



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本 (11) 公開編號：TW 201838631 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 01 日

(21) 申請案號：107109131

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 16 日

(51) Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

C12Q1/68 (2018.01)

(30) 優先權：2017/03/16 美國

62/472,185

(71) 申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司 (美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
美國

(72) 發明人：安德魯斯 史蒂文 W ANDREWS, STEVEN W. (US)；布萊克 詹姆士 F BLAKE, JAMES F. (US)；哈斯 茱莉亞 HAAS, JULIA (US)；科拉柯斯基 蓋比爾 R KOLAKOWSKI, GABRIELLE R. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：103 項 圖式數：0 共 215 頁

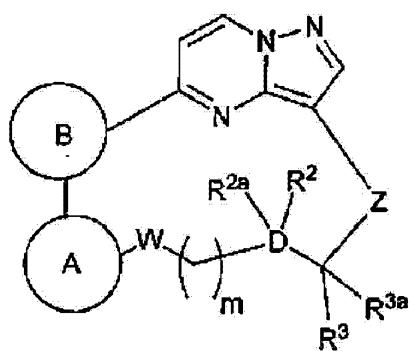
(54) 名稱

作為 ROS1 激酶抑制劑的巨環化合物

MACROCYCLIC COMPOUNDS AS ROS1 KINASE INHIBITORS

(57) 摘要

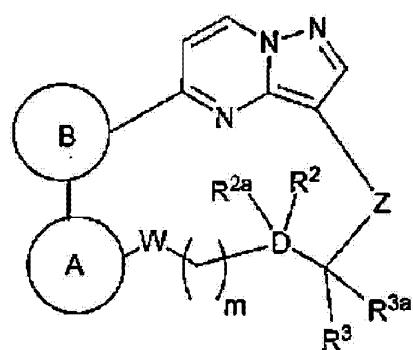
本發明係關於使用式 I 化合物及其醫藥上可接受之鹽抑制 ROS1 激酶之方法，



I

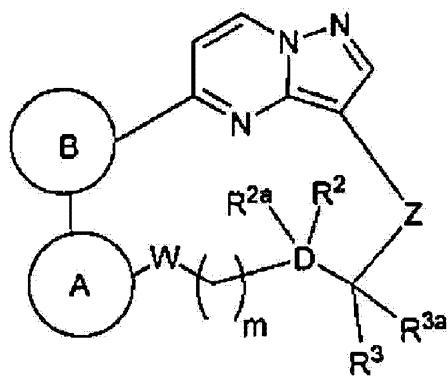
其中環 A、環 B、W、m、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a} 及 Z 係如本文所定義。本文所提供之該等化合物及方法可用於治療癌症(例如如本文所定義之 ROS1 相關癌症)。

Methods for inhibiting a ROS1 kinase with compounds of Formula I:

**I**

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein ring A, ring B, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, and Z are as defined herein. The compounds and methods provided herein are useful in the treatment of cancer (e.g., ROS1-associated cancers as defined herein).

特徵化學式：

**I**

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為ROS1激酶抑制劑的巨環化合物

【英文發明名稱】

MACROCYCLIC COMPOUNDS AS ROS1 KINASE INHIBITORS

【技術領域】

本文提供化合物及包括該等化合物之醫藥組合物以及該等化合物在療法中之用途。更特定而言，本文提供展現ROS1蛋白質激酶抑制且可用於治療癌症之某些巨環化合物。

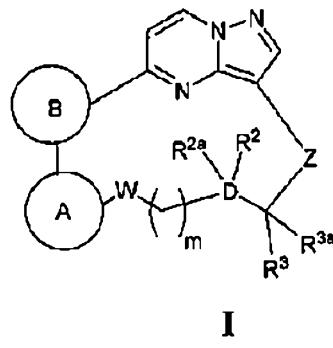
【先前技術】

ROS1係與ALK密切相關之受體酪胺酸激酶，且類似於ALK，其會在各種癌症中發生基因體重排以產生融合蛋白(Davies KD及Doebele RC (2013) Clin Cancer Res 19: 4040-4045)。已充分確認，該等融合蛋白用作致癌驅動劑且ROS1抑制在表現ROS1融合體之細胞中具有抗增殖性(Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL等人(2012) Clin Cancer Res 18: 4570-4579)。因此，ROS1靶向療法似乎很可能很快成為此患者群體之標準護理。然而，基於其他激酶抑制劑在各種癌症之中經歷，完全可預計，將出現關於ROS1抑制之獲得性抗性，且此將最終限制用於患者之治療選擇。

【發明內容】

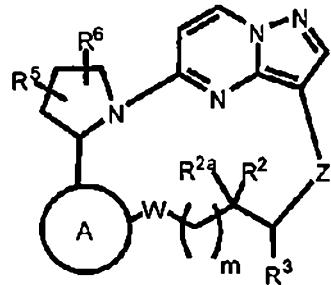
現已發現，巨環化合物係ROS1激酶之抑制劑，且可用於治療各種癌症。作為ROS1抑制劑之化合物可用於治療多個類型之癌症(包含對ROS1抑制展現抗性之癌症)。

因此，在本發明之一態樣中，所提供之方法包含投與ROS1抑制劑，其中ROS1抑制劑係式I化合物



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中環A、環B、W、m、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及Z係如本文所定義。

在一些實施例中，式I化合物具有以下通式：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中環A、W、m、R²、R^{2a}、R³及Z係如本文所定義。

在一些實施例中，式I化合物係選自表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物係選自由以下組成之群：實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

本文提供治療有需要之患者之癌症之方法，該方法包括：

- (a) 測定癌症是否與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關；及
- (b) 若測得癌症與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現

或活性或含量之失調有關，則向患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中ROS1抑制劑係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

本文提供治療有需要之患者之癌症之方法，該方法包括：

(a) 偵測與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關之癌症；及

(b) 向患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中ROS1抑制劑係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

本文亦提供治療有需要之患者之癌症之方法，該方法包括向鑑別或診斷為患有ROS1相關癌症之患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中ROS1抑制劑係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在本發明之些實施例中，提供治療有需要之患者之癌症之方法。該方法包括：

(a) 測定患者之癌症是否係ROS1相關癌症；及

(b) 向經測定患有ROS1相關癌症之患者治療有效量之ROS1抑制劑，其中ROS1抑制劑係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在本發明之些實施例中，提供治療有需要之患者之癌症之方法。該方法包括：

(a) 經檢測患者之癌症係ROS1相關癌症；及

(b) 向患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中ROS1抑制劑係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

本文另外提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a) 向個體投與第一ROS1抑制劑；

(b) 在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個

ROS1抑制劑抗性突變；及

(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑，其中第二ROS1抑制劑係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或

(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑。

本文亦提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)向個體投與第一ALK抑制劑；

(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或

(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ALK抑制劑。

在一些實施例中，本文提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)向個體投與第一TRK抑制劑；

(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或

(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一TRK抑制劑。

本文亦提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與個體之第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性；及

(b)若個體具有含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與個體之第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或

(c)若個體具有不含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與個體之第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量之第一ROS1抑制劑。

本文另外提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或

(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之第一ALK抑制劑。

在一些實施例中，本文提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一TRK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或

(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之第一TRK抑制劑。

本文亦提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與個體之第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性；及

(b)若個體具有含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與個體之第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或

(c)若個體具有不含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與個體之第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑。

本文另外提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與ROS1抑制劑；或

(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之ALK抑制劑。

在一些實施例中，提供治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與TRK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與ROS1抑制劑；或

(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之TRK抑制劑。

本文亦提供治療患者之方法，該方法包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，該患者具有係指患者具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的臨床記錄。

本文另外提供為患者選擇治療之方法，該方法包括為鑑別或診斷為患有ROS1相關癌症之患者選擇包括投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療。

在一些實施例中，本文提供為患有癌症之患者選擇治療之方法，該方法包括：

(a) 測定患者之癌症是否係ROS1相關癌症；及

(b)為經測定患有ROS1相關癌症之患者選擇包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的治療。

本文亦提供選擇患者進行包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑合物之治療的方法，該方法包括：

- (a) 鑑別患有ROS1相關癌症之患者；及
- (b) 選擇該患者進行包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療。

本文另外提供選擇患有癌症之患者進行包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療的方法，該方法包括：

- (a) 測定患者之癌症是否係ROS1相關癌症；及
- (b) 選擇經測定患有ROS1相關癌症之患者進行包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的治療。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬領域技術者通常所理解之含義相同的含義。本文闡述用於本發明中之方法及材料；亦可使用此項技術中已知之其他、適宜方法及材料。該等材料、方法及實例僅係闡釋性的且並非意欲加以限制。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫及其他參考文獻之全部內容皆以引用方式併入本文中。倘若出現衝突，則以本說明書(包含定義)為準。

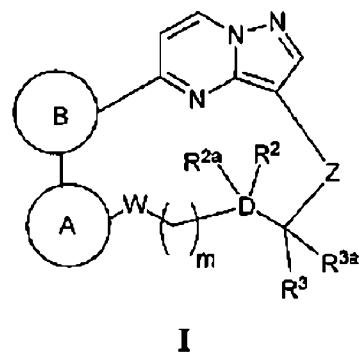
本發明之其他特徵及優點自下列實施方式及申請專利範圍將顯而易見。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

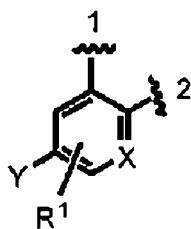
本申請案主張2017年3月16日提出申請之美國臨時申請案第62/472,185號之優先權，該美國臨時申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

本文提供使用通式I化合物之方法，該等化合物含有呪唑并[1,5-a]嘧啶基環且具有以下結構：

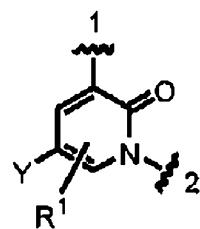


或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

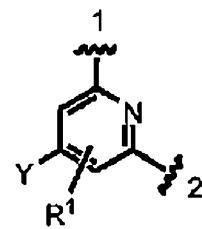
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

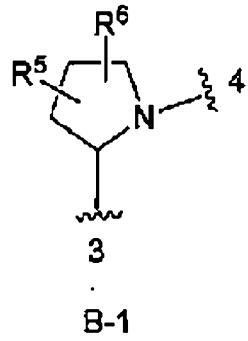
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

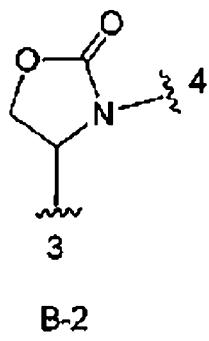
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指
第9頁(發明說明書)

至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳；

R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

或D係碳或氮，R²及R³不存在且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1-2個環雜原子之5-6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

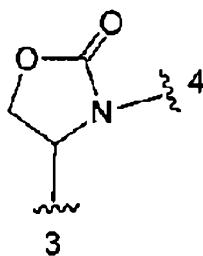
R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氨基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氨基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在式I之實施例中，環B係具有以下結構之環B-2：



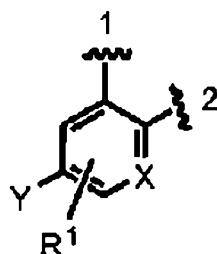
B-2

,

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係(1-3C)烷基，且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1-2個環雜原子之5-6員雜芳基環。

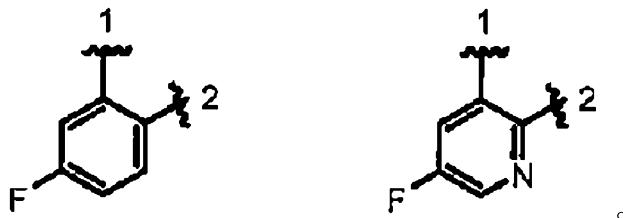
在式I之某些實施例中，環A係具有下列結構之環A-1：



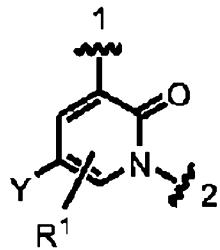
A-1

其中X、Y及R¹係如針對式I所定義。在式I之某些實施例中，X係CH。在一些實施例中，X係N。在式I之某些實施例中，Y係F。在一些實施例中，Y係H。在式I之某些實施例中，R¹係H。在一些實施例中，R¹係(1-3C)烷氧基。一特定實例係甲氧基。在一些實施例中，R¹係鹵素。在一些實施例中，R¹係F。

在由結構A-1代表時環A之特定實例包含以下結構：



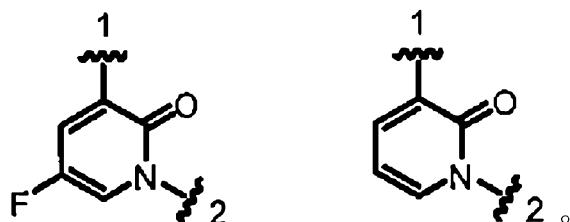
在一些實施例中，環A係具有以下結構之環A-2：



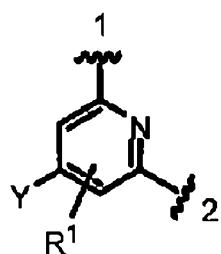
A-2

其中Y係H或F。在一些實施例中，Y係F。在一些實施例中，Y係H。在一些實施例中，R¹係H。在一些實施例中，R¹係(1-3C)烷氧基。一特定實例係甲氧基。在一些實施例中，R¹係鹵素。在一些實施例中，R¹係F。

在由結構A-2代表時環A之特定實例係以下結構：



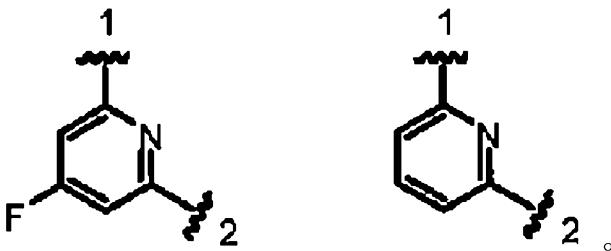
在式I之某些實施例中，環A係具有以下結構之環A-3：



A-3

其中Y及R¹係如針對式I所定義。在一些實施例中，Y係F。在一些實施例中，Y係H。在一些實施例中，R¹係H。在一些實施例中，R¹係(1-3C)烷氧基。一特定實例係甲氧基。在一些實施例中，R¹係鹵素。在一些實施例中，R¹係F。

在由結構A-3代表時環A之特定實例係以下結構：



在式I之一些實施例中，W係O。

在一些實施例中，W係NH。

在一些實施例中，W係CH₂。

在式I之一些實施例中，D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH (條件係R²及R^{2a}不皆為OH)，且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基。

在一些實施例中，R²及R^{2a}獨立地係H、F、甲基或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH。

在一些實施例中，R²及R^{2a}皆為H。

在一些實施例中，R²係H且R^{2a}係F。

在一些實施例中，R²及R^{2a}皆為F。

在一些實施例中，R²係H且R^{2a}係OH。

在一些實施例中，R²係H且R^{2a}係甲基。

在一些實施例中，R²及R^{2a}皆為甲基。

在一些實施例中，R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基。

在一些實施例中，R^{3a}係H。在一些實施例中，R³係H。在一些實施例中，R³及R^{3a}皆為H。

在一些實施例中，R^{3a}係(1-3C)烷基。實例包含甲基、乙基、丙基及異丙基。在一些實施例中，R³係(1-3C)烷基。實例包含甲基、乙基、丙基

及異丙基。

在一些實施例中， R^{3a} 係(1-3C)烷基且 R^3 係H。在一些實施例中， R^{3a} 係甲基且 R^3 係H。

在一些實施例中， R^{3a} 及 R^3 皆為(1-3C)烷基。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^3 皆為甲基。

在一些實施例中， R^3 係羥基(1-3C)烷基。實例包含羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基及3-羥丙基。在一些實施例中， R^3 係羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基或3-羥丙基且 R^{3a} 係H。

在式I之某些實施例中，D係碳或氮， R^2 及 R^3 不存在，且 R^{2a} 及 R^{3a} 與其所附接之原子一起形成具有1-2個環雜原子之5-6員雜芳基環。在一些實施例中， R^{2a} 及 R^{3a} 與其所附接之原子一起形成具有1-2個環氮原子之5-6員雜芳基環。雜芳基環之實例包含吡啶基及吡唑基環。雜芳基環之具體實例包含以下結構：



在一些實施例中，Z係*-NR^{4a}C(=O)-。

在一些實施例中， R^{4a} 係H。

在一些實施例中， R^{4a} 係(1-6C)烷基。實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及異丁基。

在一些實施例中， R^{4a} 係氟(1-6C)烷基。實例包含氟甲基及2-氟乙基。

在一些實施例中， R^{4a} 係二氟(1-6C)烷基。實例包含二氟甲基及2,2-二氟乙基。

在一些實施例中， R^{4a} 係三氟(1-6C)烷基。實例包含三氟甲基及2,2,2-三氟乙基。

在一些實施例中， R^{4a} 係羥基(1-6C烷基)。實例包含羥甲基、2-羥乙基、2-羥丙基及3-羥丙基。

在一些實施例中， R^{4a} 係二羥基(2-6C烷基)。一實例包含2,3-二羥基丙基。

在一些實施例中， R^{4a} 係H或(1-6C)烷基。在一些實施例中， R^{4a} 係H或Me。

在由*-NR^{4a}C(=O)-代表時Z之一實例係*-ONHC(=O)-。

在一些實施例中，Z係*-NR^{4b}CH₂-。

在一些實施例中， R^{4b} 係H。

在一些實施例中， R^{4b} 係選自(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基及三氟(1-6C)烷基。

在一些實施例中， R^{4b} 係(1-6C)烷基。實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及第三丁基。在一些實施例中， R^{4b} 係甲基。

在一些實施例中， R^{4b} 係氟(1-6C)烷基。實例包含氟甲基及2-氟乙基。

在一些實施例中， R^{4b} 係二氟(1-6C)烷基。實例包含二氟甲基及2,2-二氟乙基。

在一些實施例中， R^{4b} 係三氟(1-6C)烷基。實例包含三氟甲基及2,2,2-三氟乙基。

在一些實施例中， R^{4b} 係選自(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-及HOCH₂C(O)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係(1-6C烷基)C(O)-。實例包含CH₃C(O)-、CH₃CH₂C(O)-、CH₃CH₂CH₂C(O)-及(CH₃)₂CHC(O)-。在一些實施例中， R^4 係CH₃C(O)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係(3-6C環烷基)C(O)-。實例包含環丙基C(O)-、環丁基C(O)-、環戊基C(O)-及環己基C(O)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係Ar¹C(O)-。一實例係苯基C(O)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係HOCH₂C(O)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係選自(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基及Ar²(SO₂)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係(1-6C烷基)礦醯基。實例包含甲基礦醯基、乙基礦醯基及丙基礦醯基。

在一些實施例中， R^{4b} 係(3-6C環烷基)礦醯基。實例包含環丙基礦醯基、環丁基礦醯基、環戊基礦醯基及環己基礦醯基。在一些實施例中， R^4 係甲基礦醯基。

在一些實施例中， R^{4b} 係Ar²(SO₂)-。一實例係苯基礦醯基。

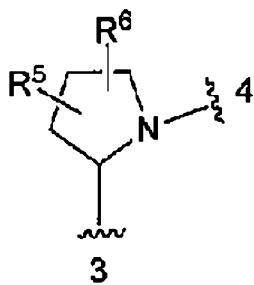
在一些實施例中， R^{4b} 係HO₂CCH₂-。

在一些實施例中， R^{4b} 係(1-6C烷基)NH(CO)-。實例包含CH₃NHC(O)-、CH₃CH₂NHC(O)-、CH₃CH₂CH₂NHC(O)-及(CH₃)₂CHNHC(O)-。在一些實施例中， R^4 係CH₃NHC(O)-。

在一些實施例中， R^{4b} 係選自H、甲基、-C(O)CH₃、甲基礦醯基、-C(O)CH₂OH、-CH₂COOH及-C(O)NHCH₂CH₃。

在一些實施例中，Z係*-OC(=O)-。

在式I之些實施例中，環B係環B-1：

**B-1**

其中 R^5 及 R^6 獨立地係 H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷

基。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 獨立地係 H、F、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。在一些實施例中， R^5 係 H 且 R^6 係 H、F、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 獨立地係 H、F、OH、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基。在一些實施例中， R^5 係 氢 且 R^6 係 H、F、OH、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 獨立地係 H、F、OH、甲基、乙基、 HOCH_2 - 或 HOCH_2CH_2 -。在一些實施例中， R^5 係 氢 且 R^6 係 H、F、OH、甲基、乙基、 HOCH_2 - 或 HOCH_2CH_2 -。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 獨立地係 H、F 或 甲基。在一些實施例中， R^5 係 H 且 R^6 係 H、F 或 甲基。

在一些實施例中， R^5 係 H 且 R^6 係 F。

在一些實施例中， R^5 係 H 且 R^6 係 甲基。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 皆為 H。

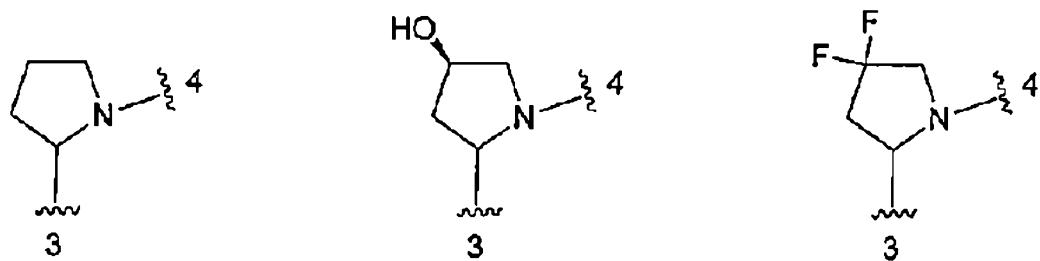
在一些實施例中， R^5 及 R^6 皆為 F。

在一些實施例中， R^5 及 R^6 皆為 甲基。

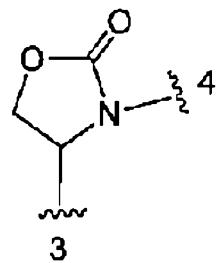
在一些實施例中，環 B 係視情況經一或兩個獨立地選自 OH 及 F 之取代

基取代之環B-1，條件係兩個OH取代基並不位於同一環碳原子上。

在由環B-1代表時環B之特定實例包含以下結構：



在式I之某些實施例中，環B係具有下式之環B-2：



B-2

。

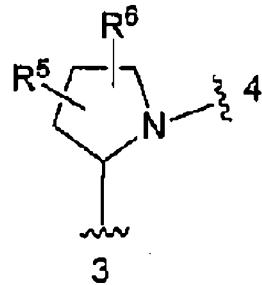
在一些實施例中，m為0。

在一些實施例中，m為1。

在一些實施例中，m為2。

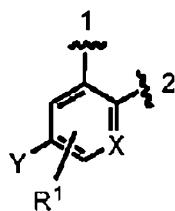
本文提供通式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環B係環B-1：

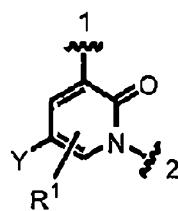


B-1

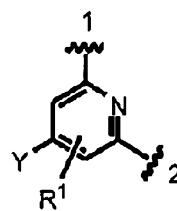
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

其中標記為1之波浪線係指環A至式I之吡咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氨基或鹵素；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m 為0、1或2；

D 綱

R^2 及 R^{2a} 獨立地係 H、F、(1-3C)烷基或 OH，條件係 R^2 及 R^{2a} 不皆為

R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

或R²及R³不存在且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1-2個環
氮原子之三價5-6員雜芳基環；

Z 係 *-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-

R^{4a} 係 H、(1-6C) 烷基、氟(1-6C) 烷基、二氟(1-6C) 烷基、三氟(1-6C) 烷基、羥基(1-6C 烷基) 或 二羥基(2-6C 烷基)；

R^{4b} 係 H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、 $Ar^1C(O)$ -、 $HOCH_2C(O)$ -、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基

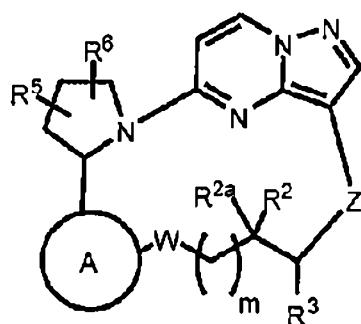
基)礦醯基、 $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)\text{-}$ 、 $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{-}$ 或(1-6C烷基) $\text{NH}(\text{CO})\text{-}$ ；

Ar^1 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar^2 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

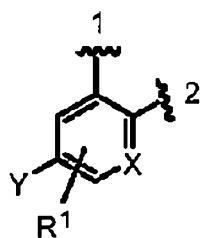
本文亦提供通式IA化合物：



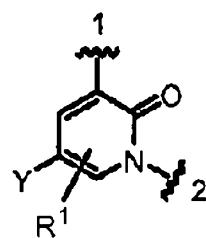
IA

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

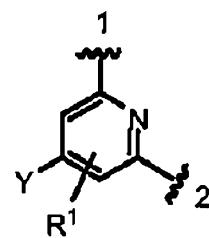
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

其中標記為1之波浪線係指環A至式I之吡咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R^1 係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

R²及R^{2a}獨立地係H、F或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其

中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

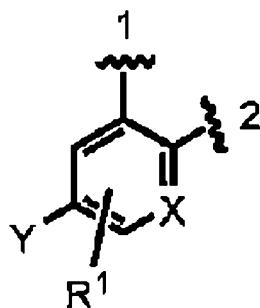
Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-1：



A-1

其中標記為1之波浪線係指環A至式**I**之呪咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或鹵素；

W係O或NH；

m為0、1或2；

R²及R^{2a}獨立地係H、F或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-或*-OC(=O)-，其中星號係指至帶有R³之碳的附接點；

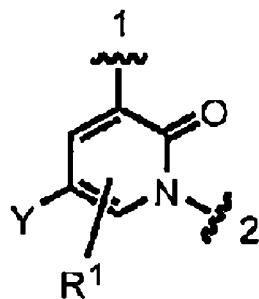
R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在式**IA**之實施例中，X係N。在一些實施例中，X係CH。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-2：



A-2

其中標記為1之波浪線係指環A至式**I**之呪咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

Y係H或F；

R^1 係H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或鹵素；

m為0、1或2；

W係 CH_2 ；

m為0、1或2；

R^2 及 R^{2a} 獨立地係H、F或OH，條件係 R^2 及 R^{2a} 不皆為OH；

R^3 係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

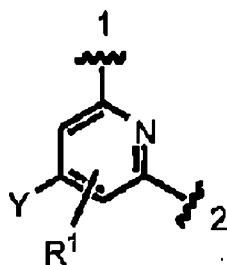
Z係*- $NR^{4a}C(=O)-$ ，其中星號係指至帶有 R^3 之碳的附接點；

R^{4a} 係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-3：



A-3

其中標記為1之波浪線係指環A至式**I**之呪咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

Y係H或F；

R^1 係H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或鹵素；

W係O；

m為0、1或2；

R^2 及 R^{2a} 獨立地係H、F或OH，條件係 R^2 及 R^{2a} 不皆為OH；

R^3 係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

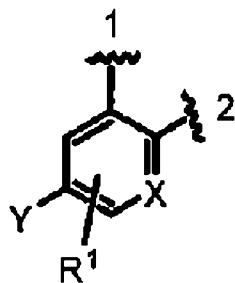
Z係*-OC(=O)-或*-NR^{4a}C(=O)-，其中星號係指至帶有 R^3 之碳的附接點；

R^{4a} 係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-1：



A-1

其中標記為1之波浪線係指環A至式I之呪咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R^1 係H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氨基或鹵素；

W係O；

m為0、1或2；

R^2 及 R^{2a} 獨立地係H、F或OH，條件係 R^2 及 R^{2a} 不皆為OH；

R^3 係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

Z係*-NR^{4b}CH₂-，其中星號係指至帶有 R^3 之碳的附接點；

R^{4b} 係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

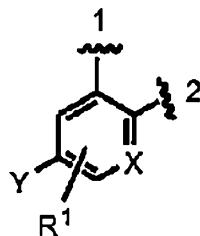
Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氨基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氨基之取代基取代之苯基；且

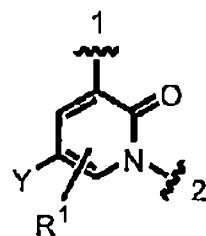
R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

在通式**IA**之些實施例中，

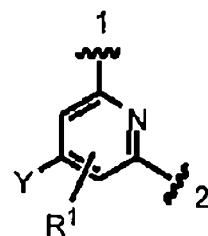
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

其中標記為1之波浪線係指環A至式**I**之吡咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H；

W係O或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0或1；

R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³係H或(1-3C)烷基；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

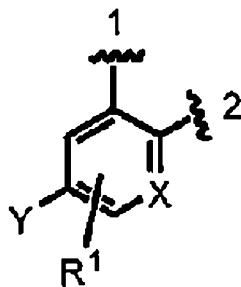
R^{4a}係H；

R^{4b}係(1-6C烷基)C(O)-；且

R⁵及R⁶獨立地係H或鹵素。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-1：



A-1

其中標記為1之波浪線係指環A至式**IA**之吡咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H；

W係O或CH₂；

m為0或1；

R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³係H或(1-3C)烷基；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-，其中星號係指至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H；且

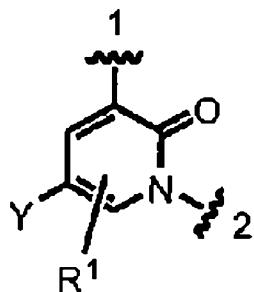
R⁵及R⁶獨立地係H或鹵素。

在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，X係N。在環A係環A-1之式**IA**之些該等實施例，W係O。在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，W係CH₂。在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，R²及R^{2a}係H。在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，R²及R^{2a}獨立地係F、(1-3C)烷基或OH。在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，R³係(1-3C)烷基。在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，R³係H。在環A係環A-1之式**IA**之些實

施例中，Z係 $^*-NR^{4a}C(=O)-$ 。在環A係環A-1之式**IA**之些實施例中，R⁵及R⁶係H。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-2：



A-2

其中標記為1之波浪線係指環A至式**I**之吡咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

Y係H或F；

R¹係H；

W係CH₂；

m為0或1；

R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³係H或(1-3C)烷基；

Z係 $^*-NR^{4a}C(=O)-$ ，其中星號係指至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H；且

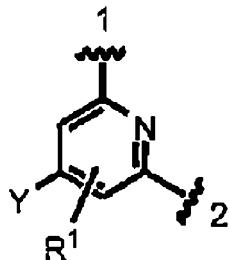
R⁵及R⁶獨立地係H或鹵素。

在環A係環A-2之式**IA**之些實施例中，Y係F。在環A係環A-2之式**IA**之些實施例中，R²及R^{2a}係H。在環A係環A-2之式**IA**之些實施例中，R²及R^{2a}獨立地係H或(1-3C)烷基。在環A係環A-2之式**IA**之些實施

例中， R^3 係(1-3C)烷基。在環A係環A-2之式**IA**之些實施例中， R^3 係H。在環A係環A-2之式**IA**之些實施例中， R^5 及 R^6 係H。

在一些實施例中，式**IA**包含具有以下特徵之化合物：

環A係由以下結構代表之環A-3：



A-3

其中標記為1之波浪線係指環A至式**I**之呪咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

Y 係H或F；

R^1 係H；

W 係O；

m 為0或1；

R^2 及 R^{2a} 獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH，條件係 R^2 及 R^{2a} 不皆為OH；

R^3 係H或(1-3C)烷基；

Z 係*-NR^{4a}C(=O)-，其中星號係指至帶有 R^3 之碳的附接點；

R^{4a} 係H；且

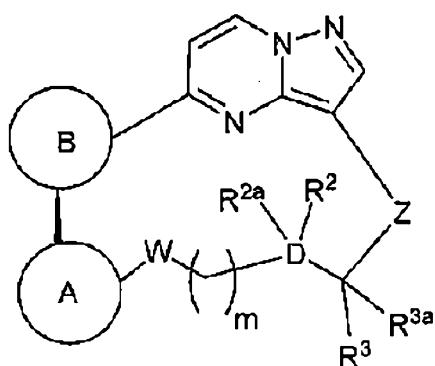
R^5 及 R^6 獨立地係H或鹵素。

在環A係環A-3之式**IA**之些實施例中， Y 係F。在環A係環A-3之式**IA**之些實施例中， Y 係H。在環A係環A-3之式**IA**之些實施例中， R^2 及 R^{2a} 係H。在環A係環A-3之式**IA**之些實施例中， R^2 及 R^{2a} 獨立地係H或

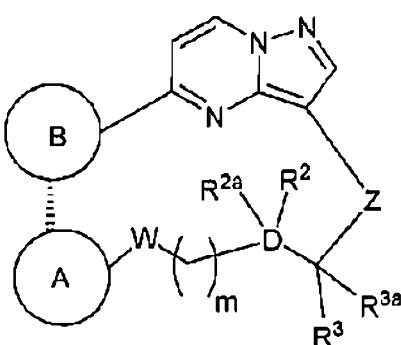
(1-3C)烷基。在環A係環A-3之式**IA**之某些實施例中，R³係(1-3C)烷基。在環A係環A-3之式**IA**之某些實施例中，R³係H。在環A係環A-3之式**IA**之某些實施例中，R⁵及R⁶係H。

應瞭解，如本文所提供之某些化合物可含有一或多個不對稱中心且可由此製備並分離為異構體混合物(例如外消旋或非對映異構體混合物)或呈對映異構體或非對映異構體純之形式。本文所提供之化合物之所有立體異構形式(包含(但不限於)非對映異構體、對映異構體及阻轉異構體；以及其混合物，例如外消旋混合物)皆意欲形成本發明之一部分。

在一些實施例中，環B係環B-1之通式**I**化合物具有式**1-a**之絕對構形：

**1-a**

在一些實施例中，環B係環B-1之通式**I**化合物具有式**1-b**之絕對構形：

**1-b**

在本文所展示之結構中，在未指定任何特定對掌性原子之立體化學時，則本發明化合物涵蓋且包含所有立體異構體。倘若立體化學係由代表特定構形之實心楔形線或虛線指定，則立體異構體係如所指定及定義。

本文所用之術語「(1-3C)烷基」及「(1-6C)烷基」係指分別具有一至三個碳原子及一至六個碳原子之飽和直鏈或具支鏈單價烴基團。實例包含(但不限於)甲基、乙基、1-丙基、異丙基、1-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-甲基-2-丙基、戊基及己基。

本文所用之術語「氟(1-6C)烷基」係指一個氫由氟原子代替之如本文所定義之具有一至六個碳原子之飽和直鏈或具支鏈單價烴基團。

本文所用之術語「二氟(1-6C)烷基」係指兩個氫由氟原子代替之如本文所定義之具有一至六個碳原子之飽和直鏈或具支鏈單價烴基團。

本文所用之術語「三氟(1-6C)烷基」係指三個氫由氟原子代替之如本文所定義之具有一至六個碳原子之飽和直鏈或具支鏈單價烴基團。

本文所用之術語「羥基(1-6C烷基)」係指一個氫由羥基(OH)代替之具有一至六個碳原子之飽和直鏈或具支鏈單價烴基團。

本文所用之術語「二羥基(2-6C烷基)」係指兩個氫由羥基(OH)代替之如本文所定義之具有二至六個碳原子的飽和直鏈或具支鏈單價烴基團，條件係該等羥基並不位於同一碳原子上。

本文所用之術語「(1-6C烷基)礦醯基」係指(1-6C烷基) SO_2- 基團，其中自由基位於硫原子上且(1-6C烷基)部分係如上文所定義。實例包含甲基礦醯基(CH_3SO_2-)及乙基礦醯基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2-$)。

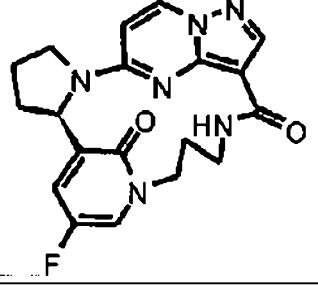
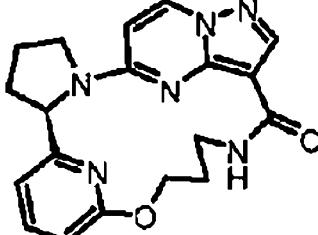
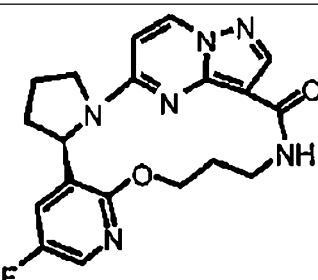
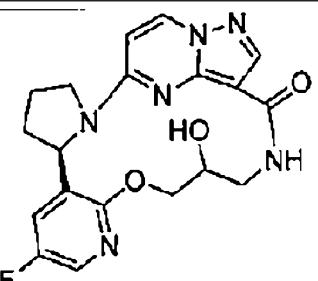
本文所用之術語「(3-6C環烷基)礦醯基」係指(3-6C環烷基) SO_2- 基團，其中自由基位於硫原子上。一實例係環丙基礦醯基。

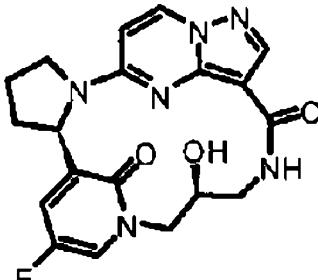
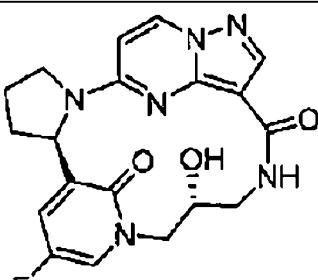
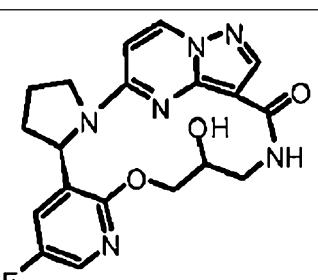
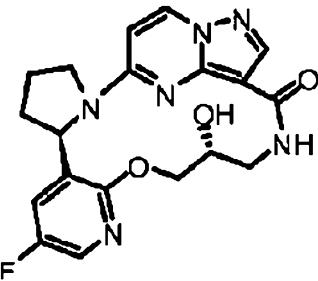
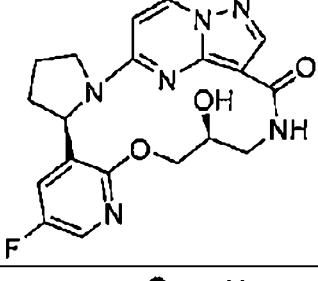
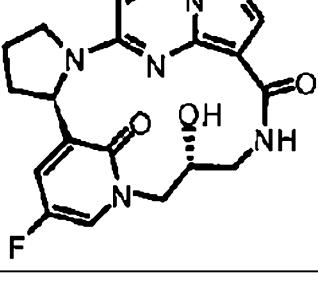
本文所用之術語「(1-3C)烷氧基」及「(1-6C)烷氧基」係指分別具有一至三個碳原子或一至六個碳原子之飽和直鏈或具支鏈單價烷氧基，其中自由基位於氧原子上。實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基。

術語「鹵素」包含氟、氯、溴及碘。

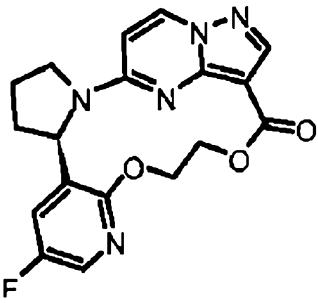
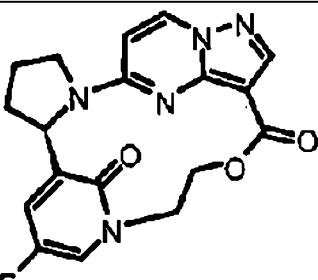
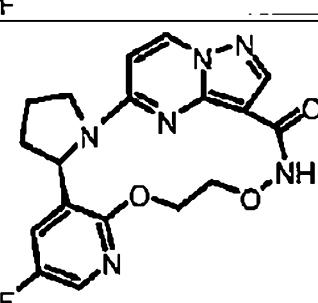
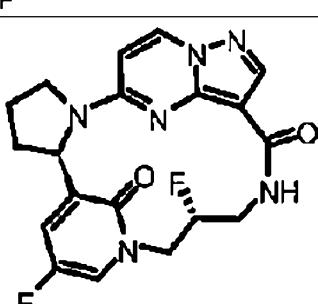
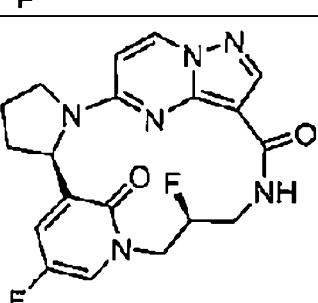
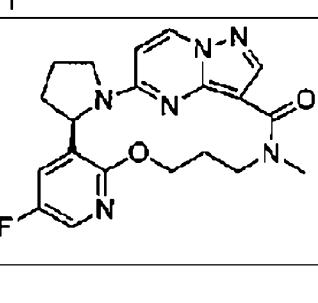
式I化合物之非限制性實例包含表1中之彼等化合物。

表1.

化合物編號	化合物結構	化合物名稱
1		(6R)-9-氟-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
2		(6R)-12-氧雜-2,16,20,21,24,26-六氮雜五環[16.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]二十六-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-庚烯-17-酮
3		(6R)-9-氟-13-氫-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
4		(6R)-9-氟-15-羥基-13-氫-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮

5		(6R,13S)-9-氟-13-羥基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
5-B		(6R,13R)-9-氟-13-羥基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
6		(6R)-9-氟-15-羥基-13-氧化雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
7		(6R,15R)-9-氟-15-羥基-13-氧化雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
7-B		(6R,15S)-9-氟-15-羥基-13-氧化雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
8		(6R,13R)-9-氟-13-羥基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮

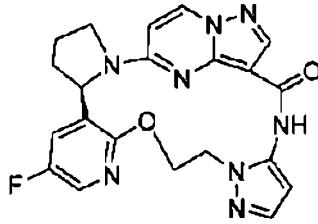
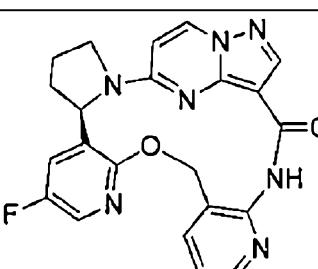
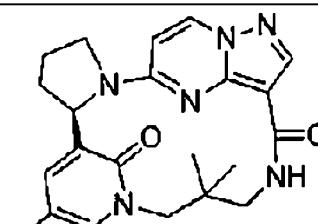
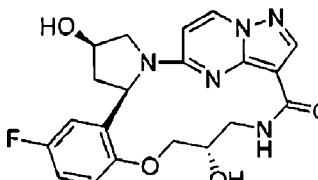
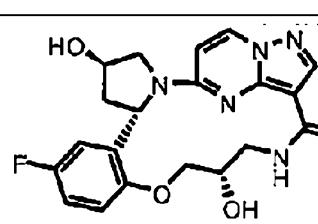
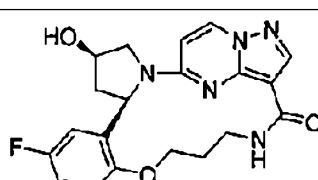
8-B		(6R,13S)-9-氟-13-羥基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
9		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
10		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,11,18,22,23,26-六氮雜五環[18.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{23,27}]二十七-1(26),7,9,11,20(27),21,24-庚烯-19-酮
11		(6R)-9-氟-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]二十六-1(24),7,9,18(25),19,22-己烯-17,26-二酮
12		(6R)-9-氟-2,11,13,16,20,21,24-七氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
13		(6R)-9-氟-2,11,13,17,21,22,25-七氮雜五環[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮

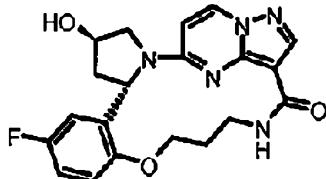
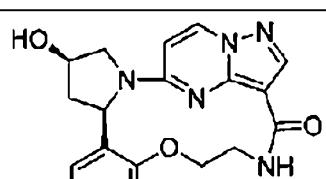
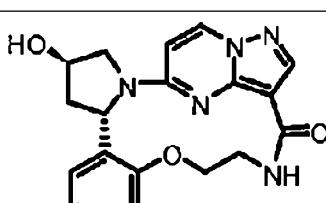
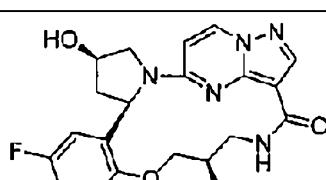
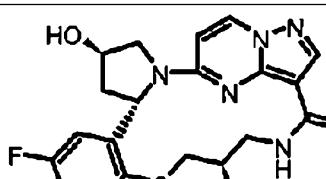
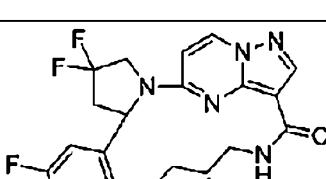
14		(6R)-9-氟-13,16-二氧雜-2,11,20,21,24-五氮雜五環 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]-二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
15		(6R)-9-氟-14-氧雜-2,11,18,19,22-五氮雜五環[14.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{19,23}]二十四-1(22),7,9,16(23),17,20-己烯-15,24-二酮
16		(6R)-9-氟-13,16-二氧雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
17		(6R,13R)-9,13-二氟-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
17-B		(6R,13S)-9,13-二氟-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
18		(6R)-9-氟-17-甲基-13-氧雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮

19		(6R)-9,15,15-三氟-13-氧雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
20		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
21		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯
22		1-[(6R)-9-氟-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-16-基]乙烷-1-酮
23		1-[(6R)-9-氟-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-16-基]-2-羥基乙烷-1-酮
24		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯
25		(6R)-9-氟-16-甲烷磺醯基-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯
26		2-[(6R)-9-氟-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-16-

		基]乙酸
27		(6R)-9-氟-17-甲烷磺醯基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯
28		(6R)-N-乙基-9-氟-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-17-甲醯胺
29		(6R)-N-乙基-9-氟-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環- [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-16-甲醯胺
30		(6S)-9-氟-4,13-二氧雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-3,18-二酮
31		(6S)-9-氟-4,13-二氧雜-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-庚烯-3,17-二酮
32		(6R)-9-氟-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮

33		(6R)-9-氟-15-甲基-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
33-A		(6R,15S)-9-氟-15-甲基-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
33-B		(6R,15R)-9-氟-15-甲基-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
34		(6R,13R)-9-氟-13-甲基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
35		(6R,13S)-9-氟-13-甲基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
36		(6R)-9-氟-15,15-二甲基-13-氫雜-2,11,17,21,22,25-六氮雜五環[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-庚烯-18-酮
37		(6R)-9-氟-15,15-二甲基-2,11,16,20,21,24-六氮雜五環[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮

38		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,11,16,17,21,25,26,29-八氮雜六環 [21.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{16,20} .0 ^{26,30}]三十一(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-壬烯-22-酮
39		(6R)-9-氟-13-氧雜-2,11,19,21,25,26,29-七氮雜六環 [21.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{15,20} .0 ^{26,30}]三十一(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-癸烯-22-酮
40		(6R)-9-氟-13,13-二甲基-2,11,15,19,20,23-六氮雜五環 [15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-己烯-16,25-二酮
41		(4R,6R,15S)-9-氟-4,15-二羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮
41-B		(4R,6S,15S)-9-氟-4,15-二羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮
42		(4R,6R)-9-氟-4-羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮

42-B		(4R,6S)-9-氟-4-羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮
43		(4R,6R)-9-氟-4-羥基-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
43-B		(4R,6S)-9-氟-4-羥基-13-氧雜-2,16,20,21,24-五氮雜五環 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-庚烯-17-酮
44		(4R,6R,15R)-9-氟-4,15-二羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮
44-B		(4R,6S,15R)-9-氟-4,15-二羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮
45		(15S)-4,4,9-三氟-15-羥基-13-氧雜-2,17,21,22,25-五氮雜五環 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-庚烯-18-酮之非對映異構體1及非對映異構體2

亦應瞭解，可使用某些式I化合物作為用於製備其他式I化合物之中間

體。

式**I**化合物包含其鹽。在某些實施例中，鹽係醫藥上可接受之鹽。另外，式**I**化合物包含該等化合物之其他鹽，該等鹽未必係醫藥上可接受之鹽且可用作用於製備及/或純化式**I**化合物及/或用於分離式**I**化合物之對映異構體之中間體。

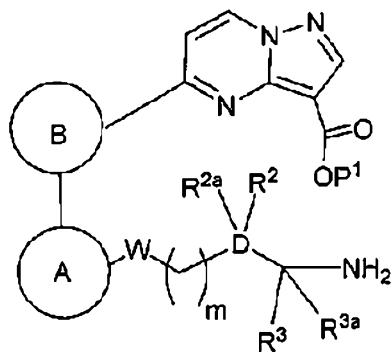
片語「醫藥上可接受」係指物質或組合物在化學上及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或使用其治療之哺乳動物相容。

另外應瞭解，式**I**化合物及其鹽可以溶劑合物形式進行分離，且因此任何該溶劑合物包含於本發明範圍內。

本文所提供之化合物亦可在構成該等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。亦即，特定而言，在針對式**I**化合物提及時，原子包括該原子之所有同位素及同位素混合物，該等同位素係天然的或以合成方式產生且具有天然豐度或呈同位素富集形式。舉例而言，在提及氫時，應理解其係指¹H、²H、³H或其混合物；在提及碳時，應理解其係指¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C或其混合物；在提及氮時，應理解其係指¹³N、¹⁴N、¹⁵N或其混合物；在提及氧時，應理解其係指¹⁴O、¹⁵O、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O或其混合物；且在提及氟時，應理解其係指¹⁸F、¹⁹F或其混合物。本文所提供之化合物由此亦包括具有一或多個原子之一或多種同位素之化合物及其混合物(包含放射性化合物)，其中一或多個非放射性原子已由一種其放射性富集同位素代替。經放射性標記之化合物可用作治療劑(例如癌症治療劑)、研究試劑(例如分析試劑)及診斷劑(例如活體內成像劑)。本發明化合物之所有同位素變化形式(不論是否為放射性)皆意欲涵蓋於本發明範圍內。

可如美國專利第8,933,084號中所闡述來製備如本文所定義之式**I**化合物或其鹽，該專利之全部內容以引用方式併入本文中。舉例而言，製備如本文所定義之式**I**化合物或其鹽之製程可包含：

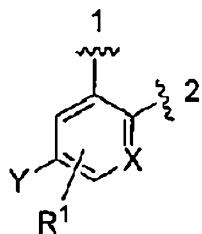
(a)對於Z係*-NHC(=O)-且環A、環B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及m係如針對式**I**所定義之式**I**化合物而言，在偶合試劑及鹼存在下環化具有式**II**之相應化合物：



II

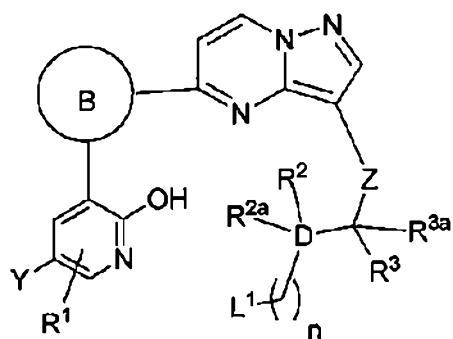
其中P¹係H或羧基保護基團；或

(b)對於W係O、環A係式A-1：



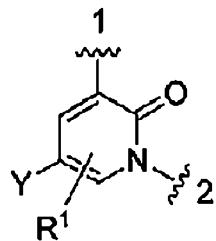
A-1 ,

X係N且環B、D、Z、Y、R¹、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及m係如針對式**I**所定義之式**I**化合物而言，在鹼存在下環化具有式**III**之相應化合物：

**III**

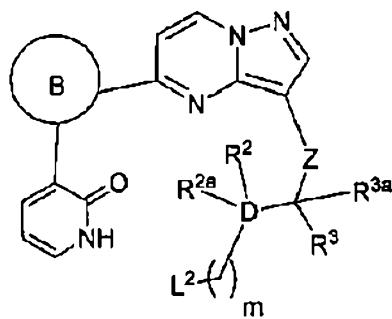
其中n為1、2、3或4且L¹係離去基團或原子；或

(c)對於W係CH₂、環A係式A-2：

**A-2**

且環B、Z、D、Y、R¹、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及m係如針對式I所定義

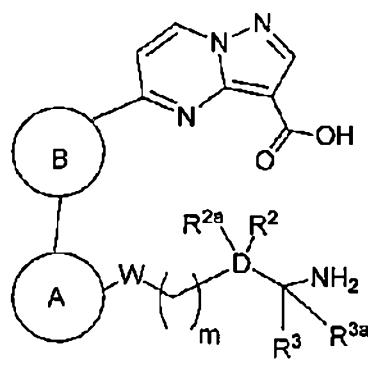
之式I化合物而言，在鹼存在下環化具有式IV之相應化合物：

**IV**

其中L²係離去基團或原子；或

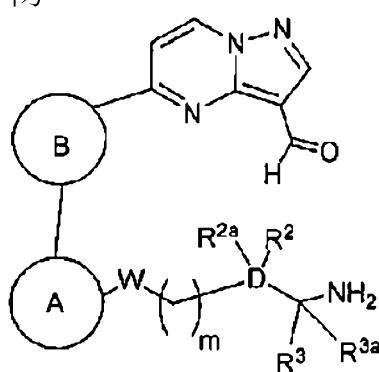
(d)對於Z係*-NHC(=O)-且環A、環B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及

m係如針對式I所定義之式I化合物而言，在鹼及偶合試劑存在下環化具有式V之相應化合物：



; 或

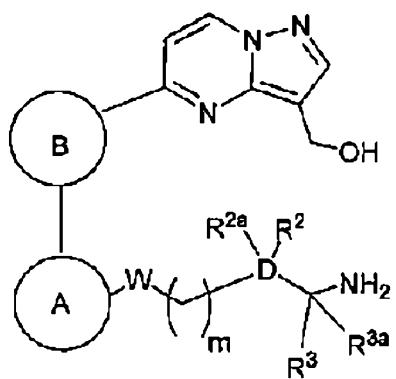
(e) 對於Z係*-NHCH₂-且環A、環B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及m
係如針對式I所定義之式I化合物而言，在還原劑存在下環化具有式VI之相
應化合物：



VI

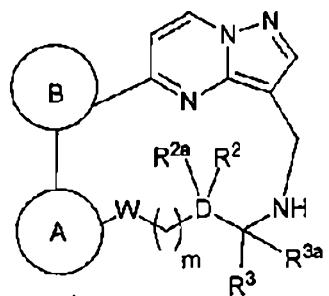
; 或

(f) 對於Z係*-NHCH₂-且環A、環B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及m
係如針對式I所定義之式I化合物而言，在三苯基膦存在下環化具有式VII
之相應化合物：

**VII**

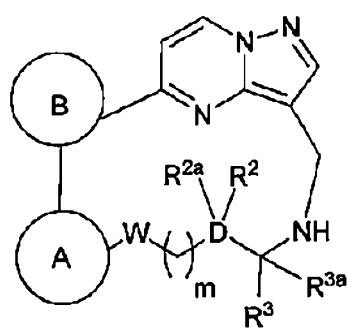
；或

(g)對於環A、環B、W、D、m、R²、R^{2a}、R³及R^{3a}係如針對式**I**所定義、Z係*-NR^{4b}CH₂-且R^{4b}係(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基或Ar²(SO₂)-之式**I**化合物而言，使具有式**VIII**之相應化合物：

**VIII**

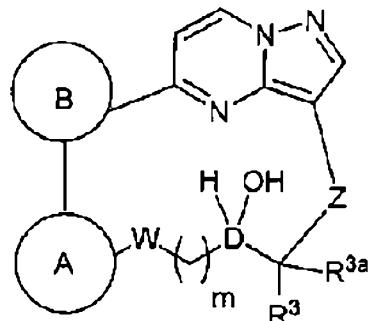
與分別具有式(1-6C烷基)C(O)-L³、(3-6C環烷基)C(O)-L³、Ar¹C(O)-L³、HOCH₂C(O)-L³、(1-6C烷基)(SO₂)-L³、(3-6C環烷基)(SO₂)-L³或Ar²(SO₂)-L³(其中L³係離去原子)之試劑在鹼存在下進行偶合；或

(h)對於環A、環B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及m係如針對式**I**所定義、Z係*-NR^{4b}CH₂-且R^{4b}係(1-6C烷基)NH(CO)-之式**I**化合物而言，使具有式**VIII**之化合物：

**VIII**

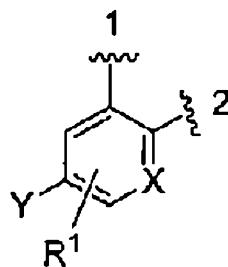
與具有式(1-6C烷基)N=C=O之試劑在鹼存在下進行反應；或

(i) 對於R²係F、R^{2a}係H且環A、環B、Z、W、D、R³、R^{3a}及m係如針對式**I**所定義之式**I**化合物而言，使具有式**IX**之相應化合物：

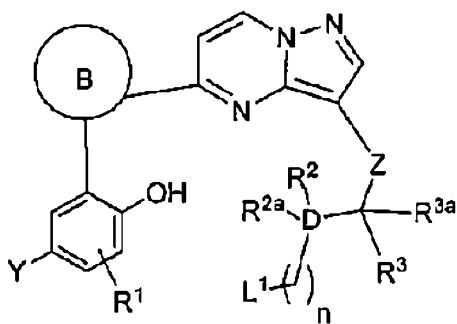
**IX**

與氟化試劑進行反應；

(j) 對於W係O、環A係式**A-1**：

**A-1** ,

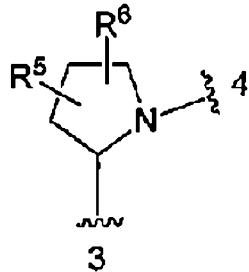
X係CH且Y、R¹、D、環B、Z、R²、R^{2a}、R³及m係如針對式**I**所定義之式**I**化合物而言，在鹼存在下環化具有式**X**之相應化合物：

**X**

其中n為1、2、3或4且L¹係離去基團或原子；且

視情況去除任何保護基團及視情況製備其鹽。

在上述方法(a)-(j)之某些實施例中，環B係具有以下結構之環B-1：

**B-1**

,

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），R³係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，且環A、W、m、Z、Y、R^{3a}、R⁵及R⁶係如針對式I所定義。

參照方法(a)，可使用習用醯胺鍵形成條件來實施環化，舉例而言，使用活化劑處理羧酸，隨後在鹼存在下添加胺。適宜活化劑包含EDCI、草醯氯、亞硫醯氯、HATU及HOBr。使用鹼包含胺鹼，例如三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶或過量氨。適宜溶劑包含DCM、DCE、THF及DMF。

參照方法(b)及(c)，離去原子L¹及L²可為(例如)鹵素原子(例如Br、Cl或I)。或者，L¹及L²可為離去基團(例如芳基磺醯基或烷基磺醯基或氨基，例如甲磺酸根基或甲苯磺酸根基)。適宜鹼包含鹼金屬碳酸鹽，例如

碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫。便利溶劑包含非質子溶劑，例如醚(例如四氫呋喃或對二噁烷)、DMF或丙酮。可便利地在升高溫度(例如50-150°C，例如85°C)下實施反應。

參照方法(d)，適宜偶合試劑包含HATU、HBTU、TBTU、DCC、DIEC及熟習此項技術者熟知之任何其他醯胺偶合試劑。適宜鹼包含三級胺鹼(例如DIEA及三乙胺)。便利溶劑包含DMF、THF、DCM及DCE。

參照方法(e)，適宜還原劑包含Me₄N(OAc)₃BH、Na(OAc)₃BH及NaCNBH₃。適宜溶劑包含中性溶劑，例如乙腈、THF及DCE。可便利地在環境溫度下實施反應。

參照方法(f)，在某些實施例中，使用呈聚苯乙烯結合之PPh₃樹脂(以PS-PPh₃形式由Biotage Systems出售)形式之三苯基膦試劑。便利地，在環境溫度下實施反應。適宜溶劑包含中性溶劑，例如DCM。

參照方法(g)，離去原子L³可為鹵素，例如Cl或Br。適宜鹼包含三級胺鹼(例如二異丙基乙基胺及三乙胺)。便利地，在環境溫度下實施反應。

參照方法(h)，適宜鹼包含三級胺鹼(例如DIEA及三乙胺)。便利地，在環境溫度下實施反應。

參照方法(i)，氟化試劑可為(例如)三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基-硫(Deoxo-FluorTM)或三氟化二乙基胺基硫(DAST)。適宜溶劑包含二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷及甲苯。便利地，在環境溫度下實施反應。

參照方法(j)，鹼可為(例如)鹼性金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫。便利溶劑包含非質子溶劑，例如醚(例如四氫呋喃或對二噁烷)或甲苯。可便利地在介於環境溫度與回流之間之溫度下(例如在85°C下)來實施反應。

任一上述方法中所闡述之化合物中之胺基團可經任何便利胺保護基團加以保護，例如如Greene及Wuts編輯，「Protecting Groups in Organic Synthesis」，第2版。New York；John Wiley & Sons, Inc., 1991中所闡述。胺保護基團之實例包含醯基及烷氧基羰基(例如第三丁氧基羰基(BOC))及[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基(SEM)。同樣，羧基可經任何便利羧基保護基團加以保護，例如如Greene及Wuts編輯，「Protecting Groups in Organic Synthesis」，第2版。New York；John Wiley & Sons, Inc., 1991中所闡述。羧基保護基團之實例包含(1-6C)烷基(例如甲基、乙基及第三丁基)。醇基團可經任何便利醇保護基團保護，例如如Greene及Wuts編輯，「Protecting Groups in Organic Synthesis」，第2版。New York；John Wiley & Sons, Inc., 1991中所闡述。醇保護基團之實例包含苄基、三苯甲基、矽基醚及諸如此類。

可藉由實例A中所闡述之分析來證實測試化合物用作ROS1抑制劑之能力。 IC_{50} 值展示於表17中。

在一些實施例中，L2026M之抑制類似於或優於針對野生型ROS1所觀察者。舉例而言，L2026M之抑制在野生型ROS1之抑制約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(亦即，化合物對野生型ROS1及L2026M具有類似功效)。在一些實施例中，L2026M之抑制與野生型ROS1之抑制大致相同。在一些實施例中，L2026M之抑制約為野生型ROS1之抑制之2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更高。在一些實施例中，在酶分析(例如本文所提供之酶分析)中量測野生型或L2026M ROS1激酶較另一激酶之選擇性。在一些實施例中，本文所提供之化合物對ROS1突變細胞展現選擇性細胞毒性。

在一些實施例中，D2033N之抑制類似於或優於針對野生型ROS1所觀察者。舉例而言，D2033N之抑制在野生型ROS1之抑制約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(亦即，化合物對野生型ROS1及D2033N具有類似功效)。在一些實施例中，D2033N之抑制與野生型ROS1之抑制大致相同。在一些實施例中，D2033N之抑制約為野生型ROS1之抑制之2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更高。在一些實施例中，在酶分析(例如本文所提供之酶分析)中量測野生型或D2033N ROS1激酶較另一激酶之選擇性。在一些實施例中，本文所提供之化合物對ROS1突變細胞展現選擇性細胞毒性。

式I化合物可用於可使用ROS1激酶抑制劑治療之疾病及病症，例如ROS1相關疾病及病症，例如增殖性病症，例如癌症(包含血液學癌症及實體腫瘤)。

如本文中所使用，術語「治療(treat或treatment)」係指治療性或治療性措施。有益或期望臨床結果包含(但不限於)完全或部分地緩解與疾病或病症或病狀有關之症狀，減弱疾病程度，穩定(亦即不惡化)疾病狀態，延遲或減緩疾病進展，改善或緩和疾病狀態(例如一或多種疾病症狀)，及可檢測或不可檢測地緩解病情(部分或全部)。「治療」亦可意指與未接受治療之預期存活相比具有延長存活。

如本文中所使用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」可互換使用，其係指任一動物，包含哺乳動物，例如小鼠、大鼠、其他齧齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，患者係人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現擬治療及/或預防之疾病或病症之至少一種症狀。在一些實施例中，

個體已鑑別或診斷為患有具有ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之癌症(ROS1相關癌症) (例如如使用監管機構批准(例如FDA批准)之分析或套組所測定)。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，個體具有對於ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調為陽性之腫瘤(例如如使用監管機構批准之分析或套組所測定)。個體可為具有對於ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調為陽性之腫瘤之個體(例如，使用監管機構批准(例如FDA批准)之分析或套組經鑑別為陽性)。在一些實施例中，分析係液體生檢。個體可為腫瘤具有ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之個體(例如，其中腫瘤係使用監管機構批准(例如FDA批准)之套組或分析進行原樣鑑別)。在一些實施例中，懷疑個體患有ROS1相關癌症。在一些實施例中，個體具有顯示個體患有具有ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之腫瘤之臨床記錄(且視情況該臨床記錄顯示個體應使用本文所提供之任一組合物進行治療)。在一些實施例中，患者係兒科患者。

本文所用之術語「兒科患者」係指在診斷或治療時年齡小於21歲之患者。術語「兒科」可進一步分成各種亞群，包含：新生兒(自出生至生命之第一個月)；嬰兒(1個月至最大2歲)；兒童(2歲至最大12歲)；及青少年(12歲至21歲(最大至(但不包含) 22歲生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics , 第15版 , Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996 ; Rudolph AM 等人 , Rudolph's Pediatrics , 第21版 , New York: McGraw-Hill, 2002 ; 及 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine , 第2版 , Baltimore: Williams

& Wilkins; 1994。在一些實施例中，兒科患者係自出生至生命之前28天、自29天齡至小於兩歲、自兩歲至小於12歲或12歲至21歲(最大至(但不包含) 22歲生日))。在一些實施例中，兒科患者係自出生至生命之前28天、自29天齡至小於1歲、自一個月齡至小於4個月齡、自三個月齡至小於7個月齡、自6個月齡至小於1歲、1歲至小於2歲、2歲至小於3歲、2歲至小於7歲、3歲至小於5歲、5歲至小於10歲、6歲至小於13歲、10歲至小於15歲或15歲至小於22歲。

在某些實施例中，式I化合物可用於預防如本文所定義之疾病及病症(例如癌症)。本文所用之術語「預防」意指完全或部分地預防如本文所闡述之疾病或病狀或其症狀之發作、復發或擴散。

本文所用之術語「ROS1相關疾病或病症」係指與ROS1基因、ROS1激酶(亦在本文中稱為ROS1激酶蛋白)或其中之任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之失調(例如本文所闡述ROS1基因、ROS1激酶、ROS1激酶結構域或其中之任一者之表現或活性或含量之失調中的任一類型)有關或具有該失調的疾病或病症。ROS1相關疾病或病症之一非限制性實例包含癌症。

本文所用之術語「ROS1相關癌症」係指與ROS1基因、ROS1激酶(亦在本文中稱為ROS1激酶蛋白)或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關或具有該失調之癌症。本文闡述ROS1相關癌症之非限制性實例。

片語「ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如，造成融合蛋白表現之ROS1基因易位，造成ROS1蛋白表現之ROS1基因缺失(其包含與野生型ROS1蛋白相比缺失至少

一個胺基酸)，造成具有一或多個點突變之ROS1蛋白之表現之ROS1基因突變，或產生使得與野生型ROS1蛋白相比在ROS1蛋白中缺失至少一個胺基酸之ROS1蛋白之mRNA (mRNA之替代剪接形式)，或係指使得ROS1蛋白過表現之ROS1基因擴增或由細胞中ROS1基因之過表現引起之自分泌活性(其引起細胞中ROS1蛋白之激酶結構域(例如ROS1蛋白之組成型活性激酶結構域)之活性之病原性增加)。作為另一實例，ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為ROS1基因之突變，該突變使得該基因編碼具有組成型活性或與由不包含該突變之ROS1基因編碼之蛋白質相比具有增加之活性之ROS1蛋白。舉例而言，ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為產生融合蛋白表現之基因或染色體易位之結果，該融合蛋白含有ROS1之第一部分(其包含功能激酶結構域)及伴侶蛋白之第二部分(亦即，其不為ROS1)。在一些實例中，ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可源於一種ROS1基因與另一非ROS1基因之基因易位。融合蛋白之非限制性實例闡述於表2中。ROS1激酶蛋白點突變之非限制性實例闡述於表3中。ROS1激酶蛋白突變(例如點突變)之其他實例係ROS1抑制劑抗性突變。ROS1抑制劑抗性突變之非限制性實例闡述於表4中。

在提及ROS1核酸或蛋白質時，術語「野生型(wildtype或wild-type)」闡述發現於不患有ROS1相關疾病(例如ROS1相關癌症)(且視情況亦不具有增加之發生ROS1相關疾病之風險及/或不懷疑患有ROS1相關疾病)之個體中之核酸(例如ROS1基因或ROS1 mRNA)或蛋白質(例如ROS1蛋白)，或係發現於來自不患有ROS1相關疾病(例如ROS1相關癌症)(且視情況亦不具有增加之發生ROS1相關疾病之風險及/或不懷疑患有ROS1相

關疾病)之個體之細胞或組織中者。

術語「監管機構」係指國家批准醫藥藥劑之醫學使用之國家機構。舉例而言，監管機構之一非限制性實例係美國食品藥物監督管理局(U.S. Food and Drug Administration，FDA)。

本文提供治療需要治療之患者之癌症(例如ROS1相關癌症)之方法，該方法包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。舉例而言，本文提供治療需要治療之患者之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：a)檢測來自患者之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及b)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多種融合蛋白。ROS1基因融合蛋白之非限制性實例闡述於表2中。在一些實施例中，融合蛋白係SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中之一者。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失。ROS1激酶蛋白點突變之非限制性實例闡述於表3中。在一些實施例中，ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失係選自由以下組成之群之點突變：A15G、R118N、G1025R、T1735M、R1948H及R2072N。在一些實施例中，式I化合物係選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，癌症(例如ROS1相關癌症)係血液學癌症。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例

中，癌症(例如ROS1相關癌症)係實體腫瘤。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，癌症(例如ROS1相關癌症)係肺癌(例如小細胞肺癌或非小細胞肺癌)、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化型甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化型甲狀腺癌、肺腺癌、細支氣管肺細胞癌、2A或2B型多發性內分泌贅瘤形成(分別係MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌(例如轉移性結腸直腸癌)、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之節細胞性神經瘤病、發炎性肌纖維母細胞腫瘤或子宮頸癌。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，癌症(例如ROS1相關癌症)係選自以下群：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓樣白血病(AML)、青少年癌症、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌腫瘤、原發性部位不明癌、心臟腫瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性贅瘤、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、膽管癌、導管原位癌、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤恩氏肉瘤(Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、輸卵管癌、骨纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌腫瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養層疾病、神經膠質瘤、毛細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增生症、何傑金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格罕氏

組織細胞增生症(Langerans cell histiocytosis)、喉癌(laryngeal cancer)、白血病、唇癌及口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨惡性纖維性組織細胞瘤、骨癌、黑色素瘤、默克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、中線道癌、口腔癌、多發性內分泌贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤、蕈樣肉芽腫病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增殖性贅瘤、骨髓性白血病、骨髓樣白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增殖性贅瘤、鼻腔癌及鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非何傑金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma)、非小細胞肺癌、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(oral cavity cancer)、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副鼻竇癌及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、垂體癌、血漿細胞贅瘤、胸膜肺母細胞瘤、妊娠期癌及乳癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性腹膜腔癌、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、鱗狀頸癌、胃癌、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌(throat cancer)、胸腺瘤及胸腺癌瘤、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、原發性部位不明癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌及維爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)。

在一些實施例中，血液學癌症(例如係ROS1相關癌症之血液學癌症)係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤(非何傑金氏淋巴瘤)、何傑金氏病(Hodgkin's disease) (亦稱為何傑金氏淋巴瘤)及骨髓瘤，例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓樣白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓樣白血病(CML)、慢性骨

髓單核細胞性白血病(CMML)、慢性嗜中性白血病(CNL)、急性未分化型白血病(AUL)、間變性大細胞淋巴瘤(ALCL)、幼淋巴細胞性白血病(PML)、幼年性骨髓單球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、伴有三系骨髓發育不良之AML(AML/TMDS)、混合性白血病(MLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增殖性病症(MPD)及多發性骨髓瘤/MM)。血液學癌症之其他實例包含骨髓增殖性病症(MPD)，例如真性多血症(PV)、特發性血小板減少症(ET)及特發性原發性骨髓纖維化(IMF/IPF/PMF)。在一些實施例中，血液學癌症(例如係RET相關癌症之血液學癌症)係AML或CMML。

在一些實施例中，癌症(例如ROS1相關癌症)係實體腫瘤。實體腫瘤(例如係ROS1相關癌症之實體腫瘤)之實例包含(例如)甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌)、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌)、胰臟癌、胰臟導管癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前列腺癌、腎細胞癌、頭頸腫瘤、神經母細胞瘤及黑色素瘤。例如參見Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186。

在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌(例如包含非小細胞肺癌)、結腸直腸癌、胃癌、腺癌(例如包含小腸腺癌)、膽管癌、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、血管癌、先天性多形性神經膠母細胞瘤、乳頭狀甲狀腺癌、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、斯皮茨痣樣贅瘤(spitzoid neoplasm)、間變性大細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤及B細胞急性淋巴母細胞性白血病。

在一些實施例中，患者係人類。

式I化合物及其醫藥上可接受之鹽及溶劑合物亦可用於治療ROS1相

關癌症。

因此，本文亦提供治療經診斷或鑑別患有ROS1相關癌症(例如本文所揭示之任一實例性ROS1相關癌症)之患者之方法，其包括向患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

ROS1激酶、ROS1基因或其中之任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之失調可造成腫瘤形成。舉例而言，ROS1激酶、ROS1基因或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為ROS1激酶、ROS1基因或ROS1激酶結構域之易位、過度表現、活化、擴增或突變。易位可包含涉及ROS1激酶結構域之易位，突變可包含涉及ROS1配體結合位點之突變，且擴增可為ROS1基因之擴增。

在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含野生型ROS1激酶之過表現(例如引起自分泌活化)。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含在包括ROS1基因或其部分(例如包含激酶結構域部分或能夠展現激酶活性之部分)之染色體區段中之過度表現、活化、擴增或突變。

在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含產生ROS1基因融合體之一或多個染色體易位或倒位。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調係源於基因易位，其中所表現蛋白質係含有來自非ROS1伴侶蛋白之殘基之融合蛋白，且包含最少之功能ROS1激酶結構域。

ROS1融合蛋白之非限制性實例展示於表2中。

表2. 實例性ROS1融合蛋白

ROS1配偶體	ROS1相關癌症
CD74	非小細胞肺癌 ¹
SLC34A2	非小細胞肺癌 ¹ 、結腸直腸癌 ¹⁴ 、胃癌 ¹⁵
TPM3	非小細胞肺癌 ¹
SDC4	非小細胞肺癌 ¹ 、腺癌 ¹⁰
EZR	非小細胞肺癌 ¹
LRIG3	非小細胞肺癌 ¹
KDELR2	非小細胞肺癌 ¹
CCDC6	非小細胞肺癌 ¹
FIG (GOPC, PIST)	非小細胞肺癌 ² 、膽管癌 ⁵ 、神經膠母細胞瘤 ⁸ 、卵巢癌 ¹⁶ 、小腸腺癌SBA) ²²
TPD52L1	非小細胞肺癌 ³
CEP85L	血管肉瘤 ⁴
ZCCHC8	先天性多形性神經膠母細胞瘤 ⁶
CCDC30	乳頭狀甲狀腺癌 ⁷
TFG	發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ⁹
TMEM106B	腺癌 ¹¹
YWHAE	發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹²
MSN	肺癌 ¹³
PWWP2A	斯皮茨痣樣贅瘤 ¹⁷
FYN	非小細胞肺癌 ¹⁸
MKX	非小細胞肺癌 ¹⁸
PPFIBP1	斯皮茨痣樣贅瘤 ¹⁹
ERC1	斯皮茨痣樣贅瘤 ¹⁹
MY05A	斯皮茨痣樣贅瘤 ¹⁹
CLIP1	斯皮茨痣樣贅瘤 ¹⁹
HLA-A	斯皮茨痣樣贅瘤 ¹⁹

ROS1配偶體	ROS1相關癌症
KIAA1598	斯皮茨樣贅瘤 ¹⁹
CLTC	非小細胞肺癌 ²⁰
LIMA1	非小細胞肺癌 ²⁰
NFKB2	間變性大細胞淋巴瘤 ²¹
NCOR2	間變性大細胞淋巴瘤 ²¹

¹ Davies及Doebele, Clin. Cancer Res, 19(15):4040-5, 2013。

² Rimkunas等人, Clin. Cancer Res., 18:4449-58, 2012。

³ Zhu 等人, Lung Cancer, 97:48-50, doi: 10.1016/j.lungcan.2016.04.013, 2012。

⁴ Giacomini等人, PLoS Genet, 9(4):e1003464, 2013。

⁵ Saborowski等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 110(48):19513-19518, 2013。

⁶ Cocce等人, Genes Chromosomes Cancer, 55(9):677-87, 2016。

⁷ Ritterhouse等人, Thyroid, 26(6):794-7, 2016。

⁸ Das 等人, Cancer Growth Metastasis, 8:51-60, doi: 10.4137/CGM.S32801, 2015。

⁹ Yamamoto等人, Histopathology, 69(1):72-83, 2016。

¹⁰ Fu等人, PLoS One, 10(4):e0124354, 2015。

¹¹ Ou等人, Lung Cancer, 88(3):352-4, 2015。

¹² Hornick等人, Mod. Pathol., 28(5):732-9, 2015。

¹³ Zheng等人, Nat Med., (12):1479-84, 2014。

¹⁴ Aisner等人, Mol. Cancer Res., 12(1):111-8, 2014。

¹⁵ Lee等人, Cancer, 119(9):1627-1635, 2013。

¹⁶ Birch等人, PLoS One, 6(12):e28250, 2011。

¹⁷ Weisner等人，Nature Comm., 5:3116, doi:10.1038/ncomms4116, 2014。

¹⁸ 美國專利申請公開案第2016/0032396A1號。

¹⁹ PCT專利申請案公開案第WO 2014/130975A1號。

²⁰ 澳大利亞專利申請案公開案第AU 2015/101722A4號。

²¹ Crescenzo等人，Cancer Cell., 27(4):516-32, 2015。

²² Schrock等人，Annals of Oncology，第27卷，增刊6，文摘號：6130；41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016. Copenhagen, Denmark. 2016年10月7-11日。

在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ROS1激酶中之一或多個缺失、插入或點突變。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含缺失ROS1激酶的一或多個殘基，該缺失產生ROS1激酶結構域之組成型活性。

在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ROS1基因中的至少一個點突變，該點突變使得與野生型ROS1激酶相比產生具有一或多個胺基酸取代、插入或缺失之ROS1激酶(例如參見列示於表3中之點突變)。

表3. 實例性ROS1點突變

ROS1點突變	ROS1相關癌症
胺基酸位置15 (例如A15G)	瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ¹
胺基酸位置118 (例如R118N)	B細胞急性淋巴母細胞性白血病 ²
胺基酸位置1025 (例如G1025R)	B細胞急性淋巴母細胞性白血病 ²
胺基酸位置1735 (例如T1735M)	B細胞急性淋巴母細胞性白血病 ²
胺基酸位置1948 (例如R1948H)	瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ¹

ROS1點突變	ROS1相關癌症
胺基酸位置2033 (例如D2033Y)	結腸直腸腺癌 ³
胺基酸位置2072 (例如R2072N)	B細胞急性淋巴母細胞性白血病 ²
胺基酸位置2126 (例如R2126W、R2126Q、R2126L)	乳癌、黑色素瘤 ³

¹ 美國專利申請公開案第2016/0032404A1號。

² de Smith 等人，Oncotarget., doi: 10.18632/oncotarget.12238, 2016。

³ 資料集可經由TCGA研究網絡：<http://cancergenome.nih.gov/> 獲得。

在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ROS1 mRNA中之剪接變異，該剪接變異產生係ROS1之缺失至少一個殘基之替代剪接變體之經表現蛋白質(如與野生型ROS1激酶相比)，從而產生ROS1激酶結構域之組成型活性。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ROS1 mRNA中之剪接變異，該剪接變異產生係ROS1之添加至少一個殘基之替代剪接變體之經表現蛋白質(如與野生型ROS1激酶相比)，從而產生ROS1激酶結構域之組成型活性。

如本文所定義之「ROS1激酶抑制劑」包含任何展現ROS1抑制活性之化合物。在一些實施例中，ROS1激酶抑制劑對野生型及/或突變ROS1激酶具有選擇性。在一些實施例中，ROS1激酶抑制劑可針對ROS1激酶展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在如本文所闡述之分析中所量測。在一些實施例中，ROS1激酶

抑制劑可針對ROS1激酶展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在如本文所提供之分析中所量測。在一些實施例中，ROS1激酶抑制劑係式I化合物。

如本文中所使用，「第一ROS1激酶抑制劑」或「第一ROS1抑制劑」係如本文所定義之ROS1激酶抑制劑，但不包含如本文所定義之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。如本文中所使用，「第二ROS1激酶抑制劑」或「第二ROS1抑制劑」係如本文所定義之ROS1激酶抑制劑。在一些實施例中，第二ROS1抑制劑不包含如本文所定義之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在本文所提供之方法中存在一種以上ROS1抑制劑時(舉例而言，在本文所提供之方法中存在第一ROS1抑制劑及第二ROS1抑制劑)，兩種ROS1抑制劑係不同的(舉例而言，第一ROS1激酶抑制劑及第二ROS1激酶抑制劑係不同的)。如本文所提供之不同ROS1抑制劑在結構上彼此不同。

在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ROS1基因中之至少一個點突變，該點突變使得與野生型ROS1激酶相比產生具有一或多個胺基酸取代或插入或缺失之ROS1激酶。在一些情形下，與野生型ROS1激酶或不包含相同突變之ROS1激酶相比，所得ROS1激酶更加抵抗一或多種第一ROS1激酶抑制劑對其磷酸轉移酶活性之抑制。該等突變視情況不降低具有ROS1激酶以使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物進行處理(治療)之癌細胞或腫瘤之敏感性(例如與不包含特定ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤相比)。在該等實施例中，在第一ROS1激酶抑制劑存在下時，與野生型ROS1激酶或在相同第一ROS1激酶抑制劑存在下不具有相同突變之ROS1激酶相比，

ROS1抑制劑抗性突變可產生具有以下特徵中之一或更多者之ROS1激酶：增加之 V_{max} 、針對ATP之降低之 K_m 及針對第一ROS1激酶抑制劑之增加之 K_D 。

在其他實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ROS1基因中之至少一個點突變，該點突變使得產生與野生型ROS1激酶相比具有一或多個胺基酸取代之ROS1激酶，且該ROS1激酶與野生型ROS1激酶或不包含相同突變之ROS1激酶相比對式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物具有增加之抗性。在該等實施例中，在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物存在下，與野生型ROS1激酶或在相同式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物存在下不具有相同突變之ROS1激酶相比，ROS1抑制劑抗性突變可產生具有以下特徵中之一或更多者之ROS1激酶：增加之 V_{max} 、降低之 K_m 及降低之 K_D 。

ROS1抑制劑抗性突變之實例可(例如)包含ROS1激酶之三級結構中之ATP結合位點中及附近的點突變、插入或缺失，包含(但不限於)看門(gatekeeper)殘基、P-環殘基、DFG基序中及附近之殘基及ATP裂縫溶劑前沿胺基酸殘基。該等類型突變之其他實例包含可影響酶活性及/或藥物結合之殘基變化，包含(但不限於)活化環中之殘基、靠近活化環或與其相互作用之殘基、產生活性或惰性酶構形之殘基、包含C-螺旋前面之環中及C-螺旋中之突變、缺失及插入之變化。可改變(且係ROS1抑制劑抗性突變)之具體殘基或殘基區包含(但不限於)列示於表4中者，其係基於人類野生型ROS1蛋白質序列(例如SEQ ID NO: 1)。該等殘基之變化可包含單一或多個胺基酸變化、序列內或側向之插入及序列內或側向之缺失。

在一些實施例中，式I化合物及醫藥上可接受之鹽及溶劑合物可用於

治療發生具有ROS1抑制劑抗性突變(例如對第一ROS1抑制劑產生增加之抗性者，例如胺基酸位置2032 (例如G2032R)、胺基酸位置2026 (例如L2026M)、胺基酸位置2033 (例如D2033N)之取代及/或表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變)之癌症之患者，其係藉由與現有藥物治療(例如ALK激酶抑制劑、TRK激酶抑制劑、其他ROS1激酶抑制劑(例如第一及/或第二ROS1激酶抑制劑))以組合形式或以後續療法形式進行投藥來達成。實例性ALK激酶抑制劑闡述於本文中。實例性TRK激酶抑制劑闡述於本文中。實例性第一及第二ROS1激酶抑制劑闡述於本文中。在一些實施例中，第一或第二ROS1激酶抑制劑可選自由以下組成之群：阿雷替尼(alectinib)、布吉替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、塞瑞替尼(ceritinib)、克裡唑蒂尼(crizotinib)、恩曲替尼(entrectinib)、弗雷替尼(foretinib)、勞拉替尼(lorlatinib)及美樂替尼(mevestinib)。

在一些實施例中，式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及溶劑合物可用於治療已鑑別為具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變(其使得增加對第一或第二ROS1抑制劑之抗性，例如胺基酸位置2032 (例如G2032R)、胺基酸位置2026 (例如L2026M)、胺基酸位置2033 (例如D2033N)之取代)之癌症。ROS1抑制劑抗性突變之非限制性實例列示於表4中。

表4 · 實例性ROS1抗性突變

胺基酸位置1935 (例如E1935G ^{6,10})
胺基酸位置1945 (例如L1945Q ⁷)
胺基酸位置1946 (例如T1946S ⁷)
胺基酸位置1947 (例如L1947R ^{6,10} , L1947M ⁷)
胺基酸位置1948 (例如R1948S ⁷)
胺基酸位置1951 (例如L1951R ⁵ , L1951V ⁷)
胺基酸位置1958 (例如E1958V ⁷)

胺基酸位置1959 (例如V1959E ⁷)
胺基酸位置1961 (例如E1961K ⁷)
胺基酸位置1962 (例如G1962E ⁷)
胺基酸位置1971 (例如G1971E ^{6,10})
胺基酸位置1974 (例如E1974K ⁹)
胺基酸位置1981 (例如T1981M ⁷)
胺基酸位置1982 (例如L1982F ^{5,10} 、L1982R ⁶)
胺基酸位置1986 (例如S1986Y ¹ 、S1986F ¹)
胺基酸位置1990 (例如E1990G ⁵ 、E1990L ⁷)
胺基酸位置1993 (例如E1993K ⁷)
胺基酸位置1994 (例如F1994L ⁵)
胺基酸位置2000 (例如L2000V ⁷)
胺基酸位置2002 (例如S2002N ⁷)
胺基酸位置2004 (例如F2004L ⁷ 、F2004I ⁹ 、F2004V ⁹ 、F2004C ⁹)
胺基酸位置2008 (例如N2008H ⁷)
胺基酸位置2009 (例如I2009L ⁷)
胺基酸位置2010 (例如L2010M ⁷)
胺基酸位置2011 (例如K2011N ⁷)
胺基酸位置2016 (例如C2016G ⁷)
胺基酸位置2019 (例如N2019D ⁷ , N2019Y ⁷)
胺基酸位置2020 (例如E2020k ⁹)
胺基酸位置2022 (例如Q2022H ⁷)
胺基酸位置2026 (例如L2026M ³)
胺基酸位置2028 (例如L2028M ⁷)
胺基酸位置2029 (例如M2029K ⁷)
胺基酸位置2030 (例如E2030K ⁷)
胺基酸位置2032 (例如G2032R ²)
胺基酸位置2033 (例如D2033G ⁷ 、D2033N ⁸)
胺基酸位置2035 (例如L2035I ⁷)

胺基酸位置2036 (例如T2036I ⁷ 、T2036N ⁷)
胺基酸位置2039 (例如R2039G ⁷ 、R2039H ⁷ 、R2039M ⁷ 、R2039N ⁷ 、R2039S ⁷)
胺基酸位置2040 (例如K2040E ⁷ 、K2040Q ⁷)
胺基酸位置2052 (例如T2052S ⁷)
胺基酸位置2059 (例如L2059P ⁷)
胺基酸位置2060 (例如C2060G ^{6,10})
胺基酸位置2075 (例如F2075C ⁹ 、F2075I ⁹ 、F2075V ⁹)
胺基酸位置2077 (例如H2077P ⁷)
胺基酸位置2078 (例如R2078W ⁷)
胺基酸位置2087 (例如V2087I ⁷)
胺基酸位置2091 (例如D2091N ⁷)
胺基酸位置2092 (例如Y2092N ⁷)
胺基酸位置2094 (例如S2094N ⁷)
胺基酸位置2098 (例如V2098I ^{6,10})
胺基酸位置2099 (例如K2099N ⁷)
胺基酸位置2100 (例如I2100V ⁷)
胺基酸位置2101 (例如G2101A ⁷)
胺基酸位置2106 (例如A2106P ⁷)
胺基酸位置2107 (例如R2107T ⁷)
胺基酸位置2112 (例如N2112K ⁹)
胺基酸位置2113 (例如D2113N ⁹ 、D2113G ⁹)
胺基酸位置2116 (例如R2116T ⁷ 、R2116K ⁹)
胺基酸位置2125 (例如V2125G ⁷ 、V2125L ⁷)
胺基酸位置2127 (例如W2127G ⁷ 、W2127* ⁹)
胺基酸位置2128 (例如M2128T ⁹)
胺基酸位置2131 (例如E2131D ⁷ 、E2131K ⁷)
胺基酸位置2134 (例如M2134I ⁷)
胺基酸位置2139 (例如T2139I ⁷ , T2139S ⁷)

胺基酸位置2141 (例如Q2141H ⁷)
胺基酸位置2142 (例如S2142Y ⁷)
胺基酸位置2148 (例如G2148E ⁷)
胺基酸位置2151 (例如I2151N ⁷)
胺基酸位置2154 (例如I2154M ⁷)
胺基酸位置2155 (例如L2155S ⁴)
胺基酸位置2160 (例如Q2160H ⁷)
胺基酸位置2165 (例如H2165D ⁷)
胺基酸位置2181 (例如E2181D ⁷)
胺基酸位置2184 (例如R2184T ⁷)
胺基酸位置2201 (例如E2201D ⁷)
胺基酸位置2205 (例如R2205I ⁷)
胺基酸位置2207 (例如T2207I ⁷)
胺基酸位置2209 (例如H2209P ⁷)
胺基酸位置2212 (例如Q2212H ⁷ 、Q2212P ⁷)
胺基酸位置2223 (例如L2223* ⁹)
胺基酸位置2224 (例如N2224K ⁹)

¹ Facchinetti 等人， Clin. Cancer Res., DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0917, 2016。

² Awad等人， N. Engl. J. Med., 368(25):2395-401, 2013。

³ Zou等人， Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 112(11):3493-8, 2015。

⁴ Song等人， Clin. Cancer Res., 21(10):2379-87, 2015。

⁵ Katayama等人， Clin. Cancer Res., 21(1):166-74, 2015。

⁶ PCT專利申請案公開案第WO 2014/134096A1號。

⁷ PCT專利申請案公開案第WO 2014/152777A2號。

⁸ Drilon等人， Clin. Cancer Res., 22(10):2351-8, 2016。

⁹ Davare等人， Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 112(39):E5381-90,

2015。

¹⁰ Davare 等人， Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 110(48):19519-19524, 2013。

ROS1原癌基因表現於各種腫瘤類型中，且屬酪胺酸激酶胰島素受體基因之果蠅亞科。由該基因編碼之蛋白質係具有酪胺酸激酶活性之I型整合膜蛋白。ROS1與間變性淋巴瘤激酶(ALK)蛋白共有結構類似性。已在各種癌症中鑑別出涉及ROS1之基因重排。小分子酪胺酸激酶抑制劑克裡唑蒂尼已批准用於治療患有轉移性NSCLC之患者，其腫瘤係ROS1陽性或ALK陽性。儘管已在肺癌中實施ROS1基因融合體之大部分臨床前及臨床研究，但已在多種其他腫瘤組織學(包含卵巢癌、肉瘤、膽管癌及其他腫瘤)中檢測ROS1融合體。

ALK係屬胰島素生長因子受體超家族之受體酪胺酸激酶。據信，ALK在神經系統之發育中發揮作用。已闡述各種ALK基因融合體，例如EML4、KIF5B、KLC1及TRK融合基因(TFG)。該等融合產物會引起激酶活化及腫瘤形成。含有間變性淋巴瘤激酶基因(ALK)重排之非小細胞肺癌(NSCLC)對小分子酪胺酸激酶抑制劑克裡唑蒂尼(其係ALK及ROS1之抑制劑)敏感。

在一些實施例中，其他治療劑包含上文所列示療法或治療劑中之任一者，該等療法或治療劑係其中癌症具有ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之癌症的標準護理。在一些實施例中，其他治療劑包含上文所列示療法或治療劑中之任一者，該等療法或治療劑係其中癌症具有ALK基因、ALK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之癌症(例如ALK相關癌症)的標準護理。在一些實施例中，其他

治療劑包含上文所列示療法或治療劑中之任一者，該等療法或治療劑係其中癌症具有TRK基因、TRK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之癌症(例如TRK相關癌症)的標準護理。

本文所用之術語「ALK相關癌症」係指與ALK基因、ALK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關或具有該失調的癌症。實例性ALK相關癌症提供於本文中。

片語「ALK基因、ALK激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如，造成融合蛋白表現之ALK基因易位，造成ALK蛋白表現之ALK基因缺失(其包含與野生型ALK蛋白相比缺失至少一個胺基酸)，造成具有一或多個點突變之ALK蛋白之表現之ALK基因突變，或產生使得與野生型ALK蛋白相比在ALK蛋白中缺失至少一個胺基酸之ALK mRNA之替代剪接形式)，或係指使得ALK蛋白過表現之ALK基因擴增或由細胞中ALK基因之過表現引起之自分泌活性(其引起細胞中ALK蛋白之激酶結構域(例如ALK蛋白之組成型活性激酶結構域)之活性之病原性增加)。作為另一實例，ALK基因、ALK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為ALK基因之突變，該突變使得該基因編碼具有組成型活性或與由不包含該突變之ALK基因編碼之蛋白質相比具有增加之活性之ALK蛋白。舉例而言，ALK基因、ALK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為產生融合蛋白表現之基因或染色體易位之結果，該融合蛋白含有ALK之第一部分(其包含功能激酶結構域)及伴侶蛋白之第二部分(亦即，其不為ALK)。在一些實例中，ALK基因、ALK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可源於一種ALK基因與另一非ALK基因之基因易位。融合蛋白之非限制性實例闡述於表5中。ALK激酶

蛋白突變(例如點突變)之其他實例係ALK抑制劑抗性突變。

在提及ALK核酸或蛋白質時，術語「野生型(wildtype或wild-type)」闡述發現不患有ALK相關疾病(例如ALK相關癌症)(且視情況亦不具有增加之發生ALK相關疾病之風險及/或不懷疑患有ALK相關疾病)之個體中之核酸(例如ALK基因或ALK mRNA)或蛋白質(例如ALK蛋白)，或係發現於來自不患有ALK相關疾病(例如ALK相關癌症)(且視情況亦不具有增加之發生ALK相關疾病之風險及/或不懷疑患有ALK相關疾病)之個體之細胞或組織中者。

在一些實施例中，ALK基因、ALK激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含產生ALK基因融合體之一或多個染色體易位或倒位。在一些實施例中，ALK基因、ALK激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調係源於基因易位，其中所表現蛋白質係含有來自非ALK伴侶蛋白之殘基之融合蛋白，且包含最少之功能ALK激酶結構域。

ALK融合蛋白之非限制性實例展示於表5中。

表5. 實例性ALK融合蛋白

ALK配偶體	ALK相關癌症
NPM / NPM1	間變性大細胞淋巴瘤 ¹ 、瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ¹ 、神經母細胞瘤 ⁸ 、肺腺癌 ⁹
ALO17 / RNF213	間變性大細胞淋巴瘤 ¹
TFG (例如TFG _S 、TFG _L 、TFG _{XL}) ³⁸	間變性大細胞淋巴瘤 ¹ 、非小細胞肺癌 ¹ 、間變性甲狀腺癌 ¹
MSN (例如MSNa及MSN _b) ³⁸	間變性大細胞淋巴瘤 ¹
TPM3	間變性大細胞淋巴瘤 ¹ 、發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹ 、腎髓質癌/腎細胞癌

	¹ 、斯皮茨痣樣贅瘤 ⁵
TPM4 (例如類型1及類型2) ³⁸	間變性大細胞淋巴瘤 ¹ 、發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹ 、食道鱗狀細胞癌 ¹
ATIC	間變性大細胞淋巴瘤 ¹ 。發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹
MYH9	間變性大細胞淋巴瘤 ¹
CLTC	間變性大細胞淋巴瘤 ¹ 、發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹ 、瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ¹
TRAF1	間變性大細胞淋巴瘤 ¹
EML4*	非小細胞肺癌 ¹ 、腎髓質癌/腎細胞癌 ¹ 、乳癌 ¹ 、結腸癌 ¹ 、間變性甲狀腺癌 ¹ 、鱗狀細胞癌 ¹⁴ 、肺腺癌 ¹⁸ 、結腸直腸腺癌 ¹⁹
KIF5B	非小細胞肺癌 ¹
KLC1	非小細胞肺癌 ¹
PTPN3	非小細胞肺癌 ¹
HIP1	非小細胞肺癌 ¹
TPR	非小細胞肺癌 ¹
STRN	非小細胞肺癌 ¹ 、間變性甲狀腺癌 ¹ 、結腸直腸腺癌 ¹⁹ 、腎細胞癌 ²⁰
SEC31A/SEC31L1 ³⁸ (例如類型1及類型2) ³⁸	發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹ 、瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ¹ 、肺腺癌 ²¹
RANBP2	發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹ 、兒科急性骨髓樣白血病 ¹¹
PPFIBP1	發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹
CARS	發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ¹
SQSTM1	瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ¹
VCL	腎髓質癌/腎細胞癌 ¹

C2orf44	結腸癌 ¹
FN1	漿液性卵巢癌 ¹ 、胃腸道平滑肌瘤 ³⁶
GFPT1	間變性甲狀腺癌 ¹
KIAA1618	血癌 ²
MEL4	未指定 ³
ROS1	未指定 ⁴
DCTN1	斯皮茨樣贅瘤 ⁵ 、肉瘤 ²⁶
MDCF2	肺腺癌 ⁶
STK32B	乳癌 ⁶
TPM1	未指定 ⁷
PRKAR1A	未指定 ⁷
NCOA1	未指定 ⁷
GTF2IRD1	未指定 ⁷
CLTCL1	神經母細胞瘤 ⁸
LMNA	神經母細胞瘤 ⁸
PRKAR1A	神經母細胞瘤 ⁸ 、非小細胞肺癌 ¹⁵ 、 結腸直腸腺癌 ¹⁹
SPTBN1	肺腺癌 ¹⁰
EIF2AK3	肺腺癌 ¹² 、非小細胞肺癌 ¹⁵
EML4-EXOC6B	肺腺癌 ¹³
PPM1B	非小細胞肺癌 ¹⁵
MALAT1 (lncRNA基 因融合體)	三陰性乳癌 ¹⁶
HOOK1	腎細胞癌 ¹⁷
CAD	結腸直腸腺癌 ¹⁹
PPP1T21	結腸直腸腺癌 ¹⁹
SENPF	結腸直腸腺癌 ¹⁹
MAPRE3	結腸直腸腺癌 ¹⁹

SPDYA	非小細胞肺癌 ²²
ASXL2	非小細胞肺癌 ²²
IGL@	瀰漫性大B細胞淋巴瘤 ²³
PPP1R21	結腸直腸腺癌 ²⁴
PRKAP1B	結腸直腸腺癌 ²⁴
BIRC6	非小細胞肺癌 ²⁵
PICALM	非小細胞肺癌 ²⁵
KCL	肺腺癌 ²⁷
CRIM1	非小細胞肺癌 ²⁸
EEF1G	間變性大細胞淋巴瘤 ²⁹
DCTN1	晚期肉瘤 ³⁰ 、發炎性肌纖維母細胞腫瘤 ³³ 、斯皮茨痣樣腫瘤 ³³
GTF2IRD1	兒科、青少年及未成年人(PAYA)甲狀腺癌 ³¹
BEND5	神經母細胞瘤 ³²
PPP1CB	星形細胞瘤 ³²
CUX	非小細胞肺癌 ³⁴
FAM179A	非小細胞肺癌 ³⁵
COL25A1	非小細胞肺癌 ³⁵
BIRC6	非小細胞肺癌 ³⁷
PICALM	非小細胞肺癌 ³⁷
GTF3C2	斯皮茨腫瘤 ³⁹
IGFBP5	軟組織肉瘤 ⁴⁰
MYO18A	腺肉瘤 ⁴¹

*存在諸多不同ALK-EML4融合變體：1、2、3a、3b、4、5a、5b、6、7、8a、8b、4'、5' (Ann. Oncol., 27(3):iii6-iii24, 2016)

¹ Hallberg 及 Palmer, Ann. Oncology, 27 (Suppl 3):iii4-iii15. doi: 10.1093/annonc/mdw301, 2016。

²美國專利公開案第9,469,876B2號。

³美國專利申請公開案第2016/0145237A1號。

⁴美國專利申請公開案第2016/0108123A1號。

⁵美國專利申請公開案第2016/0010068A1號。

⁶美國專利申請公開案第2016/00009785A1號。

⁷歐洲專利申請案公開案第2986736A2號。

⁸ Katayama等人，Clin Cancer Res, 21(10):2227-35，2015年5月。

⁹ Dacic等人，Oncotarget, 2016: doi: 10.18632/oncotarget.12705。

¹⁰ Gu等人，J Hematol Oncol, 9(1): 66, 2016。

¹¹ Hayashi等人，Blood Cancer J, 6(8): e456, 2016。

¹² Won等人，BMC Cancer, 16:568, 2016。

¹³ Ma等人，Oncotarget, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10560。

¹⁴ Yamamoto等人，Mol Clin. Oncol. 5(1): 61-63, 2016。

¹⁵ Ali等人，Oncologist, 21(6): 762-70, 2016。

¹⁶ Shaver等人，Cancer Res, 76(16): 4850-60, 2016。

¹⁷ Cajaiba 等人，Genes Chromosomes Cancer, 55(10): 814-7, 2016。

¹⁸ Hainsworth 等人，Drugs Real World Outcomes, 3:115-120, 2016。

¹⁹ Yakirevich等人，Clin Cancer Res, 22(15): 3831-40, 2016。

²⁰ Kusano, Am J. Surg Pathol. 40(6): 761-9, 2016。

²¹ Kim等人，Cancer Res Treat, 48(1): 298-402, 2016。

²² Rosenbaum等人，Laboratory Investigation, 第96卷，增刊1，第481A-482A頁，文摘號：1914, 105th Annual Meeting of the United

States and Canadian Academy of Pathology, Seattle, WA, 2016。

²³ Pan等人，Laboratory Investigation，第96卷，增刊1，第367A頁，文摘號：1450, 105th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, Seattle, WA, 2016。

²⁴ Yakirevich等人，Laboratory Investigation，第96卷，增刊1，第209A頁，文摘號：827, 105th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, Seattle, WA, 2016。

²⁵ Ying等人，J. Clin. Oncology，第34卷，增刊15，文摘號：e20506, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016。

²⁶ Groisberg等人，J. Clin. Oncology，第34卷，增刊15，文摘號：11046, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016。

²⁷ Ihuegby等人，J. Clin. Oncology，第34卷，增刊15，文摘號：e20643, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016。

²⁸ Tan等人，J. Clin. Oncology，第34卷，增刊15，文摘號：9064, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016。

²⁹ Wlodarska等人，Blood，第126卷(23):3654, 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, 2015。

³⁰ Groisberg等人，Journal of Clinical Oncology，第34卷，增刊15；文摘號：11046；2016 Annual Meeting of the American Society of

Clinical Oncology, ASCO 2016, Chicago, IL.2016年6月3-7日。

³¹ Vanden等人，Annals of Oncology，第27卷，增刊6，文摘號：427PD’ 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016；Copenhagen, Denmark；2016年10月7-11日。

³² Chmielecki等人，Cancer Research, 2017 Jan 9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1106。

³³ Holla等人，Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2017 Jan;3(1):a001115. doi: 10.1101/mcs.a001115。

³⁴ Yu等人，Oncotarget, 2016 Dec 10. doi: 10.18632/oncotarget.13886。

³⁵ Cui等人，Oncotarget. 2016 Dec 1. doi: 10.18632/oncotarget.13741。

³⁶ Panagopoulos等人，Modern Pathology 29: 1415-1423, 2016

³⁷ Li等人，J. Thorac. Oncol. 2017 Jan;12(1):94-101. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.145。

³⁸ 歐洲專利申請案第EP2558490B1號。

³⁹ PCT申請案第WO2017001491A2號。

⁴⁰ Chmielecki等人，Cancer Research，第76卷，第14期，增刊，文摘號：LB-178. 107th Annual meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. New Orleans, LA.2016年4月16-20日。

⁴¹ Majweska等人，Cancer Research，第76卷，第14期，增刊，文摘號3190：LB3190. 107th Annual meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. New Orleans, LA. 2016年4月16-20日。

在一些實施例中，ALK基因、ALK激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含ALK基因中之至少一個點突變，該點突變使得與野生型ALK激酶相比產生具有一或多個胺基酸取代、插入或缺失之ALK激酶。

在一些實施例中，ALK相關癌症已鑑別為具有一或多個ALK抑制劑抗性突變(其使得可增加對ALK抑制劑之抗性)。

原肌球蛋白相關激酶(TRK)係發現於多種組織類型之中之神經營養因子受體之受體酪胺酸激酶家族。已闡述TRK原癌基因家族之三個成員：TrkA、TrkB及TrkC，其分別由NTRK1、NTRK2及NTRK3基因編碼。TRK受體家族涉及神經元發育(包含神經元突觸之生長及功能)、記憶發展及維持以及在缺血或其他類型損傷之後之神經元保護(Nakagawara, Cancer Lett. 169:107-114, 2001)。

TRK最初以癌基因融合體形式自結腸直腸癌細胞系鑑別出，該癌基因融合體含有來自原肌球蛋白-3 (TPM3)基因之5'序列及由神經營養酪胺酸激酶受體類型1基因之3'區編碼之激酶結構域(NTRK1) (Pulciani等人，Nature 300:539-542, 1982；Martin-Zanca等人，Nature 319:743-748, 1986)。TRK基因融合體遵循其他致癌融合體(例如涉及ALK及ROS1者)之已充分確立之模式，已展示該等TRK基因融合體驅動腫瘤生長且可在臨床中由靶向藥物成功抑制(Shaw等人，New Engl.J. Med. 371:1963-1971, 2014；Shaw等人，New Engl. J. Med. 370:1189-1197, 2014)。致癌TRK融合體誘導癌細胞增殖且參與關鍵之癌症相關下游信號傳導路徑(例如促細胞分裂原活化蛋白質激酶(MAPK)及AKT) (Vaishnavi等人，Cancer Discov. 5:25-34, 2015)。已闡述諸多涉及NTRK1及其相關TRK家族成員

NTRK2 及 NTRK3 之致癌重排(Vaishnavi 等人，Cancer Disc.5:25-34, 2015；Vaishnavi等人，Nature Med. 19:1469-1472, 2013)。儘管鑑別出諸多不同之5'基因融合配偶體，但其皆共有框內完整TRK激酶結構域。已研發出治療癌症之各種不同Trk抑制劑(例如參見美國專利申請案公開案第62/080,374號、國際申請案公開案第WO 11/006074號、第WO 11/146336號、第WO 10/033941號及第WO 10/048314號及美國專利第8,933,084號、第8,791,123號、第8,637,516號、第8,513,263號、第8,450,322號、第7,615,383號、第7,384,632號、第6,153,189號、第6,027,927號、第6,025,166號、第5,910,574號、第5,877,016號及第5,844,092號)。

本文所用之術語「TRK相關癌症」係指與TRK基因、TRK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關或具有該失調的癌症。實例性TRK相關癌症提供於本文中。

片語「TRK基因、TRK激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如，造成融合蛋白表現之TRK基因易位，造成TRK蛋白表現之TRK基因缺失(其包含與野生型TRK蛋白相比缺失至少一個胺基酸)，造成具有一或多個點突變之TRK蛋白之表現之TRK基因突變，或產生使得與野生型TRK蛋白相比在TRK蛋白中缺失至少一個胺基酸之TRK mRNA之替代剪接形式)，或係指使得TRK蛋白過表現之TRK基因擴增或由細胞中TRK基因之過表現引起之自分泌活性(其引起細胞中TRK蛋白之激酶結構域之活性(例如TRK蛋白之組成型活性激酶結構域)之病原性增加)。作為另一實例，TRK基因、TRK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為TRK基因之突變，該突變使得該基因編碼具有組成型活性或與由不包含該突變之TRK基因編碼之蛋白質相比具有增加之

活性之TRK蛋白。舉例而言，TRK基因、TRK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可為產生融合蛋白表現之基因或染色體易位之結果，該融合蛋白含有TRK之第一部分(其包含功能激酶結構域)及伴侶蛋白之第二部分(亦即，其不為TRK)。在一些實例中，TRK基因、TRK蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調可源於一種TRK基因與另一非TRK基因之基因易位。融合蛋白之非限制性實例闡述於表6-8中。TRK激酶蛋白突變(例如點突變)之其他實例係TRK抑制劑抗性突變。

在提及TRK核酸或蛋白質時，術語「野生型(wildtype或wild-type)」闡述發現於不患有TRK相關疾病(例如TRK相關癌症)(且視情況亦不具有增加之發生TRK相關疾病之風險及/或不懷疑患有TRK相關疾病)之個體中之核酸(例如TRK基因或TRK mRNA)或蛋白質(例如TRK蛋白)，或係發現於來自不患有TRK相關疾病(例如TRK相關癌症)(且視情況亦不具有增加之發生TRK相關疾病之風險及/或不懷疑患有TRK相關疾病)之個體之細胞或組織中者。

在一些實施例中，TRK基因、TRK激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含產生TRK基因融合體之一或多個染色體易位或倒位。在一些實施例中，TRK基因、TRK激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調係源於基因易位，其中所表現蛋白質係含有來自非TRK伴侶蛋白之殘基之融合蛋白，且包含最少之功能TRK激酶結構域。例如參見表6-8。

表6. 實例性TrkA融合蛋白及癌症

融合蛋白	非TrkA融合配偶體	非限制性實例性Trk相關癌症及其同義詞
TP53-TrkA ^{1,11}	腫瘤蛋白P53	斯皮茨痣樣黑色素瘤、斯皮茨腫瘤
LMNA-TrkA ^{1,12}	核纖層蛋白A/C	斯皮茨痣樣黑色素瘤、斯皮茨腫瘤、未分化肉瘤、成人軟組織肉瘤(例如轉移至肺之軟組織肉瘤)、軟組織纖維肉瘤、梭形細胞肉瘤 ^G 、先天性嬰兒纖維肉瘤 ^H 、兒科血管外皮細胞瘤樣肉瘤 ^I 、結腸直腸癌 ^K
CD74-TrkA ²	MHC II類不變鏈	非小細胞肺癌(NSCLC) 肺腺癌
TFG-TrkA (TRK-T3) ³	TRK融合基因	乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、軟組織單發性纖維性腫瘤
TPM3-TrkA ³	原肌球蛋白3	肺癌、乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、急性骨髓樣白血病(AML)、肉瘤、兒科神經膠質瘤、結腸直腸癌(CRC)、軟組織神經鞘瘤、斯皮茨痣樣黑色素細胞腫瘤 ^J
NFASC-TrkA ⁴	神經束蛋白	多形性神經膠母細胞瘤(GBM)；神經膠母細胞瘤
BCAN-TrkA ⁴	短蛋白聚醣	多形性神經膠母細胞瘤(GBM)
MPRIP-TrkA ^{5, E}	肌球蛋白磷酸酶Rho相互作用蛋白或Rho相互作用蛋白3	非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌
TPR-TrkA (TRK-T1或TRK-T2) ³	易位啟動子區、核籃蛋白	乳頭狀甲狀腺癌(PTC)、結腸直腸癌(CRC) ^A 、非小細胞肺癌(NSCLC)

融合蛋白	非TrkA融合配偶體	非限制性實例性Trk相關癌症及其同義詞
RFWD2-TrkA ⁶	環指及WD重複結構域2	大細胞神經內分泌癌症(LCNEC)；NSCLC
IRF2BP2-TrkA ⁷	干擾素調控因子2結合蛋白2	甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
SQSTM1-TrkA ⁷	死骨片(Sequestosome)1	甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌)、甲狀腺癌瘤、軟組織纖維肉瘤、非小細胞肺癌 ¹
SSBP2-TrkA ⁷	單鏈DNA結合蛋白2	甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌)；甲狀腺癌瘤
RABGAP1L-TrkA ⁸	1樣RAB GTPase活化蛋白	肝內膽管癌(ICC)
C18ORF8-TrkA ⁹	染色體18開放讀取框8	非小細胞肺癌(NSCLC)
RNF213-TrkA ⁹	環指蛋白213	非小細胞肺癌(NSCLC)
TBC1D22A-TrkA ⁹	TBC1結構域家族成員22A	非小細胞肺癌(NSCLC)
C20ORF112-TrkA ⁹	染色體20開放讀取框112	非小細胞肺癌(NSCLC)
DNER-TrkA ⁹	含δ/Notch樣EGF重複	非小細胞肺癌(NSCLC)
ARHGEF2-TrkA ¹³	Rho鳥嘌呤核苷酸交換因子2	神經膠母細胞瘤
CHTOP-TrkA ¹³	PRMT1之染色質靶	神經膠母細胞瘤
PPL-TrkA ¹³	周斑蛋白(Periplakin)	甲狀腺癌
PLEKHA6-TrkA	含有普列克底物蛋白(Pleckstrin)同源性結構域之家族A成員6	
PEAR1-TrkA	血小板內皮聚集受體1	
MRPL24-TrkA	粒線體39S核糖體蛋白L24	

融合蛋白	非TrkA融合配偶體	非限制性實例性Trk相關癌症及其同義詞
MDM4-TrkA	小鼠雙微體擴增基因4 之人類同系物	
LRRC71-TrkA	富含白胺酸重複單元 之71	
GRIPAP1-TrkA	GRIP1相關蛋白1	
EPS15-TrkA	表皮生長因子受體受 質15	
DYNC2H1-TrkA ^B	動力蛋白，細胞質2， 重鏈1	肉瘤
CEL-TrkA	羧基酯脂肪酶	胰臟腺癌試樣 ^D
EPHB2-TrkA ^B	EPH受體B2	低級神經膠質瘤
TGF-TrkA ^C	轉變生長因子	乳頭狀甲狀腺癌
NELL1-TrkA ^F	含有表皮生長因子 (Egf)樣重複單元之細 胞質蛋白	非小細胞肺癌(NSCLC)
EPL4-TrkA ^F	EPH相關受體酪胺酸激 酶配體4/艾普林 (Ephrin)-A4蛋白	非小細胞肺癌(NSCLC)
CTNND2-TrkA ^F	δ2連環蛋白(鈣黏蛋白 相關蛋白)	非小細胞肺癌(NSCLC)
TCEANC2-TrkA ^F	轉錄延伸因子A (SII) N-末端及中心結構域	非小細胞肺癌(NSCLC)

^A Créancier等人，Cancer Lett. 365(1):107-111, 2015.J.

^B 美國專利申請公開案第2015/0315657號。

^C 美國專利申請公開案第2015/0283132號。

^D Egren等人，Cancer Res. 75(增刊15): 4793, 2015。

^E 美國專利申請公開案第2015/0073036號。

^F P.C.T.專利申請案公開案第WO2015184443A1號。

^G Haller等人，The Journal of pathology 238.5 (2016): 700-710。

^H Wong等人，J Natl Cancer Inst 2016;108: djv307。

^I Haller等人，J. Pathol. 238(5): 700-10。

^J Gang等人，Mod Pathol. 2016 Apr;29(4):359-69。

^K Konicek等人，Cancer research，第76卷，第14期，增刊，文摘號：2647；107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans, LA; 16-20 Apr 2016。

^L Dtilon等人，Cancer research，第76卷，第14期，增刊，文摘號CT007：107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans, LA; 16-20 Apr 2016。

表7.實例性TrkB融合蛋白及癌症

融合蛋白	非TrkB融合配偶體	非限制性實例性Trk相關癌症及其同義詞
NACC2-TrkB ¹⁰	含有BEN及BTB (POZ)結構域之NACC家族成員2	纖維狀細胞性星形細胞瘤
QKI-TrkB ¹⁰	QKI，含有KH結構域，結合RNA	纖維狀細胞性星形細胞瘤
AFAP1-TrkB ⁷	絲狀肌動蛋白相關蛋白1	低級神經膠質瘤、活體外(鼠類Ba/F3細胞) ^B 、間變性纖維狀細胞性星形細胞瘤(PAA) ^E
PAN3-TrkB ⁷	PAN3聚(A)特異性核糖核酸酶亞單元	頭頸鱗狀細胞癌
SQSTM1-TrkB ⁷	死骨片1	低級神經膠質瘤
TRIM24-TrkB ⁷	含三聯基序24	肺腺癌
VCL-TrkB ¹¹	紐蛋白帶	兒科神經膠質瘤

AGBL4-TrkB ¹¹	ATP/GTP結合蛋白樣4	兒科神經膠質瘤
DAB2IP-TrkB	失效同系物2相互作用蛋白	
NTRK2-TERT ^A	端粒酶逆轉錄酶	甲狀腺癌
TEL-TrkB ^C (ETV6)	ETS變體6	活體外(鼠類Ba/F3細胞)
QKI-TrkB ^D	Quaking蛋白	星形細胞瘤

^A PCT專利申請案公開案第WO 2015/183836A1號

^B Drilon等人，Ann Oncol. 2016年5月；27(5):920-6。

^C Yuzugullu等人，Cell Discov. 2: 16030, 2016。

^D Ni等人，Neuro Oncol. 2017 Jan;19(1):22-30。

^E Lin等人，Neuro-Oncol，第18卷，增刊3，第iii58頁，文摘號：HG-48；17th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, ISPNO 2016. Liverpool, UK, 12 Jun 2016- 15 Jun 2016。

表8.實例性TrkC融合蛋白及癌症

融合蛋白	非TrkB融合配偶體	非限制性實例性Trk相關癌症及其 同義詞
ETV6-TrkC ¹¹ (TEL；或染色 體易位t(12;15) (p13;q25)) ^J	ETS變體6	唾液腺癌、分泌型乳癌、急性骨 髓樣白血病、纖維肉瘤、腎瘤、 黑色素瘤、結腸直腸癌(CRC)、乳 癌、兒科神經膠質瘤、甲狀腺癌 (例如乳頭狀甲狀腺癌)、嬰兒纖維 肉瘤、軟組織血管瘤、胃腸道基 質腫瘤(GIST) (例如c-kit-陰性 GIST)、乳癌(例如乳腺樣分泌 癌、分泌型乳癌(SBSC) ^K 、先天性 纖維肉瘤、急性骨髓性白血病、 多形態低級腺癌 ^D 、ALK陰性發炎

融合蛋白	非TrkB融合配偶體	非限制性實例性Trk相關癌症及其同義詞
		性肌纖維母細胞腫瘤(IMT) ^E 、嬰兒纖維肉瘤(IFS) ^F 、腺泡細胞癌(AcCC) ^G 、細胞型中胚層腎瘤 ^H 、前髓細胞性白血病 ^I 、伯基特氏淋巴瘤 ^I 、B細胞淋巴瘤 ^I 、多發性骨髓瘤 ^I 、髓母細胞瘤 ^I 、神經母細胞瘤 ^I 、卵巢癌 ^I 、腸癌 ^I
BTBD1-TrkC ¹¹	含BTB (POZ)結構域蛋白1	兒科神經膠質瘤
LYN-TrkC ⁷	V-Yes-1 (Yamaguchi)山口肉瘤病毒相關癌基因同系物(亦稱為Lck/Yes相關新穎蛋白質酪胺酸激酶)	頭頸鱗狀細胞癌
RBPMS-TrkC ⁷	具有多種剪接形式之RNA結合蛋白	甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌)
EML4-TrkC ^A	棘皮類動物微管相關蛋白樣4	纖維肉瘤(例如兒科纖維肉瘤 ^L)
HOMER2-TrkC	Homer蛋白同系物2	軟組織肉瘤
TFG-TrkC	TRK融合基因	軟組織單發性纖維性腫瘤
FAT1-TrkC	FAT非典型鈣黏蛋白1	子宮頸鱗狀細胞癌 ^B
MYO5A-TrkC	肌球蛋白VA	斯皮茨腫瘤 ^C
MYH9-TrkC	肌球蛋白重鏈9	斯皮茨腫瘤 ^C

^A Tannenbaum 等人，Cold Spring Harb. Mol. Case Stud. 1: a000471, 2015。

^B 美國專利申請公開案第2015/0315657號。

^C Yeh等人，J Pathol. 240(3): 282-90, 2016

^D Montalli等人，J Oral Pathol Med. doi: 10.1111/jop.12491, 2016

^E Alassiri等人，Am J Surg Pathol. 2016 Aug;40(8):1051-61。

^F Nagasubramanian 等人， Pediatr Blood Cancer. 2016

Aug;63(8):1468-70。

^G Chintakuntlawar等人， Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016年5月；121(5):542-549.e1。

^H 美國專利申請案公開案第US15030713A號。

^I 美國專利申請案公開案第US9447135B2號。

^J Skalova等人， Modern Pathology 30, S27-S43, 2017。

^K Hyczka等人，第469卷，增刊1，第S17頁，文摘號：OFP-1997-7;
31st International Congress of the International Academy of Pathology
and the 28th Congress of the European Society of Pathology, Cologne,
Germany. 2016年9月25-29日。

^L Sims等人， Journal of Immunotherapy of Cancer，第4卷，增刊1；文摘號：P280; 31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC 2016. National Harbor, MD；2016年9月9-13日。

在一些實施例中，TRK基因、TRK激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含TRK基因中之至少一個點突變，該點突變使得與野生型TRK激酶相比產生具有一或多個胺基酸取代、插入或缺失之TRK激酶。

在一些實施例中，TRK相關癌症已鑑別為具有一或多個TRK抑制劑抗性突變(其使得可增加對TRK抑制劑之抗性)。

因此，本文提供治療經診斷患有(或經鑑別患有)癌症之患者之方法，其包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

合物。本文亦提供治療經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者之方法，其包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，經由使用監管機構所批准(例如FDA批准)之測試或分析來鑑別患者或患者生檢試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調或藉由實施本文所闡述分析之任一非限制性實例，患者已鑑別或診斷為患有ROS1相關癌症。在一些實施例中，以套組形式來提供測試或分析。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，癌症係ROS1相關癌症。舉例而言，ROS1相關癌症可為包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌症。

亦提供治療有需要之患者之癌症之方法，該方法包括：(a)測定患者之癌症是否與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關；及(b)若測得癌症與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關，則向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。該等方法之些實施例進一步包含向個體投與一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。在一些實施例中，在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之前投與一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。在一些實施例中，在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之後投與一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。在一些實施例中，將一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物一起投與。在一些實施例中，預先使用第一ROS1抑制劑治療個體或預先使用另一抗癌治療(例如使用另一抗癌劑之治療、腫瘤切除術或輻射療法)進行治療。在一些實施例中，預先使用ALK抑制劑、TRK抑制劑或此二者治療個體。在一些實施例中，經由使用監管機構所批准(例如FDA批准)之測試或分析來鑑別患者或患者生檢試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調或藉由實施本文所闡述分析之任一非限制性實例，患者經測定患有ROS1相關癌症。在一些實施例中，以套組形式來提供測試或分析。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，癌症係ROS1相關癌症。舉例而言，ROS1相關癌症可為包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌症。

亦提供治療患者之方法，其包含：對自患者獲得之試樣實施分析以測定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，及向經測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的患者投與(例如特異性或選擇性投與)治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。該等方法之些實施例進一步包含向個體投與一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。在一些實施例中，在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之前投與一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。在一些實施例中，在式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之後投與一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑(例如第二式I化

物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。在一些實施例中，將一或多種其他抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物一起投與。在該等方法之些實施例中，預先使用第一ROS1抑制劑治療個體或預先使用另一抗癌治療(例如使用另一抗癌劑之治療、腫瘤切除術或輻射療法)進行治療。在一些實施例中，預先使用ALK抑制劑、TRK抑制劑或此二者治療個體。在一些實施例中，患者係懷疑患有ROS1相關癌症之患者、呈現ROS1相關癌症之一或多種症狀之患者或具有升高之發生ROS1相關癌症之風險之患者。在一些實施例中，該分析利用次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH) (例如斷裂FISH或雙重融合FISH)。在一些實施例中，分析係監管機構批准之分析，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。本文闡述可用於該等方法中之其他非限制性分析。業內亦已知其他分析。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。

亦提供係式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物，其用於治療經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者之ROS1相關癌症，該治療係經由以下步驟來進行：對自患者獲得之試樣實施分析(例如活體外分析)以測定該患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，其中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的存在可鑑別出該患者患有ROS1相關癌症。亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其用以

製造用於治療經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者之ROS1相關癌症之藥劑，該治療係經由以下步驟來進行：對自患者獲得之試樣實施分析以測定該患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，其中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的存在可鑑別出該患者患有ROS1相關癌症。本文所闡述之任一方法或用途之些實施例進一步包含在患者之臨床記錄(例如電腦可讀媒體)中記錄，經由實施分析測得患者具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，且應投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，該分析利用次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH) (例如斷裂FISH或雙重融合FISH)。在一些實施例中，分析係監管機構批准之分析，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。

亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療有需要之患者或經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者之癌症。亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其用以製造用於治療經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者之癌症之藥劑。在一些實施例中，癌症係ROS1相關癌症，例如具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之ROS1相關癌症。在一些實施例中，經由使用監管機構批准(例如FDA批准)之套組來鑑別患者或患者生檢試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，患者經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症。如本文所提供之，ROS1相關癌症包含本文所闡述及業內已知者。

在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，患者經鑑別或診斷患有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的癌症。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，患者具有對於ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性的腫瘤。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，患者可為患有對ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性之腫瘤的患者。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，患者可為腫瘤具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的患者。在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，懷疑患者患有ROS1相關癌症(例如具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌症)。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之患者之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：a)檢測來自患者之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及b)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多種融合蛋白。ROS1基因融合蛋白之非限制性實例闡述於表2中。在一些實施例中，融合蛋白係SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失。ROS1激酶蛋白點突變之非限制性實例闡述於表3中。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。ROS1抑制劑抗性突變之非限制性實例闡述於表4中。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變係選自由以下組

成之群：L2026M、G2032R及D2033N。在一些實施例中，使用監管機構批准(例如FDA批准)之分析或套組來測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的癌症。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，對ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性之腫瘤係對一或多個ROS1抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用監管機構批准(例如FDA批准)之分析或套組來測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的腫瘤。在一些實施例中，分析係液體生檢。

在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，患者具有顯示該患者患有具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之腫瘤(例如具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之腫瘤)的臨床記錄。在一些實施例中，臨床記錄顯示，患者應使用本文所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或組合物中之一或者進行治療。在一些實施例中，具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之癌症係具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變的癌症。在一些實施例中，使用監管機構批准(例如FDA批准)之分析或套組來測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的癌症。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，對ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性之腫瘤係對一或多個ROS1抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用監管機構批准(例如FDA批准)之分析或套組來測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的腫瘤。在一些實施例中，分析係液體生檢。

亦提供治療患者之方法，其包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，該患者具有顯示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的臨床記錄。亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其用以製造用於治療患者之ROS1相關癌症之藥劑，該患者具有顯示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的臨床記錄。該等方法及用途之些實施例可進一步包含以下步驟：對自患者獲得之試樣實施分析以測定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，且在患者臨床檔案(例如電腦可讀媒體)中記錄關於患者經鑑別具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的資訊。在一些實施例中，該分析係活體外分析。舉例而言，該分析利用次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH) (例如斷裂FISH或雙重融合FISH)。在一些實施例中，分析係監管機構批准(例如FDA批准)之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。

本文亦提供治療個體之方法。該方法包含對來自個體之試樣實施分析以測定個體是否具有ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或濃度之失調。該方法亦包含向經測定具有ROS1基因、ROS1蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其表現或活性之失調係使得表現ROS1融合蛋白(例如本文所闡述之任一ROS1融合蛋白)之基因或染色體易位。在一些實施例中，ROS1融合

體可選自SLC34A2融合體、CD74融合體、EZR融合體、TPM3融合體或SDC4融合體。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調係ROS1基因中的一或多個點突變(例如本文所闡述之一或多個ROS1點突變中之任一者)。ROS1基因中之一或多個點突變可使得(例如)具有下列胺基酸取代中之一或者者之ROS1蛋白發生轉譯：A15G、R118N、G1025R、T1735M、R1948H及R2072N。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之失調係一或多個ROS1抑制劑抗性突變(例如本文所闡述之一或多個ROS1抑制劑抗性突變之任一組合)。ROS1基因中之一或多個點突變可使得(例如)具有下列胺基酸取代中之一或者者之ROS1蛋白發生轉譯：L2026M、G2032R及D2033N。該等方法之些實施例進一步包含向個體投與另一抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、ALK抑制劑及/或TRK抑制劑)。

亦提供為經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者選擇治療之方法(例如活體外方法)。一些實施例可進一步包含向經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之個體投與所選治療。舉例而言，所選治療可包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。一些實施例可進一步包含以下步驟：對自患者獲得之試樣實施分析以測定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，及將經測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之患者鑑別及診斷為患有ROS1相關癌症。在一些實施例中，癌症係具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之ROS1相關癌症。在一些實施例中，經由使用監管機構批准(例如FDA批准)之套組來鑑別患者或患者生檢試樣中

ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，患者經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，ROS1相關癌症係本文所闡述或業內已知之癌症。在一些實施例中，分析係活體外分析。舉例而言，該分析利用次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH) (例如斷裂FISH或雙重融合FISH)。在一些實施例中，分析係監管機構批准(例如FDA批准)之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。

本文亦提供為患者選擇治療之方法，其中該方法包含以下步驟：對自患者獲得之試樣實施分析以測定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調(例如一或多個ROS1抑制劑抗性突變)，及將經測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之患者鑑別或診斷為患有ROS1相關癌症。一些實施例進一步包含向經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者投與所選治療。舉例而言，所選治療可包含向經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該分析係活體外分析。舉例而言，該分析利用次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH) (例如斷裂FISH或雙重融合FISH)。在一些實施例中，分析係監管機構批准(例如FDA批准)之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。

亦提供選擇用於治療之患者之方法，其中該方法包含選擇、鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者，及選擇該患者用於治療(包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，將患者鑑別或診斷為患有ROS1相關癌症可包含以下步驟：對自患者獲得

之試樣實施分析以測定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調，及將經測定具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的患者鑑別或診斷為患有ROS1相關癌症。在一些實施例中，選擇治療之方法可用作包含投與ROS1相關癌症之各種治療之臨床研究之一部分。在一些實施例中，ROS1相關癌症係具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌症。在一些實施例中，該分析係活體外分析。舉例而言，該分析利用次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH)（例如斷裂FISH或雙重融合FISH）。在一些實施例中，分析係監管機構批准（例如FDA批准）之套組。在一些實施例中，分析係液體生檢。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。

在本文所闡述之任一方法或用途之些實施例中，用於使用來自患者之試樣測定患者是否具有ROS1基因或ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的分析可包含（例如）次世代測序、焦磷酸測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及/或螢光原位雜交(FISH)（例如斷裂FISH或雙重融合FISH）、螢光顯微術、南方印漬(Southern blotting)、西方印漬(Western blotting)、FACS分析、北方印漬(Northern blotting)及基於PCR之擴增（例如RT-PCR及定量實時RT-PCR）。如業內所熟知，該等分析通常係利用（例如）至少一種經標記核酸探針或至少一種經標記抗體或其抗原結合片段來實施。分析可利用業內已知用於檢測ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調之其他檢測方法（例如參見本文所引用之參考文獻）。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其

中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。在一些實施例中，試樣係來自患者之生物試樣或生檢試樣(例如石蠟包埋之生檢試樣)。在一些實施例中，患者係懷疑患有ROS1相關癌症之患者、具有ROS1相關癌症之一或多種症狀之患者及/或具有升高之發生ROS1相關癌症之風險之患者。

在一些實施例中，可使用液體生檢(或者稱為流體生檢或流相生檢)來鑑別ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調。例如參見Karachialiou等人，「Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment」，Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016。可使用液體生檢方法來檢測總腫瘤負荷及/或ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調。可對相對容易地自個體獲得(例如經由簡單抽血)之生物試樣實施液體生檢且其侵襲性通常小於用於檢測腫瘤負荷及/或ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的傳統方法。在一些實施例中，可使用液體生檢在早於傳統方法之階段來檢測ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的存在。在一些實施例中，擬用於液體生檢中之生物試樣可包含血液、血漿、尿、腦脊髓液、唾液、痰液、支氣管-肺泡灌洗液、膽汁、淋巴液、囊腫液、糞便、腹水及其組合。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測無細胞DNA。在一些實施例中，使用液體生檢檢測之無細胞DNA係衍生自腫瘤細胞之循環腫瘤DNA (ctDNA)。可使用ctDNA分析(例如使用靈敏檢測技術，例如(但不限於)次世代測序(NGS)、傳統PCR、數位PCR或微陣列分析)來鑑別RET基因、RET激酶或其中之任一者之表現或活性或含量的失調。

在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測衍生自單一基因之ctDNA。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測衍生自複數個基因(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多個基因或該等數量之間之任一數量之基因)之ctDNA。在一些實施例中，可使用各種市售測試設備(例如經設計以檢測ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的市售測試設備)中之任一者來檢測衍生自複數個基因之ctDNA。可使用液體生檢來檢測ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調(包含(但不限於)點突變或單核苷酸變異(SNV)、拷貝數變異(CNV)、基因融合(例如易位或重排)、插入、缺失或其任一組合)。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測種系突變。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測體細胞突變。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測一級基因突變(例如與疾病(例如癌症)之初始發生有關之一級突變或一級融合)。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測在發生一級基因突變(例如因應於投與個體之治療所產生之抗性突變)之後產生之基因突變。在一些實施例中，使用液體生檢鑑別之ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調亦存在於存於個體中(例如腫瘤中)的癌細胞中。在一些實施例中，可使用液體生檢來檢測本文所闡述ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調中的任一類型。在一些實施例中，可使用經由液體生檢鑑別之基因突變來鑑別用於特定治療候選之個體。舉例而言，個體中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之所檢測失調顯示，個體將對包含投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之治療具有反應。

可在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間多次實施液體生檢以測定一或多種臨床相關參數，包含(但不限於)疾病進展、治療效能或在向個體投與治療之後抗性突變之產生。舉例而言，在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間，可在第一時間點實施第一液體生檢及可在第二時間點實施第二液體生檢。在一些實施例中，第一時間點可為在診斷患有疾病之個體之前之時間點(例如在個體健康時)，且第二時間點可為在個體已發生疾病之後之時間點(舉例而言，可使用第二時間點來診斷患有疾病之個體)。在一些實施例中，第一時間點可為在診斷患有疾病之個體之前之時間點(例如在個體健康時)，在該時間點之後監測個體，且第二時間點可為在監測個體之後之時間點。在一些實施例中，第一時間點可為在診斷患有疾病之個體之後之時間點，在該時間點之後向個體投與治療，且第二時間點可為在投與治療之後之時間點；在該等情形下，可使用第二時間點來評價治療效能(例如在第一時間點下所檢測之基因突變是否豐度減小或不可檢測)或來測定因該治療而產生之抗性突變之存在。在一些實施例中，擬投與個體之治療可包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在醫學腫瘤學之領域中，通常在實踐中使用不同形式治療之組合來治療每一患有癌症之患者。在醫學腫瘤學中，該聯合治療或療法除本文所提供之組合物外之其他組分可為(例如)手術、放射療法及化學治療劑(例如激酶抑制劑、信號轉導抑制劑及/或單株抗體)。式I化合物由此亦可用作癌症治療之輔助劑，亦即，其可與一或多種其他療法或治療劑(例如藉由相同或不同作用機制發揮作用之化學治療劑)組合使用。

在本文所闡述之任一方法之些實施例中，組合投與式I化合物(或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)與治療有效量之至少一種選自一或多種其

他療法或治療劑(例如化學治療劑)之其他治療劑。

其他治療劑之非限制性實例包含：其他ROS1靶向治療劑(亦即第一或第二ROS1激酶抑制劑)、ALK靶向治療劑(例如ALK激酶抑制劑)、受體酪胺酸激酶靶向治療劑(例如TRK激酶抑制劑)、激酶靶向治療劑、信號轉導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡路徑調節劑(例如奧巴拉克(obataclax))；細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑(包含免疫療法)及放射療法。

在一些實施例中，其他ROS1靶向治療劑係展現ROS1抑制活性之多激酶抑制劑。在一些實施例中，其他ROS1靶向治療抑制劑對ROS1激酶具有選擇性。實例性ROS1激酶抑制劑可針對ROS1激酶展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在如本文所闡述之分析中所量測。在一些實施例中，ROS1激酶抑制劑可針對ROS1激酶展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在如本文所提供之分析中所量測。

ROS1靶向治療劑之非限制性實例包含(E)-5-氯-2-(2-(1-(4-氟苯基)亞乙基)肼基)-N-(2-(異丙基磺醯基)苯基)嘧啶-4-胺(Eur. J. Org. Chem. 2016, 123, 80-89)；阿雷替尼；布吉替尼；卡博替尼；塞瑞替尼；克裡唑蒂尼；恩曲替尼；弗雷替尼；除草黴素A (herbimycin A)；勞拉替尼；勞拉替尼去甲基類似物；美樂替尼；ASP3026 (NCT01284192；Astellas Pharma)；AZD3634 (AstraZeneca)；及ASP3026 (Astellas Pharma)。

在一些實施例中，ALK靶向治療劑係展現ALK抑制活性之多激酶抑制劑。在一些實施例中，ALK靶向治療抑制劑對ALK激酶具有選擇性。

實例性ALK激酶抑制劑可針對ALK激酶展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在如本文所闡述之分析中所量測。在一些實施例中，ALK激酶抑制劑可針對ALK激酶展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在分析中所量測。

ALK靶向治療劑之非限制性實例包含「Amgen 36」；「Amgen 49」；「Cephalon 30」；「Chugai 13d」；4-芳基胺基嘧啶衍生物(例如參見Eur. J. Med. Chem. 2016, 123, 80-99)；阿雷替尼；抗ALK單株抗體；布吉替尼；塞瑞替尼；克裡唑蒂尼；多索莫非(dorsomorphin)；恩莎替尼(ensartinib)；恩曲替尼；賈尼西布(ganetespib)；勞拉替尼；PF-02341066 (Pfizer)；IPI-504 (Infinity)；TSR-011 (Tesaro, Inc.)；CT-707 (Centaurus Biopharma)；AUY922；TEW-7197 (Medpacto)；CEP-28122 (Teva Pharmaceuticals)；CEP-37440 (Teva Pharmaceuticals)；ASP3026 (Astellas Pharma)；17-AAG；IPI-504；GSK 1838705 (GlaxoSmithKline)；KRCA 0008；AZD3463 (AstraZeneca)；NVP-TAE684 (Novartis)；「3-39」(Novartis)；LDN193189；SB 525334；SB 505124；及TAE684。

在一些實施例中，受體酪胺酸激酶靶向治療劑係展現TRK抑制活性之多激酶抑制劑(例如TRK靶向治療抑制劑)。在一些實施例中，TRK靶向治療抑制劑對TRK激酶具有選擇性。實例性TRK激酶抑制劑可針對TRK激酶展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之抑制活

性(IC_{50})，如在如本文所闡述之分析中所量測。在一些實施例中，TRK激酶抑制劑可針對TRK激酶展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之抑制活性(IC_{50})，如在分析中所量測。舉例而言，TRK抑制劑分析可為美國專利第8,933,084號中所提供之任一者(例如實例A或B)。

受體酪胺酸激酶(例如Trk)靶向治療劑之非限制性實例包含阿法替尼(afatinib)、卡博替尼、西妥昔單抗(cetuximab)、克裡唑蒂尼、達拉非尼(dabrafenib)、恩曲替尼、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、舒尼替尼(sunitinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、1-((3S,4R)-4-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲、AG 879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、Gö 6976、GNF-5837、GTx-186、GW 441756、LOXO-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、TPX-0005及TSR-011。其他Trk靶向治療劑包含闡述於以下案件中者：美國專利第8,450,322號、第8,513,263號、第8,933,084號、第8,791,123號、第8,946,226號、第8,450,322號、第8,299,057號及第8,912,194號；美國公開案第2016/0137654號、第2015/0166564號、第2015/0051222號、第2015/0283132號及第2015/0306086號；國際公開案第WO 2010/033941號、第WO 2010/048314號、第WO 2016/077841號、第WO 2011/146336號、第WO 2011/006074號、第WO 2010/033941號、第WO 2012/158413號、第WO 2014078454號、第WO 2014078417號、

第WO 2014078408號、第WO 2014078378號、第WO 2014078372號、第WO 2014078331號、第WO 2014078328號、第WO 2014078325號、第WO 2014078323號、第WO 2014078322號、第WO 2015175788號、第WO 2009/013126號、第WO 2013/174876號、第WO 2015/124697號、第WO 2010/058006號、第WO 2015/017533號、第WO 2015/112806號、第WO 2013/183578號及第WO 2013/074518號，該等案件之全部內容皆以引用方式併入本文中。

Trk抑制劑之其他實例可參見美國專利第8,637,516號、國際公開案第WO 2012/034091號、美國專利第9,102,671號、國際公開案第WO 2012/116217號、美國公開案第2010/0297115號、國際公開案第WO 2009/053442號、美國專利第8,642,035號、國際公開案第WO 2009092049號、美國專利第8,691,221號、國際公開案第WO2006131952號，該等案件之全部內容皆以引用方式併入本文中。實例性Trk抑制劑包含GNF-4256 (闡述於Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015中)；及GNF-5837 (N-[3-[[2,3-二氫-2-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基亞甲基)-1H-吲哚-6-基]胺基]-4-甲基苯基]-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-脲) (闡述於ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012中)，該等文獻中之每一者之全部內容皆以引用方式併入本文中。

Trk抑制劑之其他實例包含揭示於美國公開案第2010/0152219號、美國專利第8,114,989號及國際公開案第WO 2006/123113號中者，該等案件之全部內容皆以引用方式併入本文中。實例性Trk抑制劑包含AZ623 (闡述於Cancer 117(6):1321-1391, 2011中)；AZD6918 (闡述於Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015中)；AZ64 (闡述於Cancer Chemother.

Pharmacol. 70:477-486, 2012中)；AZ-23 ((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺) (闡述於Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009中)；及AZD7451；該等文獻中之每一者之全部內容皆以引用方式併入本文中。

Trk抑制劑可包含闡述於美國專利第7,615,383號、第7,384,632號、第6,153,189號、第6,027,927號、第6,025,166號、第5,910,574號、第5,877,016號及第5,844,092號中者，該等專利中之每一者之全部內容皆以引用方式併入本文中。

Trk抑制劑之其他實例包含CEP-751 (闡述於Int. J. Cancer 72:672-679, 1997中)；CT327 (闡述於Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015中)；闡述於國際公開案第WO 2012/034095號中之化合物；闡述於美國專利第8,673,347號及國際公開案第WO 2007/022999號中之化合物；闡述於美國專利第8,338,417號中之化合物；闡述於國際公開案第WO 2016/027754號中之化合物；闡述於美國專利第9,242,977號中之化合物；闡述於美國公開案第2016/0000783號中之化合物；舒尼替尼(N-(2-二乙基胺基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吲哚-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺)，如PLoS One 9:e95628, 2014中所闡述；闡述於國際公開案第WO 2011/133637號中之化合物；闡述於美國專利第8,637,256號中之化合物；闡述於Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014中之化合物；闡述於Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009中之化合物；經(R)-2-苯基吡咯啶取代之咪唑并噁嗪，例如GNF-8625、(R)-1-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]噁嗪-3-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)六氫吡啶-4-醇(如ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015中所闡述)、GTx-

186及其他(如PLoS One 8(12):e83380, 2013中所闡述)；K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-六氫-10-羥基-10-(甲氧基羰基)-9-甲基-9,12-環氧基-1H-二吲哚并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮雜環辛-1-酮)，如Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010中所闡述；4-胺基吡唑基嘧啶，例如AZ-23 (((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺))，如J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008中所闡述；PHA-739358 (達努替普(danusertib))，如Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007中所闡述；Gö 6976 (5,6,7,13-四氫-13-甲基-5-側氧基-12H-吲哚并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]呋唑-12-丙腈)，如J. Neurochem. 72:919-924, 1999中所闡述；GW441756 ((3Z)-3-[(1-甲基吲哚-3-基)亞甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮)，如IJAE 115:117, 2010中所闡述；米爾利普(milciclib) (PHA-848125AC) (闡述於J. Carcinog. 12:22, 2013中)；AG-879 ((2E)-3-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-2-氟基-2-丙烯硫基醯胺)；阿拉替尼(altratinib) (N-(4-((2-(環丙烷甲醯胺基)吡啶-4-基)氨基)-2,5-二氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；卡博替尼(N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氨基)苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；來他替尼((5S,6S,8R)-6-羥基-6-(羥甲基)-5-甲基-7,8,14,15-四氫-5H-16-氧化雜-4b,8a,14-三氮雜-5,8-甲橋二苯并[b,h]環辛[jkl]環五[e]-不對稱引達省-13(6H)-酮)；多韋替尼(dovitinib) (4-胺基-5-氟-3-[6-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮單2-羥基丙酸酯水合物)；斯特拉替尼(sitravatinib) (N-(3-氟-4-((2-(5-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氨基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；ONO-5390556；瑞戈非尼

(regorafenib) (4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺水合物)；及VSR-902A；所有上述參考文獻之全部內容皆以引用方式併入本文中。

可使用美國專利第8,513,263號實例A及B之中所闡述之分析來測試Trk抑制劑用作TrkA、TrkB及/或Trk C抑制劑之能力，該專利以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，信號轉導路徑抑制劑包含Ras-Raf-MEK-ERK路徑抑制劑(例如貝美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、恩可非尼(encorafenib)、索拉菲尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)及威羅菲尼(vemurafenib))、PI3K-Akt-mTOR-S6K路徑抑制劑(例如依維莫司(everolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、哌立福辛(perifosine)、替西羅莫司(temsirolimus))及其他激酶抑制劑(例如巴瑞克替尼(baricitinib)、布吉替尼、卡博替尼(capmatinib)、達努替普、依魯替尼(ibrutinib)、米爾利普、槲皮素(quercetin)、瑞戈非尼、魯索替尼(ruxolitinib)、司馬沙尼(semaxanib)、AP32788、BLU285、BLU554、INCB39110、INCB40093、INCB50465、INCB52793、INCB54828、MGCD265、NMS-088、NMS-1286937、PF 477736 ((R)-胺基-N-[5,6-二氫-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-側氨基-1H吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮呑-8-基]-環己烷乙醯胺)、PLX3397、PLX7486、PLX8394、PLX9486、PRN1008、PRN1371、RXDX103、RXDX106、RXDX108及TG101209 (N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯磺醯胺))。

檢查點抑制劑之非限制性實例包含伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單

抗(tremelimumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、MPDL3208A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559(MDX-1105)、AMP-224及派姆單抗(pembrolizumab)。

在一些實施例中，細胞毒性化學治療劑係選自三氧化二砷、博來黴素(bleomycin)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、道諾黴素(daunorubicin)、多西他賽(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、依託泊昔(etoposide)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、洛莫司汀(lomustine)、胺甲喋呤(methotrexate)、絲裂黴素C(mitomycin C)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、替莫唑胺(temozolomide)及長春新鹼(vincristine)。

血管生成靶向療法之非限制性實例包含阿柏西普(aflibercept)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。

術語「免疫療法」係指調節免疫系統之藥劑。在一些實施例中，免疫療法可增加免疫系統之調控因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可降低免疫系統之調控因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可補充及/或增強免疫細胞之活性。

在一些實施例中，免疫療法係細胞免疫療法(例如接受性T細胞療法、樹突狀細胞療法、天然殺手細胞療法)。在一些實施例中，細胞免疫療法係西普魯塞-T(sipuleucel-T)(APC8015；ProvengeTM；Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108)。在一些實施例中，細胞免疫療法包含表現

嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在一些實施例中，細胞免疫療法係CAR-T細胞療法。在一些實施例中，CAR-T細胞療法係替薩克魯塞(tisagenlecleucel) (Kymriah™)。

在一些實施例中，免疫療法係抗體療法(例如單株抗體、偶聯抗體)。在一些實施例中，抗體療法係貝伐珠單抗(Mvasti™、Avastin®)、曲妥珠單抗(Herceptin®)、阿維魯單抗(avelumab) (Bavencio®)、利妥昔單抗(rituximab) (MabThera™、Rituxan®)、依決洛單抗(edrecolomab) (Panorex)、達雷木單抗(daratumuab) (Darzalex®)、奧拉木單抗(olaratumab) (Lartruvo™)、奧法木單抗(ofatumumab) (Arzerra®)、阿倫單抗(alemtuzumab) (Campath®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、奧戈伏單抗(oregovomab)、派姆單抗(Keytruda®)、達妥昔單抗(dinutiximab) (Unituxin®)、奧妥珠單抗(obinutuzumab) (Gazyva®)、曲美目單抗(CP-675,206)、雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®)、烏裡西單抗(ublituximab) (TG-1101)、帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab) (Empliciti™)、阿維魯單抗(Bavencio®)、奈西木單抗(necitumumab) (Portrazza™)、西爾珠單抗(cirmtuzumab) (UC-961)、替伊莫單抗(ibritumomab) (Zevalin®)、伊薩西單抗(isatuximab) (SAR650984)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、夫蘇木單抗(fresolimumab) (GC1008)、利麗單抗(lirilumab) (INN)、莫加珠單抗(mogamulizumab) (Poteligeo®)、菲克拉單抗(ficlatuzumab) (AV-299)、德奴單抗(denosumab) (Xgeva®)、蓋尼塔單抗(ganitumab)、烏裡魯單抗(urelumab)、匹利珠單抗或阿麥妥昔單抗(amatuximab)。

在一些實施例中，免疫療法係抗體-藥物偶聯物。在一些實施例中，

抗體-藥物偶聯物係吉妥珠單抗-奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg™) 、伊珠單抗-奧佐米星(inotuzumab ozogamicin) (Besponsa®) 、貝倫妥單抗-維多汀(brentuximab vedotin) (Adcetris®) 、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(ado-trastuzumab emtansine) (TDM-1 ; Kadcyla®) 、米維西單抗-索拉坦辛(mirvetuximab soravtansine) (IMGN853)或阿奈曲單抗-拉坦辛(anetumab ravidansine)

在一些實施例中，免疫療法包含比林莫單抗(blinatumomab) (AMG103；Blinacyto®)或米哚妥林(midostaurin) (Rydapt)。

在一些實施例中，免疫療法包含毒素。在一些實施例中，免疫療法係地尼白介素(denileukin diftitox) (Ontak®)。

在一些實施例中，免疫療法係細胞介素療法。在一些實施例中，細胞介素療法係介白素2 (IL-2)療法、干擾素 α (IFN α)療法、顆粒球群落刺激因子(G-CSF)療法、介白素12 (IL-12)療法、介白素15 (IL-15)療法、介白素7 (IL-7)療法或紅血球生成素 α (EPO)療法。在一些實施例中，IL-2療法係阿地介白素(aldesleukin) (Proleukin®)。在一些實施例中，IFN α 療法係IntronA® (Roferon-A®)。在一些實施例中，G-CSF療法係非格司亭(filgrastim) (Neupogen®)。

在一些實施例中，免疫療法係免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫療法包含一或多種免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑係伊匹單抗(Yervoy®)或曲美目單抗(CP-675,206)。在一些實施例中，PD-1抑制劑係派姆單抗(Keytruda®)或尼沃魯單抗(Opdivo®)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係阿替珠單抗

(atezolizumab) (Tecentriq®)、阿維魯單抗(Bavencio®)或德瓦魯單抗(durvalumab) (Imfinzi™)。

在一些實施例中，免疫療法係基於mRNA之免疫療法。在一些實施例中，基於mRNA之免疫療法係CV9104 (例如參見Rausch等人(2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52；及Kubler等人(2015) J. Immunother Cancer 3:26)。

在一些實施例中，免疫療法係卡介苗(bacillus Calmette-Guerin，BCG)療法。

在一些實施例中，免疫療法係溶瘤病毒療法。在一些實施例中，溶瘤病毒療法係塔利拉帕(talimogene alherparepvec) (T-VEC；Imlygic®)。

在一些實施例中，免疫療法係癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係人類乳頭瘤病毒(HPV)疫苗。在一些實施例中，HPV疫苗係Gardasil®、Gardasil9®或Cervarix®。在一些實施例中，癌症疫苗係B型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些實施例中，HBV疫苗係Engerix-B®、Recombivax HB®或GI-13020 (Tarmogen®)。在一些實施例中，癌症疫苗係Twinrix®或Pediarix®。在一些實施例中，癌症疫苗係BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADX-11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、Rindopepimut®、CimaVax-EGF、拉普西爾-T (lapuleucel-T) (APC8024；Neuvvenge™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、海普科西姆特-L (hepcortespenlisimut-L) (Hepko-V5)、DCVAX®、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac或維根圖西爾-L (viagenpumatucel-L) (HS-110)。

在一些實施例中，免疫療法係肽疫苗。在一些實施例中，肽疫苗係奈麗姆特-S (nelipepimut-S) (E75) (NeuVax™)、IMA901 或 SurVaxM (SVN53-67)。在一些實施例中，癌症疫苗係免疫原性個性化新抗原疫苗(例如參見Ott等人(2017) Nature 547: 217-221；Sahin等人(2017) Nature 547: 222-226)。在一些實施例中，癌症疫苗係RGSH4K或NEO-PV-01。在一些實施例中，癌症疫苗係基於DNA之疫苗。在一些實施例中，基於DNA之疫苗係乳腺珠蛋白-A (mammaglobin-A) DNA疫苗(例如參見Kim等人(2016) OncoImmunology 5(2): e1069940)。

在一些實施例中，免疫靶向劑係選自阿地介白素、干擾素 α -2b、伊匹單抗、蘭布魯珠單抗(lambrolizumab)、尼沃魯單抗、普賴松(prednisone)及西普魯塞-T。

放射療法之非限制性實例包含放射碘療法、外部光束輻射及鐳223療法。

其他激酶抑制劑包含闡述於(例如)以下案件中者：美國專利第7,514,446號、第7,863,289號、第8,026,247號、第8,501,756號、第8,552,002號、第8,815,901號、第8,912,204號、第9,260,437號、第9,273,051號；美國公開案第US 2015/0018336號；國際公開案第WO 2007/002325號、第WO 2007/002433號、第WO 2008/080001號、第WO 2008/079906號、第WO 2008/079903號、第WO 2008/079909號、第WO 2008/080015號、第WO 2009/007748號、第WO 2009/012283號、第WO 2009/143018號、第WO 2009/143024號、第WO 2009/014637號、第WO 2009/152083號、第WO 2010/111527號、第WO 2012/109075號、第WO 2014/194127號、第WO 2015/112806號、第WO 2007/110344號、第WO

2009/071480號、第WO 2009/118411號、第WO 2010/031816號、第WO 2010/145998號、第WO 2011/092120號、第WO 2012/101032號、第WO 2012/139930號、第WO 2012/143248號、第WO 2012/152763號、第WO 2013/014039號、第WO 2013/102059號、第WO 2013/050448號、第WO 2013/050446號、第WO 2014/019908號、第WO 2014/072220號、第WO 2014/184069號及第WO 2016/075224號，該等案件之全部內容皆以引用方式併入本文中。

激酶抑制劑之其他實例包含彼等闡述於(例如)以下案件中者：WO 2016/081450 ； WO 2016/022569 ； WO 2016/011141 ； WO 2016/011144 ； WO 2016/011147 ； WO 2015/191667 ； WO 2012/101029 ； WO 2012/113774 ； WO 2015/191666 ； WO 2015/161277 ； WO 2015/161274 ； WO 2015/108992 ； WO 2015/061572 ； WO 2015/058129 ； WO 2015/057873 ； WO 2015/017528 ； WO/2015/017533 ； WO 2014/160521 ； 及 WO 2014/011900，其中之每一者之全部內容以引用方式併入本文中。

在一些實施例中，如本文所提供之激酶抑制劑可具有針對一種以上激酶之活性(亦即可為多激酶抑制劑)。在本文之方法中列舉一種以上作用機制(例如ROS1、ALK或TRK激酶抑制)時，所列舉之每一化合物在結構上彼此不同(舉例而言，ROS1抑制劑及TRK抑制劑並非相同化合物)。

因此，本文亦提供治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，該醫藥組合包括：(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；(b)另一治療劑；及(c)視情況至少一種醫藥上可接受之載劑，該等組份同時、分開或依序用於治療癌症，其中一定量之式I化

合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑一起有效用於治療癌症。

可作為相同或分開劑型之一部分經由相同或不同投與途徑及/或在相同或不同投與時間表下根據熟習此項技術者已知之標準醫藥實踐來投與該等其他治療劑與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

本文亦提供：(i)用於治療有需要之患者之癌症之醫藥組合，其包括(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物、(b)至少一種其他治療劑(例如本文所闡述或業內已知之任一實例性其他治療劑)及(c)視情況至少一種醫藥上可接受之載劑，該等組份同時、分開或依序用於治療癌症，其中一定量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑一起有效用於治療癌症；(ii)包括此一組合之醫藥組合物；(iii)此一組合用以製備用於治療癌症之藥劑之用途；及(iv)包括此一組合(作為組合製劑以用於同時、分開或依序使用)之商業包裝或產品；及治療有需要之患者之癌症之方法。在一些實施例中，患者係人類。在一些實施例中，癌症係ROS1相關癌症，例如具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之ROS1相關癌症。

本文所用之術語「醫藥組合」係指自混合或組合一種以上活性成分所產生之醫藥療法且包含活性成分之固定及非固定組合。術語「固定組合」意指，將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)以單一組合物或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意指，將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)調配為個別之組合物或劑量，從

而可將其同時、並行或以可變間隔時間限制(例如1小時、1天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月)依序投與有需要之患者，其中該投與在患者身體中提供有效濃度之兩種或更多種化合物。該等組合亦適用於混合劑療法，例如投與三種或更多種活性成分。

因此，本文亦提供治療癌症之方法，其包括向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，該醫藥組合包括：(a)式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；(b)另一治療劑；及(c)視情況至少一種醫藥上可接受之載劑，該等組份同時、分開或依序用於治療癌症，其中一定量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑一起有效用於治療癌症。在一些實施例中，以個別劑量同時投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑。在一些實施例中，以個別劑量形式、以任何順序依序且以聯合治療有效量(例如以日劑量或間歇性劑量)來投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑。在一些實施例中，以組合劑量形式同時投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑。在一些實施例中，癌症係ROS1相關癌症。例如具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之ROS1相關癌症。

本文亦提供治療需要治療之患者中由ROS1介導之疾病或病症之方法，該方法包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，由ROS1介導之疾病或病症係ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調。舉例而言，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變。由ROS1介導之疾病或病症可包含與ROS1之表現或活性(包含過度表現及/或異常活性程度)直接或間

接相關之任何疾病、病症或病狀。在一些實施例中，疾病係癌症(例如ROS1相關癌症)。在一些實施例中，癌症係本文所闡述之任一癌症或ROS1相關癌症。

儘管腫瘤形成之基因基礎可在不同癌症類型之間有所變化，但轉移所需之細胞及分子機制似乎在所有實體腫瘤類型中類似。在轉移性級聯期間，癌細胞損失生長抑制反應，發生黏附性變化並產生可降解細胞外基質組分之酶。此使得腫瘤細胞自原始腫瘤脫離，經由新形成血管系統浸潤至循環中，遷移並外滲其可形成群落之有益遠端位點處之腫瘤細胞。已將諸多基因鑑別為轉移之啟動子或阻抑因子。

因此，本文亦提供抑制、預防、幫助預防或減少有需要之患者之癌症之轉移症狀之方法，該方法包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。該等方法可用於治療本文所闡述之一或多種癌症。例如參見美國公開案第2013/0029925號；國際公開案第WO 2014/083567號；及美國專利第8,568,998號。在一些實施例中，癌症係ROS1相關癌症。在一些實施例中，組合使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物與其他療法或另一治療劑(包含化學治療劑，例如激酶抑制劑，例如第一或第二ROS1激酶抑制劑)。

術語「轉移」係業內已知術語且意指在遠離個體或患者之原發性腫瘤之部位形成額外腫瘤(例如實體腫瘤)，其中該額外腫瘤包含與原發性腫瘤相同或類似之癌細胞。

亦提供降低在患有ROS1相關癌症之患者中發生轉移或額外轉移之風險之方法，其包含：選擇、鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者，及向經選擇、鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者投與治療有效量之式I化

物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供降低在患有ROS1相關癌症之患者中發生轉移或額外轉移之風險之方法，其向患有ROS1相關癌症之患者包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑。可將患有ROS1相關癌症之患者中發生轉移或額外轉移之風險的降低與在治療之前患者中發生轉移或額外轉移的風險進行比較，或與未接收治療或接受不同治療之患有類似或相同ROS1相關癌症之患者或患者群體進行比較。在一些實施例中，ROS1相關癌症係具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之ROS1相關癌症。

片語「發生轉移之風險」意指患有原發性腫瘤之個體或患者在個體或患者中遠離自原發性腫瘤之位點經設定時間段產生額外腫瘤(例如實體腫瘤)的風險，其中額外腫瘤與原發性腫瘤包含相同或類似癌細胞。本文闡述減小在患有癌症之個體或患者中發生轉移之風險之方法。

片語「發生額外轉移」意指患有原發性腫瘤且在遠離原發性腫瘤之部位患有一或多種額外腫瘤(其中一或多種額外腫瘤與原發性腫瘤包含相同或類似癌細胞)之個體或患者遠離原發性腫瘤發生一或多種其他腫瘤之風險，其中其他腫瘤與原發性腫瘤包含相同或類似癌細胞。本文闡述減小發生額外轉移之風險之方法。

在一些實施例中，在腫瘤中存在一或多個ROS1抑制劑抗性突變導致腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療更具抗性。可用於ROS1抑制劑抗性突變導致腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療更具抗性時之方法闡述於下文中。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：鑑別具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體；及向所鑑別個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，組合

投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物與第一ROS1抑制劑。亦提供治療經鑑別具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體之方法，其包含向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，組合投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物與第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

舉例而言，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個

體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之表2之一或多種融合蛋白及/或一或多種ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失(例如表3之一或多個點突變)；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有表4之一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中之一或者；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有ROS1抑制劑抗性突變L2026M、G2032R或D2033N中之一或者；及(d)若個體具有含有一或

多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與選自由以下組成之群之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。

舉例而言，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑，其中第一ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑，其中第一ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)

(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之表2之一或多種融合蛋白及/或一或多種ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失(例如表3之一或多個點突變)；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑，其中第一ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有表4之一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之融合蛋白 SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中之一或多者；及(b)向個體投與治療有效量之第一ROS1抑制劑，其中第一ROS1抑制劑係選自由以下組成之

群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有ROS1抑制劑抗性突變L2026M、G2032R或D2033N中之一或多者；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與選自由以下組成之群之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之第一ROS1抑制劑。

作為另一實例，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、

33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後) (c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之表2之一或多種融合蛋白及/或一或多種ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失(例如表3之一或多種點突變)；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後) (c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有表4之一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之融合蛋白 SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中之一或多者；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該

方法進一步包括：(在(b)之後) (c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有ROS1抑制劑抗性突變L2026M、G2032R或D2033N中之一或多者；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後) (c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑，其中第二ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後) (c)測定自個體

獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑，其中第二ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之表2之一或多種融合蛋白及/或一或多種ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失(例如表3之一或多種點突變)；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有表4之一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑，其中第二ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之融合蛋白 SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中之一或多者；

及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有ROS1抑制劑抗性突變L2026M、G2032R或D2033N中之一或多者；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑，其中第二ROS1抑制劑係選自由以下組成之群：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼；或(e)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

同樣，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物、ALK抑制劑、TRK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽)或抗癌療法(例如手術或輻射)聯合向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調；及

(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物、ALK抑制劑、TRK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽)或抗癌療法(例如手術或輻射)聯合向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之表2之一或多種ROS1融合蛋白及/或一或多種ROS1激酶蛋白點突變、插入及/或缺失(例如表3之一或多種點突變)；及(b)向個體投與治療有效量之選自由以下組成之群之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有表4之一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物、ALK抑制劑、TRK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽)或抗癌療法(例如手術或輻射)聯合向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在步驟(d)中投與選自由以下組成之群之第二ROS1抑制劑：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替

尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼。在一些實施例中，本文提供治療需要治療之個體之ROS1相關癌症之方法，該方法包括：(a)檢測來自個體之試樣中之融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中之一或多者；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包括：(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有ROS1抑制劑抗性突變L2026M、G2032R或D2033N中之一或多者；及(d)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、第二式I化合物、ALK抑制劑、TRK抑制劑或其醫藥上可接受之鹽)或抗癌療法(例如手術或輻射)聯合向個體投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在步驟(d)中投與選自由以下組成之群之第二ROS1抑制劑：阿雷替尼、布吉替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、克裡唑蒂尼、恩曲替尼、弗雷替尼、勞拉替尼及美樂替尼。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：鑑別具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體；及選擇包含投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，組合投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物與第一ROS1抑制劑。亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：對於經鑑別具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變

之癌細胞之個體，選擇包含投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療。亦提供選擇患有癌症之個體進行不包含第一ROS1抑制劑(以單一療法形式)之治療之方法，其包含：鑑別具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體；及選擇所鑑別個體進行包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療。亦提供選擇患有癌症之個體進行不包含第一ROS1抑制劑(以單一療法形式)之治療之方法，其包含：選擇經鑑別具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體進行包含投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的治療。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

亦提供測定患有癌症(例如ROS1相關癌症)之個體對使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式進行治療具有陽性反應之可能性之方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及經測定具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體對使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式進行治療具有陽性反應之可能性有所降低(亦即具有陰性反應之可能性有所增加)。亦提供測定患有癌症(例如ROS1相關癌症)之個體對使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式進行治療具有陽性反應之可能性之方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及經測定具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體對使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式進行治療具有陽性反應之可能性大於具有含有一或多個ROS1抑

制劑抗性突變之癌細胞的個體。亦提供預測使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式治療患有癌症之個體之效能之方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及經測定使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式進行治療較不可能有效用於在自個體獲得之試樣中具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞的個體。亦提供預測使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式治療患有癌症之個體之效能之方法，其包含：經測定使用第一ROS1抑制劑以單一療法形式進行治療較不可能有效用於在自個體獲得之試樣中具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞的個體。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一ROS1抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑(例如第二ROS1抑制

劑、ALK抑制劑、TRK抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑(例如第二ROS1抑制劑)。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2032之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一ALK抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ALK抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ALK抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑(例如第二ALK抑制劑、第一ROS1抑制劑、TRK抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ALK抑制劑(例如第二ALK抑制劑)。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一ALK抑制劑。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑。在一些實

施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一TRK抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一TRK抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一TRK抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑(例如第二TRK抑制劑、第一ROS1抑制劑、ALK抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一TRK抑制劑(例如第二TRK抑制劑)。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一TRK抑制劑。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑。在一些實施例中，ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調賦予癌細胞或腫瘤對使用第一TRK抑制劑之治療之經增加抗性。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如

1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一ROS1抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。

亦提供治療患有癌症(例如ROS1相關癌症)之個體之方法，其包含：
(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一

抗癌劑(例如第二ROS1抑制劑、ALK抑制劑、TRK抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑(例如第二ROS1抑制劑)。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。

亦提供治療患有癌症(例如ROS1相關癌症)之個體之方法，其包含：
(a)測定自患有癌症且預先投與第一ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一ALK抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之預先投與個體之第一ALK抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑(例如第二ALK抑制劑、TRK抑制劑、第一ROS1抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內

已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ALK抑制劑(例如第二ALK抑制劑)。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一ALK抑制劑。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑。

亦提供治療患有癌症(例如ROS1相關癌症)之個體之方法，其包含：
 (a)測定自患有癌症且預先投與第一TRK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一TRK抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之預先投與個體之第一TRK抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑(例如第二TRK抑制劑、ALK抑制劑、第一ROS1抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一TRK抑制劑(例如第二TRK抑制劑)。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一TRK抑制劑。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多

個ROS1抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與第二ROS1抑制劑；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在(b)之某些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)測定自患有癌症且預先投與第一ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與ROS1抑制劑；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一ALK抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之預先投與個體之第一ALK抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突

變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為ROS1抑制劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在(b)一些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一ALK抑制劑。

亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包含：(a)測定自患有癌症且預先投與第一TRK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向個體投與ROS1抑制劑；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與個體之第一TRK抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量之預先投與個體之第一TRK抑制劑之情形下，亦可向個體投與另一抗癌劑。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為ROS1抑制劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在(b)一些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一TRK抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一ROS1抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑

制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇將額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑用於個體。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑用於個體時，該方法可進一步包含選擇將一定劑量之另一抗癌劑用於個體。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑(例如第二ROS1抑制劑)。在步驟(c)之某些實施例中，另一ROS1抑制劑可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一ALK抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇將額外劑量之步驟(a)之第一ALK抑制劑用於個體。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之步驟(a)之第一ALK抑制劑用於個體時，該方法可進一步包含選擇將一定

劑量之另一抗癌劑用於個體。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑係步驟(a)中所投與之第一ALK抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與一或多個劑量之第一TRK抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇將額外劑量之步驟(a)之第一TRK抑制劑用於個體。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之步驟(a)之第一TRK抑制劑用於個體時，該方法可進一步包含選擇將一定劑量之另一抗癌劑用於個體。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一ROS1抑制劑。在步驟(c)之些實施例中，另一抗癌劑係步驟(a)中所投與之第一TRK抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：(a)經一定時間段(例如1個月、2個月、3個月、6個月、9個月、1年)向個體投與第一ROS1抑制劑；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇第二ROS1抑制劑；或(d)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇將額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑用於個體。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之步驟(a)之第一ROS1抑制劑用於個體時，該方法可進一步包含選擇將一定劑量之另一抗癌劑用於個體。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑係另一ROS1抑制劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一ROS1可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇額外劑量之預先投

與個體之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑用於個體時，該方法可進一步包含選擇將一定劑量之另一抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)用於個體。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑係另一ROS1抑制劑(例如第二ROS1抑制劑)。在步驟(c)之些實施例中，另一ROS1抑制劑可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症(例如ROS1相關癌症)之個體之治療之方法，其包含：(a)測定自患有癌症且預先投與第一ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇額外劑量之預先投與個體之第一ALK抑制劑。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之預先投與個體之第一ALK抑制劑用於個體之情形下，該方法可進一步包含選擇一定劑量之另一抗癌劑(例如第二ALK抑制劑、TRK抑制劑、第一ROS1抑制劑或式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1抑制劑抗性突變可包含一或

多個胺基酸位置 2026、2032 或 2033 之取代(例如 L2026M、G2032R 或 D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一 ALK 抑制劑(例如第二 ALK 抑制劑)。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一 ALK 抑制劑。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為另一 ROS1 抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症(例如 ROS1 相關癌症)之個體之治療之方法，其包含：(a)測定自患有癌症且預先投與第一 TRK 抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(c)若個體具有不含有一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇額外劑量之預先投與個體之第一 TRK 抑制劑。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之預先投與個體之第一 TRK 抑制劑用於個體之情形下，該方法可進一步包含選擇一定劑量之另一抗癌劑(例如第二 TRK 抑制劑、ALK 抑制劑、第一 ROS1 抑制劑或式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，ROS1 抑制劑抗性突變包含表 4 中所列示之一或多個 ROS1 抑制劑抗性突變。舉例而言，ROS1 抑制劑抗性突變可包含一或多個胺基酸位置 2026、2032 或 2033 之取代(例如 L2026M、G2032R 或 D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑可為另一 TRK 抑制劑(例如第二 TRK 抑制劑)。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為步驟(a)中所投與之第一 TRK 抑制劑。在步驟(b)之些實施例中，另一抗癌劑可為另一 ROS1 抑制劑。

亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包含：(a)測定自

患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；(b)若個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合選擇將第二ROS1抑制劑用於個體；或(c)若個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑。在一些實施例中，在選擇將額外劑量之預先投與個體之第一ROS1抑制劑用於個體時，該方法可進一步包含選擇將一定劑量之另一抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)用於個體。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。在一些實施例中，另一抗癌劑係業內已知之任何抗癌劑。舉例而言，另一抗癌劑係另一ROS1抑制劑(例如式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，另一ROS1可為步驟(a)中所投與之第一ROS1抑制劑。

亦提供測定個體發生對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症之風險之方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及將具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之細胞之個體鑑別為發生對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症的可能性有所增加。亦提供測定個體發生對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症之風險之方法，其包含：將具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之細胞之個體鑑別為發生對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症的可能性有所

增加。亦提供測定對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症之存在之方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及經測定具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體患有對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症。亦提供測定個體中對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症之存在之方法，其包含：經測定具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體具有對第一ROS1抑制劑具有一定抗性之癌症。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變會增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性。在一些實施例中，一或多個ROS1抑制劑抗性突變包含表4中所列示之一或多個ROS1抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多個ROS1抑制劑抗性突變可包含在一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代(例如L2026M、G2032R或D2033N)。

在本文所闡述之任一方法之些實施例中，使得增加癌細胞或腫瘤對使用第一ROS1抑制劑之治療之抗性之ROS1抑制劑抗性突變可為表4中所列示的任一ROS1抑制劑抗性突變(例如一或多個胺基酸位置2026、2032或2033之取代，例如L2026M、G2032R或D2033N)。

亦提供測定患有癌症之個體對使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式進行治療具有陽性反應之可能性的方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及經測定具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體對使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式進行治療具有陽性反應的可能性有所增加。亦提供測定患有癌症之個體對使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式進行治療

具有陽性反應之可能性的方法，其包含：經測定具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞之個體對使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式進行治療具有陽性反應的可能性有所增加。亦提供預測使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式治療患有癌症之個體之效能的方法，其包含：測定自個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及經測定使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式進行治療很可能有效用於在自個體獲得之試樣中具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞的個體。亦提供預測使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式治療患有癌症之個體之效能的方法，其包含：經測定使用式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以單一療法形式進行治療很可能有效用於在自個體獲得之試樣中具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞的個體。

可使用業內已知之方法來測定癌細胞或腫瘤對ROS1抑制劑(例如本文所闡述或業內已知之任一ROS1抑制劑)之抗性程度。舉例而言，可藉由測定ROS1抑制劑(例如本文所闡述或業內已知之任一ROS1抑制劑)關於癌細胞存活率之IC₅₀來評價癌細胞對ROS1抑制劑之抗性程度。在其他實例中，可藉由測定癌細胞在ROS1抑制劑(例如本文所闡述之任一ROS1抑制劑)存在下之生長速率來評價癌細胞對ROS1抑制劑之抗性程度。在其他實例中，可藉由測定在使用ROS1抑制劑(例如本文所闡述之任一ROS1抑制劑)進行治療期間個體中之一或多個腫瘤隨時間之質量或大小來評價腫瘤對ROS1抑制劑之抗性程度。在其他實例中，可藉由測定包含一或多個ROS1抑制劑抗性突變之ROS1激酶(亦即表現於個體中之癌細胞或腫瘤中

之相同ROS1激酶)之活性來間接評價癌細胞或腫瘤對ROS1抑制劑之抗性程度。具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤對ROS1抑制劑之抗性程度係相對於不具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤或表現野生型ROS1蛋白之癌細胞或腫瘤)的抗性程度。舉例而言，相對於不具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤或表現野生型ROS1蛋白之癌細胞或腫瘤)的抗性程度，具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤之所測定抗性程度可大於約1%、大於約2%、大於約3%、大於約4%、大於約5%、大於約6%、大於約7%、大於約8%、大於約9%、大於約10%、大於約11%、大於約12%、大於約13%、大於約14%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約60%、大於約70%、大於約80%、大於約90%、大於約100%、大於約110%、大於約120%、大於約130%、大於約140%、大於約150%、大於約160%、大於約170%、大於約180%、大於約190%、大於約200%、大於約210%、大於約220%、大於約230%、大於約240%、大於約250%、大於約260%、大於約270%、大於約280%、大於約290%或大於約300%。

亦提供抑制細胞中之ROS1激酶活性之方法，其包括使細胞與式I化合物接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含有ROS1激酶活性之細胞之個體投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，細胞係癌細胞。在一些實施例中，癌細胞係如本文所闡述之任何癌細胞。在一些實施例中，癌細胞係ROS1相關癌細胞。

亦提供抑制哺乳動物細胞中之ROS1激酶活性之方法，其包括使細胞與式I化合物接觸。在一些實施例中，接觸係在活體外。在一些實施例中，接觸係在活體內。在一些實施例中，接觸係在活體內，其中該方法包括向具有含有ROS1激酶活性之細胞之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，哺乳動物細胞係哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，哺乳動物癌細胞係如本文所闡述之任何癌細胞。在一些實施例中，哺乳動物癌細胞係ROS1相關癌細胞。

如本文中所使用，術語「接觸」係指在活體外系統或活體內系統中使所指示部分混合在一起。舉例而言，使ROS1激酶與本文所提供之化合物「接觸」包含向具有ROS1激酶之個體或患者(例如人類)投與本文所提供之化合物；以及(例如)將本文所提供之化合物引入含有包含ROS1激酶之細胞或經純化製劑之試樣中。

本文亦提供在活體外或在活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包括使細胞與有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物接觸。

片語「有效量」意指在投與需要治療之患者時足以達成以下效應之化合物之量：(i)治療ROS1激酶相關疾病或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀，或(iii)延遲本文所闡述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀之發作。式I化合物對應於此一量之量將端視諸如特定化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之患者之屬性

(例如重量)等因素而有所變化，但仍可由熟習此項技術者以常規方式來確定。

在用作醫藥時，可以醫藥組合物形式來投與式I化合物。該等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製得，且可端視期望局部抑或全身性治療及擬治療區域藉由各種途徑來投與。投與可為局部(包含經皮、表皮、眼部投與及投與黏膜，包含鼻內、陰道及直腸遞送)、肺部(例如藉由吸入或噴射粉末或氣溶膠，包含藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸投與。經口投與可包含經調配用於每天一次或每天兩次(BID)投與之劑型。非經腸投與包含靜脈內、動脈內、皮下、腹膜腔內、肌內或注射或輸注或顱內(例如鞘內或心室內)投與。非經腸投與可呈單一濃注劑量之形式，或可(例如)藉由連續灌注幫浦進行。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包含經皮貼劑、軟膏、洗劑、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉劑。可能需要或期望習用醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及諸如此類。

本文亦提供醫藥組合物，其含有式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物(作為活性成分)與一或多種醫藥上可接受之載劑(賦形劑)之組合。在一些實施例中，組合物適用於局部投與。在製備本文所提供之組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或囊封於此一呈(例如)膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之載劑內。在該賦形劑用做稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可呈錠劑、丸劑、散劑、菱形錠劑、藥囊、藥丸、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或於液體介質中)、軟膏(含有例如高達10重量%活性化合物)、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、

無菌可注射溶液及無菌包裝之粉末之形式。在一些實施例中，組合物經調配用於經口投與。在一些實施例中，將組合物調配為錠劑或膠囊。

可將包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之組合物調配成單位劑型，每一劑量含有約5 mg至約1,000 mg (1 g)、更通常約100 mg至約500 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適於作為用於人類個體及其他患者之單位劑量之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效應之預定量活性材料(亦即如本文所提供之式I化合物)與適宜醫藥賦形劑之組合。

在一些實施例中，本文所提供之組合物含有約5 mg至約50 mg活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg或約45 mg至約50 mg活性成分之化合物或組合物。

在一些實施例中，本文所提供之組合物含有約50 mg至約500 mg活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg或約450 mg至約500 mg活性成分之化合物或組合物。

在一些實施例中，本文所提供之組合物含有約500 mg至約1,000 mg活性成分。熟習此項技術者應瞭解，此涵蓋含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg或約950 mg至約1,000 mg

活性成分之化合物或組合物。

活性化合物在寬劑量範圍內有效且通常以醫藥有效量來投與。然而應理解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據包括包含之相關情況來確定：擬治療之病狀、所選投與途徑、實際投與之化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

本文提供可用於(例如)治療RET相關疾病或病症(例如癌症或刺激性腸症候群(IBS))之醫藥套組，其包含一或多個含有包括治療有效量之本文所提供之化合物之醫藥組合物之容器。如熟習此項技術者易於明瞭，該等套組可進一步視需要包含各種習用醫藥套組組件中之一或多者(例如具有一或多種醫藥上可接受之載劑之容器、其他容器等)。亦可在套組中包含指示擬投與組分量之說明書(呈插頁或標記形式)、投與導則及/或組分混合導則。

熟習此項技術者將認識到，使用適宜之已知且通常被接受之細胞及/或動物模型之活體內及活體外試驗可預測測試化合物治療或預防給定病症之能力。

熟習此項技術者將進一步認識到，在健康患者及/或罹患給定病症者中之人類臨床試驗(包含初次用於人類試驗、劑量範圍確定試驗及功效試驗)可根據臨床及醫學界內熟知之方法來完成。

實例

實例A. ROS1激酶抑制

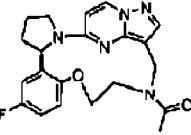
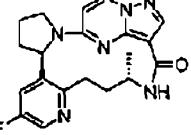
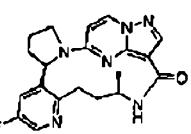
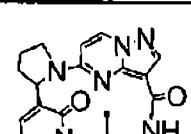
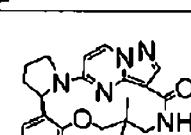
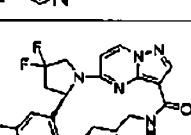
使用CisBio's HTRF Kinease-TK分析技術來測定化合物抑制野生型及實例性突變ROS1激酶之功效。該等分析含有5 nM 野生型ROS1 (SignalChem - 目錄號R14-11G)、5 nM G2032R ROS1 (SignalChem - 目

錄號R14-12BG)、5 nM L2026M ROS1 (Array Biopharma, p1965)或5 nM D2033N ROS1 (Array Biopharma, p1994)。將每一激酶與250 nM TK-受質生物素(CisBio，目錄號62TK0PEC)及1 mM ATP以及測試化合物在由25 mM MOPS [pH 7.4]、5 mM MgCl₂、0.005% Triton X-100及2% DMSO組成之緩衝液(體積為8 μL)中一起培育。在DMSO中製備化合物之4倍連續稀釋液並添加至分析中以得到適當最終濃度。在22°C培育120分鐘之後，藉由添加8 μL含有於HTRF檢測緩衝液(CisBio，目錄號62TK0PEC)中之31.3 nM Sa-XL665及1× TK-Ab-穴狀化合物之終止溶液來終止反應。在22°C下培育1小時之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀板儀經由HTRF雙重波長檢測來測定反應程度，且使用比率計量之發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC係在不使用測試化合物下所測定且0 POC係在不存在酶下所測定。將POC值擬合至4-參數邏輯曲線且基於曲線跨越50 POC之點來計算IC₅₀值。

表9提供此分析中所測試化合物之平均IC₅₀值。

表9

化合物 編號	結構	ROS1 WT IC_{50} (nM)	ROS1 G2032R IC_{50} (nM)	ROS1 L2026M IC_{50} (nM)	ROS1 D2033N IC_{50} (nM)
2		80.3	1062.2	67.0	11.9
3		1.2	9.4	1.2	0.3
7		3.1	29.2	2.9	0.6
9		9.2	98.6	10.2	1.7
14		28.9	107.3	30.3	7.6
19		2.4	14.4	2.4	1.2
20		2.5	21.6	2.2	2.8

22		330.6	3980.2	712.9	396.9
33-A		19.2	157.1	19.6	14.3
33-B		2.7	20.4	3.6	0.5
35		779.1	4931.9	589.3	260.1
36		0.7	6.5	0.5	0.2
45		6.1	113.6	4.6	16.8

其他實施例

應理解，儘管已結合本發明之詳細說明闡述本發明，但上述說明意欲闡釋而非限制本發明範圍，本發明範圍係由隨附申請專利範圍所界定。其他態樣、優點及修改皆在下列申請專利範圍之範圍內。

序列表附錄

SEQ ID NO: 1

PRT

智人

野生型ROS1前體蛋白

胺基酸1-36條信號序列

胺基酸37-2347代表成熟蛋白質

```

1  mkniiyclipk lvnfatlgcl wisvvqctvl nsclkscvtn lggqlldlgtp hnlssepclqq
61  chfwnsvdqk ncalkcresc evgcssaega yeeevlenad lptapfassi gshnmrtlwk
121  sanfsgvkyi iqwkyaqllg swtytktvsr psyvvkplhp fteyifrvvw iftaqlqllys
181  ppsspsyrthp hgvpetacli rniessspdt vevswdppqf pggpilgynl rlistknqkld
241  agtqrtsfqf ystlpntiyf fsiaavnevg egpeaessit tsssavqqee qwlflsrkts
301  lrkrslkhlv deahclrlda iyhnitgisv dvhqgivyfs egtliwakka anmsdvsdlr
361  ifyrrsglis sisidwlyqr myfimdelvc vcdlencsni eeitppsisa pqkivadsyn
421  gyvfyllrdg iyradlpvps grcaeavrv esctlkdfai kpqakriiyf ndtaqvfmst
481  fldgsashli lpripfadvk sfacenndfl vtdgkvifqq dalsfnefiv gcdlshieef
541  gfgnlvifgs ssqqlhplpgr pqelsvlfgs hqalvqwkpq alaiganvil isdiiefel
601  gpsawqnwty evkvstqdpp evthiflnis gtmlnvpelq samkykvsvr asspkrgpw
661  sepsvgttlv paseppfima vkedglwskp lnsfgpgefl ssdignvsdm dwynnsllyys
721  dtkgdvvfwl lngtdiseny hlpesiagaga lafewlghfl ywagktyviq rqsvltgtd
781  ivthvkl1vn dmvvdsvggy lywtlysve stringessl viqtqpwfsg kkviaitldl
841  sdgllwyvlvq dsqcihlyta v1rgqstgd titefaawst seisqnalmy ysgrlfwing
901  friittqeig qktsvsvlep arfnqftiiq ts1kplpgnf sftpkipds vqessfrieg
961  nassfqilwn gppavdwgvv fysevefsahs kflaseqhs1 pvftveglep yalfnlsvtp
1021 ytywgkgpkt slslrapetv psapenprif ilpsgkccnk nevvvefrwn kpkhengvlt
1081 kfeifynisn qsitnktced wiavnvtptsv msfqlegmusp rcfiafqvra ftskgpgpya
1141 dvvksttsei npfphlitll gnkivfldmd qnqvvwtfsa ervisavcyt adnemgyyae
1201 gdsfl1hh1h nrssselfqd slvfeditvit idw1srhlyf alkesqngmq vfdvdlehkv
1261 kyprevkihn rnstiisfsv ypl1srllywt evsnfgyqmf yysiishtlh rilqptatnq
1321 qnkrnqcsncn vtefelsgam aidtsnlekp liyfakaqei wamdlecgqc wrvitvpaml
1381 agktlvs1tv dgdliywiit akdstqiyqa kkgngai1vsq vkalrsrhil ayssvmqfp
1441 dkaf1slasd tveptilnat nt1sl1r1pl akt1nltwygi tsptptylv yaevndrkns
1501 sdlkyrilef qdsialied1 qpfstymiqi avknyysdpl eh1ppgkeiw gktkngvpea
1561 vqlinttvrs dt1sliiswre shkpngpk1 vryqlaish1 alipetplrq sefpngrlt1
1621 lvtr1sggn1 yvlkvvlachs eemwcteshp vt1vemfntpe kpys1vpent slqfnwkapl
1681 nvnlirfwve lqkwkynefy hvktscsqqp ayvcn1t1q pytsynrvv vvyktgenst
1741 slpesfktka gvpnkpgipk llegskns1q wekaedngcr ityyileirk stsn1lqnqn
1801 lrwkm1tfngs cssvctwksk nlkgifqfrv vaannlgfge ysgiseniil vgddfwipet
1861 sfil1i1vg1 flvvtipltf vwhrr1kngk sakegtv1i nedkelaelr glaagvglan
1921 acya1ht1pt qeeienlpaf prekt1rl1 lgsgafgevy egtavdilgv gsgeikvavk
1981 t1kk1gstdqe kief1keahl mskfnhpn1l kqlgvcl1ne pqy1ilelme ggd1ltylrk
2041 armatf1ygpl ltlvdlvd1c vdiskgc1yl ermhfihrd1 aarnclvsvk dytsprivki
2101 gdf1glardiy kndyyrrkrge g1lpvrwmap eslmd1iftt qsdvwsfg1 iweiltlghq
2161 pypahsn1dv lnyvqtgg1l epprncpdd1 wnlmtqcwaq epdqrptfhr iq1dq1qlfrn
2221 ffl1nsiyksr deannsgvin esfegedgdv ic1nsddimp valmetknre glnymvlate
2281 cgqgeekseg plgsqesesc glrkeekeph adkdfcgekq vaycpsgkpe glnyaclths
2341 gygdgsd

```

【補充序列表】

<110> 美商亞雷生物製藥股份有限公司

<120> 作為 ROS1 激酶抑制劑的巨環化合物

<130> 46040-0005W01

<150> 62/472,185

<151> 2017-03-16

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2347

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Lys Asn Ile Tyr Cys Leu Ile Pro Lys Leu Val Asn Phe Ala Thr
 1 5 10 15

Leu Gly Cys Leu Trp Ile Ser Val Val Gln Cys Thr Val Leu Asn Ser
 20 25 30

Cys Leu Lys Ser Cys Val Thr Asn Leu Gly Gln Gln Leu Asp Leu Gly
 35 40 45

Thr Pro His Asn Leu Ser Glu Pro Cys Ile Gln Gly Cys His Phe Trp
 50 55 60

Asn Ser Val Asp Gln Lys Asn Cys Ala Leu Lys Cys Arg Glu Ser Cys
 65 70 75 80

Glu Val Gly Cys Ser Ser Ala Glu Gly Ala Tyr Glu Glu Val Leu
 85 90 95

Glu Asn Ala Asp Leu Pro Thr Ala Pro Phe Ala Ser Ser Ile Gly Ser
 100 105 110

His Asn Met Thr Leu Arg Trp Lys Ser Ala Asn Phe Ser Gly Val Lys
 115 120 125

Tyr Ile Ile Gln Trp Lys Tyr Ala Gln Leu Leu Gly Ser Trp Thr Tyr

130	135	140
Thr Lys Thr Val Ser Arg Pro Ser Tyr Val Val Lys Pro Leu His Pro		
145	150	155
Phe Thr Glu Tyr Ile Phe Arg Val Val Trp Ile Phe Thr Ala Gln Leu		
165	170	175
Gln Leu Tyr Ser Pro Pro Ser Pro Ser Tyr Arg Thr His Pro His Gly		
180	185	190
Val Pro Glu Thr Ala Pro Leu Ile Arg Asn Ile Glu Ser Ser Ser Pro		
195	200	205
Asp Thr Val Glu Val Ser Trp Asp Pro Pro Gln Phe Pro Gly Gly Pro		
210	215	220
Ile Leu Gly Tyr Asn Leu Arg Leu Ile Ser Lys Asn Gln Lys Leu Asp		
225	230	235
Ala Gly Thr Gln Arg Thr Ser Phe Gln Phe Tyr Ser Thr Leu Pro Asn		
245	250	255
Thr Ile Tyr Arg Phe Ser Ile Ala Ala Val Asn Glu Val Gly Glu Gly		
260	265	270
Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ile Thr Thr Ser Ser Ser Ala Val Gln Gln		
275	280	285
Glu Glu Gln Trp Leu Phe Leu Ser Arg Lys Thr Ser Leu Arg Lys Arg		
290	295	300
Ser Leu Lys His Leu Val Asp Glu Ala His Cys Leu Arg Leu Asp Ala		
305	310	315
Ile Tyr His Asn Ile Thr Gly Ile Ser Val Asp Val His Gln Gln Ile		
325	330	335
Val Tyr Phe Ser Glu Gly Thr Leu Ile Trp Ala Lys Lys Ala Ala Asn		
340	345	350

Met Ser Asp Val Ser Asp Leu Arg Ile Phe Tyr Arg Gly Ser Gly Leu
355 360 365

Ile Ser Ser Ile Ser Ile Asp Trp Leu Tyr Gln Arg Met Tyr Phe Ile
370 375 380

Met Asp Glu Leu Val Cys Val Cys Asp Leu Glu Asn Cys Ser Asn Ile
385 390 395 400

Glu Glu Ile Thr Pro Pro Ser Ile Ser Al'a Pro Gln Lys Ile Val Ala
405 410 415

Asp Ser Tyr Asn Gly Tyr Val Phe Tyr Leu Leu Arg Asp Gly Ile Tyr
 420 425 430

Arg Ala Asp Leu Pro Val Pro Ser Gly Arg Cys Ala Glu Ala Val Arg
435 440 445

Ile Val Glu Ser Cys Thr Leu Lys Asp Phe Ala Ile Lys Pro Gln Ala
450 455 460

Lys Arg Ile Ile Tyr Phe Asn Asp Thr Ala Gln Val Phe Met Ser Thr
 465 470 475 480

Phe Leu Asp Gly Ser Ala Ser His Leu Ile Leu Pro Arg Ile Pro Phe
485 490 495

Ala Asp Val Lys Ser Phe Ala Cys Glu Asn Asn Asp Phe Leu Val Thr
 500 505 510

Asp Gly Lys Val Ile Phe Gln Gln Asp Ala Leu Ser Phe Asn Glu Phe
 515 520 525

Ile Val Gly Cys Asp Leu Ser His Ile Glu Glu Phe Gly Phe Gly Asn
530 535 540

Leu Val Ile Phe Gly Ser Ser Ser Gln Leu His Pro Leu Pro Gly Arg
545 550 555 560

Pro Gln Glu Leu Ser Val Leu Phe Gly Ser His Gln Ala Leu Val Gln
565 570 575

Trp Lys Pro Pro Ala Leu Ala Ile Gly Ala Asn Val Ile Leu Ile Ser
 580 585 590

Asp Ile Ile Glu Leu Phe Glu Leu Gly Pro Ser Ala Trp Gln Asn Trp
 595 600 605

Thr Tyr Glu Val Lys Val Ser Thr Gln Asp Pro Pro Glu Val Thr His
 610 615 620

Ile Phe Leu Asn Ile Ser Gly Thr Met Leu Asn Val Pro Glu Leu Gln
 625 630 635 640

Ser Ala Met Lys Tyr Lys Val Ser Val Arg Ala Ser Ser Pro Lys Arg
 645 650 655

Pro Gly Pro Trp Ser Glu Pro Ser Val Gly Thr Thr Leu Val Pro Ala
 660 665 670

Ser Glu Pro Pro Phe Ile Met Ala Val Lys Glu Asp Gly Leu Trp Ser
 675 680 685

Lys Pro Leu Asn Ser Phe Gly Pro Gly Glu Phe Leu Ser Ser Asp Ile
 690 695 700

Gly Asn Val Ser Asp Met Asp Trp Tyr Asn Asn Ser Leu Tyr Tyr Ser
 705 710 715 720

Asp Thr Lys Gly Asp Val Phe Val Trp Leu Leu Asn Gly Thr Asp Ile
 725 730 735

Ser Glu Asn Tyr His Leu Pro Ser Ile Ala Gly Ala Gly Ala Leu Ala
 740 745 750

Phe Glu Trp Leu Gly His Phe Leu Tyr Trp Ala Gly Lys Thr Tyr Val
 755 760 765

Ile Gln Arg Gln Ser Val Leu Thr Gly His Thr Asp Ile Val Thr His
 770 775 780

Val Lys Leu Leu Val Asn Asp Met Val Val Asp Ser Val Gly Gly Tyr
 785 790 795 800

Leu Tyr Trp Thr Thr Leu Tyr Ser Val Glu Ser Thr Arg Leu Asn Gly
805 810 815

Glu Ser Ser Leu Val Leu Gln Thr Gln Pro Trp Phe Ser Gly Lys Lys
820 825 830

Val Ile Ala Leu Thr Leu Asp Leu Ser Asp Gly Leu Leu Tyr Trp Leu
835 840 845

Val Gln Asp Ser Gln Cys Ile His Leu Tyr Thr Ala Val Leu Arg Gly
850 855 860

Gln Ser Thr Gly Asp Thr Thr Ile Thr Glu Phe Ala Ala Trp Ser Thr
865 870 875 880

Ser Glu Ile Ser Gln Asn Ala Leu Met Tyr Tyr Ser Gly Arg Leu Phe
885 890 895

Trp Ile Asn Gly Phe Arg Ile Ile Thr Thr Gln Glu Ile Gly Gln Lys
900 905 910

Thr Ser Val Ser Val Leu Glu Pro Ala Arg Phe Asn Gln Phe Thr Ile
915 920 925

Ile Gln Thr Ser Leu Lys Pro Leu Pro Gly Asn Phe Ser Phe Thr Pro
930 935 940

Lys Val Ile Pro Asp Ser Val Gln Glu Ser Ser Phe Arg Ile Glu Gly
945 950 955 960

Asn Ala Ser Ser Phe Gln Ile Leu Trp Asn Gly Pro Pro Ala Val Asp
965 970 975

Trp Gly Val Val Phe Tyr Ser Val Glu Phe Ser Ala His Ser Lys Phe
980 985 990

Leu Ala Ser Glu Gln His Ser Leu Pro Val Phe Thr Val Glu Gly Leu
995 1000 1005

Glu Pro Tyr Ala Leu Phe Asn Leu Ser Val Thr Pro Tyr Thr Tyr

	1010	1015	1020											
Trp	Gly	Lys	Gly	Pro	Lys	Thr	Ser	Leu	Ser	Leu	Arg	Ala	Pro	Glu
1025						1030					1035			
Thr	Val	Pro	Ser	Ala	Pro	Glu	Asn	Pro	Arg	Ile	Phe	Ile	Leu	Pro
1040						1045					1050			
Ser	Gly	Lys	Cys	Cys	Asn	Lys	Asn	Glu	Val	Val	Val	Glu	Phe	Arg
1055						1060					1065			
Trp	Asn	Lys	Pro	Lys	His	Glu	Asn	Gly	Val	Leu	Thr	Lys	Phe	Glu
1070						1075					1080			
Ile	Phe	Tyr	Asn	Ile	Ser	Asn	Gln	Ser	Ile	Thr	Asn	Lys	Thr	Cys
1085						1090					1095			
Glu	Asp	Trp	Ile	Ala	Val	Asn	Val	Thr	Pro	Ser	Val	Met	Ser	Phe
1100						1105					1110			
Gln	Leu	Glu	Gly	Met	Ser	Pro	Arg	Cys	Phe	Ile	Ala	Phe	Gln	Val
1115						1120					1125			
Arg	Ala	Phe	Thr	Ser	Lys	Gly	Pro	Gly	Pro	Tyr	Ala	Asp	Val	Val
1130						1135					1140			
Lys	Ser	Thr	Thr	Ser	Glu	Ile	Asn	Pro	Phe	Pro	His	Leu	Ile	Thr
1145						1150					1155			
Leu	Leu	Gly	Asn	Lys	Ile	Val	Phe	Leu	Asp	Met	Asp	Gln	Asn	Gln
1160						1165					1170			
Val	Val	Trp	Thr	Phe	Ser	Ala	Glu	Arg	Val	Ile	Ser	Ala	Val	Cys
1175						1180					1185			
Tyr	Thr	Ala	Asp	Asn	Glu	Met	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Gly	Asp	Ser
1190						1195					1200			
Leu	Phe	Leu	Leu	His	Leu	His	Asn	Arg	Ser	Ser	Ser	Glu	Leu	Phe
1205						1210					1215			

Gln Asp Ser Leu Val Phe Asp Ile Thr Val Ile Thr Ile Asp Trp
 1220 1225 1230

Ile Ser Arg His Leu Tyr Phe Ala Leu Lys Glu Ser Gln Asn Gly
 1235 1240 1245

Met Gln Val Phe Asp Val Asp Leu Glu His Lys Val Lys Tyr Pro
 1250 1255 1260

Arg Glu Val Lys Ile His Asn Arg Asn Ser Thr Ile Ile Ser Phe
 1265 1270 1275

Ser Val Tyr Pro Leu Leu Ser Arg Leu Tyr Trp Thr Glu Val Ser
 1280 1285 1290

Asn Phe Gly Tyr Gln Met Phe Tyr Tyr Ser Ile Ile Ser His Thr
 1295 1300 1305

Leu His Arg Ile Leu Gln Pro Thr Ala Thr Asn Gln Gln Asn Lys
 1310 1315 1320

Arg Asn Gln Cys Ser Cys Asn Val Thr Glu Phe Glu Leu Ser Gly
 1325 1330 1335

Ala Met Ala Ile Asp Thr Ser Asn Leu Glu Lys Pro Leu Ile Tyr
 1340 1345 1350

Phe Ala Lys Ala Gln Glu Ile Trp Ala Met Asp Leu Glu Gly Cys
 1355 1360 1365

Gln Cys Trp Arg Val Ile Thr Val Pro Ala Met Leu Ala Gly Lys
 1370 1375 1380

Thr Leu Val Ser Leu Thr Val Asp Gly Asp Leu Ile Tyr Trp Ile
 1385 1390 1395

Ile Thr Ala Lys Asp Ser Thr Gln Ile Tyr Gln Ala Lys Lys Gly
 1400 1405 1410

Asn Gly Ala Ile Val Ser Gln Val Lys Ala Leu Arg Ser Arg His
 1415 1420 1425

Ile	Leu	Ala	Tyr	Ser	Ser	Val	Met	Gln	Pro	Phe	Pro	Asp	Lys	Ala
1430						1435						1440		
Phe	Leu	Ser	Leu	Ala	Ser	Asp	Thr	Val	Glu	Pro	Thr	Ile	Leu	Asn
1445						1450						1455		
Ala	Thr	Asn	Thr	Ser	Leu	Thr	Ile	Arg	Leu	Pro	Leu	Ala	Lys	Thr
1460						1465						1470		
Asn	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gly	Ile	Thr	Ser	Pro	Thr	Pro	Thr	Tyr	Leu
1475						1480						1485		
Val	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Val	Asn	Asp	Arg	Lys	Asn	Ser	Ser	Asp	Leu
1490						1495						1500		
Lys	Tyr	Arg	Ile	Leu	Glu	Phe	Gln	Asp	Ser	Ile	Ala	Leu	Ile	Glut
1505						1510						1515		
Asp	Leu	Gln	Pro	Phe	Ser	Thr	Tyr	Met	Ile	Gln	Ile	Ala	Val	Lys
1520						1525						1530		
Asn	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Pro	Leu	Glu	His	Leu	Pro	Pro	Gly	Lys	Glut
1535						1540						1545		
Ile	Trp	Gly	Lys	Thr	Lys	Asn	Gly	Val	Pro	Glu	Ala	Val	Gln	Leu
1550						1555						1560		
Ile	Asn	Thr	Thr	Val	Arg	Ser	Asp	Thr	Ser	Leu	Ile	Ile	Ser	Trp
1565						1570						1575		
Arg	Glu	Ser	His	Lys	Pro	Asn	Gly	Pro	Lys	Glu	Ser	Val	Arg	Tyr
1580						1585						1590		
Gln	Leu	Ala	Ile	Ser	His	Leu	Ala	Leu	Ile	Pro	Glu	Thr	Pro	Leu
1595						1600						1605		
Arg	Gln	Ser	Glu	Phe	Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	Thr	Leu	Leu	Val	Thr
1610						1615						1620		
Arg	Leu	Ser	Gly	Gly	Asn	Ile	Tyr	Val	Leu	Lys	Val	Leu	Ala	Cys
1625						1630						1635		

His	Ser	Glu	Glu	Met	Trp	Cys	Thr	Glu	Ser	His	Pro	Val	Thr	Val
1640				1645						1650				
Glu	Met	Phe	Asn	Thr	Pro	Glu	Lys	Pro	Tyr	Ser	Leu	Val	Pro	Glu
1655					1660					1665				
Asn	Thr	Ser	Leu	Gln	Phe	Asn	Trp	Lys	Ala	Pro	Leu	Asn	Val	Asn
1670					1675					1680				
Leu	Ile	Arg	Phe	Trp	Val	Glu	Leu	Gln	Lys	Trp	Lys	Tyr	Asn	Glu
1685					1690					1695				
Phe	Tyr	His	Val	Lys	Thr	Ser	Cys	Ser	Gln	Gly	Pro	Ala	Tyr	Val
1700					1705					1710				
Cys	Asn	Ile	Thr	Asn	Leu	Gln	Pro	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Asn	Val	Arg
1715					1720					1725				
Val	Val	Val	Val	Tyr	Lys	Thr	Gly	Glu	Asn	Ser	Thr	Ser	Leu	Pro
1730					1735					1740				
Glu	Ser	Phe	Lys	Thr	Lys	Ala	Gly	Val	Pro	Asn	Lys	Pro	Gly	Ile
1745					1750					1755				
Pro	Lys	Leu	Leu	Glu	Gly	Ser	Lys	Asn	Ser	Ile	Gln	Trp	Glu	Lys
1760					1765					1770				
Ala	Glu	Asp	Asn	Gly	Cys	Arg	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Ile	Leu	Glu	Ile
1775					1780					1785				
Arg	Lys	Ser	Thr	Ser	Asn	Asn	Leu	Gln	Asn	Gln	Asn	Leu	Arg	Trp
1790					1795					1800				
Lys	Met	Thr	Phe	Asn	Gly	Ser	Cys	Ser	Ser	Val	Cys	Thr	Trp	Lys
1805					1810					1815				
Ser	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Ile	Phe	Gln	Phe	Arg	Val	Val	Ala	Ala
1820					1825					1830				
Asn	Asn	Leu	Gly	Phe	Gly	Glu	Tyr	Ser	Gly	Ile	Ser	Glu	Asn	Ile

1835

1840

1845

Ile Leu Val Gly Asp Asp Phe Trp Ile Pro Glu Thr Ser Phe Ile
 1850 1855 1860

Leu Thr Ile Ile Val Gly Ile Phe Leu Val Val Thr Ile Pro Leu
 1865 1870 1875

Thr Phe Val Trp His Arg Arg Leu Lys Asn Gln Lys Ser Ala Lys
 1880 1885 1890

Glu Gly Val Thr Val Leu Ile Asn Glu Asp Lys Glu Leu Ala Glu
 1895 1900 1905

Leu Arg Gly Leu Ala Ala Gly Val Gly Leu Ala Asn Ala Cys Tyr
 1910 1915 1920

Ala Ile His Thr Leu Pro Thr Gln Glu Glu Ile Glu Asn Leu Pro
 1925 1930 1935

Ala Phe Pro Arg Glu Lys Leu Thr Leu Arg Leu Leu Leu Gly Ser
 1940 1945 1950

Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Thr Ala Val Asp Ile Leu
 1955 1960 1965

Gly Val Gly Ser Gly Glu Ile Lys Val Ala Val Lys Thr Leu Lys
 1970 1975 1980

Lys Gly Ser Thr Asp Gln Glu Lys Ile Glu Phe Leu Lys Glu Ala
 1985 1990 1995

His Leu Met Ser Lys Phe Asn His Pro Asn Ile Leu Lys Gln Leu
 2000 2005 2010

Gly Val Cys Leu Leu Asn Glu Pro Gln Tyr Ile Ile Leu Glu Leu
 2015 2020 2025

Met Glu Gly Gly Asp Leu Leu Thr Tyr Leu Arg Lys Ala Arg Met
 2030 2035 2040

Ala Thr Phe Tyr Gly Pro Leu Leu Thr Leu Val Asp Leu Val Asp
2045 2050 2055

Leu Cys Val Asp Ile Ser Lys Gly Cys Val Tyr Leu Glu Arg Met
2060 2065 2070

His Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Ser
2075 2080 2085

Val Lys Asp Tyr Thr Ser Pro Arg Ile Val Lys Ile Gly Asp Phe
2090 2095 2100

Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Asp Tyr Tyr Arg Lys Arg
2105 2110 2115

Gly Glu Gly Leu Leu Pro Val Arg Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu
2120 2125 2130

Met Asp Gly Ile Phe Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly
2135 2140 2145

Ile Leu Ile Trp Glu Ile Leu Thr Leu Gly His Gln Pro Tyr Pro
2150 2155 2160

Ala His Ser Asn Leu Asp Val Leu Asn Tyr Val Gln Thr Gly Gly
2165 2170 2175

Arg Leu Glu Pro Pro Arg Asn Cys Pro Asp Asp Leu Trp Asn Leu
2180 2185 2190

Met Thr Gln Cys Trp Ala Gln Glu Pro Asp Gln Arg Pro Thr Phe
2195 2200 2205

His Arg Ile Gln Asp Gln Leu Gln Leu Phe Arg Asn Phe Phe Leu
2210 2215 2220

Asn Ser Ile Tyr Lys Ser Arg Asp Glu Ala Asn Asn Ser Gly Val
2225 2230 2235

Ile Asn Glu Ser Phe Glu Gly Glu Asp Gly Asp Val Ile Cys Leu
2240 2245 2250

Asn Ser Asp Asp Ile Met Pro Val Ala Leu Met Glu Thr Lys Asn
2255 2260 2265

Arg Glu Gly Leu Asn Tyr Met Val Leu Ala Thr Glu Cys Gly Gln
2270 2275 2280

Gly Glu Glu Lys Ser Glu Gly Pro Leu Gly Ser Gln Glu Ser Glu
2285 2290 2295

Ser Cys Gly Leu Arg Lys Glu Glu Lys Glu Pro His Ala Asp Lys
2300 2305 2310

Asp Phe Cys Gln Glu Lys Gln Val Ala Tyr Cys Pro Ser Gly Lys
2315 2320 2325

Pro Glu Gly Leu Asn Tyr Ala Cys Leu Thr His Ser Gly Tyr Gly
2330 2335 2340

Asp Gly Ser Asp
2345

201838631

【發明摘要】

【中文發明名稱】

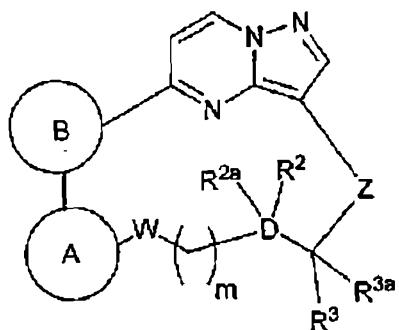
作為ROS1激酶抑制劑的巨環化合物

【英文發明名稱】

MACROCYCLIC COMPOUNDS AS ROS1 KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於使用式I化合物及其醫藥上可接受之鹽抑制ROS1激酶之方法，

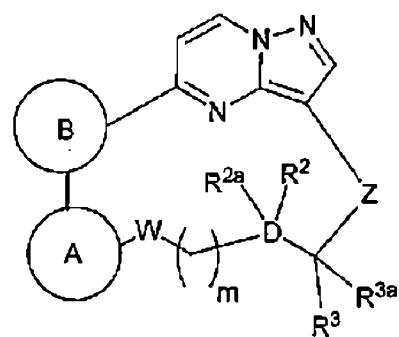


I

其中環A、環B、W、m、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}及Z係如本文所定義。本文所提供之該等化合物及方法可用於治療癌症(例如如本文所定義之ROS1相關癌症)。

【英文】

Methods for inhibiting a ROS1 kinase with compounds of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein ring A, ring B, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, and Z are as defined herein. The compounds and methods provided herein are useful in the treatment of cancer (e.g., ROS1-associated cancers as defined herein).

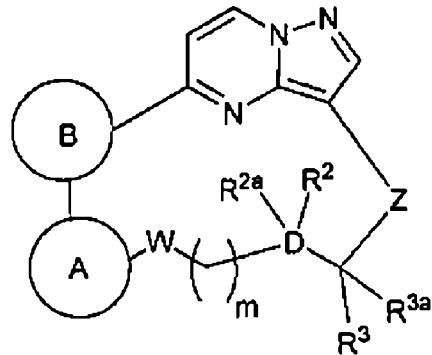
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



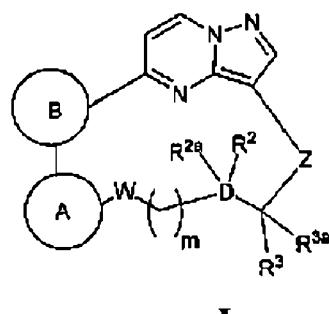
I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療有需要患者之癌症之方法，該方法包括：

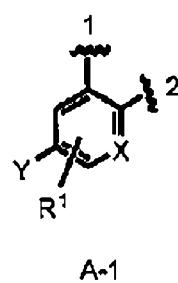
- (a) 偵測該患者中與ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調有關的癌症；及
- (b) 向該患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中該ROS1抑制劑係式I化合物：



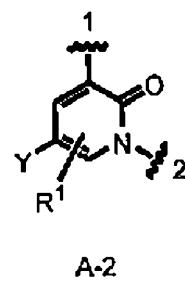
I

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

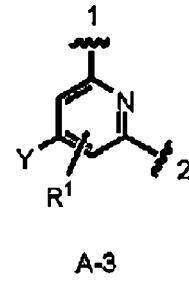
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

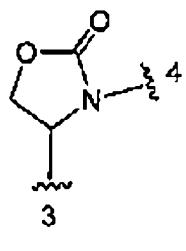
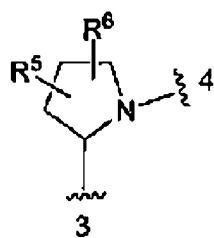
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



其中標記為3之波浪線係指至環A之附件點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附件點；

W係O、NH或CH₂，其中當環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附件之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，

其中星號係指Z至帶有R³之碳的附件點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷

氧基之取代基取代之苯基；

Ar^2 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷
氧基之取代基取代之苯基；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該方法進一步包括投與第二ROS1抑制劑。

【第3項】

如請求項2之方法，其中該第二ROS1抑制劑係在該式I化合物或其醫
藥上可接受之鹽或溶劑合物之前投與。

【第4項】

如請求項2之方法，其中該第二ROS1抑制劑係在該式I化合物或其醫
藥上可接受之鹽或溶劑合物之後投與。

【第5項】

如請求項2之方法，其中該第二ROS1抑制劑係與該式I化合物或其醫
藥上可接受之鹽或溶劑合物一起投與。

【第6項】

如請求項5之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑
合物及該第二ROS1抑制劑係以個別劑量同時投與。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該方法進一步包括投與ALK抑
制劑。

【第8項】

如請求項7之方法，其中該ALK抑制劑係在該式I化合物或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物之前投與。

【第9項】

如請求項7之方法，其中該ALK抑制劑係在該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之後投與。

【第10項】

如請求項7之方法，其中該ALK抑制劑與該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物一起投與。

【第11項】

如請求項10之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及該ALK抑制劑係以個別劑量同時投與。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該方法進一步包括投與TRK抑制劑。

【第13項】

如請求項12之方法，其中該TRK抑制劑係在該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之前投與。

【第14項】

如請求項12之方法，其中該TRK抑制劑係在該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之後投與。

【第15項】

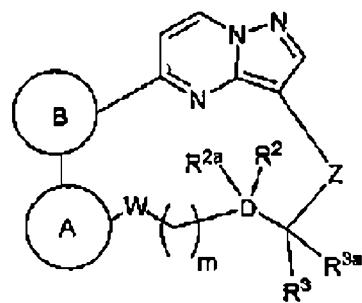
如請求項12之方法，其中該TRK抑制劑與該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物一起投與。

【第16項】

如請求項12之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及該TRK抑制劑係以個別劑量同時投與。

【第17項】

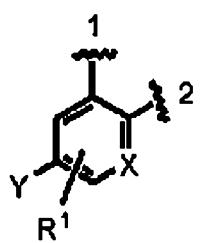
一種治療有需要患者之癌症之方法，該方法包括向經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中該ROS1抑制劑係式I化合物：



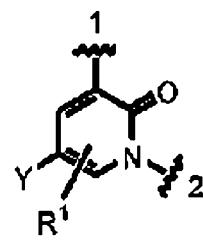
I

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

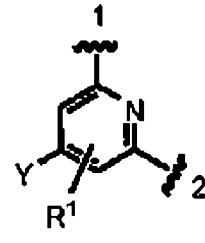
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

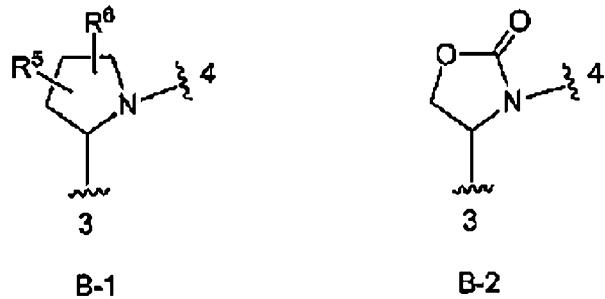
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，

其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

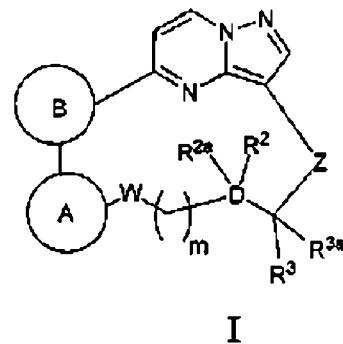
Ar^2 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷
氧基之取代基取代之苯基；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

【第18項】

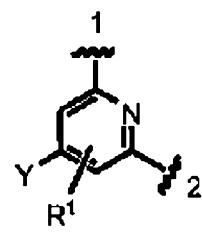
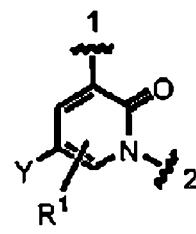
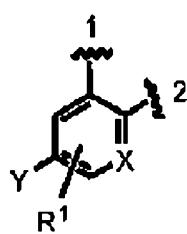
一種治療有需要患者之癌症之方法，該方法包括：

- (a) 偵測該患者之該癌症係ROS1相關癌症；及
- (b) 向經測定患有ROS1相關癌症之該患者投與治療有效量之ROS1抑制劑，其中該ROS1抑制劑係式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



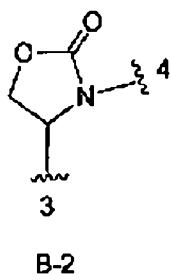
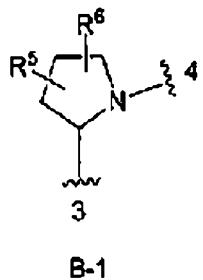
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R^1 係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，

其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷

氧基之取代基取代之苯基；

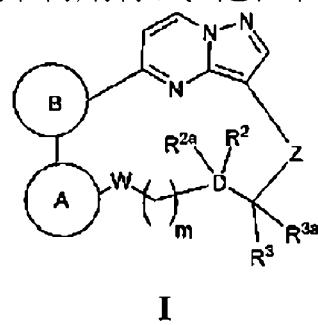
Ar^2 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷
氧基之取代基取代之苯基；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

【第19項】

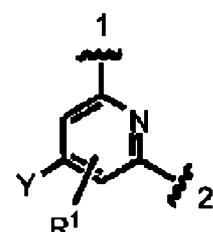
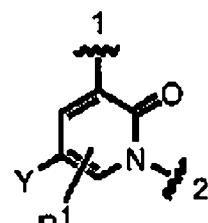
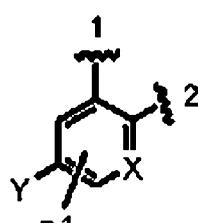
一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

- (a)向該個體投與第一ROS1抑制劑；
- (b)在(a)之後，測定自該個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及
- (c)若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與第二ROS1抑制劑，其中該第二ROS1抑制劑係式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



其中標記為1之波浪線係指環A至環B之交接點，且標記為2之波浪

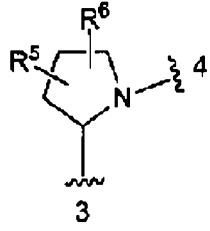
線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

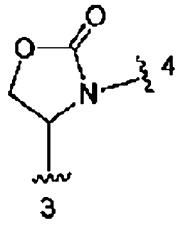
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氨基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷

基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基，

或

(d)若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(a)之該第一ROS1抑制劑。

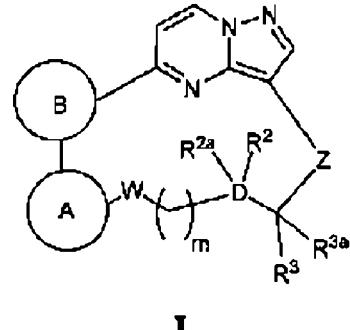
【第20項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)向該個體投與第一ALK抑制劑；

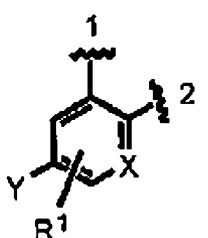
(b)在(a)之後，測定自該個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(c)若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與式I化合物：

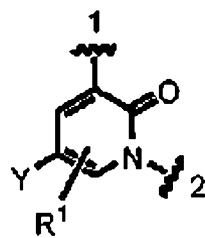


或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

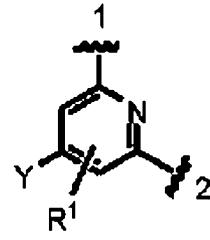
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

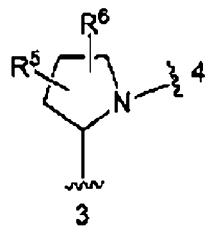
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

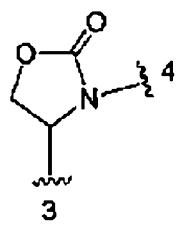
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一
第 12 頁(發明申請專利範圍)

起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係 * -NR^{4a}C(=O)-、 * -ONHC(=O)-、 * -NR^{4b}CH₂-或 * -OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)、二羥基(2-6C 烷基)、(1-6C 烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基，

或

(d)若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(a)之該第一ALK抑制劑。

【第21項】

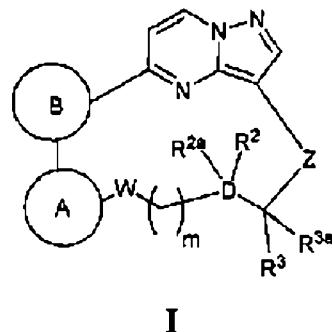
一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)向該個體投與第一TRK抑制劑；

(b)在(a)之後，測定自該個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或

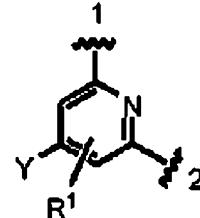
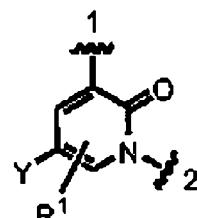
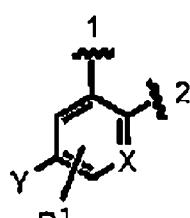
多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(c)若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



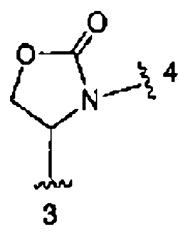
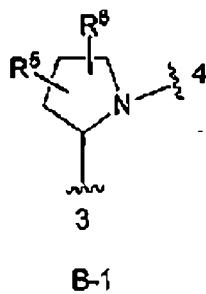
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式**I**之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)、二羥基(2-6C 烷基)、(1-6C 烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷

基，
或

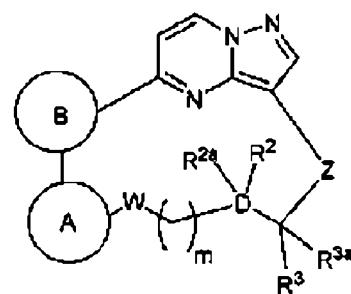
(d)若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(a)之該第一TRK抑制劑。

【第22項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性；及

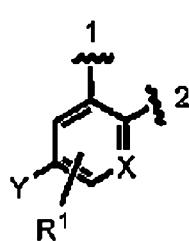
(b)若該個體具有含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與式I化合物：



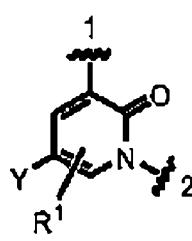
I

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

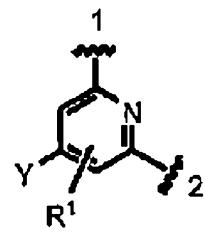
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

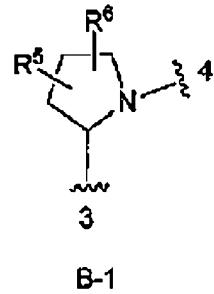
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之交接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之交接點；

X係N或CH；

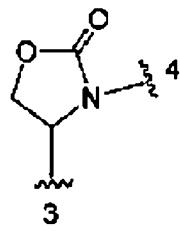
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之交接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之交接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所交接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-

，其中星號係指Z至具有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)、二羥基(2-6C 烷基)、(1-6C 烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基，

或

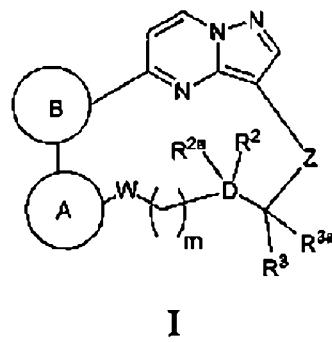
(c)若該個體具有不含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量之該第一ROS1抑制劑。

【第23項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

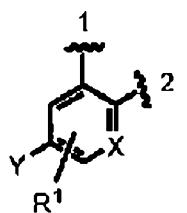
(a)測定自患有癌症且預先投與第一ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

(b)若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與式I化合物：

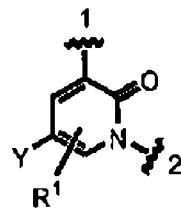


或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

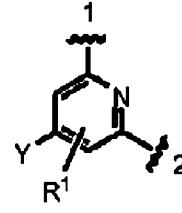
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

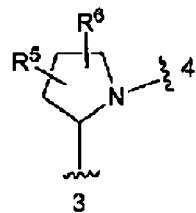
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

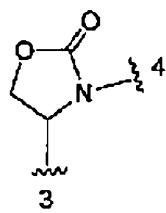
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；
m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH (條件係R²及R^{2a}不皆為OH)，且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基，或

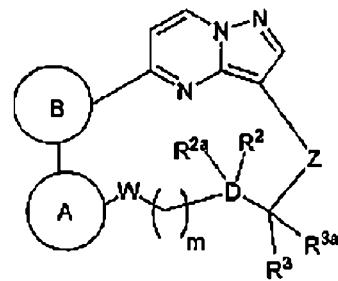
(c)若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與額外劑量之該第一ALK抑制劑。

【第24項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一TRK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及

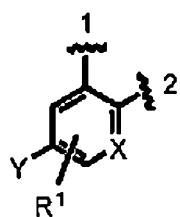
(b)若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與式I化合物：



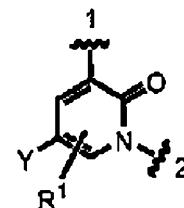
I

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

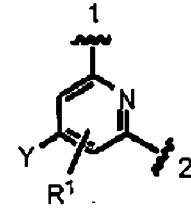
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

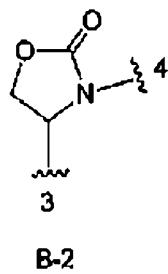
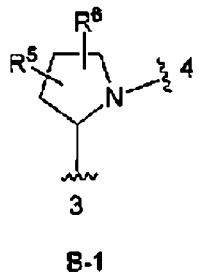
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之交接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之交接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺醯基、(3-6C環烷基)磺醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)

烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar^2 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷
氧基之取代基取代之苯基；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷
基，

或

(c)若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與額外劑量之該第一TRK抑制劑。

【第25項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

(a)測定自患有癌症且預先投與第一ROS1抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性；及

(b)若該個體具有含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與第二ROS1抑制劑；或

(c)若該個體具有不含有一或多個賦予癌細胞或腫瘤對使用預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑之治療之經增加抗性之ROS1抑制劑抗性突變的癌細胞，則投與額外劑量之預先投與該個體之該第一ROS1抑制劑。

【第26項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

- (a) 測定自患有癌症且預先投與ALK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及
- (b) 若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與ROS1抑制劑；或
- (c) 若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與該個體之該ALK抑制劑。

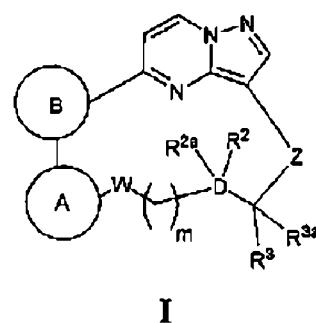
【第27項】

一種治療患有癌症之個體之方法，其中該方法包括：

- (a) 測定自患有癌症且預先投與TRK抑制劑之個體獲得之試樣中之癌細胞是否具有一或多個ROS1抑制劑抗性突變；及
- (b) 若該個體具有含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則作為單一療法或與另一抗癌劑聯合向該個體投與ROS1抑制劑；或
- (c) 若該個體具有不含有一或多個ROS1抑制劑抗性突變之癌細胞，則投與額外劑量之預先投與該個體之該TRK抑制劑。

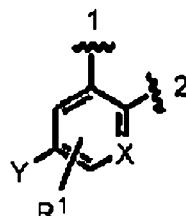
【第28項】

一種治療患者之方法，該方法包括向具有臨床記錄顯示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或其中之任一者之表現或活性或含量之失調的該患者投與治療有效量之式I化合物：

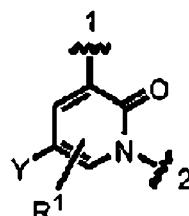


或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

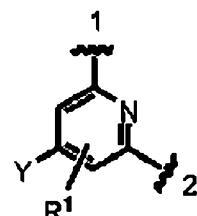
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

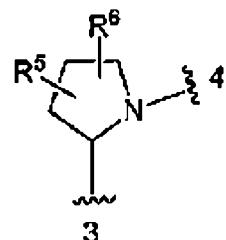
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之交接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之交接點；

X係N或CH；

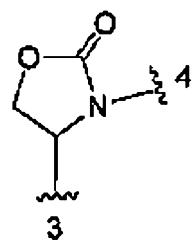
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之交接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之交接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所交接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z 係 *-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)、二羥基(2-6C 烷基)、(1-6C 烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

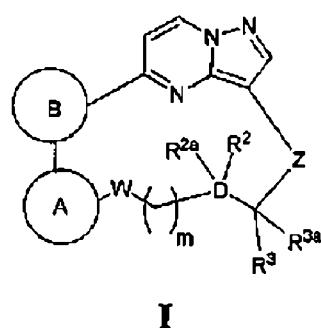
Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

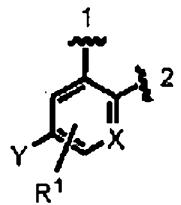
【第29項】

一種為患者選擇治療之方法，該方法包括為經鑑別或診斷患有ROS1相關癌症之患者選擇包括投與式I化合物之治療：

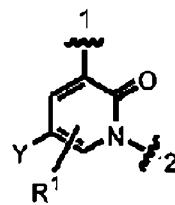


或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

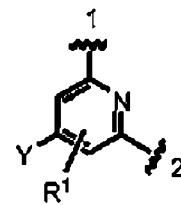
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

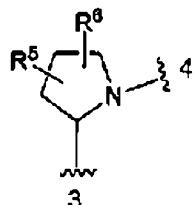
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之交接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之交接點；

X係N或CH；

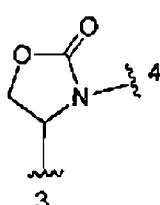
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之交接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之交接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z 係 *-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)、二羥基(2-6C 烷基)、(1-6C 烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

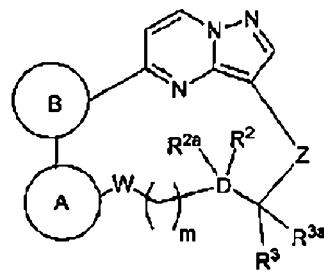
Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

【第30項】

一種為患有癌症之患者選擇治療之方法，該方法包括：

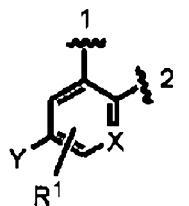
- (a) 測定該患者中之該癌症是否係ROS1相關癌症；及
- (b) 為經測定患有ROS1相關癌症之患者選擇包含投與治療有效量之式I化合物之治療：



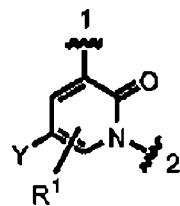
I

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

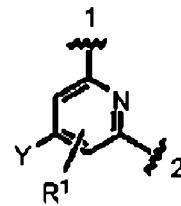
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

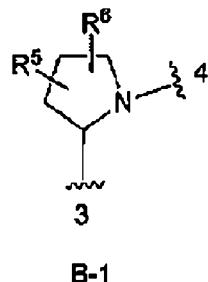
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之交接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之交接點；

X係N或CH；

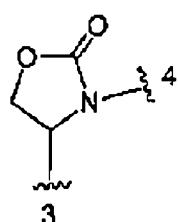
Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之交接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之交接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D 係碳，R² 及 R^{2a} 獨立地係 H、F、(1-3C)烷基或 OH (條件係 R² 及 R^{2a} 不皆為 OH)，且 R³ 及 R^{3a} 獨立地係 H、(1-3C)烷基或 羥基(1-3C)烷基，或

D 係碳或氮，R² 及 R³ 不存在，且 R^{2a} 及 R^{3a} 與其所附接之原子一起形成具有 1 至 2 個環雜原子之 5 至 6 員雜芳基環；

Z 係 *-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂- 或 *-OC(=O)-，其中星號係指 Z 至帶有 R³ 之碳的附接點；

R^{4a} 係 H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)或二羥基(2-6C 烷基)；

R^{4b} 係 H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C 烷基)、二羥基(2-6C 烷基)、(1-6C 烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C 烷基)礦醯基、(3-6C 環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂- 或 (1-6C 烷基)NH(CO)-；

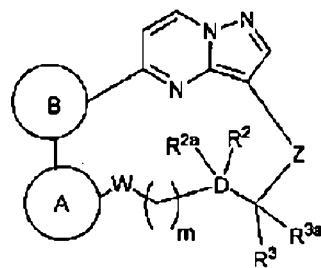
Ar¹ 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar² 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵ 及 R⁶ 獨立地係 H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或 羥基(1-6C)烷基。

【第31項】

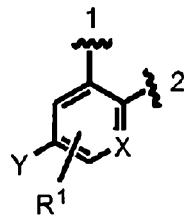
一種選擇患者進行包含投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療之方法，



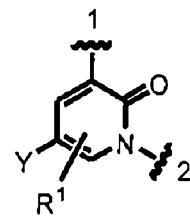
I

其中：

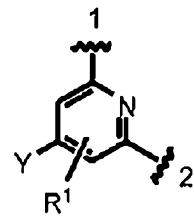
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

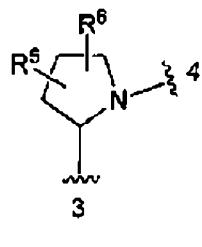
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

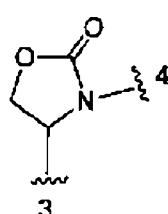
Y係H或F；

R<sup>1</sup>係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



B-1



B-2

其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之吡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH<sub>2</sub>，其中在環A係A-2時，則W係CH<sub>2</sub>；

m為0、1或2；

D 係碳，R² 及 R^{2a} 獨立地係 H、F、(1-3C)烷基或 OH (條件係 R² 及 R^{2a} 不皆為 OH)，且 R³ 及 R^{3a} 獨立地係 H、(1-3C)烷基或 羥基(1-3C)烷基，或

D 係碳或氮，R² 及 R³ 不存在，且 R^{2a} 及 R^{3a} 與其所附接之原子一起形成具有 1 至 2 個環雜原子之 5 至 6 員雜芳基環；

Z 係 *-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂- 或 *-OC(=O)-，其中星號係指 Z 至帶有 R³ 之碳的附接點；

R^{4a} 係 H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基)或二羥基(2-6C)烷基)；

R^{4b} 係 H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C)烷基)、二羥基(2-6C)烷基)、(1-6C)烷基)C(O)-、(3-6C 環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C)烷基)礦醯基、(3-6C 環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂- 或 (1-6C)烷基)NH(CO)-；

Ar¹ 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；

Ar² 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氧基之取代基取代之苯基；且

R⁵ 及 R⁶ 獨立地係 H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或 羥基(1-6C)烷基，

該方法包括：

(c) 鑑別患有 ROS1 相關癌症之患者；及

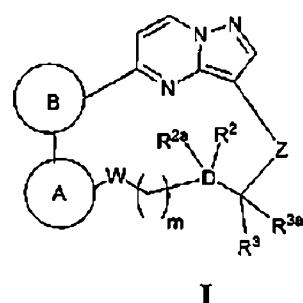
(d) 選擇該患者進行包含投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥上

可接受之鹽或溶劑合物之治療。

【第32項】

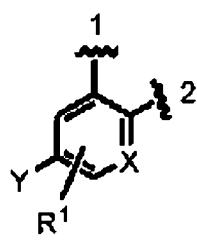
一種選擇患有癌症之患者進行包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療之方法，該方法包括：

- (a) 測定該患者之該癌症是否係ROS1相關癌症；及
- (b) 選擇經測定患有ROS1相關癌症之患者進行包含投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之治療：

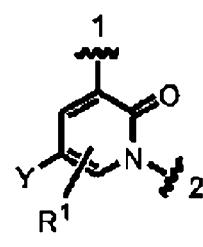


其中：

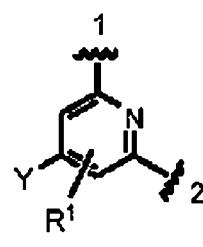
環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



A-1



A-2



A-3

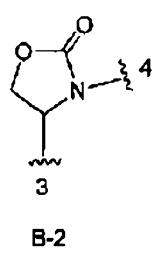
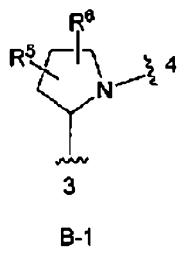
其中標記為1之波浪線係指環A至環B之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氧基或鹵素；

環B係選自具有以下結構之環B-1及B-2：



其中標記為3之波浪線係指至環A之附接點，且標記為4之波浪線係指至式I之呡唑并[1,5-a]嘧啶環之附接點；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH（條件係R²及R^{2a}不皆為OH），且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基，或

D係碳或氮，R²及R³不存在，且R^{2a}及R^{3a}與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，

其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷基之取代基取代之苯基；

Ar^2 係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷
氧基之取代基取代之苯基；且

R^5 及 R^6 獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

【第33項】

如請求項1、18及30至32中任一項之方法，其中偵測或測定該患者之該癌症是否係ROS1相關癌症之步驟包含實施分析，以偵測來自該患者之試樣中ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量的失調。

【第34項】

如請求項33之方法，其進一步包括自該患者獲得試樣。

【第35項】

如請求項34之方法，其中該試樣係生檢試樣。

【第36項】

如請求項33至35中任一項之方法，其中該分析係選自由以下組成之群：測序、免疫組織化學法、酶聯免疫吸附分析及螢光原位雜交(fluorescence in situ hybridization；FISH)。

【第37項】

如請求項36之方法，其中該分析係斷裂FISH。

【第38項】

如請求項36之方法，其中分析係雙重融合FISH。

【第39項】

如請求項36之方法，其中該測序係焦磷酸測序或次世代測序。

【第40項】

如請求項33至39中任一項之方法，其中ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之該失調係該ROS1基因中的一或多個點突變。

【第41項】

如請求項40之方法，其中ROS1基因中之該一或多個點突變使得在下列胺基酸位置中之一或多者處具有一或多個胺基酸取代之ROS1蛋白發生轉譯：15、118、1025、1735、1948或2072。

【第42項】

如請求項41之方法，其中ROS1基因中之該一或多個點突變使得具有下列胺基酸取代中之一或多者之ROS1蛋白發生轉譯：A15G、R118N、G1025R、T1735M、R1948H或R2072N。

【第43項】

如請求項40之方法，其中ROS1基因中之該一或多個點突變使得在下列胺基酸位置中之一或多者處具有一或多個胺基酸取代之ROS1蛋白發生轉譯：1935、1945、1946、1947、1948、1951、1958、1959、1961、1962、1971、1974、1981、1982、1986、1990、1993、1994、2000、2002、2004、2008、2009、2010、2011、2016、2019、2020、2022、2026、2028、2029、2030、2032、2033、2035、2036、2039、2040、2052、2059、2060、2075、2077、2078、2087、2091、2092、2094、2098、2099、2100、2101、2106、2107、2112、2113、2116、2125、2127、2128、2131、2134、2139、2141、2142、2148、2151、2154、2155、2160、2165、2181、2184、2201、2202、2205、2207、2209、2212、2223或2224。

【第44項】

如請求項43之方法，其中ROS1基因中之該一或多個點突變使得具有下列胺基酸取代中之一或多者之該ROS1蛋白發生轉譯：E1935G、L1945Q、T1946S、L1947R、L1947M、R1948S、L1951R、L1951V、E1958V、V1959E、E1961K、G1962E、G1971E、E1974K、T1981M、L1982F、L1982R、S1986Y、S1986F、E1990G、E1990L、E1993K、F1994L、L2000V、S2002N、F2004L、F2004I、F2004V、F2004C、N2008H、I2009L、L2010M、K2011N、C2016G、N2019D、N2019Y、E2020k、Q2022H、L2026M、L2028M、M2029K、E2030K、G2032R、D2033G、D2033N、L2035I、T2036I、T2036N、R2039G、R2039H、R2039M、R2039N、R2039S、K2040E、K2040Q、T2052S、L2059P、C2060G、F2075C、F2075I、F2075V、H2077P、R2078W、V2087I、D2091N、Y2092N、S2094N、V2098I、K2099N、I2100V、G2101A、A2106P、R2107T、N2112K、D2113G、R2116T、R2116K、V2125G、V2125L、W2127G、W2127*、M2128T、E2131D、E2131K、M2134I、T2139I、T2139S、Q2141H、S2142Y、G2148E、I2151N、I2154M、L2155S、Q2160H、H2165D、E2181D、R2184T、E2201D、R2205I、T2207I、H2209P、Q2212H、Q2212P、L2223*或N2224K。

【第45項】

如請求項33至39中任一項之方法，其中ROS1基因、ROS1激酶蛋白或其中之任一者之表現或活性或含量之該失調係ROS1基因融合。

【第46項】

如請求項45之方法，其中該ROS1基因融合係選自由以下組成之群：

CD74 、 SLC34A2 、 TPM3 、 SDC4 、 EZR 、 LRIG3 、 KDELR2 、 CCDC6 、 FIG 、 GOPC 、 PIST 、 TPD52L1 、 CEP85L 、 ZCCHC8 、 CCDC30 、 TFG 、 TMEM106B 、 YWHAE 、 MSN 、 PWWP2A 、 FYN 、 MKX 、 PPFIBP1 、 ERC1 、 MY05A 、 CLIP1 、 HLA-A 、 KIAA1598 、 CLTC 、 LIMA1 、 NFkB2 及 NCOR2 。

【第47項】

如請求項1、18及30至46中任一項之方法，其中該ROS1相關癌症係選自由以下組成之群：肺癌、結腸直腸癌、胃癌、腺癌、小腸腺癌、膽管癌、神經膠母細胞瘤、卵巢癌、血管癌、先天性多形性神經膠質母細胞瘤、乳頭狀甲狀腺癌、發炎性肌纖維母細胞腫瘤、斯皮茨痣樣贅瘤(spitzoid neoplasm)、間變性大細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤及B細胞急性淋巴母細胞性白血病。

【第48項】

如請求項1至47中任一項之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物係經口投與。

【第49項】

如請求項1至48中任一項之方法，其進一步包括向該患者投與其他療法或治療劑。

【第50項】

如請求項49之方法，其中該其他療法或治療劑係選自放射療法、細胞毒性化學治療劑、激酶靶向治療劑、細胞凋亡調節劑、信號轉導抑制劑、免疫靶向療法及血管生成靶向療法。

【第51項】

如請求項50之方法，其中該其他治療劑係選自一或多種激酶靶向治療劑。

【第52項】

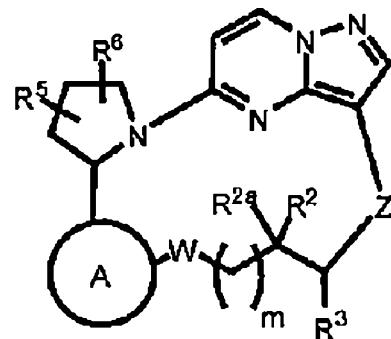
如請求項49至51中任一項之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及該其他治療劑係以個別劑量同時投與。

【第53項】

如請求項49至51中任一項之方法，其中該式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及該其他治療劑係以個別劑量以任何順序依序投與。

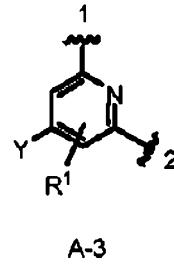
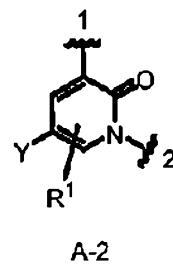
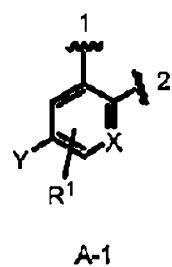
【第54項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該式I化合物係下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

環A係選自具有以下結構之環A-1、A-2及A-3：



其中標記為1之波浪線係指環A至式I之吡咯啶環之附接點，且標記為2之波浪線係指環A至W之附接點；

X係N或CH；

Y係H或F；

R¹係H、(1-3C)烷氨基或鹵素；

W係O、NH或CH₂，其中在環A係A-2時，則W係CH₂；

m為0、1或2；

R²及R^{2a}獨立地係H、F或OH，條件係R²及R^{2a}不皆為OH；

R³係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基；

Z係*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，

其中星號係指Z至帶有R³之碳的附接點；

R^{4a}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)；

R^{4b}係H、(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)、二羥基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-；

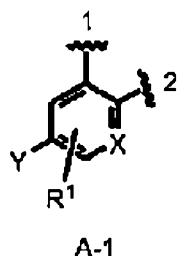
Ar¹係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氨基之取代基取代之苯基；

Ar²係視情況經一或多個獨立地選自鹵素、(1-6C)烷基及(1-6C)烷氨基之取代基取代之苯基；且

R⁵及R⁶獨立地係H、鹵素、OH、(1-6C)烷基或羥基(1-6C)烷基。

【第55項】

如請求項1至54中任一項之方法，其中環A係具有以下結構之環A-1：



【第56項】

如請求項1至55中任一項之方法，其中X係CH。

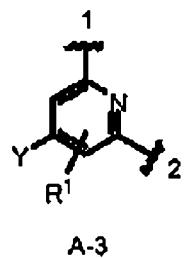
【第57項】

如請求項1至55中任一項之方法，其中X係N。

【第58項】

如請求項1至54中任一項之方法，其中環A係具有以下結構之環A-

3：



【第59項】

如請求項1至58中任一項之方法，其中W係O。

【第60項】

如請求項1至58中任一項之方法，其中W係NH。

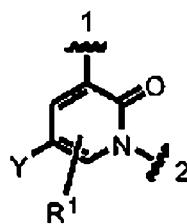
【第61項】

如請求項1至58中任一項之方法，其中W係CH₂。

【第62項】

如請求項1至54中任一項之方法，其中環A係具有以下結構之環A-

2：



。

【第63項】

如請求項1至62中任一項之方法，其中Y係F。

【第64項】

如請求項1至62中任一項之方法，其中Y係H。

【第65項】

如請求項1至64中任一項之方法，其中R¹係H。

【第66項】

如請求項1至64中任一項之方法，其中R¹係(1-3C)烷基或(1-3C)烷氧基。

【第67項】

如請求項66之方法，其中R¹係甲基或甲氧基。

【第68項】

如請求項1至64中任一項之方法，其中R¹係鹵素。

【第69項】

如請求項68之方法，其中R¹係氟。

【第70項】

如請求項1至69中任一項之方法，其中Z係*-NR^{4a}C(=O)-。

【第71項】

如請求項70之方法，其中R^{4a}係氫。

【第72項】

如請求項70之方法，其中R^{4a}係(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基、三氟(1-6C)烷基、羥基(1-6C烷基)或二羥基(2-6C烷基)。

【第73項】

如請求項72之方法，其中R^{4a}係(1-6C)烷基。

【第74項】

如請求項1至69中任一項之方法，其中Z係*-ONHC(=O)-。

【第75項】

如請求項1至69中任一項之方法，其中Z係*-NR^{4b}CH₂-。

【第76項】

如請求項75之方法，其中R^{4b}係H。

【第77項】

如請求項75之方法，其中R^{4b}係選自(1-6C)烷基、氟(1-6C)烷基、二氟(1-6C)烷基及三氟(1-6C)烷基。

【第78項】

如請求項77之方法，其中R^{4b}係(1-6C)烷基。

【第79項】

如請求項77之方法，其中R^{4b}係選自(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C環烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-及HOCH₂C(O)-。

【第80項】

如請求項79之方法，其中R^{4b}係(1-6C烷基)C(O)-。

【第81項】

如請求項75之方法，其中R^{4b}係選自(1-6C烷基)礦醯基、(3-6C環烷基)礦醯基及Ar²(SO₂)-。

【第82項】

如請求項81之方法，其中R^{4b}係(1-6C烷基)礦醯基。

【第83項】

如請求項75之方法，其中R^{4b}係HO₂CCH₂-。

【第84項】

如請求項75之方法，其中R^{4b}係(1-6C烷基)NH(CO)-。

【第85項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中D係碳，R²及R^{2a}獨立地係H、F、(1-3C)烷基或OH (條件係R²及R^{2a}不皆為OH)，且R³及R^{3a}獨立地係H、(1-3C)烷基或羥基(1-3C)烷基。

【第86項】

如請求項1至85中任一項之方法，其中R²及R^{2a}各自係氫。

【第87項】

如請求項1至85中任一項之方法，其中R²及R^{2a}各自係氟。

【第88項】

如請求項1至85中任一項之方法，其中R²係氫且R^{2a}係氟。

【第89項】

如請求項1至85中任一項之方法，其中R²係氫且R^{2a}係OH。

【第90項】

如請求項1至85中任一項之方法，其中R²係H且R^{2a}係甲基，或R²及R^{2a}皆為甲基。

【第91項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中：

R^3 及 R^{3a} 係 H；或

R^{3a} 係甲基且 R^3 係 H；或

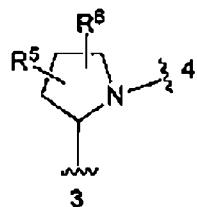
R^3 及 R^{3a} 皆為甲基。

【第92項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中D係碳或氮， R^2 及 R^3 不存在，且 R^{2a} 及 R^{3a} 與其所附接之原子一起形成具有1至2個環雜原子之5至6員雜芳基環。

【第93項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中環B係環B-1：



B-1 ；且

R^5 及 R^6 獨立地係 H、F、OH、甲基、乙基、 $HOCH_2-$ 或 $HOCH_2CH_2-$

。

【第94項】

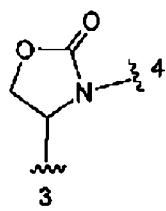
如請求項1至93中任一項之方法，其中 R^5 係氫且 R^6 係 H、F、OH、甲基、乙基、 $HOCH_2-$ 或 $HOCH_2CH_2-$ 。

【第95項】

如請求項1至93中任一項之方法，其中 R^6 係 H。

【第96項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中環B係環B-2：



B-2

。

【第97項】

如請求項1至96中任一項之方法，其中m為0。

【第98項】

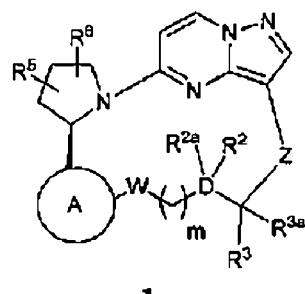
如請求項1至96中任一項之方法，其中m為1。

【第99項】

如請求項1至96中任一項之方法，其中m為2。

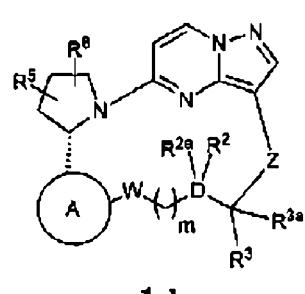
【第100項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該化合物具有式**1-a**之絕對構形：



【第101項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該化合物具有式**1-b**之絕對構形：



【第102項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該化合物係選自表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【第103項】

如請求項1至60中任一項之方法，其中該化合物係選自由以下組成之群：實例編號2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36及45或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。