cologne, Germany. 25-29 September 2016.
	RET/NTRK1	RET	Папиллярные карциномы щитовидной железы
	TPM3-NTRK1	TPM3-актин-связывающий белок	Детская высокозлокачественная глиома (HGG), диффузные первичные глиомы варолиева моста (DIPG) и вневольные HGG (NBS-HGG); анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) и неходжкинская лимфома (NHL); пилоцитарная астроцитома; детская папиллярная карцинома щитовидной железы, саркома мягких тканей; шпидионная меланома
	BTBD1-NTRK3	Белок, взаимодействующий с топоизомеразой I	Детская высокозлокачественная глиома (HGG), диффузные первичные глиомы варолиева моста (DIPG) и вневольные HGG (NBS-HGG)
	VCL-NTRK2	Актив-связывающий белок винкулин	Детская высокозлокачественная глиома (HGG), диффузные первичные глиомы варолиева моста (DIPG) и вневольные HGG (NBS-HGG)
	AGBL4-NTRK2	АТФ/ГТФ-связывающий белок	Детская высокозлокачественная глиома (HGG), диффузные первичные глиомы варолиева моста (DIPG) и вневольные HGG (NBS-HGG)
	LMNA-NTRK1	Ламин A/C	Врожденная инфантильная фибросаркома (CIFS); саркома мягких тканей; детская гемангиоперицитарная саркома; веретеноклеточная саркома, NOS с мио/гемангиоперицитарным типом роста
	TFG-NTRK1	"Trk-гибридный ген"	Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) и неходжкинская лимфома (NHL)
	QKI-NTRK2	Белок, содержащий домен КН, связывающий РНК	Пилоцитарная астроцитома
	NACC2-NTRK2	Член семейства NACC 2	Пилоцитарная астроцитома
	TPR-NTRK1	TPR	Детская папиллярная карцинома щитовидной железы

	RABGAP1L-NTRK1	RABGAP1L		Заявка на патент США №2016/0009785
	MPRIIP-NTRK1	MPRIIP	Например, рак легкого	Заявка на патент США №2016/0009785; заявка на патент США №2015/0073036
5	SQSTM1-NTRK1	SQSTM1	Саркома мягких тканей	Doebele et al., Cancer Discov. 5:1049-1057, 2015
10	EML4-NTRK3	EML4	Распространенные детские солидные опухоли; детская фибросаркома	Harris et al., JAMA Oncol. Epub. Jan. 28, 2016. Sims et al., Journal of Immunotherapy of Cancer, Vol. 4, Supp. Supplement 1; Abstract Number: P280; 31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC 2016. National Harbor, MD; 9-13 November 2016.
15	AFAP1-NTRK2	Белок 1, ассоциированный с актиновым филаментом	Пилоцитарная астроцитома с анаплазией	Lin et al., Neuro-Oncol. Vol. 18, Supp. Supplement 3, pp. iii58, Abstract Number: HG-48; 17 th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, ISPN0 2016. Liverpool, UK, 12 Jun 2016- 15 Jun 2016.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает одну или более делеций, вставок или точечных мутаций белка Trk. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает делецию одного или более остатков белка TrkA, которая обеспечивает конститутивную активность киназного домена Trk. В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает по меньшей мере одну точечную мутацию гена NTRK1, которая приводит к выработке белка TrkA, имеющего одну или более аминокислотных замен по сравнению с белком TrkA дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные в таблицах 11 и 12). Типовой полипептид TrkA дикого типа имеет SEQ ID NO: 1, типовой полипептид TrkB дикого типа имеет SEQ ID NO: 2, и типовой полипептид TrkC имеет SEQ ID NO: 3.

Таблица 11. Точечные мутации, активирующие TrkA

Мутация		Детское раковое заболевание	Ссылка
C6773T, C7232T, C7301T	TrkA	нейробластома	Scaruffi et al., Int. J. Oncol. 14:935-938, 1999

Таблица 12. Точечные мутации, активирующие TrkA^A

Точечная мутация	Обоснование	Типовая изоформа, в которой присутствует мутация (если известно)
R33W ^B		NP_001007793.1 ^F
A336E	Расположена рядом с участком связывания NGF	Стандартная последовательность TrkA
A337T	Расположена рядом с участком связывания NGF	Стандартная последовательность TrkA
R324Q или R324W	Расположена рядом с участком связывания NGF	Неизвестно
V420M	Расположена рядом с мембраной	Стандартная последовательность TrkA
R444Q или R444W	Расположена рядом с мембраной	Стандартная последовательность TrkA
G517R или G517V	Р-петля	Стандартная последовательность TrkA
K538A	Активация	Стандартная последовательность TrkA
V573M ^E		Стандартная последовательность TrkA
F589L ^E		Стандартная последовательность TrkA
G595R или G667C ^D	Каталитический домен	Стандартная последовательность TrkA
F598L ^E		Неизвестно
R649W или R649L	Аргинин может стабилизировать аутоингибируемую конформацию	Стандартная последовательность TrkA
R682S	Активационная петля	Стандартная последовательность TrkA

V683G	Активационная петля	Стандартная последовательность TrkA
R702C	При контакте может образовываться зеркальный димер, связанный дисульфидным линкером	Стандартная последовательность TrkA
Q627X ^C , Q597X ^C , Q633X ^C		NP_001012331.1 ^G , NP_001007793.1 ^F и стандартная последовательность TrkA, соответственно

^A Стандартная последовательность TrkA UniProtKB/Swiss-Prot: P04629.4, можно найти по ссылке: [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (SEQ ID NO. 1)

^B Zhang et al., Blood 124(21):1682, 2014. Мутация обнаружена при Т-клеточное пролимфоцитарном лейкозе.

^C Park et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 112(40):12492-12497, 2015. Мутация обнаружена при колоректальном раке.

^D Russo et al., Cancer Discov. Jan;6(1):36-44, 2016.

^E Заявка PCT WO2016196141A1.

^F [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/56118210?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=3&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/56118210?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=3&RID=0).

^G www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/59889558.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает изменение мРНК TrkA в результате сплайсинга, которое приводит к экспрессии белка, представляющего собой альтернативный сплайсированный вариант TrkA, имеющий делецию по меньшей мере одного остатка (по сравнению с белком TrkA дикого типа), обеспечивающую конститутивную активность киназного домена TrkA. В некоторых вариантах реализации альтернативная сплайсированная форма TrkA, обладающая конститутивной активностью, имеет делеции экзонов 8, 9 и 11, что приводит к экспрессии белка, в котором отсутствуют остатки 192-284 и 393-398 по сравнению с изоформой 2 TrkA, имеет делецию экзона 10 TrkA или имеет делецию в гене NTRK1, который кодирует белок TrkA с делецией 75-й аминокислоты в трансмембранном домене (Reuther et al., Mol. Cell Biol. 20:8655-8666, 2000).

Раковые заболевания, при которых выявлено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, (см. ссылки, указанные в настоящей заявке, и также сайты www.cancer.gov и www.ncsp.org) включают:

(А) Раковые заболевания, при которых нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает одну или более транслокаций или инверсий хромосомы, которые обеспечивают гибридные белки TrkA, например, включая:

Рак	Стандарт здравоохранения
Немелкоклеточный рак легкого ²	лучевая терапия (например, терапия радиоактивным йодом, дистанционная лучевая терапия или терапия радиом-223), химиотерапевтические средства в качестве отдельных агентов (например, афатиниба дималеат, бевацизумаб, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, кризотиниб, эрлотиниб, gefitinib, гемцитабин, метотрексат, паклитаксел или пеметрексед) или их комбинации (например, карбоплатин-паклитаксел, гемцитабин-паклитаксел или химиолучевая терапия)
Папиллярная карцинома щитовидной железы ¹⁴	Лучевая терапия (например, терапия радиоактивным йодом или дистанционная лучевая терапия) и химиотерапевтические средства (например, сорафениб, сунитиниб или пазопаниб)
Мультиформная глиобластома ¹⁵	Химиотерапевтические средства (например, бевацизумаб, эверолимус, ломустин или темозоломид)
Колоректальная карцинома ¹⁶	Химиотерапевтические средства в качестве отдельных агентов (например, афлиберцепт, бевацизумаб, капецитабин, цетуксимаб, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, панитумумаб или регорафениб) или из комбинации (например, фолфофокс, фолфири, капокс,

	фолфири-бевацизумаб, фолфири-цетуксимаб или кселокс)
Меланома ¹²	Химиотерапевтические средства (например, алдеслейкин, дабрафениб, дакарбазин, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, ПЭГ-интерферон альфа-2b, траметиниб или вемурафениб)

(В) Раковые заболевания, при которых нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает одну или более делеций, вставок или мутаций в белке TrkA, например, включая

Рак	Стандарт здравоохранения
Острый миелоидный лейкоз ^{17, 18}	Химиотерапевтические средства в качестве отдельных агентов (например, триоксид мышьяка, циклофосфамид, цитарабин, даунорубин, доксорубин или винкристин) или их комбинации (например, ADE)
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома ¹⁹	Лучевая терапия (например, терапия радиоактивным йодом, дистанционная лучевая терапия или терапия радиом-223) и/или химиотерапевтические средства (например, цисплатин, карбоплатин или этопозид)
Нейробластома ²⁰	Химиотерапевтические средства (например, циклофосфамид, доксорубин или винкристин)

(С) Раковые заболевания, при которых нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает сверхэкспрессию TrkA дикого типа (аутокринная активация), например, включая:

Рак	Стандарт здравоохранения
Карцинома простаты ^{21, 22}	Лучевая терапия (например, терапия радиом-223) или химиотерапевтические средства (например, абиратерон, кабацитаксел, дегареликс, деносумаб, доцетаксел, энзалутамид, леупролид, преднизон или сипулейсел-Т)
Нейробластома ²³	Химиотерапевтические средства (например, циклофосфамид, доксорубин или винкристин)
Карцинома поджелудочной железы ²⁴	Химиотерапевтические средства в качестве отдельных агентов (например, эрлотиниб, фторурацил, гемцитабин или митомицин С) или их комбинации (например, гемцитабин-оксалиплатин)
Меланома ²⁵	Химиотерапевтические средства (например, алдеслейкин, дабрафениб, дакарбазин, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, ПЭГ-интерферон альфа-2b, траметиниб или вемурафениб)
Плоскоклеточная карцинома головы и шеи ²⁶	Лучевая терапия и/или химиотерапевтические средства (например, блеомицин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил или метотрексат)
Карцинома желудка ²⁷	Химиотерапевтические средства (например, доцетаксел, доксорубин, фторурацил, митомицин С или трастузумаб)

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, которая приводит к выработке белка TrkB, который имеет одну или более аминокислотных замен по сравнению с белком TrkB дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные в таблице 13).

Таблица 13. Точечные мутации, активирующие TrkB^A

Точечная мутация	Обоснование	Типовая изоформа, в которой присутствует мутация (если известно)
A13T ^C		Стандартная последовательность TrkB
E142K ^C		Стандартная последовательность TrkB
R136H ^C		Стандартная последовательность TrkB
V619M ^B		Неизвестно
F633L ^B		NP_006171.2 ^D (соответствует положению 617 в стандартной последовательности TrkB)
G639R ^B		NP_006171.2 ^D (соответствует положению 623 в стандартной последовательности TrkB)
G709C или G709A или G709S ^B		NP_006171.2 ^D (соответствует положению 693 в стандартной последовательности TrkB)

^A Стандартная последовательность TrkB UniProtKB/Swiss-Prot: Q16620.1, можно найти по адресу: [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (SEQ ID NO. 2)

^B Заявка PCT WO2016196141A1.

^C Bonanno et al., Journal of Thoracic Oncology, Vol. 11, No. 4, Suppl. Suppl. 1, pp S67. Abstract Number: 28P; 6th European Lung Cancer Conference, ELCC 2016, Geneva, Switzerland.

^D www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_006171.2.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, которая приводит к выработке белка TrkC, который имеет одну или более аминокислотных замен по сравнению с белком TrkC дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные в таблице 14).

Таблица 14. Точечные мутации, активирующие TrkC^A

Точечная мутация	Обоснование	Типовая изоформа, в которой присутствует мутация (если известно)
V603M ^C		NP_001007157.1 ^D
F617L ^C		Стандартная последовательность TrkC
G623R ^{B,C}	Стерические затруднения	Стандартная последовательность TrkC
G696C или G696A или G696S ^C		Стандартная последовательность TrkC

^A Стандартная последовательность TrkC UniProtKB/Swiss-Prot: Q16288.2, можно найти по адресу: [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (SEQ ID NO. 3).

^B Drilon et al., Ann Oncol. 2016 May;27(5):920-6. doi: 10.1093/annonc/mdw042. Epub 2016 Feb 15.

^C Заявка PCT WO2016196141A1.

^D www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001007157.

В некоторых вариантах реализации при раке, ассоциированном с TRK, выявлены одна или более мутаций устойчивости к ингибитору TRK (которые приводят к увеличению устойчивости к ингибитору TRK). Неограничивающие примеры мутаций устойчивости к ингибитору TRK перечислены в таблицах 15-17.

Таблица 15. Типовые мутации устойчивости TrkA

Аминокислота в положении 517 (например, G517R)
Аминокислота в положении 542 (например, A542V)
Аминокислота в положении 568 (например, Q568х)
Аминокислота в положении 573 (например, V573M)
Аминокислота в положении 589 (например, F589L, F589C)
Аминокислота в положении 595 (например, G595S, G595R ¹)
Аминокислота в положении 599 (например, D596V)
Аминокислота в положении 600 (например, F600L)
Аминокислота в положении 602 (например, R602х)
Аминокислота в положении 646 (например, F646V)
Аминокислота в положении 656 (например, C656Y, C656F)
Аминокислота в положении 657 (например, L657V)
Аминокислота в положении 667 (например, G667C ¹ , G667S)
Аминокислота в положении 676 (например, Y676S)

¹ Russo et al., Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer, Cancer Discov. Jan;6(1):36-44, 2016.

Таблица 16. Типовые мутации устойчивости TrkB

5	Аминокислота в положении 545 (например, G545R)
	Аминокислота в положении 570 (например, A570V)
	Аминокислота в положении 596 (например, Q596E, Q596P)
	Аминокислота в положении 601 (например, V601G)
	Аминокислота в положении 617 (например, F617L, F617C, F617I)
10	Аминокислота в положении 623 (например, G623S, G623R)
	Аминокислота в положении 624 (например, D624V)
	Аминокислота в положении 628 (например, F628x)
	Аминокислота в положении 630 (например, R630K)
	Аминокислота в положении 672 (например, F672x)
	Аминокислота в положении 682 (например, C682Y, C682F)
	Аминокислота в положении 683 (например, L683V)
	Аминокислота в положении 693 (например, G693S)
	Аминокислота в положении 702 (например, Y702x)

15 Таблица 17. Типовые мутации устойчивости TrkC

20	Аминокислота в положении 545 (например, G545R)
	Аминокислота в положении 570 (например, A570V)
	Аминокислота в положении 596 (например, Q596x)
	Аминокислота в положении 601 (например, V601)
	Аминокислота в положении 617 (например, F617x, F617L)
25	Аминокислота в положении 623 (например, G623R ¹)
	Аминокислота в положении 624 (например, D624V)
	Аминокислота в положении 628 (например, F628x)
	Аминокислота в положении 630 (например, R630x)
	Аминокислота в положении 675 (например, F675x)
	Аминокислота в положении 685 (например, C685Y, C684F)
	Аминокислота в положении 686 (например, L686V)
	Аминокислота в положении 696 (например, G696x, G696A)
	Аминокислота в положении 705 (например, Y705x)

¹ Drilon et al., What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC), Ann Oncol. 2016 May;27(5):920-6. doi: 10.1093/annonc/mdw042. Epub 2016 Feb 15.

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает изменение мРНК TrkA в результате сплайсинга, которое приводит к экспрессии белка, представляющего собой альтернативный сплайсированный вариант TrkA, имеющий делецию по меньшей мере одного остатка (по сравнению с белком TrkA дикого типа), обеспечивающую конститутивную активность киназного домена TrkA. В некоторых вариантах реализации альтернативная сплайсированная форма TrkA, обладающая конститутивной активностью, представляет собой сплайсированный вариант TrkAIII и, например, связана с нейроэктодермальными опухолями, включая опухоль Вильмса, нейробластому и медуллобластому (см., например, опубликованную заявку на патент США №2015/0218132).

Сверхэкспрессия или повышенная экспрессия гена Trk (например, по сравнению с контрольной нераковой клеткой того же типа) является другим типом нарушения регуляции гена NTRK, которое связано с разнообразными детскими раковыми заболеваниями. Например, сверхэкспрессию рецептора Trk наблюдали при нейроэктодермальных опухолях, включая опухоль Вильмса, нейробластому и

медуллобластому (см., например, опубликованную заявку на патент США №2015/0218132), сверхэкспрессия NTRK2 у субъектов детского возраста в колоректальным раком является показателем неблагоприятного прогноза у субъектов (см., например, Tanaka et al., PloS One 9:E96410, 2014), сверхэкспрессию NTRK2 наблюдали при медуллобластоме и нейробластоме у субъектов детского возраста (см., например, Evans et al., Clin. Cancer Res. 5:3592-3602, 1999; Geiger et al., J. Cancer Res. 65:7033, 2005). Пониженная экспрессия NTRK1 была обнаружена при двусторонней нейробластоме надпочечников IV стадии с множественными метастазами на коже у новорожденного (см., например, Yanai et al., J. Pediatr. Surg. 39:1782-1783, 2004).

В некоторых вариантах реализации рак, связанный с Trk, представляет собой распространенные солидные опухоли и первичные опухоли центральной нервной системы (например, распространенные солидные опухоли и первичные опухоли центральной нервной системы, не восприимчивые к стандартной терапии). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидные опухоли или опухоли центральной нервной системы (например, распространенную солидную опухоль или первичную опухоль центральной нервной системы), которые не восприимчивы к стандартной терапии.

Раковые заболевания, при которых выявлено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (см. ссылки, перечисленные в настоящем описании, и также на сайтах www.cancer.gov и www.nccn.org), включают:

(А) Раковые заболевания, при которых нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает одну или более транслокаций или инверсий хромосом, обеспечивающих гибридные белки Trk;

(В) Раковые заболевания, при которых нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает одну или более делеций, вставок или мутаций в белке Trk;

(С) Раковые заболевания, при которых нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает сверхэкспрессию Trk дикого типа (например, приводящую к аутокринной активации Trk).

В некоторых вариантах реализации нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает транслокацию, которая приводит к экспрессии гибридного белка TrkA, TrkB или TrkC, например, одного из гибридных белков TrkA, TrkB или TrkC, показанных в таблице 10.

В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения пациента детского возраста, у которого диагностирован рак, связанный с Trk, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. Например, рак, связанный с Trk, может быть выбран из группы, состоящей из: детской нефромы, врожденной фибросаркомы (CFS), детской высокозлокачественной глиомы (HGG), мезенхимальных раковых заболеваний (инфантильной фибросаркомы (IF)), врожденной мезобластической нефромы, врожденной инфантильной фибросаркомы (CIFS); пилоцитарной астроцитомы, опухолей мозга (например, глиобластом), детского острого лейкоза, Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, клеточной врожденной мезобластической нефромы (CMN); инфантильной фибросаркомы, детской высокозлокачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева моста (DIPG), внестволовых HGG (NBS-HGG), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), неходжкинской лимфомы (NHL), детской папиллярной карциномы щитовидной железы, секреторного рака груди, саркомы мягких тканей, шпидоидной меланомы,

детской гемангиоперицитарной саркомы, веретеночелюстной саркомы, NOS с мио/гемангиоперицитарным типом роста, распространенных детских солидных опухолей, нейроэктодермальных опухолей (например, опухоли Вильмса, нейробластомы и медуллобластомы), детского колоректального рака, нейробластомы надпочечников и опухолей центральной нервной системы (например, распространенных солидных опухолей и первичных опухолей центральной нервной системы, не восприимчивых к стандартной терапии).

Детское раковое заболевание может представлять собой фибросаркому. Например, детское раковое заболевание может представлять собой инфантильную фибросаркому. В некоторых вариантах реализации указанный субъект представляет собой младенца, а фибросаркома представляет собой инфантильную фибросаркому.

В некоторых вариантах реализации детское раковое заболевание представляет собой миофибробластную/фибробластную опухоль. Детское раковое заболевание может представлять собой солидную опухоль или первичную опухоль ЦНС. Детское раковое заболевание также может представлять собой врожденную мезобластическую нефрому.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация подходит для лечения раковых заболеваний, связанных с Trk, у пациентов детского возраста. Например, соединения, предложенные в настоящем описании, можно применять для лечения инфантильной саркомы, детской глиомы, нейробластомы, врожденной мезобластической нефромы, низкоккачественной глиомы мозга и глиомы варолиева моста.

В некоторых вариантах реализации рак, связанный с Trk, представляет собой глиому. Например, рак, связанный с Trk, выбран из группы, состоящей из: детской высококачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева моста (DIPG), и внестволовых HGG (NBS-HGG).

В некоторых вариантах реализации детское раковое заболевание представляет собой экстракраниальную солидную опухоль. Например, детское раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из: нейробластомы, нефробластомы (например, опухоли Вильмса), рабдомиосаркомы и гепатобластомы.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация подходит для лечения рака, связанного с Trk, в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или способами терапии, которые имеют такой же или отличающийся механизм действия.

В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) выбран(-ы) из группы: терапевтических агентов, направленно действующих на рецепторные тирозинкиназы, включая кабозантиниб, кризотиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, пертузумаб, регорафениб, сунитиниб и трастузумаб.

В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) выбран(-ы) из ингибиторов пути сигнальной трансдукции, включая, например, ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, сорафениб, траметиниб или вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин или темсилолимус) и модуляторы пути апоптоза (например, обатаклакс).

В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) выбран(-ы) из группы: цитотоксических химиотерапевтических средств, включая, например, триоксид мышьяка, блеомицин, кабазитаксел, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубин, доцетаксел, доксорубин, этопозид, фторурацил, гемцитабин, иринотекан, ломустин, метотрексат,

митомицин С, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, темозоломид и винкристин.

В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) выбран(-ы) из группы терапевтических средств, действующих на ангиогенез, включая, например, афлиберцепт и бевацизумаб.

5 В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) выбран(-ы) из группы агентов, действующих на иммунную систему, например, включая алдеслейкин, ипилимумаб, ламбролизумаб, ниволумаб и сипулейцел-Т.

В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) выбран(-ы) из агентов, действующих на нижележащий путь Trk, включая, например,
10 биофармацевтические средства, действующие на NGF, такие как антитела к NGF и универсальные ингибиторы Trk.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или способ терапии представляет собой лучевую терапию, включая, например, терапию радиоактивным йодом, дистанционную лучевую терапию и терапию радием-223.

15 В некоторых вариантах реализации дополнительный(-е) терапевтический(-е) агент (-ы) включает(-ют) любой один из перечисленных выше способов терапии или терапевтических агентов, которые являются стандартами здравоохранения при раковых заболеваниях, где при раке происходит нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня.

20 Способы обнаружения нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включают, например, обнаружение транслокаций гена NTRK, например, при помощи флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) (например, как описано в международных заявках на патент PCT/US2013/061211 и PCT/US2013/057495, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылок).

25 В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения рака (например, рака, связанного с Trk) у пациента детского возраста, включающий введение указанному пациенту соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации в комбинации по меньшей мере с одним
30 дополнительным способом терапии или терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дополнительный способ терапии или терапевтический агент выбран из лучевой терапии (например, терапии радиоактивным йодом, дистанционной лучевой терапии или терапии радием-223), цитотоксических химиотерапевтических средств (например, триоксида мышьяка, блеомицина, кабазитаксела, капецитабина, карбоплатина, цисплатина, циклофосфида, цитарабина,
35 дакарбазина, даунорубицина, доцетаксела, доксорубицина, этопозиды, фторурацила, гемцитабина, иринотекана, ломустина, метотрексата, митомицина С, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, темозоломида или винкристина), терапевтических средств, действующих на тирозинкиназу (например, афатиниба, кабозантиниба, цетуксимаба, кризотиниба, дабрафениба, эрлотиниба, gefitinibi, иматиниба, лапатиниба,
40 нилотиниба, пазопаниба, панитумумаба, пертузумаба, регорафениба, сунитиниба или трастузумаба), модуляторов апоптоза и ингибиторов сигнальной трансдукции (например эверолимуса, перифозина, рапамицина, сорафениба, темсиролимуза, траметиниба или вемурафениба), терапевтических агентов, действующих на иммунную систему (например, алдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба,
45 преднизона или сипулейцела-Т) и терапевтических агентов, действующих на ангиогенез (например, афлиберцепта или бевацизумаба), где количество соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительным способом терапии или терапевтическим агентом является эффективным

для лечения рака.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой отличающийся ингибитор Trk. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство, действующее на рецепторную тирозинкиназу, представляет собой мультикиназный ингибитор (например, терапевтический ингибитор, направленно действующий на TRK), имеющий ингибирующую активность в отношении TRK. В некоторых вариантах реализации терапевтический ингибитор, направленно действующий на TRK, является селективным в отношении киназы TRK. Типовые ингибиторы киназы TRK могут иметь ингибирующую активность (IC_{50}) в отношении киназы TRK менее чем примерно 1000 нМ, менее чем примерно 500 нМ, менее чем примерно 200 нМ, менее чем примерно 100 нМ, менее чем примерно 50 нМ, менее чем примерно 25 нМ, менее чем примерно 10 нМ или менее чем примерно 1 нМ при измерении в исследовании, таком как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации ингибитор киназы TRK может иметь ингибирующую активность (IC_{50}) в отношении киназы TRK менее чем примерно 25 нМ, менее чем примерно 10 нМ, менее чем примерно 5 нМ или менее чем примерно 1 нМ при измерении в исследовании. Например, исследование ингибитора TRK может представлять собой любое исследование из тех, что предложены в патенте США №8933084 (например, в примерах А или В).

Неограничивающие примеры терапевтических агентов, направленно действующих на рецепторные тирозинкиназы (например, Trk), включают афатиниб, кабозантиниб, цетуксимаб, кризотиниб, дабрафениб, энтректиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, пазопаниб, панитумумаб, пертузумаб, сунитиниб, трастузумаб, 1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевину, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, G6 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005 и TSR-011. Дополнительные терапевтические агенты, действующие на Trk, включают те, что описаны в патентах США №8450322; 8513263; 8933084; 8791123; 8946226; 8450322; 8299057; и 8912194; опубликованных заявках на патент США №2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; и 2015/0306086; международных публикациях WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; и WO 2013/074518, содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно найти в патенте США №8637516, международной публикации WO 2012/034091, патенте США №9102671, международной публикации WO 2012/116217, опубликованной заявке на патент США №2010/0297115, международной публикации WO 2009/053442, патенте США №8642035, международной публикации WO 2009092049, патенте США №8691221, международной публикации WO2006131952, содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок. Типовые ингибиторы Trk включают GNF-4256, описанный в Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015; и GNF-5837 (N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметил)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]мочевина), описанный в ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте

посредством ссылки.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают те, что описаны в опубликованной заявке на патент США №2010/0152219, патенте США №8114989 и международной публикации WO 2006/123113, содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок. Типовые ингибиторы Trk включают AZ623, описанный в Cancer 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, описанный в Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015; AZ64, описанный в Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин), описанный в Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009; и AZD7451; содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Ингибиторы Trk могут включать те, что описаны в патентах США №7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016; и 5844092, содержание каждого из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают CEP-751, описанный в Int. J. Cancer 72:672-679, 1997; CT327, описанный в Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015; соединения, описанные в международной публикации WO 2012/034095; соединения, описанные в патенте США №8673347 и международной публикации WO 2007/022999; соединения, описанные в патенте США №8338417; соединения, описанные в международной публикации WO 2016/027754; соединения, описанные в патенте США №9242977; соединения, описанные в опубликованной заявке на патент США №2016/0000783; сунитиниб (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид), описанный в PLoS One 9:e95628, 2014; соединения, описанные в международной публикации WO 2011/133637; соединения, описанные в патенте США №8637256; соединения, описанные в Expert Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014; соединения, описанные в Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009; замещенные (R)-2-фенилпирролидином имидазопиридазины, например, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-[2,4'-бипиридин]-2'-ил)пиперидин-4-ол, описанный в ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 и другие, описанные в PLoS One 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(метоксикарбонил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазоцин-1-он), описанный в Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010; 4-аминопиразолилпиримидины, например, AZ-23 (((S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамин)), описанный в J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008; PNA-739358 (данусертиб), описанный в 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 J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метилиндол-3-ил)метилен]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), описанный в IJAE 115:117, 2010; милциклиб (PNA-848125AC), описанный в J. Carcinog. 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-циано-2-пропентиоамид); алтиратиниб (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамид); кабозантиниб (N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)-циклопропан-1,1-дикарбоксамид); 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]-ассим-индацен-13(6H)-он); доватиниб (гидрат моно-2-гидроксипропаноата 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она); 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(гидрат4-[4-([4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил)амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамид); и VSR-902A; содержание всех документов, указанных выше, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Способность ингибитора Trk действовать в качестве ингибитора TrkA, TrkB и/или Trk C можно определять в исследованиях, описанных в примерах А и В в патенте США №8513263, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации ингибиторы пути сигнальной трансдукции включают ингибиторы пути Ras-Raf-МЕК-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафиниб, сорафениб, траметиниб и вемурафениб), ингибиторы пути PI3K-Akt-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсилолимус) и другие ингибиторы киназ, такие как барицитиниб, бригагиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, милциклиб, кверцетин, регорафениб, руксолитиниб, семаксаниб, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-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).

Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек включают ипилимумаб, тремелиумаб, ниволумаб, пидилизумаб, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224 и пембролизумаб.

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.

Неограничивающие примеры терапевтических средств, действующих на ангиогенез, включают афлиберцепт и бевацизумаб.

В некоторых вариантах реализации агенты, действующие на иммунную систему, выбраны из алдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона и сипулейцела-Т.

Неограничивающие примеры способов лучевой терапии включают терапию радиоактивным йодом, дистанционную лучевую терапию и терапию радиом-223.

Дополнительные ингибиторы киназ включают те, что описаны, например, в патентах США №7514446; 7863289; 8026247; 8501756; 8552002; 8815901; 8912204; 9260437; 9273051; опубликованной заявке на патент США №2015/0018336; 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 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, содержание всех из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством

ССЫЛОК.

Дополнительные примеры ингибиторов киназ включают те, что описаны, например, в WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; и WO 2014/011900, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Другие дополнительные терапевтические агенты включают ингибиторы RET, такие как те, что описаны, например, в патентах США №8299057; 8399442; 8937071; 9006256; и 9035063; опубликованных заявках на патент США №2014/0121239; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; международных публикациях WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; и WO 2005/044835; и J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-4876.

Указанные дополнительные терапевтические агенты можно вводить совместно с одним или более соединениями, предложенными в настоящем описании, в одной или отдельных лекарственных формах при помощи одного или различных способов введения и в соответствии с одним или различными режимами введения согласно стандартной фармацевтической практике, известной специалистам в данной области техники.

Также в настоящем описании предложена (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, рака, связанного с Trk) у пациента детского возраста, нуждающегося в этом, содержащая (a) соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, (b) дополнительный терапевтический агент и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении опухолевого заболевания, где количества соединения или его соли и дополнительного терапевтического агента, взятые вместе, являются эффективными для лечения указанного рака; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая указанную комбинацию; (iii) применение указанной комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака (например, рака, связанного с Trk); и (iv) коммерческая упаковка или продукт, содержащая(-ий) указанную комбинацию в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и способ лечения рака (например, рака, связанного с Trk) у пациента детского возраста, нуждающегося в этом.

Также предложены способы лечения субъекта детского возраста, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с Trk (например, субъекта, у которого рак, связанный с Trk, выявлен или диагностирован с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня у субъекта детского возраста или в образце, взятом у субъекта детского возраста для биопсии) (например, любое из раковых заболеваний, связанных с Trk, описанных в настоящей заявке или известных в данной области техники), включающие введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. Также предложено применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации для лечения рака, связанного с Trk, у субъекта детского возраста, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с Trk (например, у субъекта детского возраста, у которого рак, связанный с Trk, выявлен или диагностирован с использованием

одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня у субъекта детского возраста или в образце, взятом у субъекта детского возраста для биопсии) (например, любое из раковых заболеваний, связанных с Trk, описанных в настоящей заявке или известных в данной области техники). Также предложено применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака, связанного с Trk, у субъекта детского возраста, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с Trk, (например, у субъекта детского возраста, у которого рак, связанный с Trk, выявлен или диагностирован с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня у субъекта детского возраста или в образце, взятом у субъекта детского возраста для биопсии) (например, любое из раковых заболеваний, связанных с Trk, описанных в настоящей заявке или известных в данной области техники).

Также предложены способы лечения субъекта детского возраста (например, субъекта детского возраста, у которого подозревают наличие рака, связанного с Trk, субъекта детского возраста, у которого имеется один или более симптомов рака, связанного с Trk, или субъекта детского возраста, у которого повышен риск развития рака, связанного с Trk), включающие проведение исследования (например, исследования, в котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, анализ FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом Dual Fusion) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора) образца, полученного у субъекта детского возраста для определения возможного наличия у субъекта детского возраста нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации субъекту детского возраста, у которого обнаружено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня. Дополнительные исследования, неограничивающие исследования, которые можно применять в указанных способах, описаны в настоящей заявке. Дополнительные исследования также известны в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации, предложенных в настоящем описании, образец может представлять собой образец ткани, такой как образец раковой ткани, образец для биопсии, образец сыворотки, образец спинномозговой жидкости или образец мочи.

Также предложено применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации для лечения рака, связанного с Trk, у субъекта детского возраста, у которого рак, связанный с Trk, был выявлен или диагностирован на стадии проведения исследования (например, исследования *in vitro*) (например, исследования, в котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, анализ FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом Dual Fusion) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора) образца, полученного у субъекта детского возраста для определения возможного наличия у субъекта детского возраста нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, где нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня является показателем наличия у субъекта детского возраста рака, связанного с Trk. Также

предложено применение кристаллической формы (I-HS) соединения формулы (I) или его соли, такой как гидросульфатная соль (см., например, пример 14А в патенте США №8513263), для получения лекарственного средства для лечения рака, связанного с Trk, у субъекта детского возраста, у которого рак, связанный с Trk, был выявлен или

5 диагностирован на стадии проведения исследования (например, исследования *in vitro*) (например, исследования, в котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, анализ FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом Dual Fusion) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора) образца, полученного у субъекта детского возраста для

10 определения возможного наличия у субъекта детского возраста нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, где нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня является показателем наличия у субъекта детского возраста рака, связанного с Trk. Некоторые варианты реализации любого способа или применения, описанного в настоящей заявке,

15 дополнительно включают внесение в медицинскую карту субъекта детского возраста (например, на машиночитаемом носителе) записи о том, что субъекту детского возраста, у которого при проведении исследования определено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, следует вводить соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию.

20 В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в настоящей заявке, у субъекта детского возраста выявлен или диагностирован рак с нарушением регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых

25 вариантах реализации любого способа или применения, описанного в настоящей заявке, субъект детского возраста с положительной по нарушению регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом исследования или набора) опухолью. В некоторых вариантах реализации любого способа или применения,

30 описанного в настоящей заявке, субъект детского возраста может представлять собой субъекта с положительной по нарушению регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, где положительный статус определен с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора) опухолью. В некоторых вариантах реализации любого

35 способа или применения, описанного в настоящей заявке, субъект детского возраста может представлять собой субъекта, у которого при опухоли происходит нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, где такая форма опухоли определена с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или исследования). В некоторых

40 вариантах реализации любого способа или применения, описанного в настоящей заявке, у субъекта детского возраста подозревают наличие рака, связанного с Trk. В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в настоящей заявке, в медицинской карте субъекта детского возраста имеется запись о том, что субъект детского возраста имеет опухоль с нарушением регуляции гена NTRK, белка Trk или

45 их экспрессии или активности или уровня (и необязательно в медицинской карте указано, что лечение пациента детского возраста следует проводить с использованием любых композиций, предложенных в настоящем описании).

Также предложены способы лечения субъекта детского возраста, включающие

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его
 фармацевтически приемлемой соли или их комбинации субъекту детского возраста, в
 медицинской карте которого есть запись о том, что у субъекта детского возраста имеется
 нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или
 5 уровня. Также предложено применение соединения формулы (I), его фармацевтически
 приемлемой соли или их комбинации для получения лекарственного средства для
 лечения рака, связанного с Trk, у субъекта детского возраста, в медицинской карте
 которого есть запись о том, что у субъекта детского возраста имеется нарушение
 регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня. Также
 10 предложено применение соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой
 соли или их комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака,
 связанного с Trk, у субъекта детского возраста, в медицинской карте которого есть
 запись о том, что у субъекта детского возраста имеется нарушение регуляции гена
 NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня. Некоторые варианты
 15 реализации указанных способов и применений могут дополнительно включать: стадию
 проведения исследования (например, исследования *in vitro*) (например, исследования,
 в котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, анализ
 FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом Dual Fusion) (например, с использованием
 одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора) образца,
 20 полученного у субъекта детского возраста для определения возможного наличия у
 субъекта нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности
 или уровня, и внесение информации в медицинскую карту субъекта детского возраста
 (например, на машиночитаемом носителе) о том, что у субъекта детского возраста
 выявлено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности
 25 или уровня.

Также предложены способы (например, способы *in vitro*) подбора лечения для
 субъекта детского возраста, включающие выбор способа лечения, включающего
 введение терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его
 фармацевтически приемлемой соли или их комбинации субъекту детского возраста, у
 30 которого выявлен или диагностирован рак, связанный с Trk (например, субъекту
 детского возраста, у которого рак, связанный с Trk, выявлен или диагностирован с
 использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA,
 набора для выявления нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии
 или активности или уровня у субъекта детского возраста или в образце, взятом у
 35 субъекта детского возраста для биопсии) (например, любое из раковых заболеваний,
 связанных с Trk, описанных в настоящей заявке или известных в данной области
 техники). Некоторые варианты реализации могут дополнительно включать проведение
 выбранного способа лечения у пациента детского возраста, у которого выявлен или
 диагностирован рак, связанный с Trk. Некоторые варианты реализации могут
 40 дополнительно включать стадию проведения исследования (например, исследования
in vitro) (например, исследования, в котором используют секвенирование нового
 поколения, иммуногистохимию, анализ FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом
 Dual Fusion) (например, с использованием одобренного регулирующим органом,
 например, одобренного FDA, набора) образца, полученного у субъекта детского
 45 возраста для определения возможного наличия у субъекта детского возраста нарушения
 регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, и
 выявление рака, связанного с Trk, или постановку диагноза у субъекта детского возраста,
 у которого обнаружено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии

или активности или уровня.

Также предложены способы подбора лечения для субъекта детского возраста, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, где способы включают стадию проведения исследования (например, исследования *in vitro*) (например, исследования, в котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, анализ FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом Dual Fusion) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора) образца, полученного у субъекта детского возраста для определения возможного наличия у субъекта нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, и выявление рака, связанного с Trk, и постановку диагноза у субъекта детского возраста, у которого обнаружено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, и выбор терапевтического способа лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации субъекту детского возраста, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с Trk. Некоторые варианты реализации дополнительно включают проведение выбранного способа лечения у субъекта детского возраста, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с Trk.

Также предложены способы подбора субъекта детского возраста для способа лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, включающие выбор, выявление или постановку диагноза у субъекта детского возраста, имеющего рак, связанный с Trk, и выбор субъекта детского возраста для лечения, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. В некоторых вариантах реализации выявление рака, связанного с Trk, или постановка диагноза у субъекта детского возраста могут включать стадию проведения исследования (например, исследования *in vitro*) (например, исследования, в котором используют секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, анализ FISH с зондом Break Apart или FISH с зондом Dual Fusion) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора) образца, полученного у субъекта детского возраста для определения возможного наличия у субъекта нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, и выявление рака, связанного с Trk, или постановку диагноза у субъекта детского возраста, у которого обнаружено нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня. В некоторых вариантах реализации выбор способа лечения можно применять в рамках клинического исследования, включающего проведение различных способов лечения рака, связанного с Trk.

В некоторых вариантах реализации любого способа или применения, описанного в настоящей заявке, исследование, используемое для определения возможного наличия у субъекта детского возраста (например, младенца, ребенка или подростка) нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, в образце (например, в биологическом образце или образце для биопсии (например, залитом парафином образцом для биопсии), взятом у субъекта (например, субъекта детского возраста (например, младенца, ребенка или подростка), у которого подозревают рак, связанный с Trk, субъекта детского возраста (например, младенца, ребенка или подростка), имеющего один или более симптомов рака, связанного с Trk, и/или субъекта

детского возраста (например, младенца, ребенка или подростка), имеющего повышенный риск развития рака, связанного с Trk), может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH на зонде Break Apart, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификационный тест на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР). В данной области техники хорошо известно, что исследования, как правило, проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его фрагмента, связывающего антиген. В исследованиях могут применяться другие способы детектирования, известные в данной области техники, для обнаружения нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (см., например, ссылки, приведенные в настоящем описании).

В некоторых вариантах реализации у субъекта (например, субъекта детского возраста, например, младенца, ребенка или подростка) выявлен или диагностирован рак с нарушением регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект (например, субъект детского возраста, например, младенец, ребенок или подросток) имеет положительную по нарушению регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом исследования или набора) опухоль. Субъект (например, субъект детского возраста, например, младенец, ребенок или подросток) может представлять собой субъекта с положительной по нарушению регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, где положительный статус определен с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора) опухоль. Субъект (например, субъект детского возраста, например, младенец, ребенок или подросток) может представлять собой субъекта, у которого при опухоли происходит нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, где такая форма опухоли выявлена с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или исследования). В некоторых вариантах реализации у субъекта (например, субъекта детского возраста, например, младенца, ребенка или подростка) подозревают рак, связанный с Trk. В некоторых вариантах реализации у субъекта (например, субъекта детского возраста, например, младенца, ребенка или подростка) имеется медицинская карта (например, на машиночитаемом носителе), в которой указано, что у субъекта имеется опухоль с нарушением регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (и необязательно в медицинской карте дополнительно указано, что субъекту следует проводить лечение с использованием любых композиций, предложенных в настоящем описании).

В некоторых вариантах реализации доза в стандартной лекарственной форме содержит примерно 2 мг, примерно 4 мг, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг, примерно 18 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг или примерно 500 мг соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. В некоторых вариантах реализации стандартная лекарственная форма с дозой от примерно 2 мг до примерно 4 мг предназначена для пациента возрастом один

месяц. В некоторых вариантах реализации стандартная лекарственная форма с дозой от примерно 6 до примерно 18 мг (например, примерно 6 мг, примерно 8 мг, примерно 10 мг, примерно 12 мг, примерно 14 мг, примерно 16 мг или примерно 18 мг) предназначена для младенца возрастом два месяца или старше. Дозировки, тем не менее, могут быть различными в зависимости от требований пациентов, тяжести состояния, которое лечат, и применяемого соединения. В некоторых вариантах реализации дозировки вводят один раз в день (QD) или два раза в день (BID).

Дневная дозировка соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации в жидком составе, таком как описано в настоящей заявке, может быть различной и находится в широком диапазоне от 1,0 до 10000 мг в день или более или в любом диапазоне между указанными значениями. В случае перорального введения композиции предпочтительно обеспечены в виде таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 и 500 миллиграммов активного ингредиента для регулирования дозировки в соответствии с симптомами пациента, которого лечат. Эффективное количество лекарственного средства обычно доставляется в дозировке от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1000 мг/кг массы тела в день или в любом диапазоне между указанными значениями. Диапазон может составлять от примерно 0,5 до примерно 500 мг/кг массы тела в день или любой диапазон между указанными значениями. Диапазон может составлять от примерно 1,0 до примерно 250 мг/кг массы тела в день или любой диапазон между указанными значениями. Диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг массы тела в день или любой диапазон между указанными значениями. В одном из примеров диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 50,0 мг/кг массы тела в день или любое количество или диапазон между указанными значениями. В другом примере диапазон может составлять от примерно 0,1 до примерно 15,0 мг/кг массы тела в день или любой диапазон между указанными значениями. В другом примере диапазон может составлять от примерно 0,5 до примерно 7,5 мг/кг массы тела в день или любое количество или диапазон между указанными значениями. Жидкий состав, такой как предложено в настоящем описании, можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день или в виде одной дневной дозы.

Оптимальные дозировки для введения могут быть легко определены специалистами в данной области техники и могут быть различными в зависимости от режима введения, концентрации препарата, способа введения и стадии болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, которого лечат, включая возраст пациента, массу тела, рацион и время введения, могут делать необходимой регулировку дозировок.

В некоторых вариантах реализации соединения и составы, предложенные в настоящем описании, вводят согласно непрерывной 28-дневной схеме. Например, один цикл введения включая 28 дней непрерывного введения. Указанное введение, например, можно проводить один раз в день или два раза в день.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что исследования *in vivo* и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют предсказывать способность исследуемого соединения излечивать или предупреждать данное нарушение.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что клинические испытания человека, включая исследования первого применения у человека, диапазона дозировок и эффективности, на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих от данного нарушения, можно проводить согласно способам, хорошо известным в области

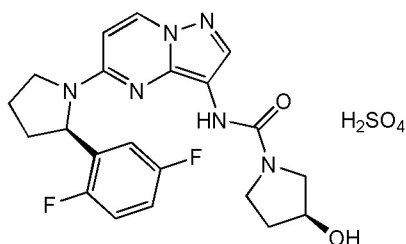
клинической медицины.

В некоторых вариантах реализации предложенные способы можно проводить после неэффективного проведения хирургического удаления для подавления прогрессирования фибросаркомы у субъекта. Способы, предложенные в настоящем описании, также можно проводить после неэффективного проведения химиотерапии, включающей введение по меньшей мере одного из винкристина, актиномицина-D, циклофосфида, ифосфамида, этопозиды, доксорубина, для подавления прогрессирования опухоли у субъекта. Например, способы, предложенные в настоящем описании, можно проводить после неэффективного введения по меньшей мере одного из винкристина, актиномицина-D и циклофосфида для подавления прогрессирования опухоли у субъекта. Способы, предложенные в настоящем описании, также можно проводить после неэффективного введения по меньшей мере одного из ифосфамида и доксорубина для подавления прогрессирования опухоли у субъекта.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО РАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I)

В способах лечения, предложенных в настоящем описании, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно получать в кристаллической форме.

Например, кристаллическая форма соединения формулы (I) может включать гидросульфатную соль соединения формулы (I) в стабильной полиморфной форме, далее называемой кристаллической формой (I-HS), которая может быть охарактеризована, например, дифрактограммой рентгеновской дифракции.



I-HS

Как проиллюстрировано на ФИГ. 1, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) может быть охарактеризована дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции (XRPD). XRPD проводили на рентгеновском дифрактометре D5000 с источником CuKα1, 0,1540562 нм, в виде запаянной трубки с острым фокусом производства Siemens путем сканирования образцов от 3 до 40 °2-тета с шагом 0,0200 °2-тета и временем шага 1 секунда. Эффективная скорость сканирования составляла 0,0200 °/с при напряжении в инструменте 40 кВ и токе 40 мА. Образцы анализировали с использованием щели расходимости с размером 2 мм в режиме отражения в следующих экспериментальных условиях.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 20 характеристических пиков (градусы 2θ ± 0,3), перечисленных в таблице 1.

Таблица 1. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

Положение [°2-θ]	ПШПВ [°2-θ]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
10,63	0,12	8,32	27,44
15,25	0,14	5,81	12,24
16,39	0,13	5,40	13,92
18,37	0,13	4,82	43,65

19,08	0,14	4,65	19,60
19,79	0,11	4,48	9,83
20,15	0,25	4,40	25,09
20,61	0,13	4,31	100,00
21,47	0,21	4,14	24,71
22,01	0,12	4,03	14,45
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52
24,35	0,21	3,65	10,05
25,58	0,13	3,48	8,11
26,48	0,17	3,36	9,76
27,50	0,14	3,24	7,70
28,17	0,17	3,16	11,60
28,58	0,19	3,12	10,85
30,77	0,29	2,90	8,48
38,47	0,21	2,34	10,97

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 8 характеристических пиков (градусы $2\theta \pm 0,3$), содержащую пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую примерно 15% или более, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

Положение [$^{\circ}2-\theta$]	ПШПВ [$^{\circ}2-\theta$]	Межплоскостное расстояние d [$\text{\AA}$]	Относительная интенсивность [%]
10,63	0,12	8,32	27,44
18,37	0,13	4,82	43,65
19,08	0,14	4,65	19,60
20,15	0,25	4,40	25,09
20,61	0,13	4,31	100,00
21,47	0,21	4,14	24,71
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 5 характеристических пиков (градусы $2\theta \pm 0,3$), содержащую пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую примерно 25% или более, перечисленные в таблице 3.

Таблица 3. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

Положение [$^{\circ}2-\theta$]	ПШПВ [$^{\circ}2-\theta$]	Межплоскостное расстояние d [$\text{\AA}$]	Относительная интенсивность [%]
10,63	0,12	8,32	27,44
18,37	0,13	4,82	43,65
20,61	0,13	4,31	100,00
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 4 характеристических пика (градусы $2\theta \pm 0,3$), содержащую пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую примерно 30% или более, перечисленные в таблице 4.

Таблица 4. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

Положение [$^{\circ}2-\theta$]	ПШПВ [$^{\circ}2-\theta$]	Межплоскостное расстояние d [$\text{\AA}$]	Относительная интенсивность [%]
18,37	0,13	4,82	43,65

20,61	0,13	4,31	100,00
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52

В определенных вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет по существу такую же дифрактограмму XRPD, что и дифрактограмма XRPD, показанная на фигуре 1.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 18,4, 20,6, 23,0 и 24,0. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 10,6, 18,4, 20,6, 23,0 и 24,0. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 10,6, 18,4, 19,1, 20,2, 20,6, 21,5, 23,0 и 24,0. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 10,6, 15,3, 16,4, 18,4, 19,1, 19,8, 20,2, 20,6, 21,5, 22,0, 23,0, 24,0, 24,4, 25,6, 26,5, 27,5, 28,2, 28,6, 30,8 и 38,5.

В определенных вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет по существу такую же дифрактограмму XRPD, что и дифрактограмма XRPD, показанная на фигуре 8.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 20 характеристических пиков (градусы $2\theta \pm 0,3$), перечисленных в таблице 1.

Таблица 5. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

Положение ($^{\circ}2\theta$)	Относительная интенсивность (%)
10,76	29,85
15,38	13,22
16,52	16,46
18,50	48,07
19,22	22,92
19,92	16,05
20,26	30,80
20,74	100,00
21,56	23,78
22,16	15,51
23,16	32,52
24,10	33,89
24,50	12,14
25,72	8,89
26,50	10,88
27,62	8,61
28,32	11,44
28,74	10,73
30,92	8,23
38,60	8,88

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 8 характеристических пиков (градусы $2\theta \pm 0,3$), содержащую пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую примерно 15% или более, перечисленные в таблице 6.

Таблица 6. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

Положение ($^{\circ}2\theta$)	Относительная интенсивность (%)
10,76	29,85

	18,50	48,07
	19,22	22,92
	20,26	30,80
	20,74	100,00
	21,56	23,78
5	23,16	32,52
	24,10	33,89

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 5 характеристических пиков (градусы $2\theta \pm 0,3$), содержащую пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую примерно 25% или более, перечисленные в таблице 7.

Таблица 7. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

	Положение ($^{\circ}2\theta$)	Относительная интенсивность (%)
	10,76	29,85
15	18,50	48,07
	20,74	100,00
	23,16	32,52
	24,10	33,89

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD, включающую по меньшей мере 4 характеристических пиков (градусы $2\theta \pm 0,3$), содержащую пики, имеющие относительную интенсивность, составляющую примерно 30% или более, перечисленные в таблице 8.

Таблица 8. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

	Положение ($^{\circ}2\theta$)	Относительная интенсивность (%)
25	18,50	48,07
	20,74	100,00
	23,16	32,52
	24,10	33,89

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 18,5, 20,7, 23,2 и 24,1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 10,8, 18,5, 20,7, 23,2 и 24,1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 10,8, 18,5, 19,2, 20,3, 20,7, 21,6, 23,2 и 24,1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) примерно при 10,8, 15,4, 16,5, 18,5, 19,2, 19,9, 20,3, 20,7, 21,6, 22,2, 23,2, 24,1, 24,5, 25,7, 26,5, 27,6, 28,3, 28,7, 30,9 и 38,6.

В некоторых вариантах реализации с учетом дифрактограмм XRPD, приведенных на ФИГ. 1 и 29, кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками XRPD (градусы 2θ), показанными в таблице 9.

Таблица 9. Пики XRPD кристаллической формы (I-HS)

	ФИГ. 1	ФИГ. 29	Разница	Среднее
	10,76	10,63	0,13	10,70
	15,38	15,25	0,13	15,32
45	16,52	16,39	0,13	16,46
	18,50	18,37	0,13	18,44
	19,22	19,08	0,14	19,15
	19,92	19,79	0,13	19,86
	20,26	20,15	0,11	20,21

5	20,74	20,61	0,13	20,68
	21,56	21,47	0,09	21,52
	22,16	22,01	0,15	22,09
	23,16	23,04	0,12	23,10
	24,10	23,97	0,13	24,04
10	24,50	24,35	0,15	24,43
	25,72	25,58	0,14	25,65
	26,50	26,48	0,02	26,49
	27,62	27,50	0,12	27,56
	28,32	28,17	0,15	28,25
	28,74	28,58	0,16	28,66
	30,92	30,77	0,15	30,85
	38,60	38,47	0,13	38,54

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $24,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $24,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$ и $24,0\pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $10,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,7\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$ и $38,5\pm 0,2$.

Следует понимать, что значения 2-тета на дифрактограммах рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы (I-HS) могут незначительно различаться на различных приборах и также в зависимости от различной подготовки образцов и различий между партиями, и, таким образом, указанные значения не следует рассматривать как абсолютные. Также следует понимать, что относительная интенсивность пиков может быть различной в зависимости от эффектов ориентации, таким образом, значения интенсивности, указанные для профиля XRPD, включенные в настоящее описание, являются иллюстративными, и их не следует использовать для абсолютного сравнения. Соответственно, следует понимать, что фраза «по существу такая же дифрактограмма XRPD, что показана на фигуре 1 или фигуре 8» означает, что в целях сравнения присутствует по меньшей мере 90% пиков, показанных на фигуре 1 или фигуре 8. Следует понимать, что относительные положения пиков могут отличаться на $\pm 0,3$ градуса от положений пиков, показанных на фигуре 1 или фигуре 8. Кроме того, следует понимать, что в целях сравнения допускаются некоторые отклонения интенсивности пиков от тех, что показаны на фигуре 1 и фигуре 8.

На ФИГ. 2 проиллюстрированы профили, полученные в синхронном термогравиметрическом/дифференциальном термическом анализаторе (ТГ/ДТА), кристаллической формы (I-HS) согласно одному из вариантов реализации. Для анализа взвешивали примерно 5 мг кристаллической формы (I-HS) в открытом алюминиевом тигле и помещали в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (ТГ/ДТА) и выдерживали при комнатной температуре. Затем нагревали образец со скоростью 10° Цельсия/мин от 25° Цельсия до 300° Цельсия, в это время отмечали изменение массы образца, а также различные термические явления. В качестве газа для продувки использовали азот с расходом $100 \text{ см}^3/\text{мин}$. На профиле ТГ/ДТА кристаллической формы (I-HS) показано начальное снижение массы на 0,8% от $27,4^\circ$ Цельсия до $182,4^\circ$ Цельсия, после чего происходит снижение массы на 4,9% на

кривой ТГ от 182,4° Цельсия до 225,0° Цельсия, что также видно как эндотермический пик на кривой ДТА. Указанное снижение массы может соответствовать разложению материала.

На ФИГ. 3 проиллюстрирован профиль дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы (I-HS) согласно одному из вариантов реализации. Анализ ДСК образца проводили на дифференциальном сканирующем калориметре Seiko DSC6200 (оборудованном холодильником). Взвешивали примерно 5 мг кристаллической формы (I-HS) в алюминиевом тигле для ДСК и негерметично закрывали перфорированной алюминиевой крышкой. Затем тигель с образцом помещали в Seiko DSC6200 (оборудованный холодильником), охлаждали и выдерживали при 25° Цельсия. После достижения устойчивого теплового потока образец и стандарт нагревали до 270° Цельсия со скоростью сканирования 10° Цельсия/мин, отслеживая итоговый тепловой поток. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет термограмму ДСК, по существу такую как показано на фигуре 3. При использовании в настоящем описании «по существу такой, как показано на фигуре 3» означает, что температуры эндотермического явления, показанного на фигуре 3, могут отличаться примерно на $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Как показано на ФИГ. 3, на термограмме ДСК кристаллической формы (I-HS) показано небольшое эндотермическое изменение базовой линии от 122,9° Цельсия до 152,8° Цельсия, последующий острый эндотермический пик, соответствующий плавлению кристаллической формы (I-HS), начинающийся при температуре плавления 190,8° Цельсия, имеющий пиковую температуру плавления 197,9° Цельсия и теплоту плавления 2,415 мВт. Фазовый переход после эндотермического пика плавления может быть вызван разложением расплавленной кристаллической формы (I-HS).

На ФИГ. 4А и 4В проиллюстрированы изображения поляризованной световой микроскопии (PLM) кристаллической формы (I-HS) в (А) неполяризованном и (В) поляризованном свете согласно некоторым вариантам реализации. Наличие кристалличности (двойное лучепреломление) определяли на поляризационном микроскопе Olympus BX50, оборудованном камерой Motic, при помощи программного обеспечения захвата изображения (Motic Images Plus 2.0). Все изображения получали при помощи объектива 20х. Кристаллическая форма (I-HS) характеризовалась двойным лучепреломлением при исследовании в поляризованном свете, при этом отсутствовала четкая морфология или агломераты.

На ФИГ. 5 проиллюстрирован профиль изотермы динамической сорбции паров (ДСП) кристаллической формы (I-HS) согласно одному из вариантов реализации. Для измерения ДСП образец кристаллической формы (I-HS) подвергали циклическому воздействию в изменяющихся условиях влажности для определения его гигроскопичности. Образец анализировали в системе измерения поверхностных параметров DVS-1, встроенной в систему динамической сорбции паров. Примерно 10 мг кристаллической формы (I-HS) помещали в пористый тигель для сорбционных весов и помещали на весы для измерения динамической сорбции паров, встроенных в систему измерения поверхностных параметров. Данные собирали с 1-минутными интервалами. В качестве газа-носителя использовали азот. Образец кристаллической формы (I-HS) обрабатывали в условиях постепенного повышения относительной влажности (отн.вл.) от 20 до 90% с шагом 10%, выдерживая образец на каждой стадии до достижения устойчивой массы (99,5% завершение стадии). После завершения цикла сорбции образец сушили при помощи той же процедуры, но отн.вл. уменьшали до 0%, и в конечном итоге доводили до начального значения 20% отн.вл. Строили график изменения массы

во время циклов сорбции/десорбции, это позволяло определять гигроскопические характеристики образца.

Как показано на ФИГ. 5, кристаллическая форма (I-HS) вероятно является негигроскопичной. Наблюдали небольшое увеличение массы примерно на 1,7% в диапазоне от 0% до 90% отн.вл. во время цикла сорбции. Кроме того, между циклами сорбции и десорбции наблюдали крайне незначительный гистерезис. Дифрактограмма XRPD кристаллической формы (I-HS) после анализа ДСП (не показана) похожа на дифрактограмму XRPD перед ДСП, показанную на ФИГ. 1 или ФИГ. 29, это указывает на отсутствие изменений кристаллической формы (I-HS) во время ДСП.

На ФИГ. 6 проиллюстрирован профиль инфракрасной (ИК) спектроскопии кристаллической формы (I-HS) соединения формулы (I) согласно одному из вариантов реализации. ИК спектроскопию проводили на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество кристаллической формы (I-HS) помещали в центр пластинки для спектрометра и получали спектр пропускания с разрешением 4 см^{-1} , фоновое сканирование включало 16 сканов, сканирование образца включало 16 сканов, данные собирали от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} . Наблюдаемый ИК спектр кристаллической формы (I-HS) показан на ФИГ. 6.

Кристаллическая форма (I-HS) обладает рядом свойств, которые неожиданно дают ей преимущества по сравнению с аморфной формой гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид (AM(HS)). Например, кристаллическая форма (I-HS) имеет свойства, которые упрощают ее получение и изготовление коммерческого продукта. Как показано в примере 8, кристаллическая форма (I-HS) имеет улучшенные свойства текучести по сравнению с аморфным АФИ (AM(HS)), что подтверждается индексами Карра и Хауснера. Например, кристаллическая форма (I-HS) имеет значение индекса Карра более 20%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет отношение Хауснера менее 1,35 (например, значение от примерно 1,26 до примерно 1,34). Различия свойств текучести могут сделать разработку твердой пероральной формы для аморфного АФИ более затруднительной по сравнению с кристаллическим АФИ.

Для кристаллической формы (I-HS) также подтверждена улучшенная стабильность в исследовании ускоренного состаривания, которое проводили в пакете из ПЭНП при $40^\circ\text{C}/75\%$ отн.вл. в течение пяти недель. Несмотря на то, что во время исследования ни в AM(HS), ни в кристаллической форме (I-HS) не происходили значительные изменения уровня химических примесей, в исследовании было показано, что кристаллическая форма (I-HS) обладает стабильными физико-химическими свойствами. Аморфный АФИ, с другой стороны, превращался в кристаллическую форму, по существу схожую с кристаллической формой (I-HS), согласно данным XRPD, ДСК, ТГА, КФ и поляризационной световой микроскопии. Кроме того, аморфный АФИ превращался в агломерированный порошок с ухудшенными свойствами текучести во время исследования стабильности. Указанные изменения физических свойств соединения, включая превращение аморфного порошка в кристаллическое вещество и/или агломерированный порошок с пониженной текучестью при хранении, могут сделать практически невозможным получение твердой пероральной лекарственной формы на основе аморфного соединения для применения пациентом. Свойства, наблюдаемые для кристаллической формы (I-HS), тем не менее, соответствуют желательным свойствам коммерческого продукта, включая наличие стабильной физической и химической структуры.

Кристаллическая форма (I-HS), как было отмечено выше, является негигроскопичной. При использовании в настоящем описании «негигроскопичный» относится к соединению, в котором прирост массы составляет менее 2% после выдерживания при 25°C и 80% отн.вл. в течение 24-48 часов (см., например, пример 10). Тем не менее, было показано, что соединение AM(HS) расплывается при воздействии влаги. С учетом этой тенденции использование соединения AM(HS) потребует значительной осторожности при обращении во время хранения и изготовления для предотвращения указанных изменений формы, в то же время при изготовлении АФИ из кристаллической формы (I-HS) такие меры предосторожности не потребуются. Можно ожидать, что указанная стабильность к действию влаги также распространяется на любые твердые пероральные лекарственные продукты, полученные с использованием кристаллической формы (I-HS).

Наконец, кристаллическая форма (I-HS) обеспечивает значительно улучшенный примесный состав по сравнению с аморфным АФИ. Возможность контролирования примесного состава важна для безопасности пациента, разработки воспроизводимого способа получения и удовлетворения требований регулирующих органов перед использованием у человека.

Соединения, предложенные в настоящем описании, включая (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид (формула (I)) и его фармацевтически приемлемые соли, например, гидросульфатную соль, и в дополнение новую кристаллическую форму гидросульфатной соли (кристаллическая форма (I-HS)), ингибируют протеинтирозинкиназы семейства Trk, и соединение, гидросульфатную соль и ее кристаллическую форму можно применять для лечения боли, воспаления, рака и определенных инфекционных заболеваний.

Неограничивающие примеры доз кристаллической формы (I-HS) или соединения формулы (I) или его соли, такой как гидросульфатная соль (например, см. пример 14A в патенте США №8513263), которые можно вводить субъекту детского возраста (согласно любому способу или применению, описанному в настоящей заявке), описаны в настоящей заявке. Неограничивающие примеры частоты введения кристаллической формы (I-HS) или соединения формулы (I) или его соли, такой как гидросульфатная соль (например, см. пример 14A в патенте США №8513263), субъекту детского возраста (которые можно использовать в любом способе или применении, описанном в настоящей заявке) описаны в настоящей заявке.

Также в настоящем описании предложен способ лечения заболеваний или медицинских состояний у субъекта детского возраста, нуждающегося в этом, где указанное заболевание или состояние может быть излечено ингибитором TrkA и/или TrkB (например, рак, связанный с Trk), включающий введение указанному субъекту кристаллической формы (I-HS) или соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, такой как гидросульфатная соль (например, см. пример 14A в патенте США №8513263), в количестве, которое является эффективным для лечения или предупреждения указанного нарушения.

Кристаллическую форму (I-HS) или соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, такую как гидросульфатная соль (например, см. пример 14A в патенте США №8513263), можно применять в комбинации с одним или более дополнительными лекарственными средствами, которые имеют такой же или отличающийся механизм действия. Указанное комбинированное лечение можно проводить путем одновременного, последовательного или раздельного введения отдельных компонентов в способе лечения. Примеры включают противовоспалительные соединения, стероиды

(например, дексаметазон, кортизон и флутиказон), обезболивающие, такие как НПВП (например, аспирин, ибупрофен, индометацин и кетопрофен) и опиоиды (такие как морфин), и химиотерапевтические агенты.

В области медицинской онкологии обычной практикой является использование комбинации различных форм способов лечения для излечения каждого пациента детского возраста, имеющего рак. В медицинской онкологии другой(-ие) компонент(-ы) указанного комбинированного лечения, помимо композиций, предложенных в настоящем описании, может(-гут) представлять собой, например, хирургию, лучевую терапию, химиотерапию, использование ингибиторов сигнальной трансдукции и/или моноклональных антител.

Соответственно, кристаллическую форму (I-HS) можно вводить в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антиметаболитов, антисмысловых ДНК или РНК, интеркаляционных антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов сигнальной трансдукции, ингибиторов клеточного цикла, ингибиторов ферментов, модуляторов ретиноидных рецепторов, ингибиторов протеасомы, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза, цитостатических агентов, антиандрогенов, антител направленного действия, ингибиторов HMG-CoA редуктазы и ингибиторов пренилпротеин-трансферазы.

Следует понимать, что кристаллическая форма (I-HS) содержит два центра асимметрии и, таким образом, может быть получена и выделена в виде смеси изомеров, такой как рацемическая или диастереомерная смесь, или в энантиомерно чистой форме. Если стереохимия обозначена жирным клином или пунктирной линией, определяющей конкретную конфигурацию, то указанный стереоизомер обозначен и определен соответствующим образом.

Кристаллическую форму (I-HS) можно вводить любым удобным способом, например, в желудочно-кишечный тракт (например, ректально или перорально), в нос, легкие, мышцы или сосуды или чрескожно или на кожу. Кристаллическую форму (I-HS) можно вводить в любой подходящей для введения форме, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, составов для распыления, суппозиториев, гелей, эмульсий, пластырей и т.д. Указанные композиции могут содержать компоненты, традиционные для фармацевтических препаратов, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и дополнительные активные агенты. Если желательно парентеральное введение, композиции должны быть стерильными и иметь форму раствора или суспензии, подходящую для инъекции или инфузии.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО РАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СОЕДИНЕНИЕ ФОРМУЛЫ (I)

В способах лечения, предложенных в настоящем описании, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно получать в виде фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции могут включать соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или их комбинации и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию в качестве активного ингредиента, могут быть получены путем тщательного перемешивания соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации с

фармацевтически приемлемым носителем согласно традиционным способам получения фармацевтических составов. Носитель может иметь разнообразные формы в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального, парентерального). Твердые пероральные препараты могут содержать покрытия из веществ, таких как сахара, или кишечнорастворимые покрытия для модуляции основного места всасывания. Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, и для увеличения растворимости соединения или сохранения или увеличения стабильности раствора можно добавлять другие ингредиенты. Инъекционные суспензии или растворы также можно получать с применением водных носителей совместно с соответствующими добавками. Жидкие составы, предложенные в настоящем описании, можно вводить различными способами, включая пероральное введение, интраназальное введение и введение через трубку для энтерального питания или гастростомическую трубку (например, через еюнальную трубку).

Также в настоящем описании предложены фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму (I-HS). Для получения фармацевтических композиций, предложенных в настоящем описании, кристаллическую форму (I-HS) в качестве активного ингредиента тщательно перемешивают с фармацевтически приемлемым носителем согласно традиционным способам получения фармацевтических составов, где указанный носитель может иметь разнообразные формы в зависимости от типа препарата, желательного для введения, например, перорального или парентерального, например, внутримышечного. Для получения композиций в виде пероральной лекарственной формы можно применять любые обычные фармацевтические среды. Для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, капсуловидные таблетки, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связывающие агенты, разрыхлители и т.д. Подходящие связывающие агенты включают без ограничений крахмал, желатин, естественные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.д. Разрыхлители включают без ограничений крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.д.

В некоторых вариантах реализации на таблетки и капсулы стандартными способами может быть нанесено покрытие из сахара или кишечнорастворимое покрытие. В случае парентеральных препаратов носитель может содержать стерильную воду, при этом могут быть включены и другие ингредиенты, например, необходимые для увеличения растворимости или консервации. Также можно получать инъекционные суспензии, в этом случае можно применять соответствующие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.д. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, могут содержать в одной стандартной дозировке, например, в таблетке, капсуле, порошке, инъекции, чайной ложке и т.д., количество активного ингредиента, необходимое для доставки эффективной дозы, такой как описано выше.

Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, могут содержать в одной стандартной дозировке, например, в таблетке, капсуле, суспензии, растворе, сашете для повторного растворения, порошке, в.в. инъекции, суппозитории, подязычной/трансбуккальной пленке, чайной ложке и т.д., дозу примерно 0,1-1000 мг или в любом диапазоне между указанными значениями, и могут вводиться в дозировке примерно 0,01-300 мг/кг/день или в любом диапазоне между указанными значениями, предпочтительно примерно 0,5-50 мг/кг/день или в любом диапазоне между указанными

значениями. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, содержат в стандартной лекарственной форме от примерно 25 мг до примерно 500 мг соединения, предложенного в настоящем описании (например, от примерно 25 мг до примерно 400 мг, от примерно 25 мг до примерно 300 мг, от примерно 25 мг до примерно 250 мг, от примерно 25 мг до примерно 200 мг, от примерно 25 мг до примерно 150 мг, от примерно 25 мг до примерно 100 мг, от примерно 25 мг до примерно 75 мг, от примерно 50 мг до примерно 500 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 150 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, от примерно 250 мг до примерно 500 мг, от примерно 300 мг до примерно 500 мг, от примерно 400 мг до примерно 500 мг, от примерно 50 до примерно 200 мг, от примерно 100 до примерно 250 мг, от примерно 50 до примерно 150 мг). В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, содержат в одной стандартной дозировке примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг или примерно 500 мг соединения, предложенного в настоящем описании. Тем не менее, дозировки могут отличаться в зависимости от требований пациентов, тяжести состояния, которое лечат, и применяемого соединения. В некоторых вариантах реализации дозировки вводят один раз в день (QD) или два раза в день (BID).

В некоторых вариантах реализации указанные композиции имеют форму стандартных лекарственных форм, таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии, дозированные аэрозоли или жидкие составы для распыления, капли, ампулы, автодозировочные устройства или суппозитории; для перорального, парентерального, интраназального, подъязычного или ректального введения или введения путем ингаляции или инсuffляции. В качестве альтернативы композиция может быть обеспечена в форме, подходящей для введения раз в неделю или раз в месяц, например, нерастворимая соль активного соединения, такая как деканоатная соль, может быть предназначена для обеспечения препарата в виде депо для внутримышечной инъекции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, кристаллическую форму (I-HS) или их комбинацию смешивают с фармацевтическим носителем, например, с традиционными ингредиентами для получения таблеток, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например, с водой, для получения твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, кристаллической формы (I-HS) или их комбинации. Если указанные предварительные композиции описаны как гомогенные, это означает, что активный агент равномерно распределен по композиции, в результате чего композиция может быть легко разделена на лекарственные формы описанного выше типа, имеющие одинаковую эффективность, содержащие от 0,1 до примерно 1000 мг активного ингредиента, предложенного в настоящем описании, или любое количество или диапазон между указанными значениями. На таблетки или пилюли, содержащие новую композицию, можно наносить покрытие, или их можно обрабатывать иным образом для обеспечения лекарственной формы, имеющей преимущество продолжительного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать компоненты внутренней дозировки и внешней дозировки, причем последний образует оболочку вокруг первого. Два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для противостояния

распаданию в желудке и обеспечивает прохождение внутреннего компонента в нетронутым виде в двенадцатиперстную кишку или его отсроченное высвобождение. Для указанных кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать различные материалы, и указанные материалы включают ряд полимерных кислот и такие материалы, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, кристаллическую форму (I-HS) или их комбинацию можно вводить в интраназальной форме за счет местного использования подходящих интраназальных наполнителей или в виде чрескожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Для введения при помощи системы чрескожной доставки, очевидно, введение дозировки согласно схеме введения должно быть непрерывным, а не прерывистым.

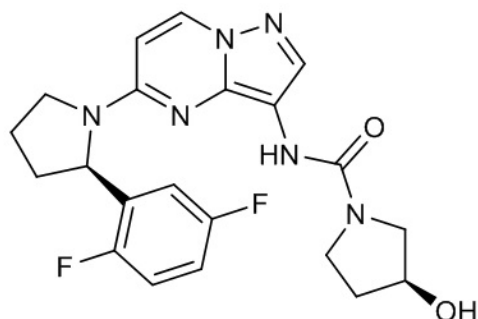
Для получения фармацевтических композиций, предложенных в настоящей заявке, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, кристаллическую форму (I-HS) или их комбинацию в качестве активного ингредиента тщательно смешивают с фармацевтическим носителем согласно традиционным техникам получения фармацевтических составов, где указанный носитель может иметь разнообразные формы в зависимости от желаемого типа вводимого препарата (например, перорального или парентерального). Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описание некоторых из указанных фармацевтически приемлемых носителей можно найти в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и фармацевтическим обществом Великобритании.

Способы получения фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, тома 1-3, под редакцией Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, тома 1-2, под редакцией Avis et al; и Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, тома 1-2, под редакцией Lieberman et al; опубликованные Marcel Dekker, Inc.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО РАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЖИДКОГО СОСТАВА СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I)

Для способов лечения предложенных в настоящем описании, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинации могут быть обеспечены в виде жидкого состава.

В настоящем описании предложен жидкий состав, включающий агент, увеличивающий растворимость, и (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 0,5 масс.% до примерно 7 масс.%, от примерно 1 масс.% до примерно 3

масс.% или от примерно 1,5 масс.% до примерно 2,5 масс.%. Например, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может содержаться в жидком составе в количестве примерно 0,5 масс.%, 1 масс.%, 2 масс.%, 3 масс.%, 4 масс.%, 5 масс.%, 6 масс.% или примерно 7 масс.%. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может содержаться в жидком составе в количестве примерно 2 масс.%.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации составляет от примерно 5 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл или от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл в жидком составе. Например, соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может иметь концентрацию примерно 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл или примерно 50 мг/мл в жидком составе. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация может содержаться в концентрации примерно 20 мг/мл в жидком составе.

Составы, предложенные в настоящем описании, могут включать агент, увеличивающий растворимость, действие которого заключается в увеличении растворимости соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации. Агент, увеличивающий растворимость, такой как предложено в настоящем описании, представляет собой полярное органическое соединение, содержащее одну или более гидроксильных групп. Агент, увеличивающий растворимость, также может обеспечивать повышенную концентрацию соединения формулы (I) (например, свободного основания) в водном растворе по сравнению с уровнем растворения соединения формулы (I) в водной фазе в схожем диапазоне pH в отсутствие агента, увеличивающего растворимость. Агент, увеличивающий растворимость, может включать, например, циклодекстрин, гликоль, глицерин, полиэтиленгликоль, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных веществ (SEDDS) или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации циклодекстрин может включать α -циклодекстрин, производное β -циклодекстрина, производное δ -циклодекстрина, γ -циклодекстрин или комбинацию их производных. Например, агент, увеличивающий растворимость, может включать циклодекстрин. Агент, увеличивающий растворимость, может включать производное β -циклодекстрина, γ -циклодекстрин или их смесь. Например, агент, увеличивающий растворимость, может включать гидроксиалкил- γ -циклодекстрин. В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, включает β -циклодекстрин, включая по меньшей мере одно из гидроксиалкил- β -циклодекстрина (например, гидроксипропил- β -циклодекстрина) или простого сульфоалкилового эфира β -циклодекстрина (например, простого сульфобутилового эфира β -циклодекстрина). Например, агент, увеличивающий растворимость, может включать гидроксипропил- β -циклодекстрин. В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAVASOL® W7 HP (гидроксипропил- β -циклодекстрин). В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой KLEPTOSE® HP (гидроксипропил- β -циклодекстрин). В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAVAMAX® W7 (β -циклодекстрин). В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAPTISOL® (простой сульфоалкиловый эфир β -циклодекстрина). В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAVASOL® W7 M (метил- β -циклодекстрин). В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAVASOL® W8 HP (гидроксипропил- γ -циклодекстрин). В некоторых

вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAVAMAX® W8 (γ -циклодекстрин). В некоторых вариантах реализации циклодекстрин представляет собой CAVAMAX® W6 (α -циклодекстрин).

SEDDS представляют собой изотропные смеси масел, поверхностно-активных веществ, растворителей и сорастворителей/поверхностно-активных веществ, которые можно применять для увеличения перорального всасывания лекарственных соединений с высокой липофильностью. См., например, Tarate, B. et al., Recent Patents on Drug Delivery & Formulation (2014) Vol. 8.

В некоторых вариантах реализации молекула поли(этиленгликоля) представляет собой линейный полимер. Молекулярная масса линейного ПЭГ может составлять от примерно 1000 Да до примерно 100000 Да. Например, линейный ПЭГ, применяемый в настоящем изобретении, может иметь молекулярную массу примерно 100000 Да, 95000 Да, 90000 Да, 85000 Да, 80000 Да, 75000 Да, 70000 Да, 65000 Да, 60000 Да, 55000 Да, 50000 Да, 45000 Да, 40000 Да, 35000 Да, 30000 Да, 25000 Да, 20000 Да, 15000 Да, 10000 Да, 9000 Да, 8000 Да, 7000 Да, 6000 Да, 5000 Да, 4000 Да, 3000 Да, 2000 Да или 1000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса линейного ПЭГ составляет от примерно 1,000 Да до примерно 50000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса линейного ПЭГ составляет от примерно 1,000 Да до примерно 40,000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса линейного ПЭГ составляет от примерно 5,000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса линейного ПЭГ составляет от примерно 5000 Да до примерно 20000 Да.

В некоторых вариантах реализации молекула поли(этиленгликоля) представляет собой разветвленный полимер. Молекулярная масса разветвленного ПЭГ может составлять от примерно 1000 Да до примерно 100000 Да. Например, разветвленный ПЭГ, применяемый в настоящем изобретении, может иметь молекулярную массу примерно 100000 Да, 95000 Да, 90000 Да, 85000 Да, 80000 Да, 75000 Да, 70000 Да, 65000 Да, 60000 Да, 55000 Да, 50000 Да, 45000 Да, 40000 Да, 35000 Да, 30000 Да, 25000 Да, 20000 Да, 15000 Да, 10000 Да, 9000 Да, 8000 Да, 7000 Да, 6000 Да, 5000 Да, 4000 Да, 3000 Да, 2000 Да и 1000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленного ПЭГ составляет от примерно 1000 Да до примерно 50000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленного ПЭГ составляет от примерно 1000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленного ПЭГ составляет от примерно 5000 Да до примерно 40000 Да. В некоторых вариантах реализации молекулярная масса разветвленного ПЭГ составляет от примерно 5000 Да до примерно 20000 Да.

В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%, от примерно 10 масс.% до примерно 25 масс.%, от примерно 10 масс.% до примерно 20 масс.% или от примерно 13 масс.% до примерно 17 масс.%. Например, агент, увеличивающий растворимость, может содержаться в количестве примерно 5 масс.%, 7 масс.%, 10 масс.%, 13 масс.%, 15 масс.%, 17 масс.%, 20 масс.%, 23 масс.%, 26 масс.%, 30 масс.% или примерно 35 масс.%. В некоторых вариантах реализации агент, увеличивающий растворимость, содержится в жидком составе в количестве 15 масс.%.

Буфер можно добавлять в жидкий состав для регулирования pH состава до желаемого значения. В некоторых вариантах реализации буфер можно добавлять в таком количестве, чтобы доводить pH состава до значения от примерно 2 до примерно 7, от примерно 2,5 до примерно 5,5 или от примерно 3 до примерно 4. Например, буфер

можно добавлять в таком количестве, чтобы доводить рН состава до значения примерно 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0 или примерно 7,0. В некоторых вариантах реализации буфер можно добавлять в таком количестве, чтобы доводить рН состава до значения примерно 3,5. В некоторых вариантах реализации буфер включает цитратный буфер, лактатный буфер, фосфатный буфер, малеатный буфер, тартратный буфер, сукцинатный буфер, ацетатный буфер или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации буфер включает лактат лития, лактат натрия, лактат калия, лактат кальция, фосфат лития, фосфат натрия, фосфат калия, фосфат кальция, малеат лития, малеат натрия, малеат калия, малеат кальция, тартрат лития, тартрат натрия, тартрат калия, тартрат кальция, сукцинат лития, сукцинат натрия, сукцинат калия, сукцинат кальция, ацетат лития, ацетат натрия, ацетат калия, ацетат кальция или их комбинации. В некоторых вариантах реализации буфер представляет собой цитратный буфер. Например, цитратный буфер может включать по меньшей мере одно из моногидрата цитрата лития, моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата лития, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата лития, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата лития, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата лития, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата лития, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата лития, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия, гептагидрата цитрата кальция или их смеси. Буфер может включать моногидрат цитрата натрия, моногидрат цитрата калия, моногидрат цитрата кальция, дигидрат цитрата натрия, дигидрат цитрата калия, дигидрат цитрата кальция, тригидрат цитрата натрия, тригидрат цитрата калия, тригидрат цитрата кальция, тетрагидрат цитрата натрия, тетрагидрат цитрата калия, тетрагидрат цитрата кальция, пентагидрат цитрата натрия, пентагидрат цитрата калия, пентагидрат цитрата кальция, гексагидрат цитрата натрия, гексагидрат цитрата калия, гексагидрат цитрата кальция, гептагидрат цитрата натрия, гептагидрат цитрата калия или гептагидрат цитрата кальция. В некоторых вариантах реализации буфер включает дигидрат цитрата натрия.

В некоторых вариантах реализации буфер содержится в жидком составе в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%, от примерно 0,3 масс.% до примерно 4 масс.%, от примерно 0,5 масс.% до примерно 3,5 масс.%, от примерно 0,6 масс.% до примерно 3 масс.%, от 0,7 масс.% до примерно 2,5 масс.%, от примерно 0,7 масс.% до примерно 2,0 масс.% или от примерно 0,7 масс.% до примерно 1,5 масс.%. Например, буфер может содержаться в жидком составе в количестве примерно 0,1 масс.%, 0,3 масс.%, 0,5 масс.%, 0,7 масс.%, 0,9 масс.%, 1,1 масс.%, 1,5 масс.%, 2,0 масс.%, 2,5 масс.%, 3,0 масс.%, 3,5 масс.%, 4,0 масс.% или примерно 5 масс.%. В некоторых вариантах реализации буфер содержится в жидком составе в количестве примерно 0,9 масс.%.

рН жидкого состава можно доводить до желаемого значения. В некоторых вариантах реализации рН состава можно доводить до значения от примерно 2 до примерно 7, от примерно 2,5 до примерно 5,5 или от примерно 3 до примерно 4. Например, рН состава можно доводить до значения примерно 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0 или примерно 7,0. В некоторых вариантах реализации рН состава доводят до значения примерно 3,5. В некоторых из указанных вариантов реализации, где рН жидкого состава доводят до желаемого значения, жидкий состав включает основание. В некоторых вариантах реализации основание выбрано из цитрата, лактата, фосфата, малеата, тартрата,

сукцината, ацетата, карбоната, гидроксида или их комбинации. В некоторых вариантах реализации основание включает лактат лития, лактат натрия, лактат калия, лактат кальция, фосфат лития, фосфат натрия, фосфат калия, фосфат кальция, малеат лития, малеат натрия, малеат калия, малеат кальция, тартрат лития, тартрат натрия, тартрат

калия, тартрат кальция, сукцинат лития, сукцинат натрия, сукцинат калия, сукцинат кальция, ацетат лития, ацетат натрия, ацетат калия, ацетат кальция, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция или их комбинации. В некоторых вариантах реализации основание включает цитрат. Например, цитрат

может включать по меньшей мере одно из моногидрата цитрата лития, моногидрата цитрата натрия, моногидрата цитрата калия, моногидрата цитрата кальция, дигидрата цитрата лития, дигидрата цитрата натрия, дигидрата цитрата калия, дигидрата цитрата кальция, тригидрата цитрата лития, тригидрата цитрата натрия, тригидрата цитрата калия, тригидрата цитрата кальция, тетрагидрата цитрата лития, тетрагидрата цитрата натрия, тетрагидрата цитрата калия, тетрагидрата цитрата кальция, пентагидрата цитрата лития, пентагидрата цитрата натрия, пентагидрата цитрата калия, пентагидрата цитрата кальция, гексагидрата цитрата лития, гексагидрата цитрата натрия, гексагидрата цитрата калия, гексагидрата цитрата кальция, гептагидрата цитрата лития, гептагидрата цитрата натрия, гептагидрата цитрата калия, гептагидрата цитрата кальция или их

смеси. Основание может включать моногидрат цитрата натрия, моногидрат цитрата калия, моногидрат цитрата кальция, дигидрат цитрата натрия, дигидрат цитрата калия, дигидрат цитрата кальция, тригидрат цитрата натрия, тригидрат цитрата калия, тригидрат цитрата кальция, тетрагидрат цитрата натрия, тетрагидрат цитрата калия, тетрагидрат цитрата кальция, пентагидрат цитрата натрия, пентагидрат цитрата калия, пентагидрат цитрата кальция, гексагидрат цитрата натрия, гексагидрат цитрата калия, гексагидрат цитрата кальция, гептагидрат цитрата натрия, гептагидрат цитрата калия или гептагидрат цитрата кальция. В некоторых вариантах реализации основание включает дигидрат цитрата натрия.

В некоторых вариантах реализации основание содержится в жидком составе в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%, от примерно 0,3 масс.% до примерно 4 масс.%, от примерно 0,5 масс.% до примерно 3,5 масс.%, от примерно 0,6 масс.% до примерно 3 масс.%, от 0,7 масс.% до примерно 2,5 масс.%, от примерно 0,7 масс.% до примерно 2,0 масс.% или от примерно 0,7 масс.% до примерно 1,5 масс.%. Например, основание может содержаться в жидком составе в количестве примерно 0,1 масс.%, 0,3 масс.%, 0,5 масс.%, 0,7 масс.%, 0,9 масс.%, 1,1 масс.%, 1,5 масс.%, 2,0 масс.%, 2,5 масс.%, 3,0 масс.%, 3,5 масс.%, 4,0 масс.% или примерно 5 масс.%. В некоторых вариантах реализации основание содержится в жидком составе в количестве примерно 0,9 масс.%. Например, цитрат содержится в жидком составе в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%, от примерно 0,3 масс.% до примерно 4 масс.%, от примерно 0,5 масс.% до примерно 3,5 масс.%, от примерно 0,6 масс.% до примерно 3 масс.%, от 0,7 масс.% до примерно 2,5 масс.%, от примерно 0,7 масс.% до примерно 2,0 масс.% или от примерно 0,7 масс.% до примерно 1,5 масс.%. В некоторых вариантах реализации цитрат может содержаться в жидком составе в количестве примерно 0,1 масс.%, 0,3 масс.%, 0,5 масс.%, 0,7 масс.%, 0,9 масс.%, 1,1 масс.%, 1,5 масс.%, 2,0 масс.%, 2,5 масс.%, 3,0 масс.%, 3,5 масс.%, 4,0 масс.% или примерно 5 масс.%. Например, цитрат содержится в жидком составе в количестве примерно 0,9 масс.%.

Жидкий состав может иметь pH от примерно 2 до примерно 8, от примерно 2,5 до примерно 6, от примерно 3 до примерно 4 или от примерно 3 до примерно 4. Например,

жидкий состав может иметь рН примерно 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или примерно 5. В некоторых вариантах реализации состав может иметь рН примерно 3,5.

Подсластитель можно добавлять в жидкий состав для того, чтобы сделать его менее горьким или более привлекательным для потребителя или для обеих указанных задач.

5 Подсластители, подходящие для введения в состав, могут включать природные и искусственные подсластители. В некоторых вариантах реализации подсластитель представляет собой искусственный подсластитель и может включать интенсивные или высокоинтенсивные подсластители. Интенсивные подсластители часто используют в качестве сахарозаменителей или альтернативы сахару, так как они могут быть намного
10 слаще сахара, но при добавлении в пищу практически не увеличивают ее калорийность. Типовые интенсивные подсластители включают сорбит, сахарозу, сахарины, такие как сахарин натрия, цикламаты, такие как цикламаты натрия, аспартам, сукралозу, тауматин и ацесульфам К. В некоторых вариантах реализации подсластитель представляет собой естественный сахар. Например, сахара, такие как моносахариды, дисахариды и
15 полисахариды, можно применять в жидких составах, предложенных в настоящем описании. Сахара могут включать ксилозу, рибозу, глюкозу, маннозу, галактозу, фруктозу, декстрозу, сахарозу, мальтозу, частично гидролизованный крахмал или кукурузный сироп и сахарные спирты, такие как сорбит, ксилит, маннит, глицерин и их комбинации. В некоторых вариантах реализации жидкий состав дополнительно
20 содержит подсластитель. Подсластитель может включать сахар. Например, подсластитель может включать сахарозу. Например, подсластитель может представлять собой ORA-SWEET®, подсластитель, включающий очищенную воду, сахарозу, глицерин, сорбит и вкусоароматическую добавку; содержится в буфере лимонной кислоты и фосфата натрия; и законсервирован метилпарабеном и сорбатом калия. Подсластитель
25 также может включать интенсивный подсластитель. Интенсивный подсластитель может включать сукралозу. Например, подсластитель может представлять собой ORA-SWEET SF®, подсластитель, не содержащий сахар, включающий очищенную воду, глицерин, сорбит, сахарин натрия, ксантановую камедь и вкусоароматическую добавку; содержится в буфере лимонной кислоты и цитрата натрия; и законсервирован
30 метилпарабеном (0,03%), сорбатом калия (0,1%) и пропилпарабеном (0,008%).

В некоторых вариантах реализации подсластитель включает одно или более из сахарозы, глицерина, сорбита и вкусоароматической добавки. В некоторых из указанных вариантов реализации подсластитель дополнительно включает лимонную кислоту и фосфат натрия. В некоторых из указанных вариантов реализации подсластитель может
35 включать консервант, такой как метилпарабен и сорбат калия. Например, подсластитель включает сахарозу, глицерин, сорбит, вкусоароматическую добавку, лимонную кислоту, фосфат натрия, метилпарабен и сорбат калия. В некоторых вариантах реализации подсластитель включает одно или более из глицерина, сорбита, сахара натрия, ксантановой камеди и вкусоароматической добавки. В некоторых из указанных
40 вариантов реализации подсластитель дополнительно включает лимонную кислоту и цитрат натрия. В некоторых из указанных вариантов реализации подсластитель включает консервант, такой как метилпарабен, сорбат калия и пропилпарабен. Например, подсластитель может включать глицерин, сорбит, сахарин натрия, ксантановую камедь, вкусоароматическую добавку, лимонную кислоту и цитрат натрия, метилпарабен
45 (0,03%), сорбат калия (0,1%) и пропилпарабен (0,008%).

В некоторых вариантах реализации подсластитель содержится в жидком составе в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%, от примерно 35 масс.% до примерно 65 масс.%, от примерно 40 масс.% до примерно 60 масс.% или от примерно

45 масс.% до примерно 55 масс.%. Например, подсластитель может содержаться в жидком составе в количестве примерно 30 масс.%, 35 масс.%, 40 масс.%, 45 масс.%, 50 масс.%, 55 масс.%, 60 масс.%, 65 масс.% или примерно 70 масс.%. В некоторых вариантах реализации подсластитель содержится в жидком составе в количестве примерно 50

5 масс.%.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав дополнительно содержит агент, маскирующий горечь. Агент, маскирующий горечь, может включать натуральную маскирующую вкусоароматическую добавку 231a12 (Abelei®), натуральную вкусоароматическую добавку, маскирующую горечь, 231a39 (Abelei®), натуральную

10 вкусоароматическую добавку, маскирующую горечь (FONA®), и натуральный модификатор вкуса FINATECH Taste Modifier Flavor, Nat.

Агент, маскирующий горечь, может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%, от примерно 0,1 масс.% до примерно 1,0 масс.% или от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%. Например, агент,

15 маскирующий горечь, может содержаться в жидком составе в количестве примерно 0,01 масс.%, 0,1 масс.%, 0,2 масс.%, 0,3 масс.%, 0,4 масс.%, 0,5 масс.%, 0,7 масс.%, 1,0 масс.%, 1,5 масс.% или 2,0 масс.%. В некоторых вариантах реализации агент, маскирующий горечь, содержится в жидком составе в количестве примерно 0,4 масс.%.

Вкусоароматическую добавку можно включать в жидкий состав для того, чтобы жидкий состав по существу не имел горечи и имел привлекательный вкус.

20 Вкусоароматическая добавка может включать по меньшей мере одно из натуральной вкусоароматической добавки, натуральной плодовой вкусоароматической добавки, искусственной вкусоароматической добавки, искусственной плодовой вкусоароматической добавки, усилителей вкусоароматических свойств или их смеси.

25 Типовые вкусоароматические добавки можно найти, например, в Своде федеральных правил США 21 172.515 (1 апреля 2015 года), содержание которого включено во всей полноте посредством ссылки. Например, включены корица, малина, апельсин, клен, ирис, сироп солодки (лакрицы), плод, ягода, ваниль, сироп акации, кока, шоколадная мята, черешня, грецкий орех, эриодиктион, жевательная резинка, грейпфрут, лайм,

30 арбуз, гуарана, кофе, персик, лимон, фенхель, абрикос, мед, мята, винтергрэн и вишня. В некоторых вариантах реализации вкусоароматическая добавка может включать природную вкусоароматическую добавку, модифицирующую вкус, FONATECH.

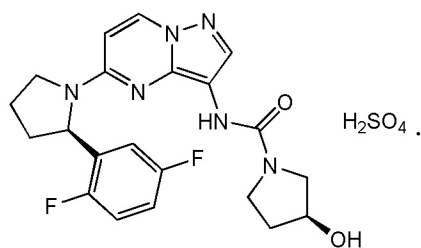
Вкусоароматическая добавка может содержаться в жидком составе в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%, от примерно 0,01 масс.% до примерно 0,1

35 масс.% или от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%. Например, вкусоароматическая добавка может содержаться в количестве примерно 0,01 масс.%, 0,1 масс.%, 0,2 масс.%, 0,3 масс.%, 0,4 масс.%, 0,5 масс.%, 0,7 масс.%, 1,0 масс.%, 1,5 масс.% или 2,0 масс.%. В некоторых вариантах реализации вкусоароматическая добавка может содержаться в жидком составе в количестве примерно 0,5 масс.%.

40 Жидкий состав также может включать краситель.

Жидкие составы, предложенные в настоящем описании, могут быть получены из кристаллической формы соединения формулы (I). Кристаллическая форма может иметь формулу (I-HS):

5

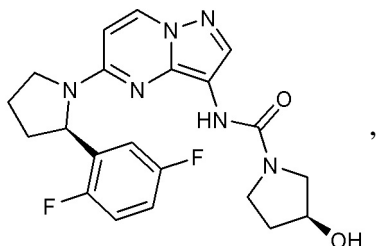


I-HS

10

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):

15



20

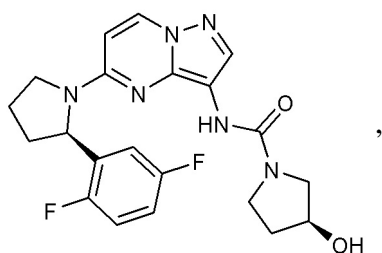
(I) его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий растворимость, и буфер. В некоторых вариантах реализации состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5. В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах реализации состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация содержится в концентрации от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл в жидком составе. Буфер может включать дигидрат цитрата натрия.

25

30

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):

35



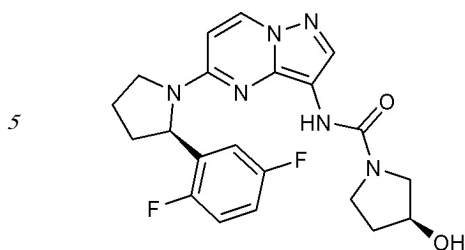
40

(I) его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий растворимость, и основание. В некоторых вариантах реализации состав имеет рН от примерно 2,5 до примерно 5,5. В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл. В некоторых вариантах реализации состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация содержится в концентрации от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл в жидком составе. Основание может включать дигидрат цитрата натрия.

45

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-

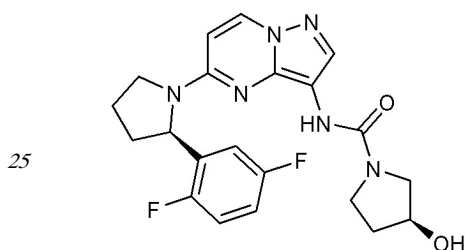
гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

10 его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий растворимость, буфер, подсластитель, агент, маскирующий горечь, и вкусоароматическую добавку. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация содержится в концентрации от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл в жидком составе. В некоторых вариантах реализации буфер включает дигидрат цитрата натрия. В некоторых вариантах реализации подсластитель включает сахарозу.

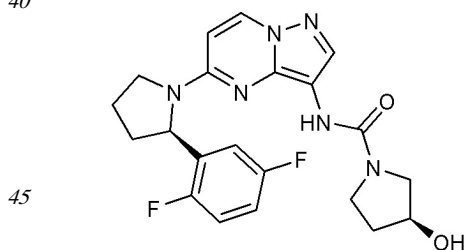
15 Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

30 его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий растворимость, основание, подсластитель, агент, маскирующий горечь, и вкусоароматическую добавку. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4, и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или их комбинация содержится в концентрации от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл в жидком составе. В некоторых вариантах реализации основание включает дигидрат цитрата натрия. В некоторых вариантах реализации подсластитель включает сахарозу.

35 Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):

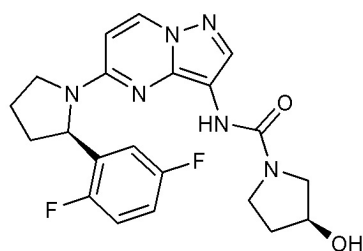


(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий

растворимость, буфер, подсластитель, агент, маскирующий горечь, и вкусоароматическую добавку, где состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4.

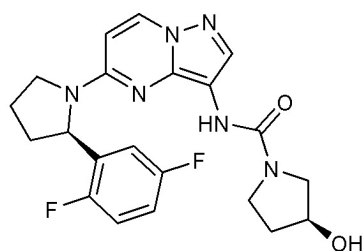
Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-
 5 гидрокси-пирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий
 15 растворимость, основание, подсластитель, агент, маскирующий горечь, и вкусоароматическую добавку, где состав имеет рН от примерно 3 до примерно 4.

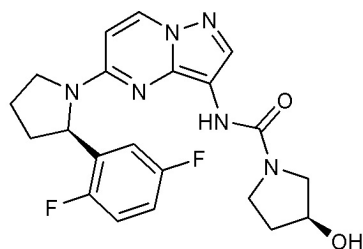
Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-
 20 гидрокси-пирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий
 30 растворимость, буфер, подсластитель, агент, маскирующий горечь, и вкусоароматическую добавку, при этом концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-
 35 гидрокси-пирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



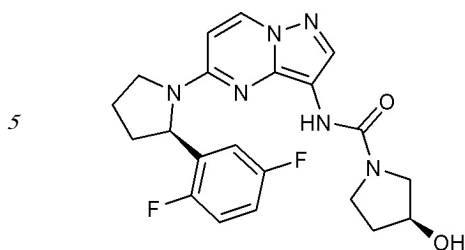
(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию, агент, увеличивающий
 45 растворимость, основание, подсластитель, агент, маскирующий горечь, и вкусоароматическую добавку, где концентрация соединения формулы (I) составляет от примерно 15 мг/мл до примерно 35 мг/мл.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий:

(a) (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-

ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

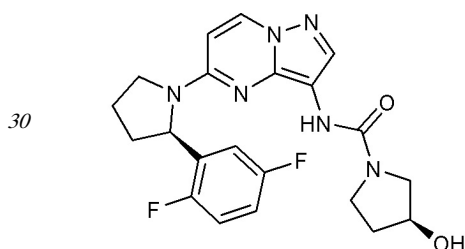
10 его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

(b) агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%; и

(c) буфер в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%. В некоторых вариантах реализации буфер содержит дигидрат цитрата натрия. В некоторых вариантах реализации состав также включает подсластитель в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%. В некоторых вариантах реализации подсластитель содержит сахарозу. В некоторых вариантах реализации состав также включает агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав также включает вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4. В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий:

25 (a) (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

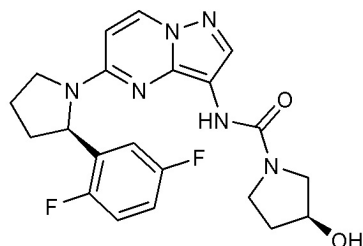
35 его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

(b) агент, увеличивающий растворимость, в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%; и

(c) основание в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%. В некоторых вариантах реализации основание содержит дигидрат цитрата натрия. В некоторых вариантах реализации состав также включает подсластитель в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%. В некоторых вариантах реализации подсластитель содержит сахарозу. В некоторых вариантах реализации состав также включает агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав также включает вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) имеет концентрацию от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл в жидком составе.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий:

(a) (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

(b) агент, увеличивающий растворимость (например, циклодекстрин, такой как гидроксипропил-β-циклодекстрин), в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%; и

(c) буфер (например, цитратный буфер, такой как цитрат натрия) в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

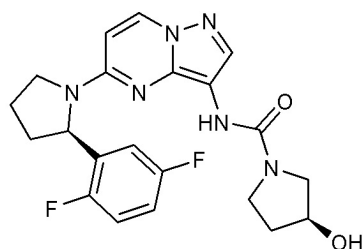
(d) подсластитель (например, подсластитель, содержащий сахарозу или интенсивный подсластитель) в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

(e) агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

(f) вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4. В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий:

(a) (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

(b) агент, увеличивающий растворимость (например, циклодекстрин, такой как гидроксипропил-β-циклодекстрин) в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%; и

(c) основание (например, цитрат, такой как цитрат натрия) в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

(d) подсластитель (например, подсластитель, содержащий сахарозу или интенсивный подсластитель) в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

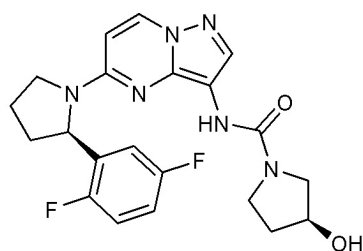
(e) агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

(f) вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно

4. В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий:

(a) (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

(b) гидроксипропил- β -циклодекстрин в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%; и

(c) цитрат натрия в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

(d) сахарозу или интенсивный подсластитель в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

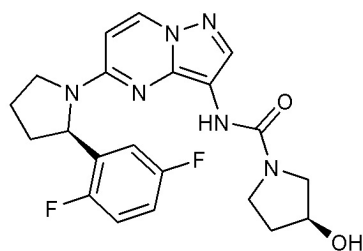
(e) агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

(f) вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) в указанном жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

Также в настоящем описании предложен жидкий состав, включающий:

(a) (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющий формулу (I):



(I)

его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию;

(b) гидроксипропил- β -циклодекстрин в количестве от примерно 5 масс.% до примерно 35 масс.%; и

(c) дигидрат цитрата натрия в количестве от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.%;

(d) сахарозу или интенсивный подсластитель в количестве от примерно 30 масс.% до примерно 70 масс.%;

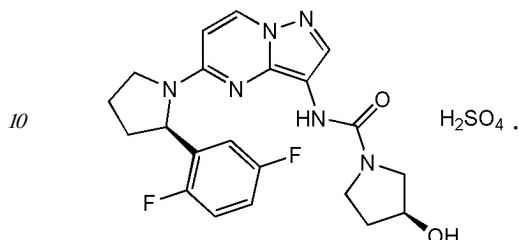
(e) агент, маскирующий горечь, в количестве от примерно 0,2 масс.% до примерно 0,5 масс.%; и

(f) вкусоароматическую добавку в количестве от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.%. В некоторых вариантах реализации состав имеет pH от примерно 3 до примерно 4.

В некоторых вариантах реализации концентрация соединения формулы (I) в указанном

жидком составе составляет от примерно 20 мг/мл до примерно 30 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации жидкий состав получают из фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I). Например, фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидросульфатную соль. В некоторых вариантах реализации жидкий состав получают из кристаллической формы соединения формулы (I). Например, кристаллическая форма соединения формулы (I) может иметь формулу (I-HS):



I-HS

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $18,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $10,7 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $10,7 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) характеризуется пиками дифракции XRPD (градусы 2θ) при $10,7 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,7 \pm 0,2$, $30,8 \pm 0,2$ и $38,5 \pm 0,2$.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет дифрактограмму XRPD по существу такую, как показано на фигуре 1 или фигуре 8.

В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма имеет температуру начала разложения с максимумом от примерно 193 до примерно 205°C Цельсия при измерении путем дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) имеет теплоту плавления примерно $2,415 \text{ мВт}$ при измерении путем дифференциальной сканирующей калориметрии.

Также в настоящем описании предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом. Способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава, предложенного в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации рак приводит к дисфагии или затруднению глотания. Например, рак может представлять собой рак головы и шеи, рак рта, рак горла или рак пищевода. В некоторых вариантах реализации затруднение глотания у пациента, имеющего рак, развивается вследствие одного или более из фиброза горла, пищевода или рта; инфекций во рту или пищеводе (например, после лучевой терапии или химиотерапии), отека или сужения горла или пищевода (например, после лучевой терапии или хирургии); физических изменений рта, челюстей, горла или пищевода после хирургии; мукозита, который представляет собой болезненные ощущения, боль или воспаление в горле, пищеводе или во рту; ксеростомии, часто называемой сухостью рта (например, после лучевой терапии или химиотерапии).

В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой младенца, ребенка, подростка или пациента пожилого возраста.

В некоторых вариантах реализации у пациента имеется дисфагия. Дисфагия может представлять собой буккофарингеальную дисфагию. Буккофарингеальная дисфагия

может возникать в результате рака (например, определенные раковые заболевания и некоторые способы лечения рака, такие как лучевая терапия, могут вызывать затруднение глотания), неврологических расстройств (например, определенные нарушения, такие как рассеянный склероз, мышечная дистрофия и болезнь Паркинсона, могут вызывать дисфагию), неврологического повреждения (например, внезапное неврологическое повреждение, например, в результате инсульта или травмы мозга или позвоночника, влияют на глотательную функцию субъекта) и дивертикулита глотки.

В некоторых вариантах реализации у пациента имеются неврологические расстройства (например, определенные нарушения, такие как рассеянный склероз, мышечная дистрофия и болезнь Паркинсона, могут вызывать дисфагию), неврологическое повреждение (например, внезапное неврологическое повреждение, например, в результате инсульта или травмы мозга или позвоночника, влияют на глотательную функцию субъекта) и дивертикулит глотки.

Также в настоящем описании предложен способ лечения рака у пациента с дисфагией (например, с затруднением глотания), нуждающегося в этом. Способ включает выявление пациента с дисфагией, нуждающегося в этом лечении. Способ дополнительно включает введение пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава, описанного в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации дисфагия представляет собой буккофарингеальную дисфагию.

Также в настоящем описании предложен способ лечения рака у пациента с дисфагией, нуждающегося в этом. Способ включает выявление пациента с дисфагией, нуждающегося в этом лечении. Способ дополнительно включает определение того, опосредован ли рак TTK киназой. Если определено, что рак опосредован TTK киназой, то пациенту вводят терапевтически эффективное количество жидкого состава, описанного в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации дисфагия представляет собой буккофарингеальную дисфагию. Буккофарингеальная дисфагия может возникать в результате рака (например, определенные раковые заболевания и некоторые способы лечения рака, такие как лучевая терапия, могут вызывать затруднение глотания), неврологических расстройств (например, определенные нарушения, такие как рассеянный склероз, мышечная дистрофия и болезнь Паркинсона, могут вызывать дисфагию), неврологического повреждения (например, внезапное неврологическое повреждение, например, в результате инсульта или травмы мозга или позвоночника, влияют на глотательную функцию субъекта) и дивертикулита глотки.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если соединение, описанное в настоящей заявке, содержит по меньшей мере один хиральный центр, то такие соединения, соответственно, могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения содержат два хиральных центра, то такие соединения также могут существовать в виде диастереомеров. То есть соединение формулы (I) помимо желательной конфигурации, номенклатурно обозначенной «гидросульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид» (далее (S,R)-изомер), также может содержать незначительные количества изомера гидросульфата (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид (далее (R,R)-изомер) и/или также может содержать незначительные количества гидросульфата (S)-N-(5-((S)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид (далее (S,S)-изомер) и/

или может содержать незначительные количества изомера гидросульфата (R)-N-(5-((S)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (далее (R,S)-изомер). Следует понимать, что все указанные изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

- 5 Предпочтительно, если соединение обозначено как (S,R)-изомер, то (S,R)-изомер содержится в избытке в количестве примерно 80% или более, более предпочтительно в избытке в количестве примерно 90% или более, более предпочтительно в избытке в количестве примерно 95% или более, более предпочтительно в избытке в количестве примерно 98% или более, более предпочтительно в избытке в количестве примерно 99% или более.

10 При использовании в настоящем описании, если не указано иное, термин «выделенная форма» означает, что соединение содержится в форме, которая отделена от любых твердых смесей с другим(-и) соединением(-ями), системы растворителей или биологической среды. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-
15 HS) обеспечена в выделенной форме.

При использовании в настоящем описании, если не указано иное, термин «по существу чистая форма» означает, что мольное содержание примесей в выделенном соединении или кристаллической форме составляет менее чем примерно 5 мольных процентов, предпочтительно менее чем примерно 2 мольных процента, более предпочтительно
20 менее чем примерно 0,5 мольного процента, наиболее предпочтительно менее чем примерно 0,1 мольного процента. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) обеспечена по существу в чистой форме.

В настоящем описании, если не указано иное, термин «по существу не содержит другую аморфную(-ые), полиморфную(-ые) или кристаллическую(-ие) форму(-ы)» при
25 использовании для описания кристаллической формы (I-HS) означает, что мольное содержание другой(-их) аморфной(-ых), полиморфной(-ых) или кристаллической(-их) формы(-м) в выделенной основной кристаллической форме (I-HS) составляет менее чем примерно 5 мольных процентов, предпочтительно менее чем примерно 2 мольных процента, более предпочтительно менее чем примерно 0,5 мольного процента, наиболее
30 предпочтительно менее чем примерно 0,1 мольного процента. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма (I-HS) обеспечена в форме, по существу не содержащей другую(-ие) аморфную(-ые), полиморфную(-ые) или кристаллическую(-ие) форму(-ы).

Термины «полиморф» и «полиморфная форма» относятся к различным
35 кристаллическим формам одного соединения. То есть, полиморфы представляют собой различные твердые вещества, имеющие одну молекулярную формулу, таким образом, каждый полиморф может иметь отличающиеся физические свойства твердого вещества. Таким образом, одно соединение может существовать в различных полиморфных формах, где каждая форма имеет различные и характерные физические свойства твердого
40 вещества, такие как различные профили растворимости, скорости растворения, температуры плавления, текучесть и/или различные пики рентгеновской дифракции. Различия физических свойств могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (которые могут быть важны для получения состава и продукта) и скорость растворения (которая может являться
45 важным фактором для биодоступности). Способы определения характеристик полиморфных форм включают, но не ограничиваются ими, рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), термический гравиметрический анализ (ТГА), монокристаллическую рентгеновскую

дифрактометрию (XRD), вибрационную спектроскопию, например, инфракрасную (ИК) и рамановскую спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) твердого тела и раствора, оптическую микроскопию, высокотемпературную оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ),
 5 электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, измерения растворимости, измерения растворения, элементный анализ и анализ Карла Фишера.

Термин «аморфный» обозначает твердое вещество в форме, отличающейся от кристаллической. Аморфные твердые вещества имеют неупорядоченное расположение
 10 молекул и, таким образом, не имеют характерную кристаллическую решетку или элементарную ячейку и, следовательно, не имеют определенного дальнего порядка структуры. Форма твердого вещества может быть определена путем поляризованной световой микроскопии, рентгеновской порошковой дифракции («XRPD»), дифференциальной сканирующей калориметрии («ДСК») или другими стандартными
 15 способами, известными специалистам в данной области техники.

При использовании в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют желательную биологическую активность данного соединения и имеют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Указанные фармацевтически приемлемые соли можно получать *in situ* во время
 20 конечного выделения и очистки соединения или путем проведения отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты или свободного основания с подходящим основанием или кислотой, соответственно. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли могут быть предпочтительными по сравнению с соответствующим свободным основанием или
 25 свободной кислотой, так как указанные соли придают повышенную стабильность или растворимость молекуле и тем самым упрощают ее введение в лекарственную форму. Основные соединения в общем случае могут образовывать фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты при обработке подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают фармацевтически приемлемые неорганические кислоты и фармацевтически
 30 приемлемые органические кислоты. Типовые фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают гидрохлорид, гидробромид, нитрат, метилнитрат, сульфат, бисульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гидроксиацетат, фенилацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат, малеат, гидроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, салицилат, п-аминосалицилат, гликолят, лактат, гептаноат,
 35 фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, о-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, манделат, таннат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмитат, олеат, пируват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, эстолат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), п-аминобензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат),
 40 нафталин-2-сульфонат, этандисульфат и 2,5-дигидроксibenзоат.

При использовании в настоящем описании, если не указано иное, термины «лечение», «способ лечения» и т.д., включают оказание помощи и уход за субъектом или пациентом (предпочтительно млекопитающим, более предпочтительно человеком) для борьбы с
 45 заболеванием, состоянием или нарушением и включают введение описанного соединения для облегчения симптомов или осложнений или уменьшения скорости прогрессирования заболевания, состояния или нарушения.

При использовании в настоящем описании, если не указано иное, термин «предупреждение» включает (a) уменьшение частоты одного или более симптомов; (b)

уменьшение тяжести одного или более симптомов; (с) отсрочку или предотвращение развития дополнительных симптомов; и/или (d) отсрочку или предотвращение развития нарушения или состояния.

При использовании в настоящем описании термин «рак, связанный с Trk» по определению включает раковые заболевания, связанные или имеющие нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, любые типы нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, описанные в настоящей заявке). Неограничивающие примеры рака, связанного с Trk, описаны в настоящей заявке.

Термин «субъект» при использовании в настоящем описании относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. В некоторых вариантах реализации субъект испытывает и/или подвержен по меньшей мере одному симптому заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой пациента детского возраста (т.е. пациента не старше 21 года на момент постановки диагноза или лечения). Термин «детский возраст» может быть дополнительно разделен на различные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первых 28 дней жизни); младенцев (возрастом от 29 дней до менее чем двух лет); детей (возрастом от двух лет до менее чем 12 лет); и подростков (возрастом от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но исключая этот день)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

Термин «Trk» или «белок Trk» включает любые белки Trk, описанные в настоящей заявке (например, белок TrkA, TrkB или TrkC).

Термин «ген NTRK» включает любые гены NTRK, описанные в настоящей заявке (например, ген NTRK1, NTRK2 или NTRK3).

Термин «дикий тип» описывает нуклеиновую кислоту (например, мРНК гена NTRK или Trk) или белок (например, белок Trk), которые имеются у субъекта (например, субъекта детского возраста, например, младенца, ребенка или подростка), у которого отсутствует рак, связанный с Trk (и у которого необязательно также отсутствует повышенный риск развития рака или состояния, связанного с Trk, и/или у которого не подозревают наличие рака или состояния, связанного с Trk) или присутствуют в клетке или ткани субъекта (например, субъекта детского возраста, например, младенца, ребенка или подростка), у которого отсутствует рак или состояние, связанные с Trk (и у которого необязательно также отсутствует повышенный риск развития рака или состояния, связанного с Trk, и/или у которого не подозревают наличие рака или состояния, связанного с Trk).

Термин «регулирующий орган» представляет собой государственный орган, который дает разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов на территории государства. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA).

Фраза «нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня» представляет собой генетическую мутацию (например, транслокацию гена NTRK, которая приводит к экспрессии гибридного белка, делецию в гене NTRK, которая приводит к экспрессии белка Trk, имеющего делецию по меньшей мере одной

аминокислоты по сравнению с белком Trk дикого типа, или мутацию гена NTRK, которая приводит к экспрессии белка Trk, имеющего одну или более точечных мутаций, альтернативную сплайсированную форму мРНК Trk, которая обеспечивает белок Trk, в котором имеется делеция по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком Trk дикого типа) или дупликацию гена NTRK, которая приводит к сверхэкспрессии белка Trk, или сверхэкспрессию гена NTRK в клетке, которая приводит к патогенному увеличению активности киназного домена белка Trk (например, к конститутивной активности киназного домена белка Trk) в клетке. Например, нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня может представлять собой мутацию гена NTRK1, NTRK2 или NTRK3, который кодирует белок Trk, который имеет конститутивную активность или повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном NTRK1, NTRK2 или NTRK3, который не имеет мутацию. Например, нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня может происходить в результате транслокации гена, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первый фрагмент TrkA, TrkB или TrkC, включающий функциональный киназный домен, и второй фрагмент белка-партнера (т.е. белка, не являющегося TrkA, TrkB или TrkC). Ген, кодирующий гибридный белок, может включать, например, следующие экзоны гена NTRK1 дикого типа: экзоны 10-19, экзоны 12-19, экзоны 12-19, экзоны 13-19, экзоны 14-19 или экзоны 15-19. Ген, кодирующий гибридный белок, может включать, например, следующий экзон гена NTRK2 дикого типа: экзоны 12-21, экзоны 13-21, экзоны 15-21, экзоны 16-21 или экзоны 17-21. Ген, кодирующий гибридный белок, может включать, например, следующие экзоны гена NTRK3 дикого типа: экзоны 17-22 или экзоны 16-22. Неограничивающие примеры гибридных белков, образующихся в результате транслокации гена NTRK, описаны в таблице 10.

Нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, например, может включать мутацию(-и) гена NTRK1, NTRK2 или NTRK3, которая(-ые) обеспечивает(-ют) TrkA, TrkB или TrkC, содержащий по меньшей мере одну (например, две, три, четыре или пять) точечных мутаций (например, одну или более точечных мутаций, перечисленных в таблице XX). Нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня может представлять собой мутацию гена NTRK1, NTRK2 или NTRK3, которая приводит к делеции одной или более заменимых аминокислот (например, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, 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 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90, по меньшей мере 100, по меньшей мере 110, по меньшей мере 120, по меньшей мере 130, по меньшей мере 140, по меньшей мере 150, по меньшей мере 160, по меньшей мере 170, по меньшей мере 180, по меньшей мере 190, по меньшей мере 200, по меньшей мере 210, по меньшей мере 220, по меньшей мере 230, по меньшей мере 240, по меньшей мере 250, по меньшей мере 260, по меньшей мере 270, по меньшей мере 280, по меньшей мере 290, по меньшей мере 300, по меньшей мере 310, по меньшей мере 320, по меньшей мере 330, по меньшей мере 340, по меньшей мере 350, по меньшей мере 360, по меньшей мере 370, по меньшей мере 380, по меньшей мере 390 или по меньшей мере 400 аминокислот) в белке TrkA, TrkB или TrkC (за исключением делеции аминокислот в киназном домене TrkA, TrkB или TrkC, которая может приводить к инактивации киназного домена). В некоторых примерах нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии

или активности или уровня может включать альтернативную сплайсированную форму мРНК Trk, например, сплайсированный вариант TrkAIII, или альтернативную сплайсированную форму мРНК TrkA, которая обеспечивает выработку белка TrkA, в котором отсутствуют аминокислоты, кодируемые экзоном 10. В некоторых примерах 5 нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня включает амплификацию гена NTRK (например, образование одной, двух, трех или четырех дополнительных копий гена NTRK), которая может приводить к аутокринной выработке или сверхэкспрессии гена NTRK в клетке. Термин «сверхэкспрессия» представляет собой специальный термин, который используют для 10 описания повышенного уровня транскрипции гена в клетке по сравнению с уровнем транскрипции гена в контрольной клетке (например, в нераковой клетке того же типа).

Термин «рак или опухоль, связанный(-ая) с Trk» представляет собой рак, связанный с нарушением регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня (например, рак, связанный по меньшей мере с одним примером (например, с 15 двумя, тремя, четырьмя или пятью примерами) нарушения регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии или активности или уровня, описанного в настоящей заявке).

Термин «млекопитающее» при использовании в настоящем описании относится к теплокровному животному, у которого имеется заболевание, описанное в настоящей заявке, или риск развития такого заболевания, и включает, но не ограничивается ими, 20 морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомяков и приматов, включая человека.

Термин «терапевтически эффективное количество» при использовании в настоящем описании обозначает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое обеспечивает биологический или медицинский ответ в системе тканей, у животного или человека, предполагаемый исследователем, ветеринаром, врачом или 25 другим лечащим персоналом, включая ослабление симптомов заболевания или нарушения, которое лечат. В частности, терапевтически эффективное количество при введении субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, достаточно для (i) излечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или нарушения, которое можно излечить ингибитором TrkA и/или TrkB, (ii) уменьшения, ослабления или 30 устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предупреждения или отсрочки одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в настоящей заявке. Количество кристаллической формы (I-HS), соответствующее указанному терапевтически эффективному количеству, может быть различным в зависимости от 35 таких факторов, как болезненное состояние и его тяжесть, индивидуальных данных (например, массы) млекопитающего, нуждающегося в лечении, но при этом может быть определено специалистом в данной области техники в рамках обычной практики.

При использовании в настоящем описании термин «композиция» включает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, 40 который получен, напрямую или косвенным образом, из комбинаций указанных ингредиентов в указанных количествах.

Для более точного описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем описании, определены без использования термина «примерно». Независимо от того, используется термин «примерно» в явной форме, или нет, следует понимать, 45 что каждое количественное значение, приведенное в настоящем описании, относится к фактическому указанному значению, а также относится к приближению для данного значения, которое может обоснованно предполагаться специалистами в данной области техники, включая приближения, связанные с условиями эксперимента и/или измерения

данной величины.

В некоторых вариантах реализации термин «примерно» используют в настоящем описании в значении приблизительно, в области, ориентировочно или около. Если термин «примерно» используют в отношении числового диапазона, то он модифицирует этот диапазон посредством расширения границ выше и ниже приведенных числовых значений. В общем случае термин «примерно» используют для модификации числового значения выше и ниже указанной величины на 10% погрешность.

Термин «примерно», используемый перед одним или более положениями пиков на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, означает, что все пики из группы, перед которой используют данный термин, указаны при помощи углового положения (два-тета) с допустимой погрешностью $\pm 0,3^\circ$. Использование погрешности $\pm 0,3^\circ$ подразумевается при сравнении двух дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции. На практике, если пик дифракции на одной дифрактограмме указан при помощи диапазона угловых положений (два-тета), представляющего собой измеренное положение пика $\pm 0,3^\circ$, и указанные диапазоны положения пиков перекрываются, то считается, что два пика имеют одно угловое положение. Например, если определено, что пик на одной дифрактограмме имеет положение $11,0^\circ$, то для сравнения допускается, чтобы положение пика было задано в диапазоне $10,7^\circ$ - $11,3^\circ$.

Термин «примерно», используемый перед значением, определенным в ДСК, ТГА, ТГ или ДТА, выраженным в градусах Цельсия, допускает погрешность $\pm 5^\circ\text{C}$.

Для более точного описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем описании, указаны при помощи диапазона примерно от величины X примерно до величины Y. Следует понимать, что если указан диапазон, то он не ограничен указанными верхним и нижним пределами, но, напротив, включает полный диапазон примерно от величины X примерно до величины Y или любой диапазон между указанными значениями.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что клинические испытания у человека, включая исследования первого применения у человека, диапазона дозировок и эффективности, на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих от данного нарушения, можно проводить согласно способам, хорошо известным в области клинической медицины. Например, определение подходящих дозировок для пациентов детского возраста можно проводить известными способами, учитывающими их массу тела, возраст, и при помощи моделей, таких как платформа имитационного моделирования у детей Simcyp® (CERTARA, Princeton, New Jersey), которые можно использовать для определения фармакокинетического подхода к введению дозы, в котором учитываются возраст пациента, онтогенез путей клиренса указанного соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации, и площадь поверхности тела (ППТ).

Сокращения, встречающиеся в описании, имеют следующие значения:

АТФ	аденозинтрифосфат
ДИ	деионизированный
EtOH	этанол
ГХ	газовая хроматография
MOPS	3-(N-морфолино)пропансульфокислота
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
PDA	фотодиодная матрица
RRT	относительное время удерживания
КТ	комнатная температура
ТГФ	тетрагидрофуран

ТМВ	3,3',5,5'-тетраметилбензидин
-----	------------------------------

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют изобретение и приведены для лучшего понимания изобретения, подразумевается, что их не следует рассматривать как ограничивающие

В описанных ниже примерах, если не указано иное, все температурные значения указаны в градусах Цельсия. Реагенты приобретали у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich Chemical Company, EMD, JT Baker или Pharco-Aaper, и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Тетрагидрофуран (ТГФ), гептан и другие органические растворители приобретали у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich Chemical Company, ACROS, Alfa-Aesar, Lancaster, TCI или Maybridge, и использовали в том виде, в котором их поставляли.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что если не указано иное, стадию(-и) взаимодействия проводят в подходящих условиях согласно известным способам для получения целевого продукта. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что если стадию взаимодействия, такую как описано в настоящей заявке, можно проводить в различных растворителях или системах растворителей, то указанную стадию взаимодействия также можно проводить в смеси подходящих растворителей или систем растворителей. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в описании и формуле изобретения, предложенных в настоящей заявке, если реагент или класс/типа реагента (например, основание, растворитель и т.д.) указан более чем для одной стадии способа, то отдельные реагенты выбраны независимо для каждой стадии взаимодействия и могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. Например, если для двух стадий в качестве реагента указано органическое или неорганическое основание, то органическое или неорганическое основание, выбранное для первой стадии, может быть таким же, что и органическое или органическое основание на второй стадии, или отличаться от него.

Взаимодействия, приведенные ниже, в общем случае проводили при положительном давлении азота (если не утверждается иное) в растворителях с классом чистоты «ACS», и реакционные колбы, как правило, были оборудованы резиновыми прокладками для ввода субстратов и реагентов через шприц или капельную воронку.

Для отслеживания и анализа процесса использовали две системы обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с применением ацетонитрила и воды/трифторуксусной кислоты в качестве подвижных фаз. В одной системе использовали колонку Agilent Zorbax Extend C18 при 264 нм, и при этом другая система (далее, «ВЭЖХ TRK1PM1») включала колонку Waters Xbridge Phenyl Column при 268 нм. Если не указано иное, использовали систему, указанную первой. Оксид кремния для обеих систем перемешивали в колбе совместно с соединением и затем фильтровали через полипропиленовую ткань перед проведением анализа.

Аморфная форма свободного основания соединения формулы (I): Примерно 1 грамм (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид растворяли в минимальном количестве воды и охлаждали до температуры примерно -26° Цельсия, после чего сушили в лиофилизаторе в течение 24 часов. Примерно 20 мг аморфного вещества, полученного в лиофилизаторе, взвешивали в пробирке, в которую добавляли 5 объемных аликвот соответствующей системы растворителей. Проверяли растворение смеси, и если растворение не наблюдали, то смесь нагревали примерно до 40° Цельсия и снова проверяли. Эту процедуру продолжали до достижения растворения или до тех пор, пока не добавляли 100 объемов

растворителя. Дифрактограмма XRPD аморфного вещества, полученного в эксперименте с лиофилизацией, показана на ФИГ. 7.

Аморфную гидросульфатную соль соединения формулы (I) получали согласно описанию примера 14А в WO 2010/048314 (см. пример 3). Дифрактограммы XRPD двух различных партий аморфного вещества, полученных указанным способом, показаны на ФИГ. 7.

Также в настоящем описании предложен способ получения кристаллической формы (I-HS). В некоторых вариантах реализации способ включает стадии, такие как показано на схеме 1.

В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ получения кристаллической формы (I-HS), включающий:

(а) добавление концентрированной серной кислоты в раствор (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид в EtOH для получения гидросульфатной соли (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид;

(b) добавление гептана в раствор, полученный на стадии (а), для получения суспензии;

(с) фильтрование суспензии для выделения гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид;

(d) смешение указанного гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид с 5:95 (масс./масс.) раствором воды/2-бутанона;

(е) нагревание смеси, полученной на стадии (d), примерно при 65-70°C при перемешивании до достижения массовой доли этанола примерно 0,5% для получения суспензии кристаллической формы гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид; и

(f) выделение кристаллической формы гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид путем фильтрования.

В некоторых вариантах реализации описанный выше способ дополнительно включает:

(b1) внесение в раствор, полученный на стадии (а), затравочных кристаллов гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]

пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид при комнатной температуре и перемешивание раствора до образования суспензии.

В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ получения кристаллической формы (I-HS), включающий:

(а) взаимодействие 5-хлор-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидина с (R)-2-гидроксисукцинатом (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина в присутствии основания для получения (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидина;

(b) обработку указанного (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидина Zn и хлороводородной кислотой для получения (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин;

(с) обработку указанного (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин основанием и фенилхлорформиатом для получения фенил-(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)карбамата;

(d) взаимодействие указанного фенил-(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)карбамата с (S)-пирролидин-3-олом для получения (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида;

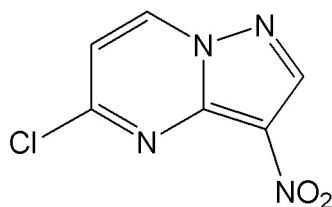
(е) добавление серной кислоты к указанному (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамиду для получения гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и

(f) выделение кристаллической формы гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида.

В некоторых вариантах реализации описанной выше стадии (а) основание представляет собой аминовое основание, такое как триэтиламин.

В некоторых вариантах реализации описанной выше стадии (с) основание представляет собой основание щелочного металла, такое как карбонат щелочного металла, такой как карбонат калия.

Пример получения А



Получение 5-хлор-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидина

Стадия А - Получение пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-олата натрия: Раствор 1Н-пиразол-5-амин и 1,3-диметилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (1,05 экв.) помещали в круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, паровой баней, обратным холодильником, температурным зондом J-Кет и насадкой для N₂ для контролирования положительного давления N₂. При механическом перемешивании суспендировали твердые вещества в 4 об. (4 мл/г) абсолютного EtOH в атмосфере азота, затем добавляли 2,1 эквивалента NaOEt (21 масс.% раствор в EtOH), затем промывали систему 1 об. (1 мл/г) абсолютного EtOH. Суспензию нагревали примерно до 75° Цельсия при слабом кипении до тех пор, пока в анализе ВЭЖХ TRK1PM1 площадь пика 1Н-пиразол-5-амин не становилась меньше 1,5%, прохождение взаимодействия отслеживали, разбавляя 20 мкл суспензии в 4 мл деионизированной воды, анализировали 5 мкл пробу при 220 нм.

Еще через 1 час в смесь добавляли 2,5 об. (2,5 мл/г) гептана и затем грели при температуре обратной конденсации при 70° Цельсия в течение 1 часа. Затем охлаждали суспензию до комнатной температуры в течение ночи. Твердое вещество собирали путем фильтрования на настольной воронке с использованием полипропиленовой фильтровальной ткани. Промывали реактор и добавляли поверх осадка 4 об. (4 мл/г) гептана, часть осадка проходила через фильтр, и переносили твердые вещества во взвешенные сушильные лотки и сушили в печи при 45° Цельсия в глубоком вакууме до достижения постоянной массы. Получали бледно-желтый твердый пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-олат натрия с выходом 93-96% (скорректированный), на ВЭЖХ наблюдали площадь пика более 99,5% (1 мг/мл разбавление в деионизированной воде, TRK1PM1 при 220 нм).

Стадия В - Получение 3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4Н)-она: Во взвешенную

круглодонную колбу помещали пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-олат натрия, который растворяли при 40-45° Цельсия в 3,0 об. (3,0 мл/г) деионизированной воды, и затем концентрировали в глубоком вакууме при 65° Цельсия на водяной бане в роторном испарителе до получения 2,4х массы исходного вещества (1,4 об./1,4 мл/г

5 деионизированной воды). Проводили газовую хроматографию (ГХ) для определения остаточного EtOH (30 мкл раствора растворяли в ~ 1 мл MeOH), количество которого составляло менее 100 ppm, также наблюдали следы паров этилнитрата еще до последующего добавления HNO₃. В некоторых случаях в исходный раствор добавляли еще 1,5 об. (1,5 мл/г) ДИ воды, затем концентрировали в глубоком вакууме при 65°
10 Цельсия на водяной бане в роторном испарителе до получения 2,4х массы исходного вещества (1,4 об./1,4 мл/г ДИ воды). Проводили газовую хроматографию для определения остаточного EtOH (30 мкл раствора растворяли примерно в 1 мл MeOH), было показано <<100 ppm остаточного EtOH, при этом пары этилнитрата не наблюдали до последующего добавления HNO₃.

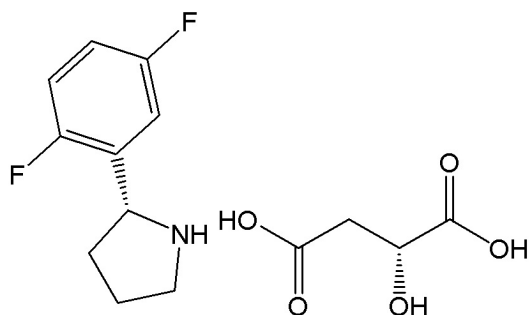
15 В круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, паровой баней, обратным холодильником, температурным зондом J-Kem и насадкой для N₂ для контроля положительного давления N₂, помещали 3 об. (3 мл/г, 10 экв.) >90 масс.% HNO₃ и охлаждали примерно до 10° Цельсия в атмосфере азота с использованием
20 внешней охлаждающей бани лед-вода в атмосфере азота. При помощи капельной воронки для уравнивания давления в раствор HNO₃ добавляли 1,75 1,95 объема раствора пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-олата натрия в деионизированной воде (1,16-1,4 мл ДИ воды/г пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-олата натрия) со скоростью, достаточной для поддержания внутренней температуры 35 40° Цельсия при охлаждении. Наблюдали
25 два азеотропа в отсутствие каких-либо паров этилнитрата. Колбу с азеотропами, линию подачи (если ее применяли) и капельную воронку промывали 2х 0,1 об. (2х 0,1 мл/г) деионизированной воды, которую добавляли в реакционную смесь. После завершения добавления температуру постепенно увеличивали примерно до 45-50° Цельсия в течение примерно 3 часов, на ВЭЖХ согласно значению площади пика была показана > 99,5%
30 конверсия пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-олата натрия в 3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4Н)-он.

Стадия С - Получение 5-хлор-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидина: 3-нитропиразоло [1,5-а]пиримидин-5(4Н)-он помещали в круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, нагревательным кожухом, обратным холодильником, температурным
35 зондом J-Kem и насадкой для N₂ для контроля положительного давления N₂. При механическом перемешивании суспендировали твердые вещества в 8 объемах (8 мл/г) CH₃CN и затем добавляли 2,6-лутидин (1,05 экв.), затем нагревали суспензию примерно до 50° Цельсия. При помощи капельной воронки для уравнивания давления
40 в смесь по каплям добавляли 0,33 эквивалента POCl₃. После завершения добавления получали густую бежевую суспензию тримера, которую гомогенизировали при перемешивании до получения полуподвижной массы. В смесь добавляли еще 1,67 эквивалента POCl₃, оставляли для стабилизации температуры, затем нагревали реакционную смесь до слабого кипения (78° Цельсия). При нагревании смеси наблюдали
45 некоторое газообразование, которое впоследствии уменьшалось при разжижении густой суспензии.

Реакционную смесь оставляли при температуре обратной конденсации до полного растворения с получением темного раствора, пока в анализе ВЭЖХ (20 мкл разбавляли

в 5 мл CH_3CN , ВЭЖХ TRK1PM1, проба 5 мкл, 268 нм) не подтверждали отсутствие тримера (RRT 0,92), и что содержание 3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4Н)-она (RRT 0,79) составляло менее 0,5% после ручного удаления любых мешающих и элюируемых первыми пиков, связанных с лутидином, из вычислений для интегрирования площади пиков. Для партии 1,9 кг после слабого кипения в течение 19 часов наблюдали пики с площадью 0% для тримера, 0,25% для 3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4Н)-она и 99,5% для 5-хлор-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидина в ВЭЖХ TRK1PM1 при 268 нм.

Пример получения В



Получение (R)-2-гидроксисукцината (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина

Стадия А - Получение трет-бутил-(4-(2,5-дифторфенил)-4-оксобутил)-карбамата: 2-бром-1,4-дифторбензол (1,5 экв.) растворяли в 4 объемах ТГФ (в пересчете на массу трет-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата) и охлаждали примерно до 5° Цельсия. В смесь добавляли 2,0 М раствор iPrMgCl в ТГФ (1,4 экв.) в течение 2 часов, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25° Цельсия. Оставляли раствор охлаждаться примерно до 5° Цельсия и перемешивали в течение 1 часа (анализ ГХ подтверждал образование реактива Гриньяра). Добавляли раствор трет-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в 1 объеме ТГФ в течение примерно 30 минут, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 25° Цельсия. Реакционную смесь перемешивали примерно при 5° Цельсия в течение 90 минут (путем ВЭЖХ было подтверждено, что площадь пика трет-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата составляла менее 0,5%). Реакцию гасили 5 объемами 2М водной HCl , поддерживая температуру реакционной смеси ниже 45° Цельсия. Затем реакционную смесь переносили в делительную воронку, добавляя 10 объемов гептана, и удаляли водный слой. Органический слой промывали 4 объемами насыщенного водного NaCl , затем добавляли 2х 1 объем насыщенного водного NaCl . Заменяли растворитель в органическом слое на гептан (<1 масс.% ТГФ подтверждали путем ГХ) при температуре перегонки 35-55° Цельсия и давлении перегонки 100-200 мм рт.ст., добавляли 2х 4 объема гептана, минимальный отгоняемый объем составлял примерно 7 объемов. Затем разбавляли смесь в 10 объемах гептана, нагревая примерно до 55° Цельсия, с получением более плотного твердого вещества, смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры на ночь. Охлаждали суспензию до температуры ниже 5° Цельсия и фильтровали через полипропиленовую фильтрующую ткань. Влажный осадок промывали 2х 2 объемами гептана. Твердые вещества сушили в вакууме при 55° Цельсия до достижения постоянной массы с получением трет-бутил-(4-(2,5-дифторфенил)-4-оксобутил)карбамата в виде белого твердого вещества с выходом примерно от 75% до 85% от теоретического.

Стадия В - Получение 5-(2,5-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пиррола: трет-бутил-(4-(2,5-дифторфенил)-4-оксобутил)карбамат растворяли в 5 об. толуола, добавляли 2,2 экв. 12М HCl , наблюдали умеренное выделение теплоты и газа. Реакционную смесь

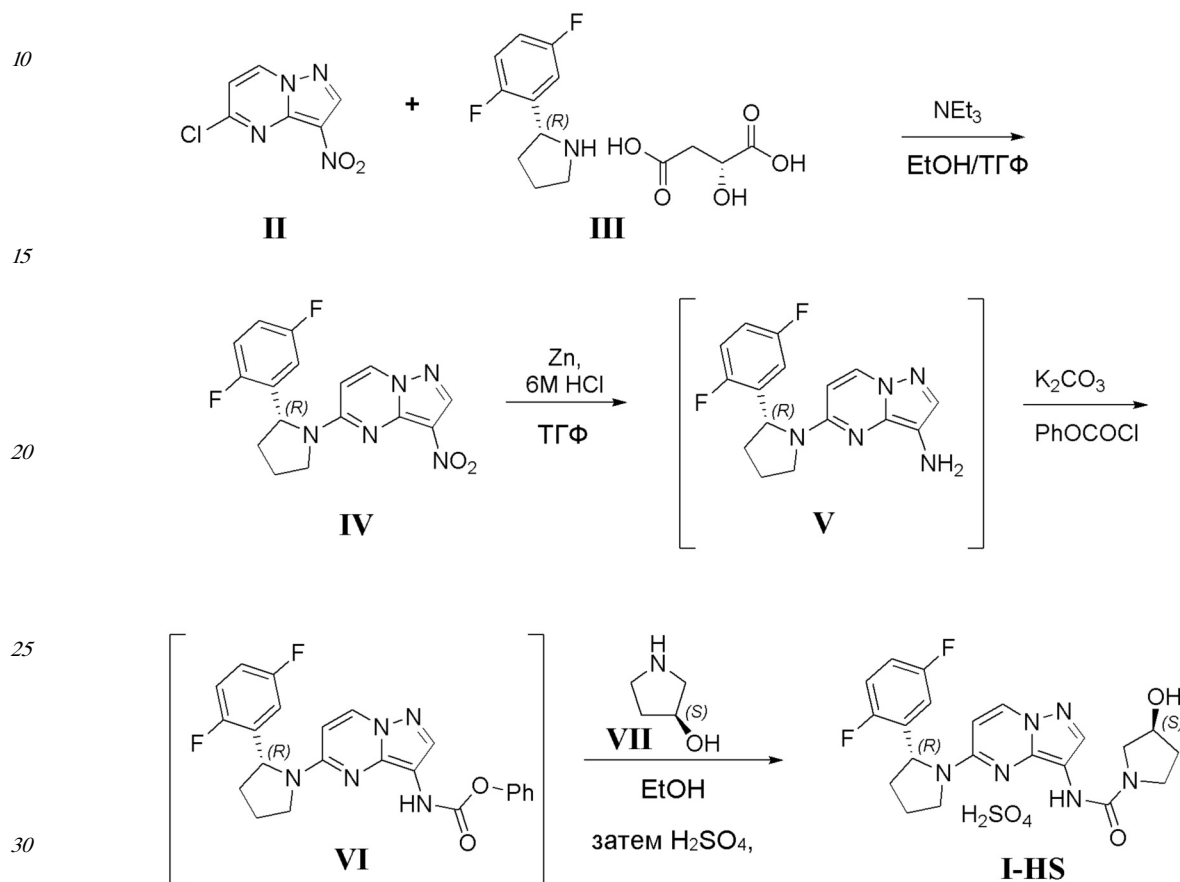
нагревали до 65° Цельсия в течение 12-24 часов и отслеживали прохождение реакции путем ВЭЖХ. После завершения реакции смесь охлаждали до температуры ниже 15° Цельсия на бане лед/вода. Доводили pH примерно до 14 при помощи 3 эквивалентов 2М водного NaOH (4,7 об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов. Переносили смесь в делительную воронку с толуолом. Удаляли водный слой и промывали органический слой 3 объемами насыщенного водного NaCl. Концентрировали органический слой с получением маслянистого вещества и перерастворяли в 1,5 объема гептана. Фильтровали полученную суспензию через бумажный фильтр GF/F и концентрировали с получением 5-(2,5-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррола в виде светло-желтого маслянистого вещества с выходом от 90% до 100% от теоретического.

Стадия С - Получение (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина: Димер хлор-1,5-циклооктадиена иридия (0,2 мол.%) и (R)-2-(2-(дифенилфосфино)фенил)-4-изопропил-4,5-дигидрооксазола (0,4 мол.%) суспендировали в 5 объемах МТБЭ (в пересчете на количество 5-(2,5-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррола) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 1 часа, большая часть твердых веществ растворялась, и раствор становился темно-красным. Отслеживали образование катализатора путем ВЭЖХ/детектор PDA. Реакционную смесь охлаждали до температуры менее 5° Цельсия и добавляли 5-(2,5-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррол (1,0 экв.), промывая 0,5 объема МТБЭ. Добавляли дифенилсилан (1,5 экв.) в течение примерно 20 минут, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 10° Цельсия. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре ниже 10° Цельсия и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Завершение взаимодействия подтверждали путем ВЭЖХ, затем охлаждали смесь до температуры ниже 5° Цельсия. Реакцию гасили 5 объемами 2М водной HCl, поддерживая температуру ниже 20° Цельсия. Через 10 минут удаляли баню лед/вода и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры при перемешивании на 2 часа. Переносили смесь в делительную воронку с 3 объемами МТБЭ. Водный слой промывали 3,5 объема МТБЭ, затем добавляли 5 объемов МТБЭ в водный слой и при этом доводили pH примерно до 14 путем добавления 0,75 объема водного 50% NaOH. Органический слой промывали 5 объемами водного насыщенного NaCl, затем концентрировали с получением маслянистого вещества и разбавляли 3 объемами МТБЭ. Фильтровали раствор через полипропиленовую фильтрующую ткань и промывали 1 объемом МТБЭ. Концентрировали фильтрат с получением (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина в виде маслянистого вещества с выходом от 95% до 100% от теоретического и 75-85% э.и.

Стадия D - Получение (R)-2-гидроксисукцината (R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидина: (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин (1,0 экв.) переносили в круглодонную колбу, содержащую 15 объемов (с поправкой на концентрацию) EtOH (крепость 200). Добавляли D-яблочную кислоту (1,05 экв.) и нагревали смесь до 65° Цельсия. Все твердые вещества растворялись примерно при 64° Цельсия. Оставляли раствор охлаждаться до КТ. Примерно при 55° Цельсия в раствор вносили затравочные кристаллы (R)-гидроксисукцината (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина (примерно 50 мг, >97% э.и.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем фильтровали суспензию через полипропиленовую фильтрующую ткань и промывали 2x 1 объемом EtOH (крепость 200). Твердые вещества сушили в вакууме при 55° Цельсия с получением (R)-2-гидроксисукцината (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина с выходом от 75% до 90% от теоретического и >96% э.и.

Согласно схеме 1 подходящие основания включают третичные аминовые основания, такие как триэтиламин, и K_2CO_3 . Подходящие растворители включают этанол, гептан и тетрагидрофуран (ТГФ). Взаимодействие эффективно проводят при температурах от 5° Цельсия до 50° Цельсия. Прохождение взаимодействия в общем случае отслеживали

Схема 1



Соединения II (5-хлор-3-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин) и III ((R)-2-гидроксисукцинат (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина, 1,05 экв.) помещали в круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, температурным зондом J-Kem и насадкой для N_2 для контролирования положительного давления N_2 . Добавляли раствор 4:1 EtOH: ТГФ (10 мл/г соединения II), затем добавляли триэтиламин (NEt_3 , 3,50 экв.) через

капельную воронку, во время добавления температура достигала примерно 40° Цельсия. После завершения добавления реакцию смесь нагревали до 50° Цельсия и перемешивали в течение 0,5-3 часа с получением соединения IV.

В круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, температурным зондом J-Kem и подводом N_2 , добавляли соединение IV, затем добавляли тетрагидрофуран (10 мл/г соединения IV). Охлаждали раствор до температуры ниже 5° Цельсия на ледяной бане и добавляли Zn (9-10 экв.). Затем по каплям добавляли 6M HCl (9-10 экв.) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 30° Цельсия (для партии 1 кг добавление занимало примерно 1,5 часа). После прекращения выделения тепла реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30-60 минут до тех пор, пока соединение IV не исчезало в

анализе ВЭЖХ. После этого полностью за один раз добавляли раствор карбоната калия (K_2CO_3 , 2,0 экв.) в воде (5 мл/г соединения IV), после чего быстро по каплям добавляли фенилхлорформиат ($PhOCOCl$, 1,2 экв.). Выделение газа (CO_2) наблюдали во время обеих из приведенных выше операций добавления, и после добавления фенилхлорформиата температура увеличивалась примерно до 30° Цельсия. Полученный карбамат перемешивали при комнатной температуре в течение 30-90 минут. Сразу после этого проводили анализ ВЭЖХ, в котором подтверждали, что площадь пика содержащегося амина составляла менее 1%, и в растворе содержалось полученное с высоким выходом соединение VI.

В полученный выше раствор добавляли амин VII ((S)-пирролидин-3-ол, 1,1 экв. в пересчете на теоретический выход соединения VI) и EtOH (10 мл/г соединения VI). Соединение VII добавляли до EtOH или одновременно с ним для предотвращения образования примесей этилкарбамата. Полученный выше раствор EtOH концентрировали до минимального объема (4-5 мл/г) с использованием концентратора периодического действия при пониженном давлении (содержание ТГФ должно составлять <5% согласно ГХ) и снова добавляли EtOH (10 мл/г соединения VI) до достижения общей концентрации 10 мг/г. Затем грели реакционную смесь при 50° Цельсия в течение 9-19 часов или до тех пор, пока в анализе ВЭЖХ площадь пика соединения VI не становилась ниже 0,5%. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли серную кислоту (H_2SO_4 , 1,0 экв. в пересчете на соединение VI) через капельную воронку с получением соединения I-HS, при этом температура, как правило, повышается примерно до 30° Цельсия.

Пример 1

Получение кристаллической формы (I-HS) (способ 1)
(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид (0,500 г, 1,17 ммоль) растворяли в EtOH (2,5 мл) и охлаждали примерно до 5° Цельсия. В охлажденный раствор добавляли концентрированную серную кислоту (0,0636 мл, 1,17 ммоль) и перемешивали примерно 10 минут, нагревая при этом до комнатной температуры. В смесь медленно добавляли метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) (2 мл), что приводило к осмолению продукта. Затем в смесь добавляли EtOH (2,5 мл) и нагревали примерно до температуры обратной конденсации, после чего все твердые вещества растворялись. После охлаждения до комнатной температуры и перемешивания в течение примерно 1 часа образовывалось некоторое количество твердых веществ. После охлаждения примерно до 5° Цельсия отфильтровывали твердые вещества и промывали МТБЭ. После фильтрования и сушки на воздухе в течение примерно 15 минут выделяли гидросульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид в виде твердого вещества.

Пример 2

Получение кристаллической формы (I-HS) (способ 2)
В раствор 3031 г (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид в 18322 мл EtOH добавляли концентрированную серную кислоту (392 мл) с получением гидросульфатной соли. В раствор вносили 2 г затравочных кристаллов гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение по меньшей мере 2 часов для получения суспензии гидросульфатной соли. Добавляли

гептан (20888 г) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение по меньшей мере 60 минут. Фильтровали суспензию и промывали осадок смесью 1:1 гептан/ЕтОН. Затем сушили твердые вещества в вакууме при температуре окружающей среды (температуру в печи устанавливали на 15° Цельсия).

- 5 Высушенную гидросульфатную соль (6389 г из 4 объединенных партий) добавляли в раствор 5:95 (масс./масс.) вода/2-бутанон (общая масса 41652 г). Смесью грели примерно при 68° Цельсия при перемешивании до тех пор, пока массовая доля этанола не достигала примерно 0,5%, за это время образовывалась суспензия. Фильтровали суспензию и промывали осадок раствором 5:95 (масс./масс.) вода/2-бутанон. Затем
10 сушили твердые вещества в вакууме при температуре окружающей среды (температуру в печи устанавливали на 15° Цельсия) с получением кристаллической формы гидросульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида.

Пример 3

- 15 Получение аморфной формы АМ(HS)

В раствор (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (9,40 г, 21,94 ммоль) в MeOH (220 мл) медленно добавляли серную кислоту (0,1 М в MeOH, 219,4 мл, 21,94 ммоль) при температуре окружающей среды при быстром перемешивании. Через 30 минут
20 реакционную смесь концентрировали сначала на ротаторном испарителе практически досуха, затем в глубоком вакууме в течение 48 часов с получением аморфной формы сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (11,37 г, 21,59 ммоль, выход 98,43%). ЖХМС (ХИАД, m/z 429,1, M+H).

- 25 Пример 4

Получение кристаллической соли HCl формулы (I)

Смесь (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,554 г, 1,29 ммоль) в EtOH (6 мл, крепость 200) и МТБЭ (10 мл) нагревали до 50°C при перемешивании с получением раствора,
30 затем добавляли одну порцию хлороводорода (конц.) (0,108 мл, 1,29 ммоль). Затем оставляли реакционную смесь охлаждаться сначала до температуры окружающей среды, затем охлаждали примерно до 5°C на бане лед-вода при перемешивании для начала кристаллизации. Суспензию перемешивали в течение 4 часов на бане лед-вода, после чего фильтровали в вакууме, промывали осадок МТБЭ и сушили в вакууме при
35 55°C до постоянной массы с получением кристаллического гидрохлорида (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,534 г, выход 89%). ЖХМС (ХИАД, m/z 429,2, M+H).

Получение кристаллической соли HBr формулы (I)

40 Смесь (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,505 г, 1,18 ммоль) в EtOH (6 мл, крепость 200) и МТБЭ (10 мл) нагревали до 50°C при перемешивании с получением раствора, затем добавляли одну порцию бромоводорода (33% водн.) (0,213 мл, 1,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации с получением
45 практически прозрачного раствора, содержащего небольшое количество маслянистого остатка на стенках реакционного сосуда. После охлаждения до температуры окружающей среды происходило осаждение, и маслянистый остаток отверждался. Смесью снова нагревали до 50°C, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры

и перемешивали в течение ночи. Фильтровали суспензию в вакууме, промывали осадок МТБЭ и сушили в вакууме при 55°C до постоянной массы с получением кристаллического гидробромида (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,51 г, выход 85%). ЖХМС (ХИАД, m/z 429,3, M+H).

Получение кристаллической мезилатной соли формулы (I)

Смесь (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,532 г, 1,24 ммоль) в EtOH (2,7 мл, крепость 200) и МТБЭ (5,3 мл) нагревали до 50°C при перемешивании с получением раствора, затем добавляли одну порцию метансульфокислоты (0,076 мл, 1,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры обратной конденсации с получением практически прозрачного раствора, содержащего небольшое количество дисперсных частиц. После охлаждения до температуры окружающей среды происходило осаждение, также образовывалось небольшое количество маслянистого остатка. Добавляли дополнительное количество EtOH (0,5 мл, крепость 200) и метансульфокислоты (0,010 мл) с получением раствора. Реакционную смесь снова нагревали до 50°C, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Фильтровали суспензию в вакууме, осадок промывали МТБЭ и сушили в вакууме при 55°C до постоянной массы с получением кристаллического метансульфоната (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,51 г, выход 78%). ЖХМС (ХИАД, m/z 429,4, M+H).

Получение кристаллической камзилатной соли формулы (I)

Смесь (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (0,500 г, 1,17 ммоль) и S-(+)-камфорсульфокислоты (0,271 г, 1,17 ммоль) в EtOH (3 мл, крепость 200) и МТБЭ (5 мл) нагревали до температуры обратной конденсации при перемешивании с получением раствора. После охлаждения до температуры окружающей среды происходило осаждение. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали в вакууме, осадок промывали МТБЭ и сушили в вакууме при 55°C до постоянной массы с получением кристаллического ((1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоната (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида.

Пример 5

Инфантильная фибросаркома с гибридной формой NTRK3-ETV6 была успешно излечена жидким составом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида

Материалы и способы

Многоцентровое исследование 1 фазы с повышением дозы у пациентов детского возраста с распространенными солидными опухолями или первичными опухолями ЦНС начинали в декабре 2015 года (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02637687) для оценки безопасности и переносимости соединения I-HS (т.е. гидросульфатной соли (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида). Критерии отбора включали возраст 1-21 года независимо от наличия известной измененной формы TRK, а также пациентов возрастом 1 месяц или старше с известной гибридной формой NTRK и поставленным диагнозом инфантильной фибросаркомы или врожденной мезобластической нефромы.

Пероральный жидкий состав соединения I-HS был разработан для пациентов, которые

не могли проглатывать капсулы. Систему имитационного моделирования у детей SIMCYP® (CERTARA, Princeton, New Jersey) использовали для определения фармакокинетического подхода к введению дозы, в котором учитываются возраст пациента, онтогенез путей клиренса соединения I-HS и площадь поверхности тела (ППТ). Дозу для применения у детей в начальной когорте выбирали таким образом, чтобы она обеспечивала действие, достигаемое у взрослых пациентов, принимающих дозу 100 мг BID, которая была рекомендована на основании исследования 2 фазы у взрослых. Изучали циклы с увеличением дозы в течение 28 дней при непрерывном введении. Оценка ответа при помощи соответствующих способов визуализации была запланирована каждые восемь недель. Пациенты продолжали терапию до подтверждения прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности.

Был обеспечен набор, содержащий закрытую градуированную бутылку из темного стекла, содержащую 7,6 г соединения I-HS; закрытую бутылку, содержащую 51 г CAVASOL® W7 HP Pharma; закрытую бутылку, содержащую 500 г дигидрата цитрата тринатрия; закрытую бутылку, содержащую 100 мл стерильной воды; закрытую бутылку объемом в пинту (~473 мл) с ORA-Sweet® SF; воронку; 28 мм нажимную крышку-переходник; коробку, содержащую 56 одноразовых 1 шприцев; коробку, содержащую 56 одноразовых 5 мл шприцев; этикетку на лекарственном продукте, на которой была указана концентрация соединения I-HS (20 мг/мл); и инструкции по получению состава.

Жидкий раствор получали, как показано на фигуре 9. Сначала удаляли уплотняющую пробку (крышку) из бутылки, содержащей CAVASOL® W7 HP Pharma. Затем при помощи воронки добавляли содержимое 100 мл бутылки со стерильной водой в бутылку, содержащую CAVASOL® W7 HP Pharma. Затем бутылку закрывали крышкой и бутылку, содержащую CAVASOL® W7 HP Pharma и стерильную воду, встряхивали до полного растворения CAVASOL® W7 HP. Полное растворение CAVASOL® W7 HP Pharma происходило за десять минут. Исследовали дно и стенки бутылки для подтверждения полного растворения CAVASOL® W7 HP Pharma и отсутствия материала, образующего комки на дне или налипшего на стенки. Затем бутылку оставляли отстаиваться без перемешивания примерно на пять минут для удаления пузырьков, образующихся при растворении CAVASOL® W7 HP Pharma. Затем удаляли уплотняющую пробку (крышку) из градуированной бутылки, содержащей соединение I-HS. При помощи той же воронки, что использовали ранее, раствор CAVASOL® W7 HP Pharma добавляли в градуированную бутылку, содержащую соединение I-HS. Закрывали бутылку и встряхивали вручную до растворения. Ожидали, пока пузырьки поднимутся на поверхность, образовывался прозрачный красный раствор. При помощи той же воронки, что использовали ранее, добавляли поставленный ORA-Sweet® SF до 300 мл. Закрывали градуированную бутылку и аккуратно переворачивали 10 раз для смешения ORA-Sweet® SF с раствором соединения I-HS/CAVASOL® W7 HP, соблюдая осторожность, чтобы в составе не образовывалось слишком много пузырьков. Затем взвешивали 3,5 г дигидрата цитрата тринатрия из обеспеченного контейнера дигидрата цитрата тринатрия и добавляли при помощи второй воронки из набора в жидкий состав и затем закрывали бутылку и переворачивали десять раз. Ожидали, пока пузырьки поднимутся на поверхность, и изучали содержимое бутылки для подтверждения полного растворения дигидрата цитрата тринатрия; если растворение было неполным, то бутылку переворачивали еще 10 раз. Затем удаляли крышку из градуированной бутылки и в бутылку вставляли обеспеченную в наборе 28 мм нажимную крышку-переходник (переходник для шприца). Затем бутылку закрывали, плотно разместив крышку на бутылке. Затем вводили жидкий состав, содержащий желаемое количество соединения

I-HS, при помощи 1 мл или 5 мл шприца в зависимости от схемы введения пациенту.

Результаты

Не имеющая других проблем со здоровьем девочка родилась с крупным сосудистым образованием с правой стороны шеи, распространявшимся до лица, которое первоначально было диагностировано как быстро инволютирующая врожденная гемангиома и подвергалось соответствующему лечению. В 6-месячном возрасте образование быстро росло, и при помощи хирургического удаления/циторедукции был поставлен диагноз IFS, который был подтвержден по транслокации ETV6, определенной путем флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). В первые 7 дней после операции опухоль быстро прогрессировала и начала распространяться в полости рта. Начинали химиотерапию винкристином, актиномицином-D и циклофосфамидом, но во время 1 цикла у пациентки наблюдали прогрессирование заболевания. Новую схему химиотерапии, включавшей ифосфамид и доксорубин (ID), начинали совместно с циторедуктивной операцией и для устранения обструкции ротоглотки устанавливали трахеостому. Два дополнительных курса ID и четыре курса ифосфамида и этопозида оказывали минимальное действие на опухоль. Опухоль прогрессировала и поразила основание черепа, сосцевидные отростки и сосудистую систему шеи. Многопрофильная команда хирургов провела общее хирургическое удаление опухоли в октябре 2015 года, но не смогла выявить четкие хирургические края опухоли.

Через пять недель после хирургического удаления на МРТ мозга и шеи было показано сверхконтрастное образование размером 20 мм x 19 мм x 18 мм, которое занимало основание черепа в средней черепной ямке непосредственно перед и позади структуры внутреннего уха (см. фигуру 10A и фигуру 10B). Было определено, что дополнительная химиотерапия была бесполезной из-за отсутствия ответа на все стандартные схемы лечения. Предполагали, что повторное хирургическое удаление было невозможным. Проведение лучевой терапии было возможно, но с учетом возраста пациентки и локализации заболевания она могла вызывать длительные разрушительные осложнения.

В декабре 2015 года в возрасте 16 месяцев пациентка была отобрана для исследования 1 фазы у детей перорального селективного ингибитора TRK, соединения I-HS. Родители отмечали улучшение подвижности и игривости во время цикла 1. После завершения цикла 1 (день 28) на МРТ мозга и шеи было показано значительное промежуточное уменьшение размера и контрастности образования более чем на 90% относительно исходного уровня (см. фигуру 1°C и фигуру 10D). При повторном сканировании по завершении цикла 2 было подтверждено уменьшение размера и показано непрерывное уменьшение контрастности, что свидетельствовало о частичном ответе (см. фигуру 10E и фигуру 10F). Во время первых двух циклов у пациентки отмечали жар и подтвержденный путем ПЦР грипп А (которые рассматривали как не связанные с лечением), но нежелательные явления, связанные с соединением I-HS, не наблюдали.

Пример 6

Жидкие составы (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамида

Жидкий состав (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамида получали с использованием компонентов, перечисленных в таблице 16.

Таблица 16. Жидкие составы (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамида.

	Название вещества	масс. % (a)	Общая масса состава в граммах (b)	Теоретическое требуемое коли- чество (a x b) /100	Количество в бутылки ⁽¹⁾
5	Соединение I-HS АФИ	2,05%	171648	3518,8 грамма ⁽¹⁾⁽²⁾	1,47 г
	Очищенная вода, USP	33,55%		57587,9 грамма	24,01 г
	KLEPTOSE® НРВ для паренте- рального использования EP, USP	14,55%		24974,8 грамма	10,48 г
	ORA-SWEET®	48,51%		83266,4 грамма	34,93 г
10	Цитрат натрия, дигидрат, в гра- нулах, USP (Spectrum)	0,94%		1613,5 грамма (1694,2 грамма) ⁽³⁾	0,68 г
	231a12 натуральная маскирую- щая вкусоароматическая добав- ка (Abelei)	0,10%		171,6 грамма	0,07 г
	231a39 натуральная маскирую- щая горечь вкусоароматическая добавка (Abelei)	0,20%		343,3 грамма	0,14 г
15	Вкусоароматическая добавка, маскирующая горечь, нат. (FONA - Liquid)	0,05%		85,8 грамма	0,04 г
	FONATECH® модификатор вку- са, нат.	0,05%		85,8 грамма	0,04 г

(1) Включает поправочный коэффициент для АФИ 0,8137. Расчет: Молекулярная масса свободного основания/масса солевой формы=428,44/526,51. Плотность жидкого состава равна 1,2 мг/мл.

(2) Заявленное содержание=3518,8 грамма солевой формы АФИ x 0,8137/171648 граммов общей массы состава * 1,2 г/мл плотность * 1000 мг/г.

(3) Дополнительно включает 5% от общего количества цитрата натрия, добавляемого в состав для регулирования pH при необходимости.

Ссылки:

1. Wiesner et al., Nature Comm. 5:3116, 2014.
2. Vaishnavi et al., Nature Med. 19:1469-1472, 2013.
3. Greco et al., Mol. Cell. Endocrinol. 28:321, 2010.
4. Kim et al., PloS ONE 9(3):e91940, 2014.
5. Vaishnavi et al., Nature Med. 19:1469-1472, 2013.
6. Fernandez-Cuesta et al., "Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets," AACR Annual Meeting 2014, Abstract, April 2014.
7. Stransky et al., Nature Comm. 5:4846, 2014.
8. Ross et al., Oncologist 19:235-242, 2014.
9. Doebele et al., J. Clin. Oncol. 32:5s, 2014.
10. Jones et al., Nature Genetics 45:927-932, 2013.
11. Wu et al., Nature Genetics 46:444-450, 2014.
12. WO 2013/059740
13. Zheng et al., "Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing," Nature Med., опубликована с сети Интернет 10 ноября 2014 года.
14. Caria et al., Cancer Genet. Cytogenet. 203:21-29, 2010.
15. Frattini et al., Nature Genet. 45:1141-1149, 2013.
16. Martin-Zanca et al., Nature 319:743, 1986.
17. Meyer et al., Leukemia 21: 2171-2180, 2007.
18. Reuther et al., Mol. Cell. Biol. 20:8655-8666, 2000.
19. Marchetti et al., Human Mutation 29(5):609-616, 2008.
20. Tacconelli et al., Cancer Cell 6:347, 2004.
21. Walch et al., Clin. Exp. Metastasis 17: 307-314, 1999.

22. Papatsoris et al., Expert Opin. Invest. Drugs 16(3):303-309, 2007.
 23. Van Noesel et al., Gene 325: 1-15, 2004.
 24. Zhang et al., Oncology Reports 14: 161-171, 2005.
 25. Truzzi et al., J. Invest. Dermatol. 128(8):2031, 2008.
 26. Kolokythas et al., J. Oral Maxillofacial Surgery 68(6):1290-1295, 2010.
 27. Ni et al., Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13:1511, 2012.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Loxo Oncology, Inc.

<120> СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКИХ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<130> 42001-0004WO1

<150> 62/449366

<151> 2017-01-23

<150> 62/380773

<151> 2016-08-29

<150> 62/329653

<151> 2016-04-29

<150> 62/323437

<151> 2016-15-04

<150> 62/318041

<151> 2016-04-04

<160> 3

<170> PatentIn, версия 3.5

<210> 1

<211> 796

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Arg Gly Gly Arg Arg Gly Gln Leu Gly Trp His Ser Trp Ala
 1 5 10 15

Ala Gly Pro Gly Ser Leu Leu Ala Trp Leu Ile Leu Ala Ser Ala Gly
 20 25 30

Ala Ala Pro Cys Pro Asp Ala Cys Cys Pro His Gly Ser Ser Gly Leu
 35 40 45

Arg Cys Thr Arg Asp Gly Ala Leu Asp Ser Leu His His Leu Pro Gly
 50 55 60

Ala Glu Asn Leu Thr Glu Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His Leu Gln
 65 70 75 80

His Leu Glu Leu Arg Asp Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg Asn Leu
 85 90 95

Thr Ile Val Lys Ser Gly Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala Phe His
 100 105 110

Phe Thr Pro Arg Leu Ser Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala Leu Glu
 115 120 125

Ser Leu Ser Trp Lys Thr Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu Leu Val
 130 135 140

Leu Ser Gly Asn Pro Leu His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp Leu Gln
 145 150 155 160

Arg Trp Glu Glu Glu Gly Leu Gly Gly Val Pro Glu Gln Lys Leu Gln

RU 2 751 636 C2

					165					170					175		
	Cys	His	Gly	Gln	Gly	Pro	Leu	Ala	His	Met	Pro	Asn	Ala	Ser	Cys	Gly	
					180					185				190			
	Val	Pro	Thr	Leu	Lys	Val	Gln	Val	Pro	Asn	Ala	Ser	Val	Asp	Val	Gly	
5					195					200				205			
	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Arg	Cys	Gln	Val	Glu	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Gln	
					210					215				220			
	Ala	Gly	Trp	Ile	Leu	Thr	Glu	Leu	Glu	Gln	Ser	Ala	Thr	Val	Met	Lys	
	225						230					235				240	
10	Ser	Gly	Gly	Leu	Pro	Ser	Leu	Gly	Leu	Thr	Leu	Ala	Asn	Val	Thr	Ser	
					245					250				255			
	Asp	Leu	Asn	Arg	Lys	Asn	Val	Thr	Cys	Trp	Ala	Glu	Asn	Asp	Val	Gly	
					260					265				270			
	Arg	Ala	Glu	Val	Ser	Val	Gln	Val	Asn	Val	Ser	Phe	Pro	Ala	Ser	Val	
15					275					280				285			
	Gln	Leu	His	Thr	Ala	Val	Glu	Met	His	His	Trp	Cys	Ile	Pro	Phe	Ser	
					290					295				300			
	Val	Asp	Gly	Gln	Pro	Ala	Pro	Ser	Leu	Arg	Trp	Leu	Phe	Asn	Gly	Ser	
	305						310				315				320		
20	Val	Leu	Asn	Glu	Thr	Ser	Phe	Ile	Phe	Thr	Glu	Phe	Leu	Glu	Pro	Ala	
					325					330				335			
	Ala	Asn	Glu	Thr	Val	Arg	His	Gly	Cys	Leu	Arg	Leu	Asn	Gln	Pro	Thr	
					340					345				350			
	His	Val	Asn	Asn	Gly	Asn	Tyr	Thr	Leu	Leu	Ala	Ala	Asn	Pro	Phe	Gly	
25					355					360				365			
	Gln	Ala	Ser	Ala	Ser	Ile	Met	Ala	Ala	Phe	Met	Asp	Asn	Pro	Phe	Glu	
					370					375				380			
	Phe	Asn	Pro	Glu	Asp	Pro	Ile	Pro	Val	Ser	Phe	Ser	Pro	Val	Asp	Thr	
	385						390				395				400		
30	Asn	Ser	Thr	Ser	Gly	Asp	Pro	Val	Glu	Lys	Lys	Asp	Glu	Thr	Pro	Phe	
					405					410				415			
	Gly	Val	Ser	Val	Ala	Val	Gly	Leu	Ala	Val	Phe	Ala	Cys	Leu	Phe	Leu	
					420					425				430			
	Ser	Thr	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Asn	Lys	Cys	Gly	Arg	Arg	Asn	Lys	Phe	
35					435					440				445			
	Gly	Ile	Asn	Arg	Pro	Ala	Val	Leu	Ala	Pro	Glu	Asp	Gly	Leu	Ala	Met	
					450					455				460			
	Ser	Leu	His	Phe	Met	Thr	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Leu	Ser	Pro	Thr	Glu	
	465						470				475				480		
40	Gly	Lys	Gly	Ser	Gly	Leu	Gln	Gly	His	Ile	Ile	Glu	Asn	Pro	Gln	Tyr	
					485					490				495			
	Phe	Ser	Asp	Ala	Cys	Val	His	His	Ile	Lys	Arg	Arg	Asp	Ile	Val	Leu	
					500					505				510			
	Lys	Trp	Glu	Leu	Gly	Glu	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Phe	Leu	Ala	Glu	
45					515					520				525			
	Cys	His	Asn	Leu	Leu	Pro	Glu	Gln	Asp	Lys	Met	Leu	Val	Ala	Val	Lys	
					530					535				540			
	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Ser	Glu	Ser	Ala	Arg	Gln	Asp	Phe	Gln	Arg	Glu	

RU 2751636 C2

	545		550		555		560									
	Ala	Glu	Leu	Leu	Thr	Met	Leu	Gln	His	Gln	His	Ile	Val	Arg	Phe	Phe
					565					570						575
	Gly	Val	Cys	Thr	Glu	Gly	Arg	Pro	Leu	Leu	Met	Val	Phe	Glu	Tyr	Met
5				580				585						590		
	Arg	His	Gly	Asp	Leu	Asn	Arg	Phe	Leu	Arg	Ser	His	Gly	Pro	Asp	Ala
			595					600						605		
	Lys	Leu	Leu	Ala	Gly	Gly	Glu	Asp	Val	Ala	Pro	Gly	Pro	Leu	Gly	Leu
		610					615					620				
10	Gly	Gln	Leu	Leu	Ala	Val	Ala	Ser	Gln	Val	Ala	Ala	Gly	Met	Val	Tyr
	625					630					635					640
	Leu	Ala	Gly	Leu	His	Phe	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Thr	Arg	Asn	Cys
				645					650						655	
	Leu	Val	Gly	Gln	Gly	Leu	Val	Val	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Met	Ser
15			660					665					670			
	Arg	Asp	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Val	Gly	Gly	Arg	Thr	Met
		675						680					685			
	Leu	Pro	Ile	Arg	Trp	Met	Pro	Pro	Glu	Ser	Ile	Leu	Tyr	Arg	Lys	Phe
		690				695					700					
20	Thr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Val	Leu	Trp	Glu	Ile
	705					710					715					720
	Phe	Thr	Tyr	Gly	Lys	Gln	Pro	Trp	Tyr	Gln	Leu	Ser	Asn	Thr	Glu	Ala
				725						730					735	
	Ile	Asp	Cys	Ile	Thr	Gln	Gly	Arg	Glu	Leu	Glu	Arg	Pro	Arg	Ala	Cys
25			740					745					750			
	Pro	Pro	Glu	Val	Tyr	Ala	Ile	Met	Arg	Gly	Cys	Trp	Gln	Arg	Glu	Pro
		755						760					765			
	Gln	Gln	Arg	His	Ser	Ile	Lys	Asp	Val	His	Ala	Arg	Leu	Gln	Ala	Leu
		770				775					780					
30	Ala	Gln	Ala	Pro	Pro	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Leu	Gly				
	785					790					795					
	<210>	2														
	<211>	822														
	<212>	PRT														
35	<213>	Homo sapiens														
	<400>	2														
	Met	Ser	Ser	Trp	Ile	Arg	Trp	His	Gly	Pro	Ala	Met	Ala	Arg	Leu	Trp
	1			5					10					15		
	Gly	Phe	Cys	Trp	Leu	Val	Val	Gly	Phe	Trp	Arg	Ala	Ala	Phe	Ala	Cys
40				20					25					30		
	Pro	Thr	Ser	Cys	Lys	Cys	Ser	Ala	Ser	Arg	Ile	Trp	Cys	Ser	Asp	Pro
		35					40					45				
	Ser	Pro	Gly	Ile	Val	Ala	Phe	Pro	Arg	Leu	Glu	Pro	Asn	Ser	Val	Asp
		50				55					60					
45	Pro	Glu	Asn	Ile	Thr	Glu	Ile	Phe	Ile	Ala	Asn	Gln	Lys	Arg	Leu	Glu
	65				70					75					80	
	Ile	Ile	Asn	Glu	Asp	Asp	Val	Glu	Ala	Tyr	Val	Gly	Leu	Arg	Asn	Leu
				85						90					95	

RU 2751636 C2

	Thr	Ile	Val	Asp	Ser	Gly	Leu	Lys	Phe	Val	Ala	His	Lys	Ala	Phe	Leu
				100					105					110		
	Lys	Asn	Ser	Asn	Leu	Gln	His	Ile	Asn	Phe	Thr	Arg	Asn	Lys	Leu	Thr
				115				120					125			
5	Ser	Leu	Ser	Arg	Lys	His	Phe	Arg	His	Leu	Asp	Leu	Ser	Glu	Leu	Ile
				130			135					140				
	Leu	Val	Gly	Asn	Pro	Phe	Thr	Cys	Ser	Cys	Asp	Ile	Met	Trp	Ile	Lys
	145					150					155					160
	Thr	Leu	Gln	Glu	Ala	Lys	Ser	Ser	Pro	Asp	Thr	Gln	Asp	Leu	Tyr	Cys
10					165					170					175	
	Leu	Asn	Glu	Ser	Ser	Lys	Asn	Ile	Pro	Leu	Ala	Asn	Leu	Gln	Ile	Pro
				180					185					190		
	Asn	Cys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ala	Asn	Leu	Ala	Ala	Pro	Asn	Leu	Thr	Val
				195				200					205			
15	Glu	Glu	Gly	Lys	Ser	Ile	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Val	Ala	Gly	Asp	Pro
				210			215					220				
	Val	Pro	Asn	Met	Tyr	Trp	Asp	Val	Gly	Asn	Leu	Val	Ser	Lys	His	Met
	225					230				235						240
	Asn	Glu	Thr	Ser	His	Thr	Gln	Gly	Ser	Leu	Arg	Ile	Thr	Asn	Ile	Ser
20					245					250					255	
	Ser	Asp	Asp	Ser	Gly	Lys	Gln	Ile	Ser	Cys	Val	Ala	Glu	Asn	Leu	Val
				260				265						270		
	Gly	Glu	Asp	Gln	Asp	Ser	Val	Asn	Leu	Thr	Val	His	Phe	Ala	Pro	Thr
				275			280					285				
25	Ile	Thr	Phe	Leu	Glu	Ser	Pro	Thr	Ser	Asp	His	His	Trp	Cys	Ile	Pro
				290			295					300				
	Phe	Thr	Val	Lys	Gly	Asn	Pro	Lys	Pro	Ala	Leu	Gln	Trp	Phe	Tyr	Asn
	305					310					315					320
	Gly	Ala	Ile	Leu	Asn	Glu	Ser	Lys	Tyr	Ile	Cys	Thr	Lys	Ile	His	Val
30					325					330					335	
	Thr	Asn	His	Thr	Glu	Tyr	His	Gly	Cys	Leu	Gln	Leu	Asp	Asn	Pro	Thr
				340				345						350		
	His	Met	Asn	Asn	Gly	Asp	Tyr	Thr	Leu	Ile	Ala	Lys	Asn	Glu	Tyr	Gly
				355			360						365			
35	Lys	Asp	Glu	Lys	Gln	Ile	Ser	Ala	His	Phe	Met	Gly	Trp	Pro	Gly	Ile
				370			375					380				
	Asp	Asp	Gly	Ala	Asn	Pro	Asn	Tyr	Pro	Asp	Val	Ile	Tyr	Glu	Asp	Tyr
	385					390				395						400
	Gly	Thr	Ala	Ala	Asn	Asp	Ile	Gly	Asp	Thr	Thr	Asn	Arg	Ser	Asn	Glu
40					405					410					415	
	Ile	Pro	Ser	Thr	Asp	Val	Thr	Asp	Lys	Thr	Gly	Arg	Glu	His	Leu	Ser
				420				425					430			
	Val	Tyr	Ala	Val	Val	Val	Ile	Ala	Ser	Val	Val	Gly	Phe	Cys	Leu	Leu
				435				440				445				
45	Val	Met	Leu	Phe	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Arg	His	Ser	Lys	Phe	Gly	Met
				450			455					460				
	Lys	Gly	Pro	Ala	Ser	Val	Ile	Ser	Asn	Asp	Asp	Asp	Ser	Ala	Ser	Pro
	465					470				475						480

RU 2751636 C2

	Leu	His	His	Ile	Ser	Asn	Gly	Ser	Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Ser	Glu	Gly
					485					490					495	
	Gly	Pro	Asp	Ala	Val	Ile	Ile	Gly	Met	Thr	Lys	Ile	Pro	Val	Ile	Glu
				500					505					510		
5	Asn	Pro	Gln	Tyr	Phe	Gly	Ile	Thr	Asn	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Asp	Thr
			515					520					525			
	Phe	Val	Gln	His	Ile	Lys	Arg	His	Asn	Ile	Val	Leu	Lys	Arg	Glu	Leu
		530					535					540				
	Gly	Glu	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Phe	Leu	Ala	Glu	Cys	Tyr	Asn	Leu
10	545					550				555						560
	Cys	Pro	Glu	Gln	Asp	Lys	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys	Asp
				565					570						575	
	Ala	Ser	Asp	Asn	Ala	Arg	Lys	Asp	Phe	His	Arg	Glu	Ala	Glu	Leu	Leu
				580					585					590		
15	Thr	Asn	Leu	Gln	His	Glu	His	Ile	Val	Lys	Phe	Tyr	Gly	Val	Cys	Val
		595						600					605			
	Glu	Gly	Asp	Pro	Leu	Ile	Met	Val	Phe	Glu	Tyr	Met	Lys	His	Gly	Asp
		610					615					620				
	Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Arg	Ala	His	Gly	Pro	Asp	Ala	Val	Leu	Met	Ala
20	625					630				635						640
	Glu	Gly	Asn	Pro	Pro	Thr	Glu	Leu	Thr	Gln	Ser	Gln	Met	Leu	His	Ile
				645					650					655		
	Ala	Gln	Gln	Ile	Ala	Ala	Gly	Met	Val	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gln	His	Phe
				660				665						670		
25	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Thr	Arg	Asn	Cys	Leu	Val	Gly	Glu	Asn	Leu
		675						680					685			
	Leu	Val	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Met	Ser	Arg	Asp	Val	Tyr	Ser	Thr
		690				695					700					
	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Val	Gly	Gly	His	Thr	Met	Leu	Pro	Ile	Arg	Trp	Met
30	705				710					715						720
	Pro	Pro	Glu	Ser	Ile	Met	Tyr	Arg	Lys	Phe	Thr	Thr	Glu	Ser	Asp	Val
				725					730					735		
	Trp	Ser	Leu	Gly	Val	Val	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Tyr	Gly	Lys	Gln
				740				745					750			
35	Pro	Trp	Tyr	Gln	Leu	Ser	Asn	Asn	Glu	Val	Ile	Glu	Cys	Ile	Thr	Gln
		755					760					765				
	Gly	Arg	Val	Leu	Gln	Arg	Pro	Arg	Thr	Cys	Pro	Gln	Glu	Val	Tyr	Glu
		770				775						780				
	Leu	Met	Leu	Gly	Cys	Trp	Gln	Arg	Glu	Pro	His	Met	Arg	Lys	Asn	Ile
40	785					790				795						800
	Lys	Gly	Ile	His	Thr	Leu	Leu	Gln	Asn	Leu	Ala	Lys	Ala	Ser	Pro	Val
				805				810					815			
	Tyr	Leu	Asp	Ile	Leu	Gly										
				820												
45	<210>	3														
	<211>	839														
	<212>	PRT														
	<213>	Homo sapiens														

<400> 3

	Met	Asp	Val	Ser	Leu	Cys	Pro	Ala	Lys	Cys	Ser	Phe	Trp	Arg	Ile	Phe
	1				5					10					15	
	Leu	Leu	Gly	Ser	Val	Trp	Leu	Asp	Tyr	Val	Gly	Ser	Val	Leu	Ala	Cys
5				20					25					30		
	Pro	Ala	Asn	Cys	Val	Cys	Ser	Lys	Thr	Glu	Ile	Asn	Cys	Arg	Arg	Pro
			35					40					45			
	Asp	Asp	Gly	Asn	Leu	Phe	Pro	Leu	Leu	Glu	Gly	Gln	Asp	Ser	Gly	Asn
			50				55					60				
10	Ser	Asn	Gly	Asn	Ala	Ser	Ile	Asn	Ile	Thr	Asp	Ile	Ser	Arg	Asn	Ile
	65					70				75					80	
	Thr	Ser	Ile	His	Ile	Glu	Asn	Trp	Arg	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Asn	Ala
				85					90					95		
	Val	Asp	Met	Glu	Leu	Tyr	Thr	Gly	Leu	Gln	Lys	Leu	Thr	Ile	Lys	Asn
15				100				105					110			
	Ser	Gly	Leu	Arg	Ser	Ile	Gln	Pro	Arg	Ala	Phe	Ala	Lys	Asn	Pro	His
			115				120					125				
	Leu	Arg	Tyr	Ile	Asn	Leu	Ser	Ser	Asn	Arg	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Trp
		130				135					140					
20	Gln	Leu	Phe	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Arg	Glu	Leu	Gln	Leu	Glu	Gln	Asn
	145					150				155					160	
	Phe	Phe	Asn	Cys	Ser	Cys	Asp	Ile	Arg	Trp	Met	Gln	Leu	Trp	Gln	Glu
				165					170					175		
	Gln	Gly	Glu	Ala	Lys	Leu	Asn	Ser	Gln	Asn	Leu	Tyr	Cys	Ile	Asn	Ala
25				180					185				190			
	Asp	Gly	Ser	Gln	Leu	Pro	Leu	Phe	Arg	Met	Asn	Ile	Ser	Gln	Cys	Asp
			195					200				205				
	Leu	Pro	Glu	Ile	Ser	Val	Ser	His	Val	Asn	Leu	Thr	Val	Arg	Glu	Gly
		210				215					220					
30	Asp	Asn	Ala	Val	Ile	Thr	Cys	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser	Pro	Leu	Pro	Asp
	225					230				235					240	
	Val	Asp	Trp	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Gln	Ser	Ile	Asn	Thr	His	Gln	Thr
				245					250				255			
	Asn	Leu	Asn	Trp	Thr	Asn	Val	His	Ala	Ile	Asn	Leu	Thr	Leu	Val	Asn
35				260					265				270			
	Val	Thr	Ser	Glu	Asp	Asn	Gly	Phe	Thr	Leu	Thr	Cys	Ile	Ala	Glu	Asn
			275				280					285				
	Val	Val	Gly	Met	Ser	Asn	Ala	Ser	Val	Ala	Leu	Thr	Val	Tyr	Tyr	Pro
		290					295				300					
40	Pro	Arg	Val	Val	Ser	Leu	Glu	Glu	Pro	Glu	Leu	Arg	Leu	Glu	His	Cys
	305					310				315					320	
	Ile	Glu	Phe	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Pro	Pro	Pro	Thr	Leu	His	Trp	Leu
				325					330				335			
	His	Asn	Gly	Gln	Pro	Leu	Arg	Glu	Ser	Lys	Ile	Ile	His	Val	Glu	Tyr
45				340					345				350			
	Tyr	Gln	Glu	Gly	Glu	Ile	Ser	Glu	Gly	Cys	Leu	Leu	Phe	Asn	Lys	Pro
			355					360				365				
	Thr	His	Tyr	Asn	Asn	Gly	Asn	Tyr	Thr	Leu	Ile	Ala	Lys	Asn	Pro	Leu

RU 2751636 C2

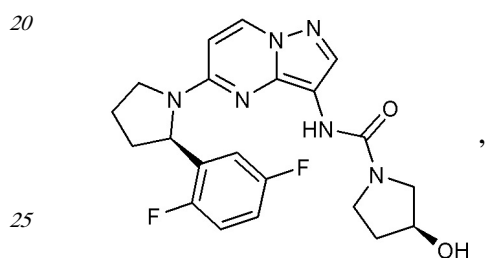
	370		375		380												
	Gly	Thr	Ala	Asn	Gln	Thr	Ile	Asn	Gly	His	Phe	Leu	Lys	Glu	Pro	Phe	
	385						390				395					400	
	Pro	Glu	Ser	Thr	Asp	Asn	Phe	Ile	Leu	Phe	Asp	Glu	Val	Ser	Pro	Thr	
5					405					410						415	
	Pro	Pro	Ile	Thr	Val	Thr	His	Lys	Pro	Glu	Glu	Asp	Thr	Phe	Gly	Val	
				420					425					430			
	Ser	Ile	Ala	Val	Gly	Leu	Ala	Ala	Phe	Ala	Cys	Val	Leu	Leu	Val	Val	
			435					440					445				
10	Leu	Phe	Val	Met	Ile	Asn	Lys	Tyr	Gly	Arg	Arg	Ser	Lys	Phe	Gly	Met	
	450						455					460					
	Lys	Gly	Pro	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Glu	Glu	Asp	Ser	Ala	Ser	Pro	
	465					470				475						480	
	Leu	His	His	Ile	Asn	His	Gly	Ile	Thr	Thr	Pro	Ser	Ser	Leu	Asp	Ala	
15					485					490						495	
	Gly	Pro	Asp	Thr	Val	Val	Ile	Gly	Met	Thr	Arg	Ile	Pro	Val	Ile	Glu	
				500					505					510			
	Asn	Pro	Gln	Tyr	Phe	Arg	Gln	Gly	His	Asn	Cys	His	Lys	Pro	Asp	Thr	
			515				520						525				
20	Tyr	Val	Gln	His	Ile	Lys	Arg	Arg	Asp	Ile	Val	Leu	Lys	Arg	Glu	Leu	
	530						535					540					
	Gly	Glu	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Phe	Leu	Ala	Glu	Cys	Tyr	Asn	Leu	
	545					550				555						560	
	Ser	Pro	Thr	Lys	Asp	Lys	Met	Leu	Val	Ala	Val	Lys	Ala	Leu	Lys	Asp	
25					565					570						575	
	Pro	Thr	Leu	Ala	Ala	Arg	Lys	Asp	Phe	Gln	Arg	Glu	Ala	Glu	Leu	Leu	
				580					585					590			
	Thr	Asn	Leu	Gln	His	Glu	His	Ile	Val	Lys	Phe	Tyr	Gly	Val	Cys	Gly	
			595				600						605				
30	Asp	Gly	Asp	Pro	Leu	Ile	Met	Val	Phe	Glu	Tyr	Met	Lys	His	Gly	Asp	
	610						615						620				
	Leu	Asn	Lys	Phe	Leu	Arg	Ala	His	Gly	Pro	Asp	Ala	Met	Ile	Leu	Val	
	625					630				635						640	
	Asp	Gly	Gln	Pro	Arg	Gln	Ala	Lys	Gly	Glu	Leu	Gly	Leu	Ser	Gln	Met	
35					645					650						655	
	Leu	His	Ile	Ala	Ser	Gln	Ile	Ala	Ser	Gly	Met	Val	Tyr	Leu	Ala	Ser	
			660						665					670			
	Gln	His	Phe	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Thr	Arg	Asn	Cys	Leu	Val	Gly	
			675				680						685				
40	Ala	Asn	Leu	Leu	Val	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Met	Ser	Arg	Asp	Val	
	690						695						700				
	Tyr	Ser	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Leu	Phe	Asn	Pro	Ser	Gly	Asn	Asp	Phe	
	705					710				715						720	
	Cys	Ile	Trp	Cys	Glu	Val	Gly	Gly	His	Thr	Met	Leu	Pro	Ile	Arg	Trp	
45					725					730						735	
	Met	Pro	Pro	Glu	Ser	Ile	Met	Tyr	Arg	Lys	Phe	Thr	Thr	Glu	Ser	Asp	
				740					745					750			
	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Ile	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Tyr	Gly	Lys	

		755						760						765							
	Gln	Pro	Trp	Phe	Gln	Leu	Ser	Asn	Thr	Glu	Val	Ile	Glu	Cys	Ile	Thr					
		770						775						780							
	Gln	Gly	Arg	Val	Leu	Glu	Arg	Pro	Arg	Val	Cys	Pro	Lys	Glu	Val	Tyr					
5		785						790						795						800	
	Asp	Val	Met	Leu	Gly	Cys	Trp	Gln	Arg	Glu	Pro	Gln	Gln	Arg	Leu	Asn					
		805						810						815							
	Ile	Lys	Glu	Ile	Tyr	Lys	Ile	Leu	His	Ala	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Pro					
		820						825						830							
10	Ile	Tyr	Leu	Asp	Ile	Leu	Gly														
		835																			

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения детского ракового заболевания, связанного с Trk, у субъекта,
15 нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту жидкого состава,
содержащего:

терапевтически эффективное количество (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющего формулу (I)



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинаций, гидроксипропил-β-циклодекстрин,

30 цитрат натрия и
 подсластитель,

где рН указанного состава равен от 2,5 до 5,5, и

концентрация указанного соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации в жидком составе составляет от 20 до 30 мг/мл.

35 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой младенца, ребенка или подростка.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой младенца.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанное детское раковое 40 заболевание, связанное с Trk, представляет собой мезенхимальный рак.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанный мезенхимальный рак выбран из группы, состоящей из детской нефромы, врожденной фибросаркомы (CFS), детской высокозлокачественной глиомы (HGG), врожденной мезобластической нефромы, врожденной инфантильной фибросаркомы (CIFS); пилоцитарной астроцитомы, опухолей 45 мозга, детского острого лейкоза, Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, клеточной врожденной мезобластической нефромы (CMN); инфантильной фибросаркомы, детской высокозлокачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева моста (DIPG), внестволовых HGG (NBS-HGG), анапластической

крупноклеточной лимфомы (ALCL), неходжкинской лимфомы (NHL), детской папиллярной карциномы щитовидной железы, саркомы мягких тканей, шпизоидной меланомы, детской гемангиоперицитарной саркомы, веретенноклеточной саркомы, NOS с мио/гемангиоперицитарным типом роста, рака легкого, распространенных детских
 5 солидных опухолей, нейроэктодермальных опухолей, детского колоректального рака, нейробластомы надпочечника и опухолей центральной нервной системы.

6. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанное детское раковое заболевание, связанное с Trk, представляет собой фибросаркому.

7. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанное детское раковое
 10 заболевание, связанное с Trk, представляет собой инфантильную фибросаркому.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой гидросульфатную соль.

15 10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что гидроксипропил- β -циклодекстрин содержится в количестве от 13 до 17 мас.%.
 11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный цитрат натрия включает по меньшей мере одно из моногидрата цитрата натрия и дигидрата цитрата натрия.

20 12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что цитрат натрия содержит дигидрат цитрата натрия.

13. Способ по любому из пп. 11 или 12, отличающийся тем, что дигидрат цитрата натрия содержится в жидком составе в количестве от 0,1 до 5 мас.%.
 14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что подсластитель содержит

25 сахарозу, глицерин, сорбит и вкусоароматическую добавку.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанный подсластитель также включает лимонную кислоту и фосфат натрия.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный подсластитель также включает метилпарабен и сорбат калия.

30 17. Способ по любому из пп. 14-16, отличающийся тем, что указанный подсластитель содержится в количестве от 45 до 55 мас.%.
 18. Способ по любому из пп. 14-17, отличающийся тем, что указанный жидкий состав дополнительно содержит агент, маскирующий горечь.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанный агент, маскирующий горечь,
 35 содержится в количестве от 0,2 до 0,5 мас.%.
 20. Способ по любому из пп. 1-13, в котором подсластитель включает сукралозу.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный состав дополнительно
 40 содержит вкусоароматическую добавку.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что вкусоароматическая добавка содержит
 45 натуральную ягодную вкусоароматическую добавку.

23. Способ по любому из пп. 20 или 21, отличающийся тем, что указанная
 40 вкусоароматическая добавка содержится в количестве от 0,01 до 0,1 мас.%.
 24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что детское раковое

заболевание, связанное с Trk, связано с или имеет нарушение регуляции гена NTRK,
 45 белка Trk или их экспрессии, или активности, или уровня.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии, или активности, или уровня представляет собой
 45 транслокацию хромосомы, которая приводит к трансляции гибридного белка Trk.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанный гибридный белок Trk выбран из группы, состоящей из ETV6-NTRK3, RET/NTRK1, TPM3-NTRK1, BTBD1-NTRK3, VCL-NTRK2, AGBL4-NTRK2, LMNA-NTRK1, TFG-NTRK1, QKI-NTRK2, NACC2-NTRK2, TPR-NTRK1, RABGAP1L-NTRK1, MPRIP-NTRK1, SQSTM1-NTRK1, EML4-NTRK3 и AFAP1-NTRK2.

27. Способ по п. 25, отличающийся тем, что гибридный белок Trk является ETV6-NTRK3.

28. Способ по п. 24, отличающийся тем, что нарушение регуляции гена NTRK, белка Trk или их экспрессии, или активности, или уровня представляет собой одну или более точечных мутаций в гене.

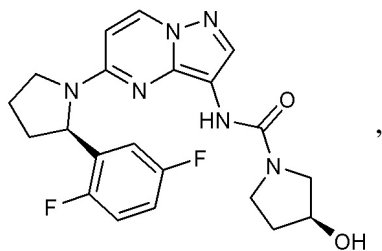
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанные одна или более точечных мутаций в гене NTRK приводят к трансляции белка TrkA, имеющего одну или более следующих аминокислотных замен: C6773T, C7232T, C7301T, R33W, A336E, A337T, R324Q, R324W, V420M, R444Q, R444W, G517R, G517V, K538A, V573M, F589L, G595R, G667C, F598L, R649W, R649L, R682S, V683G, R702C, Q627X, Q597X и Q633X.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанные одна или более точечных мутаций в гене NTRK приводят к трансляции белка TrkB, имеющего одну или более следующих аминокислотных замен: A13T, E142K, R136H, V619M, F633L, G639R, G709C, G709A и G709S.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанные одна или более точечных мутаций в гене NTRK приводят к трансляции белка TrkC, имеющего одну или более следующих аминокислотных замен: V603M, F617L, G623R, G696C, G696A и G696S.

32. Способ лечения детского ракового заболевания, связанного с Trk, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту жидкого состава, содержащего:

терапевтически эффективное количество (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид, имеющего формулу (I)



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинаций;
гидроксипропил-β-циклодекстрин в количестве от 13 до 17 мас.%,
дигидрат цитрата натрия в количестве от 0,7 до 1,5 мас.%;

подсластитель, который включает сахарозу, глицерин, сорбит и вкусоароматическую добавку, причем подсластитель содержится в буфере лимонной кислоты и фосфата натрия; причем подсластитель законсервирован метилпарабеном и сорбатом калия, и где подсластитель содержится в количестве от 45 до 55 мас.% и

агент, маскирующий горечь, содержится в жидком составе в количестве от 0,2 до 0,5 мас.%;

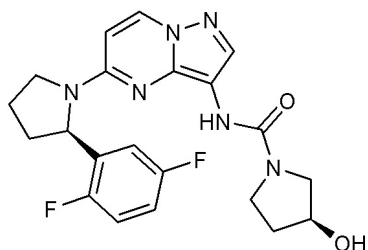
где pH указанного состава равен от 2,5 до 5,5; и

концентрация соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации в указанном жидком составе составляет от 20 до 30 мг/мл.

33. Способ по п. 32, в котором детское раковое заболевание, связанное с Trk, выбрано из группы, состоящей из врожденной мезобластической нефромы, Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, инфантильной фибросаркомы, детской высокозлокачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева моста (DIPG), детской папиллярной карциномы щитовидной железы, саркомы мягких тканей и веретеноклеточной саркомы.

34. Способ лечения детского ракового заболевания, связанного с Trk, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту жидкого состава, содержащего:

терапевтически эффективное количество (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-1-карбоксамид, имеющего формулу (I)



(I)

его фармацевтически приемлемой соли или их комбинаций;

гидроксипропил-β-циклодекстрин в количестве от 13 до 17 мас.%;

дигидрат цитрата натрия в количестве от 0,7 до 1,5 мас.%;

подсластитель, который включает сукралозу; и

вкусоароматическую добавку, содержащуюся в количестве от 0,01 до 0,1 мас.%,

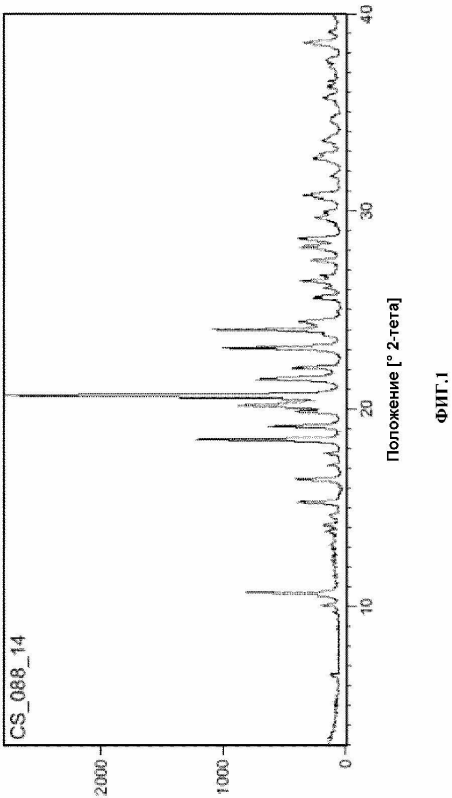
где pH указанного состава равен от 2,5 до 5,5; и

концентрация соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или их комбинации в указанном жидком составе составляет от 20 до 30 мг/мл.

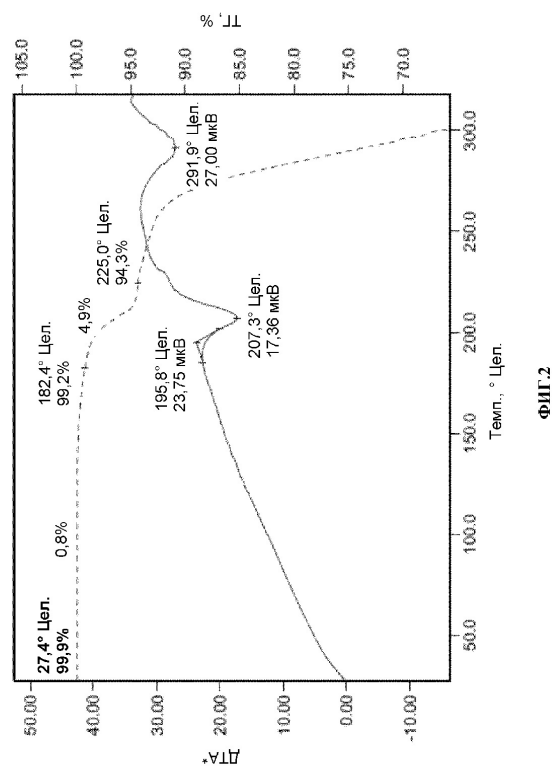
35. Способ по п. 24, в котором детское раковое заболевание, связанное с Trk, выбрано из группы, состоящей из врожденной мезобластической нефромы, Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза, инфантильной фибросаркомы, детской высокозлокачественной глиомы (HGG), диффузных первичных глиом варолиева моста (DIPG), детской папиллярной карциномы щитовидной железы, саркомы мягких тканей и веретеноклеточной саркомы.

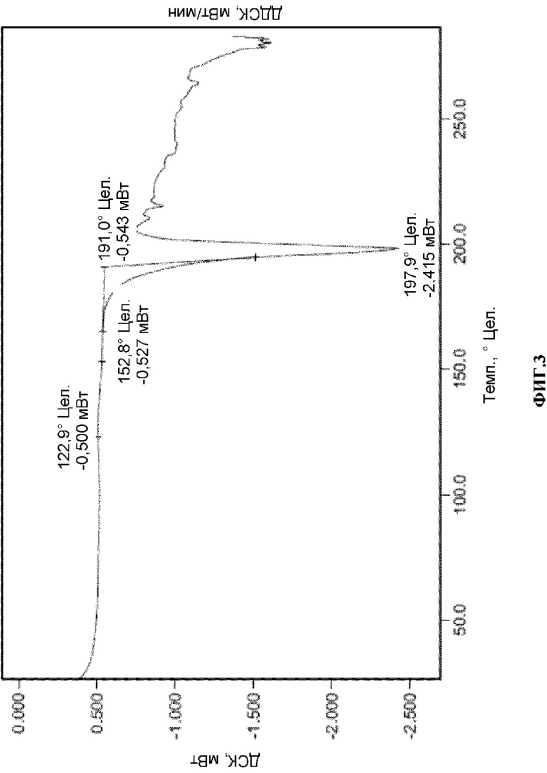
1

1/13

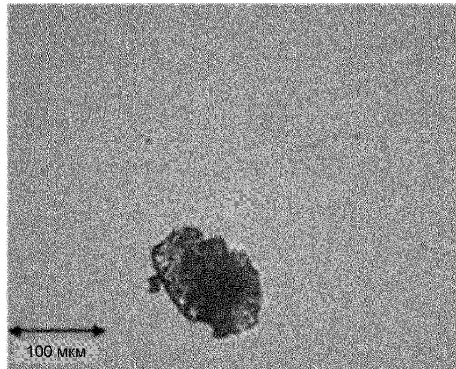


2



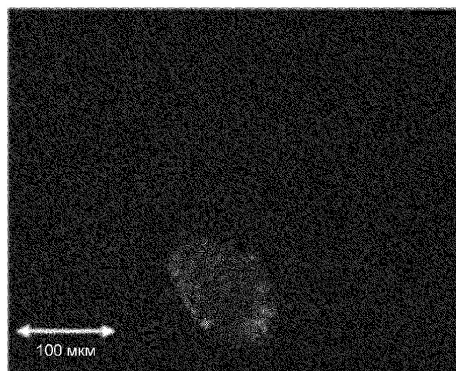


4/13



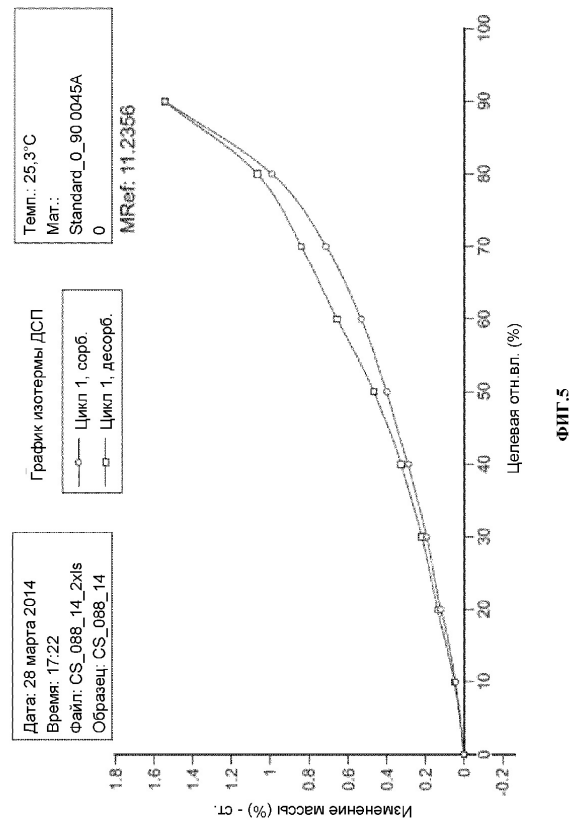
Неполяризованный свет

ФИГ.4А

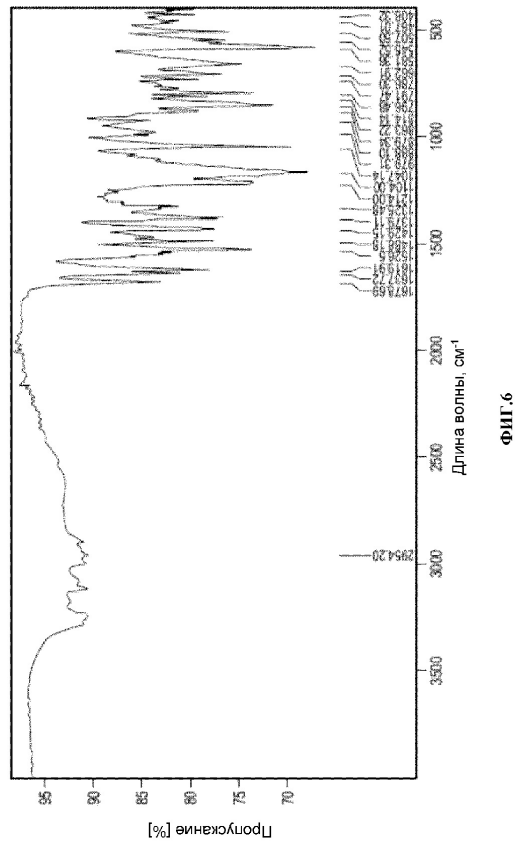


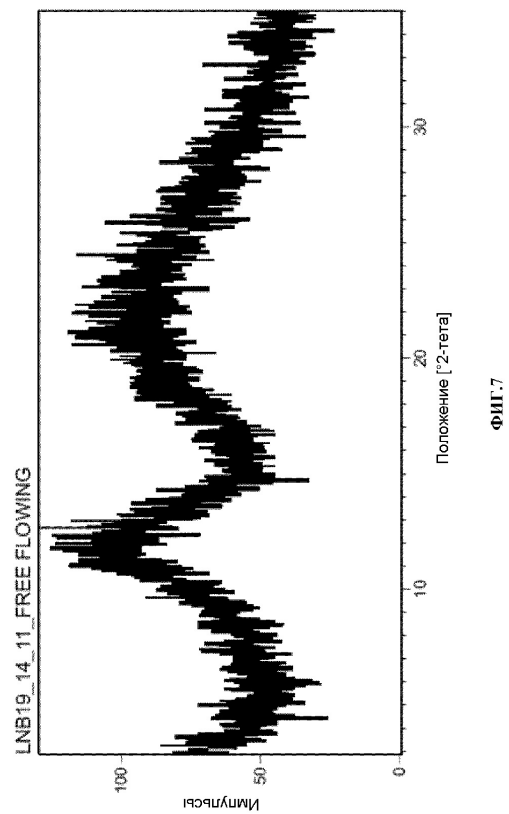
Поляризованный свет

ФИГ.4В



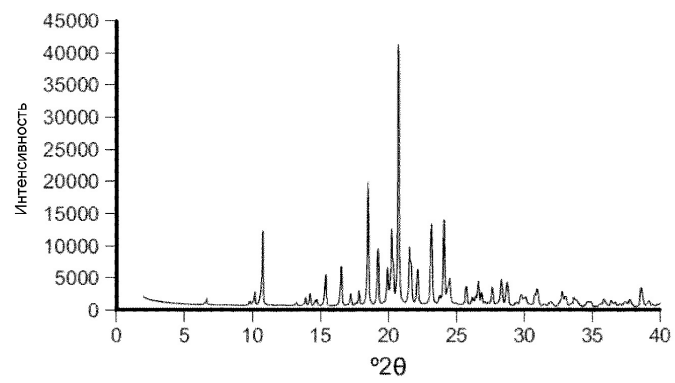
6/13



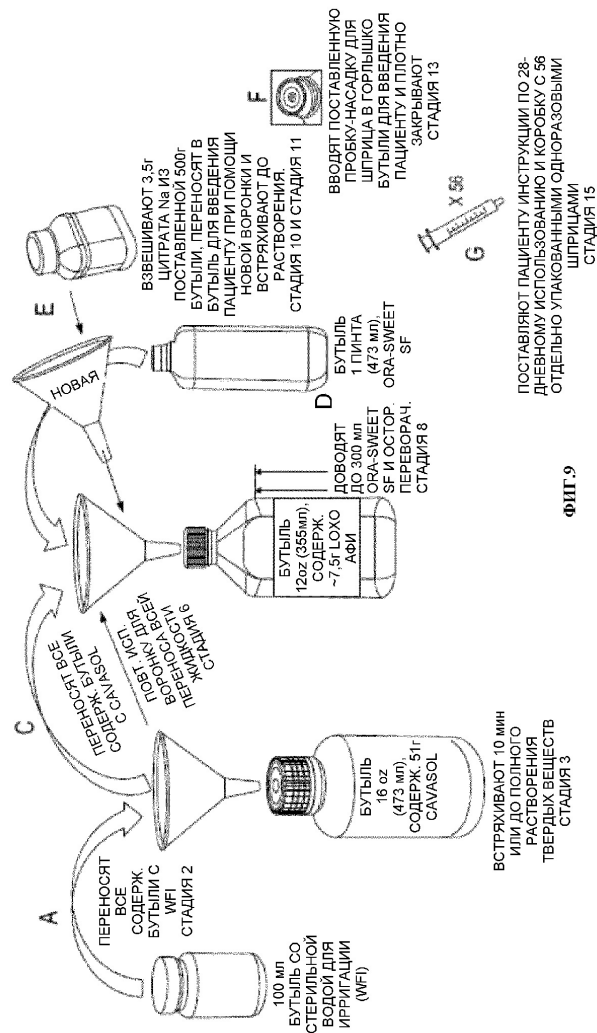


8/13

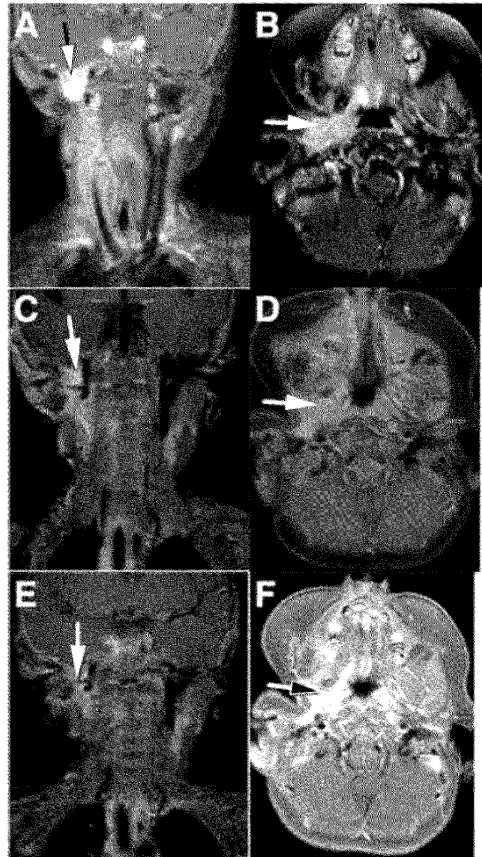
Кристаллическая форма I-HS



ФИГ.8



10/13



ФИГ.10

11/13

SEQ ID NO: 1

PRT

Homo sapiens

Белок-предшественник TrkA дикого типа

Аминокислоты 1-32 кодируют сигнальную последовательность

```

1 mlrgrrrgql gwhswaagpg sllawliias agaapcpdac cphgssglrc trdgaldslh
61 hlpgaenlte lyienqghlg hleirdlrgl gelrnlitvk sglrfvapda fhftprlsrl
121 nlsfnalel swktvqglsl gelvlsnpl hscalrlwlg rwaeeglgv peqklqchgg
181 gplahmpnas cgvptlkqv pnavdvqdd vllroqvegr gleqagwilt eleqsatvmk
241 sggipslglt lanvtsdlnr knvtcwaend vgraevsqv nvsfpasvl htavemhhwc
301 ipfsvdgga psrlwlfngs vlnetsfift eflepaanet vrhgclrlng pthvnnngyt
361 llaanpfgga sasimaafmd npfefnpep ipvsfspvdt nstsgdpvek kdetpfgvsv
421 avglavfacl flstlllvln kcgrrnkfgi nrpavlaped giamslhfat lggssispte
481 gkgsqglqghi ienpqyfsda cvhhikrddi vlkwelgega fgkvflaech nllpeqdkml
541 vavkalkeas esarqdfgre aelltmqhq hivrrffgvt egrpilmvfe ymrhgdlrnf
601 lrshgpdaki laggedvapg pligqqlav asqvaagmvy laglhfvhrd latrnclvgg
661 glvvkigdfg mrdiystdy yrvvgitmlp irwmpesil yrkfttesdv wsfgvvlwei
721 ftygkqpwyl lsnteaidci tggrelerpr acppevyaim rgcwqrepqq rnsikdvhar
781 lqalaqappv yldvig

```

www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log\$=protalign&blast_rank=0&RID=0

ФИГ.11

12/13

SEQ ID NO: 2

PRT

Homo sapiens

Белок-предшественник TrkB дикого типа

Аминокислоты 1-31 кодируют сигнальную последовательность

```

1  msswirwhgp amarlwgfow lvvgfwraaf acptscckcsa sriwscdpsp givafprlep
61  nsvdpenite ifianqkrle iineddveay vglrnltivd sglkfahka flknsniqhi
121 nfrnkltsl srkhfrhldl selilvgpfp tcsdimwik tlqaksspd tqdlyclnes
181 skniplanlg ipncglpsan laapnltee gksitlscsv agdpvpnmw dvgnlvskhm
241 netshtqgsi ritnissdds gkqiscvaen lvgedqdsvn ltvhaptit flesptsdhh
301 wcipftvkgn pkpalqwfyn gailneskyi ctkihvtnt eyhgclqldn pthmnnngdyt
361 liakneygkd ekqisahfmg wpgiddganp nypdviyedy gtaandigdt tnrsneipst
421 dvtddktgreh lsvyavvvia svvgfcllv lflklarhs kfgmkgpasv isndddsasp
481 lhhisngsnt psssegppda viigmtkipv ienpqyfgit nsqkpdtdfv qhikrhnlvl
541 krelegafg kvflaecynl cpeqdkilva vktlkdasdn arkdfhreae lltnlqhehi
601 vkfygvcveg dplimvfeym khgdlnkflr ahgpdavlna egnppteltq sqmlhiaqqi
661 aagmvyiasq hfvhrdlatr nclvgenilv kigdfigmsrd vystdyrvvg ghtmlpirwm
721 ppesimyrkf ttesdwslg vvlweiftyg kqwyqlsnn eviecitqqr viqrprtcpq
781 evyelmlgcw qrephmrkni kgihtllqnl akaspyldi lg

```

www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log\$=protalign&blast_rank=0&RID=0

ФИГ.12

13/13

SEQ ID NO: 3

PRT

Homo sapiens

Белок-предшественник TrkC дикого типа

Аминокислоты 1-31 кодируют сигнальную последовательность

```

1 mdvslcpakc sfwrifllgs wldyvgsvl acpancvcsk teincrrpdd gnifpllegq
61 dsgnsngnas initdierni tsihiensws lhtlnavdme lytgldklti knsglrslqp
121 rafaknphlr yinlssnrlt tlewlqfql slrelqlqgn ffncscdirw mqlwqeggea
181 klssgnlyci nadgsqlplf xmnisqcdlp eievshvnlv vregdnait cngsgsplpd
241 vdwivtgiqs inthqtnlnw tnvhaihlai vnvtsedngf titciaenvv gmsnasvalt
301 vyypprvvsl eepelrlehc iefvvrngpp ptihwlhngq plreskiihv eyyqgegeise
361 gcllfknkpth ynnngnytlia knpigtanqt inghfikepf pestdnfilf devspptpit
421 vthkpeedtf gvsiavglaa facvllvvlf vminkygrrs kfgmkgpvav isgeedsasp
481 lhhihngitt pssldagpdt vvigmtripv ienpqyfrqg hnchkpdyv qhikrrdivl
541 krelgegaft kvflaescynl sptkdkalva vkalkdptla arkdfqreae lltnlqhehi
601 vkfygvcgdg dplimvfeym khgdlnkflr ahgpdamilv dgqprqake lglsqmhia
661 sqiasgmvyi asqhfvrhdi atrncivgan livkigdfgm srdvystdy rlfnpsgndf
721 ciwcevght mlpirwmppe simyrkftte sdvwsfgvil weiftygkqp wfqisntevi
781 ecitqgrvle rprvcpkvay dvmigcwgre pqqrlnikei ykilhalgka tpiyldilg

```

www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log\$=protalign&b
last_rank=0&RID=0

ФИГ.13