РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 744 852**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/5025 (2020.08); A61K 31/519 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08); C12Q 1/68 (2020.08); G01N 33/574 (2020.08)

(21)(22) Заявка: **2018118967, 26.10.2016**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.10.2016

Дата регистрации:
16.03.2021

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
26.10.2015 US 62/246,580;
27.01.2016 US 62/287,778;
15.04.2016 US 62/323,586

(43) Дата публикации заявки: **04.12.2019** Бюл. № **34**

(45) Опубликовано: **16.03.2021** Бюл. № **8**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **28.05.2018**

(86) Заявка PCT:
US 2016/058951 (26.10.2016)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2017/075107 (04.05.2017)

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

(72) Автор(ы):
ЭНДРЮС, Стивен В. (US),
КОЛАКОВСКИ, Габриэлль Р. (US),
ДОУБЕЛ, Роберт К. (US),
НАНДА, Ниша (US),
БАЙЛЕНКЕР, Джош Х. (US),
БЛЕЙК, Джеймс Ф. (US),
БРЭНДХУБЕР, Барбара Дж. (US),
ЧЖАО, Цюинь (US)

(73) Патентообладатель(и):
ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US),
ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КОЛОРАДО, Э БОДИ КОРПОРЕЙТ (US),
АРРЭЙ БАЙОФАРМА ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2010048314 A1, 29.04.2010. WO 2010033941 A1, 25.03.2010. WO 2011006074 A1, 13.01.2011. WO 2011146336 A1, 24.11.2011. WO 2004082458 A2, 30.09.2004.**

(54) ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ В УСТОЙЧИВЫХ К ИНГИБИТОРУ TRK ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к способам лечения злокачественной опухоли. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включает (а) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и (б) после (а) подвергание лечению, включающему второй ингибитор Trk, субъекта, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому

RU 2744852 C2

ингибитору Trk. Также раскрыты другие варианты лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль. Группа изобретений обеспечивает лечение ассоциированных с Trk злокачественных опухолей. 11 н. и 53 з.п. ф-лы, 17 ил., 7 табл., 4 пр.

RU 2744852 C2

RU 2744852 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 744 852**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
***A61K 31/5025** (2020.08); **A61K 31/519** (2020.08); **A61P 35/00** (2020.08); **C12Q 1/68** (2020.08); **G01N 33/574** (2020.08)*

(21)(22) Application: **2018118967, 26.10.2016**

(24) Effective date for property rights:
26.10.2016

Registration date:
16.03.2021

Priority:
(30) Convention priority:
26.10.2015 US 62/246,580;
27.01.2016 US 62/287,778;
15.04.2016 US 62/323,586

(43) Application published: **04.12.2019** Bull. № **34**

(45) Date of publication: **16.03.2021** Bull. № **8**

(85) Commencement of national phase: **28.05.2018**

(86) PCT application:
US 2016/058951 (26.10.2016)

(87) PCT publication:
WO 2017/075107 (04.05.2017)

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

(72) Inventor(s):
ENDRYUS, Stiven V. (US),
KOLAKOVSKI, Gabriell R. (US),
DOUBEL, Robert K. (US),
NANDA, Nisha (US),
BAJLENKER, Dzhosh KH. (US),
BLEJK, Dzhejms F. (US),
BRENDKHUBER, Barbara Dzh. (US),
CHZHAO, Tsyuin (US)

(73) Proprietor(s):
LOKSO ONKOLODZHI, INK. (US),
DZE RIDZHENTS OF DZE YUNIVERSITI OF KOLORADO, E BODI KORPOREJT (US),
ARREJ BAJOFARMA INK. (US)

RU 2744852 C2

(54) POINT MUTATIONS IN TRK INHIBITOR-RESISTANT MALIGNANT TUMORS AND RELATED METHODS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: set of inventions relates to methods for treating a malignant tumor. A method for treating a subject with a Trk-associated malignant tumor involves (a) administering one or more doses of the first Trk inhibitor to the subject over a period of time where the first Trk inhibitor is sulfate (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidine-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-yl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide; and (b) treatment after (a) involving a second Trk inhibitor of the subject where the second Trk inhibitor is (6R, 15R)-9-fluoro-15-methyl-2,11,16,20,21,24-hexaazapentacyclo[16.5.2.02,6.07,12.021,25]pentacose-1(24),7,9,11,18(25),19,22-hepten-17-on where the Trk-associated malignant tumor is resistant to the first Trk inhibitor. Disclosed are also other treatment options for a subject with a Trk-associated malignant tumor.

EFFECT: set of inventions enables treatment of Trk-associated malignant tumors.

64 cl, 17 dwg, 7 tbl, 4 ex

RU 2744852 C2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет Предварительных патентных заявок США серийных No. 62/246580, поданной 26 октября 2015 г., 62/287778, поданной 27 января 2016 г., и 62/323586, поданной 15 апреля 2016 г., полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Это изобретение относится к способам генетики, фармакогенетики и биологии злокачественных опухолей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Родственная тропомиозину киназа (TRK) представляет собой семейство рецепторных тирозинкиназ из рецепторов нейтрофина, обнаруженных во множестве типов тканей. Описано три члена семейства протоонкогенов TRK: TrkA, TrkB и TrkC, кодируемые генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, соответственно. Семейство рецепторов TRK вовлечено в развитие нейронов, включая рост и функционирование нейронных синапсов, развитие и поддержание памяти, и защиту нейронов после ишемии или других типов повреждения (Nakagawara, Cancer Lett. 169:107-114, 2001).

TRK исходно идентифицирована в линии клеток колоректального рака в форме слитого онкогена, содержащего 5'-последовательности из гена тропомиозина-3 (TPM3) и киназный домен, кодируемый 3'-областью гена нейротрофной тирозинкиназы, рецепторной, типа 1 (NTRK1) (Pulciani et al., Nature 300:539-542, 1982; Martin-Zanca et al., Nature 319:743-748, 1986). Слияния с геном TRK следуют хорошо разработанной концепции других слитых онкогенов, таких как включающие ALK и ROS1, которые, как показано, управляют ростом опухолей, и которые можно успешно ингибировать в клинике посредством нацеленных лекарственных средств (Shaw et al., New Engl. J. Med. 371:1963-1971, 2014; Shaw et al., New Engl. J. Med. 370:1189-1197, 2014). Слитые онкогены с TRK индуцируют пролиферацию злокачественных клеток и привлекают критические связанные с злокачественными опухолями нижестоящие пути передачи сигналов, такие как пути активируемой митогеном протеинкиназы (MAPK) и AKT (Vaishnavi et al., Cancer Discov. 5:25-34, 2015). Описаны многочисленные онкогенные реаранжировки, включающие *NTRK1* и родственные ему члены семейства TRK *NTRK2* и *NTRK3* (Vaishnavi et al., Cancer Disc. 5:25-34, 2015; Vaishnavi et al., Nature Med. 19:1469-1472, 2013). Хотя идентифицированы различные партнеры по слиянию с 5'-концом гена, все разделяют находящийся в рамке, интактный киназный домен TRK. Множество различных ингибиторов Trk разработано для лечения злокачественных опухолей (см., например, Публикацию патентной заявки США No. 62/080374, Публикации международных патентных заявок No. WO 11/006074, WO 11/146336, WO 10/033941, и WO 10/048314 и Патенты США No. 8933084, 8791123, 8637516, 8513263, 8450322, 7615383, 7384632, 6153189, 6027927, 6025166, 5910574, 5877016 и 5844092).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано на открытии придающих устойчивость к ингибитору Trk мутаций NTRK1, NTRK2 и NTRK3. Принимая во внимание это открытие, настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, не включающего ингибитор Trk, способы определения того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение ингибитором Trk, к способам прогнозирования эффективности ингибитора Trk у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, способы определения для субъекта риска развития устойчивой

к ингибитору Trk злокачественной опухоли и способы определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, основаны, частично, на определении того, имеет ли субъект клетку, имеющую (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705. Представлены также наборы, позволяющие детекцию по меньшей мере одной из точечных мутаций в NTRK1 и/или NTRK2, и/или NTRK3.

Детекция и идентификация субъекта, имеющего клетки, имеющие придающую устойчивость к ингибитору Trk мутацию, как описано в настоящем описании (например, (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705), могут улучшать лечение субъекта, например, посредством изменения режима лечения (например, изменения ингибитора Trk, вводимого субъекту, или добавления дополнительного противоракового средства или противораковой терапии) или посредством введения ингибитора Trk, который является эффективным в присутствии придающей устойчивость к ингибитору Trk мутации (например, одного или нескольких соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемых солей).

Настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положениях аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и подвергание идентифицированного субъекта лечению, не включающему первый ингибитор Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего

мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и подвергание идентифицированного субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и подвергание идентифицированного субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включающим: подвергание субъекта лечению, не включающему первый ингибитор Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включающим подвергание субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включающим подвергание субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственного средства, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, субъекту, имеющему медицинскую карту, показывающую, что субъект имеет клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, имеющему анамнез, показывающий, что субъект имеет

клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другого противоракового средства или противораковую терапию, для субъекта, имеющего анамнез, показывающий, что субъект имеет клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) введение второго ингибитора Trk или проведение лечения, не включающего первый ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk со стадии (a) субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) введение лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном

или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) проведение лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средства или противораковую терапию, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (b) введение второго ингибитора Trk или второго лекарственного средства, не включающего первый ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) введение дополнительных доз ингибитора Trk со стадии (a) субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Некоторые варианты осуществления этих способов включают введение второго ингибитора Trk или второго лекарственного средства, не включающего первый ингибитор Trk со стадии (a), в качестве монотерапии, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Некоторые варианты осуществления этих способов включают введение дополнительных доз первого ингибитора Trk со стадии (a) субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к

экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) введение лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) проведение лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве

монотерапии, для идентифицированного субъекта.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положениях аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, для идентифицированного субъекта.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для идентифицированного субъекта.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: выбор лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене

NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, включающим: выбор субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), для лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: выбор субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, включающим: выбор субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка

Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию.

Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают проведение выбранного лечения для идентифицированного субъекта.

Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают регистрацию выбранного лечения в медицинской карте идентифицированного субъекта (например, на машиночитаемом носителе). Например, регистрацию того, что субъект выбран для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления, эти способы дополнительно включают регистрацию того, что субъект выбран для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе). В некоторых вариантах осуществления, эти способы дополнительно включают регистрацию того, что субъект выбран для лечения, не включающего первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе).

Настоящее изобретение относится также к способам определения вероятности того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии, включающим: определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), имеет уменьшенную вероятность наличия положительного ответа на лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам определения вероятности того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3) имеет увеличенную вероятность наличия положительного ответа на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам определения вероятности того,

что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии, включающим: определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), имеет уменьшенную вероятность наличия положительного ответа на лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам определения вероятности того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), имеет увеличенную вероятность наличия положительного ответа на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают: подвергание лечению, не включающему первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, субъекта, определенного как обладающего уменьшенной вероятностью наличия положительного ответа на лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают: введение лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, определенному как обладающему увеличенной вероятностью наличия положительного ответа на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения первым ингибитором Trk в качестве монотерапии у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: определение, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и определение того, что лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии с меньшей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких

положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и определение того, что лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, с большей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения первым ингибитором Trk в качестве монотерапии у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: определение того, что лечение первым ингибитором Trk в качестве монотерапии с меньшей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают подвергание субъекта лечению, не включающему первый ингибитор Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: определение того, что лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, с большей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту одного или нескольких соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор второго ингибитора Trk или лечения, не включающего первый ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk со стадии (a) для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, клетки которой не имеют по меньшей мере одну точечную

мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор второго ингибитора Trk или лечения, не

включающего первый ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk со стадии (a) для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Некоторые варианты осуществления этих способов включают выбор второго ингибитора Trk или лечения, не включающего первый ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Некоторые варианты осуществления этих способов включают выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk со стадии (a) для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую (по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор лечения, включающего одно или несколько

соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Некоторые варианты осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, дополнительно включают регистрацию выбранного лечения в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе). Некоторые варианты осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, дополнительно включают подвергание субъекта выбранному лечению.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, субъекта ранее идентифицировали или диагностировали как имеющего злокачественную опухоль.

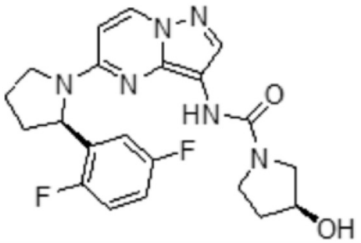
В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, лечение, не включающее первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, выбрано из лечения, включающего одно или несколько из: хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантата стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, лечение, не включающее первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, включает: одно или несколько из хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантата стволовых клеток; и один или несколько ингибиторов Trk. В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, лечение, не включающее первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, включает одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам определения для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли, включающим: определение того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и идентификацию субъекта, имеющего клетку, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), как имеющего увеличенную вероятность развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли. Настоящее изобретение относится также к способам определения для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку, имеющую по

меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), как имеющего увеличенную вероятность развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают подтверждение диагноза устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта, определенного как имеющего увеличенную вероятность развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли.

Настоящее изобретение относится также к способам определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта, включающим: определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), имеет устойчивую к ингибитору Trk злокачественную опухоль. Настоящее изобретение относится также к способам определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта, включающим: определение того, что субъект имеет клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, первый ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk на стадии (a)) выбран из группы, состоящей из: энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида); сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; кабозантиниба ((N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида)); доватиниба (гидрата моно-2-гидроксипропаноата 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она); белизатиниба (4-фтор-N-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1s,4s)-4-(изопропилкарбамоил) циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамида); ситраватиниба (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-дикарбоксамида); PLX7486; алтиратиниба (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамида); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-3-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-амина). В некоторых вариантах осуществления, первый ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk на стадии (a)) представляет собой энтректиниб. В некоторых вариантах осуществления, первый ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk на стадии (a)) представляет собой соединение формулы I:



или его соль гидросульфат. В некоторых вариантах осуществления, первый ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk на стадии (a)) представляет собой кристаллическую форму соединения формулы I или его соли гидросульфата (например, соединение формулы I-HS).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из: замещенного (R)-2-фенилпирролидином имидазопиридазина, AZD6918, GNF-4256, GTx-186, GNF-5837, AZ623, AG-879, алтиратиниба, CT327, ARRY-470, AR-772, AR-523, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZD7451, кабозантиниба, CEP-701, CEP-751, PHA-739358, довитиниба, энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида), PLX7486, Gö 6976, GW441756, MGCD516, ONO-5390556, PHA-848125AC, регорафениба, сорафениба, сунитиниба, TSR-011, VM-902A, K252a, 4-аминопиразолилпиримидина и замещенного соединения пиразоло[1,5-a]пиримидина. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, второй ингибитор Trk выбран из соединения из таблицы 5 или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, подозревают, что субъект имеет злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, субъект имеет один или несколько симптомов злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, субъекта ранее идентифицировали или диагностировали как имеющего злокачественную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, стадия определения того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включает проведение анализа для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или в гене NTRK2, и/или в гене NTRK3 в клетке в образце. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, стадия определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включает проведение анализа для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или в гене NTRK2, и/или в гене NTRK3 в злокачественной клетке в образце. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, анализ выбран из группы, состоящей из: электрофореза в денатурирующем градиентном геле (DGGE), электрофореза в геле с градиентом температур (TGGE), капиллярного электрофореза с градиентом температур, анализа

одноцепочечного конформационного полиморфизма, анализа молекулярных маяков, динамического анализа гибридизации, анализа на основе ПЦР, денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, анализ включает секвенирование фрагмента гена NTRK1 и/или гена NTRK2, и/или гена NTRK3, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы апендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого не лимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы *in situ*, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточной карциномы, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы,

аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, может быть выбрана из (i) по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1, приводящей к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, приводящей к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3, приводящей к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, белок TrkA содержит одну или несколько из следующих аминокислотных замен: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, и Y676S. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, белок TrkB содержит одну или несколько из следующих аминокислотных замен: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, белок TrkC содержит одну или несколько из следующих аминокислотных замен: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A.

Настоящее изобретение относится также к наборам, содержащим: один или несколько зондов, каждый из которых специфически гибридизуется с фрагментом гена NTRK1, кодирующим мутацию в одном из положений аминокислот 517, 542, 568, 573, 589, 595,

599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 в белке TrkA; и/или один или несколько зондов, каждый из которых специфически гибридизуется с фрагментом гена NTRK2, кодирующим мутацию в одном из положений аминокислот 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 в белке TrkB; и/или один или несколько зондов, каждый из которых специфически гибридизуется с фрагментом гена NTRK3, кодирующим мутацию в одном из положений аминокислот 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 в белке TrkC. Некоторые варианты осуществления этих наборов включают: один или несколько зондов, каждый из которых специфически гибридизуется с фрагментом гена NTRK1, кодирующим мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, и Y676S в белке TrkA; и/или один или несколько зондов, каждый из которых специфически гибридизуется с фрагментом гена NTRK2, кодирующим мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S в белке TrkB; и/или один или несколько зондов, каждый из которых специфически гибридизуется с фрагментом гена NTRK3, кодирующим мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A в белке TrkC. В некоторых вариантах осуществления любого из наборов, описанных в настоящем описании, один или несколько зондов являются меченными поддающимся детекции зондом. В некоторых вариантах осуществления любого из наборов, описанных в настоящем описании, один или несколько зондов являются ковалентно присоединенными к субстрату (например, пленке, планшету или бусине).

В рамках изобретения, существительное в единственном числе представляет собой одно или несколько конкретных существительных. Например, фраза «клетка» представляет собой «одну или несколько клеток».

Термин «субъект» обозначает позвоночного, включая любого члена класса млекопитающих, включая человека, спортивных или домашних животных, таких как лошадь (например, беговая лошадь) или собака (например, гончая собака), и высших приматов. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека.

Термин «лечение» или «положительный ответ на лечение» обозначает улучшение состояния субъекта, имеющего злокачественную опухоль, например, одно или несколько из уменьшения размера одной или нескольких опухоли(опухолей) у субъекта, уменьшение или отсутствие значительных изменений скорости роста одной или нескольких опухоли(опухолей) у субъекта, уменьшение метастазирования у субъекта, и увеличение периода ремиссии для субъекта (например, по сравнению с одним или несколькими показателем(показателями) у субъекта, имеющего сходную опухоль в отсутствие лечения или при другом лечении, или по сравнению с одним или несколькими показателем(показателями) у того же самого субъекта до лечения). Дополнительные показатели для оценки ответа на лечение у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, известны в данной области.

Термин «точечная мутация» обозначает изменение в нуклеотидной последовательности гена, приводящее к изменению одной аминокислоты в белке, кодируемом геном. Например, точечная мутация в гене может приводить к делеции одной аминокислоты в белке, кодируемом геном, или может приводить к замене аминокислоты в варианте кодируемого белка дикого типа на другую аминокислоту. Неограничивающие примеры точечных мутаций в гене NTRK1, гене NTRK2 и гене NTRK3 описаны в настоящем описании.

Фраза «значительный уровень канцерогена» означает уровень воздействия канцерогена, как известно, увеличивающий (например, статистически значимо увеличивающий) вероятность развития злокачественной опухоли у субъекта (например, по сравнению с субъектом, не подвергавшегося такому же уровню воздействия канцерогена или подвергавшегося воздействию не поддающегося детекции количества канцерогена).

В рамках изобретения, «первый ингибитор киназы Trk» или «первый ингибитор Trk» представляет собой ингибитор Trk, как описано в настоящем описании, но не включает соединения из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, как определено в настоящем описании. В рамках изобретения, «второй ингибитор киназы Trk» или «второй ингибитор Trk» представляет собой ингибитор Trk, как описано в настоящем описании, и включает соединения из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем описании. Когда первый и второй ингибитор Trk оба присутствуют в способе, представленном в настоящем описании, первый и второй ингибиторы киназы Trk являются различными.

Термин «монотерапия» обозначает использование единственного лекарственного средства для лечения конкретного нарушения или заболевание.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают таким же значением, какое является общепринятым для специалиста в области, к которой относится это изобретение. Способы и материалы описаны в настоящем описании для использования по настоящему изобретению; другие, пригодные способы и материалы, известные в данной области, также можно использовать. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не являются ограничивающими. Полное содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов, последовательностей, записей в базе данных, и других ссылок, упомянутых в настоящем описании, приведено в качестве ссылки. В случае конфликта, настоящее описание, включая определения, имеет преимущество.

Другие признаки и преимущества изобретения очевидны из следующего подробного описания и фигур, и из формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1 представляет собой блок-схему экспериментальных способов, использованных в примере 1.

Фигура 2 представляет собой кристаллическую структуру TrkA, показывающую локализацию некоторых из придающих устойчивость к ингибитору Trk аминокислотных замен.

Фигура 3 представляет собой схему, показывающую положение некоторых из придающих устойчивость к ингибитору Trk аминокислотных замен.

Фигура 4 представляет собой график РОС для клеток, экспрессирующих слитый белок MPRIP-NTRK1, содержащий одну из придающих устойчивость к ингибитору Trk мутаций, при различных концентрациях сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения А).

Фигура 5 представляет собой блок-схему экспериментальных способов, использованных в примере 3.

Фигура 6А представляет собой график, представляющий частоту мутаций и дозу сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения А), при которой они выделены.

Фигура 6В представляет собой схему RIP-TRKA (кодированного MPRIP-NTRK1) с

избранными доменами белка и идентифицированными придающими устойчивость мутациями.

Фигура 6C представляет собой ленточное представление кристаллографической структуры киназного домена TRKA в комплексе с ингибитором TRK AZ-23 (PDB 4AOJ), показывающее локализацию идентифицированных мутаций.

Фигура 7 представляет собой график процента от контроля для клеток, экспрессирующих слитый белок MPRIP-NTRK1, содержащий конкретные идентифицированные придающие устойчивость к ингибитору TrkA мутации при различных концентрациях сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения A).

Фигура 8 представляет собой фотографию для анализа Вестерн-блоттингом клеток NIH3T3, обработанных указанными концентрациями сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения A) в течение 2 часов.

Фигура 9A представляет собой график, представляющий частоту мутаций и дозу сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения A), при которой они выделены.

Фигура 9B представляет собой схему TRIM24-TRKB (кодированного TRIIM24-NTRK1) с избранными доменами белка и идентифицированными придающими устойчивость мутациями.

Фигура 9C представляет собой ленточное представление кристаллографической структуры киназного домена TRKB в комплексе с ингибитором TRK AZ-23 (PDB 4AOJ), показывающее локализацию идентифицированных мутаций.

Фигура 10 представляет собой график процента от контроля для клеток, экспрессирующих слитый белок TRIM24-NTRK2, содержащий конкретные идентифицированные придающие устойчивость к ингибитору TrkB мутации при различных концентрациях сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения A).

Фигура 11 представляет собой фотографию для анализа Вестерн-блоттингом клеток NIH3T3, обработанных указанными концентрациями сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (соединения A) в течение 2 часов.

Фигура 12 представляет собой таблицу, показывающую IC_{50} для конкретных идентифицированных мутаций TrkA и TrkB.

Фигура 13 представляет собой выравнивание киназных доменов из избранных онкогенов с известными придающими устойчивость мутациями. Полученные *in vitro* (выделены зеленым) или от пациентов (выделены желтым) придающие устойчивость мутации показаны для других киназ, на которые нацелены лекарственные средства, для сравнения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Открыты придающие устойчивость к ингибитору Trk мутации в гене NTRK1, в гене NTRK2 и в гене NTRK3. В свете настоящего описания, настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, не включающего ингибитор Trk, к способам определения того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет

иметь положительный ответ на лечение ингибитором Trk, к способам прогнозирования эффективности ингибитора Trk у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, к способам определения для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли и к способам определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта, на основании определения того, имеет ли субъект клетку, имеющую (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705. Настоящее изобретение относится также к наборам, позволяющим детекцию по меньшей мере одной из точечных мутаций в NTRK1 и/или NTRK2, и/или NTRK3.

Детекция и идентификация субъекта, имеющего клетки, имеющие придающую устойчивость к ингибитору Trk мутацию, как описано в настоящем описании (например, (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705) может улучшать лечение субъекта, например, посредством изменения режима лечения (например, изменения ингибитора Trk, вводимого субъекту, или добавления дополнительного противоракового средства или противораковой терапии) или посредством введения ингибитора Trk, который является эффективным в присутствии придающей устойчивость к ингибитору Trk мутации (например, одного или нескольких из соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемых солей).

Как известно в данной области, различные аспекты, описанные ниже, можно использовать в любой комбинации без ограничения.

Родственные тропомиозину рецепторные киназы (Trk)

Включены три различных гена NTRK как играющие роль в злокачественных опухолях (например, в результате открытия хромосомных транслокаций, приводящих к конститутивно активным слитым белкам Trk): NTRK1, NTRK2 и NTRK3. Гены NTRK1, NTRK2 и NTRK3 кодируют TrkA, TrkB и TrkC, соответственно.

Неограничивающие иллюстративные аминокислотные последовательности и последовательности кДНК для TrkA дикого типа представлены ниже. Иллюстративные последовательности белка дикого типа и последовательности кДНК дикого типа, представленные ниже, можно использовать для идентификации точечной мутации в гене NTRK1, или можно использовать для определения мутации в белке TrkA, вызванной

точечной мутацией в гене NTRK1, соответственно. Дополнительные последовательности белка и кДНК дикого типа для TrkA известны в данной области.

Положения аминокислот, используемые для описания замен в TrkA в настоящем описании основаны на последовательности TrkA дикого типа из SEQ ID NO: 1. Соответствующее положение аминокислоты в последовательности дикого типа другой изоформы TrkA (SEQ ID NO: 3) можно идентифицировать посредством проведения выравнивания последовательностей между SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 3. Сходный способ (например, выравнивание SEQ ID NO: 1 с аминокислотной последовательностью любой другой изоформы TrkA) можно использовать для нахождения совпадения положений аминокислот замен в TrkA, описанных в настоящем описании, с соответствующими положениями аминокислот в других изоформах TrkA, известных в данной области.

Изоформа А белка TrkA человека дикого типа (NP_002520) (SEQ ID NO: 1)

Изоформа А кДНК TrkA человека дикого типа (NM_002529) (SEQ ID NO: 2)

Изоформа В белка TrkA человека дикого типа (NP_001007793) (SEQ ID NO: 3)

Изоформа В кДНК TrkA человека дикого типа (NM_001007792) (SEQ ID NO: 4)

Выравнивание изоформ TrkA (SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 3)

S1 68 LTELYIENQQHLQHLELRDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFTPRLSRLN LSFNAL 127

L YIENQQHLQHLELRDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFTPRLSRLNLSFNAL

S3 38 LAASYIENQQHLQHLELRDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFTPRLSRLN LSFNAL 97

S1 128 ESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSCALRWLQRWEEEGLGGVPEQKLQCH GQGPLAHMP 187

ESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSCALRWLQRWEEEGLGGVPEQKLQCHGQGPL AHMP

S3 98 ESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSCALRWLQRWEEEGLGGVPEQKLQCHG QGPLAHMP 157

S1 188 NASCGVPTLKVQVPNASVDVGDDVLLRCQVEGRGLEQAGWILTELEQSATV MKSGGLPSL 247

NASCGVPTLKVQVPNASVDVGDDVLLRCQVEGRGLEQAGWILTELEQSATVMKSG GLPSL

S3 158 NASCGVPTLKVQVPNASVDVGDDVLLRCQVEGRGLEQAGWILTELEQSATV MKSGGLPSL 217

S1 248 GLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSFPASVQLHTAVEMH HWCIPFSVDG 307

GLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSFPASVQLHTAVEMHHWCIP FSVDG

S3 218 GLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSFPASVQLHTAVEMH HWCIPFSVDG 277

S1 308 QPAPSLRWLFNGSVLNETSFIFTEFLEPAANETVRHGCLRLNQPTHVNNGNYT LLAANPF 367

QPAPSLRWLFNGSVLNETSFIFTEFLEPAANETVRHGCLRLNQPTHVNNGNYTLLAA NPF

S3 278 QPAPSLRWLFNGSVLNETSFIFTEFLEPAANETVRHGCLRLNQPTHVNNGNYT LLAANPF 337

S1 368 GQASASIMAAFMDNPFEFNPEDPIPVSFSPVDTNSTSGDPVEKKDETPFGVSVA VGLAVF 427

GQASASIMAAFMDNPFEFNPEDPIP DTNSTSGDPVEKKDETPFGVSVAVGLAVF

S3 338 GQASASIMAAFMDNPFEFNPEDPIP------ DTNSTSGDPVEKKDETPFGVSVAVGLAVF 391

S1 428 ACLFLSTLLLVLNKCGRRNKFGINRPAVLAPEDGLAMSLHFMTLGGSSLSPTE GKGSGLQ 487

ACLFLSTLLLVLNKCGRRNKFGINRPAVLAPEDGLAMSLHFMTLGGSSLSPTEGKGS GLQ

S3 392 ACLFLSTLLLVLNKCGRRNKFGINRPAVLAPEDGLAMSLHFMTLGGSSLSPTE GKGSGLQ 451

S1 488 GHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKM LVAVKALK 547

GHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKMLVAVK ALK

S3 452 GHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKM LVAVKALK 511

S1 548 EASESARQDFQREAELLTMLQHQHIVRFFGVCTEGRPLLMVFEYMRHGDLNR FLRSHGPD 607

EASESARQDFQREAELLTMLQHQHIVRFFGVCTEGRPLLMVFEYMRHGDLNRFLRSH GPD

S3 512 EASESARQDFQREAELLTMLQHQHIVRFFGVCTEGRPLLMVFEYMRHGDLNR FLRSHGPD 571

S1 608 AKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCL VGQGLVVKIG 667

AKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCLVGQGL VVKIG

S3 572 AKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCL VGQGLVVKIG 631

S1 668 DFGMSRDIYSTDYYRVGGRTMLPIRWMPPESILYRKFTTESDVWSFGVVLWE IFTYGKQP 727

DFGMSRDIYSTDYYRVGGRTMLPIRWMPPESILYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYG KQP

S3 632 DFGMSRDIYSTDYYRVGGRTMLPIRWMPPESILYRKFTTESDVWSFGVVLWE IFTYGKQP 691

S1 728 WYQLSNTEAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGCWQREPQQRHSIKDVHA RLQALAQA 787

WYQLSNTEAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGCWQREPQQRHSIKDVHARLQAL AQA

S3 692 WYQLSNTEAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGCWQREPQQRHSIKDVHA RLQALAQA 751

S1 788 PPVYLDVLG 796

PPVYLDVLG

S3 752 PPVYLDVLG 760

Неограничивающие иллюстративные аминокислотные последовательности и последовательности кДНК для TrkB дикого типа представлены ниже. Иллюстративные последовательности белка дикого типа и последовательности кДНК дикого типа, представленные ниже, можно использовать для идентификации точечной мутации в гене NTRK2 или можно использовать для определения мутации в белке TrkB, вызванной точечной мутацией в гене NTRK2, соответственно. Дополнительные последовательности

белка и кДНК дикого типа для TrkB известны в данной области.

Положения аминокислот, используемые для описания замен в TrkB в настоящем описании основаны на последовательности TrkB дикого типа из SEQ ID NO: 5. Соответствующее положение аминокислоты в последовательности дикого типа другой изоформы TrkB можно идентифицировать посредством проведения выравнивания последовательностей между SEQ ID NO: 5 и аминокислотной последовательности другой изоформы TrkB.

Изоформа A белка TrkB человека дикого типа (AAB33109.1) (SEQ ID NO: 5)

Изоформа A кДНК TrkB человека дикого типа (S76473.1) (SEQ ID NO: 6)

Неограничивающие иллюстративные аминокислотные последовательности и последовательности кДНК для TrkC дикого типа представлены ниже. Иллюстративные последовательности белка дикого типа и последовательности кДНК дикого типа, представленные ниже, можно использовать для идентификации точечной мутации в гене NTRK3, или можно использовать для определения мутации в белке TrkC, вызванной точечной мутацией в гене NTRK3, соответственно. Дополнительные последовательности белка и кДНК дикого типа для TrkC известны в данной области.

Положения аминокислот, используемые для описания замен в TrkC в настоящем описании основаны на последовательности TrkC дикого типа из SEQ ID NO: 7. Соответствующее положение аминокислоты в последовательности дикого типа другой изоформы TrkC можно идентифицировать посредством проведения выравнивания последовательностей между SEQ ID NO: 7 и аминокислотной последовательностью другой изоформы TrkC.

Белок TrkC человека дикого типа (AAB33111.1) (SEQ ID NO: 7)

кДНК TrkC человека дикого типа (S76475.1) (SEQ ID NO: 8)

Точечные мутации NTRK

Точечные мутации в гене NTRK1, в гене NTRK2 и в гене NTRK3 открыты в устойчивых к ингибитору Trk клетках злокачественных опухолей. Точечная мутация в гене NTRK1 может приводить к белку TrkA, содержащему замену аминокислоты в варианте белка TrkA дикого типа на другую аминокислоту. В других примерах, точечная мутация в гене NTRK1 может приводить к белку TrkA с делецией аминокислоты в варианте белка TrkA дикого типа. Иллюстративные придающие устойчивость к ингибитору Trk точечные мутации в белке TrkA перечислены в таблице 1.

Таблица 1. Иллюстративные придающие устойчивость к ингибитору Trk точечные мутации в белке TrkA

Положение аминокислоты 517 (например, G517R)
Положение аминокислоты 542 (например, A542V)
Положение аминокислоты 568 (например, Q568x)
Положение аминокислоты 573 (например, V573M)
Положение аминокислоты 589 (например, F589L, F589C)
Положение аминокислоты 595 (например, G595S, G595R[1])
Положение аминокислоты 599 (например, D596V)
Положение аминокислоты 600 (например, F600L)
Положение аминокислоты 602 (например, R602x)
Положение аминокислоты 646 (например, F646V)
Положение аминокислоты 656 (например, C656Y, C656F)
Положение аминокислоты 657 (например, L657V)
Положение аминокислоты 667 (например, G667C[1], G667S)
Положение аминокислоты 676 (например, Y676S)

Буква «x» при использовании для описания мутации аминокислоты в конкретном

положении аминокислоты обозначает (i) замену аминокислоты, присутствующей в том же самом положении аминокислоты в соответствующем белке дикого типа, на другую природную аминокислоту, или (ii) делецию аминокислоты, присутствующей в том же самом положении аминокислоты в соответствующем белке дикого типа.

Точечная мутация в гене NTRK2 может приводить к белку TrkB, содержащему замену аминокислоты в варианте белка TrkB дикого типа на другую аминокислоту. В других примерах, точечная мутация в гене NTRK2 может приводить к белку TrkB с делецией аминокислоты в варианте белка TrkB дикого типа. Иллюстративные придающие устойчивость к ингибитору Trk точечные мутации в белке TrkB перечислены в таблице 2.

Таблица 2. Иллюстративные придающие устойчивость к ингибитору Trk точечные мутации в белке TrkB

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

Буква «x» при использовании для описания мутации аминокислоты в конкретном положении аминокислоты обозначает (i) замену аминокислоты, присутствующей в том же самом положении аминокислоты в соответствующем белке дикого типа на другую природную аминокислоту, или (ii) делецию аминокислоты, присутствующей в том же самом положении аминокислоты в соответствующем белке дикого типа.

Точечная мутация в гене NTRK3 может приводить к белку TrkC, содержащему замену аминокислоты в варианте белка TrkC дикого типа на другую аминокислоту. В других примерах, точечная мутация в гене NTRK3 может приводить к белку TrkC с делецией аминокислоты в варианте белка TrkC дикого типа. Иллюстративные придающие устойчивость к ингибитору Trk мутации в белке NTRK3 перечислены в таблице 3.

Таблица 3. Иллюстративные придающие устойчивость к ингибитору Trk точечные мутации в белке TrkC

Положение аминокислоты 545 (например, G545R)
Положение аминокислоты 570 (например, A570V)
Положение аминокислоты 596 (например, Q596x)
Положение аминокислоты 601 (например, V601)
Положение аминокислоты 617 (например, F617x) F617L
Положение аминокислоты 623 (например, G623R[1])
Положение аминокислоты 624 (например, D624V)
Положение аминокислоты 628 (например, F628x)
Положение аминокислоты 630 (например, R630x)
Положение аминокислоты 675 (например, F675x)
Положение аминокислоты 685 (например, C685Y, C684F)
Положение аминокислоты 686 (например, L686V)

Положение аминокислоты 696 (например, G696x) G696A
Положение аминокислоты 705 (например, Y705x)

Буква «x» при использовании для описания мутации аминокислоты в конкретном положении аминокислоты обозначает (i) замену аминокислоты, присутствующей в том же самом положении аминокислоты в соответствующем белке дикого типа на другую природную аминокислоту, или (ii) делецию аминокислоты, присутствующей в том же самом положении аминокислоты в соответствующем белке дикого типа.

Неограничивающие примеры конкретных положений аминокислот, как обнаружено, имеющие мутации (например, замены или делеции) в TrkA в устойчивых к ингибитору Trk клетках злокачественных опухолей, имеющих точечную мутацию NTRK1, are перечислены ниже. Также перечислены ниже различные конкретные мутации аминокислот (например, замены), присутствующие в белках TrkA, присутствующие в устойчивых к ингибитору Trk клетках злокачественных опухолей, имеющих точечную мутацию NTRK1,.

Обнаружено, что устойчивые к ингибитору Trk клетки злокачественных опухолей имеют точечные мутации в гене NTRK1, приводящие к белку TrkA, включающему одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) аминокислотных замен или делеций в положениях аминокислот: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, положениях аминокислот, соответствующих положениям в последовательности NP_002520 дикого типа (SEQ ID NO: 1)). Различные конкретные аминокислотные замены, присутствующие в белке TrkA, образованном в устойчивой к ингибитору Trk клетке злокачественной опухоли, включают одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать) из следующих: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S (например, по сравнению с последовательностью NP_002520 дикого типа (SEQ ID NO: 1)).

Обнаружено, что устойчивые к ингибитору Trk клетки злокачественных опухолей имеют точечные мутации в гене NTRK2, приводящие к белку TrkB, включающему одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) аминокислотных замен или делеций в положениях аминокислот: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, положениях аминокислот, соответствующих положениям в последовательности AAB33109.1 дикого типа (SEQ ID NO: 5)). Различные конкретные аминокислотные замены, присутствующие в белке TrkB, образованном в устойчивой к ингибитору Trk клетке злокачественной опухоли, включают одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, одиннадцать или двенадцать) из следующих: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S (например, по сравнению с последовательностью AAB33109.1 дикого типа (SEQ ID NO: 5)).

Обнаружено, что устойчивые к ингибитору Trk клетки злокачественных опухолей имеют точечные мутации в гене NTRK3, приводящие к белку TrkC, включающему одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) аминокислотных замен или делеций в положениях аминокислот: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, положениях аминокислот, соответствующих положениям в последовательности дикого типа (SEQ ID NO: 7)). Различные конкретные

аминокислотные замены, присутствующие в белке TrkC, образованном в устойчивой к ингибитору Trk клетке злокачественной опухоли, включают одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть или семь, или восемь) из следующих: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A (например, по сравнению с последовательностью дикого типа (SEQ ID NO: 7)).

Как понятно специалисту в данной области, конкретные замены, перечисленные выше, являются иллюстративными. Например, когда природная аминокислота в одном положении аминокислоты заменена на другую аминокислоту, понятно, что замена на аминокислоту, имеющую химически родственную боковую цепь аминокислоты, также может присутствовать (и быть детектированной в клетке злокачественной опухоли). Аминокислоты, имеющие химически родственные боковые цепи аминокислот, перечислены в таблице 4.

Таблица 4. Химически родственные боковые цепи аминокислот

Положительно заряженные боковые цепи	Лизин, аргинин, гистидин
Отрицательно заряженные боковые цепи	Глутамат и аспартат
Неполярные и/или Алифатические боковые группы	Глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин и пролин
Полярные, незаряженные боковые группы	Серин, треонин, цистеин, метионин, аспарагин, глутамин
Ароматические боковые группы	Фенилаланин, тирозин и триптофан

Любая из точечных мутаций, описанных в настоящем описании, может приводить, например, к увеличенной каталитической активности киназы TrkA или киназы TrkB, или киназы TrkC. Любая из точечных мутаций, описанных в настоящем описании, может приводить, например, к уменьшению присутствия аутоингибированной конформации киназы Trk (например, киназы TrkA или киназы TrkB, или киназы TrkC). Любая из точечных мутаций, описанных в настоящем описании, может приводить, например, к увеличению присутствия активированной конформации киназы Trk (например, киназы TrkA или киназы TrkB, или киназы TrkC). Любая из точечных мутаций, описанных в настоящем описании, может приводить, например, к измененной третичной структуре киназы TrkA (по сравнению с киназой TrkA дикого типа), которая уменьшает связывание ингибитора Trk с киназой TrkA, или к измененной третичной структуре киназы TrkB (по сравнению с киназой TrkB дикого типа), которая уменьшает связывание ингибитора Trk с киназой TrkB, или к измененной третичной структуре киназы TrkC (по сравнению с киназой TrkC дикого типа), которая уменьшает связывание ингибитора Trk с киназой TrkC. Любая из точечных мутаций, описанных в настоящем описании, может приводить, например, к увеличению значния K_{off} и/или к уменьшению значния K_{on} ингибитора Trk, когда он взаимодействует с белком TrkA (по сравнению с киназой TrkA дикого типа) или с белком TrkB (по сравнению с киназой TrkB дикого типа) или с белком TrkC (по сравнению с киназой TrkC дикого типа).

Выделение геномной ДНК из образца биоптата

Способы выделения геномной ДНК из образца биоптата хорошо известны в данной области. Например, можно использовать ряд коммерчески доступных наборов для выделения геномной ДНК из образца, содержащего клетки млекопитающих (например, образец биоптата). Неограничивающие примеры коммерчески доступных наборов для выделения геномной ДНК из образца, содержащего клетки млекопитающих, включают: ChargeSwitch® gDNA Tissue Kit (Life Technologies), Genomic DNA Isolation Kit (Norgen Biotek Corp., Ontario, Canada), QIAmp DNA FFPE (Qiagen), QIAsymphony DSP DNA kits (Qiagen), REPLI-g Mini Kit (Qiagen), Generation Capture Plate Kit (Qiagen), QI Amp 96 DNA Blood Kit (Qiagen), QIAmp DNA Mini kit (Qiagen), Biosprint 15 DNA Bloot Kit (Qiagen), Biosprint 96 DNA Blood Kit (Qiagen), MagAttract DNA Mini M48 Kit (Qiagen), QIAmp DNA

Blood BioRobot 9604 Kit (Qiagen), QIAmp DNA Investigator Kit (Qiagen), QIAmp DNA Micro Kit, Xtreme DNA Isolation Kit (Isohelix; Harrietsham, Kent, UK), DDK DNA Isolation Kit (Isohelix) и XtraClean DNA kit (Isohelix). Геномную ДНК можно выделять из образца (например, образца биоптата) с использованием этих и других коммерчески доступных наборов для выделения геномной ДНК, следуя инструкциям производителя.

Иллюстративный способ выделения геномной ДНК из образца (например, образца биоптата) включает стадии: лизиса клеток млекопитающих, присутствующих в образце, преципитации белков в лизате, удаления супернатанта, преципитации геномной ДНК из супернатанта, промывки осадка геномной ДНК этанолом и регидратации осадка геномной ДНК в фармацевтически приемлемом буфере (например, в стерильной или фильтрованной воде, или в забуференном растворе).

Анализы для определения присутствия точечных мутаций

Некоторые из способов, представленных в настоящем описании, включают стадию проведения анализа для определения присутствия (i) по меньшей мере одной (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) точечной мутации в гене NTRK1 (например, любой из точечных мутаций в NTRK1, описанных в настоящем описании), и/или (ii) по меньшей мере одной (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) точечной мутации в гене NTRK2, и/или (iii) по меньшей мере одной (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) точечной мутации в гене NTRK3 (например, любой из точечных мутаций в гене NTRK3, описанных в настоящем описании), в клетке (например, в клетке злокачественной опухоли) в образце от субъекта (например, образец биоптата).

Множество анализов для определения присутствия одной или нескольких точечных мутаций в клетке (например, в клетке злокачественной опухоли) are известны в данной области. Неограничивающие примеры таких анализов (которые можно использовать в любом из способов, описанных в настоящем описании), включают: электрофорез в денатурирующем градиентном геле (DGGE) (Nollau et al., Clin. Chem. 43:1114-1128, 1997), электрофорез в геле с градиентом температур (TGGE) (Nollau et al., Clin. Chem. 43:1114-1128, 1997), капиллярный электрофорез с градиентом температур, анализы одноцепочечного конформационного полиморфизма (см., например, Tahira et al., Human Mutat. 26:69-77, 2005), анализы молекулярных маяков (см., например, Totowa, NJ, Vol. 212, pp. 111-128, 2003), динамическую гибридизацию (см., например, Howell et al., Nature Biotechnol. 17:87-88, 1999), анализы на основе ПЦР (например, ARMS-ПЦР с четырьмя праймерами (см., например, Zhang et al., Plos One 8:e62126, 2013), ПЦР с детекцией в реальном времени, аллелеспецифическую ПЦР (см., например, Gaudet et al., Methods Mol. Biol. 578:415-424, 2009), и анализ генотипирования TaqMan (см., например, Woodward, Methods Mol. Biol. 1145:67-74, 2014, и планшеты для генотипировния TaqMan®OpenArray® от Life Technologies)), анализы с использованием эндонуклеазы Flap (называемые также анализами Invader) (см., например, Olivier et al., Mutat. Res. 573:103-110, 2005), анализы лигирования олигонуклеотидов (см., например, Bruse et al., Biotechniques 45:559-571, 2008) или денатурирующую высокоэффективную жидкостную хроматографию (см., например, Yu et al., J. Clin. Pathol. 58:479-485, 2005), высокоразрешающий анализ плавления амплифицированной последовательности, содержащей точечную мутацию (см., например, Wittwer et al., Clinical Chemistry 49:853-860, 2003), или секвенирование (например, секвенирование по метод Максаму-Гилберту, способы терминации цепи, секвенирование способом дробовика, мостовая ПЦР и способы секвенирования нового

поколения (например, массивно-параллельное опознавательное секвенирование, полонисеквенирование, пиросеквенирование 454, секвенирование Illumina (Solexa), секвенирование SOLiD, полупроводниковое секвенирование с потоком ионов, секвенирование ДНК на наносферах, секвенирование отдельных молекул heliscope, и секвенирование отдельных молекул с детекцией в реальном времени)). Дополнительные детали и обобщение различных способов секвенирования нового поколения описаны в Koboldt et al., Cell 155:27-38, 2013.

В некоторых вариантах осуществления, анализ, используемый для определения присутствия (i) по меньшей мере одной точечной мутации в NTRK1, и/или (ii) по меньшей мере одной точечной мутации в NTRK2, и/или (iii) по меньшей мере одной точечной мутации в NTRK3, включает анализ ПЦР (например, анализ ПЦР с детекцией в реальном времени, например, анализ генотипирования на основе ПЦР с детекцией в реальном времени) (со стадией предварительной амплификации или без нее). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в настоящем описании, анализ, используемый для определения присутствия (i) по меньшей мере одной точечной мутации в NTRK1, и/или (ii) по меньшей мере одной точечной мутации в NTRK2, и/или (iii) по меньшей мере одной точечной мутации в NTRK3, проводят с использованием секвенирования на основе TaqMan® (например, секвенирования OpenArray® на основе TaqMan®, например, высокопроизводительного секвенирования OpenArray® на основе TaqMan®) (со стадией предварительной амплификации или без нее). Способы разработки праймеров для использования в анализах, описанных в настоящем описании, хорошо известны в данной области. Например, несколько поставщиков предоставляют свободное программное обеспечения для дизайна прямых и обратных праймеров для использования в одном из анализов, описанных в настоящем описании. Прямой или обратный праймер для использования в любом из анализов, описанных в настоящем описании, может содержать по меньшей мере 10 (например, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 нуклеотидов). В некоторых примерах, прямой или обратный праймер, используемый в любом из анализов, описанных в настоящем описании, может включать метку (например, любую из иллюстративных меток, описанных в настоящем описании) или может включать непрерывную последовательность метки (например, между приблизительно 5 нуклеотидами и приблизительно 25 нуклеотидами, между приблизительно 10 нуклеотидами и приблизительно 25 нуклеотиды, между приблизительно 10 нуклеотиды и 20 нуклеотиды, между приблизительно 5 нуклеотидами и приблизительно 20 нуклеотидами), которая не гибридизуется с последовательностью в геноме субъекта (например, в геноме человека).

В некоторых вариантах осуществления, анализ включает использование: одного или нескольких зондов (например, зондов, меченных поддающейся детекции меткой), которые специфически гибридизуются с одним или несколькими фрагментами гена NTRK1, включающими точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций в NTRK1, описанных в настоящем описании); и/или одного или нескольких зондов (например, зондов, меченных поддающейся детекции меткой), которые специфически гибридизуются с одним или несколькими фрагментами гена NTRK2, включающими точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций в NTRK2, описанных в настоящем описании); и/или одного или нескольких зондов (например, зондов, меченных поддающейся детекции меткой), которые специфически гибридизуются с одним или несколькими фрагментами гена NTRK3, включающими точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций в NTRK3, описанных в настоящем описании). Например,

один или нескольких зондов может иметь 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 нуклеотидов. Дополнительное описание зондов, которые можно использовать в иллюстративных анализах, описано в настоящем описании.

Субъекты

В различных вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, субъект может быть ранее идентифицированным или диагностированным как имеющий злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании). Субъект может, например, быть ранее идентифицированным как имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот. Например, (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1 (например, любую из точечных мутаций в NTRK1, описанных в настоящем описании), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2 (например, любую из точечных мутаций в NTRK2, описанных в настоящем описании), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3 (например, любую из точечных мутаций в NTRK3, описанных в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления, субъект может быть ранее идентифицированным как имеющий (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию (например, замену) в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, белка TrkA, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать) из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S); и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии TrkB, содержащую мутацию (например, замену) в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, белка TrkB, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или двенадцать) из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S; и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати,

двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положения(положений) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, белка TrkC, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь) из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A).

В способах определения для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли и способах определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта, субъект может представлять собой недиагностированного субъекта, которого идентифицируют как подвергавшегося воздействию значительного уровня канцерогена(канцерогенов), где у субъекта можно подозревать наличие злокачественной опухоли (например, любой из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), у субъекта могут присутствовать один или несколько (например, два, три, четыре или пять) симптомов злокачественной опухоли (например, любые из симптомов злокачественной опухоли, описанных в настоящем описании), и/или известно, что субъект подвержен повышенному риску развития злокачественной опухоли (например, при злокачественной опухоли в семейном анамнезе).

В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой субъекта детского возраста.

Термин «субъект детского возраста», в рамках изобретения относится к пациенту в возрасте менее 21 года на время диагностики или лечения. Термин «детский возраст» можно далее разделить на различные субпопуляции, включая: новорожденных (от рождения и на протяжении первого месяца жизни); младенцев (в возрасте от 1 месяца вплоть до двух лет); детей (в возрасте от двух лет вплоть до 12 лет); и подростков (в возрасте от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но не включая его)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах осуществления, субъект детского возраста представляет собой субъекта от рождения и на протяжении первых 28 суток жизни, в возрасте от 29 суток до менее двух лет, в возрасте от двух лет до менее 12 лет, или в возрасте от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но не включая его). В некоторых вариантах осуществления, субъект детского возраста представляет собой субъекта от рождения и на протяжении первых 28 суток жизни, в возрасте от 29 суток до менее 1 года, в возрасте от одного месяца до менее четырех месяцев, в возрасте от трех месяцев до менее семи месяцев, в возрасте от шести месяцев до менее 1 года, в возрасте от 1 года до менее 2 лет, в возрасте от 2 лет до менее 3 лет, в возрасте от 2 лет до менее семи лет, в возрасте от 3 лет до менее 5 лет, в возрасте от 5 лет до менее 10 лет, в возрасте от 6 лет до менее 13 лет, в возрасте от 10 лет до менее 15 лет, или в возрасте от 15 лет до менее 22 лет.

Злокачественные опухоли

Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественных опухолей. Точечные мутации в NTRK1, NTRK2 и NTRK3 обнаружены в устойчивых к ингибитору Trk клетках злокачественных опухолей. Неограничивающие примеры злокачественных опухолей (например, ассоциированных с Trk злокачественных опухолей) включают аденокарциному, адренокортикальную карциному, нейробластому надпочечника, плоскоклеточную карциному ануса, аденокарциному апендикса, уротелиальную карциному мочевого пузыря, аденокарциному желчных протоков, карциному мочевого

пузыря, уротелиальную карциному мочевого пузыря, хордому кости, хронический лимфоцитарный лейкоз костного мозга, острый не лимфоцитарный миелоцитарный лейкоз костного мозга, лимфопролиферативное заболевание костного мозга, множественную миелому костного мозга, саркому кости, астроцитому головного мозга, глиобластому головного мозга, медуллобластому головного мозга, менингиому головного мозга, олигодендроглиому головного мозга, аденокистозную карциному молочной железы, карциному молочной железы, карциному протоков молочной железы *in situ*, инвазивную карциному протоков молочной железы, инвазивную лобулярную карциному молочной железы, метапластическую карциному молочной железы, нейроэндокринную карциному шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидную опухоль ободочной кишки, аденокарциному двенадцатиперстной кишки, эндометриоидную опухоль, аденокарциному пищевода, внутриглазную меланому, внутриглазную плоскоклеточную карциному, карциному слезных протоков глаза, серозную карциному фаллопиевой трубы, аденокарциному желчного пузыря, гломусную опухоль желчного пузыря, аденокарциному желудочно-пищеводного соединения, аденокистозную карциному головы и шеи, карциному головы и шеи, нейробластому головы и шеи, плоскоклеточную карциномы головы и шеи, хромофорную карциному почки, медуллярную карциному почки, почечноклеточный рак, папиллярную карциному почки, саркоматоидную карциному почки, уротелиальную карциному почки, лимфоцитарный лейкоз, холангиокарциному печени, печеночноклеточную карциному, аденокарциному легких, аденосквамозную карциному легких, атипичный карциноид легких, карциносаркому легких, крупноклеточную нейроэндокринную карциномы легких, немелкоклеточную карциному легких, саркому легких, саркоматоидную карциному легких, мелкоклеточную карциному легких, недифференцированную мелкоклеточную карциному легких, плоскоклеточную карциному легких, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому лимфатических узлов, фолликулярную лимфому лимфатических узлов, медиастинальную В-клеточную лимфому лимфатических узлов, плазмобластную лимфому лимфатических узлов, аденокарциному легких, фолликулярную лимфому, лимфому, неходжскинскую лимфому, недифференцированную карциному носоглотки и околоносовых пазух, карциному яичников, карциносаркому яичников, светлоклеточную карциному яичников, эпителиальную карциному яичников, гранулезоклеточную опухоль яичников, серозную карциному яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринную карциному поджелудочной железы, перитонеальную мезотелиому, перитонеальную серозную карциному, хориокарциному плаценты, мезотелиому плевры, ацинарную аденокарциному предстательной железы, карциному предстательной железы, аденокарциному прямой кишки, плоскоклеточную карциному прямой кишки, аднексальную карциному кожи, базальноклеточную карциному кожи, меланому кожи, карциному кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточную карциному кожи, аденокарциному тонкого кишечника, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркому мягких тканей, саркому Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиому мягких тканей, воспалительную миофибробластическую опухоль мягких тканей, лейомиосаркому мягких тканей, липосаркому мягких тканей, нейробластому мягких тканей, параганглиому мягких тканей, опухоль из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркому мягких тканей, синовиальную саркому мягких тканей, аденокарциному желудка, аденокарциному желудка диффузного типа, аденокарциному желудка кишечного типа, аденокарциному

желудка кишечного типа, лейомиосаркому желудка, карциному тимуса, лимфоцитарную тимому, папиллярную карциному щитовидной железы, неизвестную первичную аденокарциному, неизвестную первичную карциному, неизвестное первичное злокачественное новообразование, неизвестную первичную меланому, неизвестную первичную саркоматоидную карциному, неизвестную первичную плоскоклеточную карциному, неизвестную недифференцированную нейроэндокринную карциному, неизвестную первичную недифференцированную мелкоклеточную карциному, карциносаркому матки, эндометриальную аденокарциному матки, эндометриальную эндометриоидную аденокарциному матки, папиллярную серозную эндометриальную аденокарциному матки и лейомиосаркому матки.

Дополнительные примеры злокачественных опухолей (например, устойчивых к ингибитору Trk злокачественных опухолей) включают: адренокортикальную карциному, злокачественную опухоль анального канала, злокачественную опухоль апендикса, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль (например, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль центральной нервной системы), В-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль желчных протоков, рак мочевого пузыря, злокачественную опухоль кости (например, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), злокачественную опухоль мозга (например, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола мозга, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, эмбрионально-клеточные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому и эпендимому), рак молочной железы, бронхогенную карциному, злокачественную опухоль бронхов, злокачественную опухоль гематологических тканей, злокачественную опухоль полости рта или глотки, карциноидную опухоль, рак шейки матки, злокачественные опухоли у детей, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронические миелопролиферативные неоплазии, рак толстого кишечника, колоректальный рак, Т-клеточную лимфому кожи, карциному протоков *in situ*, эмбриональную опухоль, рак эндометрия, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль внепеченочных желчных протоков, злокачественную опухоль глаза (например, ретинобластому), злокачественную опухоль фаллопиевой трубы, фибросаркому, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, эмбрионально-клеточную опухоль, гестационное трофобластическое заболевание, мультиформную глиобластому, глиому (например, глиому низкой степени злокачественности), рак головы и шеи, злокачественную опухоль сердца, гистиоцитоз, гипофарингеальный рак, воспалительные миофибробластические опухоли, внутрипеченочную холангиокарциному, опухоль островков поджелудочной железы, рак почки (например, почечноклеточный рак), гистиоцитоз клеток Лангерганса, крупноклеточную нейроэндокринную злокачественную опухоль, рак гортани, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз), злокачественную опухоль губы, рак печени, рак легкого, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина и первичную лимфому центральной нервной системы), медуллобластому, мезотелиому, злокачественную опухоль полости рта, множественную миелому, миелодиспластические синдромы, злокачественную опухоль полости носа и околоносовых пазух, злокачественную опухоль носоглотки, неоплазию (например, меланоцитарную неоплазию), нефрому, нейробластому, немелкоклеточный рак легкого, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, рак яичника, рак поджелудочной железы,

параганглиому, злокачественную опухоль паращитовидной железы, глиому у детей, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, пилоцитарную астроцитому, опухоль гипофиза, неоплазию плазматических клеток, первичную перитонеальную злокачественную опухоль, рак предстательной железы, карциному прямой кишки, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (например, саркому Юинга, рабдомиосаркому, саркому матки и недифференцированную саркому), секреторную карциному молочной железы, синдром Сезари, рак кожи, злокачественную опухоль тонкого кишечника, мелкоклеточный рак легкого, злокачественную опухоль тонкого кишечника, невусы Шпиц, опухоли Шпиц, шпицоидную меланому, рак желудка, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи, рак яичка, злокачественную опухоль горла, тимому и карциному тимуса, карцинома щитовидной железы, злокачественную опухоль мочеиспускательного канала, рак тела матки, рак мочевого пузыря, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль у детей. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль у детей представляет собой мезенхимальную злокачественную опухоль. Например, мезенхимальная злокачественная опухоль может быть выбрана из группы, состоящей из: нефромы у детей, врожденной фибросаркомы (CFS), глиомы высокой степени злокачественности у детей (HGG), мезенхимальных злокачественных опухолей (фибросаркомы у младенцев (IF), врожденной мезобластной нефромы, врожденной фибросаркомы у младенцев (CIFS); пилоцитарной астроцитомы, опухолей мозга, острого лейкоза у детей, подобного лейкозу с Ph острого лимфобластного лейкоза, врожденной клеточной мезобластной нефромы (CMN); фибросаркомы у младенцев, глиомы высокой степени злокачественности у детей (HGG), врожденных диффузных понтинных глиом (DIPG), внестволовых HGG (NBS-HGG), анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), неходжскинской лимфомы (NHL), папиллярной карциномы щитовидной железы у детей, саркомы мягких тканей, шпицоидной меланомы, гемангиоперицитомоподобной саркомы у детей, веретеноклеточной саркомы, NOS с мио/гемангиоперицитарным характером роста, рака легкого, солидных опухолей на поздних стадиях у детей, опухолей нейроэктодермального происхождения, колоректального рака у детей, нейробластомы надпочечников и опухолей центральной нервной системы.

В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль у детей представляет собой фибросаркому, такую как фибросаркома у младенцев.

В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль у детей представляет собой глиому. Например, злокачественная опухоль у детей выбрана из группы, состоящей из: глиомы высокой степени злокачественности у детей (HGG), врожденных диффузных понтинных глиом (DIPG) и внестволовых HGG (NBS-HGG).

Способы диагностики злокачественной опухоли (например, любой из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) известны в данной области. Например, медицинский работник (например, терапевт) может диагностировать субъекта как имеющего злокачественную опухоль посредством наблюдения одного или нескольких симптомов злокачественной опухоли у субъекта. Неограничивающие примеры симптомов злокачественной опухоли включают лихорадку, утомляемость, боль, гиперпигментацию, желтуху, покраснение, прурит, избыточный рост волос, длительную констипацию, диарею, изменение объема стула, боль при мочеиспускании, кровь в моче, изменение функции мочевого пузыря, незаживающие язвы, белые пятна в ротовой полости или на языке, необычные кровотечения или испражнения, несварение,

трудности с глотанием, изменения бородавок, родинок или веснушек, непрекращающийся кашель, хрипоту, шишку или область утолщения, которые можно почувствовать под кожей, изменения массы, затрудненное дыхание, дискомфорт после еды, персистирующую, необъяснимую боль в мышцах или суставах, персистирующую, необъяснимую лихорадку и ночную потливость, и необъяснимые гематомы. Диагностика злокачественной опухоли медицинским работником (например, терапевтом) может также включать проведение лабораторных исследований (например, анализов мочи или крови, например, полного анализа крови), анализов визуализации (например, компьютерной томографии (CT), остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии (MRI), сканирования с использованием позитронной эмиссионной томографии (PET), ультразвукового и рентгеновского исследования) и получения и/или исследования образца биоптата от субъекта.

Устойчивая к ингибитору Trk клетка злокачественной опухоли может иметь, например, увеличенную скорость роста в присутствии по меньшей мере одного ингибитора Trk (например, любого из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании или известных в данной области) по сравнению со скоростью роста контрольной клетки от контрольного субъекта, имеющего такой же тип злокачественной опухоли и не имеющего одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK1, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK2, описанных в настоящем описании, или точечной мутации в гене NTRK3, описанной в настоящем описании, при приведении в контакт по меньшей мере с одним ингибитором Trk (например, первым ингибитором Trk). Специалисту в данной области понятно, что устойчивую к ингибитору Trk клетку злокачественной опухоли и контрольную клетку приводят в контакт с одной и той же концентрацией по меньшей мере одного ингибитора Trk. Например, скорость роста устойчивой к ингибитору Trk клетки злокачественной опухоли увеличена на от приблизительно 1% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20%, приблизительно 15, приблизительно 10% или приблизительно 5%; на от приблизительно 5% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20%, приблизительно 15 или приблизительно 10%; на от приблизительно 10% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20% или приблизительно 15%; на от приблизительно 15% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25% или приблизительно 20%; на от приблизительно 20% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно

70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30% или приблизительно 25%; на от приблизительно 25% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35% или приблизительно 30%; на от приблизительно 30% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40% или приблизительно 35%; на от приблизительно 35% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45% или приблизительно 40%; на от приблизительно 40% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50% или приблизительно 45%; на от приблизительно 45% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, до приблизительно 50%; на от приблизительно 50% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, до приблизительно 55%; на от приблизительно 55% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65% или приблизительно 60%; на от приблизительно 60% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70% или приблизительно 65%; на от приблизительно 65% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75% или приблизительно 70%; на от приблизительно 70% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%; на от приблизительно 75% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85% или приблизительно 80%; на от приблизительно 80% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90% или приблизительно 85%; на от приблизительно 85% до приблизительно 100%, приблизительно 95% или приблизительно 90%; на от приблизительно 90% до приблизительно 100% или приблизительно 95%; или на от приблизительно 95% до приблизительно 100% (по сравнению со скоростью роста контрольной клетки от контрольного субъекта, имеющего такой же тип злокачественной опухоли и не имеющего одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK1, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK2, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK3, описанных в настоящем описании, при приведении в контакт по меньшей мере с одним ингибитором Trk).

В некоторых вариантах осуществления, устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль может являться устойчивой к лечению с использованием сульфата (S)-N-(5-(

(R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (или его полиморфа), но устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль все еще является чувствительной к лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления, устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль может являться устойчивой к лечению энтректинибом, но устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль все еще является чувствительной к лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль у субъекта может иметь, например, увеличенную скорость роста солидной опухоли при лечении субъекта с использованием по меньшей мере одного ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk) по сравнению со скоростью роста контрольной солидной опухоли у контрольного субъекта, подвергнутого лечению с использованием по меньшей мере одного ингибитора Trk и имеющего такой же тип злокачественной опухоли и не имеющего одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK1, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK2, описанных в настоящем описании, или точечной мутации в гене NTRK3, описанной в настоящем описании). Специалисту в данной области понятно, что субъекту и контрольному субъекту вводят одну и ту же концентрацию по меньшей мере одного ингибитора Trk. Например, скорость роста солидной опухоли у субъекта, имеющего устойчивую к ингибитору Trk злокачественную опухоль и подвергнутого введению по меньшей мере одного ингибитора Trk, увеличена на от приблизительно 1% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20%, приблизительно 15, приблизительно 10% или приблизительно 5%; на от приблизительно 5% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20%, приблизительно 15 или приблизительно 10%; на от приблизительно 10% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20% или приблизительно 15%; на от приблизительно 15% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25% или приблизительно 20%; на от приблизительно 20% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30% или приблизительно 25%; на от приблизительно 25% до приблизительно 100%,

приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35% или приблизительно 30%; на от приблизительно 30% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40% или приблизительно 35%; на от приблизительно 35% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45% или приблизительно 40%; на от приблизительно 40% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50% или приблизительно 45%; на от приблизительно 45% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%; на от приблизительно 50% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, до приблизительно 55%; на от приблизительно 55% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65% или приблизительно 60%; на от приблизительно 60% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70% или приблизительно 65%; на от приблизительно 65% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75% или приблизительно 70%; на от приблизительно 70% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%; на от приблизительно 75% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85% или приблизительно 80%; на от приблизительно 80% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90% или приблизительно 85%; на от приблизительно 85% до приблизительно 100%, приблизительно 95% или приблизительно 90%; на от приблизительно 90% до приблизительно 100% или приблизительно 95%; или на от приблизительно 95% до приблизительно 100% (по сравнению со скоростью роста солидной опухоли у контрольного субъекта, имеющего такой же тип злокачественной опухоли и не имеющего одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK1, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK2, описанных в настоящем описании, или точечной мутации в гене NTRK3, описанной в настоящем описании, и подвергнутого введению такого же по меньшей мере одного ингибитора Trk).

Устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль у субъекта может иметь, например, уменьшенную скорость апоптоза в солидной опухоли при лечении субъекта с использованием по меньшей мере одного ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk) по сравнению со скоростью апоптоза контрольной солидной опухоли у контрольного субъекта, подвергнутого лечению с использованием по меньшей мере

одного ингибитора Trk и имеющего такой же тип злокачественной опухоли, и не имеющего одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK1, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK2, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK3, описанных в настоящем описании). Специалисту в данной области понятно, что субъекту и контрольному субъекту вводят одну и ту же концентрацию по меньшей мере одного ингибитора Trk. Например, скорость апоптоза солидной опухоли у субъекта, имеющего устойчивую к ингибитору Trk злокачественную опухоль и подвергнутого введению по меньшей мере одного ингибитора Trk, уменьшена на от приблизительно 1% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20%, приблизительно 15, приблизительно 10% или приблизительно 5%; на от приблизительно 5% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20%, приблизительно 15 или приблизительно 10%; на от приблизительно 10% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25%, приблизительно 20% или приблизительно 15%; на от приблизительно 15% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30%, приблизительно 25% или приблизительно 20%; на от приблизительно 20% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35%, приблизительно 30% или приблизительно 25%; на от приблизительно 25% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40%, приблизительно 35% или приблизительно 30%; на от приблизительно 30% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45%, приблизительно 40% или приблизительно 35%; на от приблизительно 35% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50%, приблизительно 45% или приблизительно 40%; на от приблизительно 40% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно

65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, приблизительно 50% или приблизительно 45%; на от приблизительно 45% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, приблизительно 55%, до приблизительно 50%; на от приблизительно 50% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65%, приблизительно 60%, до приблизительно 55%; на от приблизительно 55% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70%, приблизительно 65% или приблизительно 60%; на от приблизительно 60% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75%, приблизительно 70% или приблизительно 65%; на от приблизительно 65% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, приблизительно 75% или приблизительно 70%; на от приблизительно 70% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85%, приблизительно 80%, до приблизительно 75%; на от приблизительно 75% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90%, приблизительно 85% или приблизительно 80%; на от приблизительно 80% до приблизительно 100%, приблизительно 95%, приблизительно 90% или приблизительно 85%; на от приблизительно 85% до приблизительно 100%, приблизительно 95% или приблизительно 90%; на от приблизительно 90% до приблизительно 100% или приблизительно 95%; или на от приблизительно 95% до приблизительно 100% (по сравнению со скоростью апоптоза в солидной опухоли у контрольного субъекта, имеющего такой же тип злокачественной опухоли и не имеющего одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK1, описанных в настоящем описании, или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK2, описанных в настоящем описании или одной или нескольких из точечных мутаций в гене NTRK3, описанных в настоящем описании, и подвергнутого введению такого же по меньшей мере одного ингибитора Trk).

Иллюстративные способы определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта представлены в настоящем описании.

Ингибиторы Trk

Множество ингибиторов Trk известно в данной области. Способность ингибитора Trk действовать в качестве ингибитора Trk можно тестировать с использованием одного или обеих из анализов, описанных в примерах A и B в Патенте США No. 8513263, содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

Ингибитор Trk может иметь IC_{50} от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно

40 нМ, приблизительно 20 нМ, приблизительно 10 нМ, или приблизительно 5 нМ; от приблизительно 1 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 20 нМ, приблизительно 10 нМ или приблизительно 5 нМ; от приблизительно 5 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 40 нМ, приблизительно 20 нМ, или приблизительно 10 нМ; от приблизительно 10 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 60 нМ, приблизительно 40 нМ, или приблизительно 20 нМ; от приблизительно 20 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 80 нМ, приблизительно 60 нМ или приблизительно 40 нМ; от приблизительно 40 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ,

приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, приблизительно 80 нМ или приблизительно 60 нМ; от приблизительно 60 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ, или приблизительно 80 нМ; от приблизительно 80 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, приблизительно 150 нМ, приблизительно 100 нМ; от приблизительно 100 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, приблизительно 200 нМ, или приблизительно 150 нМ; от приблизительно 150 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, приблизительно 250 нМ, или приблизительно 200 нМ; от приблизительно 200 нМ до приблизительно 50 мкМ,

приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, приблизительно 300 нМ, или приблизительно 250 нМ; от приблизительно 250 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, приблизительно 350 нМ, или приблизительно 300 нМ; от приблизительно 300 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ, приблизительно 400 нМ, или приблизительно 350 нМ; от приблизительно 350 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ, приблизительно 450 нМ или приблизительно 400 нМ; от приблизительно 400 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, приблизительно 500 нМ или приблизительно 450 нМ; от приблизительно 450 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, приблизительно 550 нМ, или

приблизительно 500 нМ; от приблизительно 500 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, приблизительно 600 нМ, или приблизительно 550 нМ; от приблизительно 550 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, приблизительно 650 нМ, или приблизительно 600 нМ; от приблизительно 600 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, приблизительно 700 нМ, или приблизительно 650 нМ; от приблизительно 650 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, приблизительно 750 нМ, или приблизительно 700 нМ; от приблизительно 700 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, приблизительно 800 нМ, или приблизительно 750 нМ; от приблизительно 750 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, приблизительно 850 нМ, или приблизительно 800 нМ; от приблизительно 800 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, приблизительно 900 нМ, или приблизительно 850 нМ; от приблизительно 850 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, приблизительно 950 нМ, или приблизительно 900 нМ; от приблизительно 900 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ,

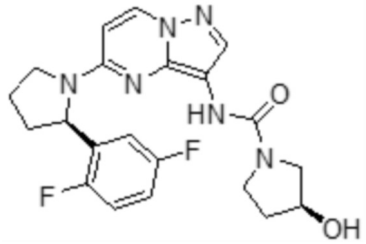
приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, приблизительно 1 мкМ, или приблизительно 950 нМ; от приблизительно 950 нМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, приблизительно 5 мкМ, или приблизительно 1 мкМ; от приблизительно 1 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, приблизительно 10 мкМ, или приблизительно 5 мкМ; от приблизительно 5 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, приблизительно 15 мкМ, или приблизительно 10 мкМ; от приблизительно 10 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, приблизительно 20 мкМ, или приблизительно 15 мкМ; от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, приблизительно 25 мкМ, или приблизительно 20 мкМ; от приблизительно 20 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, приблизительно 30 мкМ, или приблизительно 25 мкМ; от приблизительно 25 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, приблизительно 35 мкМ, или приблизительно 30 мкМ; от приблизительно 30 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, приблизительно 40 мкМ, или приблизительно 35 мкМ; от приблизительно 35 мкМ до приблизительно 50 мкМ, приблизительно 45 мкМ, или приблизительно 40 мкМ; от приблизительно 40 мкМ до приблизительно 50 мкМ или приблизительно 45 мкМ; или приблизительно 45 мкМ до приблизительно 50 мкМ. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk также ингибирует один или оба из TrkB и TrkC, в дополнение к TrkA.

Ингибитор Trk может связываться с одним или несколькими из участков TrkA: внеклеточной богатой цистеином областью (доменом 1), внеклеточной богатой лейцином областью (доменом 2), внеклеточной богатой цистеином областью (доменом 3), внеклеточной иммуноглобулиноподобной областью (доменом 4), внеклеточной иммуноглобулиноподобной областью (доменом 5), трансмембранной областью, внутриклеточным киназным доменом, аминокислотой в активном центре, связывающим ATP карманом, участком связывания тирозинового субстрата, петлей активации (например, мотивом DFG из петли активации), областью домена вставки киназы (KID) (например, аминокислотами 603-623), шарнирной областью киназы, спиралью α-C в каталитическом домене, лизином N-выступа, ответственным за стабилизацию α-фосфата в субстрате ATP, C-концом (см., например, Bertrand et al., J. Mol. Biol. 423:439-453, 2012), спиралью α-D на C-конце, спиралью α-E на C-конце, аминокислотой в киназном домене, взаимодействующей с лигандом в участке связывания ATP (см., например, Cherry et al., Curr. Med. Chem. 11:663-673, 2004). Например, ингибитор Trk может связываться с доменом 5 или внутриклеточным киназным доменом TrkA.

Неограничивающие примеры ингибиторов Trk описаны ниже.

Примером ингибитора Trk является соединение формулы I (например, его

кристаллическая форма, содержащий его жидкий состав):



I

или его фармацевтически приемлемая соль. Другим примером ингибитора Trk является кристаллическая форма, включая соль гидросульфат соединения формулы I в форме стабильного полиморфа, обозначенной как кристаллическая форма (формула I-HS), которую можно характеризовать, например, по ее паттерну рентгенодиффракции (см., Патентные заявки США серийные No. 62/080374 и 14/943014, полное содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки). Дополнительные физические свойства ингибитора Trk формулы I и способы получения ингибитора Trk формулы I описаны в Патентных заявках США серийные No. 62/080374 и 14/943014 (полное содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида или его полиморф.

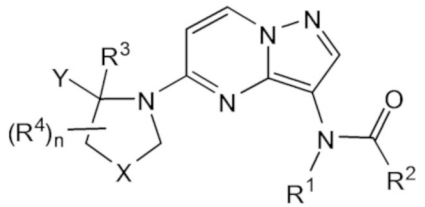
В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма (I-HS) характеризуется наличием пиков дифракции XRPD (2θ градусов) при 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,1±0,2 и 24,0±0,2. В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая форма (I-HS) характеризуется наличием пиков дифракции XRPD (2θ градусов) при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

В некоторых вариантах осуществления, для кристаллической формы показано возникновение при максимум от приблизительно 193 до приблизительно 205° Цельсия, как измерено посредством дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах осуществления, для кристаллической формы (I-HS) показана теплота плавления приблизительно 2,415 мВт, как измерено посредством дифференциальной сканирующей калориметрии.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из: сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[l,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; (R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[l,5-a]пиримидин-3-карбоксамида; (6R,13S) -9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.17,11.02,6.020,24]пентакоза-1(23),7,9, 17(24),18,21-гексен-16,25-диона; и (6R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она.

Неограничивающие примеры ингибиторов Trk описаны в Патенте США No. 8513263 и Международной публикации No. WO 2010/048314, полное содержание обоих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки, и включают соединение формулы

I:



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой H или (1-6C алкил);

R^2 представляет собой NR^bR^c, (1-4C)алкил, (1-4C)фторалкил, CF_3, (1-4C) гидроксиалкил, -(1-4C алкил)$hetAr^1$, -(1-4C алкил)NH_2, -(1-4C алкил)NH(1-4C алкил), -(1-4C алкил)N(1-4C алкил)$_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, фенил, который, необязательно, является замещенным $NHSO_2$(1-4C алкилом), или (3-6C)^{e}циклоалкил, который, необязательно, является замещенным (1-4C алкилом), CN, OH, OMe, NH_2, NHMe, N$(CH_3)_2$, F, CF_3, CO_2(1-4C алкилом), CO_2H, C(=O)NR^eR^f или C(=O)OR^g;

R^b представляет собой H или (1-6C алкил);

R^c представляет собой H, (1-4C)алкил, (1-4C)гидроксиалкил, $hetAr^3$, или фенил, где указанный фенил, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, CF_3 и -O(1-4C алкила),

или NR^bR^c формирует 4-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце атом азота, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, (1-4C алкила), (1-4 C)алкокси, -OC(=O)(1-4C алкила), NH_2, -NHC(=O)O(1-4C алкила) и (1-4C)гидроксиалкила,

или NR^bR^c формирует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, который является азотом, и необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом или группу, выбранные из N, O и SO_2, где гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, CF_3, (1-4C)алкила, CO_2(1-4C алкила), CO_2H, NH_2, NHC(=O)O(1-4C алкила) и оксо,

или NR^bR^c формирует 7-8-членное гетероциклическое кольцо с мостиком, имеющее в кольце атом азота, и необязательно имеющее в кольце второй гетероатом, выбранный из N и O, где указанное кольцо, необязательно, является замещеннным CO_2(1-4C алкилом);

$hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома азота;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце по меньшей мере один атом азота и необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом, независимо выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C алкила), галогена, -(1-4 C)алкокси и NH(1-4C алкила);

$hetCyc^1$ представляет собой присоединенное по атому углерода 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C алкила) и CO_2(1-4C алкила);

$hetCyc^2$ представляет собой пиридиноновое или пиридазиноновое кольцо, которое, необязательно, является замещенным заместителем, выбранным из (1-4C)алкила;

$hetAr^3$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила;

R^e представляет собой H или (1-4C)алкил;

R^f представляет собой H, (1-4C)алкил или (3-6C)циклоалкил;

или NR^eR^f формирует 5-6-членное азациклическое кольцо, необязательно, имеющее в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где азациклическое кольцо, необязательно, является замещенным OH;

R^g представляет собой H или (1-6C)алкил;

Y представляет собой (i) фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген, (1-4C)алкокси, CF_3 и CHF_2, или (ii) 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими атомами галогена;

X отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ или $-CH_2NR^d-$;

R^d представляет собой H или (1-4C алкил);

R^3 представляет собой H или (1-4C алкил);

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, (1-4C)алкила, OH, (1-4C)алкокси, NH_2, NH(1-4C алкила) и CH_2OH; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Например, ингибитор Trk может включать одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

N-(5-(2-(3-фторфенил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-фенилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамида;

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

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбоксамида;

(S)-N-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксамида;

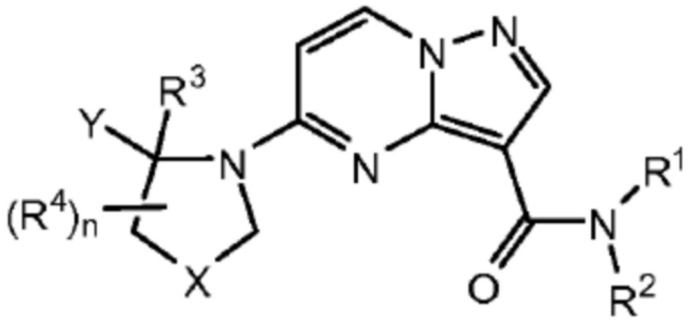
(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида; и

(R)-1-(4-хлорфенил)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)мочевины,

или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительными примерами ингибиторов Trk являются замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения, описанные в Патенте США No. 8791123 и Международной публикации No. WO 2011/006074, полное содержание обоих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибиторы Trk, представляющие собой замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения, могут иметь общую формулу II:



II

или представлять собой ее соль, где:

R^1 представляет собой H или (1-6C алкил);

R^2 представляет собой H, (1-6C)алкил, -(1-6C)фторалкил, -(1-6C)дифторалкил, -(1-6C)трифторалкил, -(1-6C)хлоралкил, -(2-6C)хлорфторалкил, -(2-6C)дифторхлоралкил, -(2-6C)хлоргидроксиалкил, -(1-6C)гидроксиалкил, -(2-6C)дигидроксиалкил, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO_2NH_2, -(1-6C алкил)$NHSO_2$(1-3C алкил), -(1-6C алкил)NH_2, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкил), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил)$_2$, -(1-6C алкил)NHC(=O)O(1-4C алкил), -(1-6C алкил)$hetCyc^1$, -(1-6C алкил)$hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetCyc^2$, -O(1-6C алкил), необязательно, являющийся замещенным галогеном, OH или (1-4C)алкокси, -O(3-6C циклоалкил), Cyc^1, -(1-6C алкил)(3-6C циклоалкил), -(1-6C алкил)(1-4C алкокси), -(1-6C гидроксиалкил)(1-4C алкокси), 7-членное циклоалкильное кольцо с мостиком, необязательно, замещенное (1-6C)гидроксиалкилом, или 7-8-членное гетероциклическое кольцо с мостиком, имеющее в кольце 1-2 атома азота;

или NR^1R^2 формирует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, OH, CO_2H, (1-3C алкил)CO_2H, -O(1-6C алкила) и (1-6C)гидроксиалкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где $hetCyc^1$, необязательно, является замещенным оксо, OH, галогеном или (1-6C)алкилом;

$hetCyc^2$ представляет собой 6-членное присоединенное по атому углерода гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных

из N и O, где $hetCyc^2$, необязательно, является замещенным F, SO_2NH_2, SO_2(1-3C алкилом), или галогеном;

$hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное (1-4C) алкилом;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-2 атома азота и, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена и OH;

Cyc^1 представляет собой 3-6-членное циклоалкильное кольцо, которое, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, -OMe, $-CO_2H$, -(1-4C алкила)OH, галогена и CF_3;

Y представляет собой (i) фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-CF_3$, $-CHF_2$, -O(1-4C алкил)$hetCyc^3$, -(1-4C алкил)$hetCyc^3$, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), или (ii) 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N и S, где гетероарильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и NH_2, или (iii) пирид-2-он-3-ильное кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила;

$hetCyc^3$ представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O и необязательно, замещенное (1-6C) алкилом;

X представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, или $-CH_2NR^d-$;

R^d представляет собой H или -(1-4C алкил);

R^3 представляет собой H или -(1-4C алкил);

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH2, -NH(1-4C алкила) и $-CH_2OH$; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Например, ингибитор Trk может включать одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

N-((2S)-бицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил) пиразол[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]

пиримидин-3-карбоксамида;

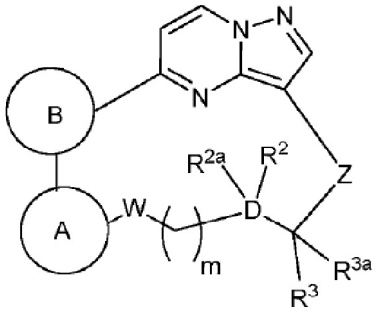
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклобутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида; и

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

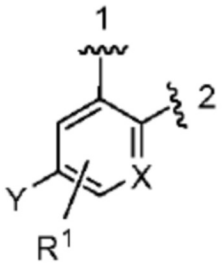
Дополнительными примерами ингибиторов Trk являются макроциклические соединения, описанные в Патенте США No. 8933084 и Международной публикации No. WO 2011/146336, полное содержание каждого из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибиторы Trk, представляющие собой макроциклические соединения, могут иметь общую формулу III:



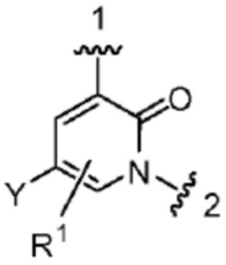
III,

или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, где:

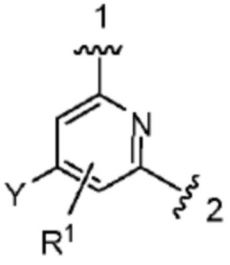
кольцо A выбрано из колец A-I, A-2 и A-3, имеющих структуры:



A-1



A-2



A-3

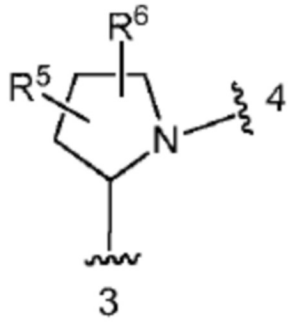
, где волнистая линия, отмеченная 1, показывает точку присоединения кольца A к кольцу B, и волнистая линия, отмеченная 2, показывает точку присоединения кольца A к W;

X представляет собой N или CH;

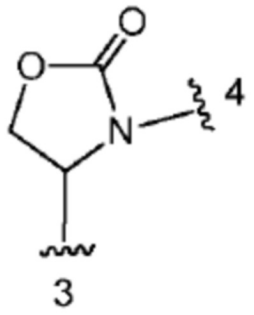
Y представляет собой H или F;

R^1 представляет собой H, (1-3C)алкокси или галоген;

кольцо B выбрано из колец B-1 и B-2, имеющих структуры:



B-1



B-2

, где волнистая линия, отмеченная 3, показывает точку присоединения к кольцу A и волнистая линия, отмеченная 4 показывает точку присоединения к пиразоло[1,5-a] пиримидиновому кольцу из формулы III;

W представляет собой O, NH или CH_2, где, когда кольцо A представляет собой A-2, тогда W представляет собой CH_2;

m представляет собой 0, 1 или 2;

D представляет собой углерод, R^2 и R^{2a} независимо представляют собой H, F, (1-3 C) алкил или OH (при условии, что R^2 и R^{2a} оба не представляют собой OH), и R^3 и R^{3a} независимо представляют собой H, (1-3 C)алкил или гидрокси(1-3 C)алкил, или

D представляет собой углерод или азот, R^2 и R^3 отсутствуют, и R^{2a} и R^{3a} вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома;

Z представляет собой *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-$NR^{4b}CH_2$- или *-OC(=O)-, где звездочка показывает точку присоединения Z к атому углерода, несущему R^3;

R^{4a} представляет собой H, (1-6C)алкил, фтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C алкил) или дигидрокси(2-6C алкил);

R^{4b} представляет собой H, (1-6C)алкил, фтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C алкил), дигидрокси(2-6C алкил), (1-6C алкил)C(O)-, (3-6C циклоалкил)C(O)-, Ar^1C(O)-, $HOCH_2$C(O)-, (1-6C алкил)сульфонил, (3-6C циклоалкил) сульфонил, $Ar^2(SO_2)$-, HO_2CCH_2- или (1-6C алкил)NH(CO)-;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси; и

R^5 и R^6 независимо представляют собой H, галоген, OH, (1-6C)алкил или гидрокси (1-6C)алкил.

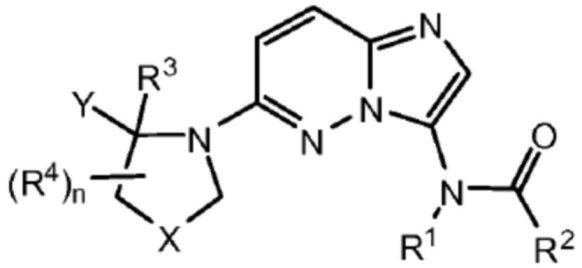
Например, ингибитор Trk может включать одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло

[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;
(6*R*,15*R*)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-
[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;
(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло
[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7, 9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло
[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;
(6*R*,13*S*)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло
[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;
(6*R*)-9-фтор-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6*R*)-9-фтор-2,11,13,17,21,22,25-гептаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;
(6*R*)-9-фтор-17-метил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло
[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;
(6*R*)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло
[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;
(6*R*)-9-фтор-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6*R*)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло
[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6R)-9-фтор-(15R)-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло
[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6*R*)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло
[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6*R*)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло
[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она; и
(6*R*)-9-фтор-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло
[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
или их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительными примерами ингибиторов Trk являются замещенные имидазо[1,2-b]пиридазиновые соединения, описанные в Патенте США No. 8450322 и Международной публикации No. WO 2010/033941, полное содержание обоих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибиторы Trk, представляющие собой замещенн имидазо[1,2B]пиридазиновые соединения, могут иметь общую формулу IV:



IV

или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой H или (1-6C алкил);

R^2 представляет собой NR^bR^c, (1-4C)алкил, (1-4C)фторалкил, CF3, (1-4C) гидроксиалкил, -(1-4C алкил)$hetAr^1$, -(1-4C алкил)NH(1-4C алкил), $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, фенил, который является, необязательно, замещенным $NHSO_2$(1-4C алкилом), или (3-6C)циклоалкил, который является, необязательно, замещенным (1-4C алкилом), CN, OH, CF3, CO_2(1-4C алкилом) или CO_2H;

R^b представляет собой H или (1-6C алкил);

R^c представляет собой H, (1-4C)алкил, (1-4C)гидроксиалкил, $hetAr^3$ или фенил, где указанный фенил, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, CF3 и -O(1-4C алкила),

или NR^bR^c формирует 4-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце атом азота, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, (1-4C алкила), (1-4 C)алкокси, -OC(=O)(1-4C алкил), NH_2, -NHC(=O)O(1-4C алкила) и (1-4C)гидроксиалкила,

или NR^bR^c формирует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, представляющий собой азот, и необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом или группу, выбранные из N, O и SO_2, где гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, CF3, (1-4C)алкил, CO_2(1-4C алкила), CO_2H, NH_2, NHC(=O)O(1-4C алкила) и оксо,

или NR^bR^c формирует 7-8-членное гетероциклическое кольцо с мостиком, имеющее в кольце 1-2 атома азота, и необязательно, замещенного CO_2(1-4C алкилом);

$hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома азота;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце по меньшей мере один атом азота и

необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом, независимо выбранный из N и S,

где указанное гетероарильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C алкила), галогена, -(1-4 C)алкокси и NH(1-4C алкила);

$hetCyc^1$ представляет собой присоединенное по атому углерода 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C алкила), CO_2H и CO_2(1-4C алкила);

$hetCyc^2$ представляет собой пиридиноновое или пиридазиноновое кольцо, замещенное заместителем, выбранным из (1-4C)алкила;

$hetAr^3$ представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила;

Y представляет собой фенильное кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, CF_3 и CHF_2, или 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N и S;

X отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, или $-CH_2NR^d-$;

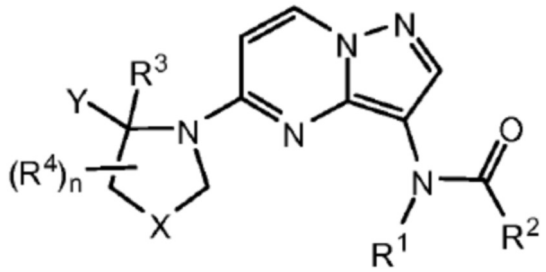
R^d представляет собой H или (1-4C алкил);

R^3 представляет собой H или (1-4C алкил);

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, (1-4C)алкила, OH, (1-4 C)алкокси, NH_2, NH(1-4C алкила) и CH_2OH; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Дополнительными примерами ингибиторов Trk являются замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения, описанные в WO 10/048314, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибиторы Trk, представляющие собой замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения, могут иметь общую формулу V:



V

или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой H или (1-6C алкил);

R^2 представляет собой NR^bR^c, (1-4C)алкил, (1-4C)фторалкил, CF_3, (1-4C) гидроксиалкил, -(1-4C алкил)$hetAr^1$, -(1-4C алкил)NH_2, -(1-4C алкил)NH(1-4C алкил), -(1-4C алкил)N(1-4C алкил)$_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, фенил, который, необязательно, является замещенным $NHSO_2$(1-4C алкилом), или (3-6C)циклоалкил, который, необязательно, является замещенным (1-4C алкилом), CN, OH, OMe, NH_2, NHMe, N$(CH_3)_2$, F, CF_3, CO_2(1-4C алкилом), CO_2H, $C(=O)NR^eR^f$ или $C(=O)OR^g$;

R^b представляет собой H или (1-6C алкил);

R^c представляет собой H, (1-4C)алкил, (1-4C)гидроксиалкил, $hetAr^3$ или фенил, где указанный фенил, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, CF_3 и -O(1-4C алкила),

или NR^bR^c формирует 4-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце атом азота, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, (1-4C алкила), (1-4 C)алкокси, -OC(=O)(1-4C алкила), NH_2, -NHC(=O)O(1-4C алкила) и (1-4C)гидроксиалкила,

или NR^bR^c формирует 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце

гетероатом, который является азотом, и необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом или группу, выбранные из N, O и SO_2, где гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, CF_3, (1-4C)алкила, CO_2(1-4C алкила), CO_2H, NH_2, NHC(=O)O(1-4C алкила) и оксо,

или NR^bR^c формирует 7-8-членное гетероциклическое кольцо с мостиком, имеющее в кольце атом азота, и необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом, выбранный из N и O, где кольцо, необязательно, является замещенным CO_2(1-4C алкилом);

$hetAr^1$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома азота;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце по меньшей мере один атом азота и необязательно, имеющее в кольце второй гетероатом, независимо выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C алкила), галогена, -(1-4 C)алкокси и NH(1-4C алкила);

$hetCyc^1$ представляет собой присоединенное по атому углерода 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C алкила) и CO_2(1-4C алкила);

$hetCyc^2$ представляет собой пиридиноновое или пиридазиноновое кольцо, которое, необязательно, является замещенным заместителем, выбранным из (1-4C)алкила;

$hetAr^3$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила;

R^e представляет собой H или (1-4C)алкил;

R^f представляет собой H, (1-4C)алкил или (3-6C)циклоалкил;

или NR^eR^f формирует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно, имеющее в кольце дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, где азациклическое кольцо, необязательно, является замещенным OH;

R^g представляет собой H или (1-6C)алкил;

Y представляет собой (i) фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, CF_3 и CHF_2, или (ii) 5-6-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими атомами галогена;

X отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$, или $-CH_2NR^d-$;

R^d представляет собой H или (1-4C алкил);

R^3 представляет собой H или (1-4C алкил);

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, (1-4C)алкила, OH, (1-4 C)алкокси, NH_2, NH(1-4C алкил) и CH_2OH; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Например, ингибитор Trk может включать одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

N-((2S)-бицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил) пиразол[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

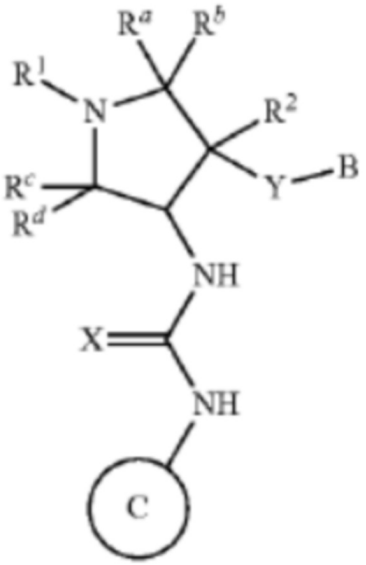
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклобутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида; и

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные ингибиторы Trk можно обнаружить в Патентных публикациях U.S. No. 2015/0166564 и WO 2012/158413, полное содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:



I

Или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты, или пролекарства, где:

группа Y-B и группа NH-C(=X)-NH находятся в транс-конфигурации;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила;

X представляет собой O, S или NH;

R^1 представляет собой (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (трифторметокси)(1-6C)алкил, (1-3C сульфанил)(1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C) алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, аминокарбонил (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-6C)алкил, (1-3Салкиламино)(1-3C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкил, амино(1-6C)алкил, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, ди(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-3C алкокси)трифтор (1-6C)алкил, гидрокситрифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, $hetAr^5(CH_2)_{0-1}$ или $Ar^5(CH_2)_{0-1}$;

R^2 представляет собой H, F, или OH;

Y представляет собой связь, -O- или $-OCH_2-$;

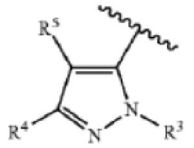
B представляет собой Ar^1, $hetAr^1$, 1-6C алкил или (1-6C)алкокси;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CF_3, CF_3O-, (1-4C)алкокси, гидрокси (1-4C)алкила, (1-6C)алкила и CN;

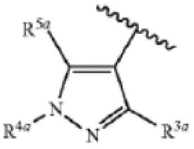
$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, OH, CF_3, NH_2 и гидрокси (1-2C)алкила;

Кольцо C представляет собой формулу C-1, C-2 или C-3

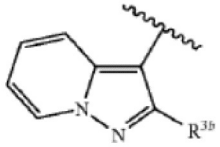
C-1



C-2



C-3



, R^3 представляет собой H, (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил или $hetAr^2$;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и гидроксиметила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенного или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой H, OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил,

трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, амино-карбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксил-карбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C) алкокси, (1-4C алкокси)(1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C) циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси, или (1-3C алкокси)(1-6C)алкил], $hetAr^4$, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C) алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C(=O)$ (1-6C)алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1-6C)алкокси, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) аминокарбокси, $hetCyc^2C(=O)O$-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксикарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, $hetCyc^3$, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) пиридинонил, N-(1-3C трифторалкил)пиридинонил, (1-4C алкилсилокси)(1-6C)алкокси, изоиндолин-1,3-дионил(1-6C)алкокси или N-(1-3C алкил)оксадиазолонил;

$hetCyc^2$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила и (1-6C)ацила;

$hetCyc^3$ представляет собой 4-7 членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, CF_3, (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила;

$hetAr^3$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar^3 представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

$hetAr^4$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C) алкила, трифтор(1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), (1-3C) трифторалкила и метоксибензила; или 9-10-членный бициклический гетероарил, имеющий в кольце 1-3 атома азота;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкил, галоген, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6Cалкил)OC(=O)-, аминокарбонил, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкил, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой H, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси], (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил или трифтор(1-3C алкил)амидо; или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)C(=O)O-, (1-6)ацила, (1-6C)алкил и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2;

$hetAr^5$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, где кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила, (1-6C)алкокси и CF_3;

Ar^5 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, CF_3O-, (1-4C)алкоксикарбонила и аминокарбонила;

R^{3a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C) циклоалкил, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и гидроксиметила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

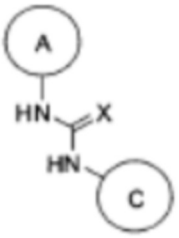
R^{3b} представляет собой водород, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и гидроксиметила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой водород, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C)алкокси, (1-6Cалкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-], или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C

циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси)(1-3C) трифторалкила и метоксибензила; и

R^{5a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C) циклоалкил, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и гидроксиметила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенных одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078454, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:

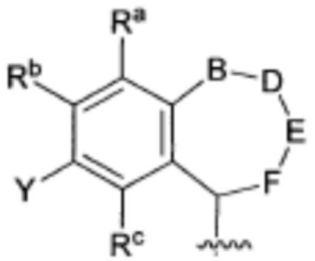


I

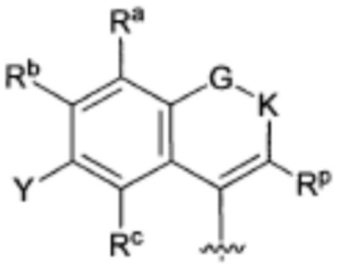
или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где:

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

Кольцо A представляет собой формулу A-1 или A-2



A-1



A-2

Y представляет собой H, галоген, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C) алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], CN, аминокарбонил или (1-4C алкокси) карбонил;

R^a, R^b и R^c независимо выбраны из H, галогена, (1-3C)алкила, (1-3C)алкокси и CN;

B представляет собой NR^1, O, связь, CR^dR^e, S или SO_2;

D представляет собой NR^1, O, связь, CR^fR^8, S или SO_2;

E представляет собой NR^1, O, связь или CR^hR\S или SO_2;

F представляет собой CR^jR^k;

при условии, что кольцо, сформированное B, D, E, и F вместе с атомами, к которым они присоединены, содержит по меньшей мере пять атомов, и ноль или один из B, D или E представляет собой NR^1 или O;

G представляет собой CR^mR^n;

K представляет собой NR^1; R^1 представляет собой (1-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (1-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (1-3C алкокси)(2-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (1-6C)алкилC(=O)- или (1-6C алкокси)C=O-;

R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R\R^j и R^k независимо представляют собой H, OH, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (1-3C алкокси)(2-6C) алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], гидрокси(2-6C) алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (2-6C)цианоалкил, (1-6C)алкокси [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], или (1-3C алкокси)(2-6C)алкокси [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора],

или одна из пар R^d и R^e, или R^f и R^g, или R^h и R^i, или R* и R^k, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют (3-6C)циклоалкильное, оксетанильное или азетидинильное кольцо, или одна из пар R^d и R^e, или R^f и R^g, или R^h и R^i, или R^j и R^k формирует оксо-группу,

и где только один из R^d и R^e может представлять собой OH, и ни один не представляет собой OH, если B связан с гетероатомом, и только один из R^f и R^8 может представлять собой OH, и ни один не представляет собой OH, если D связан с гетероатомом, и только один из R^h и R^i может представлять собой OH, и ни один не представляет собой OH, если E связан с гетероатомом, и только один из R^j и R^k может представлять собой OH, и ни один не представляет собой OH, если F связан с гетероатомом;

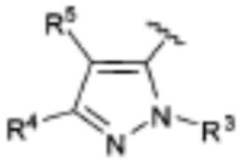
R^m представляет собой H, (1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], циклопропил или циклобутил, и

R^n представляет собой H или (1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], или

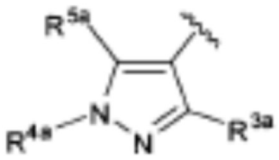
R^m и R^n вместе формируют оксо-группу;

R^p представляет собой H, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], (1-3C алкокси)(2-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], гидрокси(2-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора], или (2-6C)цианоалкил;

Кольцо C представляет собой формулу C-1 или C-2



C-1



C-2 ;

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил или $hetAr^2$;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила; $hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3 C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси, трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси, циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C) алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси) (1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси, или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-0-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C(=O)$(1-6C) алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1-6C)алкокси, (1-3C) алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) аминокарбокси, $hetCyc^2C(=O)O$-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, $hetCyc^3$, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) оксадиазолонил, $hetAr^5$ или $hetCyc^4$-0-;

hetCyc представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила и (1-6C)ацила;

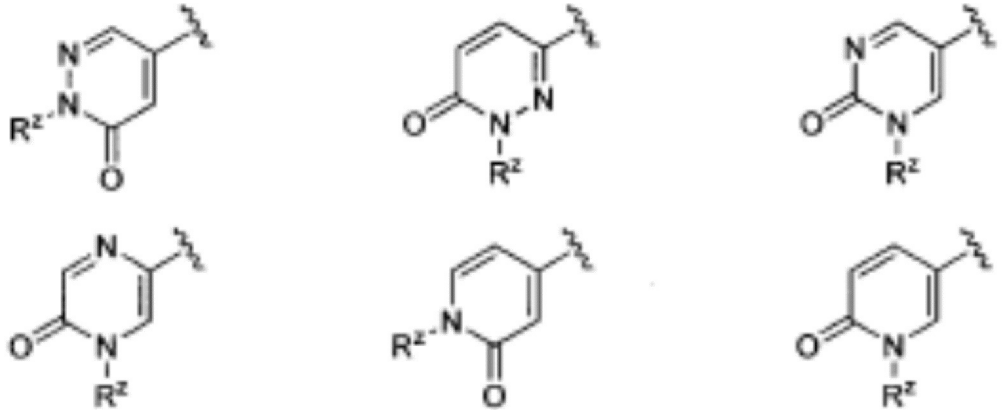
$hetCyc^3$ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)

алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила; $hetAr^3$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar^3 представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

$hetAr^4$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор (1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3-4C циклоалкил)амино;

$hetAr^5$ представляет собой группу, выбранную из структур:



, где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп $hetAr^5$, необязательно, является дополнительно замещенной одной или несколькими группами, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

$hetCyc^4$ представляет собой 7-8-членный гетероцикл с мостиком, имеющим в кольце атом азота, и необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6Cалкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо, или фенил (необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из (1-6C)алкила, или

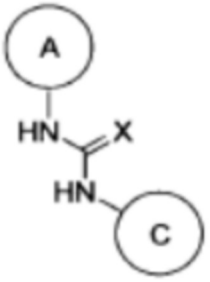
R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)C(=O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C) алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2;

R^{3a} представляет собой галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой водород, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C)алкокси, (1-6Салкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-], или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино и (1-3C трифторалкокси)(1-3C) трифторалкила; и

R^{5a} представляет собой галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1- 6C)алкила и галогена.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078417, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:



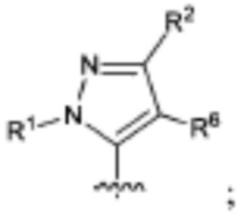
I

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты

или пролекарства, где:

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

Кольцо A представляет собой



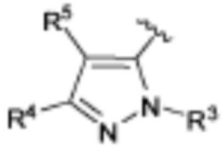
;

R^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-3C)алкила;

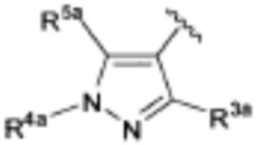
R^2 представляет собой (1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора] или (3-4C)циклоалкил [необязательно, замещенный одним или двумя атомами фтора];

R^6 представляет собой H или CH_3;

Кольцо C представляет собой формулу C-l или C-2



C-1



C-2

;

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил, или $hetAr^2$;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила;

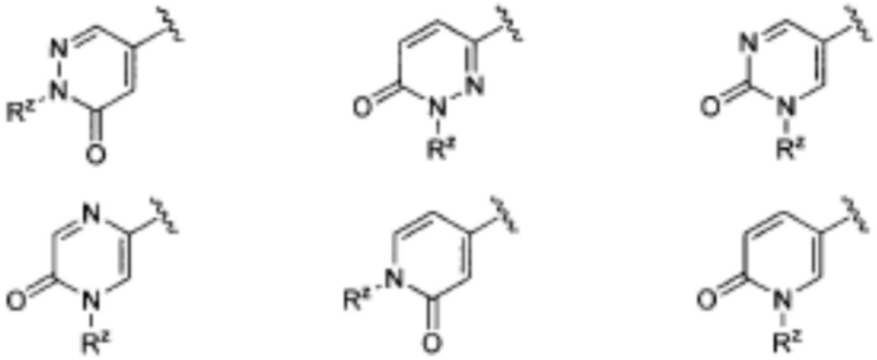
$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой $HetAr^4$, $hetAr^5$ или гидрокси(1-6C)алкокси;

$hetAr^4$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор(1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор(1-6C алкил) амино, трифтор(1-6C алкил)амино, и (3-4C циклоалкил)амино;

$hetAr^5$ представляет собой группу, выбранную из структур:



, где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил, (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп $hetAr^5$, необязательно, является дополнительно замещенной одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(l- 4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3- 4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо или фенил (необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или

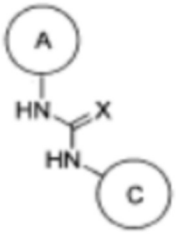
R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)C(=O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C) алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2; R представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C) алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой водород, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF3O-, (1-6C)алкокси, (1-6Cалкил)OC (=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC (=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-], или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила,

NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино и (1-3C трифторалкокси)(1-3C) трифторалкила; и

R^{5a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C) циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078408, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:

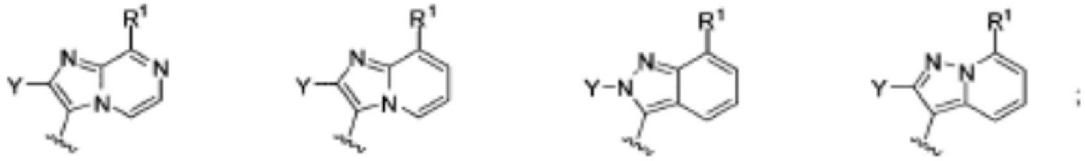


I

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

X представляет собой O, S, NH или -N-CN;

Кольцо A представляет собой формулу A-1, A-2, A-3 или A-4



A-1 **A-2** **A-3** **A-4**

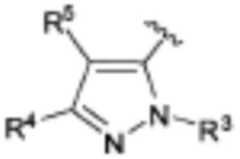
R^1 представляет собой H, галоген, (1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], (1-3C)алкокси [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора] или (3-5C)циклоалкил;

Y представляет собой Ar^1 или $hetAr^1$;

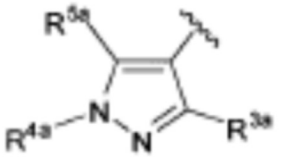
Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-3C)алкила [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора], и (1-3C)алкокси [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора];

$hetAr^1$ представляет собой пиридил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-3C)алкила [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора] и (1-3C)алкокси [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора];

Кольцо C представляет собой формулу C-1 или C-2



C-1



C-2 ;

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил или $hetAr^2$; Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила; $hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси, трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси, циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C) алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси) (1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси, или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-O-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C(=O)$(1-6C) алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1-6C)алкокси, (1-3C) алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) амино-карбокси, $hetCyc^2C(=O)0$-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, $hetCyc^3$, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) оксадиазолонил, или $hetAr^5$;

hetCyc представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила и (1- 6C)ацила;

hetCyc представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-,

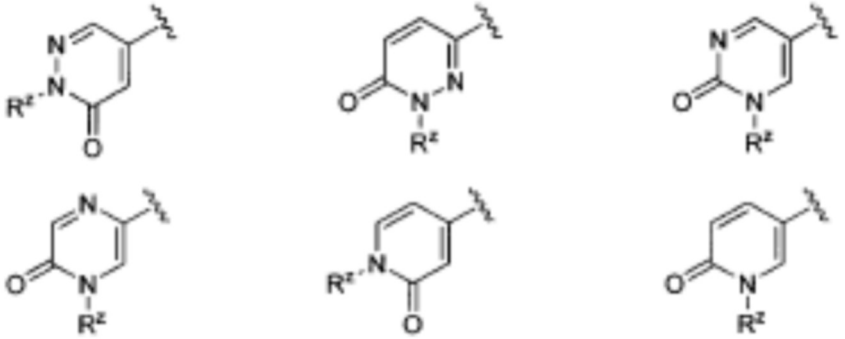
(1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила;

$hetAr^3$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

AT^3 представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

$hetAr^4$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор (1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3- 4C циклоалкил)амино;

$hetAr^5$ представляет собой группу, выбранную из структур:



, где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил, (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп $hetAr^5$, необязательно, является дополнительно замещенной одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C)алкокси, (1-6Cалкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C) алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо, или фенил (необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)

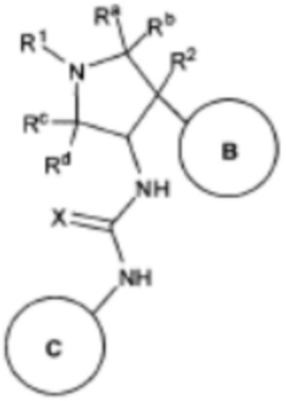
C(=O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C)алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2;

R^{3a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C) циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой водород, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C)алкокси, (1-6Салкил)OC (=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC (=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-], или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3- 6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино и (1-3C трифторалкокси)(1-3C) трифторалкила; и

R^{5a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C) циклоалкил, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078378, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:



I

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

Кольцо B и группа NH-C(=X)-NH находятся в транс-конфигурации;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила,

или R^c и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила, и R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, формируют циклопропильное кольцо;

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

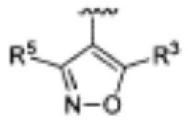
R^1 представляет собой (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (трифторметокси)(1-6C)алкил, (1-3C сульфанил)(1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C) алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, аминокарбонил (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-6C)алкил, (1-3C алкиламино)(1-3C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкил, амино(1-6C)алкил, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, ди(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-3C алкокси)трифтор (1-6C)алкил, гидрокситрифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, или гидроксикарбонил(1-3C алкокси)(1-6C)алкил;

R^2 представляет собой H, F или OH;

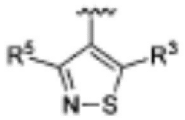
Кольцо B представляет собой Ar^1 или $hetAr^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CF_3, CF_3O-, (1-4C)алкокси, гидрокси (1-4C)алкила, (1-6C)алкила и CN; $hetAr^1$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий в кольце 1-3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, OH, CF_3, NH_2 и гидрокси(1-2C)алкила;

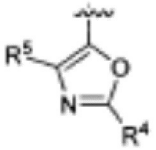
Кольцо C выбрано из формул C-1 - C-13:



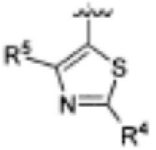
C-1



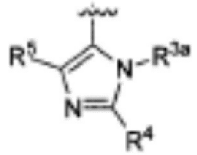
C-2



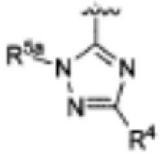
C-3



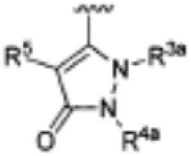
C-4



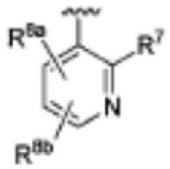
C-5



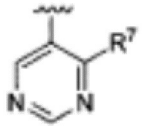
C-6



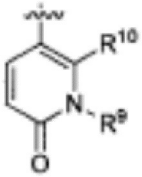
C-7



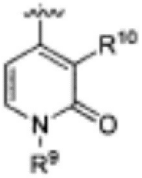
C-8



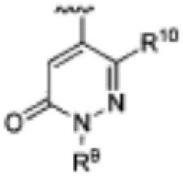
C-9



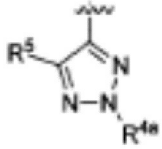
C-10



C-11



C-12



C-13 ;

R представляет собой H, NH_2, CN, галоген, (1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора], $H_2NC(=O)$-, (1-3C алкил)NHC(=O)-, ди(1-3C алкил)NHC(=OK гидрокси

(1-3C)алкил, CH3OCH2CH2, (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкокси;

R^{3a} представляет собой H, (1-3C)алкил, $CF_3CH_2CH_2$, $HCF_2CH_2CH_2$, $H_2FCCH_2CH_2$, CF_3CH_2, $HOCH_2CH_2$, $MeOCH_2CH_2$ или (3-4C)циклоалкил;

R^4 представляет собой H, OH, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C)алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо(1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C)алкокси, дигидрокси(2- 6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, hetCyc (1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси)(1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси, или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-0-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C$(=O)(1-6C)алкокси, гидрокси(1-3 C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1-6C)алкокси, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил)аминокарбокси, hetCyc C(=O)O-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси)аминокарбонил, hetCyc, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил)оксадиазолонил или $hetAr^5$;

R^{4a} представляет собой H, (1-6C)алкил, $CF_3CH_2CH_2$, $HCF_2CH_2CH_2$, $H_2FCCH_2CH_2$, CF_3CH_2, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C)алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо(1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси или (1-3 C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, Ar^4, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, $hetCyc^3$, N-(1-3C алкил)оксадиазолонил или $hetAr^5$;

hetCyc представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила и (1-6C)ацила;

hetCyc представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила;

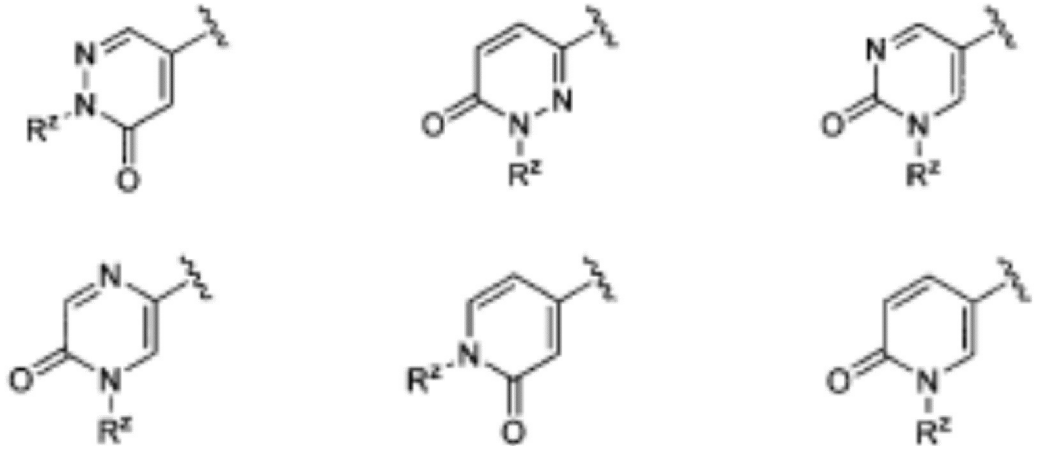
hetAr представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

$hetAr^4$ независимо представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно,

замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C) алкила [необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора], галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор(1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3-4C циклоалкил)амино;

$hetAr^5$ представляет собой группу, выбранную из структур:



где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп $hetAr^5$, необязательно, является дополнительно замещенной одной или несколькими группами, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6C алкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой H, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], галоген, CN, (1-4C)алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C)алкилтио, (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор (1-3C алкил)амидо, или фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси];

R^{5a} представляет собой H, (1-6C)алкил, $CF_3CH_2CH_2$, $HCF_2CH_2CH_2$, $H_2FCCH_2CH_2$, CF_3CH_2, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (3-4C)циклоалкил, или фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси];

R представляет собой (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (3-4C)циклоалкила, амино, аминокарбонила и трифтор(1-3C)алкиламидо];

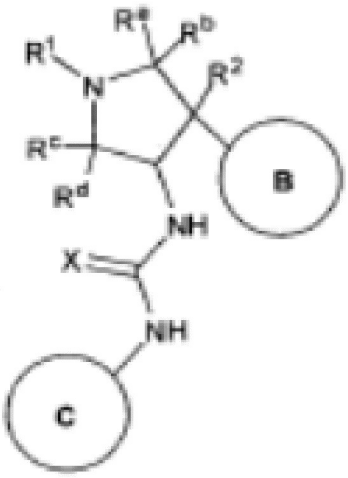
R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, галоген, CN, NH_2, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], (1-6C)алкокси, (1-3C алкокси)(1-6C) алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, (1-6C алкил)сульфонил, (3-6C циклоалкил)сульфонил, (3-4C)циклоалкил, амино, (1-6Cалкил)NH-, фенил [необязательно, замещенный (1-6C

алкил)SO_2-] или $hetAr^4$, где только один из R^{8a} и R^{8b} может представлять собой фенил [необязательно, замещенный (1-6C алкил)SO_2-] или $hetAr^4$;

R^9 представляет собой H, (1-6C)алкил, CF_3CH_2-, $CF_3CH_2CH_2$-, (1-3C алкокси)(1-6C) алкил или (3- 4C)циклоалкил; и

R^{10} представляет собой (3-6C)циклоалкил или фенил, [необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C) алкила, (1-6C)алкокси, (3-4C)циклоалкила, амино, аминокарбонила и трифтор(1-3C алкил)амидо].

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078372, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:



I

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

Кольцо B и группа NH-C(=X)-NH находятся в транс-конфигурации;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила,

или R^c и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила, и R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют циклопропильное кольцо;

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

R^1 представляет собой (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (трифторметокси)(1-6C)алкил, (1-3C сульфанил)(1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C) алкил, тетрафтор(2- 6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, аминокарбонил (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-6C)алкил, (1-3C) алкиламино(1-3C)алкил, (1-4C) алкоксикарбонил(1-6C)алкил, амино(1-6C)алкил, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, ди(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-3C алкокси)трифтор (1-6C)алкил, гидрокситрифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-3C алкокси)(1-6C)алкил или гидроксикарбонил(1-3C алкокси)(1-6C)алкил;

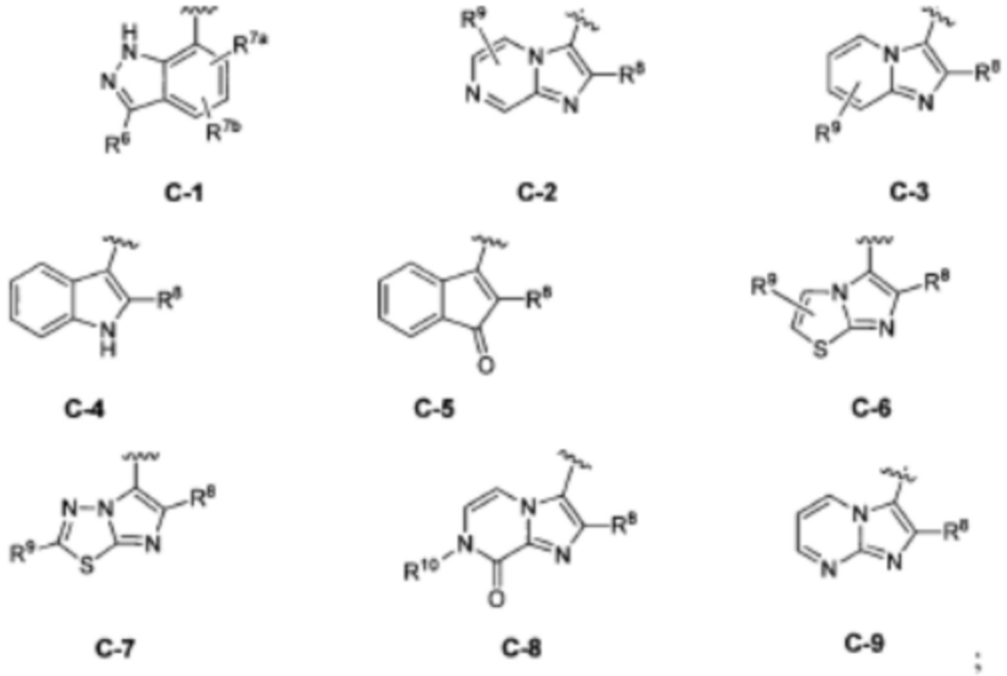
R^2 представляет собой H, F или OH;

Кольцо B представляет собой Ar^1 или $hetAr^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из галогена, CF_3, CF_3O-, (1-4C)алкокси, гидрокси (1-4C)алкила, (1-6C)алкила и CN; $hetAr^1$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий в кольце 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C) алкила, галогена, OH, CF_3, NH_2 и гидрокси(l-2C)алкила;

Кольцо C выбрано из формул C-1 - C-9



;

R представляет собой H, галоген или фенил [необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-3C)алкила];

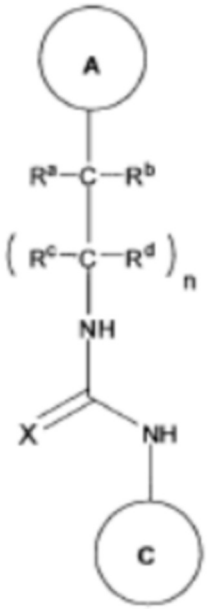
R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H, (1-6C)алкил или фенил [необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-3C)алкила], где только один из R^{7a} и R^{7b} может представлять собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-3C)алкила;

R^8 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-3C)алкила и (3-6C)циклоалкила;

R^9 представляет собой H, галоген, (1-6C)алкил [необязательно, замещенный от одного до пяти атомами фтора] или (1- 6C)алкокси; и

R^{10} представляет собой H или (1-6C)алкил.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078331, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I-C:

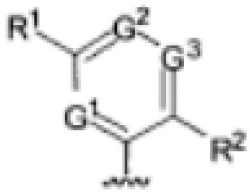


I-C

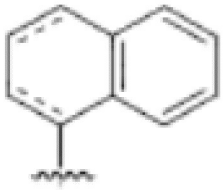
или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

Кольцо A представляет собой формулу A-1 или A-2



A-1



A-2

, где пунктирные линии представляют собой необязательные двойные связи;

n представляет собой 0 или 1, когда кольцо A представляет собой формулу A-1, и n представляет собой 0, когда кольцо A представляет собой формулу A-2;

G^1, G^2 и G^3 независимо представляют собой CR^X или N, где не более 2 из G^1, G^2 и G^3 могут представлять собой N;

каждый из R^X независимо представляет собой H, галоген, (1-4C)алкил или (1-4C) алкокси;

R^1 представляет собой H, галоген, (1-3C)алкокси(1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), (1-3C алкил)сульфанил(1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), (1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), (1-3C)алкокси (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), (1-3C алкил) сульфанил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), циано(1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), гидрокси(1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), (1-4C)алкил (необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора), $CH_3CH_2NR^y$, $CF_3CH_2NR^y$, $HCF_2CH_2NR^y$, $H_2CFCH_2NR^y$, $CH_3NR^yCH_2$, $R^yR^yNCH_2CH_2$, $R^yR^yNCH_2CFH$, или $R^yR^yNCH_2CF_2$;

каждый из R^y независимо представляет собой H или метил;

когда n представляет собой 0, R выбран из группы, состоящей из H, галогена, (1-6C) алкила [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора], (1-6C)алкокси [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора], (1-3C алкокси)(1-4C)алкила, (3-6C циклоалкил)CH_2O-, амино(1-3C)алкила, $CF_3CH_2NHCH_2$, $HCF_2CH_2NHCH_2$, C5-C8 циклоалкила с мостиком, $hetCyc^3$, $hetCyc^aCH_2$, Cyc^a, $hetAr^1$ и Ar^1, и

когда n представляет собой 1, R выбран из группы, состоящей из H, галогена, CF_3, F_2CH, FCH_2, метила и метокси.

$hetCyc^3$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O и S, и необязательно, замещенное 1-3 группами, независимо выбранными из OH, F, (1-6C)алкокси или (1-6C)алкила [необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора];

Cyc^a представляет собой (3-6C)циклоалкил, необязательно замещенный (1-4C)алкокси, (1-4C)алкилом, F или OH;

$hetAr^1$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий в кольце 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенный 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, OH, CF_3, NH_2 и гидрокси (l-2C)алкила;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CF_3, CF_3O-, (1-4C)алкокси, (1-4C) сульфанил, гидрокси(1-4C)алкила, (1-6C)алкила и CN;

R^a представляет собой H, (1-3C)алкил, циклопропил, циклобутил или CF_3, и

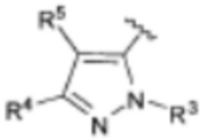
R^b представляет собой H, метил или этил,

или R^a и R^b вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, формируют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

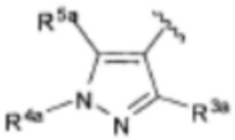
R^c представляет собой H, метил или этил

R^d представляет собой $CF_3CH_2CH_2$, фенил или фенилCH_2-, где каждое фенильное кольцо, необязательно, является замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, метокси и метоксиметила;

Кольцо C представляет собой формулу C-1 или C-2



C-1



C-2 :

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил, C5-C8 циклоалкил с мостиком или $hetAr^2$;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

hetAr представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси, трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси, циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксил-карбонил(1-6C) алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси) (1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси, или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-O-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C(=O)$(1-6C) алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1-6C)алкокси, (1-3C) алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3 C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) амино-карбокси, $hetCyc^2C(=O)O$-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси) (1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, $hetCyc^3$, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) оксадиазолонил, $hetAr^5$, Ar^4-O-, $hetCyc^4$-O-, Cyc'-O-, или аминогидрокси(1-6C)алкокси;

$hetCyc^2$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенных 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, 1-4C алкокси)карбонила, (1-6C) ацила, галогена и оксо;

hetCyc представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила;

$hetCyc^4$ представляет собой 5-8-членный моноциклический, спироциклический или имеющий мостик гетероцикл, имеющий в кольце атом азота и необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

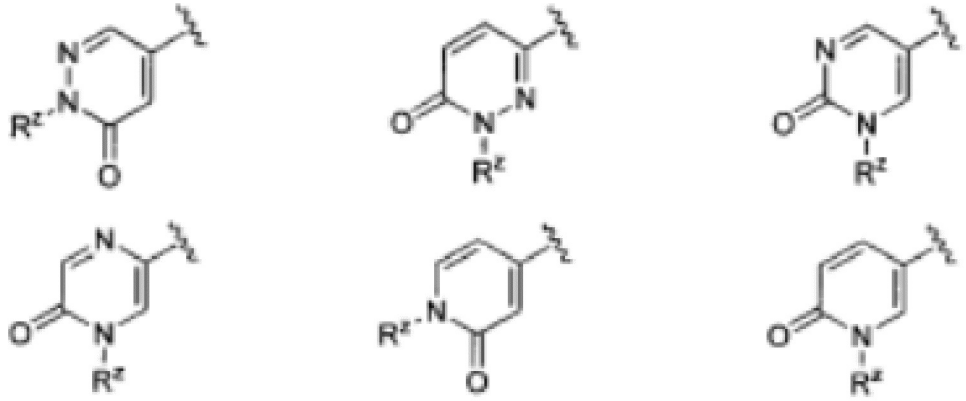
Cyc^1 представляет собой 3-6-членный карбоцикл, необязательно, замещенный аминогруппой; $hetAr^3$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атомов, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

$hetAr^4$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное

одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор (1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3-4C циклоалкил)амино;

$hetAr^5$ представляет собой группу, выбранную из структур:



где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил (необязательно замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп $hetAr^5$, необязательно, является дополнительно замещенной одной или несколькими группами, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6Cалкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо, или фенил (необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)C(=O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C) алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2;

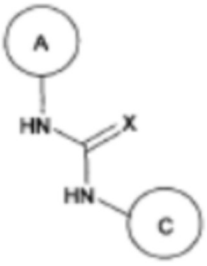
R^{3a} представляет собой галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил,

фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6С)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6С)алкила и галоген;

R^{4a} представляет собой водород, (1-6С)алкил, трифтор(1-6С)алкил, фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6С)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6С)алкокси, (1-6Салкил)ОС(=О)-, аминокарбонила, (1-6С)алкилтио, гидрокси(1-6С)алкила, (1-6С алкил)SO_2-, НОС(=О)- и (1-3С алкокси)(1-3С алкил)ОС(=О)-], или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6С)алкила, гидрокси(1-6С)алкила, трифтор(1-6С)алкила, (3-6С)циклоалкила, (3-6С циклоалкил)CH_2-, (3-6С циклоалкил)С(=О)-, (1-3С алкокси)(1-6С)алкила, (1-6С)алкокси, (1-6С)алкилсульфонила, NH_2, (1-6С алкил)амино, ди(1-6С алкил)амино и (1-3С трифторалкокси)(1-3С) трифторалкила; и

R^{5a} представляет собой галоген, (1-6С)алкил, трифтор(1-6С)алкил, (3-6С)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6С)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6С)алкила и галогена.

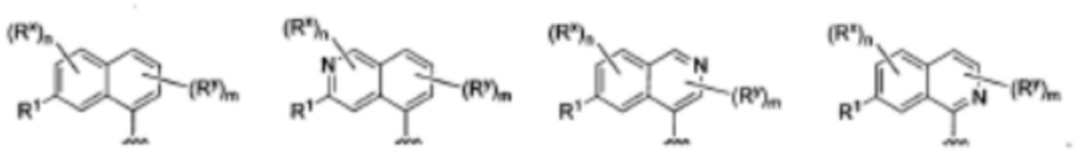
Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078328, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I-1:



I-1

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

Кольцо А выбрано из формул А-1, А-2, А-3 или А-4:



A-1 **A-2** **A-3** **A-4**

R^1 представляет собой Н, галоген, (1-3С)алкокси(1-3С)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], (1-3С алкил)сульфанил(1-3С)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], (1-3С)алкокси [необязательно, замещенный 1-5

атомами фтора], (1-3C алкил)сульфанил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], циано(1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], гидрокси (1-3C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], (1-4C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора], $CH_3CH_2NR^a$, $CF_3CH_2NR^a$, $HCF_2CH_2NR^a$, $H_2CFCH_2NR^a$, $CH_3NR^aCH_2$, R^^CHzCHs или R^^CHzCFz;

каждый из R^a независимо представляет собой H или метил;

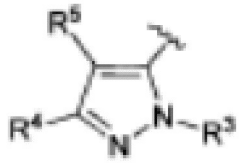
R^x и R^y независимо выбраны из H, галогена, (1-3C)алкила [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора] или (1-3C)алкокси [необязательно, замещенного 1-5 атомами фтора];

n представляет собой 0, 1 или 2;

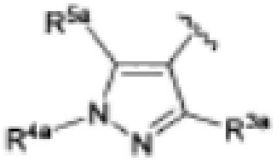
m представляет собой 0, 1 или 2;

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

Кольцо C представляет собой формулу C-1 или C-2



C-1



C-2

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил или $hetAr^2$;

Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

hetAr представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(l-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1 -3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси, циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксил-карбонил(1-6C) алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси) (1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-0-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C(=O)$(1-6C) алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1 -6C)алкокси, (1-3C)

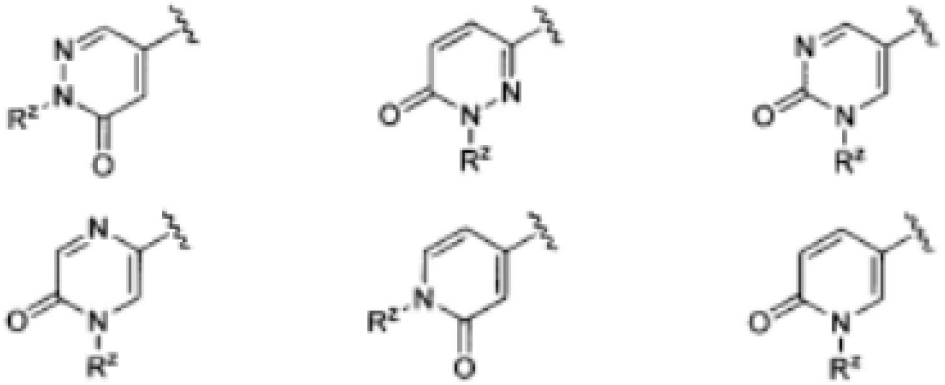
алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) амино-карбокси, hetCyc^{2}C(=O)O-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси) (1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, hetCyc^3, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) оксадиазолонил или hetAr^5;

hetCyc представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила и (1-6C)ацила; hetCyc представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила; hetAr^3 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar^3 представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

hetAr^4 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор (1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3-4C циклоалкил)амино;

hetAr^5 представляет собой группу, выбранную из структур:



, где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп hetAr^5, необязательно, является дополнительно замещенной одной или несколькими группами, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6Cалкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо или фенил (необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

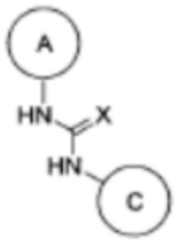
R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил) C(-O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C)алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2;

R^{3a} представляет собой галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C) алкила, галогена, CN, CF_3, CF3O-, (1-6C)алкокси, (1-6C алкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-], или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонил, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино и (1-3C трифторалкокси)(1-3C)трифторалкила; и

R^{5a} представляет собой галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена.

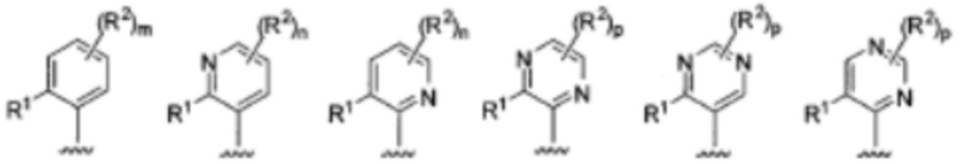
Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078325, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:



I-2

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, где:

Кольцо A представляет собой формулу A-1, A-2, A-3, A-4, A-5 или A-6



A-1 A-2 A-3 A-4 A-5 A-6 ;

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

p представляет собой 0, 1 или 2;

R^1 представляет собой формулу R^1-1, R^1-2 или R^1-3

R^1-1 R^1-2 R^1-3 ;

Y^1 представляет собой CH_3CH_2-, CF_3CH_2-, CH_3O-, F_3CO-, F_2CHO-, FCH_2O-, CH_3S-, F_3CS-, F_2CHS- или FCH_2S-;

Y^2 представляет собой O, S, NH, MeN- или CH_2;

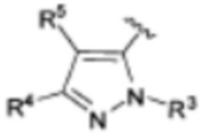
Y^3 представляет собой CH3O-, CH3S-, MeNH- или Me_2N-;

Y^4 представляет собой CH_2, и Y^5 представляет собой S или O, или Y^4 представляет собой S или O, и Y^5 представляет собой CH_2;

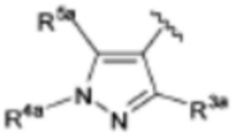
R^2 представляет собой галоген, (1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), (1-3C)алкокси (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), CH_3OCH_2- (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), (1-3C алкил)сульфанил, ди(1-3C) алкиламино, циклопропил, циклобутил или азетидинил, где каждый из указанных циклопропила, циклобутила и азетидинила, необязательно, является замещенным 1-2 атомами фтора;

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

Кольцо C представляет собой формулу C-1 или C-2



C-1



C-2

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил или $hetAr^2$;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенных одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой H, OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси, трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси, циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксил-карбонил(1-6C) алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси) (1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси, или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-0-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, $hetCyc^2C(=O)$(1-6C) алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидрокситрифтор(1-6C)алкокси, (1-3C) алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) амино-карбокси, hetCyc C(=O)0-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, hetCyc, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) оксадиазолонил или $hetAr^5$;

$hetCyc^2$ представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила и галогена;

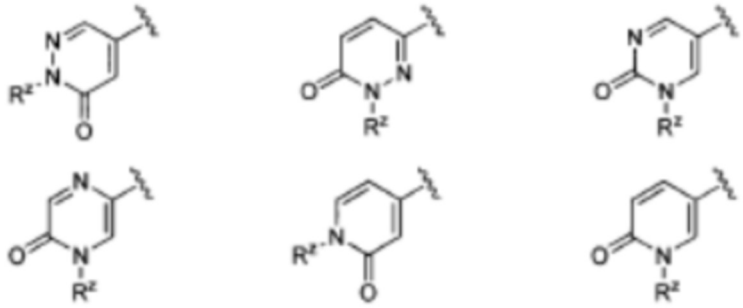
$hetCyc^3$ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила;

$hetAr^3$ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

$hetAr^4$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2- (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор (1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3- 4C циклоалкил)амино;

$hetAr^5$ представляет собой группу, выбранную из структур:



, где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп $hetAr^5$, необязательно, является дополнительно замещенной одной или несколькими группами, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора; AT^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6Салкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо или фенил (необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1- 6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или

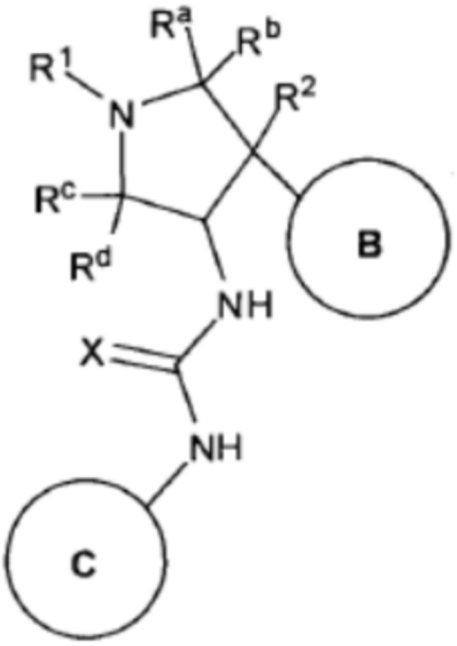
R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)C(=O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C) алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным

до S(=O) или SO_2;

R^{3a} представляет собой галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C) алкила, галогена, CN, CF_3, CF_30-, (1-6C)алкокси, (1-6Салкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-] или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино и (1-3C трифторалкокси(1-3 C)трифторалкила; и R^{5a} представляет собой (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078323, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:



I

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

кольцо B и группа NH-C(=X)-NH находятся в транс-конфигурации;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила,

или R° и R^d независимо выбраны из H и (1-3C)алкила, и R^a и R^b вместе с атомом, к которому они присоединены, формируют циклопропильное кольцо;

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

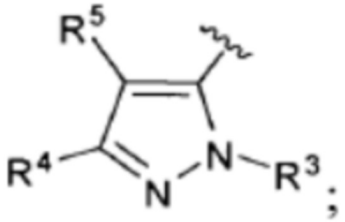
R^1 представляет собой (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (трифторметокси)(1-6C)алкил, (1-3C сульфанил)(1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C) алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, аминокарбонил (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-6C)алкил, (1-3Салкиламино)(1-3C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкил, амино(1-6C)алкил, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, ди(1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-3C алкокси)трифтор (1-6C)алкил, гидрокситрифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкоксикарбонил)(1-3C алкокси)(1-6C)алкил или гидроксикарбонил(1-3C алкокси)(1-6C)алкил;

R^2 представляет собой H, F или OH;

кольцо B представляет собой Ar^1 или $hetAr^1$;

Ar^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, CF_3, $CF_3$0-, (1-4C)алкокси, гидрокси (1-4C)алкила, (1-6C)алкил и CN; $hetAr^1$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, OH, CF_3, NH_2 и гидрокси(1-2C)алкила;

кольцо C представляет собой



;

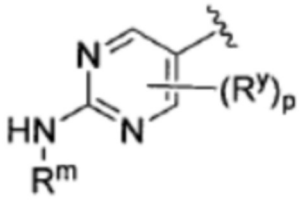
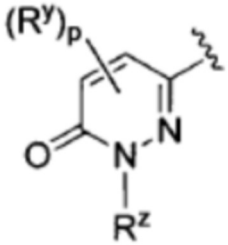
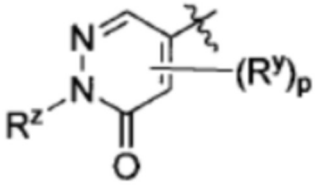
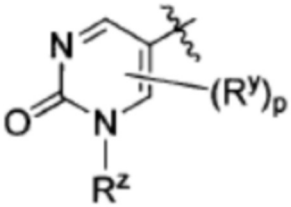
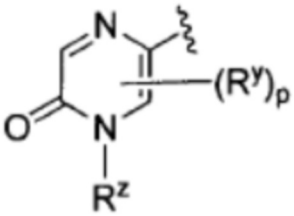
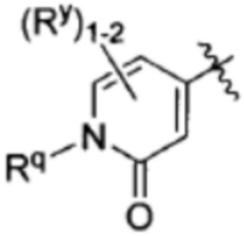
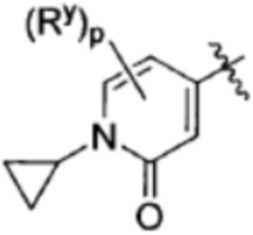
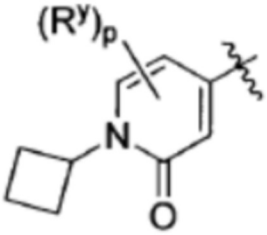
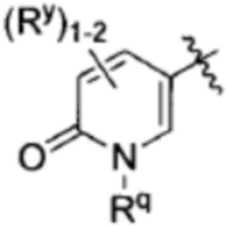
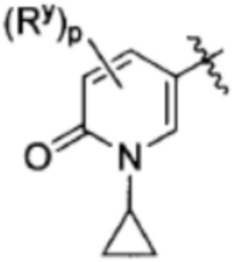
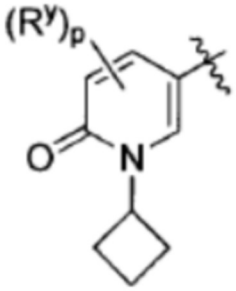
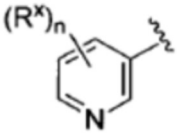
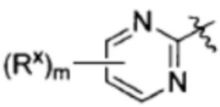
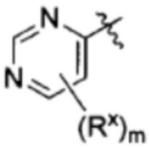
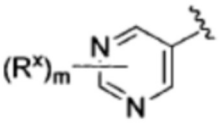
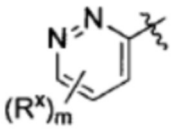
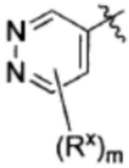
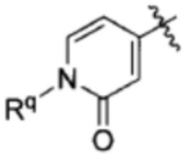
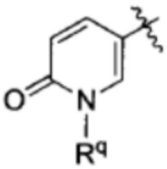
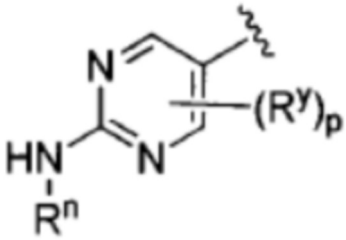
R^3 представляет собой H, (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил, $hetAr^2$ или карбоциклическое кольцо с мостиком C5-C8;

Ar^2 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

$hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 выбран из (1-6C алкил)SO_2-, (1-6C алкил)C(=O)- и из структур:

;

R^m представляет собой (1-3C)алкил, замещенный 1-3 атомами фтора, или (3-4C) циклоалкил;

R^n представляет собой(1-3C)алкил;

R^q представляет собой (1-3C)алкил, необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора;

R^x представляет собой (1-6C)алкил, галоген, CN, гидрокси(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонил, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино, трифтор(1-3C)алкокси или трифтор(1-6C)алкил;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

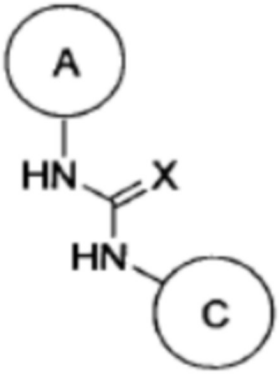
m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

R^y представляет собой F или (1-3C)алкил, необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора;

p представляет собой 0, 1 или 2;

R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил, или (1-3C)алкил, необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора; и R^5 представляет собой H, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C)алкокси, гидрокси(1-4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C)алкилсульфанил, фенил [необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси], (3-4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, или трифтор(1-3 C алкил)амидо.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2014078322, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы I:

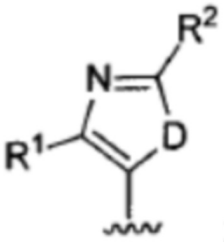


I

или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где:

X представляет собой O, S, NH или N-CN;

кольцо A представляет собой



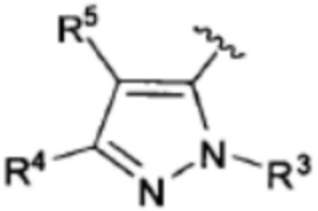
;

D представляет собой O или S;

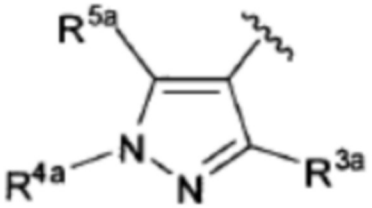
R^1 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-3C)алкила;

R представляет собой (1-6C)алкил [необязательно, замещенный 1-5 атомами фтора] или (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный одним или двумя атомами фтора];

кольцо C представляет собой формулу C-1 или C-2



C-1



C-2

;

R^3 представляет собой (1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, Ar^2, $hetCyc^1$, (3-7C) циклоалкил или $hetAr^2$;

Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила;

$hetCyc^1$ представляет собой 5-6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O; $hetAr^2$ представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^4 представляет собой H, OH, (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, циано(1-6C)алкил, гидрокси(1-6C)алкил, дигидрокси(2-6C)алкил, (1-3C алкокси)(1-6C)алкил, амино(1-6C) алкил, аминокарбонил(1-6C)алкил, (1-3C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкил, сульфамидо (1-6C)алкил, гидроксикарбонил(1-6C)алкил, $hetAr^3$(1-6C)алкил, Ar^3(1-6C)алкил, (1-6C) алкокси, монофтор(1-6C)алкокси, дифтор(1-6C)алкокси, трифтор(1-6C)алкокси, тетрафтор(2-6C)алкокси, пентафтор(2-6C)алкокси, циано(1-6C)алкокси, гидрокси(1-6C) алкокси, дигидрокси(2-6C)алкокси, амино(2-6C)алкокси, гидроксикарбонил(1-6C) алкокси, $hetCyc^2$(1-6C)алкокси, $hetAr^3$(1-6C)алкокси, Ar^3(1-6C)алкокси, (1-4C алкокси) (1-6C)алкокси, (1-3C алкилсульфонил)(1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкил [необязательно, замещенный F, OH, (1-6C алкилом), (1-6C) алкокси или (1-3C алкокси)(1-6C)алкилом], $hetAr^4$, $hetAr^4$-O-, Ar^4, $hetCyc^2(O)CH_2$-, (1-4C алкоксикарбонил)(1-6C)алкокси,

гидроксикарбонил(1-6C)алкокси, аминокарбонил(1-6C)алкокси, hetCyc^{2}C(=O)(1-6C) алкокси, гидрокси(1-3C алкокси)(1-6C)алкокси, гидроксиметрифтор(1-6C)алкокси, (1-3 C)алкилсульфонамидо(1-6C)алкокси, (1-3 C)алкиламидо(1-6C)алкокси, ди(1-3C алкил) аминокарбокси, hetCyc^{2}C(=O)O-, гидроксидифтор(1-6C)алкил, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонил, гидроксилкарбонил, аминокарбонил, (1-3C алкокси) аминокарбонил, hetCyc, галоген, CN, трифторметилсульфонил, N-(1-3C алкил) оксадиазолонил, или hetAr^5;

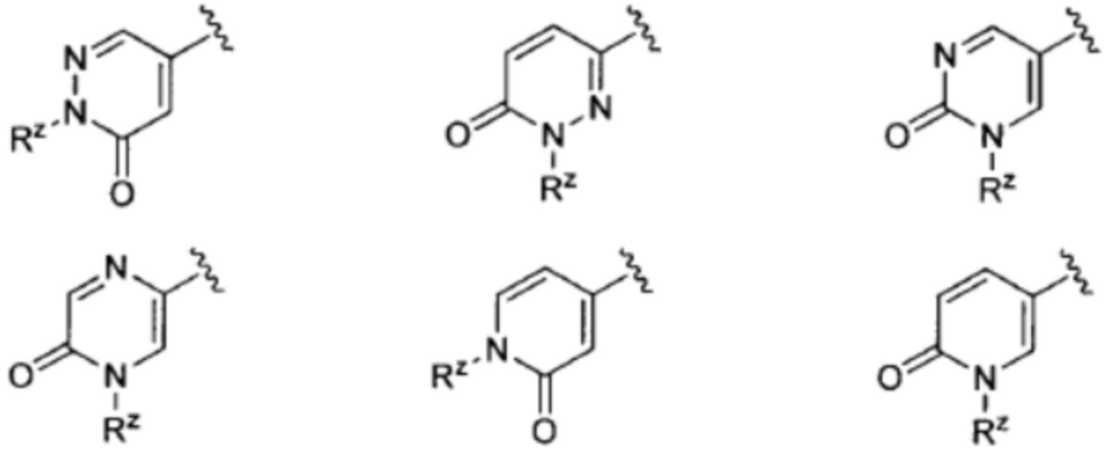
hetCyc^2 представляет собой 4-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенное 1-2 группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, (1-4C алкилкарбокси)(1-6C)алкила и (1-6C)ацила; hetCyc представляет собой 4-7-членный гетероцикл, имеющий в кольце 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из F, CN, (1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)ацила-, (1-6C)алкилсульфонила, трифторметилсульфонила и (1-4C алкокси)карбонила;

hetAr представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 атома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное (1-6C)алкилом;

Ar представляет собой фенил, необязательно, замещенный (1-4C)алкокси;

hetAr^4 представляет собой 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, дифтор(1-6C)алкила, фтор (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C циклоалкил)C(O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил) амино, ди(1-6C алкил)амино, (1-3C трифторалкокси), фтор(1-6C алкил)амино, дифтор (1-6C алкил)амино, трифтор(1-6C алкил)амино и (3-4C циклоалкил)амино;

hetAr^5 представляет собой группу, выбранную из структур:



, где R^z представляет собой (3-4C)циклоалкил или (1-3C)алкил, (необязательно, замещенный 1-3 атомами фтора), где каждая из указанных групп hetAr^5, необязательно, является дополнительно замещенной одной или несколькими группами, независимо выбранными из F и (1-3C)алкила, необязательно, замещенного 1-3 атомами фтора;

Ar^4 представляет собой фенил, необязательно, замещенный одной или несколькими

группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1-6C) алкокси, (1-6C алкил)OC(O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-;

R^5 представляет собой (1-6C)алкил, монофтор(1-6C)алкил, дифтор(1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, тетрафтор(2-6C)алкил, пентафтор(2-6C)алкил, галоген, CN, (1-4C) алкокси, гидрокси(l- 4C)алкил, (1-3C алкокси)(1-4C)алкил, (1-4C алкил)OC(=O)-, (1-6C) алкилтио, (3- 4C)циклоалкил, амино, аминокарбонил, трифтор(1-3C алкил)амидо или фенил (необязательно, замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси); или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно, замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, или

R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее в кольце гетероатом, выбранный из N, O или S, где указанное гетероциклическое кольцо, необязательно, является замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (1-6C алкил)C(=O)O-, (1-6C)ацила, (1-6C) алкила и оксо, и указанный атом серы в кольце, необязательно, является окисленным до S(=O) или SO_2; R^{3a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена;

R^{4a} представляет собой водород, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, фенил [необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила, галогена, CN, CF_3, CF_3O-, (1- 6C)алкокси, (1-6C алкил)OC(=O)-, аминокарбонила, (1-6C)алкилтио, гидрокси(1-6C)алкила, (1-6C алкил)SO_2-, HOC(=O)- и (1-3C алкокси)(1-3C алкил)OC(=O)-] или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, и необязательно, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, гидрокси(1-6C)алкила, трифтор(1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (3-6C циклоалкил)CH_2-, (3-6C циклоалкил)C(=O)-, (1-3C алкокси)(1-6C)алкила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилсульфонила, NH_2, (1-6C алкил)амино, ди(1-6C алкил)амино и (1-3C трифторалкокси)(1-3C) трифторалкил; и

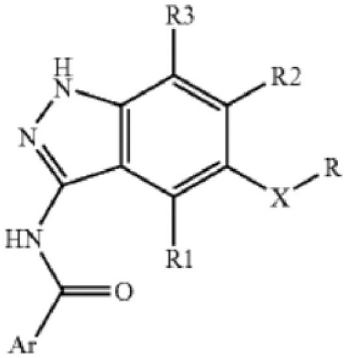
R^{5a} представляет собой водород, галоген, (1-6C)алкил, трифтор(1-6C)алкил, (3-6C) циклоалкил, фенил, необязательно, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-6C)алкила, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее в кольце 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и необязательно, замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из (1-6C)алкила и галогена.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Международной публикации No. WO 2015175788, полное содержание которой приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой

соединение 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 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соль хлорид.

Иллюстративные ингибиторы Trk включают AR-772, AR-786, AR-256 и AR-618.

Неограничивающие примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Патенте США No. 8299057 и в Международной публикации No. WO 2009/013126, полное содержание обоих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы (I):



, где:

X представляет собой $-CH_2-$, -CH(OH)-, -CH(OR')- или -C(R'R″)-, где:

R' представляет собой C_1-C_6-алкил, и R″ представляет собой водород;

Ar представляет собой фенил, пиразолил или пиридил, необязательно, замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, COR4, OR7, NR5R6, $NHSO_2R10$, прямого или разветвленного C_1-C_6-алкила, необязательно, замещенного гетероциклилом, в свою очередь, необязательно, замещенным прямым или разветвленным C_1-C_6-алкилом или гетероциклилалкилом, или

гетероциклил, необязательно, замещенный прямым или разветвленным C_1-C_6-алкилом, в свою очередь, необязательно, замещенным гетероциклилом или C_1-C_6-алкоксикарбонилом, или C_1-C_6 диалкиламино:

R4 представляет собой NR5R6, или гетероциклил, необязательно, дополнительно замещенный прямым или разветвленным C_1-C_6-алкилом, гетероциклилалкилом, гетероциклилом или C_1-C_6 диалкиламино;

R5 и R6 независимо представляют собой водород, R8R9N-C_2-C_6-алкил, R8O-C_2-C_6алкил, прямой или разветвленный C_1-C_6-алкил, необязательно, дополнительно замещенный C_1-C_6-алкокси, C_1-C_6 диалкиламино, галогеном, фенилом, гидроксилом или гетероциклилом, в свою очередь, необязательно, замещенным алкилом, C_3-C_6 циклоалкил, необязательно, замещенный гидроксилом или трифтор C_1-C_6-алкилом, гетероциклил, необязательно, замещенный C_1-C_6-алкилом, в свою очередь, необязательно, замещенным галогеном или гетероциклилом, C_1-C_6алкоксикарбонилом, C_1-C_6 диалкиламино, гетероциклилом или фенилом,

или R5 и R6, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут формировать гетероциклическую группу, необязательно, замещенную прямым или разветвленным C_1-C_6-алкилом, в свою очередь, необязательно, замещенным

гетероциклилом или C_1-C_6-алкоксикарбонилом, C_1-C_6 диалкиламино или гетероциклилом;

R7 представляет собой прямой или разветвленный C_1-C_6-алкил, необязательно, замещенный C_1-C_6диалкиламино или гетероциклилом, в свою очередь, замещенным C_1-C_6-алкилом;

R8 и R_9 независимо представляют собой, необязательно, дополнительно замещенный, прямой или разветвленный C_1-C_6-алкил;

R10 представляет собой, необязательно, дополнительно замещенный, прямой или разветвленный C_1-C_6-алкил;

R представляет собой фенил или пиридил, необязательно замещенный галогеном или прямым, или разветвленным C_1-C_6-алкилом;

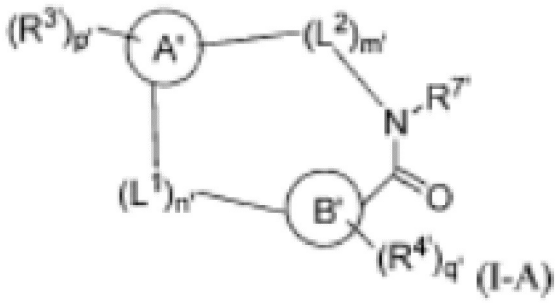
R_1, R2 и R3 представляют собой водород;

или его оптические изомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемую соль.

Например, ингибитор Trk может представлять собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид) или его фармацевтически приемлемую соль. Например, ингибитор Trk может представлять собой полиморф, такой как полиморфы, описанные в Патентной публикации США No. 2015/0051222 или Международная публикация No. WO 2013/174876, полное содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk может представлять собой любой из описанных в Патентной публикации США No. 2015/0283132, Международной публикации No. WO 2015/124697, Патенте США No. 8946226, Международной публикации No. WO 2010/012733, Патенте США No. 8912194, и Международной публикации No. WO 2010/058006, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Патентной публикации США No., Международной публикации No. WO 2015/017533, полное содержание которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Патентной публикации США No. 2016/0272725 и Международной публикации No. WO 2015/112806, полное содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Например, ингибитор Trk может представлять собой соединение формулы (I-A):



(I-A)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где

каждое из кольца A' и кольца B' независимо представляют собой моноциклический или бициклической арил или гетероарил; гже одно из кольца A' и кольца B' представляет собой моноциклический арил или гетероарил, и другое представляет собой

бициклический гетероарил; и по меньшей мере одно из кольца A' и кольца B' содержит по меньшей мере один азот в качестве члена кольца;

каждый из L^1 и L^2 независимо представляет собой $-C(R^{1'})(R^{2'})-$, -O-, $-N(R^{k'})-$, -S-, -S(O)- или $-S(O)_2$; каждый из R^1 и R^2 независимо представляют собой H, дейтерий, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, 3- - 7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, или моно- или бициклический гетероарил, $-OR^{a'}$, $-OC(O)R^{a'}$, $-OC(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)R^{a'}$, $-OS(O)_2R^{a'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-S(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-OS(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)OR^{b'}$, $-NR^{a'}C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_2R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}S(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-C(O)R^{a'}$, $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-PR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_2R^{a'}R^{b'}$, $-P(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)_2NR^{a'}R^{b'}$, $-P(O)OR^{a'}$, $-P(O)_2OR^{a'}$, -CN или $-NO_2$, или $R^{1'}$ и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-6}циклоалкил или 4- - 6-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C_{1-6}алкиле, C_{2-6}алкениле, C_{2-6}алкиниле, C_{3-6}циклоалкиле, 3- - 7-членном гетероциклоалкиле, C_{6-10}-ариле, моно- или бициклическом гетероариле, 4- - 6-членном гетероциклоалкиле независимо является необязательно замещенным дейтерием, галогеном, C_{1-6}алкилом, C_{1-6}галоалкилом, $-OR^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e}R^{f}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e''}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, -CN или $-NO_2$;

каждый из $R^{k'}$ независимо представляет собой H, дейтерий, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, 3- - 7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10}-арил, или моно- или бициклический гетероарил, где каждый атом водорода в C_{1-6}алкиле, C_{2-6}алкениле, C_{2-6}алкиниле, C_{3-6}циклоалкиле, 3- - 7- членном гетероциклоалкиле, C_{6-10}-ариле, или моно- или бициклическом гетероариле независимо является, необязательно, замещенным дейтерием, галогеном, C_{1-6}алкилом, C_{1-6}галоалкилом, $-Or^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2N\,R^{e'}R^{f'}$, $-SR^{e'}$, $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{e'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, -CN или $-NO_2$;

каждый из $R^{3'}$ и $R^{4'}$ независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OR^{c'}$, $-OC(O)R^{c'}$, $-OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OC(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)R^{c'}$, $-OS(O)_2R^{c'}$, $-OS(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-OS(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-SR^{c'}$, $-S(O)R^{c'}$, $-S(O)_2R^{c'}$, $-S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)R^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)OR^{d'}$, $-NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}C(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)_2R^{d'}$, $-NR^{c'}S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-NR^{c'}S$

$(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-C(O)R^{c'}$, $-C(O)OR^{c'}$, $-C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-C(=N)NR^{c'}R^{d'}$, $-PR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)R^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_2R^{c'}R^{d'}$, $-P(O)NR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)_2NR^{c'}R^{d'}$, $-P(O)OR^{c'}$, $-P(O)_2OR^{c'}$, -CN, $-NO_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, 3- - 7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10}-арил, или моно- или бициклический гетероарил, или любые две группы $R^{3'}$ или любые две группы $R^{4'}$, взятые вместе с кольцом, к которому они присоединены, формируют C_{5-8}циклоалкил или 5- - 8-членный гетероциклоалкил, где каждый атом водорода в C_{1-6}алкиле, C_{2-6}алкениле, C_{2-6}алкиниле, C_{3-6}циклоалкиле, 3- - 7-членном гетероциклоалкиле, C_{6-10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_{5-8}циклоалкиле или 5- - 8-членном гетероциклоалкиле независимо является, необязательно, замещенным дейтерием, галогеном, C_{1-6}алкилом, C_{1-6}галоалкилом, $-OR^{e'}$, $-OC(O)R^{e'}$, $-OC(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)R^{e'}$, $-OS(O)_2R^{e'}$, $-OS(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-OS(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, -SRe', $-S(O)R^{e'}$, $-S(O)_2R^{e'}$, $-S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)OR^{f'}$, $-NR^{e'}C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-NR^{e'}S(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-C(O)R^{e'}$, $-C(O)OR^{e'}$, $-C(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-PR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2R^{e'}R^{f'}$, $-P(O)NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)_2NR^{e'}R^{f'}$, $-P(O)OR^{E'}$, $-P(O)_2OR^{e'}$, -CN или $-NO_2$;

$R^{7'}$ представляет собой H, дейтерий, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, 3- - 7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10}-арил, или моно- или бициклической гетероарил, где каждый атом водорода в C_{1-6}алкиле, C_{2-6}алкениле, C_{2-6}алкиниле, C_{3-6}циклоалкиле, 3- - 7-членном гетероциклоалкиле, C_{6-10}-ариле, или моно- или бициклическом гетероариле независимо является, необязательно, замещенным дейтерием, галогеном, $-OR^{i'}$, $-OC(O)R^{i'}$, $-OC(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-OS(O)R^{i'}$, $-OS(O)_2R^{i'}$, $-OS(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-OS(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-SR^{i'}$, $-S(O)R^{i'}$, $-S(O)_2R^{i'}$, $-S(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)R^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)OR^{j'}$, $-NR^{i'}C(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)_2R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-NR^{i'}S(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-C(O)R^{i'}$, $-C(O)OR^{i'}$, $-C(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-PR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)R^{i'}R^{j'}$, $-P(O)_2R^{i'}R^{j'}$, $-P(O)NR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)_2NR^{i'}R^{j'}$, $-P(O)OR^{i'}$, $-P(O)_2OR^{i'}$, -CN или $-NO_2$;

каждый из $R^{a'}$, $R^{b'}$, $R^{c'}$, $R^{d'}$, $R^{e'}$, $R^{f'}$, $R^{i'}$ и $R^{j'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, 3- - 7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10}-арила и гетероарила;

m' представляет собой 2, 3, 4 или 5;

n' представляет собой 2, 3 или 4;

p' представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

q' представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; или его фармацевтически приемлемую соль.

Иллюстративные ингибиторы Trk включают TPX-0005.

Ингибитор Trk может представлять собой один из ингибиторов, обнаруженных в Патенте США No. 9187489 и Международной публикации No. WO 2013/183578, полное содержание обоих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают PLX7486 и DS-6051.

Неограничивающие примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Публикации США No. 2015/0306086 и Международной публикации No. WO 2013/074518,, полное

содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают TSR-011.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk можно обнаружить в Патенте США No. 8637516, Международной публикации No. WO 2012/034091, Патенте США No. 9102671, Международной публикации No. WO 2012/116217, Патентной публикации США No. 2010/0297115, Международной публикации No. WO 2009/053442, Патенте США No. 8642035, Международной публикации No. WO 2009092049, Патенте США No. 8691221, Международной публикации No. WO2006131952, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Иллюстративные ингибиторы Trk включают GNF-4256, описанный в Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015; и GNF-5837 (N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметилен)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-мочевину), описанный в ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылок.

Дополнительные примеры ингибиторов Trk включают ингибиторы, описанные в Патентной публикации США No. 2010/0152219, Патенте США No. 8114989 и Международной публикации No. WO 2006/123113, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Иллюстративные 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; полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылок.

Ингибитор Trk может включать ингибиторы, описанные в Патентах США No. 7615383; 7384632; 6153189; 6027927; 6025166; 5910574; 5877016; и 5844092, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылок.

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 No. WO 2012/034095; соединения, описанные в Патенте США No. 8673347 и Международной публикации No. WO 2007/022999; соединения, описанные в Патенте США No. 8338417; соединения, описанные в Международной публикации No. WO 2016/027754; соединения, описанные в Патенте США No. 9242977; соединения, описанные в Патентной публикации No. 2016/0000783; сунитиниб (N-(2-диэтиламиноэтил)-5-[(Z)-(5-фтор-2-оксо-1H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид), как описано в PLoS One 9:e95628, 2014; соединения, описанные в Международной публикации No. WO 2011/133637; соединения, описанные в Патенте США No. 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 имидазопиридины, например, (4-((5-хлор-4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метоксифенил)(морфолино)метанон, как описано в ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 и другие, как описано в PLoS One 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-гексагидро-10-гидрокси-10-(метоксикарбонил)-9-метил-9,12-эпокси-1H-дииндоло[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]пирроло[3,4-i][1,6]бензодиазоцин-1-он), как описано 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)), как описано в J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (данусертиб), as described

in 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), как описано в J. Neurochem. 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-метилиндол-3-ил)метилиден]-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он), как описано в IJAE 115:117, 2010; милциклиб (PHA-848125AC), как описано 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]-as-индацен-13(6H)-она); 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 (гидрат 4-[4-({[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]карбамоил}амино)-3-фторфенокси]-N-метилпиридин-2-карбоксамида); VSR-902A; полное содержание всех вышеуказанных ссылок приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6*R*)-9-фтор-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6*R*)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]гексакоза-1(24),7(26),8,10, 18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*,13*S*)-9-фтор-13-гидрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло-[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6*R*,15*R*)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*,13*R*)-9-фтор-13-гидрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло-[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6*R*)-9-фтор-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]гексакоза-1(24),7,9,18(25),19,22-гексен-17,26-диона;

(6*R*)-9-фтор-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6*R*)-9-фтор-2,11,13,17,21,22,25-гептаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6*R*)-9-фтор-14-окса-2,11,18,19,22-пентаазапентацикло[14.5.2.$1^{7,11}$.$0^{2,6}$.$0^{19,23}$]тетракоза-1(22),7,9,16(23),17,20-гексен-15,24-диона;

(6*R*)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*,13*R*)-9,13-дифтор-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.$1^{7,11}$.$0^{2,6}$.$0^{20,24}$]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6*R*)-9-фтор-17-метил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептена;

1-[(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил]этан-1-она;

1-[(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил]-2-гидроксиэтан-1-она;

(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептена;

(6*R*)-9-фтор-16-метансульфонил-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептена;

2-[(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил]уксусной кислоты;

(6*R*)-9-фтор-17-метансульфонил-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептена;

(6*R*)-N-этил-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-17-карбоксамида;

(6*R*)-N-этил-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-карбоксамида;

(6*S*)-9-фтор-4,13-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-3,18-диона;

(6*S*)-9-фтор-4,13-диокса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-гептен-3,17-диона;

(6*R*)-9-фтор-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6*R*)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6*R*,13*R*)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;
(6*R*,13*S*)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;
(6*R*)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;
(6*R*)-9-фтор-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,11,16,17,21,25,26,29-октаазагексацикло [21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-нонаен-22-она;
(6*R*)-9-фтор-13-окса-2,11,19,21,25,26,29-гептаазагексацикло [21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-декаен-22-она;
(6R)-9-фтор-13,13-диметил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;
(4R,6R,15S)-9-фтор-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;
(4R,6S,15S)-9-фтор-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;
(4*R*,6*R*)-9-фтор-4-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;
(4*R*,6*S*)-9-фтор-4-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;
(4*R*,6*R*)-9-фтор-4-гидрокси-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(4*R*,6*S*)-9-фтор-4-гидрокси-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;
(4*R*,6*R*,15*R*)-9-фтор-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;
(4*R*,6*S*,15*R*)-9-фтор-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она; и
(15*S*)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она, или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a]

пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

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

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-морфолинопропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклобутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((2S)-бицикло[2,2,1]гептан-2-ил)-5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

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

(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанона;

(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанона;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)пиразол[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)пиразол[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразол[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло

[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

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

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона;

(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанона;

транс-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамидо)циклогексанкарбоновой кислоты;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((*транс*)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((*транс*)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(цианометил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-*трет*-бутил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомера 1);

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомера 2);

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]

пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамидо) пропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-амино-2-метилпропил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

((R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразол [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклопропанкарбоновой кислоты;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанона;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил) (пирролидин-1-ил)метанона;

(R)-N-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-метоксиазетидин-1-ил)метанона;

N-(3-хлор-2-фторпропил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((цис)-4-гидроксициклогексил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(циклопропилметил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-(1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-азетидин-1-ил(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метанона;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метанона;

(5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанона;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2,2-дифторэтил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(пиперидин-1-ил)метанона;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((2R,3S,4S)-3-(гидроксиметил)бицикло[2,2,1]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-*трет*-бутил-3-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамата;

(R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-хлорэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанона;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-(2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидроксибутил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-*трет*-бутоксиэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2-гидроксипропил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-хлорэтил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-бромэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил) циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((цис)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-хинуклидин-3-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-хлорэтил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(2-амино-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанона;

(R)-*трет*-бутил-3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамата;

(R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-*трет*-бутоксиэтокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтокси)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-*трет*-бутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(циклопропилметил)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида; и

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

5-фтор-2-[[(1S)-1-(5-фтор-2-пиридил)этил]амино]-6-[(5-изопропокси-1H-пиразол-3-

ил)амино]пиридин-3-карбонитрила; ((2E)-3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-2-циано-2-пропентиоамида);

2,2-дихлор-N-[3-[(7-хлорхинолин-4-ил)амино]пропил]-N-метилацетамида;

N-[3-[[2,3-дигидро-2-оксо-3-(1H-пиррол-2-илметилен)-1H-индол-6-ил]амино]-4-метилфенил]-N'-[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]-мочевины;

(S)-5-хлор-N2-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-N4-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-(S)-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-3-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-амин,4-диамина;

5,6,7,13-тетрагидро-13-метил-5-оксо-12H-индоло[2,3-a]пирроло[3,4-c]карбазол-12-пропаннитрила;

1,3-дигидро-3-[(1-метил-1H-индол-3-ил)метилен]-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она; или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(2R)-2-({4-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-2-(4-фторфенил)этанола;

5-бром-N^4-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-N^2-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина;

(2R)-2-({5-хлор-4-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]пиримидин-2-ил}амино)-2-(4-фторфенил)этанола;

(2R)-2-({5-хлор-4-[(3-изопропокси-1H-пиразол-5-ил)амино]пиримидин-2-ил}амино)-2-(4-фторфенил)этанола;

(3S)-3-({5-хлор-4-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-2-ил}амино)-3-(4-фторфенил)-N-метилпропанамида;

2-({5-хлор-2-{[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]амино}-6-[(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}амино)пропан-1,3-диола;

2-[(5-хлор-6-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]-2-{[(1S)-1-(4-фторфенил)этил]амино]пиримидин-4-ил)амино}пропан-1,3-диола;

5-хлор-N^4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N^2-[(1S)-(4-фтор-фенил)-этил]-6-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-2,4-диамина;

(2R)-2-({4-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-7-фторхиназолин-2-ил}амино)-2-(4-фторфенил)этанола; и

2-[(5-хлор-6-[(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-{[(1R)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]амино}пиримидин-4-ил)амино]пропан-1,3-диола;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

1-(3-*трет*-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

гидрохлорида 1-(3-*трет*-бутил-1-п-толил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

транс-1-(4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

транс-1-(4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-

ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-(4-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-циклопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1,3-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил) мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-(2-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-(пиридин-3-ил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил) мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)тиомочевины;

1-(2-(3-фторфенил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(2-(4-фторфенил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-циклопентил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1-этил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-метил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(1,3-диметил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-о-толил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-м-толил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-

фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-циано-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3-*трет*-бутил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-(пиридин-2-ил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(6,6-диметил-2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенил-пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(7,7-диметил-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-3-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-(пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

транс-1-(4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

транс-1-(-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

транс-1-(4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

транс-1-(4-(3-хлорфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

транс-1-(4-(2-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

транс-1-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(1-(2-метоксиэтил)-4-(тиофен-2-ил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3,4-транс)-4-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-(оксазол-5-ил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(транс-4-(изоксазол-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3,4-транс)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(1-(2-метоксиэтил)-4-(тиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(1,3-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(1,4-диметил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-

фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1,1'-диметил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(3-цианофенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(4-цианофенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1,3-диметил-4-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-циано-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-циано-3-(цианометил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(2-цианопропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этил-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-метил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(оксетан-3-илметокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

трет-бутил-3-(3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)уреидо)-2-фенил-

4,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-5(2H)-карбоксилата;

1-(3-изопропил-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,6-дигидро-2H-фуро[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,6-дигидро-2H-фуро[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,6-дигидро-2H-фуро[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(5-оксидо-2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(3-(метоксиметил)-1-фенил-1H- пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(3-(метоксиметил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-п-толил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-м-

толил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-о-толил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(3-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(3-(4-метоксифенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(2,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(2,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

метил-4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)бензоата;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(2-гидроксиэтил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(метоксиметил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(метоксиметил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(4-(метилтио)фенил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1,3-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(3-

метоксипропил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил) пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метокси-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(гидроксиметил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксиэтил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(бензилокси)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

транс-1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(цианометокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил) -1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифтор-фенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-метоксибензилокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-фторэтокси) -4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-l-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(2-циклогексил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-(пиридин-4-ил)-2,4,5,6-

тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1,4-диметил-3-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

этил-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксилата;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-1-метил-4-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-1-метил-4-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(5-ацетил-2-фенил-2,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразол-3-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-(гидроксиметил)-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензойной кислоты;

4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензамида;

4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-метилбензамида;

4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилбензамида;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-фтор-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-фтор-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

2-метоксиэтил 4-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензоата;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(5,5-диоксидо-2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(5,5-диоксидо-2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(5,5-диоксидо-2-фенил-4,6-дигидро-2H-тиено[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-(метилсульфонил)этокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-

(гидроксиметил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

гидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

гидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3R,4S)-4-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3R,4S)-4-фтор-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(транс-4-фенил-1-(2-(трифторметокси)этил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(транс-1-(2-(метилтио)этил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-((S)-2-метоксипропил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3,4-транс)-4-фенил-1-(4,4,4-трифторбутил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(цианометил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(цианометил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3,4-транс)-1-(цианометил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(цианометил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

2-((3R,4S)-3-фенил-4-(3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)уреидо)пирролидин-1-ил)ацетамида;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((транс)-1-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-1-этил-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((транс)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((транс)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-фенил-1-(2,2,2-

трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3R,4S)-4-(3-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,3S)-4-(3-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((транс)-1-(1,3-дифторпропан-2-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

(транс)-*трет*-бутил-3-(3-метоксифенил)-4-(3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)уреидо)пирролидин-1-карбоксилата;

1-((транс)-4-(3-хлорфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)-3-((транс)-4-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(4-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(4-хлорфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(2-хлорфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)-3-((транс)-4-(пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(2-фторфенил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(1H-пиразол-3-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифтор-фенил)-1-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3,4-диметил-

1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(3-метоксипропил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксиэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3R,4S)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-фенилпирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-фторфенил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(4-фторфенил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метилфенил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксифенил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-хлорфенил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-фенил-1-(2-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2,6-дифторфенил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(3- этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-4- фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-этоксипиридин-3-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1,3-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-бром-1'-метил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-4-фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1,3-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-4-

фенилпирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидро циклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(цианометокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,11'H-3,4'-бипиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1,3-диметоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(4-фторфенил)-1-(2-(метиламино)этил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-1-((1H-имидазол-2-ил)метил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

метил-3-метокси-2-((транс)-3-фенил-4-(3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)уреидо)пирролидин-1-ил)пропаноата;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1-метоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(3-гидрокси-1-метокси-3-метилбутан-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

гидрохлорида 2-((3R,4S)-3-(3,4-дифторфенил)-4-(3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)уреидо)пирролидин-1-ил)-3-метоксипропионовой кислоты;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-1-фенил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(2-фторэтокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(цианометокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

(R,S)1-((2α,3β,4α)-2-метил-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

(R,S)-1-((3(3,4α,5α)-5-метил-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-((S)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил) пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-((S)-1,1,1-трифтор-3-метоксипропан-2-ил) пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-((S)-1,1,1-трифтор-3-метоксипропан-2-ил) пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил) мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H, 1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил) -1-((R)-1,1,1-трифтор-3-метоксипропан-2-ил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-((R)-1,1,1-трифтор-3-метоксипропан-2-ил) пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил) мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метил-4-(метилтио)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(3-метоксипропил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидроксиэтил) -4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксипропил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

этил-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилата;

5-(3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

1-(транс-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(транс-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(транс-4-(3-хлор-5-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(транс-4-(3-хлорфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

5-(3-(транс-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

5-(3-(транс-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

1-(транс-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(транс-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)- 1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4,5'-триметил-1-фенил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4,5'-триметил-1-фенил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4,5'-триметил-1-фенил-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2',4,5'-триметил-1-фенил-1H,2'H-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(4-циклопропил-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-изопропил-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-этил-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(4-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(3-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(2-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(3-хлорфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(4-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(3-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(2-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(3-хлорфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1',4-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(2,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-цианофенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-цианофенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(п-толил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4,5-трифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-транс-1-(2-метоксиэтил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((транс-1-(2-метоксиэтил)-4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-1-(2-метоксиэтил)-4-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3-(трифторметил)фенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол- 3-ил)мочевины;

1-((3R,4S)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-(3-(2-фторэтокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(2-фторэтокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(транс-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол- 3-ил)мочевины;

1-(транс-4-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(транс-4-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3,4-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(транс-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1,3-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-(транс-4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-(2-метоксиэтил)-4-метил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(3-циано-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-бром-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(5-метил-6-оксо-2-фенил-2,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(5-метил-6-оксо-2-фенил-2,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-этокси-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-фтор-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксибутокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

этил-2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)окси)ацетата;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-((S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-((R)-2-гидроксипропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-((R)-2-гидроксипропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-((R)-2-гидроксипропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-((R)-2-гидроксипропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-((R)-2-гидроксипропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-((R)-2-гидроксипропокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксибутокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксибутокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидроксибутокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

этил-4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилата;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-(2-метоксиэтил)-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-(2-метоксиэтил)-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-морфолиноэтокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

трет-бутил-4-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата;

транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2H-индазол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенил-2H-индазол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-(пиридазин-4-ил)-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразол-3-ил)мочевины;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил диметилкарбамата;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил морфолин-4-карбоксилата;

1-(3-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((S)-2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)пропокси)-4-метил-1-фенил-1-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((S)-2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-3-метоксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил) мочевины;

1-(4-хлор-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(метоксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-((S)-2-гидроксипропил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-((R)-2-гидроксипропил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-

дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-((R)-2-гидроксипропил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(2-цианопропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(2-цианопропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3-4-(4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-фенил-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5- дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-фтор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-транс-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-транс-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1,3-дифенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-4-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-

метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-фтор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-фтор-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(4-бром-1'-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4,5-трифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-(4-метоксибензил)-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

трифторацетата 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-(4-метоксибензил)-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

2-(4-хлор-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)этилацетата;

1-(4-хлор-3-(2-гидроксиэтил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(цис-3-гидроксициклобутил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(транс-3-гидроксициклобутил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(цис-3-гидроксициклобутил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(транс-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(цис-3-гидроксициклобутил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(транс-3-гидроксициклобутил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(цис-3-гидроксициклобутил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(транс-3-гидроксициклобутил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N,4-диметил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N,N,4-триметил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N-этил-

4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N-изопропил-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксамида;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-(гидроксиметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-хлор-5-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)мочевины;

2-((3R,4S)-3-(3,4-дифторфенил)-4-(3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил) уреидо)пирролидин-1-ил)ацетата;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-гидроксипропил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-цианоэтил)-4-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

2-((3R,4S)-3-(3,4-дифторфенил)-4-(3-(3-этокси-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил) уреидо)пирролидин-1-ил)-N-метилацетамида;

1-(1-циклогексил-3,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(2,2-дифторэтокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1-фенил-3-(2,2,2-трифторэтокси)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1-фенил-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1-фенил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1-фенил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-фенил-1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)

-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метил-1-(пиридин-3-ил)-1Н- пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1',4-диметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,3'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2',4-диметил-1-фенил-1Н,2'Н-[3,3'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-(5-фторпиридин-3-ил)-1',4-диметил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1-(5-хлорпиридин-3-ил)-1',4-диметил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-1'-(2,2,2-трифтор-1-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил) мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-1'-(2,2,2-трифторэтил)-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1'-(циклопропилметил)-4-метил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1'-(циклопропанкарбонил)-4-метил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1'-(метилсульфонил)-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-изопропил-4-метил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(пиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4,5'-триметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',3',4-триметил-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1'-циклопропил-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилтиазол-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-бром-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(6-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил) мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-изопропил-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-бром-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил) пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

бис-2,2,2-трифторацетата 1-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3R,4S)-4-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1'-этил-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)мочевины;

1-(1'-этил-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-3-ил трифторметансульфоната;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(1'-этил-4-метил-1-фенил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-

2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-циклопропил-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-циклопропил-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

тригидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(бензилокси)-4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)окси)уксусной кислоты;

2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)окси)-N-этилацетамида;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-этил-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-(2-аминоэтокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

N-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)окси)этил)метансульфонамида;

N-(2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)окси)этил)ацетамида;

1-(3-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

2-((5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)окси)ацетамида;

N-(5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-этокси-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида;

1-(4-амино-3-этокси-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-этокси-4-(2-гидроксиэтил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

тригидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(2-морфолино-2-оксоэтокси)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты;

4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N-метил-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксамида;

4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-N-метокси-1-фенил-1Н-пиразол-3-карбоксамида;

1-(4-хлор-1'-(2-метоксиэтил)-1-фенил-1Н,1'Н-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-

дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-((R)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((S)-2-гидроксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-((R)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-((S)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((R)-2-гидрокси-3-метоксипропокси)-4-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-1,1'-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1,1'-диметил-1H,1'H-[3,4'-бипиразол]-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-1-фенил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

трет-бутил 4-(4-хлор-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

1-(4-хлор-1-фенил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-хлор-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

(R)-*трет*-бутил-2-(4-хлор-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-*трет*-бутил-2-(4-хлор-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

1-(4-бром-1-фенил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

трет-бутил 4-(4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

1-(4-бром-1-фенил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

(R)-*трет*-бутил-2-(4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-4-((4-бром-5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиперидин-1-карбоксилата;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)

-3-(1-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-(4-хлор-1-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-(4-бром-1-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-((R)-пирролидин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-хлор-1-фенил-3-((R)-пирролидин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-хлор-1-фенил-3-((S)-пирролидин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-(4-бром-1-фенил-3-((R)-пирролидин-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-фенил-3-((пиперидин-4-илокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-(4-хлор-1-фенил-3-((пиперидин-4-илокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2- метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-(4-бром-1-фенил-3-((пиперидин-4-илокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-бром-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

гидрохлорида 1-(4-хлор-1-фенил-3-(1-(трифторметилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(3-((R)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-((R)-1-метилпирролидин-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

дигидрохлорида 1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-(4-бром-3-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-илокси)метил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(3-((1-ацетилпиперидин-4-илокси)метил)-4-бром-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-(4-изопропил-5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-метил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(4-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-1-фенил-3-(пиразин-2-илокси)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-1-фенил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-1-фенил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-1-фенил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метокси-1-фенил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-1-(2-метоксиэтил)-4-(3,4,5-трифторфенил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-((транс)-4-(3-хлор-5-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5- дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-(4-циано-3-метокси-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3-хлор-5-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)мочевины;

1-(4-циано-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

1-(4-циано-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)мочевины;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-метокси-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифтор-фенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-этил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((транс)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4- карбоксамида;

5-(3-((транс)-4-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((транс)-4-(3-хлор-5-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

5-(3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)уреидо)-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамида;

дигидрохлорида 1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)гуанидина;

1-(4-бром-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)тиомочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(4-метил-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)тиомочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)тиомочевины;

1-((3S,4R)-4-(4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1',4-диметил-1-фенил-1H,1'H-3,4'-бипиразол-5-ил)тиомочевины;

транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(2-фенилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фенилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)мочевины;

транс-1-(2-метоксиэтил)-4-фенилпирролидин-3-ил)-3-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил) мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(5-метил-3-фенил-1-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1,5-диметил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1,5-диметил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-изопропил-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,5-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-изопропил-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(5-метил-3-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-этил-5-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-этил-3-метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-метил-3-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

1-((3S,4R)-4-(3,4-дифторфенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)мочевины;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

5-хлор-N^4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N^2-(1-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамина;

5-бром-N^4-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-N^2-(1-фенилэтил) пиримидин-2,4-диамина;

N^4-(3-*трет*-бутил-1H-пиразол-5-ил)-5-хлор-N^2-(1-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамина;

N^4-(3-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-N^2-(1-фенилэтил)-5-(трифторметил)пиримидин-2,4-диамина;

5-бром-N^4-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-N^2-[(1S)-1-(4-фторфенил)этил] пиримидин-2,4-диамина;

5-бром-N^4-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-N^2-[(1S)-1-фенилпропил]пиримидин-2,4-диамина;

5-бром-N^4-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-N^2-[(1S)-1-(4-нитрофенил)этил] пиримидин-2,4-диамина;

(2R)-2-({5-бром-4-[(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)амино]пиримидин-2-ил}амино)-2-фенилэтанола;

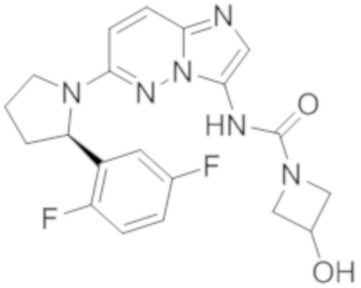
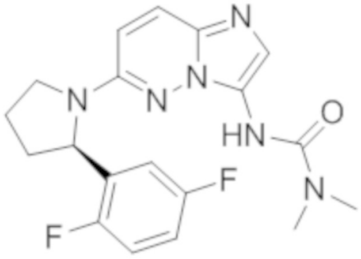
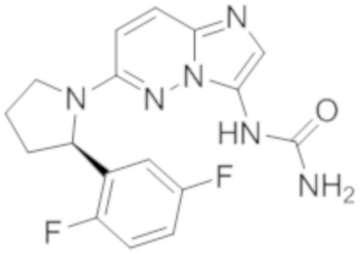
5-бром-N^4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N^2-(1-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамина;

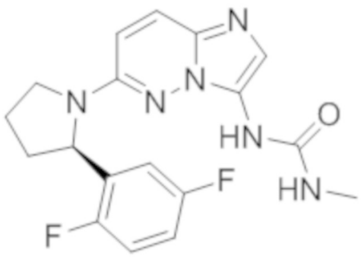
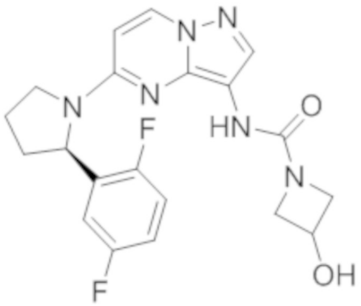
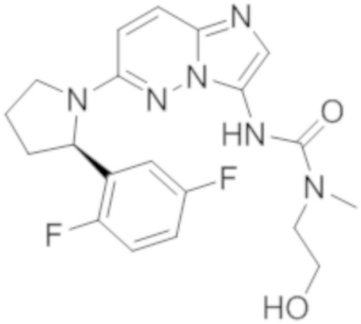
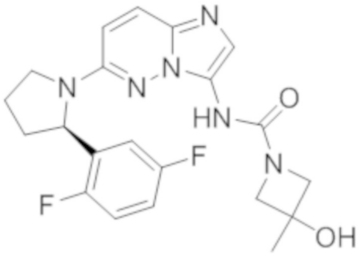
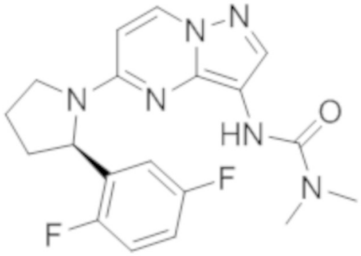
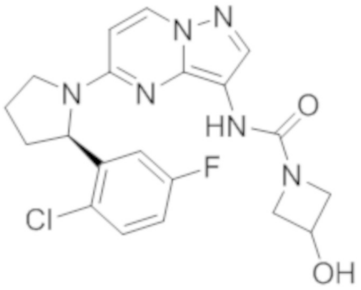
5-хлор-N^4-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-N^2-(1-фенилпропил)пиримидин-2,4-диамина;

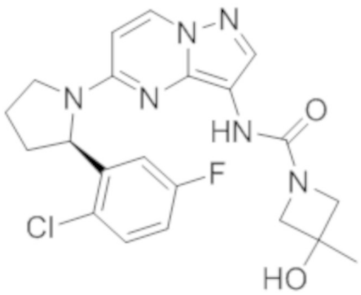
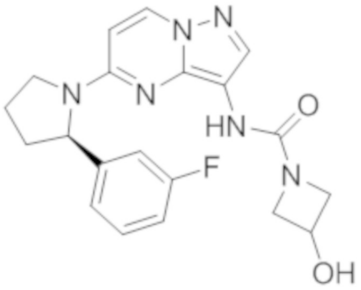
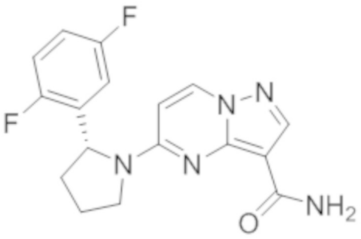
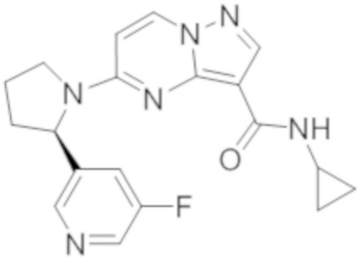
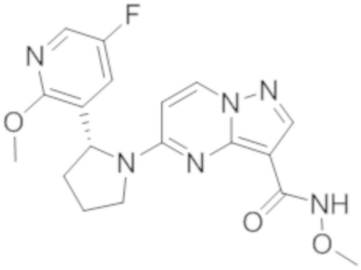
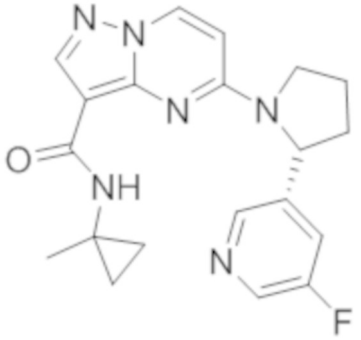
или их фармацевтически приемлемых солей.

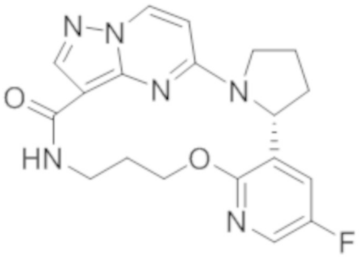
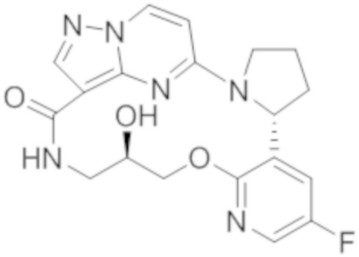
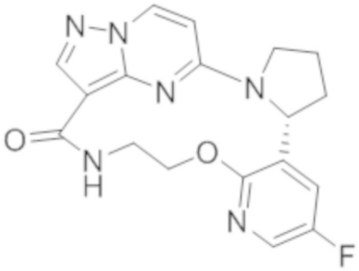
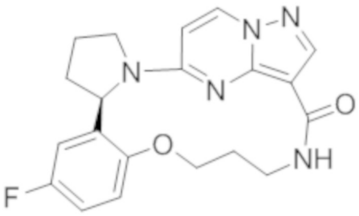
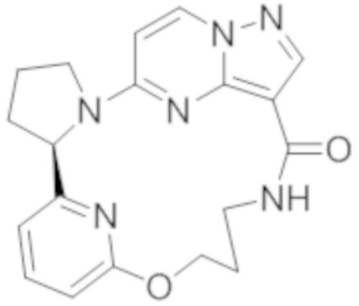
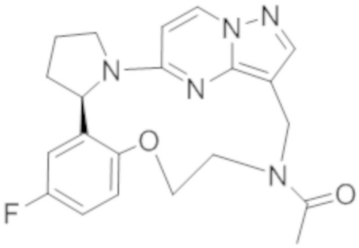
В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk представляет собой одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

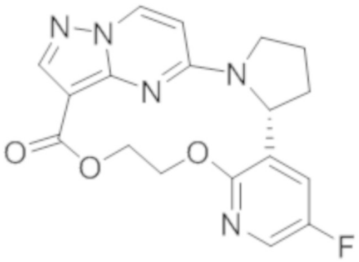
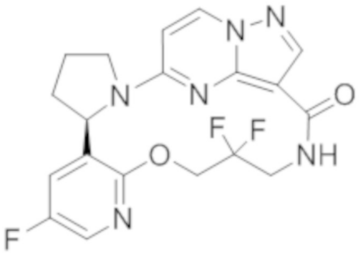
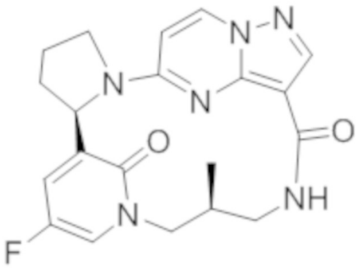
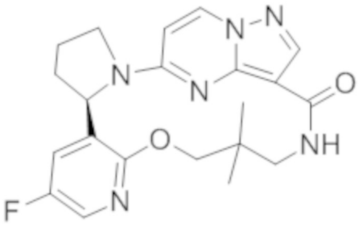
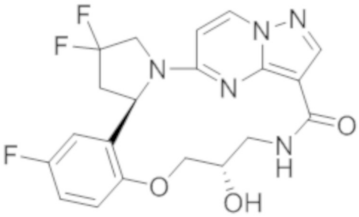
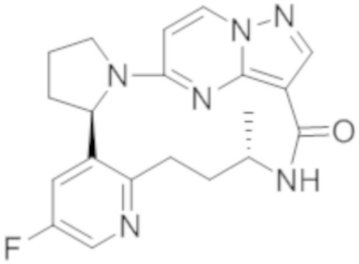
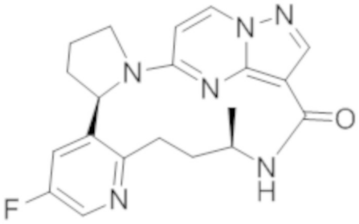
Таблица 5. Иллюстративные ингибиторы Trk

No. соединения	Структура соединения	Наименование соединения
1		(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
2		(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевина
3		(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)мочевина

4		(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевина
5		(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
6		(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевина
7		(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамид
8		(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевина
9		(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид

10		(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамид
11		(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
12		(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
13		(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
14		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
15		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

16		(6R)-9-фтор-13-окса-2, 11, 17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
17		(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11, 17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-гексакоза-1(25),7,9,11, 19(26),20,23-гептен-18-он
18		(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло [18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-он
19		(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
20		(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-он
21		1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил] этан-1-он

22		(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он
23		(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
24		(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-дион
25		(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
26		(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацик-ло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-он
27		(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он
28		(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он

Дополнительные примеры ингибиторов Trk описаны в Патентной заявке США

серийный No. 62/080,374, в Публикациях Международных заявок No. WO 11/006074, WO 11/146336, WO 10/033941, и WO 10/048314, и в Патентах США No. 8933084, 8791123, 8637516, 8513263, 8450322, 7615383, 7384632, 6153189, 6027927, 6025166, 5910574, 5877016 и 5844092, полное содержание всех из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Дополнительные ингибиторы Trk известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, первый ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из: энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида); сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; кабозантиниба ((N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида)); доватиниба (гидрата моно-2-гидроксипропаноата 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она); белизатиниба (4-фтор-N-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1s,4s)-4-(изопропилкарбамоил)циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамида); ситраватиниба (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-дикарбоксамида); PLX7486; алтиратиниба (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида); и AZD7451 ((S)-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-3-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-амина)). Например, первый ингибитор Trk может представлять собой энтректиниб или сульфат ((S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (или его полиморфа).

В некоторых вариантах осуществления, второй ингибитор Trk представляет собой соединение из таблицы 5 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, второй ингибитор Trk не включает соединение, выбранное из группы, состоящей из: энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида); сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; кабозантиниба ((N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида)); доватиниба (гидрата моно-2-гидроксипропаноата 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она); белизатиниба (4-фтор-N-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1s,4s)-4-(изопропилкарбамоил)циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамида); ситраватиниба (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-дикарбоксамида); PLX7486; алтиратиниба (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида); и AZD7451 ((S)-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-3-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-амина)).

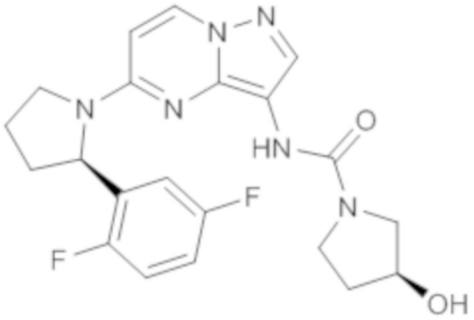
Настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько ингибиторов Trk, как представлено в настоящем описании, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции, содержащие один или несколько ингибиторов Trk в качестве активного ингредиента, можно получать посредством смешивания ингибитора Trk с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами. Носитель может принимать широкое множество форм в зависимости от желательного способа

введения (например, перорального, парентерального). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы, пригодные носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, придающие вкус средства, консерванты, стабилизаторы, окрашивающие средства и т.п.; для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, пригодные носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие средства, связующие вещества, дезинтегрирующие средства и т.п. Твердые пероральные препараты можно также покрывать такими веществами, как сахара, или можно покрывать кишечнорастворимым покрытием, чтобы регулировать главный участок абсорбции. Для парентерального введения, носитель обычно состоит из стерильной воды, и другие ингредиенты можно добавлять для увеличения растворимости или срока хранения. Можно также получать пригодные для инъекции суспензии или растворы.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk, как представлено в настоящем описании, можно вводить в форме таблетки или капсулы.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор Trk, представленный в настоящем описании, можно вводить в форме жидкого состава. Например, настоящее изобретение относится к жидкому составу, содержащему:

(a) (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;

(b) солюбилизирующее средство (например, циклодекстрин, такой как гидроксипропил-β-циклодекстрин), присутствующий в количестве от приблизительно 5 масс. % до приблизительно 35 масс. %; и

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

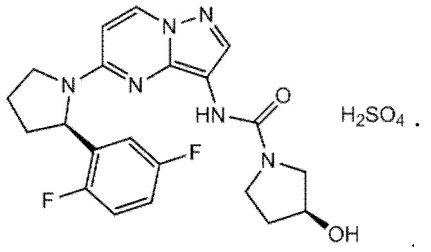
(d) подсластитель (например, подсластитель, содержащий сахарозу или интенсивный подсластитель), присутствующий в количестве от приблизительно 30 масс. % до приблизительно 70 масс. %;

(e) маскирующее горечь средство, присутствующее в количестве от приблизительно 0,2 масс. % до приблизительно 0,5 масс. %.; и

(f) придающее вкус средство, присутствующее в количестве приблизительно от 0,01 масс. % до приблизительно 2 масс. %. В некоторых вариантах осуществления, состав имеет pH от приблизительно 3 до приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I имеет концентрацию от приблизительно 20 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл в жидком составе. Дополнительные примеры жидкого состава можно обнаружить в Предварительных патентных заявках США No. 62/380773 и 62/329561, полное содержание обеих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, жидкий состав получают из фармацевтически

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



I-HS

В способах, представленных в настоящем описании, ингибитор Trk можно вводить перорально, подкожно, внутрибрюшинно, внутривенно или внутримышечно. В некоторых примерах, ингибитор Trk можно вводить в одной или нескольких дозах, включающих дозы между приблизительно 1 мг и приблизительно 250 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 120 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 100 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 80 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 60 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 40 мг, между приблизительно 1 мг и приблизительно 40 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 120 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 100 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 80 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 60 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 40 мг, между приблизительно 10 мг и приблизительно 20 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 120 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 100 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 80 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 60 мг, между приблизительно 20 мг и приблизительно 40 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 120 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 100 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 80 мг, между приблизительно 40 мг и приблизительно 60 мг, между приблизительно 60 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 60 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 60 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 60 мг и приблизительно 120 мг, между приблизительно 60 мг и приблизительно 100 мг, между приблизительно 60 мг и приблизительно 80 мг, между приблизительно 80 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 80 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 80 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 80 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 80 мг и приблизительно 120 мг, между

приблизительно 80 мг и приблизительно 100 мг, между приблизительно 90 мг и приблизительно 110 мг, между приблизительно 95 мг и приблизительно 105 мг, между приблизительно 100 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 100 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 100 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 100 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 100 мг и приблизительно 120 мг, между приблизительно 120 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 120 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 120 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 120 мг и приблизительно 140 мг, между приблизительно 140 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 140 мг и приблизительно 180 мг, между приблизительно 140 мг и приблизительно 160 мг, между приблизительно 160 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 160 мг и приблизительно 200 мг, между приблизительно 160 мг и приблизительно 180 мг, или между приблизительно 180 мг и приблизительно 200 мг ингибитора Trk. Подходящую дозу ингибитора Trk для введения субъекту может определить медицинский работник, например, на основании одного или нескольких из массы субъекта, состояния субъекта, пола субъекта и других заболеваний, которые может иметь субъект.

Множественные дозы ингибитора Trk (например, любые из доз, описанных в настоящем описании) можно вводить один раз в каждые шесть месяцев, один раз в каждые пять месяцев, один раз в каждые четыре месяца, один раз в каждые три месяца, один раз в каждые два месяца, один раз в каждые шесть недель, один раз в месяц, один раз в каждые три недели, один раз в каждые две недели, один раз в неделю, дважды в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, три раза в неделю, каждые вторые сутки, один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки в качестве части лечения. Ингибитор Trk можно вводить самостоятельно (например, его может вводить субъект, имеющий злокачественную опухоль), или его может вводить медицинский работник (например, терапевт, сиделка, медсестра или фармацевт) в качестве части лечения, как описано в настоящем описании.

Способы лечения, не включающие ингибитор Trk в качестве монотерапии, и дополнительные противораковые средства и способы терапии

В любом из способов, описанных в настоящем описании, лечение, не включающее ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, как описано в настоящем описании) (например, энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее другое противораковое средство или противораковую терапию. В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее одно или несколько из: хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из: химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, и рекомбинантных антител. В некоторых вариантах осуществления, противораковая терапия выбрана из группы, состоящей из: хирургии, радиотерапии и трансплантации стволовых клеток.

В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk) в качестве монотерапии, может представлять собой,

например, комбинированное лечение, включающее (i) одно или несколько из хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантации стволовых клеток, и (ii) один или несколько ингибиторов Trk (например, любой из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее два или более ингибиторов Trk (например, любые из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании).

В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее второй ингибитор Trk в качестве монотерапии. В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее первый ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Неограничивающие примеры хирургии включают, например, открытое хирургическое вмешательство или минимально инвазивное хирургическое вмешательство. Хирургическое вмешательство может включать, например, удаление всей опухоли, уменьшение объема опухоли, или удаление опухоли, вызывающей боль или сдавливание у субъекта. Способы проведения открытого хирургического вмешательства и минимально инвазивного хирургического вмешательства у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, известны в данной области.

Неограничивающие примеры радиотерапии включают наружную дистанционную лучевую терапию (например, наружную дистанционную лучевую терапию с использованием киловольтных рентгеновских лучей или мегавольтных рентгеновских лучей) или внутреннюю радиотерапию. Внутренняя радиотерапия (называемая также брахитерапией) может включать использование, например, внутренней радиотерапии с использованием низкой дозы или внутренней радиотерапии с использованием высокой дозы. Внутренняя радиотерапия с использованием низкой дозы включает, например, вставку небольших радиоактивных гранул (называемых также зернами) в ткань злокачественной опухоли или поблизости от ткани злокачественной опухоли у субъекта. Внутренняя радиотерапия с использованием высокой дозы включает, например, вставку тонкой трубки (например, катетера) или имплантата в ткань злокачественной опухоли или поблизости от ткани злокачественной опухоли у субъекта, и доставку высокой дозы радиоактивного излучения в тонкую трубку или имплантат с использованием устройства для радиоактивного излучения. Способы проведения радиотерапии у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, представленных в настоящем описании, вводят дополнительное противораковое средство. Неограничивающие примеры таких дополнителных противораковых средств являются следующими.

Неограничивающие примеры химиотерапии включают, например, алкилирующее средство, антиметаболит, средство, нарушающее функционирование микротрубочек, ингибитор топоизомеразы и цитотоксический антибиотик. Примеры алкилирующих средств включают, например, азотистые иприты (например, циклофосфамид, мехлорэтамин или мустин, урамустин или урациловый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид и бендамустин), нитрозомочевину (например, кармустин, ломустин и стрептозоцин) и алкилсульфонаты (например, бусульфан). Дополнительные примеры алкилирующих средств включают, например, цисплатин, карбоплатин, недаплатин,

оксалиплатин, сатраплатин, тетранитрат триплатина, прокарбазин, алтретамин, декарбазин, митозоломид и темозололмид. Неограничивающие примеры антиметаболитов включают фторурацил, кладрибин, капецитабин, меркаптопурин, пеметрексед, флударабин, гемцитабин, гидроксимочевину, метотрексат, неларабин, клофарабин, цитарабин, децитабин, пралатрексат, флоксуридин и тиогуанин. Неограничивающие примеры средств, нарушающих функционирование микротрубочек, включают колхицин, доластатин 15, нокодазол, паклитаксел, подофиллотоксин, ризоксин, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин. Неограничивающие примеры ингибиторов топоизомеразы включают камптосар, гикамтин, иринотекан, топотекан, ворелоксин, камптотецин, SN-38, гиматекан, белотекан, луртотекан, экзатекан, дифлометекан, S 39625, NSC 314622, NSC 706744, NSC 725776, NSC 724998, топовал (ARC-111), эндотекарин (ED-709), BMS-250749 и инденоизохинолин. Неограничивающие примеры цитотоксических антибиотиков включают блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, пликамицин, митомицин, митоксантрон, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин и митоксантрон. Дополнительные примеры химиотерапии известны в данной области.

Неограничивающие примеры иммунотерапии включают адоптивный перенос клеток, цитокины, вакцинацию против злокачественных опухолей, привлекающий Т-клетки биспецифические активаторы (например, Huehls et al., Immunol. Cell Biol. 93:290-296, 2015), и бациллу Кальмета-Герена. Неограничивающие примеры адоптивного переноса клеток включают инфильтрующие опухоль лимфоциты (Demaria et al., Clin. Cancer Res. 7:3025-3030, 2001), сенсибилизированные В-клетки (Li et al., J. Immunol. 183:3195-3203, 2009), сенсибилизированные Т-клетки (Wang et al., Breast Cancer Res. Treatment 134:61-70, 2012), нагруженные антигеном дендритные клетки (Ponsaerts et al., Clin. Exp. Immunol. 134:378-384, 2003), Т-клетки с химерным рецептором антигена (CAR-Т-клетки) (Hinrichs et al., Immunol. Rev. 257:56-71, 2014), искусственные антигенпредставляющие клетки (aAPC) (например, Turtle et al., Cancer J. 16:374-381, 2010), подвергнутые иммуномодуляции клетки NK (например, Flannery et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20:791-798, 1984), и Т-клетки с генетически сконструированными Т-клеточными рецепторами (например, Essand et al., J. Intern Med. 273:166-181, 2013). Дополнительные примеры иммунотерапии известны в данной области.

Неограничивающие примеры гормонотерапии включают лекарственные средства, блокирующие эстроген, лекарственные средства, уменьшающие уровень эстрогена, подобные прогестерону лекарственные средства и антиандрогенные лекарственные средства. Примеры лекарственных средств, блокирующих эстроген, включают, например, ворозол, тестолактон, форместан, тамоксифен, кломифен, арзоксифен, кломифен, анастрозол, лентрозол, экземестан, ралоксифен, торемифен и фулвестрант. Примеры антипрогестеронных средств включают мифепристон и аглепристон. Примеры лекарственных средств, представляющих собой антиандрогенные лекарственные средства, включают, например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и энзалутамид. Дополнительные примеры гормонотерапии известны в данной области.

Неограничивающие примеры низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, включают ингибиторы PI3K, Akt, Ras, Raf, MEK и ERK. Примеры ингибиторов PI3K включают A-769662, акалисиб (GS-9820 или CAL-120), афуресертиб (GSK-2110183), AMG-319, ARQ-092, AS-252424, AS-604850, AS-605240, AZD6482, BAY 80-6940, BEZ235 (NVP-BEZ235), BGT-226, бупарлисиб (BKM120), BYL719, CAL-101, CAY10505, CC-115, CC-223, CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), CUDC-907, CZC24832, D-106669, D-116883, D-87503, дегуелин, DS-3078a,

дувелисиб (IPI-145), эверолимус (RAD001), GDC-0032, GDC-0349 (RG7603), GDC-0980 (RG7422), GSK1059615, GSK2126458, GSK-2141795, HS-173, IC-87114, иделалисиб (CAL-101 или GS-1101), INCB040093, INK1117, LY2780301, LY294002 (SF1101), MK-2206, MLN0128, NU7441, OSI-027, панулисиб, PF-04691502, PF376304, гидрохлорид фенформина, PI-103, пиктилисиб (GDC-0941 или RG7321), PIK-124, PIK-294, PIK-39, PIK-90, PIK-93, PIK-402, PKI-587, PP121, PWT33597, PX-866, кверцетин (софоретин), ридафоролимус, ригосертиб (ON 01910.Na), RP-6539, SAR245408 (XL147), SAR260301, SF1126, SF1326, сиролимус, стауроспорин, TASP0415914, темсиролимус, TG100-115, TGR-1202, TGX221, теофиллин, трицирибин, VS-5584, вортманнин, XL-765 (SAR245409) и ZSTK474.

Неограничивающие примеры ингибиторов Akt включают A-443654, A-674563, афуресертиб (GSK-2110183), API-1, ARQ-094, AT7867, AZ7328, AZD-5363, CCT128930, DC120, дегуелин, GDC-0068, GSK-2141795, GSK-690693, ISC-4, KP372-1, LY2780301, LY294002, Y294005, MK-2206, олеандрин (PBI-05204), паломид 529, перифозин, PF-AKT400, PHT-427, PX-316, SC66, семаксаниб, SH-5, SR13668, темсиролимус, траметиниб и трицирибин.

Неограничивающие примеры ингибиторов Ras включают Kobe2602, манумицин A, L-744,832 дигидрохлорид, фарнезил-тиосалициловую кислоту, соль трифторацетат FTI-276, SCH 51344, типифарниб и ингибитор 12 K-ras(G12C), и ингибитор 6 K-ras(G12C).

Неограничивающие примеры ингибиторов Raf включают сорафениб (нексавар или BAY 43-9006), GDC0879, RAF265, дабрафениб (GSK2118436), вемурафениб (PLX-4032), SB590885, PLX-4720, энкорафениб (LGX818), LY3009120, AZ 628, CEP-32496, TAK-632, ZM 336372, NVP-BHG712 и GW5074.

Неограничивающие примеры ингибиторов MEK включают CI-1040, траметиниб (GSK1120212), селуметиниб (AZD6244), биниметиниб (MEK162, ARRY-162 или ARRY-438162), PD-325901, кобиметиниб (XL518), CI-1040, PD035901, U0126, PD184352 (CI-1040), PD98059, BIX 02189, пимасертиб (AS-703026), BIX 02188, TAK-733, AZD8330, PD318088, хонокиол, SL-327, рефаметиниб (RDEA119 или Bay 86-9766), GDC-0623 и BI-847325.

Неограничивающие примеры ингибиторов ERK включают SCH772984, XMD8-92, FR 180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, уликсертиниб (BVD-523 или VRT752271), FR180204, BIX 02189, плюрипотин, TCS ERK 11e, TMCB, XMD 8-92, U0126, траметиниб и селуметиниб.

Неограничивающие примеры рекомбинантных антител включают моноклональные антитела, биспецифические антитела (например, антитела BiTE®), Fab, Fab_2, Fab_3, scFv, Bis-scFv, миниантитело, триотело, диатело, тетрателo, домен VhH, домен V-NAR, IgNAR, и верблюжье Ig. Дополнительные примеры рекомбинантного антитела (например, рекомбинантного человеческого антитела) представляют собой IgG (например, IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4), IgM, IgE, IgD и IgA. Неограничивающие примеры рекомбинантных антител включают человеческие антитела, гуманизированные антитела или химерные антитела. Неограничивающие примеры рекомбинантных антител включают антитела, специфически связывающиеся с NGF.

Неограничивающие примеры рекомбинантных антител, специфически связывающихся с NGF, включают танезумаб, футуксимаб, MNAC13, фазинумаб (REGN475), mAb NGF30 (например, Saragovi et al., J. Biol. Chem. 273:34933-34940, 1998), ME20.4, и ME82.11. Дополнительные антитела, специфически связывающиеся с NGF, описаны, например, в Патенте США No. 8106167; 8148107; и 8911734; в Публикациях патентных заявок США No. 2009/0041717, 2011/0268725 и 2014/0227287; в Публикациях международных патентных заявок No. WO 06/131051 и WO 12/024650; и в Европейском патенте No. 18646451.

Дополнительные примеры рекомбинантных антител включают, например, 3F8, 8H9, абаговомаб, абитузумаб, адекатумумаб, афутузумаб, алацизумаб пеголь, алемтузумаб, альтумомаб пентетат, аматуксимаб, анатумомаб мафенатокс, анетумаб равтансин, аполизумаб, арцитумомаб, аскринвакумаб, атезолизумаб, бавитуксимаб, бектумомаб, белимумаб, бесилесомаб, бевацизумаб, биватузумаб мертанзин, блинатумомаб, брентуксимаб, броникту зумаб, кантузумаб мертанзин, кантузумаб равтанзин, капромаб пендетид, карлумаб, катумаксомаб, иммуноконъюгат cBR96-доксорубицин, CC49, цетуксимаб, Ch.14.18, цитатузумаб богатокс, сиксутумаб, кливатузумаб тетраксэтан, кодритузумаб, колтуксимаб равтанзин, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, демцизумаб, денинтузумаб мафодотин, деносумаб, дерлотуксимаб биотин, детумомаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дурвалумаб, дусигитумаб, экромексимаб, эдреколомаб, элгемтумаб, элотузумаб, эмактузумаб, эмибетузумаб, энаватузумаб, энфортунмаб ведотин, эноблитузумаб, энситуксимаб, эпратузумаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, FBTA05, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, галиксимаб, ганитумаб, гемтузумаб озогамицин, гирентуксимаб, глембатумумаб ведотин, ибритумомаб, икрукумаб, иговомаб, IMAB362, ималумаб, имгатузумаб, индатузимаб равтанзин, индусатумаб ведотин, интетумумаб, инотузумаб озогамицин, ипилимумаб, иратумумаб, изатузимаб, лабетузумаб, ламбролизумаб, лексатумумаб, лифастузумаб ведотин, лилотомаб сатетраксетан, линтузумаб, лорвотузумаб мертанзин, лукатумумаб, лумиликсимаб, лумретузумаб, мапатумумаб, маргетуксимаб, матузумаб, милатузумаб, мирветуксимаб соравтанзин, митумомаб, могамулизумаб, моксетумомаб пазудотокс, наколомаб тафенатокс, наптумомаб эстафенатокс, нарнатумаб, нецитумумаб, несвакумаб, нимотузумаб, ниволумаб, нофетумомаб мерпентан, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, онтуксизумаб, опортузумаб монатокс, ореговомаб, отлертузумаб, панитумумаб, панкомаб, парсатузумаб, пазотуксизумаб, патритумаб, пембролизумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пидилизумаб, пинатузумаб ведотин, пинтумомаб, полатузумаб ведотин, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, сацитузумаб говитекан, самализумаб, сатумомаб пендетид, серибантумаб, сибротузумаб, SGN-CD19A, SGN-CD33A, силтуксимаб, софитузумаб ведотин, табалумаб, такатузумаб тетраксетан, таплитумомаб паптокс, тарекстумаб, тенатумомаб, тепротумумаб, TGN1412, тицилимумаб (тремелимумаб), тигатузумаб, TNX-650, тозитумомаб, товетумаб, трастузумаб, TRBS07, тремелимумаб, тукотузумаб целмолейкин, ублитуксимаб, улокуплумаб, урелумаб, вандортузумаб ведотин, вантиктумаб, вануцизумаб, велтузумаб, волоциксимаб, ворсетузумаб мафодотин, вотумумаб, залутумумаб, занолимумаб и затуксимаб.

Неограничивающие примеры трансплантации стволовых клеток включают аутологичную трансплантацию стволовых клеток, аллогенную трансплантацию стволовых клеток и сингенную трансплантацию стволовых клеток. Способы проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток описаны, например, в Perales et al., Biol. Blood Marrow Transplant., e-published ahead of print, 2015; и Isdori et al., World J. Stem Cells 7:1039-1046, 2015. Способы проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток описаны, например, в Imamura et al., Exp. Hematol. Oncol. 4:20, 2015; Hobbs et al., J. Clin. Med. 19:488-503, 2015; и Bensinger et al., Stem Cells 14:90-105, 1996. Способы проведения сингенной трансплантации стволовых клеток описаны, например, в Engman et al., Clin. Adv. Heamtol. Oncol. 7:321-323, 2009; и Richard et al., Br. J. Haematol. 117:245-246, 2002. Дополнительные способы выделения стволовых клеток и введения стволовых клеток субъекту известны в данной области.

В некоторых примерах, субъект является госпитализированным, или его подвергают лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии, в стационаре. В других примерах, субъекта подвергают лечению или введению лекарственного средства, не включающим ингибитор Trk в качестве монотерапии, на амбулаторной основе.

В некоторых примерах, субъект является госпитализированным, или его подвергают лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и дополнительное противораковое средство или противораковую терапию, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, в стационаре. В других примерах, субъекта подвергают лечению или введению лекарственного средства, включающим одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и дополнительное противораковое средство или лечение, включающие одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, на амбулаторной основе.

Способы лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль

Настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3, и подвергание идентифицированного субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, такой как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии (например, любому из видов лечения, не включающих ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) и идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включающим подвергание идентифицированного субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, такой как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии (например, любому из видов лечения, не включающих ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственного средства, не включающего ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk) в качестве монотерапии, субъекту, имеющему анамнез, показывающий, что субъект имеет клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных

в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и подвергание идентифицированного субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и подвергание идентифицированного субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство (например, любое одно или несколько из противораковых средств, описанных в настоящем описании) или противораковую терапию (например, любой один или несколько из видов противораковой терапии, представленной в настоящем описании.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включающим подвергание субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), включающим подвергание субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство (например, любое одно или несколько из противораковых средств, описанных в настоящем описании) или противораковую терапию (например, любой один или несколько из видов противораковой терапии, описанных в настоящем описании).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, имеющему анамнез, показывающий, что субъект имеет клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества лекарственного средства,

включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство (например, любое одно или несколько из противораковых средств, описанных в настоящем описании) или противораковую терапию (например, любой один или несколько из видов противораковой терапии, описанных в настоящем описании), для субъекта, имеющего анамнез, показывающий, что субъект имеет клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим (a) введение одной или нескольких доз ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), и (c) введение другого ингибитора Trk или проведение лечения, не включающего ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) введение дополнительных доз ингибитора Trk со стадии (a) субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида), по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); (b) введение ингибитора Trk, отличного от вводимого на стадии (a), или проведение лечения, не включающего ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) введение дополнительных доз ингибитора Trk со стадии (a) субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в

гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). В некоторых вариантах осуществления, отличный ингибитор Trk представляет собой второй ингибитор Trk (например, соединение из таблицы 5 или его фармацевтически приемлемую соль).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) введение лекарственного средства, включающего одну или несколько доз второго ингибитора Trk, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); и (c) введение лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот,

показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) введение лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другого противоракового средства или проведение противораковой терапии для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); или (d) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); (b) введение лекарственного средства, включающего одну или несколько доз второго ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); (b) введение лекарственного средства, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) проведение лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); или (c) введение дополнительных доз первого ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

В некоторых вариантах осуществления, первый ингибитор Trk со стадии (a) выбран из группы, состоящей из: энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида); сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; кабозантиниба ((N-(4-((6,7-Диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида)); доватиниба (гидрата моно-2-гидроксипропаноата 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она); белизатиниба (4-фтор-N-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1s,4s)-4-(изопропилкарбамоил) циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамида); ситраватиниба (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-дикарбоксамида); PLX7486; алтиратиниба (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил) циклопропан-1,1-дикарбоксамида); AZD7451 ((S)-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-3-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-амина). Например, первый ингибитор Trk может представлять собой энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (или его полиморфа).

В некоторых вариантах осуществления, второй ингибитор Trk представляет собой соединение из таблицы 5 или его фармацевтически приемлемую соль. Например, второй ингибитор Trk может быть выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]-гексакоза-1(25),7,9,11, 19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{23,27}$]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.^{17,11}.$0^{2,6}$.$0^{21,25}$]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло

[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем описании, первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид); и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид); и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил) -3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил) -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид); и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

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

карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид); и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{23,27}$]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.^{17,11}.$0^{2,6}$.$0^{21,25}$]-гексакоза-1 (24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.02,6.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло [15.5.2.17,11.$0^{2,6}$.$0^{20,24}$]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-

гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил) -3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил) -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления представленных в настоящем описании способов, первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{23,27}$]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.^{17,11}.$0^{2,6}$.$0^{21,25}$]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.^{17,11}.$0^{2,6}$.$0^{20,24}$]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{22,26}$]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.$0^{2,6}$.$0^{7,12}$.$0^{21,25}$]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей.

Некоторые примеры этих способов дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъекта следует подвергать лечению, не включающему ингибитор Trk со стадии (а) в качестве монотерапии, или введению отличного ингибитора Trk в будущем.

Настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), и подвергание идентифицированного субъекта лечению, включающему увеличение дозы ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) (например, по сравнению с контрольной дозой ингибитора Trk). Как используют в другом месте настоящего описания, контрольная доза ингибитора Trk представляет собой дозу ингибитора Trk, достаточную для лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, не являющуюся устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухолью (например, злокачественную опухоль, не содержащую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах

1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) и идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3), включающим подвергание идентифицированного субъекта лечению, включающему увеличение дозы ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) (например, по сравнению с контрольной дозой ингибитора Trk).

В некоторых примерах, стадия идентификации субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций, описанных в настоящем описании) в гене NTRK1, приводящих к экспрессии TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, и/или по меньшей мере одну точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций, описанных в настоящем описании) в гене NTRK2, приводящих к экспрессии TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, и/или по меньшей мере одну точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций, описанных в настоящем описании) в гене NTRK3, приводящих к экспрессии TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, включает проведение анализа для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3 в клетке злокачественной опухоли в образце (например, образце биоптата) от субъекта. Любой из анализов, описанных в настоящем описании, можно использовать для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. Кроме того, любой из наборов, представленных в настоящем описании, можно использовать в анализе для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. В некоторых примерах, анализ включает секвенирование фрагмента NTRK1, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента гена NTRK2, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента гена NTRK3, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим (a) введение контрольной дозы ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); и (c) введение увеличенной дозы ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по

меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); или (d) введение контрольной дозы ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Как используют в другом месте настоящего описания, контрольная доза ингибитора Trk представляет собой дозу ингибитора Trk, достаточную для лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, не являющуюся устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухолью (например, злокачественную опухоль, не содержащую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили контрольную дозу ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида), по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); и (b) введение увеличенной дозы ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); или (c) введение контрольной дозы ингибитора Trk субъекту, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Злокачественная опухоль может представлять собой любую из иллюстративных злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, субъекта ранее идентифицировали или диагностировали как имеющего злокачественную опухоль. В некоторых примерах, субъекта ранее подвергали лечению злокачественной опухоли, и лечение злокачественной опухоли не было успешным (например, присутствовала высокая токсичность для субъекта или отсутствовал положительный ответ на проводимое ранее лечение злокачественной опухоли).

Некоторые примеры этих способов дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъекта следует подвергать лечению, включающему увеличенную дозу ингибитора Trk, в будущем.

Некоторые варианты осуществления этих способов включают введение увеличенной дозы ингибитора Trk на стадии (b). Некоторые варианты осуществления этих способов включают введение контрольной дозы ингибитора Trk на стадии (c).

Некоторые примеры этих способов дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъекту следует вводить увеличенную дозу ингибитора Trk в будущем. Некоторые примеры этих способов дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъекта следует подвергать лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии, в будущем.

В некоторых вариантах осуществления, представленных в настоящем описании, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, включает (i) по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько из замен G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положений аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько из замен G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько из замен G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, выбрана из мутации в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3.

Способы выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения, не включающего ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, такой как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего

злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), и выбор лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании), для идентифицированного субъекта.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения, не включающего ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, такой как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании), включающим выбор лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, например, любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании) для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Некоторые из этих способов включают выбор отличного ингибитора Trk (например, второго ингибитора Trk) или лечения, не включающего ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). В некоторых вариантах осуществления, отличный ингибитор Trk представляет собой соединение из таблицы 5 или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, для идентифицированного субъекта.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании или известных в данной области), включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы

5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство (например, любое одно или несколько из противораковых средств, описанных в настоящем описании или известных в данной области) или противораковую терапию (например, любой один или несколько способов противораковой терапии, описанных в настоящем описании или известных в данной области), для идентифицированного субъекта.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство (например, любое одно или несколько из противораковых средств, описанных в настоящем описании или известных в данной области) или противораковую терапию (например, любой один или несколько способов противораковой терапии, описанных в настоящем описании или известных в данной области), для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); и (c) выбор отличного ингибитора Trk или лечения, не включающего ингибитор Trk со стадии (a) (например, сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор дополнительных доз ингибитора Trk со стадии (a) (например, сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких

положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида), по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор отличного ингибитора Trk или лечения, не включающего ингибитор Trk со стадии (a) в качестве монотерапии, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз ингибитора Trk со стадии (a) для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор лечения, включающего одну или несколько доз второго ингибитора Trk, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор лечения, включающего одно или

несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор лечения, включающего одну или несколько доз второго ингибитора Trk, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли

клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство или противораковую терапию, для субъекта, имеющему клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор дополнительных доз первого ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения, включающего увеличенную дозу ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) (например, по сравнению с контрольной дозой ингибитора Trk), для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), и выбор увеличенной дозы ингибитора Trk (например, по сравнению с контрольной дозой ингибитора Trk) для идентифицированного субъекта. Как используют в другом месте настоящего описания,

контрольная доза ингибитора Trk представляет собой дозу ингибитора Trk, достаточную для лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, не являющуюся устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухолью (например, злокачественную опухоль, не содержащую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения, включающего увеличенную дозу ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) (например, по сравнению с контрольной дозой ингибитора Trk), для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим выбор лечения, включающего увеличенную дозу ингибитора Trk (например, по сравнению с контрольной дозой ингибитора Trk) для субъекта, идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) введение контрольной дозы ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) субъекту в течение некоторого периода времени; (b) после (a), определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и (c) выбор увеличенной дозы ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (d) выбор контрольной дозы ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3). Как используют в другом месте настоящего описания, контрольная доза ингибитора Trk представляет собой дозу ингибитора Trk, достаточную для лечения субъекта, имеющего злокачественную опухоль, не являющуюся устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухолью (например, злокачественную опухоль, не содержащую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора лечения для субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: (a) определение того, имеет ли

клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, который имеет злокачественную опухоль, и которому ранее вводили контрольную дозу ингибитора Trk (например, первого ингибитора Trk, такого как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида), по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); (b) выбор увеличенной дозы ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); или (c) выбор контрольной дозы ингибитора Trk для субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Некоторые примеры этих способов дополнительно включают подвергание идентифицированного субъекта выбранному лечению. В некоторых примерах, выбранное лекарственное средство вводят самостоятельно. В других примерах, выбранное лекарственное средство вводит медицинский работник (например, любой из медицинских работников, описанных в настоящем описании). Некоторые примеры этих способов дополнительно включают регистрацию выбранного лечения в медицинской карте идентифицированного субъекта (например, на машиночитаемом носителе).

В некоторых из вариантов осуществления, представленных в настоящем описании, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, включает (i) по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положений аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать,

четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, выбрана из мутации в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3.

Способы выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, не включающего ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, такой как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, включающим идентификацию субъекта как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), и выбор идентифицированного субъекта для лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании).

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, не включающего ингибитор Trk (например, первый ингибитор Trk, такой как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, включающим выбор субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) и идентифицированного как имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), для лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании).

В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, включает одно или несколько из: хирургии (например, открытого хирургического вмешательства или минимально инвазивного хирургического вмешательства), радиотерапии (например, наружной дистанционной лучевой терапии или внутренней радиотерапии), химиотерапии (например, алкилирующего средства, антиметаболитов, средств, нарушающих функционирование микротрубочек, ингибиторов топоизомеразы и цитотоксических антибиотиков), иммунотерапии (например, адоптивного переноса клеток, цитокинов, вакцинации против злокачественных опухолей и бациллы Кальмета-Герена), гормонотерапии (например, лекарственного средства, блокирующего эстроген, лекарственного средства, уменьшающего уровень эстрогена, подобного прогестерону лекарственного средства

или антиандрогенного лекарственного средства), низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител (например, любого из иллюстративных рекомбинантных антител, описанных в настоящем описании, например, антител против NGF) и трансплантации стволовых клеток. В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее (i) одно или несколько из хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантации стволовых клеток, и (ii) один или несколько ингибиторов Trk (например, любой из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее два или более ингибитора Trk (например, любые из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). Дополнительные примеры способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, и доз и способов для его проведения, описаны в настоящем описании или известны в данной области.

Некоторые примеры этих способов дополнительно включают подвергание выбранного субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, с использованием любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, любого из способов введения, любой из доз и/или любой из частоты введения, описанных в настоящем описании). В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, проводят самостоятельно. В других примерах, медицинский работник подвергает выбранного субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии. В некоторых примерах, выбранный субъект является госпитализированным. В других примерах, субъекта подвергают лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии, на амбулаторной основе. Некоторые способы дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъект выбран для лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, и другое противораковое средство (например, любое одно или несколько из противораковых средств, описанных в настоящем описании или известны в данной области) или другую противораковую терапию, включающих: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот,

показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли и другое противораковое средство или противораковую терапию.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли и другое противораковое средство или противораковую терапию, включающим: идентификацию субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и выбор идентифицированного субъекта для лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли и другое противораковое средство или противораковую терапию.

Некоторые примеры этих способов дополнительно включают подвергание выбранного субъекта лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, или лечению, включающему одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли и другое противораковое средство или противораковую терапию.

В некоторых из вариантов осуществления, представленных в настоящем описании, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, включает (i) по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F,

L683V, G693S, и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, включая мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, выбрана из мутации в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3.

Способы определения вероятности того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии

Настоящее изобретение относится также к способам определения вероятности того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) будет иметь положительный ответ на лечение ингибитором Trk (например, первым ингибитором Trk, таким как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, включающим определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), присутствует ли уменьшенная вероятность наличия положительного ответа на лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии (например, по сравнению с субъектом, имеющим клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам определения того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) будет иметь положительный ответ на лечение ингибитором Trk (например, первым ингибитором Trk, таким как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии, включающим определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), имеет уменьшенную вероятность наличия положительного ответа на лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии (например, по сравнению с субъектом, имеющему клетку злокачественной опухоли, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном

или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Некоторые примеры этих способов включают подвергание лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, любому из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанных в настоящем описании), субъекта, определенного как обладающего уменьшенной вероятностью наличия положительного ответа на лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии.

В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, включает одно или несколько из: хирургии (например, открытого хирургического вмешательства или минимально инвазивного хирургического вмешательства), радиотерапии (например, наружной дистанционной лучевой терапии или внутренней радиотерапии), химиотерапии (например, алкилирующего средства, антиметаболитов, средств, нарушающих функционирование микротрубочек, ингибиторов топоизомеразы и цитотоксических антибиотиков), иммунотерапии (например, адоптивного переноса клеток, цитокинов, вакцинации против злокачественных опухолей и бациллы Кальмета-Герена), гормонотерапии (например, лекарственного средства, блокирующего эстроген, лекарственного средства, уменьшающего уровень эстрогена, подобного прогестерону лекарственного средства или антиандрогенного лекарственного средства), низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител (например, любого из иллюстративных рекомбинантных антител, описанных в настоящем описании, например, антител против NGF) и трансплантации стволовых клеток. В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее (i) одно или несколько из хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантации стволовых клеток, и (ii) один или несколько ингибиторов Trk (например, любой из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее два или более ингибиторы Trk (например, любого из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). Дополнительные примеры способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, и доз и способов для его проведения, описаны в настоящем описании или известны в данной области.

В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, проводят самостоятельно. В других примерах, медицинский работник подвергает субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии. В некоторых примерах, субъект является госпитализированным. В других примерах, субъекта подвергают лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии, на амбулаторной основе. Некоторые способы дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъект имеет уменьшенную вероятность наличия положительного ответа на лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии.

Настоящее изобретение относится также к способам определения того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию

в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), присутствует ли увеличенная вероятность наличия положительного ответа на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение относится также к способам определения вероятности того, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, будет иметь положительный ответ на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, включающим: определение того, что субъект, имеющий клетку злокачественной опухоли, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), имеет увеличенную вероятность наличия положительного ответа на лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых из вариантов осуществления, представленных в настоящем описании, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, включает (i) по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, выбрана из мутации в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах

1, 2 или 3.

Способы прогнозирования эффективности лечения ингибитором Trk в качестве монотерапии у субъекта, имеющего злокачественную опухоль,

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения ингибитором Trk (например, первым ингибитором Trk, таким как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3), и определение того, что лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии с меньшей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2, или 3) (например, по сравнению с субъектом, имеющим клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения ингибитором Trk (например, первым ингибитором Trk, таким как энтректиниб или сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида) в качестве монотерапии у субъекта, имеющего злокачественную опухоль (например, любую из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим определение того, что лечение ингибитором Trk в качестве монотерапии с меньшей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3) (например, по сравнению с субъектом, имеющим клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, не имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3)).

Некоторые способы дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) прогнозируемой эффективности лечения ингибитором Trk в качестве монотерапии, у субъекта, имеющего злокачественную опухоль. Некоторые примеры этих способов дополнительно включают выбор лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, для субъекта. Некоторые примеры дополнительно включают подвергание субъекта выбранному лечению (например, с использованием любого из способов лечения, не включающего

ингибитор Trk в качестве монотерапии, любого из способов введения, любой из доз и/или любой из частоты введения, описанных в настоящем описании).

В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, включает одно или несколько из: хирургии (например, открытого хирургического вмешательства или минимально инвазивного хирургического вмешательства), радиотерапии (например, наружной дистанционной лучевой терапии или внутренней радиотерапии), химиотерапии (например, алкилирующего средства, антиметаболитов, средств, нарушающих функционирование микротрубочек, ингибиторов топоизомеразы и цитотоксических антибиотиков), иммунотерапии (например, адоптивного переноса клеток, цитокинов, вакцинации против злокачественных опухолей и бациллы Кальмета-Герена), гормонотерапии (например, лекарственного средства, блокирующего эстроген, лекарственного средства, уменьшающего уровень эстрогена, подобного прогестерону лекарственного средства или антиандрогенного лекарственного средства), низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител (например, любого из иллюстративных рекомбинантных антител, описанных в настоящем описании, например, антител против NGF) и трансплантации стволовых клеток. В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее (i) одно или несколько из хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантации стволовых клеток, и (ii) один или несколько ингибиторов Trk (например, любой из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее два или более ингибитора Trk (например, любые из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). Дополнительные примеры способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, и доз и способов для его проведения, описаны в настоящем описании или известны в данной области.

В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, проводят самостоятельно. В других примерах, медицинский работник подвергает субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии. В некоторых примерах, субъект является госпитализированным. В других примерах, субъекта подвергают лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии, на амбулаторной основе.

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающих: определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3); и определение того, что лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, с большей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к

экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования эффективности лечения, включающего одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, у субъекта, имеющего злокачественную опухоль, включающим: определение того, что лечение, включающее одно или несколько соединений из таблицы 5, или их фармацевтически приемлемые соли, с большей вероятностью будет являться эффективным у субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, имеющую по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK, приводящую к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот (например, мутацию в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3).

В некоторых из вариантов осуществления, представленных в настоящем описании, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, включает (i) по меньшей мере одну (например, одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящей к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замены из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, один или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A). В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одна точечная мутация в гене NTRK, приводящая к экспрессии белка Trk, содержащего мутацию в одном или нескольких положений аминокислот, выбрана из мутаций в одном или нескольких из положений аминокислот, показанных в таблицах 1, 2 или 3.

Способы прогнозирования для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk

злокачественной опухоли

Настоящее изобретение относится также к способам определения для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли (например, любой из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим определение того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S) и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A), и идентификацию субъекта, имеющего клетку, имеющую (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/

или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящей к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A), как имеющего увеличенную вероятность развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли (например, по сравнению с субъектом, не имеющим (i) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, и Y676S), или (ii) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), или (iii) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A)).

Настоящее изобретение относится также к способам определения для субъекта риска развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли (например, любой из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), включающим идентификацию субъекта, имеющего клетку, имеющую (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию(мутаций) в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь,

девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A), как имеющего увеличенную вероятность развития устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли (например, по сравнению с субъектом, имеющим клетку, не имеющую (i) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), или (ii) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), или (iii) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A)).

Некоторые способы дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) риска развития у субъекта устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли. Устойчивая к ингибитору Trk злокачественная опухоль может представлять собой любую из иллюстративных злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании. Некоторые способы дополнительно включают периодическое тестирование присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта.

В некоторых примерах, субъекта идентифицируют как подвергавшегося воздействию значительного уровня канцерогена(канцерогенов) (например, табачного дыма, излучения UVB и гамма-излучения). В некоторых примерах, у субъекта, как подозревают, имеющего злокачественную опухоль, присутствуют один или несколько симптомов злокачественной опухоли (например, любой из симптомов злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), и/или субъект имеет злокачественную опухоль в семейном анамнезе.

В некоторых примерах, стадия определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) мутаций (например, любую из мутаций в TrkA, описанных в настоящем описании), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать,

тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) мутаций (например, любую из мутаций в TrkB, описанных в настоящем описании), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) мутаций (например, любую из мутаций в TrkC, описанных в настоящем описании), включает проведение анализа для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3 в клетке злокачественной опухоли в образце (например, в образце биоптата) от субъекта. Любой из анализов, описанных в настоящем описании, можно использовать для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. Кроме того, любой из наборов, представленных в настоящем описании, можно использовать в анализе для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. В некоторых примерах, анализ включает секвенирование фрагмента гена NTRK1, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента гена NTRK2, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента гена NTRK3, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию.

Способы определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта

Настоящее изобретение относится также к способам определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли (например, любой из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) у субъекта, включающим определение того, имеет ли клетка в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одину (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящей к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), и/

или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A), и определение того, что субъект, имеющий клетку, имеющую (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A), имеет устойчивую к ингибитору Trk злокачественную опухоль.

Настоящее изобретение относится также к способам определения присутствия устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли (например, любой из злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании) у субъекта, включающим определение того, что субъект, имеющий клетку, имеющую (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре,

пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A), имеет устойчивую к ингибитору Trk злокачественную опухоль (например, по сравнению с субъектом, имеющим клетку, не имеющую (i) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), или (ii) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), или (iii) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A)).

Некоторые варианты осуществления дополнительно включают подтверждение диагноза устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта. Подтверждение диагноза устойчивой к ингибитору Trk злокачественной опухоли у субъекта может включать, например, проведение дополнительных лабораторных исследований (например, анализов мочи или крови, например, полного анализа крови), анализов визуализации (например, компьютерной томографии (CT), остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии (MRI), сканирования с использованием позитронной эмиссионной томографии (PET), ультразвукового и рентгеновского исследования), и/или физического обследования, например, до и после проведения лечения с использованием ингибитора Trk в качестве монотерапии.

Некоторые способы дополнительно включают регистрацию в медицинской карте субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что субъект имеет устойчивую

к ингибитору Trk злокачественную опухоль. Злокачественная опухоль может представлять собой любую из иллюстративных злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании.

Некоторые примеры дополнительно включают проведение лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии (например, любого из способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, описанны в настоящем описании). В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, включает одно или несколько из: хирургии (например, открытого хирургического вмешательства или минимально инвазивного хирургического вмешательства), радиотерапии (например, наружной дистанционной лучевой терапии или внутренней радиотерапии), химиотерапии (например, алкилирующего средства, антиметаболитов, средств, нарушающих функционирование микротрубочек, ингибиторов топоизомеразы и цитотоксических антибиотиков), иммунотерапии (например, адоптивного переноса клеток, цитокинов, вакцинации против злокачественных опухолей и бациллы Кальмета-Герена), гормонотерапии (например, лекарственного средства, блокирующего эстроген, лекарственного средства, уменьшающего уровень эстрогена, подобного прогестерону лекарственного средства или антиандрогенного лекарственного средства), низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител (например, любого из иллюстративных рекомбинантных антител, описанных в настоящем описании, например, антител против NGF) и трансплантации стволовых клеток. В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее (i) одно или несколько из хирургии, радиотерапии, химиотерапии, иммунотерапии, гормонотерапии, низкомолекулярных лекарственных средств, нацеленных на другие киназы в пути передачи сигналов Trk, рекомбинантных антител и трансплантации стволовых клеток, и (ii) один или несколько ингибиторов Trk (например, любой из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, может представлять собой, например, лечение, включающее два или более ингибитора Trk (например, любые из ингибиторов Trk, описанных в настоящем описании). Дополнительные примеры способов лечения, не включающего ингибитор Trk в качестве монотерапии, и доз и способов для его проведения, описаны в настоящем описании или известны в данной области.

В некоторых примерах, лечение, не включающее ингибитор Trk в качестве монотерапии, проводят самостоятельно. В других примерах, медицинский работник подвергает субъекта лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии. В некоторых примерах, субъект является госпитализированным. В других примерах, субъекта подвергают лечению, не включающему ингибитор Trk в качестве монотерапии, на амбулаторной основе.

В некоторых примерах, субъекта идентифицируют как подвергавшегося воздействию значительного уровня канцерогена(канцерогенов) (например, табачного дыма, излучения UVB и гамма-излучения). В некоторых примерах, у субъекта, как подозревают, имеющего злокачественную опухоль, присутствуют один или несколько симптомов злокачественной опухоли (например, любой из симптомов злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании), и/или субъект имеет злокачественную опухоль в семейном анамнезе.

В некоторых примерах, стадия определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну (например, две,

три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) мутаций (например, любую из мутаций в TrkA, описанных в настоящем описании) и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) мутаций (например, любую из мутаций в TrkB, описанных в настоящем описании), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть или семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть или семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) мутаций (например, любую из мутаций в TrkC, описанных в настоящем описании), включает проведение анализа для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3 в клетке злокачественной опухоли в образце (например, в образце биоптата) от субъекта. Любой из анализов, описанных в настоящем описании, можно использовать для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. Кроме того, любой из наборов, представленных в настоящем описании, можно использовать в анализе для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. В некоторых примерах, анализ включает секвенирование фрагмента гена NTRK1, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента гена NTRK2, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента гена NTRK3, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию.

Способы выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для участия в клиническом исследовании

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для участия в клиническом исследовании, включающем проведение лечения злокачественной опухоли, включающим (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S) и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать,

тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V, и G696A); и (b) выбор субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, имеющую (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C, и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S, и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A), для участия в клиническом исследовании, включающем проведение лечения злокачественной опухоли.

Настоящее изобретение относится также к способам выбора субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для участия в клиническом исследовании, включающем введение ингибитора Trk, включающим (a) определение того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, (i) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать,

двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), и/или (ii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящей к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), и/или (iii) по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A); и (b) выбор субъекта, имеющего клетку злокачественной опухоли, не имеющую (i) точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии белка TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 (например, одну или несколько замен из G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S), или (ii) точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии белка TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положениях аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S), или (iii) точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии белка TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или пятнадцати) положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705 (например, одну или несколько замен из G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A), для участия в клиническом исследовании, включающем введение ингибитора Trk.

Злокачественная опухоль может представлять собой любую из иллюстративных злокачественных опухолей, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах

осуществления, субъекта ранее идентифицировали или диагностировали как имеющего злокачественную опухоль. В некоторых примерах, субъекта ранее подвергали лечению злокачественной опухоли, и лечение злокачественной опухоли не было успешным (например, присутствовала высокая токсичность для субъекта или отсутствовал положительный ответ на проводимое ранее лечение злокачественной опухоли).

В некоторых примерах, стадия определения того, имеет ли клетка злокачественной опухоли в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций, описанных в настоящем описании) в гене NTRK1, приводящую к экспрессии TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот и/или по меньшей мере одну точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций, описанных в настоящем описании) в гене NTRK2, приводящую к экспрессии TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, и/или по меньшей мере одну точечную мутацию (например, любую из точечных мутаций, описанных в настоящем описании) в гене NTRK3, приводящую к экспрессии TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, включает проведение анализа для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3 в клетке злокачественной опухоли в образце (например, образце биоптата) от субъекта. Любой из анализов, описанных в настоящем описании, можно использовать для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. Кроме того, любой из наборов, представленных в настоящем описании, можно использовать в анализе для определения присутствия по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK1 и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK2, и/или по меньшей мере одной точечной мутации в гене NTRK3. В некоторых примерах, анализ включает секвенирование фрагмента NTRK1, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента NTRK2, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию, и/или фрагмента NTRK3, содержащего по меньшей мере одну точечную мутацию.

Наборы

Настоящее изобретение относится также к наборам, содержащим один или несколько (например, два, три, четыре, пять, шесть или семь) зондов, специфически гибридизующихся с фрагментом гена NTRK1, содержащим одну из точечных мутаций, описанных в настоящем описании (например, любую точечную мутацию, приводящую к аминокислотной замене в положении аминокислоты 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676 в TrkA); и/или один или несколько (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) зондов, специфически гибридизующихся с фрагментом гена NTRK2, содержащим одну из точечных мутаций, описанных в настоящем описании (например, любую точечную мутацию, приводящую к аминокислотной замене в положении аминокислоты 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693, 702, или 713; и/или один или несколько (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать) зондов, специфически гибридизующихся с фрагментом гена NTRK3, содержащим одну из точечных мутаций, описанных в настоящем описании (например, любую точечную мутацию, приводящую к аминокислотной замене в положении аминокислоты 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696, 705 или 730 в

TrkC). Например, наборы, представленные в настоящем описании, могут включать один или несколько зондов, специфически гибридизующихся с фрагментом гена NTRK1, кодирующим мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, D596V, F600L, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667S, G667C и Y676S в белке TrkA); и/или один или несколько зондов, специфически гибридизующихся с фрагментом гена NTRK2, кодирующим мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, R630K, C682Y, C682F, L683V, G693S и G713S; и/или один или несколько зондов, специфически гибридизующихся с фрагментом гена NTRK3, кодирующим мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, F617L, G623R, D624V, C685Y, C685F, L686V и G696A.

Каждый из одного или нескольких зондов может иметь длину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько зондов содержат поддающуюся детекции метку (например, флуорофор, гаситель, радиоактивный изотоп или металл). В некоторых вариантах осуществления, один или нескольких зондов могут являться ковалентно присоединенными к субстрату (например, пленке, планшету или бусине).

Изобретение далее описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанный в формуле изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Идентификация придающих устойчивость к ингибитору Trk точечных мутаций

Проводили генетический скрининг для определения того, возникают ли придающие устойчивость мутации у субъектов с злокачественными опухолями, имеющих $NTRK^+$ опухоли, подвергнутых лечению с использованием ингибиторов Trk. При генетическом скрининге кДНК, несущие онкоген MPRIP-NTRK1, вводили в клетки Ba/F3. Клетки Ba/F3 обрабатывали мутагеном, 100 мкг/мл N-этил-N-нитрозомочевины (ENU; Sigma Aldrich, St. Louis, MO), в течение ночи. Обработанные ENU клетки Ba/F3 рассевали в 96-луночные планшеты в среде, дополненной различными концентрациями сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (25 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 250 нМ, 500 нМ или 1 мкМ). В лунках наблюдали изменение окраски среды и рост клеток. Содержимое лунок с разрастанием размножали в 12-луночных планшетах в среде, дополненной сульфатом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида в такой же концентрации, как в исходном 96-луночном планшете. При конфлюэнтности, клетки собирали и выделяли геномную ДНК. Область киназы NTRK1 амплифицировали, и продукты ПЦР очищали и секвенировали. Плазмиды, кодирующие мутации MPRIP-NTRK1, получали с использованием сайт-направленного мутагенеза QuickChange в соответствии с инструкциями производителя, с использованием последовательности, кодирующей слитый белок MPRIP-NTRK1, в качестве матрицы. Каждую мутацию подтверждали посредством секвенирования ДНК. Клетки Ba/F3 и клетки NIH353, экспрессирующие мутанты MPRIP-NTRK1, получали посредством инфекции исходных клеток Ba/F3 и NIH353 лентивирусом, кодирующим мутантные слитые белки MPRIP-NTRK1, с последующим отбором с использованием пуромицина. Блок-схема, показывающая стадии экспериментальных способов, показана на фигуре 1.

Идентифицированные придающие устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-

дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида точечные мутации приводили к следующим аминокислотным заменам в TrkA: V573M, F589L, F600L, G667S и Y676S. Локализация трех замен в TrkA, возникающих в результате придающих устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида точечных мутаций, картирована на кристаллической структуре TrkA: V573, F589 и G667 (Фигура 2) и схеме доменной структуры TrkA (Фигура 3). Клетки злокачественных опухолей, имеющие точечную мутацию MPRIP-NTRK1, имеют увеличенную устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (Фигура 4).

Эти эксперименты показывают, что присутствие одной или нескольких из замен V573M, F589L, F600L, G667S и Y676S в TrkA (или одной или нескольких из соответствующих точечных мутаций в гене NTRK1) в клетке злокачественной опухоли можно использовать для прогнозирования устойчивости клетки злокачественной опухоли к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида и другим ингибиторам Trk, и показывают, что клетка злокачественной опухоли не является чувствительной к лечению с использованием сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида и других ингибиторов Trk.

Пример 2. Идентификация придающих устойчивость к ингибитору Trk точечных мутаций

Подвергнутые воздействию N-этил-N-нитрозомочевины (ENU)-клетки Ba/F3-MPRIP-NTRK1 и Ba/F3-TRIM24-NTRK2 использовали для получения мутаций, позволяющих рост клеток Ba/F3 в отсутствие IL-3 несмотря на присутствие 100, 250, или 500 нМ сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида. Мутации, идентифицированные посредством секвенирования геномной ДНК в первоначальном скрининге, подтверждали посредством клонирования несущих мутации кДНК обратно в клетки Ba/F3 для оценки их чувствительности к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамиду с использованием как анализов пролиферации, так и анализов фосфорилирования TRK посредством иммуноблоттинга. Моделирование мутаций проводили посредством картирования аминокислотных замен на кристаллической структуре связанного с лекарственным средством киназного домена TRK.

Идентифицированы мутации в 6 положениях аминокислот в белке TRKA и в 3 положениях аминокислот в белке TRKB, индуцирующие устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида. В киназном домене TRKA идентифицированы придающие устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида мутации V573M и F589L/C, G595S, F600L, F646V и G667S. В киназном домене TRKB идентифицированы придающие устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида мутации Q596E/P, F617L/C/I и G623S. Эти TRK мутации уменьшают ингибирование мишени сульфатом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида, как измерено

посредством фосфорилирования тирозина TRK и полученной в результате передачи сигналов посредством MAPK или других критических путей.

Пример 3. Идентификация мутаций в киназном домене TRKA и TRKB, индуцирующих устойчивость к ингибитору пан-TRK

Осуществляли способы мутагенеза и генетического скрининга для идентификации мутаций-кандидатов в TRKA и TRKB, опосредующих устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида. Блок-схема, показывающая стадии экспериментальных способов, показана на фигуре 5.

Клетки Ba/F3, стабильно экспрессирующие *MPRIP-NTRK1* или *TRIM24-NTRK2*, обрабатывали в течение ночи 100 мг/мл N-этил-N-нитрозомочевины (ENU), осаждали, ресуспендировали в свежей среде и распределяли в 96-луночные планшеты в 200 мкл среды, дополненной сульфатом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (100, 250 и 500 нМ). В лунках наблюдали изменение окраски среды и рост клеток. Содержимое лунок с разрастанием размножали в 12-луночных планшетах в среде, дополненной сульфатом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида в такой же концентрации, как в исходном 96-луночном планшете. При конфлюэнтности, клетки собирали и выделяли геномную ДНК. Область киназы *NTRK1* и *NTRK2* амплифицировали посредством ПЦР и секвенировали. Плазмиды, кодирующие мутации *MPRIP-NTRK1* и *TRIM24-NTRK2*, получали с использованием сайт-направленного мутагенеза QuickChange и подтверждали посредством секвенирования ДНК. Клетки Ba/F3 и клетки NIH3T3, экспрессирующие мутанты *MPRIP-NTRK1*, получали посредством инфекции исходных клеток Ba/F3 и NIH3T3 лентивирусом, кодирующим мутантный *MPRIP-NTRK1*, с последующим отбором с использованием пуромицина.

Идентифицированные придающие устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида точечные мутации приводили к следующим аминокислотным заменам в RIP-TrkA: V573M, F589L, F589C, G595R, F600L, F646V, G667S и Y676S (Фигура 6A). Локализация выбранных замен в TrkA, возникающих в результате придающих устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида точечных мутаций, картирована на схеме доменной структуры TrkA (Фигура 6B) и кристаллической структуры TrkA (Фигура 6C). Клетки злокачественных опухолей, имеющие точечную мутацию MPRIP-NTRK1, приводящую к аминокислотным заменам V573M, F589L и G667S, имеют увеличенную устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (Фигура 7). TRKA и нижестоящая передача сигналов не ингибированы в клетках NIH3T3, экспрессирующих эти мутации в киназном домене TRKA: активация TRKA и ERK1/2 является чувствительной к ингибированию сульфатом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида в клетках NIH3T3, экспрессирующих слитый белок MPRIP-NTRK1$^{[WT]}$, в то время как клетки NIH3T3, экспрессирующие слитые белки MPRIP-NTRK1$^{[V573M]}$, MPRIP-NTRK1$^{[F589L]}$ или MPRIP-NTRK1$^{[G667S]}$, являются устойчивыми (Фигура 8).

Идентифицированные придающие устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-

1-карбоксамида точечные мутации приводили к следующим аминокислотным заменам в TRIM24-TrkB: Q596E, Q596P, V601G, F617C, F617I, F617l, G623S, R630K и G713S (Фигура 9A). Локализация выбранных замен в TrkB, возникающих в результате придающих устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида точечных мутаций, картирована на схеме доменной структуры TrkB (Фигура 9B) и кристаллической структуры TrkB (Фигура 9C). Клетки злокачественных опухолей, имеющие точечную мутацию TRIM24-NTRK2, приводящую к аминокислотным заменам V601G, G623S и R630K, имеют увеличенную устойчивость к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (Фигура 10). TRKB и нижестоящая передача сигналов не ингибированы в клетках NIH3T3, экспрессирующих эти мутации в киназном домене TRKB: активация TRKB и ERK1/2 является чувствительной к ингибированию сульфатом (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида в клетках NIH3T3, экспрессирующих слитый белок *TRIM24-NTRK2*$^{[WT]}$, в то время как клетки NIH3T3, экспрессирующие слитые белки *TRIM24-NTRK2*$^{[V601G]}$, *TRIM24-NTRK2*$^{[G623S]}$ или *TRIM24-NTRK2*$^{[R630K]}$, являются устойчивыми. (Фигура 11).

На фигуре 12 показана IC_{50} для конкретных идентифицированных клонов Ba/F3, устойчивых к сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида. Значения IC_{50} для показанных мутаций определяли по среднему из 3 экспериментов. Клоны расположены в порядке консервативных аминокислотных остатков между TRKA и TRKB.

Выравнивание киназных доменов из избранных онкогенов с известными придающими устойчивость мутациями показано на фигуре 13.

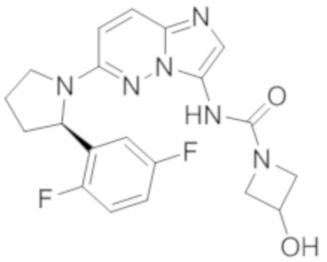
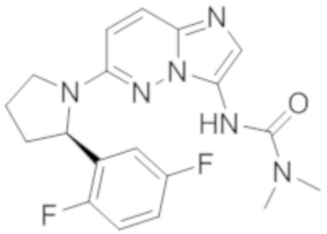
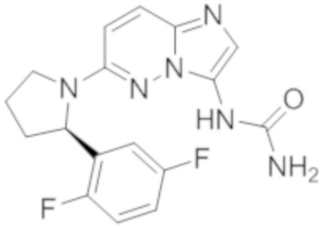
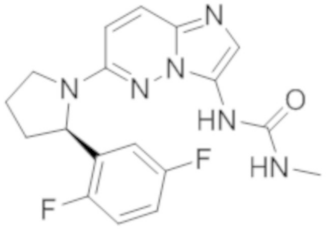
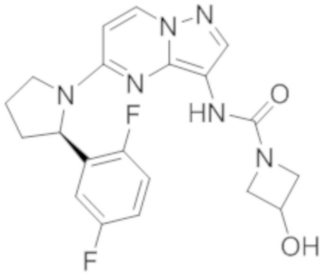
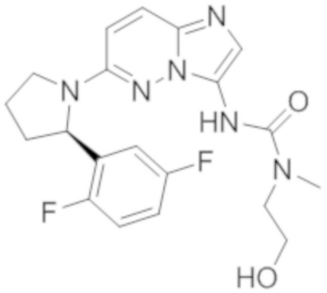
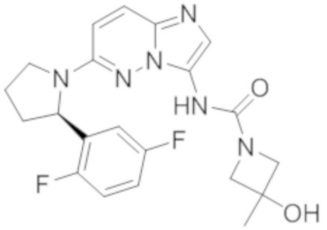
Новые мутации в киназном домене TRKA онкогена MPRIP-NTRK1 и в киназном домене TRKB TRIM24-NTRK2 идентифицированы с использованием комбинированного мутагенеза/генетического скрининга. Все идентифицированные мутации придают устойчивость к ингибитору пан-TRK сульфату (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамиду, как оценено посредством анализов пролиферации клеток и измерения передачи сигналов в клетках. Большинство мутаций кластеризуются позади связывающего ATP/лекарственное средство кармана, возможно, функционируя посредством изменения топологии этого кармана, таким образом, ингибирования связывания сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-A]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида. Оценка в ДНК опухолей или в циркулирующей свободной ДНК при прогрессировании заболевания этих и других придающих устойчивость мутаций позволяет использование структурно отличных ингибиторов TRK для преодоления устойчивости к лекарственному средству.

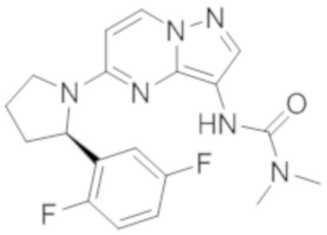
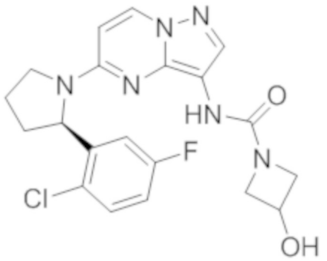
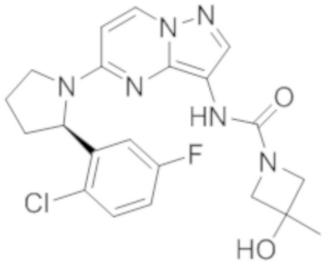
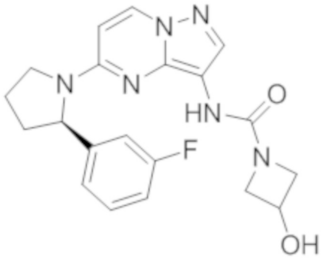
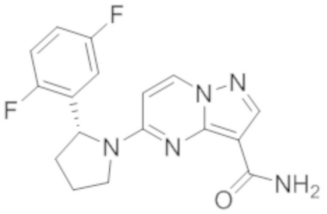
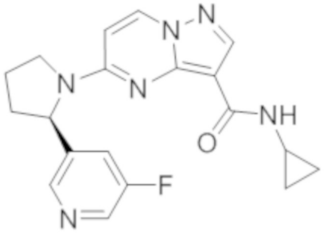
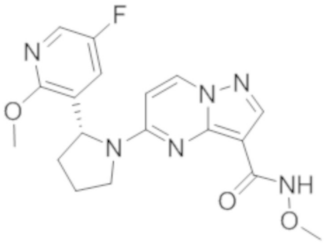
Пример 4. Анализ фермента Trk

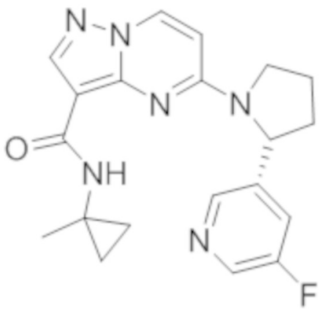
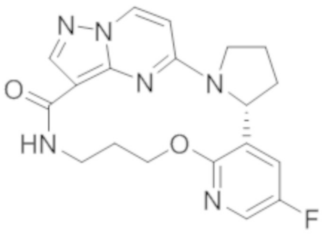
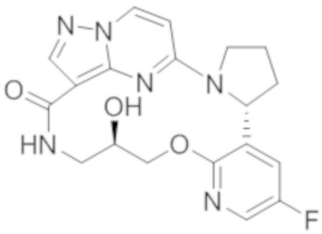
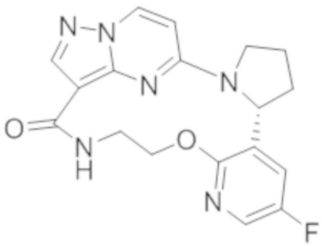
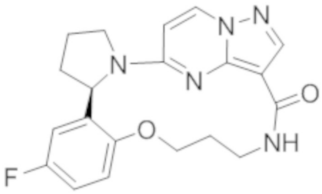
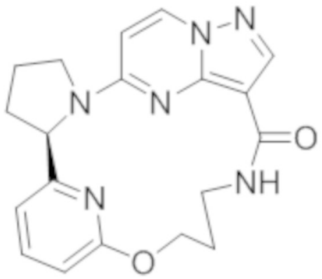
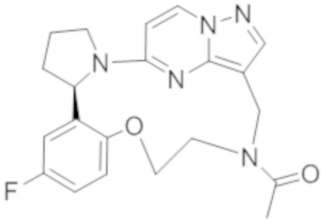
Активность Trk для различных соединений, проиллюстрированных в таблице 6, определяли посредством мониторирования включения [^{33}P]PO_4 из [γ-^{33}P]ATP в поли-EAY (Sigma-Aldrich, P3899).

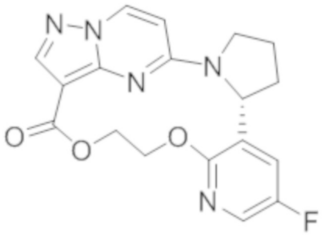
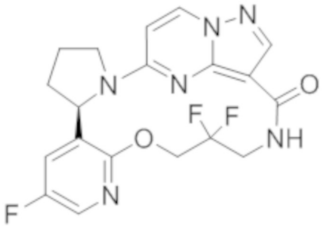
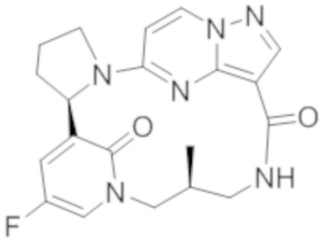
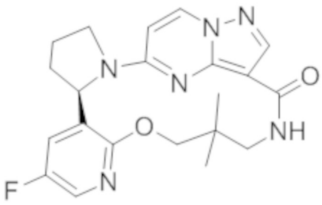
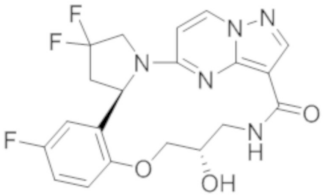
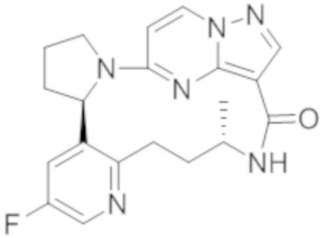
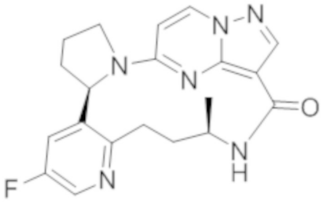
Таблица 6. Соединения, тестированные в анализе фермента Trk

No.соединения	Структура соединения	Наименование соединения

1		(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
2		(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевина
3		(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)мочевина
4		(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевина
5		(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
6		(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевина
7		(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамид

8		(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевина
9		(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
10		(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамид
11		(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамид
12		(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид
13		(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид
14		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

15		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид
16		(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
17		(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
18		(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло [18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-он
19		(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
20		(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-он
21		1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16-ил] этан-1-он

22		(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он
23		(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
24		(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло [15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-дион
25		(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-он
26		(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапента-цикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-он
27		(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он
28		(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он

Анализы проводили в 96-луночных полипропиленовых планшетах для микротитрования с v-образным дном (Corning, Costar® 3363) в общем объеме 50 мкл. Реакционные смеси, как правило, содержали 25 мМ Na^+MOPS, pH 7,4, 5 мМ $MgCl_2$, 0,005% Тритон X-100, 2% DMSO, 1 мМ DTT, 5 мкМ [^{33}P]ATP (50 мкКи/мл (1,85 МБк/мл)), 100 мкг/мл поли-EAY, фермент Trk (Trk A, B или C, дикого типа или мутантный,

в соответствующем диапазоне концентраций 0,1-10 нМ, в зависимости от соединения) и соединение, с изменением на протяжении 10-точечных серий разведения в три раза в диапазоне от 2000 до 0,1 нМ. Инкубации проводили при 22°C в течение 60 минут и останавливали посредством добавления 100 мкл аликвот 25% трихлоруксусной кислоты. Затем меченный радиоактивной меткой продукт связывали на планшетах с фильтрами из стекловолокна (PerkinElmer, Unifilter®-96, GF/B®) и промывали с использованием 5% фосфорной кислоты для удаления не связавшейся радиоактивной метки с использованием Tomtec MACH III Harvester 96®. После добавления 35 мкл/лунку жидкого сцинтилляционного коктейля Bio-Safe II™ (Research Products International), проводили подсчет планшетов в TopCount NXT (PerkinElmer) с использованием времени счета 30 с/лунку. Активность при каждой концентрации соединения выражали как процент от контроля (POC) и наносили на график в зависимости от концентрации соединения. IC_{50} определяли с использованием 4-параметрической логистической модели соответствия графикам зависимости ответа от дозы, где IC_{50} определяли как концентрацию соединения, где кривая с наилучшим соответствием пересекает 50 POC. Значения IC_{50} для соединений, тестированных в этом анализе, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Значения IC_{50} соединений, тестированных в анализе из примера 4.

Номер соединения	IC_{50} (нМ)										
	TrkA WT	TrkA V573M	TrkA F589L	TrkA G595R	TrkA G667C	TrkA G667S	TrkB WT	TrkB G623R	TrkC WT	TrkC G623R	TrkC F617L
1	1,0	94,9	124,0	24,8	91,3	30,1	5,7	59,7	<2,5	29,3	58,0
2	0,8	76,4	61,5	19,4	46,3	21,3	4,5	34,1	<2,5	23,1	37,6
3	2,8	627,6	577,5	61,0	295,7	91,1	11,9	90,0	4,5	55,7	273,0
3	2,5	547,4	384,8	57,0	298,1	108,5	10,6	132,3	3,1	70,8	177,0
5	1,1	151,6	231,6	84,6	141,2	38,5	5,9	131,9	<2,5	95,0	153,7
6	0,8	74,9	78,5	25,3	55,1	23,3	5,0	27,5	<2,5	24,1	49,7
7	<0,5	67,1	83,1	30,5	52,5	26,4	7,0	47,9	<2,5	22,7	42,5
8	0,9	129,3	153,5	49,6	84,2	19,7	5,0	64,6	<2,5	54,9	67,1
9	0,8	106,4	90,7	91,9	76,5	21,6	4,6	104,3	<2,5	92,6	66,5
10	0,9	104,8	102,6	107,3	89,2	27,0	6,5	149,8	<2,5	100,5	80,1
11	6,9	1198,9	1084,1	560,6	830,4	274,6	19,0	671,4	4,4	445,7	476,2
12	<0,5	14,9	21,0	1,0	15,6	3,6	3,3	1,3	<2,5	1,6	9,9
13	<0,5	20,9	37,2	3,3	32,4	4,1	3,5	2,7	<2,5	3,1	8,7
14	<0,5	12,1	14,8	1,5	9,0	2,8	4,4	1,5	<2,5	2,7	12,4
15	<0,5	6,3	7,3	1,6	8,1	1,4	<2,5	1,6	<2,5	1,7	<5,0
16	<0,5	<5,0	<1,0	0,9	1,1	0,4	2,9	0,9	<2,5	1,3	<5,0
17	<0,5	<5,0	2,1	1,5	2,6	0,7	3,6	1,1	<2,5	1,8	<5,0
18	<0,5	<5,0	3,9	1,3	2,6	0,6	4,1	1,0	<2,5	1,4	5,5
19	0,5	<5,0	1,1	1,2	0,9	0,3	4,4	1,0	<2,5	1,8	5,1
20	<0,5	36,5	48,3	2,7	13,3	3,2	3,1	3,1	<2,5	3,1	18,3
21	0,6	29,1	66,3	7,3	22,2	8,4	5,6	12,4	<2,5	7,8	48,5
22	0,5	<5,0	8,4	1,5	5,7	0,9	2,9	1,3	<2,5	1,5	5,4
23	0,7	<5,0	<1,0	1,6	0,8	0,3	6,1	1,1	2,7	2,1	5,8
24	0,5	38,3	86,8	3,3	22,3	4,7	4,7	4,2	<2,5	4,5	61,9
25	1,0	<5,0	1,1	3,0	1,0	0,5	8,7	2,3	4,0	4,7	8,1
26	0,6	<5,0	3,9	2,1	1,0	0,5	3,3	1,8	<2,5	2,6	9,6
27	<0,5	9,3	21,0	1,5	5,6	2,1	3,4	1,7	<2,5	2,2	9,5
28	0,5	<5,0	3,3	2,0	9,8	2,3	3,2	1,9	<2,5	2,8	<5,0

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Следует понимать, что в то время как изобретение описано в сочетании с его подробным описанием, предшествующее описание предназначено для иллюстрации,

а не ограничения объема изобретения, который определяется посредством объема прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Loxo Oncology, Inc. & The Regents of the University of Colorado, A Body Corporate

<120> ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ В УСТОЙЧИВЫХ К ИНГИБИТОРУ TRK ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

<130> 40449-0069WO1

<150> 62/246,580

<151> 2015-10-26

<150> 62/287,778

<151> 2016-01-27

<150> 62/323,586

<151> 2016-04-15

<160> 9

<170> PatentIn версии 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
                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
        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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
Ala Gln Ala Pro Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly
785 790 795
<210> 2
<211> 2663
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 2
tgcagctggg agcgcacaga cggctgcccc gcctgagcga ggcgggcgcc gccgcgatgc 60
tgcgaggcgg acggcgcggg cagcttggct ggcacagctg ggctgcgggg ccgggcagcc 120
tgctggcttg gctgatactg gcatctgcgg gcgccgcacc ctgccccgat gcctgctgcc 180
cccacggctc ctcgggactg cgatgcaccc gggatggggc cctggatagc ctccaccacc 240
tgcccggcgc agagaacctg actgagctct acatcgagaa ccagcagcat ctgcagcatc 300
tggagctccg tgatctgagg ggcctggggg agctgagaaa cctcaccatc gtgaagagtg 360
gtctccgttt cgtggcgcca gatgccttcc atttcactcc tcggctcagt cgcctgaatc 420
tctccttcaa cgctctggag tctctctcct ggaaaactgt gcagggcctc tccttacagg 480
aactggtcct gtcggggaac cctctgcact gttcttgtgc cctgcgctgg ctacagcgct 540
gggaggagga gggactgggc ggagtgcctg aacagaagct gcagtgtcat gggcaagggc 600
ccctggccca catgcccaat gccagctgtg gtgtgcccac gctgaaggtc caggtgccca 660
atgcctcggt ggatgtgggg gacgacgtgc tgctgcggtg ccaggtggag gggcggggcc 720
tggagcaggc cggctggatc ctcacagagc tggagcagtc agccacggtg atgaaatctg 780
ggggtctgcc atccctgggg ctgaccctgg ccaatgtcac cagtgacctc aacaggaaga 840
acgtgacgtg ctgggcagag aacgatgtgg gccgggcaga ggtctctgtt caggtcaacg 900
tctccttccc ggccagtgtg cagctgcaca cggcggtgga gatgcaccac tggtgcatcc 960
ccttctctgt ggatgggcag ccggcaccgt ctctgcgctg gctcttcaat ggctccgtgc 1020

tcaatgagac cagcttcatc ttcactgagt tcctggagcc ggcagccaat gagaccgtgc 1080
ggcacgggtg tctgcgcctc aaccagccca cccacgtcaa caacggcaac tacacgctgc 1140
tggctgccaa ccccttcggc caggcctccg cctccatcat ggctgccttc atggacaacc 1200
ctttcgagtt caaccccgag gaccccatcc ctgtctcctt ctcgccggtg gacactaaca 1260
gcacatctgg agacccggtg gagaagaagg acgaaacacc ttttggggtc tcggtggctg 1320
tgggcctggc cgtctttgcc tgcctcttcc tttctacgct gctccttgtg ctcaacaaat 1380
gtggacggag aaacaagttt gggatcaacc gcccggctgt gctggctcca gaggatgggc 1440
tggccatgtc cctgcatttc atgacattgg gtggcagctc cctgtccccc accgagggca 1500
aaggctctgg gctccaaggc cacatcatcg agaacccaca atacttcagt gatgcctgtg 1560
ttcaccacat caagcgccgg gacatcgtgc tcaagtggga gctgggggag ggcgcctttg 1620
ggaaggtctt ccttgctgag tgccacaacc tcctgcctga gcaggacaag atgctggtgg 1680
ctgtcaaggc actgaaggag gcgtccgaga gtgctcggca ggacttccag cgtgaggctg 1740
agctgctcac catgctgcag caccagcaca tcgtgcgctt cttcggcgtc tgcaccgagg 1800
gccgcccccct gctcatggtc tttgagtata tgcggcacgg ggacctcaac cgcttcctcc 1860
gatcccatgg acctgatgcc aagctgctgg ctggtgggga ggatgtggct ccaggccccc 1920
tgggtctggg gcagctgctg gccgtggcta gccaggtcgc tgcggggatg gtgtacctgg 1980
cgggtctgca ttttgtgcac cgggacctgg ccacacgcaa ctgtctagtg ggccagggac 2040
tggtggtcaa gattggtgat tttggcatga gcagggatat ctacagcacc gactattacc 2100
gtgtgggagg ccgcaccatg ctgcccattc gctggatgcc gcccgagagc atcctgtacc 2160
gtaagttcac caccgagagc gacgtgtgga gcttcggcgt ggtgctctgg gagatcttca 2220
cctacggcaa gcagccctgg taccagctct ccaacacgga ggcaatcgac tgcatcacgc 2280
agggacgtga gttggagcgg ccacgtgcct gcccaccaga ggtctacgcc atcatgcggg 2340
gctgctggca gcgggagccc cagcaacgcc acagcatcaa ggatgtgcac gcccggctgc 2400
aagccctggc ccaggcacct cctgtctacc tggatgtcct gggctagggg gccggcccag 2460
gggctgggag tggttagccg gaatactggg gcctgccctc agcatccccc atagctccca 2520
gcagccccag ggtgatctca aagtatctaa ttcaccctca gcatgtggga agggacaggt 2580
gggggctggg agtagaggat gttcctgctt ctctaggcaa ggtcccgtca tagcaattat 2640
atttattatc ccttgaaaaa aaa 2663

<210> 3
<211> 760
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3

Met Lys Glu Ala Ala Leu Ile Cys Leu Ala Pro Ser Val Pro Pro Ile
1 5 10 15
Leu Thr Val Lys Ser Trp Asp Thr Met Gln Leu Arg Ala Ala Arg Ser
20 25 30
Arg Cys Thr Asn Leu Leu Ala Ala Ser Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His
35 40 45
Leu Gln His Leu Glu Leu Arg Asp Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg
50 55 60
Asn Leu Thr Ile Val Lys Ser Gly Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala
65 70 75 80
Phe His Phe Thr Pro Arg Leu Ser Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala
85 90 95
Leu Glu Ser Leu Ser Trp Lys Thr Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu
100 105 110
Leu Val Leu Ser Gly Asn Pro Leu His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp

115 120 125
Leu Gln Arg Trp Glu Glu Glu Gly Leu Gly Gly Val Pro Glu Gln Lys
130 135 140
Leu Gln Cys His Gly Gln Gly Pro Leu Ala His Met Pro Asn Ala Ser
145 150 155 160
Cys Gly Val Pro Thr Leu Lys Val Gln Val Pro Asn Ala Ser Val Asp
165 170 175
Val Gly Asp Asp Val Leu Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Arg Gly Leu
180 185 190
Glu Gln Ala Gly Trp Ile Leu Thr Glu Leu Glu Gln Ser Ala Thr Val
195 200 205
Met Lys Ser Gly Gly Leu Pro Ser Leu Gly Leu Thr Leu Ala Asn Val
210 215 220
Thr Ser Asp Leu Asn Arg Lys Asn Val Thr Cys Trp Ala Glu Asn Asp
225 230 235 240
Val Gly Arg Ala Glu Val Ser Val Gln Val Asn Val Ser Phe Pro Ala
245 250 255
Ser Val Gln Leu His Thr Ala Val Glu Met His His Trp Cys Ile Pro
260 265 270
Phe Ser Val Asp Gly Gln Pro Ala Pro Ser Leu Arg Trp Leu Phe Asn
275 280 285
Gly Ser Val Leu Asn Glu Thr Ser Phe Ile Phe Thr Glu Phe Leu Glu
290 295 300
Pro Ala Ala Asn Glu Thr Val Arg His Gly Cys Leu Arg Leu Asn Gln
305 310 315 320
Pro Thr His Val Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Leu Ala Ala Asn Pro
325 330 335
Phe Gly Gln Ala Ser Ala Ser Ile Met Ala Ala Phe Met Asp Asn Pro
340 345 350
Phe Glu Phe Asn Pro Glu Asp Pro Ile Pro Asp Thr Asn Ser Thr Ser
355 360 365
Gly Asp Pro Val Glu Lys Lys Asp Glu Thr Pro Phe Gly Val Ser Val
370 375 380
Ala Val Gly Leu Ala Val Phe Ala Cys Leu Phe Leu Ser Thr Leu Leu
385 390 395 400
Leu Val Leu Asn Lys Cys Gly Arg Arg Asn Lys Phe Gly Ile Asn Arg
405 410 415
Pro Ala Val Leu Ala Pro Glu Asp Gly Leu Ala Met Ser Leu His Phe
420 425 430
Met Thr Leu Gly Gly Ser Ser Leu Ser Pro Thr Glu Gly Lys Gly Ser
435 440 445
Gly Leu Gln Gly His Ile Ile Glu Asn Pro Gln Tyr Phe Ser Asp Ala
450 455 460
Cys Val His His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu Lys Trp Glu Leu
465 470 475 480
Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys His Asn Leu
485 490 495
Leu Pro Glu Gln Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Glu

500 505 510
Ala Ser Glu Ser Ala Arg Gln Asp Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu
515 520 525
Thr Met Leu Gln His Gln His Ile Val Arg Phe Phe Gly Val Cys Thr
530 535 540
Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val Phe Glu Tyr Met Arg His Gly Asp
545 550 555 560
Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His Gly Pro Asp Ala Lys Leu Leu Ala
565 570 575
Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly Pro Leu Gly Leu Gly Gln Leu Leu
580 585 590
Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala Gly Met Val Tyr Leu Ala Gly Leu
595 600 605
His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Gln
610 615 620
Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Ile Tyr
625 630 635 640
Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly Arg Thr Met Leu Pro Ile Arg
645 650 655
Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser
660 665 670
Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly
675 680 685
Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Thr Glu Ala Ile Asp Cys Ile
690 695 700
Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg Pro Arg Ala Cys Pro Pro Glu Val
705 710 715 720
Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg His
725 730 735
Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg Leu Gln Ala Leu Ala Gln Ala Pro
740 745 750
Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly
755 760
<210> 4
<211> 2581
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 4
gcaccctggt catctgcgga ctcagcctga gcttccagag ggcctaggag cagtaaggga 60
gtgagtgggc aactcggcgc atgaaggagg ccgccctcat ctgcctggca ccctctgtac 120
ccccgatctt gacggtgaag tcctgggaca ccatgcagtt gcgggctgct agatctcggt 180
gcacaaactt gttggcagca agctacatcg agaaccagca gcatctgcag catctggagc 240
tccgtgatct gaggggcctg ggggagctga gaaacctcac catcgtgaag agtggtctcc 300
gtttcgtggc gccagatgcc ttccatttca ctcctcggct cagtcgcctg aatctctcct 360
tcaacgctct ggagtctctc tcctggaaaa ctgtgcaggg cctctcctta caggaactgg 420
tcctgtcggg gaaccctctg cactgttctt gtgccctgcg ctggctacag cgctgggagg 480
aggagggact gggcggagtg cctgaacaga agctgcagtg tcatgggcaa gggcccctgg 540
cccacatgcc caatgccagc tgtggtgtgc ccacgctgaa ggtccaggtg cccaatgcct 600

cggtggatgt gggggacgac gtgctgctgc ggtgccaggt ggaggggcgg ggcctggagc 660
aggccggctg gatcctcaca gagctggagc agtcagccac ggtgatgaaa tctgggggtc 720
tgccatccct ggggctgacc ctggccaatg tcaccagtga cctcaacagg aagaacgtga 780
cgtgctgggc agagaacgat gtgggccggg cagaggtctc tgttcaggtc aacgtctcct 840
tcccggccag tgtgcagctg cacacggcgg tggagatgca ccactggtgc atccccttct 900
ctgtggatgg gcagccggca ccgtctctgc gctggctctt caatggctcc gtgctcaatg 960
agaccagctt catcttcact gagttcctgg agccggcagc caatgagacc gtgcggcacg 1020
ggtgtctgcg cctcaaccag cccacccacg tcaacaacgg caactacacg ctgctggctg 1080
ccaacccctt cggccaggcc tccgcctcca tcatggctgc cttcatggac aaccctttcg 1140
agttcaaccc cgaggacccc atccctgaca ctaacagcac atctggagac ccggtggaga 1200
agaaggacga aacacctttt ggggtctcgg tggctgtggg cctggccgtc tttgcctgcc 1260
tcttcctttc tacgctgctc cttgtgctca acaaatgtgg acggagaaac aagtttggga 1320
tcaaccgccc ggctgtgctg gctccagagg atgggctggc catgtccctg catttcatga 1380
cattgggtgg cagctccctg tcccccaccg agggcaaagg ctctgggctc caaggccaca 1440
tcatcgagaa cccacaatac ttcagtgatg cctgtgttca ccacatcaag cgccgggaca 1500
tcgtgctcaa gtgggagctg ggggagggcg cctttgggaa ggtcttcctt gctgagtgcc 1560
acaacctcct gcctgagcag gacaagatgc tggtggctgt caaggcactg aaggaggcgt 1620
ccgagagtgc tcggcaggac ttccagcgtg aggctgagct gctcaccatg ctgcagcacc 1680
agcacatcgt gcgcttcttc ggcgtctgca ccgagggccg ccccctgctc atggtctttg 1740
agtatatgcg gcacggggac ctcaaccgct tcctccgatc ccatggacct gatgccaagc 1800
tgctggctgg tggggaggat gtggctccag gccccctggg tctggggcag ctgctggccg 1860
tggctagcca ggtcgctgcg gggatggtgt acctggcggg tctgcatttt gtgcaccggg 1920
acctggccac acgcaactgt ctagtgggcc agggactggt ggtcaagatt ggtgattttg 1980
gcatgagcag ggatatctac agcaccgact attaccgtgt gggaggccgc accatgctgc 2040
ccattcgctg gatgccgccc gagagcatcc tgtaccgtaa gttcaccacc gagagcgacg 2100
tgtggagctt cggcgtggtg ctctgggaga tcttcaccta cggcaagcag ccctggtacc 2160
agctctccaa cacggaggca atcgactgca tcacgcaggg acgtgagttg gagcggccac 2220
gtgcctgccc accagaggtc tacgccatca tgcggggctg ctggcagcgg gagccccagc 2280
aacgccacag catcaaggat gtgcacgccc ggctgcaagc cctggcccag gcacctcctg 2340
tctacctgga tgtcctgggc tagggggccg gcccaggggc tgggagtggt tagccggaat 2400
actggggcct gccctcagca tcccccatag ctcccagcag ccccagggtg atctcaaagt 2460
atctaattca ccctcagcat gtgggaaggg acaggtgggg gctgggagta gaggatgttc 2520
ctgcttctct aggcaaggtc ccgtcatagc aattatattt attatccctt gaaaaaaaaa 2580
a 2581

<210> 5
<211> 822
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5

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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
<210> 6

<211> 3194
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 6

ggaaggttta aagaagaagc cgcaaagcgc agggaaggcc tcccggcacg ggtgggggaa 60
agcggccggt gcagcgcggg gacaggcact cgggctggca ctggctgcta gggatgtcgt 120
cctggataag gtggcatgga cccgccatgg cgcggctctg gggcttctgc tggctggttg 180
tgggcttctg gagggccgct ttcgcctgtc ccacgtcctg caaatgcagt gcctctcgga 240
tctggtgcag cgacccttct cctggcatcg tggcatttcc gagattggag cctaacagtg 300
tagatcctga gaacatcacc gaaattttca tcgcaaacca gaaaaggtta gaaatcatca 360
acgaagatga tgttgaagct tatgtgggac tgagaaatct gacaattgtg gattctggat 420
taaaatttgt ggctcataaa gcatttctga aaaacagcaa cctgcagcac atcaatttta 480
cccgaaacaa actgacgagt ttgtctagga aacatttccg tcaccttgac ttgtctgaac 540
tgatcctggt gggcaatcca tttacatgct cctgtgacat tatgtggatc aagactctcc 600
aagaggctaa atccagtcca gacactcagg atttgtactg cctgaatgaa agcagcaaga 660
atattcccct ggcaaacctg cagataccca attgtggttt gccatctgca aatctggccg 720
cacctaacct cactgtggag gaaggaaagt ctatcacatt atcctgtagt gtggcaggtg 780
atccggttcc taatatgtat tgggatgttg gtaacctggt ttccaaacat atgaatgaaa 840
caagccacac acagggctcc ttaaggataa ctaacatttc atccgatgac agtgggaagc 900
agatctcttg tgtggcggaa aatcttgtag gagaagatca agattctgtc aacctcactg 960
tgcattttgc accaactatc acatttctcg aatctccaac ctcagaccac cactggtgca 1020
ttccattcac tgtgaaaggc aacccaaaac cagcgcttca gtggttctat aacggggcaa 1080
tattgaatga gtccaaatac atctgtacta aaatacatgt taccaatcac acggagtacc 1140
acggctgcct ccagctggat aatcccactc acatgaacaa tggggactac actctaatag 1200
ccaagaatga gtatgggaag gatgagaaac agatttctgc tcacttcatg ggctggcctg 1260
gaattgacga tggtgcaaac ccaaattatc ctgatgtaat ttatgaagat tatggaactg 1320
cagcgaatga catcggggac accacgaaca gaagtaatga aatcccttcc acagacgtca 1380
ctgataaaac cggtcgggaa catctctcgg tctatgctgt ggtggtgatt gcgtctgtgg 1440
tgggattttg ccttttggta atgctgtttc tgcttaagtt ggcaagacac tccaagtttg 1500
gcatgaaagg cccagcctcc gttatcagca atgatgatga ctctgccagc ccactccatc 1560
acatctccaa tgggagtaac actccatctt cttcggaagg tggcccagat gctgtcatta 1620
ttggaatgac caagatccct gtcattgaaa atccccagta ctttggcatc accaacagtc 1680
agctcaagcc agacacattt gttcagcaca tcaagcgaca taacattgtt ctgaaaaggg 1740
agctaggcga aggagccttt ggaaaagtgt tcctagctga atgctataac ctctgtcctg 1800
agcaggacaa gatcttggtg gcagtgaaga ccctgaagga tgccagtgac aatgcacgca 1860
aggacttcca ccgtgaggcc gagctcctga ccaacctcca gcatgagcac atcgtcaagt 1920
tctatggcgt ctgcgtggag ggcgaccccc tcatcatggt ctttgagtac atgaagcatg 1980
gggacctcaa caagttcctc agggcacacg gccctgatgc cgtgctgatg gctgagggca 2040
acccgcccac ggaactgacg cagtcgcaga tgctgcatat agcccagcag atcgccgcgg 2100
gcatggtcta cctggcgtcc cagcacttcg tgcaccgcga tttggccacc aggaactgcc 2160
tggtcgggga gaacttgctg gtgaaaatcg gggactttgg gatgtcccgg gacgtgtaca 2220
gcactgacta ctacagggtc ggtggccaca caatgctgcc cattcgctgg atgcctccag 2280
agagcatcat gtacaggaaa ttcacgacgg aaagcgacgt ctggagcctg ggggtcgtgt 2340
tgtgggagat tttcacctat ggcaaacagc cctggtacca gctgtcaaac aatgaggtga 2400
tagagtgtat cactcagggc cgagtcctgc agcgaccccg cacgtgcccc caggaggtgt 2460
atgagctgat gctggggtgc tggcagcgag agccccacat gaggaagaac atcaagggca 2520
tccataccct ccttcagaac ttggccaagg catctccggt ctacctggac attctaggct 2580
agggcccttt tccccagacc gatccttccc aacgtactcc tcagacgggc tgagaggatg 2640

aacatctttt aactgccgct ggaggccacc aagctgctct ccttcactct gacagtatta 2700
acatcaaaga ctccgagaag ctctcgaggg aagcagtgtg tacttcttca tccatagaca 2760
cagtattgac ttctttttgg cattatctct ttctctcttt ccatctccct tggttgttcc 2820
tttttctttt tttaaatttt ctttttcttc tttttttcg tcttccctgc ttcacgattc 2880
ttaccctttc ttttgaatca atctggcttc tgcattacta ttaactctgc atagacaaag 2940
gccttaacaa acgtaatttg ttatatcagc agacactcca gtttgcccac cacaactaac 3000
aatgccttgt tgtattcctg cctttgatgt ggatgaaaaa aagggaaaac aaatatttca 3060
cttaaacttt gtcacttctg ctgtacagat atcgagagtt tctatggatt cacttctatt 3120
tatttattat tattactgtt cttattgttt ttggatggct taagcctgtg tataaaaaaa 3180
aaaaaaaatc taga 3194

<210> 7
<211> 839
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7

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
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
Ser Asn Gly Asn Ala Asn 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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

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
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
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
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
Ile Tyr Leu Asp Ile Leu Gly
835
<210> 8
<211> 2715
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 8
ggatccgcgt cggagatgga tgtctctctt tgcccagcca agtgtagttt ctggcggatt 60
ttcttgctgg gaagcgtctg gctggactat gtgggctccg tgctggcttg ccctgcaaat 120
tgtgtctgca gcaagactga gatcaattgc cggcggccgg acgatgggaa cctcttcccc 180
ctcctggaag ggcaggattc agggaacagc aatgggaacg ccaatatcaa catcacggac 240
atctcaagga atatcacttc catacacata gagaactggc gcagtcttca cacgctcaac 300
gccgtggaca tggagctcta caccggactt caaaagctga ccatcaagaa ctcaggactt 360
cggagcattc agcccagagc ctttgccaag aacccccatt tgcgttatat aaacctgtca 420
agtaaccggc tcaccacact ctcgtggcag ctcttccaga cgctgagtct tcgggaattg 480
cagttggagc agaacttttt caactgcagc tgtgacatcc gctggatgca gctctggcag 540
gagcaggggg aggccaagct caacagccag aacctctact gcatcaatgc tgatggctcc 600
cagcttcctc tcttccgcat gaacatcagt cagtgtgacc ttcctgagat cagcgtgagc 660
cacgtcaacc tgaccgtacg agagggtgac aatgctgtta tcacttgcaa tggctctgga 720
tcacccttc ctgatgtgga ctggatagtc actgggctgc agtccatcaa cactcaccag 780
accaatctga actggaccaa tgttcatgcc atcaacttga cgctggtgaa tgtgacgagt 840
gaggacaatg gcttcaccct gacgtgcatt gcagagaacg tggtgggcat gagcaatgcc 900
agtgttgccc tcactgtcta ctatccccca cgtgtggtga gcctggagga gcctgagctg 960
cgcctggagc actgcatcga gtttgtggtg cgtggcaacc ccccaccaac gctgcactgg 1020
ctgcacaatg ggcagcctct gcgggagtcc aagatcatcc atgtggaata ctaccaagag 1080

ggagagattt ccgagggctg cctgctcttc aacaagccca cccactacaa caatggcaac 1140
tataccctca ttgccaaaaa cccactgggc acagccaacc agaccatcaa tggccacttc 1200
ctcaaggagc cctttccaga gagcacggat aactttatct tgtttgacga agtgagtccc 1260
acacctccta tcactgtgac ccacaaacca gaagaagaca cttttggggt atccatagca 1320
gttggacttg ctgcttttgc ctgtgtcctg ttggtggttc tcttcgtcat gatcaacaaa 1380
tatggtcgac ggtccaaatt tggaatgaag ggtcccgtgg ctgtcatcag tggtgaggag 1440
gactcagcca gcccactgca ccacatcaac cacggcatca ccacgccctc gtcactggat 1500
gccgggcccg acactgtggt cattggcatg actcgcatcc ctgtcattga gaacccccag 1560
tacttccgtc agggacacaa ctgccacaag ccggacacgt atgtgcagca cattaagagg 1620
agagacatcg tgctgaagcg agaactgggt gagggagcct ttggaaaggt cttcctggcc 1680
gagtgctaca acctcagccc gaccaaggac aagatgcttg tggctgtgaa ggccctgaag 1740
gatcccaccc tggctgcccg gaaggatttc cagagggagg ccgagctgct caccaacctg 1800
cagcatgagc acattgtcaa gttctatgga gtgtgcggcg atggggaccc cctcatcatg 1860
gtctttgaat acatgaagca tggagacctg aataagttcc tcagggccca tgggccagat 1920
gcaatgatcc ttgtggatgg acagccacgc caggccaagg gtgagctggg gctctcccaa 1980
atgctccaca ttgccagtca gatcgcctcg ggtatggtgt acctggcctc ccagcacttt 2040
gtgcaccgag acctggccac caggaactgc ctggttggag cgaatctgct agtgaagatt 2100
ggggacttcg gcatgtccag agatgtctac agcacggatt attacaggct ctttaatcca 2160
tctggaaatg atttttgtat atggtgtgag gtgggaggac acaccatgct ccccattcgc 2220
tggatgcctc ctgaaagcat catgtaccgg aagttcacta cagagagtga tgtatggagc 2280
ttcggggtga tcctctggga gatcttcacc tatggaaagc agccatggtt ccaactctca 2340
aacacggagg tcattgagtg cattacccaa ggtcgtgttt tggagcggcc ccgagtctgc 2400
cccaaagagg tgtacgatgt catgctgggg tgctggcaga gggaaccaca gcagcggttg 2460
aacatcaagg agatctacaa aatcctccat gctttgggga aggccacccc aatctacctg 2520
gacattcttg gctagtggtg gctggtggtc atgaattcat actctgttgc ctcctctctc 2580
cctgcctcac atctcccttc cacctcacaa ctccttccat ccttgactga agcgaacatc 2640
ttcatataaa ctcaagtgcc tgctacacat acaacactga aaaaaggaaa aaaaaagaaa 2700
aaaaaaaaaa accgc 2715

<210> 9
<211> 720
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность, полученная в результате выравнивания изоформы А белка TrkA дикого типа и изоформы В белка TrkA дикого типа
<400> 9

Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His Leu Gln His Leu Glu Leu Arg Asp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg Asn Leu Thr Ile Val Lys Ser Gly
20 25 30
Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala Phe His Phe Thr Pro Arg Leu Ser
35 40 45
Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala Leu Glu Ser Leu Ser Trp Lys Thr
50 55 60
Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu Ser Gly Asn Pro Leu
65 70 75 80
His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp Leu Gln Arg Trp Glu Glu Glu Gly
85 90 95

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

Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu Thr Met Leu Gln His Gln His Ile
485 490 495
Val Arg Phe Phe Gly Val Cys Thr Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val
500 505 510
Phe Glu Tyr Met Arg His Gly Asp Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His
515 520 525
Gly Pro Asp Ala Lys Leu Leu Ala Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly
530 535 540
Pro Leu Gly Leu Gly Gln Leu Leu Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala
545 550 555 560
Gly Met Val Tyr Leu Ala Gly Leu His Phe Val His Arg Asp Leu Ala
565 570 575
Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Gln Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp
580 585 590
Phe Gly Met Ser Arg Asp Ile Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly
595 600 605
Gly Arg Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu
610 615 620
Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val
625 630 635 640
Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser
645 650 655
Asn Thr Glu Ala Ile Asp Cys Ile Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg
660 665 670
Pro Arg Ala Cys Pro Pro Glu Val Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp
675 680 685
Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg His Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg
690 695 700
Leu Gln Ala Leu Ala Gln Ala Pro Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly
705 710 715 720

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и

(b) после (a) подвергание лечению, включающему второй ингибитор Trk, субъекта, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он;

где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk.

2. Способ по п. 1, где субъект после введения одной или нескольких доз первого ингибитора Trk на стадии (a) идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот,

выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

3. Способ по п. 2, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, Q568x, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, F600L, R602x, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667C, G667S и Y676S, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, F628x, R630K, F672x, C682Y, C682F, L683V, G693S и Y702x, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596x, F617L, G623R, D624V, F628x, R630x, F675x, C685Y, C685F, L686V, G696A и Y705x.

4. Способ по п. 1, где субъект после введения одной или нескольких доз первого ингибитора Trk на стадии (a) идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в положении аминокислоты 595, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в положении аминокислоты 623, где по меньшей мере одна мутация участка solvent front экспрессируется при ассоциированной с Trk злокачественной опухоли.

5. Способ по п. 4, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой G595R TrkA, G623R TrkC или обе.

6. Способ по п. 1, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной

опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

7. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий введение субъекту одной или нескольких доз первого ингибитора

Trk и (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24- гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5- дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин- 1-карбоксамида;

где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk.

8. Способ по п. 7, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

9. Способ по п. 8, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, Q568x, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, F600L, R602x, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667C, G667S и Y676S, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, F628x, R630K, F672x, C682Y, C682F, L683V, G693S и Y702x, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596x, F617L, G623R, D624V, F628x, R630x, F675x, C685Y, C685F, L686V, G696A и Y705x.

10. Способ по п. 7, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну мутацию, где по меньшей мере одна мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в положении аминокислоты 595, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в положении аминокислоты 623, где по меньшей мере одна мутация экспрессируется при ассоциированной с Trk злокачественной опухоли.

11. Способ по п. 10, где по меньшей мере одна мутация представляет собой G595R TrkA, G623R TrkC или обе.

12. Способ по п. 7, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы

аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка,

аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

13. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени, где первый ингибитор Trk представляет собой (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид); и

(b) после (a) подвергание лечению, включающему второй ингибитор Trk, субъекта, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он;

где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk.

14. Способ по п. 13, где субъект после введения одной или нескольких доз первого ингибитора Trk на стадии (a) идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

15. Способ по п. 14, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, Q568x, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, F600L, R602x, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667C, G667S и Y676S, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, F628x, R630K, F672x, C682Y, C682F, L683V, G693S и Y702x, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596x, F617L, G623R, D624V, F628x, R630x, F675x, C685Y,

C685F, L686V, G696A и Y705x.

16. Способ по п. 13, где субъект после введения одной или нескольких доз первого ингибитора Trk на стадии (a) идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в положении аминокислоты 595, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в положении аминокислоты 623, где по меньшей мере одна мутация экспрессируется при ассоциированной с Trk злокачественной опухоли.

17. Способ по п. 16, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой G595R TrkA, G623R TrkC или обе.

18. Способ по п. 13, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной B-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы,

нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

19. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий введение субъекту одной или нескольких доз первого ингибитора Trk и (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24- гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она, где первый ингибитор Trk представляет собой (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3- ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид);

где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk.

20. Способ по п. 19, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

21. Способ по п. 20, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии

полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, Q568x, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, F600L, R602x, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667C, G667S и Y676S, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, F628x, R630K, F672x, C682Y, C682F, L683V, G693S и Y702x, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596x, F617L, G623R, D624V, F628x, R630x, F675x, C685Y, C685F, L686V, G696A и Y705x.

22. Способ по п. 19, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну мутацию, где по меньшей мере одна мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в положении аминокислоты 595, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в положении аминокислоты 623, где по меньшей мере одна мутация экспрессируется при ассоциированной с Trk злокачественной опухоли.

23. Способ по п. 22, где по меньшей мере одна мутация представляет собой G595R TrkA, G623R TrkC или обе.

24. Способ по п. 19, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида

легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

25. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий введение субъекту одной или нескольких доз (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой или развила устойчивость к первому ингибитору Trk, который представляет собой сульфат (S)-N-(5- ((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида.

26. Способ по п. 25, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких

положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

27. Способ по п. 26, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, Q568x, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, F600L, R602x, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667C, G667S и Y676S, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, F628x, R630K, F672x, C682Y, C682F, L683V, G693S и Y702x, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596x, F617L, G623R, D624V, F628x, R630x, F675x, C685Y, C685F, L686V, G696A и Y705x.

28. Способ по п. 25, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну мутацию, где по меньшей мере одна мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в положении аминокислоты 595, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в положении аминокислоты 623, где по меньшей мере одна мутация экспрессируется при ассоциированной с Trk злокачественной опухоли.

29. Способ по п. 28, где по меньшей мере одна мутация представляет собой G595R TrkA, G623R TrkC или обе.

30. Способ по п. 25, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли

ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

31. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную

опухоль, включающий введение субъекту одной или нескольких доз (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она,

где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой или развила устойчивость к первому ингибитору Trk, который представляет собой (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид).

32. Способ по п. 31, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

33. Способ по п. 32, где по меньшей мере одна точечная мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G517R, A542V, Q568x, V573M, F589L, F589C, G595S, G595R, F600L, R602x, F646V, C656Y, C656F, L657V, G667C, G667S и Y676S, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию, выбранную из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596E, Q596P, V601G, F617L, F617C, F617I, G623S, G623R, D624V, F628x, R630K, F672x, C682Y, C682F, L683V, G693S и Y702x, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: G545R, A570V, Q596x, F617L, G623R, D624V, F628x, R630x, F675x, C685Y, C685F, L686V, G696A и Y705x.

34. Способ по п. 31, где субъекту ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора Trk до того, как он был идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну мутацию, где по меньшей мере одна мутация представляет собой (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в положении аминокислоты 595, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в положении аминокислоты 623, где по меньшей мере одна мутация экспрессируется при ассоциированной с Trk злокачественной опухоли.

35. Способ по п. 34, где по меньшей мере одна мутация представляет собой G595R TrkA, G623R TrkC или обе.

36. Способ по п. 31, где ассоциированная с Trk злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы

аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка,

аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

37. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) определение того, что ассоциированная с Trk злокачественная опухоль устойчива к первому ингибитору Trk, где первый ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида);

сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида;

кабозантиниба ((N-(4-((6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида));

доватиниба (гидрата моно-2-гидроксипропаноата 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]хинолин-2(1H)-она);

белизатиниба (4-фтор-N-(6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1s,4s)-4-(изопропилкарбамоил)циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)бензамида);

ситраватиниба (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-дикарбоксамида);

PLX7486;

алтиратиниба (N-(4-((2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)окси)-2,5-дифторфенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида); и

AZD7451 ((S)-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-3-(5-изопропокси-1H-пиразол-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-амина)); и

(b) введение второго ингибитора Trk субъекту, где второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.02,6.07,12.023,27]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.17,11.02,6.021,25]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16- ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17- она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.17,11.02,6.020,24]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она; и

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей;

где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического

лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы

тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

38. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из: энтректиниба (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2- (тетрагидропиран-4-иламино)-бензамида) и сульфата (S)-N-(5-((R)-2-(2,5- дифторфенил) пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин- 1-карбоксамида.

39. Способ по п. 37, где второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

40. Способ по п. 37, где второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил) -3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил) -3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

41. Способ по п. 37, где второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло

[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

42. Способ по п. 37, где второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.02,6.07,12.023,27]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.17,11.02,6.021,25]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16- ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] -пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.17,11.02,6.020,24] пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей.

43. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид) и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил) мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

44. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-

4-иламино)-бензамид) и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

45. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид) и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

46. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид) и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.02,6.07,12.023,27]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.17,11.02,6.021,25]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16- ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] -пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.17,11.02,6.020,24] пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло

[17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей.

47. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)мочевины;

(R)-1-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-метилмочевины;

(R)-3-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1-метилмочевины;

(R)-N-(6-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

48. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-3-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1,1-диметилмочевины;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамида;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

49. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

50. Способ по п. 37, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)- N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида и второй ингибитор Trk выбран из группы, состоящей из:

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17.5.2.02,6.07,12.022,26]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.02,6.07,12.023,27]-гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептен-19-она;

(6R)-9-фтор-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.02,6.07,12.022,26] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.17,11.02,6.021,25]-гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептен-17-она;

1-[(6R)-9-фтор-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-16- ил]этан-1-она;

(6R)-9-фтор-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] -пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R)-9,15,15-трифтор-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,13S)-9-фтор-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.17,11.02,6.020,24] пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексен-16,25-диона;

(6R)-9-фтор-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептен-18-она;

(15S)-4,4,9-трифтор-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17.5.2.02,6.07,12.022,26]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептен-18-она;

(6R,15S)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

(6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.02,6.07,12.021,25] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-она;

или их фармацевтически приемлемых солей.

51. Способ по п. 37, где субъект идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

52. Способ по п. 51, где субъект идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, представляющую собой G595R TrkA или G623R TrkC.

53. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени, где первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид);

(b) после (a) определение того, что ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk; и

(c) подвергание лечению, включающему одну или несколько доз второго ингибитора Trk или его фармацевтически приемлемой соли, субъекта, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он;

где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной B-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли

яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

54. Способ по п. 53, где субъект идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

55. Способ по п. 54, где субъект идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, представляющую собой G595R TrkA или G623R TrkC.

56. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора Trk субъекту в течение некоторого периода времени, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида;

(b) после (a) определение того, что ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk; и

(c) подвергание лечению, включающему одну или несколько доз второго ингибитора Trk или его фармацевтически приемлемой соли, субъекта, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24- гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он;

где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи,

аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

57. Способ по п. 56, где субъект идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

58. Способ по п. 57, где субъект идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, представляющую собой G595R TrkA или G623R TrkC.

59. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) определение того, что ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk, где первый ингибитор Trk представляет собой энтректиниб (N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид); и

(b) введение второго ингибитора Trk субъекту, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24- гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он;

где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга,

множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы,

неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

60. Способ по п. 59, где субъект идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600, 602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

61. Способ по п. 60, где субъект идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, представляющую собой G595R TrkA или G623R TrkC.

62. Способ лечения субъекта, имеющего ассоциированную с Trk злокачественную опухоль, включающий:

(a) определение того, что ассоциированная с Trk злокачественная опухоль является устойчивой к первому ингибитору Trk, где первый ингибитор Trk представляет собой сульфат (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; и

(b) введение второго ингибитора Trk субъекту, где второй ингибитор Trk представляет собой (6R,15R)-9-фтор-15-метил-2,11,16,20,21,24- гексаазапентацикло [16.5.2.02,6.07,12.021,25]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептен-17-он;

где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из: аденокарциномы, адренокортикальной карциномы, нейробластомы надпочечника, плоскоклеточной карциномы ануса, аденокарциномы аппендикса, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, аденокарциномы желчных протоков, карциномы мочевого пузыря, уротелиальной карциномы мочевого пузыря, хордомы кости, хронического лимфоцитарного лейкоза костного мозга, острого нелимфоцитарного миелоцитарного лейкоза костного мозга, лимфопролиферативного заболевания костного мозга, множественной миеломы костного мозга, саркомы кости, астроцитомы головного мозга, глиобластомы головного мозга, медуллобластомы головного мозга, менингиомы головного мозга, олигодендроглиомы головного мозга, аденокистозной карциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы протоков молочной железы in situ, инвазивной карциномы протоков молочной железы, инвазивной лобулярной карциномы молочной железы, метапластической карциномы молочной железы, нейроэндокринной карциномы шейки матки, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы ободочной кишки, карциноидной опухоли ободочной кишки, аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, эндометриоидной опухоли, аденокарциномы пищевода, внутриглазной меланомы, внутриглазной плоскоклеточной карциномы, карциномы слезных протоков глаза, серозной карциномы фаллопиевой

трубы, аденокарциномы желчного пузыря, гломусной опухоли желчного пузыря, аденокарциномы желудочно-пищеводного соединения, аденокистозной карциномы головы и шеи, карциномы головы и шеи, нейробластомы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, хромофорной карциномы почки, медуллярной карциномы почки, почечноклеточного рака, папиллярной карциномы почки, саркоматоидной карциномы почки, уротелиальной карциномы почки, лимфоцитарного лейкоза, холангиокарциномы печени, печеночноклеточной карциномы, аденокарциномы легких, аденосквамозной карциномы легких, атипичного карциноида легких, карциносаркомы легких, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, саркомы легких, саркоматоидной карциномы легких, мелкоклеточной карциномы легких, недифференцированной мелкоклеточной карциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомы лимфатических узлов, фолликулярной лимфомы лимфатических узлов, медиастинальной В-клеточной лимфомы лимфатических узлов, плазмобластной лимфомы лимфатических узлов, аденокарциномы легких, фолликулярной лимфомы, неходжскинской лимфомы, недифференцированной карциномы носоглотки и околоносовых пазух, карциномы яичников, карциносаркомы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, эпителиальной карциномы яичников, гранулезоклеточной опухоли яичников, серозной карциномы яичников, карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, нейроэндокринной карциномы поджелудочной железы, перитонеальной мезотелиомы, перитонеальной серозной карциномы, хориокарциномы плаценты, мезотелиомы плевры, ацинарной аденокарциномы предстательной железы, карциномы предстательной железы, аденокарциномы прямой кишки, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, аднексальной карциномы кожи, базальноклеточной карциномы кожи, меланомы кожи, карциномы кожи из клеток Меркеля, плоскоклеточной карциномы кожи, аденокарциномы тонкого кишечника, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) с локализацией в тонком кишечнике, ангиосаркомы мягких тканей, саркомы Юинга мягких тканей, гемангиоэндотелиомы мягких тканей, воспалительной миофибробластической опухоли мягких тканей, лейомиосаркомы мягких тканей, липосаркомы мягких тканей, нейробластомы мягких тканей, параганглиомы мягких тканей, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток мягких тканей, саркомы мягких тканей, синовиальной саркомы мягких тканей, аденокарциномы желудка, аденокарциномы желудка диффузного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, аденокарциномы желудка кишечного типа, лейомиосаркомы желудка, карциномы тимуса, лимфоцитарной тимомы, папиллярной карциномы щитовидной железы, неизвестной первичной аденокарциномы, неизвестной первичной карциномы, неизвестного первичного злокачественного новообразования, неизвестной первичной меланомы, неизвестной первичной саркоматоидной карциномы, неизвестной первичной плоскоклеточной карциномы, неизвестной недифференцированной нейроэндокринной карциномы, неизвестной первичной недифференцированной мелкоклеточной карциномы, карциносаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, эндометриальной эндометриоидной аденокарциномы матки, папиллярной серозной эндометриальной аденокарциномы матки и лейомиосаркомы матки.

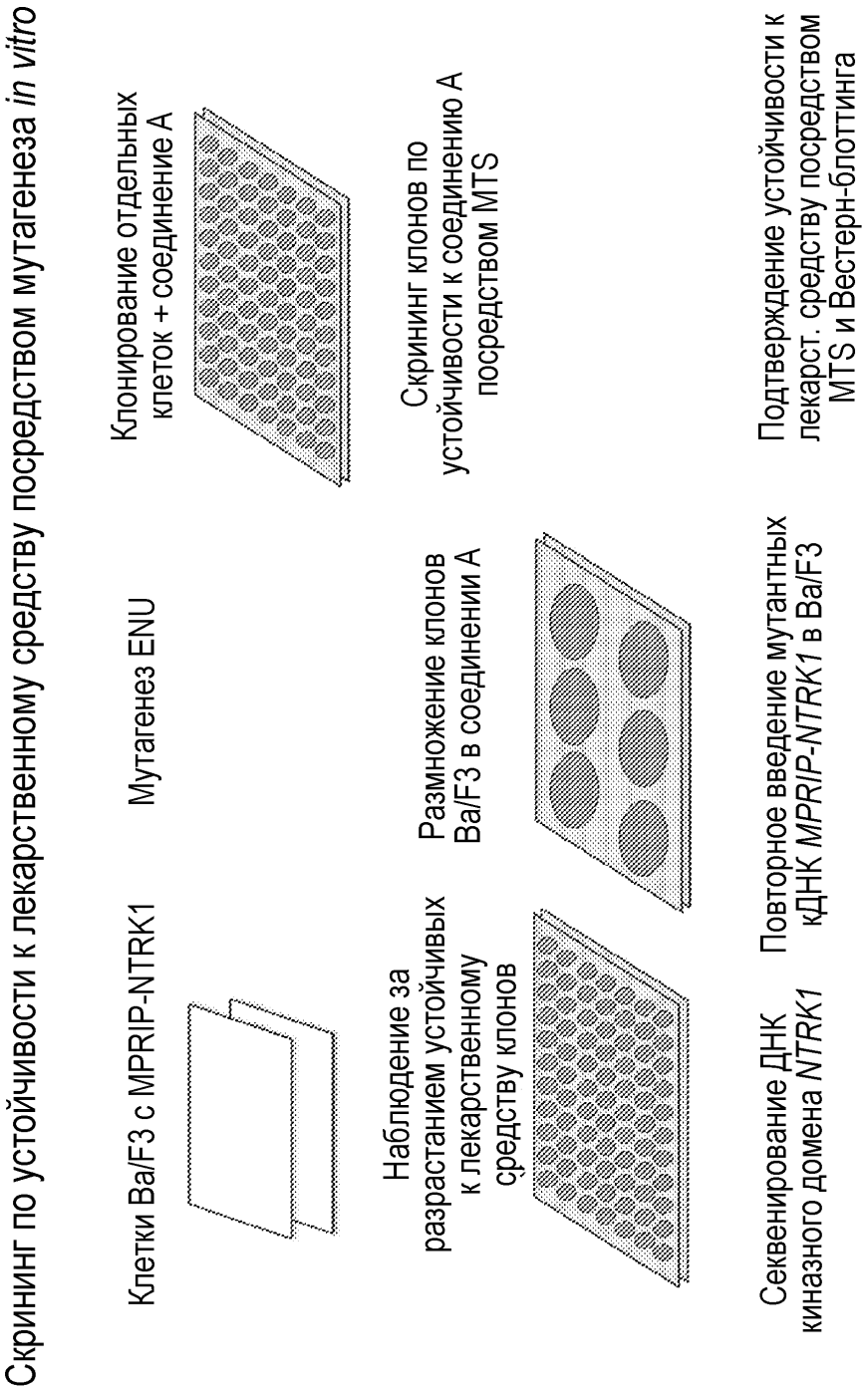
63. Способ по п. 62, где субъект идентифицирован как имеющий (i) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK1, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkA, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 517, 542, 568, 573, 589, 595, 599, 600,

602, 646, 656, 657, 667 и 676, и/или (ii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK2, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkB, содержащего мутацию в одном или нескольких положении(положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 672, 682, 683, 693 и 702, и/или (iii) по меньшей мере одну точечную мутацию в гене NTRK3, приводящую к экспрессии полипептида киназы TrkC, содержащего мутацию в одном или нескольких положении (положениях) аминокислот, выбранных из группы, состоящей из: 545, 570, 596, 601, 617, 623, 624, 628, 630, 675, 685, 686, 696 и 705.

64. Способ по п. 63, где субъект идентифицирован как имеющий по меньшей мере одну точечную мутацию, представляющую собой G595R TrkA или G623R TrkC.

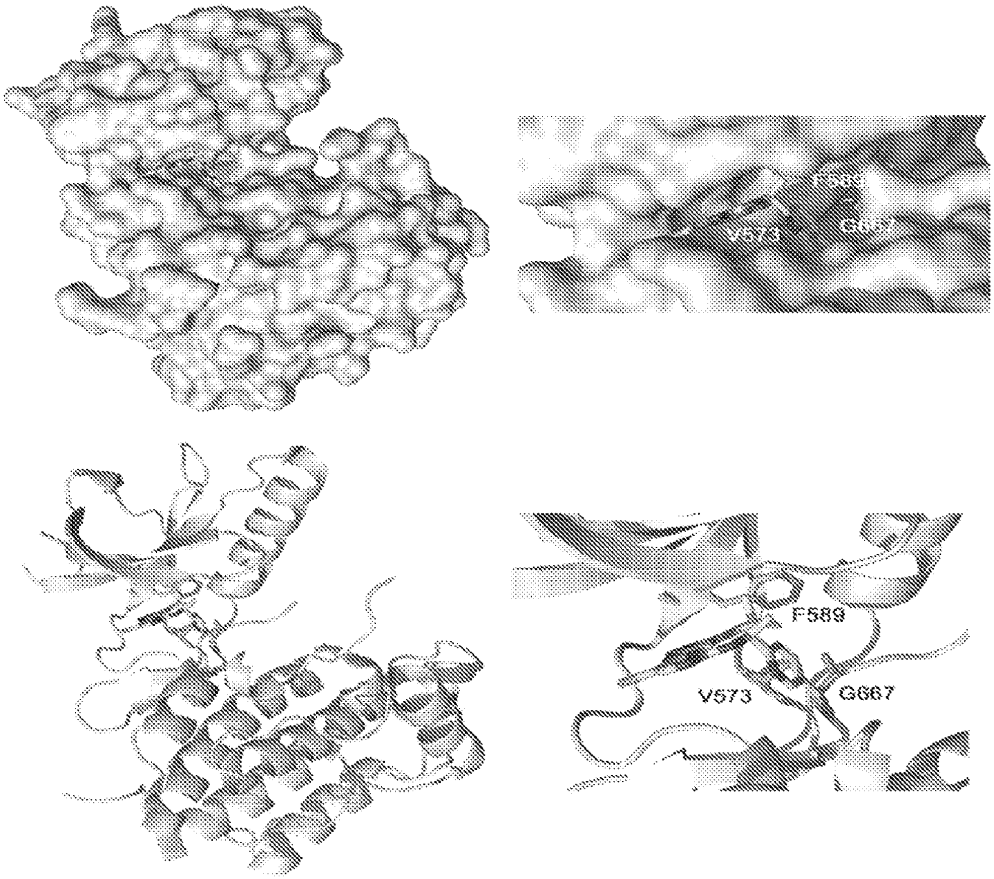
1

1/15


Скрининг по устойчивости к лекарственному средству посредством мутагенеза *in vitro*
Клетки Ba/F3 с MPRIP-NTRK1
Мутагенез ENU
Клонирование отдельных клеток + соединение A
Наблюдение за разрастанием устойчивых к лекарственному средству клонов
Размножение клонов Ba/F3 в соединении A
Скрининг клонов по устойчивости к соединению A посредством MTS
Секвенирование ДНК киназного домена *NTRK1*
Повторное введение мутантных кДНК *MPRIP-NTRK1* в Ba/F3
Подтверждение устойчивости к лекарст. средству посредством MTS и Вестерн-блоттинга

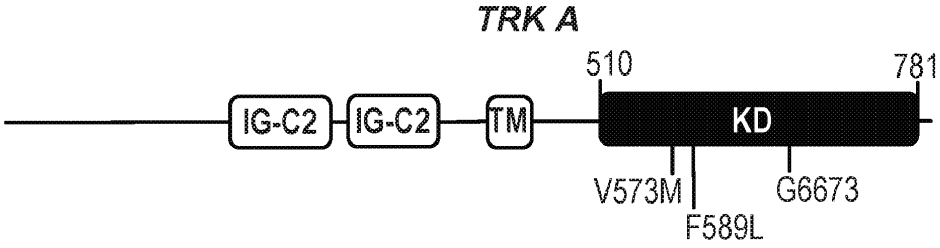
ФИГ.1

2



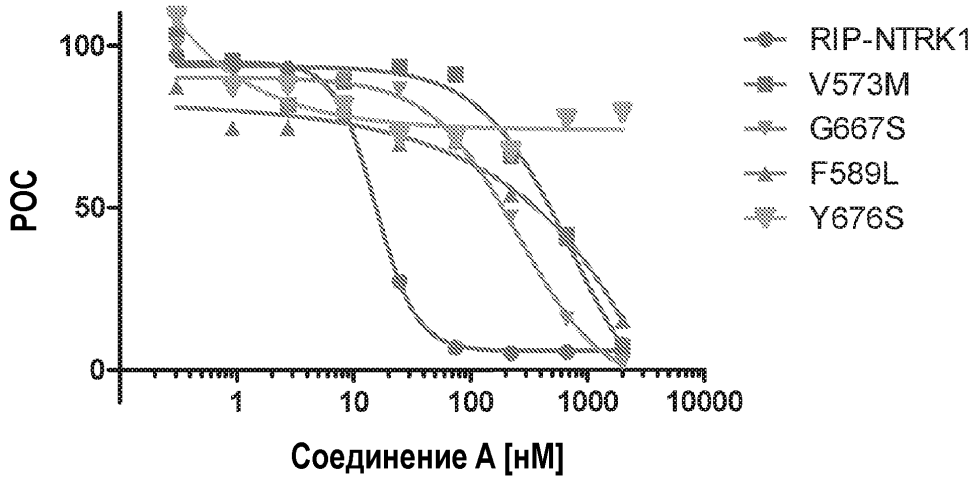
ФИГ.2

3

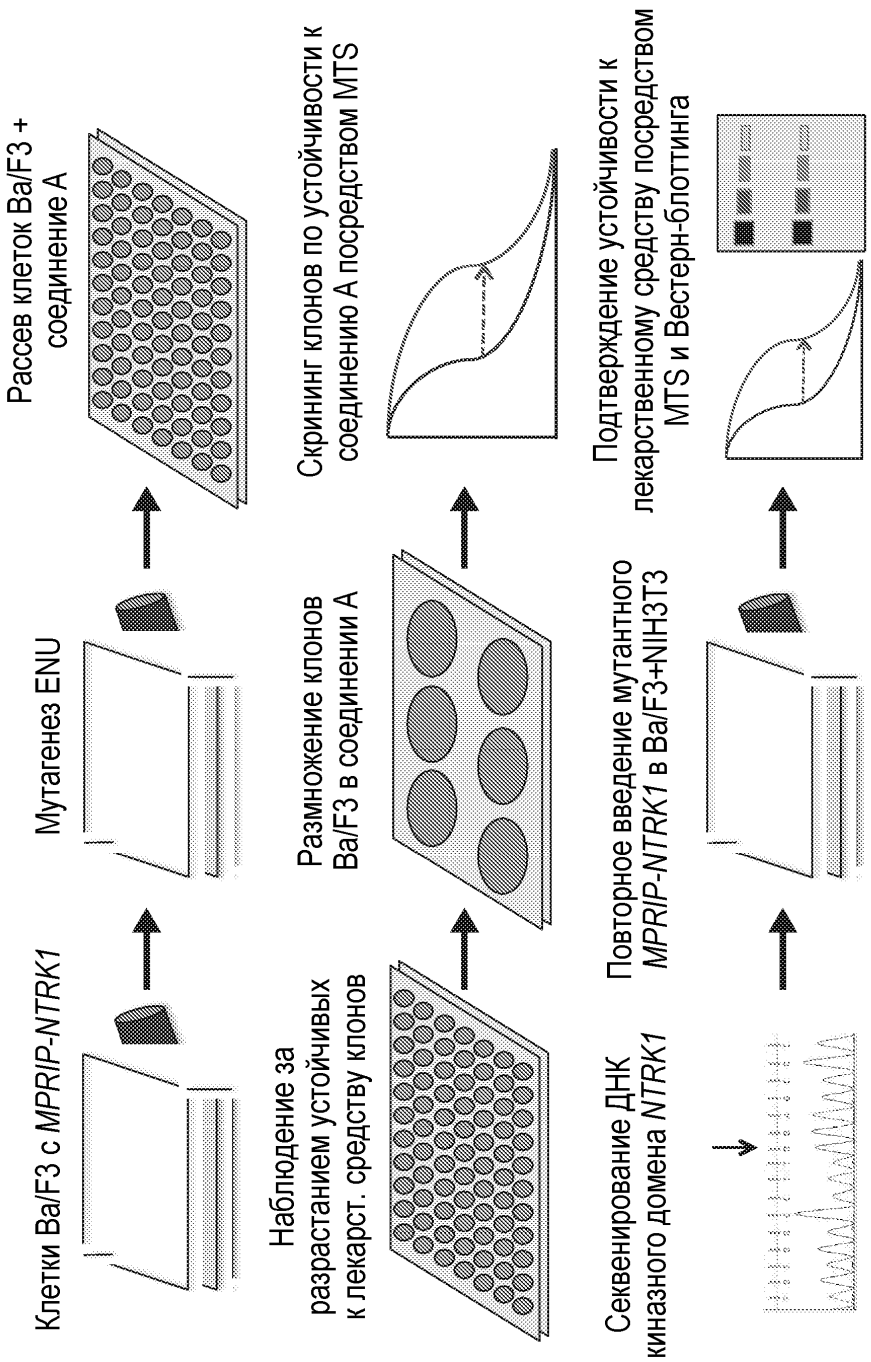


ФИГ.3

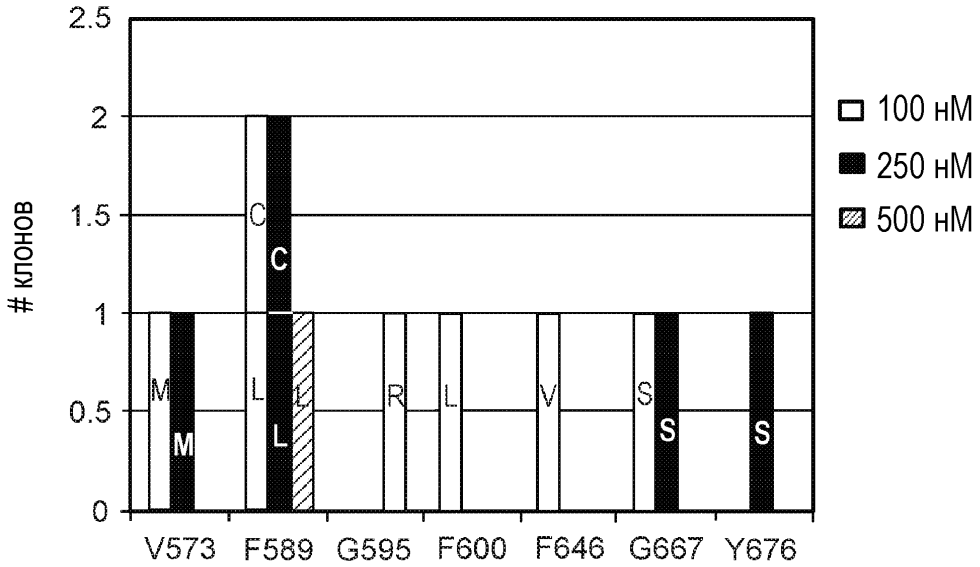
4


100
50
0
POC
1
10
100
1000
10000
Соединение A [нМ]
RIP-NTRK1
V573M
G667S
F589L
Y676S

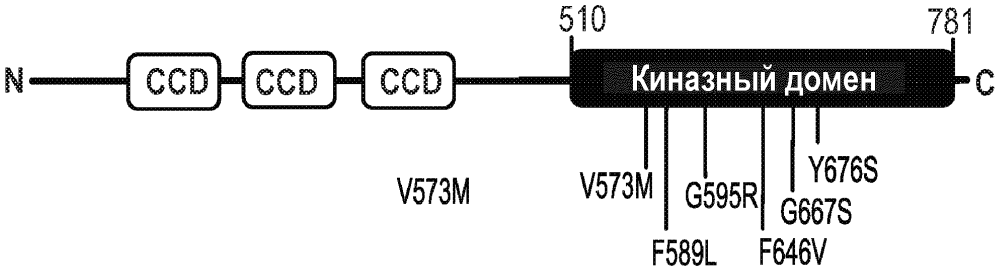
ФИГ.4


Клетки Ba/F3 с *MPRIP-NTRK1*
Мутагенез ENU
Рассев клеток Ba/F3 + соединение A
Наблюдение за разрастанием устойчивых к лекарст. средству клонов
Размножение клонов Ba/F3 в соединении A
Скрининг клонов по устойчивости к соединению A посредством MTS
Секвенирование ДНК киназного домена *NTRK1*
Повторное введение мутантного *MPRIP-NTRK1* в Ba/F3+NIH3T3
Подтверждение устойчивости к лекарственному средству посредством MTS и Вестерн-блоттинга

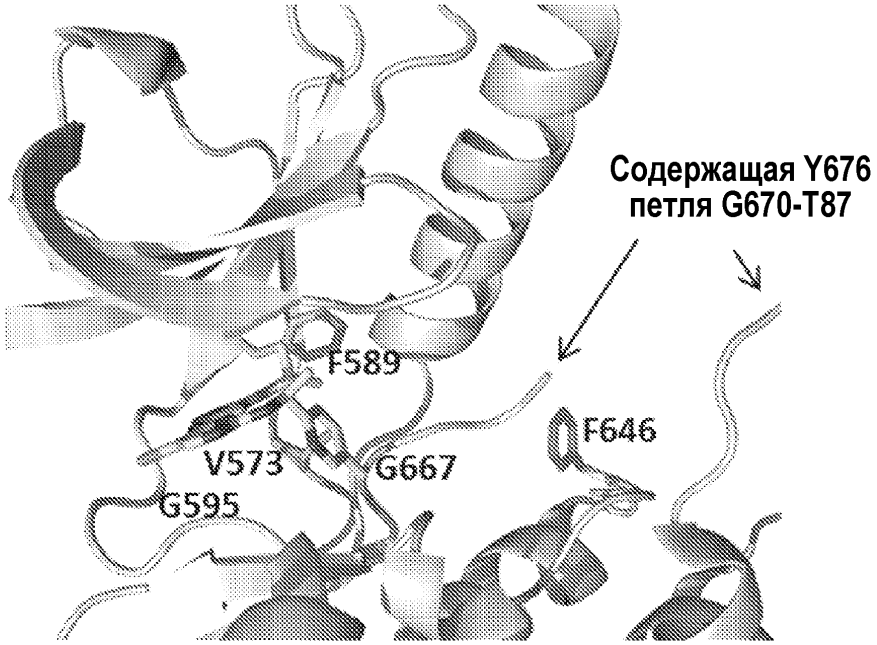
ФИГ.5


2.5
2
1.5
1
0.5
0
клонов
100 нМ
250 нМ
500 нМ
M
M
C
C
L
L
L
R
L
V
S
S
S
V573
F589
G595
F600
F646
G667
Y676

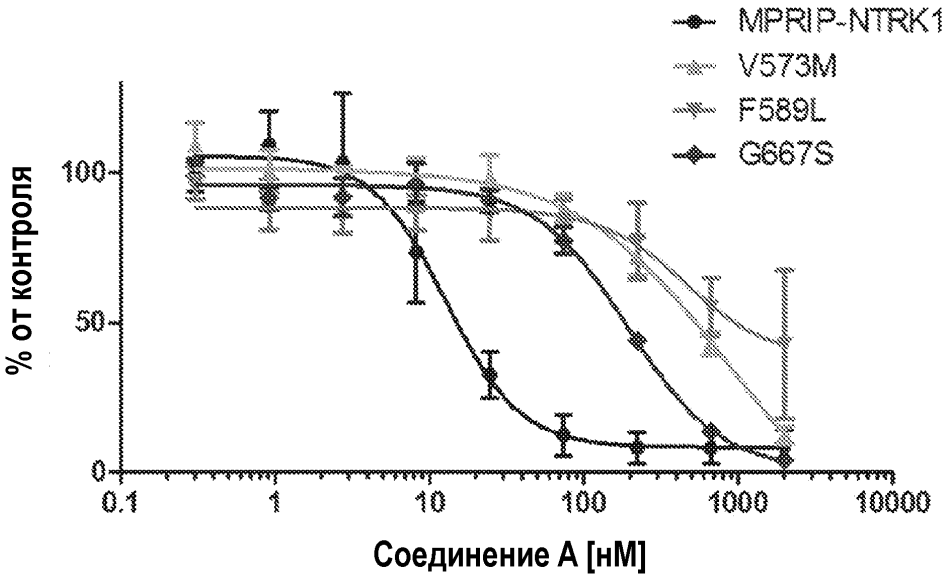
ФИГ.6А


510
781
N
CCD
CCD
CCD
Киназный домен
C
V573M
V573M
F589L
G595R
F646V
G667S
Y676S

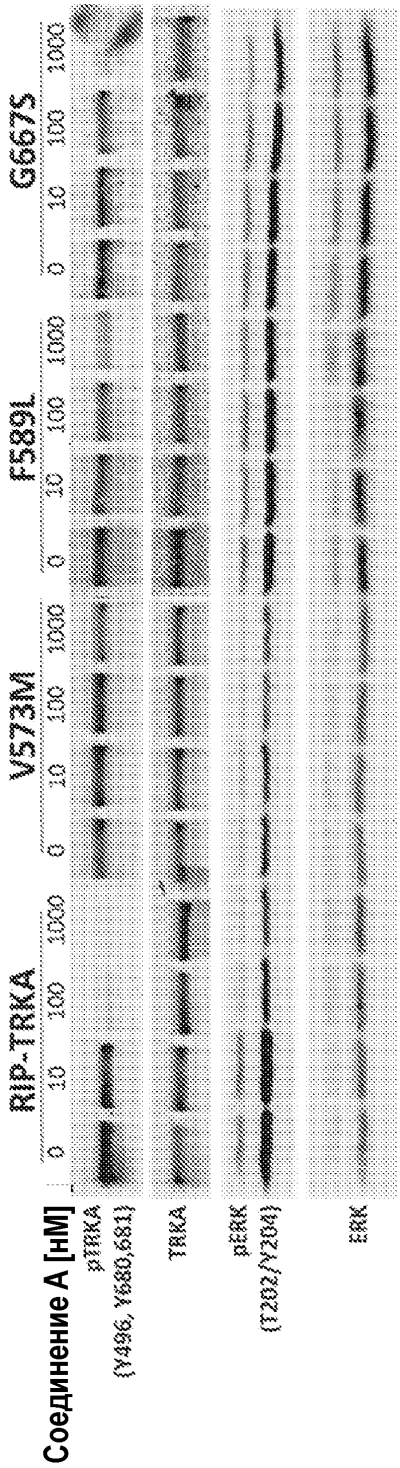
ФИГ.6В



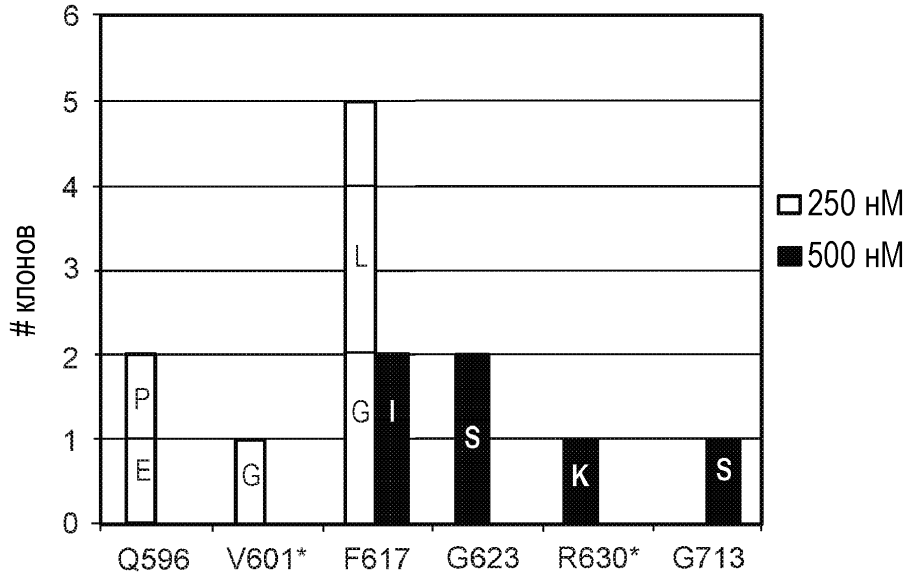
ФИГ.6C


MPRIP-NTRK1
V573M
F589L
G667S
% от контроля
100
50
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Соединение A [нМ]

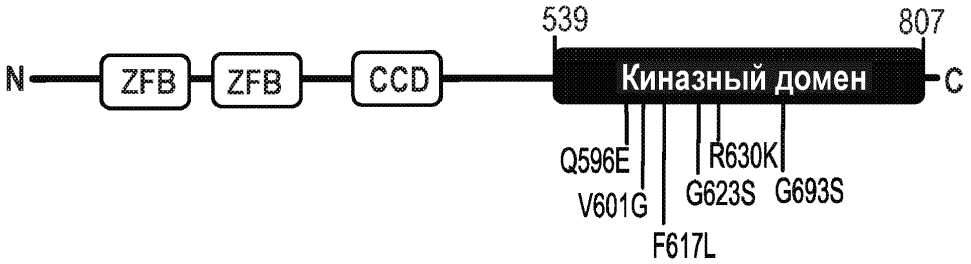
ФИГ.7


Соединение A [нМ]
RIP-TRKA
V573M
F589L
G667S
0
10
100
1000
pTRKA
(Y496, Y680,681)
TRKA
pERK
(T202/Y204)
ERK

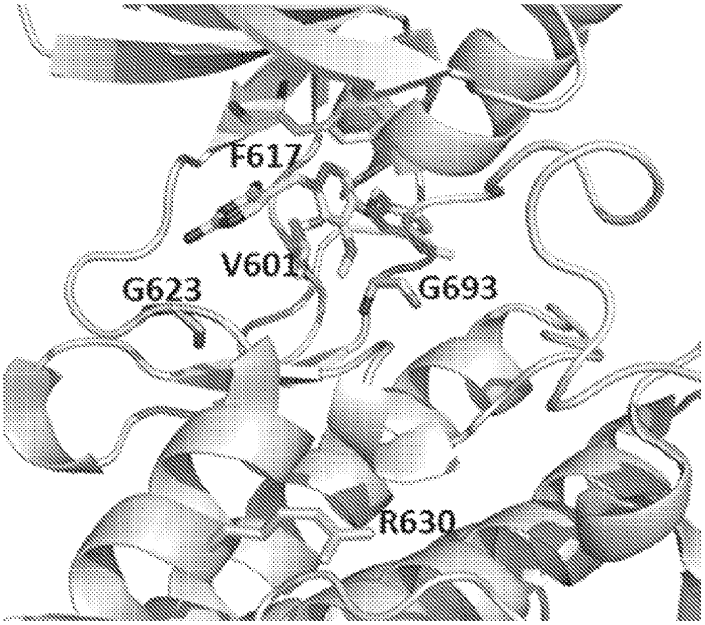
ФИГ.8


6
5
4
3
2
1
0
клонов
250 нМ
500 нМ
P
E
G
L
G
I
S
K
S
Q596
V601*
F617
G623
R630*
G713

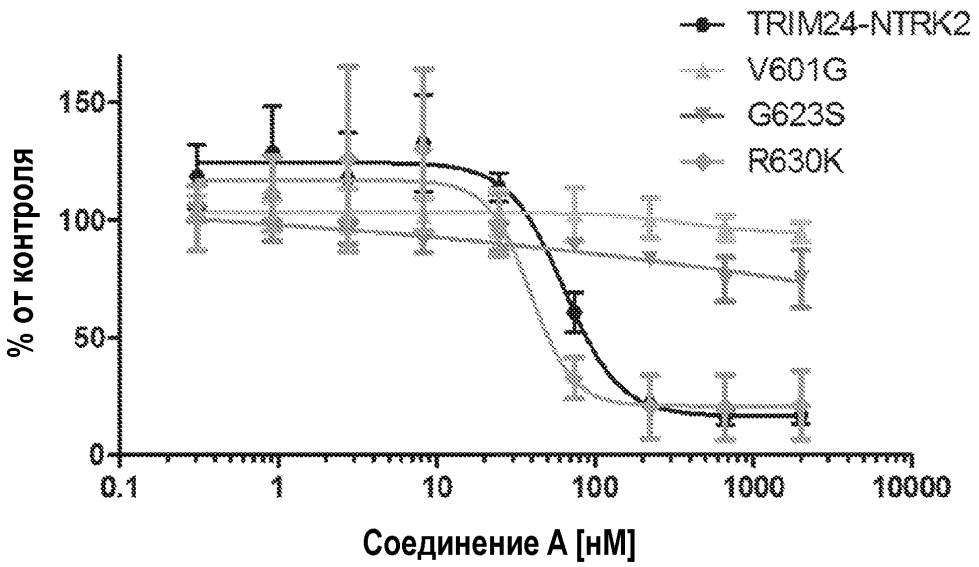
ФИГ.9A


539
807
N
ZFB
ZFB
CCD
Киназный домен
C
Q596E
V601G
F617L
G623S
R630K
G693S

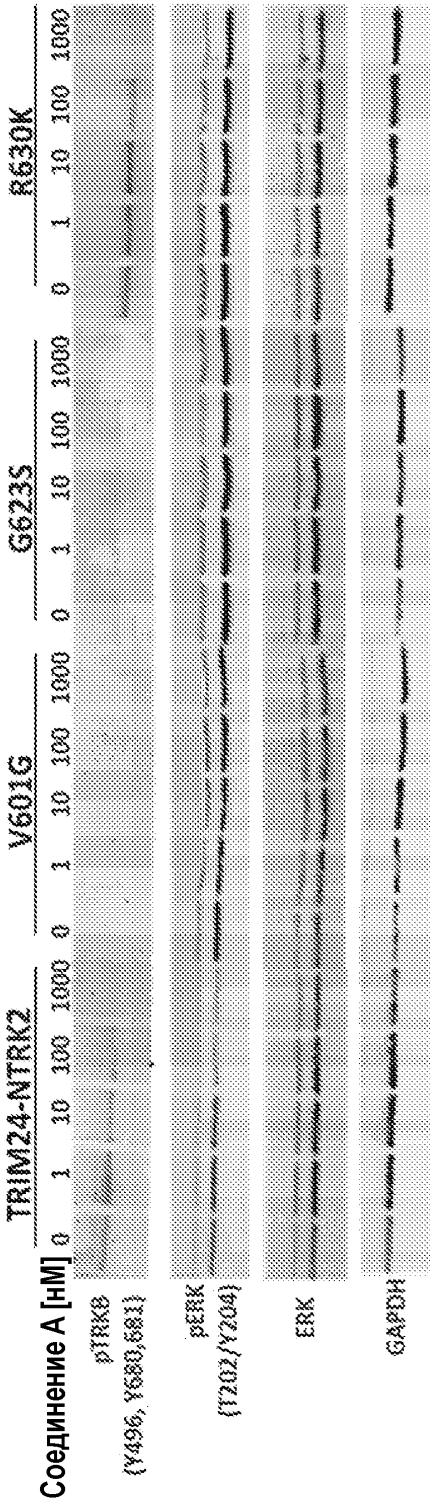
ФИГ.9B



ФИГ.9C


TRIM24-NTRK2
V601G
G623S
R630K
% от контроля
150
100
50
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Соединение A [нМ]

ФИГ.10


Соединение A [нМ]
TRIM24-NTRK2
V601G
G623S
R630K
0 1 10 100 1000 0 1 10 100 1000 0 1 10 100 1000 0 1 10 100 1000
pTRKB
(Y496, Y680,681)
pERK
(T202/Y204)
ERK
GAPDH

ФИГ.11

IC_{50} (нМ)			
MPRIP-NTRK1	15	TRIM24-NTRK2	88.3
V573M	534.5	V601G	>2000
F589L	1999.8	F617	--
G595R		G623S	>2000
G667S	217.2	G693S	
		R630K	45.7
		Q596E	

ФИГ.12

15/15

```
NTRK1 486  -----------LQGHIIENPQYFS--------DACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFL 526
NTRK2 490  ------VIIGMTKIPVIENPQYFGITNSQLKPDTFVQHIKRHNIVLKRELGEGAFGKVFL 554
ALK   1083 --------LRTSTIMTDYNPNYCFAGK--TSSISDLKEVPRKNITLIRGLGHGAFGEVYE 1132
ROS1  1908 ------ELRGLAAGVGLANACYAIHTLPTQEEIENLPAFPREKLTLRLLLGSGAFGEVYE 1961
ABL1  199  VHHHSTVADGLITTLHYPAPKRNKPTVYGVSPNYDKWEMERTDITMKHKLGGGQYGEVYE 258
EGFR  680  --------RRLLQERELVEPLTPSGEAPN---QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYK 728
                                                    596 573/601
NTRK1 527  AECHNLLP-EQDKMLVAVKALKEA-SESARQDFQREAELLTMLQHQHIVRFFGVCTEGRP 584
NTRK2 555  AECYNLCP-EQDKILVAVKTLKDA-SDNARKDFHREAELLTNLQHEHIVKFYGVCVEGDP 612
ALK   1133 GQVSGMPN-DPSPLQVAVKTLPEVCSEQDELDFLMEALIISKFNHQNIVRCIGVSLQSLP 1191
ROS1  1962 GTAVDILGVGSGEIKVAVKTLKKGSTDQEKIEFLKEAHLMSKFNHPNILKQLGVCLLNEP 2021
ABL1  259  GVWKK------YSLTVAVKTLKEDTM--EVEEFLKEAAVMKEIKHPNLVQLLGVCTREPP 310
EGFR  729  GLWI--PEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTV 786
             589/617595/623 630
NTRK1 585  LLMVFEYMRHGDLNRFLRSHGPDAKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGL 644
NTRK2 613  LIMVFEYMKHGDLNKFLRAHGPDAVLMAEGN--PPTELTQSQMLHIAQQIAAGMVYLASQ 670
ALK   1192 RFILLELMAGGDLKSFLRETRPRPS--------QPSSLAMLDLLHVARDIACGCQYLEEN 1243
ROS1  2022 QYIILELMEGGDLLTYLRKARMATF--------YGPLLTLVDLVDLCVDISKGCVYLERM 2073
ABL1  311  FYIITEFMTYGNLLDYLRECNRQEV-------------NAVVLLYMATQISSAMEYLEKK 357
EGFR  787  QL-ITQLMPFGCLLDYVREHKDNI--------------GSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDR 831
           646                     667/693
NTRK1 645  HFVHRDLATRNCLV-----GQGLVVKIGDFGMSRDIYSTDYYRVGGRTMLPIRWMPPESI 699
NTRK2 671  HFVHRDLATRNCLV-----GENLLVKIGDFGMSRDVYSTDYYRVGGHTMLPIRWMPPESI 725
ALK   1244 HFIHRDIAARNCLLTCP--GPGRVAKIGDFGMARDIYRASYYRKGGCAMLPVKWMPPEAF 1301
ROS1  2074 HFIHRDLAARNCLVSVKDYTSPRIVKIGDFGLARDIYKNDYYRKRGEGLLPVRWMAPESL 2133
ABL1  358  NFIHRDLAARNCLV-----GENHLVKVADFGLSRLMTGDTYTAH-AGAKFPIKWTAPESL 411
EGFR  832  RLVHRDLAARNVLV-----KTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESI 886

NTRK1 700  LYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNTEAIDCITQGRELERPRACPPEVYAI 759
NTRK2 726  MYRKFTTESDVWSLGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNNEVIECITQGRVLQRPRTCPQEVYEL 785
ALK   1302 MEGIFTSKTDTWSFGVLLWEIFSLGYMPYPSKSNQEVLEFVTSGGRMDPPKNCPGPVYRI 1361
ROS1  2134 MDGIFTTQSDVWSFGILIWEILTLGHQPYPAHSNLDVLNYVQTGGRLEPPRNCPDDLWNL 2193
ABL1  412  AYNKFSIKSDVWAFGVLLWEIATYGMSPYPGIDLSQVYELLEKDYRMERPEGCPEKVYEL 471
EGFR  887  LHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMI 946
```

ФИГ.13