



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019019101-1 A2



(22) Data do Depósito: 16/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 22/04/2020

(54) Título: COMPOSTOS MACROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ROS1 CINASE

(51) Int. Cl.: A61K 31/395; G01N 33/574.

(30) Prioridade Unionista: 16/03/2017 US 62/472,185.

(71) Depositante(es): ARRAY BIOPHARMA INC..

(72) Inventor(es): STEVEN W. ANDREWS; JAMES F. BLAKE; JULIA HAAS; GABRIELLE R. KOLAKOWSKI.

(86) Pedido PCT: PCT US2018022833 de 16/03/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/170381 de 20/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 13/09/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a métodos para inibir uma ROS1 cinase com os compostos da Fórmula I: I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que o anel A, anel B, W, m, D, R2, R2a, R3, R3a, e Z são como definidos aqui. Os compostos e métodos fornecidos aqui são úteis no tratamento de câncer (por exemplo, cânceres associados a ROS1 como definidos aqui).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS MACROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ROS1 CINASE**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisional Norte-Americano No. 62/472.185, depositado em 16 de março de 2017, o teor do qual é incorporado por referência em sua íntegra aqui.

CAMPO TÉCNICO

[002] São fornecidos aqui compostos e composições farmacêuticas compreendendo os compostos e o uso dos compostos em terapia. Mais particularmente, são fornecidos aqui certos compostos macrocíclicos que exibem inibição de ROS1 proteína cinase, e que são úteis no tratamento de câncer.

ANTECEDENTE

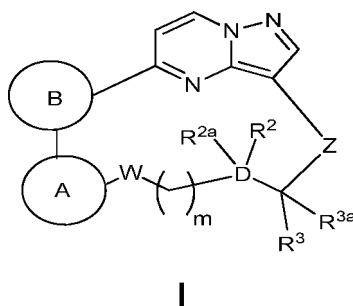
[003] ROS1 é uma tirosina cinase receptora que é intimamente relacionada com ALK, e, como ALK, ela sofre rearranjo genômico que cria proteínas de fusão em vários cânceres (Davies KD and Doebele RC (2013) *Clin Cancer Res* 19: 4040–4045). É bem estabelecido que estas proteínas de fusão agem como condutores oncogênicos e que a inibição de ROS1 é antiproliferativa em células que expressam fusões de ROS1 (Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, *et al.* (2012) *Clin Cancer Res* 18: 4570–4579). Desse modo, parece que a terapia direcionada a ROS1 provavelmente será em breve o padrão de cuidados para esta população paciente. No entanto, com base nas experiências com outros inibidores de cinase em vários cânceres, é totalmente esperado que a resistência adquirida à inibição de ROS1 ocorra, e isto finalmente limitará as opções de tratamento para pacientes.

SUMÁRIO

[004] Verificou-se agora que compostos macrocíclicos são inibi-

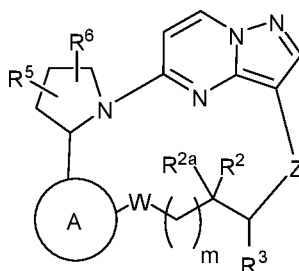
dores de ROS1 cinase, e são úteis para o tratamento de vários cânceres. Compostos que são inibidores de ROS1 podem ser úteis no tratamento de múltiplos tipos de cânceres, incluindo cânceres que exibem resistência à inibição de ROS1.

[005] Por consequência, em um aspecto da presente invenção, os métodos fornecidos incluem a administração de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I



ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, em que o ring A, ring B, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, e Z são como aqui definido.

[006] Em algumas modalidades, um composto de Fórmula I tem a fórmula geral:



ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, em que o ring A, W, m, R², R^{2a}, R³, e Z são como aqui definido.

[007] Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é selecionado dos compostos de Tabela 1, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I é selecionado do grupo que consiste no Exemplo No. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo.

[008] É fornecido aqui um método para tratar um câncer em um

paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo:

[0009] determinar se o câncer está associado com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e

[0010] se o câncer é determinado estar associado com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0011] É fornecido aqui um método para tratar um câncer em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo:

[0012] determinar se o câncer está associado com uma com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e

[0013] administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0014] É também fornecido aqui um método para o tratamento de câncer em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo administrar a um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0015] Em algumas modalidades da presente invenção, é fornecido um método de tratamento de câncer em um paciente em necessidade do mesmo. O método compreendendo:

[0016] determinar se o câncer em um paciente é um câncer asso-

ciado a ROS1, e

[0017] administrar ao paciente determinado ter um câncer associado à ROS1 uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0018] Em algumas modalidades da presente invenção, é fornecido um método de tratamento de câncer em um paciente em necessidade do mesmo. O método compreendendo:

[0019] determinar que um câncer em um paciente é um câncer associado a ROS1, e

[0020] administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0021] É também fornecido aqui um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0022] administrar um primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo,

[0023] depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0024] administrar um segundo inibidor de ROS1, em que o segundo inibidor de ROS1 é um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0025] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0026] É também fornecido aqui um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0027] administrar um primeiro inibidor de ALK ao indivíduo,

[0028] depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0029] administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0030] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0031] Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0032] administrar um primeiro inibidor de TRK ao indivíduo,

[0033] depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0034] administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0035] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0036] É também fornecido aqui um método de tratamento de um

indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0037] determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo, e

[0038] administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo, ou

[0039] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo.

[0040] É também fornecido aqui um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0041] determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ALK, tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0042] administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivi-

duo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0043] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0044] Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0045] determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de TRK, tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0046] administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0047] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0048] É também fornecido aqui um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0049] determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo, e

[0050] administrar um segundo inibidor de ROS1 ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao

indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo, ou

[0051] administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo.

[0052] É também fornecido aqui um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0053] determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um inibidor de ALK tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0054] administrar um inibidor de ROS1 ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0055] administrar doses adicionais do inibidor de ALK que foi previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0056] Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, em que o método compreende:

[0057] determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente

administrado um inibidor de TRK, tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e

[0058] administrar um inibidor de ROS1 ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou

[0059] administrar doses adicionais do inibidor de TRK que foi previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[0060] É também fornecido aqui um método de tratamento de um paciente, o método compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, a um paciente tendo um registro clínico que indica que o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas.

[0061] É também fornecido aqui um método de seleção de um tratamento para um paciente, o método compreendendo a seleção de um tratamento que compreende a administração de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, para um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado a ROS1.

[0062] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de seleção de um tratamento para um paciente tendo a câncer, o método compreendendo:

[0063] determinar se o câncer no paciente é um câncer associado a ROS1, e

[0064] selecionar um tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou

um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para um paciente determinado ter um câncer associado a ROS1.

[0065] É também fornecido aqui um método de seleção de um paciente para tratamento, incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, o método compreendendo:

[0066] identificar um paciente tendo um câncer associado a ROS1, e

[0067] selecionar o paciente para tratamento, incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

[0068] É também fornecido aqui um método de seleção de um paciente tendo câncer para tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, o método compreendendo:

[0069] determinar se o câncer no paciente é um câncer associado a ROS1, e

[0070] selecionar um paciente determinado ter um câncer associado à ROS1 para tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

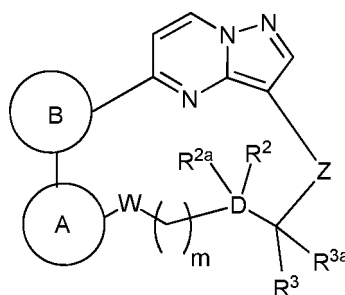
[0071] A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado comumente entendido por alguém versado na técnica à qual esta invenção pertence. Métodos e materiais são descritos aqui para uso na presente invenção, outros métodos e materiais adequados conhecidos na técnica podem também ser usados. Os materiais, métodos, e exemplos são

ilustrativos apenas e não se destinam a ser limitantes. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, sequências, entradas da base de dados, e outras referências mencionadas aqui são incorporadas por referência em sua íntegra. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo definições, controlarão.

[0072] Outros aspectos e vantagens da invenção ficarão evidentes a partir da descrição detalhada e figuras a seguir, e a partir das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA

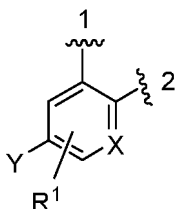
[0073] São fornecidos aqui métodos para o uso de compostos da Fórmula geral I contendo um anel pirazolo[1,5-a]pirimidinila e tendo a estrutura:



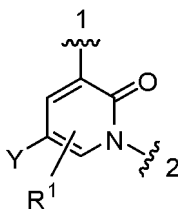
I

ou sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos destes, em que:

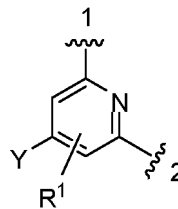
[0074] o anel A é selecionado de anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2

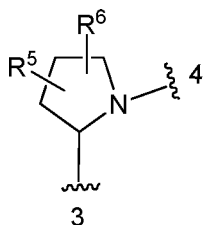


A-3

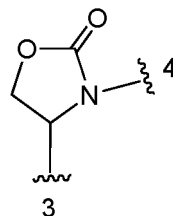
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[0075] X é N ou CH;

- [0076] Y é H ou F;
 [0077] R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;
 [0078] o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

- [0079] W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;
 [0080] m é 0, 1 ou 2;
 [0081] D é carbono;
 [0082] R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;
 [0083] R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;
 [0084] ou D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;
 [0085] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;
 [0086] R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);
 [0087] R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C)

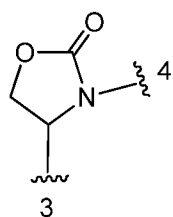
alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $\text{Ar}^1\text{C(O)-}$, $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)\text{-}$, $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{-}$ ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

[0088] Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

[0089] Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

[0090] R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[0091] Em algumas modalidades da Fórmula I, o anel B é o anel B-2 tendo a estrutura:

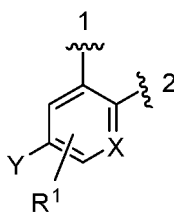


B-2 ,

[0092] D é carbono, R^2 e R^{2a} são independentemente (1-3 C) alquila, e R^3 e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

[0093] D é carbono ou nitrogênio, R^2 e R^3 estão ausentes e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel.

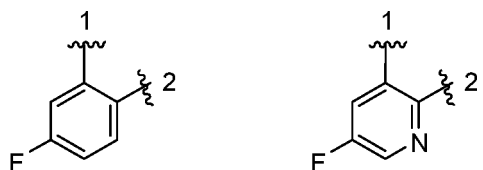
[0094] Em algumas modalidades da Fórmula I, o anel A é o anel A-1 tendo a estrutura



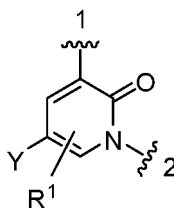
A-1

em que X, Y e R¹ são como definidos para a Fórmula I. Em algumas modalidades da Fórmula I, X é CH. Em algumas modalidades, X é N. Em algumas modalidades da Fórmula I, Y é F. Em algumas modalidades, Y é H. Em algumas modalidades da Fórmula I, R¹ é H. Em algumas modalidades, R¹ é (1-3C)alcóxi. Um exemplo particular é metóxi. Em algumas modalidades, R¹ é halogênio. Em algumas modalidades, R¹ é F.

[0095] Exemplos particulares do anel A quando representado pela estrutura A-1 incluem as estruturas:



[0096] Em algumas modalidades, o anel A é o anel A-2 tendo a estrutura

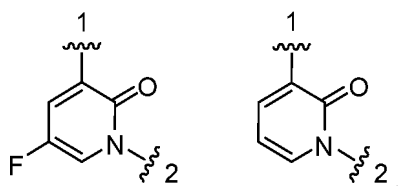


A-2

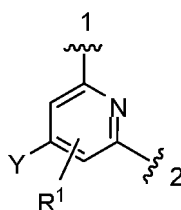
em que Y é H ou F. Em algumas modalidades, Y é F. Em algumas modalidades, Y é H. Em algumas modalidades, R¹ é H. Em algumas modalidades, R¹ é (1-3C)alcóxi. Um exemplo particular é metóxi. Em algumas modalidades, R¹ é halogênio. Em algumas modalidades, R¹ é F.

[0097] Exemplos particulares do anel A quando representado pelo

anel A-2 são as estruturas:



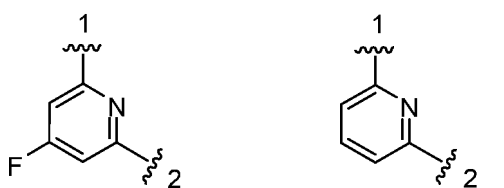
[0098] Em algumas modalidades da Fórmula I, o anel A é o anel A-3 tendo a estrutura



A-3

em que Y e R¹ é como definido para a Fórmula I. Em algumas modalidades, Y é F. Em algumas modalidades, Y é H. Em algumas modalidades, R¹ é H. Em algumas modalidades, R¹ é (1-3C)alcóxi. Um exemplo particular é metóxi. Em algumas modalidades, R¹ é halogênio. Em algumas modalidades, R¹ é F.

[0099] Exemplos particulares do anel A quando representado pelo anel A-3 são as estruturas:



[00100] Em algumas modalidades da Fórmula I, W é O.

[00101] Em algumas modalidades, W é NH.

[00102] Em algumas modalidades, W é CH₂.

[00103] Em algumas modalidades da Fórmula I, D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila.

[00104] Em algumas modalidades, R² e R^{2a} são independentemen-

te H, F, metila ou OH, contanto que R^2 e R^{2a} não sejam ambos OH.

[00105] Em algumas modalidades, R^2 e R^{2a} são ambos H.

[00106] Em algumas modalidades, R^2 é H e R^{2a} é F.

[00107] Em algumas modalidades, R^2 e R^{2a} são ambos F.

[00108] Em algumas modalidades, R^2 é H e R^{2a} é OH.

[00109] Em algumas modalidades, R^2 é H e R^{2a} é metila.

[00110] Em algumas modalidades, R^2 e R^{2a} são ambos metila.

[00111] Em algumas modalidades, R^3 e R^{3a} são independentemente H, (1-3C) alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila.

[00112] Em algumas modalidades, R^{3a} é H. Em algumas modalidades, R^3 é H. Em algumas modalidades, ambos R^3 e R^{3a} são H.

[00113] Em algumas modalidades, R^{3a} é (1-3C) alquila. Exemplos incluem metila, etila, propila e isopropila. Em algumas modalidades, R^3 é (1-3C) alquila. Exemplos incluem metila, etila, propila e isopropila.

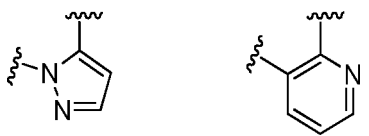
[00114] Em algumas modalidades, R^{3a} é (1-3C) alquila e R^3 é H. Em algumas modalidades, R^{3a} é metila e R^3 é H.

[00115] Em algumas modalidades, ambos R^{3a} e R^3 são (1-3C) alquila. Em algumas modalidades, R^{3a} e R^{3a} são ambos metila.

[00116] Em algumas modalidades, R^3 é hidróxi(1-3C) alquila. Exemplos incluem hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, e 3-hidroxipropila. Em algumas modalidades, R^3 é hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, ou 3-hidroxipropila e R^{3a} é H.

[00117] Em algumas modalidades da Fórmula I, D é carbono ou nitrogênio, R^2 e R^3 estão ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel. Em algumas modalidades, R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 átomos de nitrogênio de anel. Exemplos de anéis de heteroarila incluem anéis de piridila e pirazolila. Exemplos específicos de anéis de heteroarila inclu-

em as estruturas:



- [00118] Em algumas modalidades, Z é $^*-NR^{4a}C(=O)-$.
- [00119] Em algumas modalidades, R^{4a} é H.
- [00120] Em algumas modalidades, R^{4a} é (1-6C) alquila. Exemplos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, e isobutila.
- [00121] Em algumas modalidades, R^{4a} é fluoro(1-6C) alquila. Exemplos incluem fluorometila e 2-fluoroetila.
- [00122] Em algumas modalidades, R^{4a} é difluoro(1-6C) alquila. Exemplos incluem difluorometila e 2,2-difluoroetila.
- [00123] Em algumas modalidades, R^{4a} é trifluoro(1-6C) alquila. Exemplos incluem trifluorometila e 2,2,2-trifluoroetila.
- [00124] Em algumas modalidades, R^{4a} é hidróxi(1-6C alquila). Exemplos incluem hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila e 3-hidroxipropila.
- [00125] Em algumas modalidades, R^{4a} é di-hidróxi(2-6C alquila). Um exemplo inclui 2,3-di-hidroxipropila.
- [00126] Em algumas modalidades, R^{4a} é H ou (1-6C) alquila. Em algumas modalidades, R^{4a} é H ou Me.
- [00127] Um exemplo de Z quando representado por $^*-NR^{4a}C(=O)-$ é $^*-ONHC(=O)-$.
- [00128] Em algumas modalidades, Z é $^*-NR^{4b}CH_2-$.
- [00129] Em algumas modalidades, R^{4b} é H.
- [00130] Em algumas modalidades, R^{4b} é selecionado de (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, e trifluoro(1-6C) alquila.
- [00131] Em algumas modalidades, R^{4b} é (1-6C) alquila. Exemplos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila e terc-butila. Em algumas modalidades, R^{4b} é metila.

[00132] Em algumas modalidades, R^{4b} é fluoro(1-6C) alquila. Exemplos incluem fluorometila e 2-fluoroetila.

[00133] Em algumas modalidades, R^{4b} é difluoro(1-6C) alquila. Exemplos incluem difluorometila e 2,2-difluoroetila.

[00134] Em algumas modalidades, R^{4b} é trifluoro(1-6C) alquila. Exemplos incluem trifluorometila e 2,2,2-trifluoroetila.

[00135] Em algumas modalidades, R^{4b} é selecionado de (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$ e $HOCH_2C(O)-$.

[00136] Em algumas modalidades, R^{4b} é (1-6C alquil)C(O)-. Exemplos incluem $CH_3C(O)-$, $CH_3CH_2C(O)-$, $CH_3CH_2CH_2C(O)-$, e $(CH_3)_2CHC(O)-$. Em algumas modalidades, R^4 é $CH_3C(O)-$.

[00137] Em algumas modalidades, R^{4b} é (3-6C cicloalquil)C(O)-. Exemplos incluem ciclopropilC(O)-, ciclobutilC(O)-, ciclopentilC(O)- e cicloexilC(O)-.

[00138] Em algumas modalidades, R^{4b} é $Ar^1C(O)-$. Um exemplo é fenilC(O)-.

[00139] Em algumas modalidades, R^{4b} é $HOCH_2C(O)-$.

[00140] Em algumas modalidades, R^{4b} é selecionado de (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, e $Ar^2(SO_2)-$.

[00141] Em algumas modalidades, R^{4b} é (1-6C alquil)sulfonila. Exemplos incluem metilsulfonila, etilsulfonila e propilsulfonila.

[00142] Em algumas modalidades, R^{4b} é (3-6C cicloalquil)sulfonila. Exemplos incluem ciclopropilsulfonila, ciclobutilsulfonila, ciclopentilsulfonila e cicloexilsulfonila. Em algumas modalidades, R^4 é metilsulfonila.

[00143] Em algumas modalidades, R^{4b} é $Ar^2(SO_2)-$. Um exemplo é fenilsulfonila.

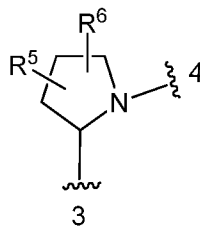
[00144] Em algumas modalidades, R^{4b} é HO_2CCH_2- .

[00145] Em algumas modalidades, R^{4b} é (1-6C alquil)NH(CO)-. Exemplos incluem $CH_3NHC(O)-$, $CH_3CH_2NHC(O)-$, $CH_3CH_2CH_2NHC(O)-$, e $(CH_3)_2CHNHC(O)-$. Em algumas modalidades, R^4 é $CH_3NHC(O)-$.

[00146] Em algumas modalidades, R^{4b} é selecionado de H, metila, $-C(O)CH_3$, metilsulfonila, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_2COOH$ e $-C(O)NHCH_2CH_3$.

[00147] Em algumas modalidades, Z é $^*-OC(=O)-$.

[00148] Em algumas modalidades da Fórmula I, o anel B é o anel B-1:



B-1

onde R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[00149] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são independentemente H, F, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila. Em algumas modalidades, R^5 é H e R^6 é H, F, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[00150] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são independentemente H, F, OH, (1-3C) alquila ou hidróxi(1-3C) alquila. Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio e R^6 é H, F, OH, (1-3C) alquila ou hidróxi(1-3C) alquila.

[00151] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são independentemente H, F, OH, metila, etila, $HOCH_2-$ ou $HOCH_2CH_2-$. Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio e R^6 é H, F, OH, metila, etila, $HOCH_2-$ ou $HOCH_2CH_2-$.

[00152] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são independentemente H, F, ou metila. Em algumas modalidades, R^5 é H e R^6 é H, F, ou metila.

[00153] Em algumas modalidades, R^5 é H e R^6 é F.

[00154] Em algumas modalidades, R^5 é H e R^6 é metila.

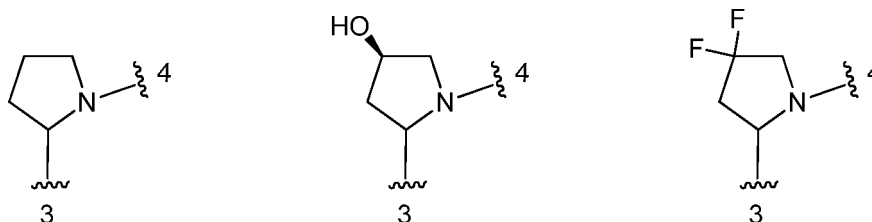
[00155] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são ambos H.

[00156] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são ambos F.

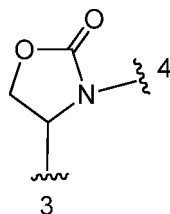
[00157] Em algumas modalidades, R^5 e R^6 são ambos metila.

[00158] Em algumas modalidades, o anel B é o anel B-1 o qual é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de OH e F, contanto que os dois substituintes de OH não estejam no mesmo átomo de carbono de anel.

[00159] Exemplos particulares do anel B quando representado pelo anel B-1 incluem as estruturas:



[00160] Em algumas modalidades da Fórmula I, o anel B é o anel B-2 tendo a fórmula:



B-2

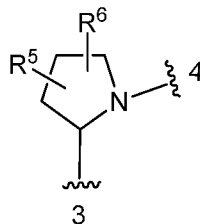
[00161] Em algumas modalidades, m é 0.

[00162] Em algumas modalidades, m é 1.

[00163] Em algumas modalidades, m é 2.

[00164] São fornecidos aqui compostos da fórmula geral I ou sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos destes, em que:

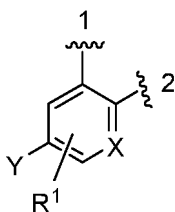
[00165] o anel B é o anel B-1:



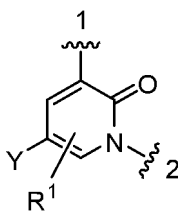
B-1

[00166] o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as

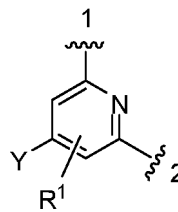
estruturas:



A-1



A-2



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00167] X é N ou CH;

[00168] Y é H ou F;

[00169] R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

[00170] W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

[00171] m é 0, 1 ou 2;

[00172] D é carbono;

[00173] R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00174] R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;

[00175] ou R² e R³ estão ausentes e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila bivalente de 5 a 6 membros tendo 1-2 átomos de nitrogênio de anel;

[00176] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

[00177] R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

[00178] R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C)

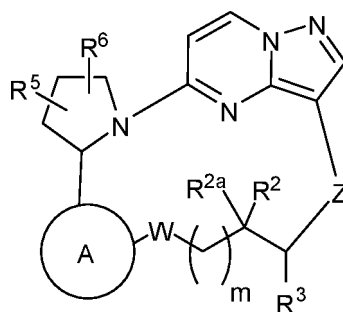
alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $\text{Ar}^1\text{C(O)-}$, $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$, HO_2CCH_2- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

[00179] Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

[00180] Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

[00181] R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

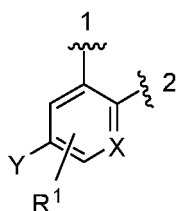
[00182] Também são fornecidos aqui compostos da fórmula geral IA



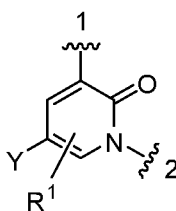
IA

ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos destes, em que:

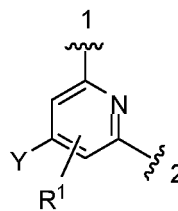
[00183] o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2

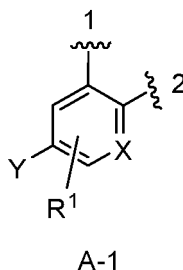


A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

- [00184] X é N ou CH;
- [00185] Y é H ou F;
- [00186] R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;
- [00187] W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;
- [00188] m é 0, 1 ou 2;
- [00189] R² e R^{2a} são independentemente H, F, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;
- [00190] R³ é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;
- [00191] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;
- [00192] R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);
- [00193] R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;
- [00194] Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;
- [00195] Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e
- [00196] R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.
- [00197] Em algumas modalidades, Fórmula **IA** inclui os compostos em que:

[00198] o anel A é o anel A-1 representado pela estrutura



em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00199] X é N ou CH;

[00200] Y é H ou F;

[00201] R¹ é H, (1-3C) alquila, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

[00202] W é O ou NH;

[00203] m é 0, 1 ou 2;

[00204] R² e R²^a são independentemente H, F, ou OH, contanto que R² e R²^a não sejam ambos OH;

[00205] R³ é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;

[00206] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

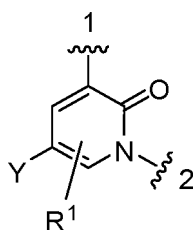
[00207] R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila); e

[00208] R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[00209] Em algumas modalidades da Fórmula **IA**, X é N. Em algumas modalidades, X é CH.

[00210] Em algumas modalidades, Fórmula **IA** inclui compostos em que:

[00211] o anel A é o anel A-2 representado pela estrutura



A-2

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00212] Y é H ou F;

[00213] R¹ é H, (1-3C) alquila, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

[00214] m é 0, 1 ou 2;

[00215] W é CH₂;

[00216] m é 0, 1 ou 2;

[00217] R² e R^{2a} são independentemente H, F, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00218] R³ é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;

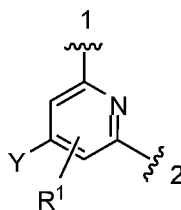
[00219] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

[00220] R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila); e

[00221] R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[00222] Em algumas modalidades, Fórmula IA inclui os compostos em que:

[00223] o anel A é o anel A-3 representado pela estrutura



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00224] Y é H ou F;

[00225] R¹ é H, (1-3C) alquila, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

[00226] W é O;

[00227] m é 0, 1 ou 2;

[00228] R² e R^{2a} são independentemente H, F, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00229] R³ é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;

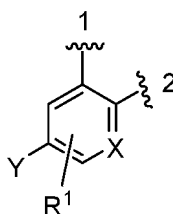
[00230] Z é *-OC(=O)- ou *-NR^{4a}C(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

[00231] R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila); e

[00232] R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[00233] Em algumas modalidades, Fórmula IA inclui compostos em que:

[00234] o anel A é o anel A-1 representado pela estrutura



A-1

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel

A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00235] X é N ou CH;

[00236] Y é H ou F;

[00237] R¹ é H, (1-3C) alquila, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

[00238] W é O;

[00239] m é 0, 1 ou 2;

[00240] R² e R^{2a} são independentemente H, F, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00241] R³ é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;

[00242] Z é *-NR^{4b}CH₂-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

[00243] R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil) sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

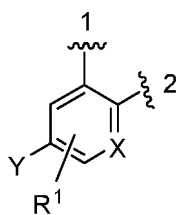
[00244] Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

[00245] Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

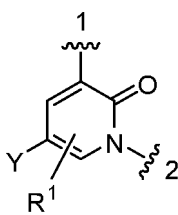
[00246] R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

[00247] Em algumas modalidades da Fórmula geral IA,

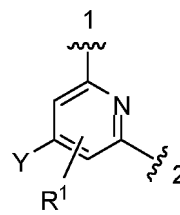
[00248] o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00249] X é N ou CH;

[00250] Y é H ou F;

[00251] R¹ é H;

[00252] W é O ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

[00253] m é 0 ou 1;

[00254] R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00255] R³ é H ou (1-3 C)alquila;

[00256] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

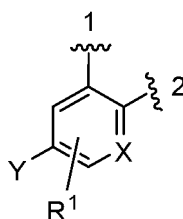
[00257] R^{4a} é H;

[00258] R^{4b} é (1-6C alquil)C(O)-; e

[00259] R⁵ e R⁶ são independentemente H ou halogênio.

[00260] Em algumas modalidades, Fórmula IA inclui compostos em que:

[00261] o anel A é o anel A-1 representado pela estrutura



A-1

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel

A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00262] X é N ou CH;

[00263] Y é H ou F;

[00264] R¹ é H;

[00265] W é O ou CH₂;

[00266] m é 0 ou 1;

[00267] R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00268] R³ é H ou (1-3 C)alquila;

[00269] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

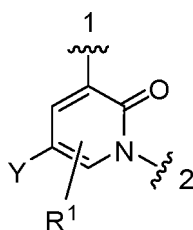
[00270] R^{4a} é H; e

[00271] R⁵ e R⁶ são independentemente H ou halogênio.

[00272] Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, X é N. Em algumas tais modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, W é O. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, W é CH₂. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, R² e R^{2a} são H. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, R² e R^{2a} são independentemente F, (1-3 C)alquila, ou OH. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, R³ é (1-3 C)alquila. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, R³ é H. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, Z é *-NR^{4a}C(=O)-. Em algumas modalidades da Fórmula **IA** onde o anel A é o anel A-1, R⁵ e R⁶ são H.

[00273] Em algumas modalidades, Fórmula **IA** inclui compostos em que:

[00274] o anel A é o anel A-2 representado pela estrutura



A-2

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00275] Y é H ou F;

[00276] R¹ é H;

[00277] W é CH₂;

[00278] m é 0 ou 1;

[00279] R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00280] R³ é H ou (1-3 C)alquila;

[00281] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

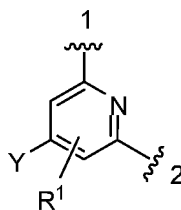
[00282] R^{4a} é H; e

[00283] R⁵ e R⁶ são independentemente H ou halogênio.

[00284] Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-2, Y é F. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-2, R² e R^{2a} são H. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-2, R² e R^{2a} são independentemente H ou (1-3 C)alquila. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-2, R³ é (1-3 C)alquila. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-2, R³ é H. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-2, R⁵ e R⁶ são H.

[00285] Em algumas modalidades, Fórmula IA inclui compostos em que:

[00286] o anel A é o anel A-3 representado pela estrutura



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

[00287] Y é H ou F;

[00288] R¹ é H;

[00289] W é O;

[00290] m é 0 ou 1;

[00291] R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

[00292] R³ é H ou (1-3 C)alquila;

[00293] Z é *-NR^{4a}C(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação ao carbono transportando R³;

[00294] R^{4a} é H; e

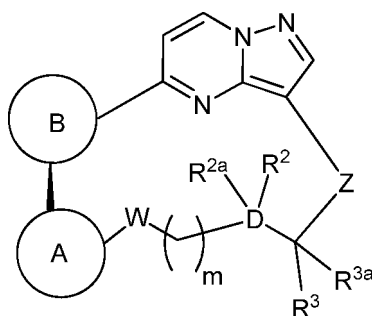
[00295] R⁵ e R⁶ são independentemente H ou halogênio.

[00296] Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, Y é F. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, Y é H. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, R² e R^{2a} são H. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, R² e R^{2a} são independentemente H ou (1-3 C)alquila. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, R³ é (1-3 C)alquila. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, R³ é H. Em algumas modalidades da Fórmula IA onde o anel A é o anel A-3, R⁵ e R⁶ são H.

[00297] Será apreciado que certos compostos, como fornecido aqui, podem conter um ou mais centros de assimétricos e podem portanto

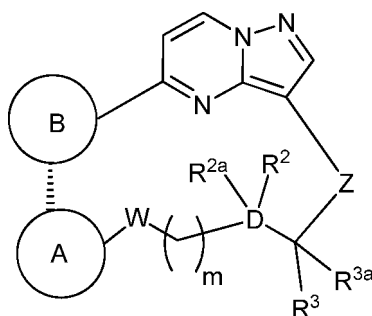
ser preparados e isolados como uma mistura de isômeros tal como uma mistura racêmica ou diastereomérica, ou em uma forma enantiomericamente ou diastereomericamente pura. É pretendido que todas as formas estereoisoméricas dos compostos fornecidos aqui, incluindo, porém não limitado a, diastereômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como misturas destes tais como misturas racêmicas, formam parte da presente descrição.

[00298] Em algumas modalidades, os compostos da Fórmula geral I em que o anel B é o anel B-1 possuem a configuração absoluta da Fórmula 1-a:



1-a

[00299] Em algumas modalidades, os compostos da Fórmula geral I em que o anel B é o anel B-1 possuem a configuração absoluta da Fórmula 1-b:



1-b

[00300] Nas estruturas mostradas aqui, onde a estereoquímica de qualquer átomo quiral particular não é especificada, em seguida todos os estereoisômeros são contemplados e incluídos como os compostos da descrição. Onde a estereoquímica é especificada por uma linha tra-

cejada ou em cunha sólida representando uma configuração particular, em seguida aquele estereoisômero é então especificado e definido.

[00301] Os termos "(1-3C) alquila" e "(1-6C) alquila" como usado aqui referem-se aos radicais de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de um a três átomos de carbono e um a seis átomos de carbono, respectivamente. Exemplos incluem, porém não são limitados a, metila, etila, 1-propila, isopropila, 1-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, 2-metil-2-propila, pentila, e hexila.

[00302] O termo "fluoro(1-6C) alquila" como usado aqui refere-se a radicais de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de um a seis átomos de carbono como definido aqui, em que um dos hidrogênios é substituído por um átomo de flúor.

[00303] O termo "difluoro(1-6C) alquila" como usado aqui refere-se a radicais de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de um a seis átomos de carbono como definido aqui, em que dois dos hidrogênios são substituídos por átomos de flúor.

[00304] O termo "trifluoro(1-6C) alquila" como usado aqui refere-se a radicais de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de um a seis átomos de carbono como definido aqui, em que três dos hidrogênios são substituídos por átomos de flúor.

[00305] O termo "hidróxi(1-6C) alquila" como usado aqui refere-se a radicais de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de um a seis átomos de carbono, em que um dos hidrogênios é substituído por um grupo hidróxi (OH).

[00306] O termo "di-hidróxi(2-6C) alquila" como usado aqui refere-se a radicais de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de dois a seis átomos de carbono como definido aqui, em que dois dos hidrogênios são substituídos por grupos hidróxi (OH), contanto que os grupos hidróxi não estejam no mesmo átomo de carbono.

[00307] O termo "(1-6C alquil)sulfonila" como usado aqui refere-se a um grupo (1-6C alquil)SO₂-, em que o radical está no átomo de enxofre e a porção (1-6C alquila) é como acima definida.. Exemplos incluem metilsulfonila (CH₃SO₂-) e etilsulfonila (CH₃CH₂SO₂-).

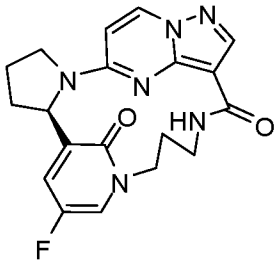
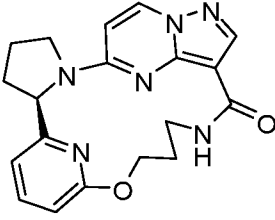
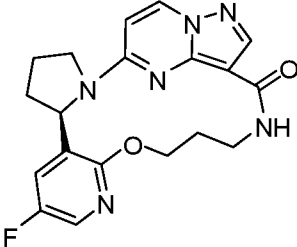
[00308] O termo "(3-6C cicloalquil)sulfonila" como usado aqui refere-se a um grupo (3-6C cicloalquil)SO₂-, em que o radical está no átomo de enxofre. Um exemplo é ciclopropilsulfonila.

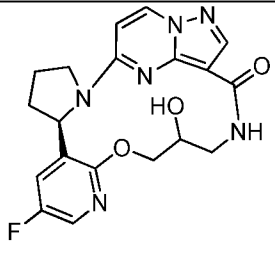
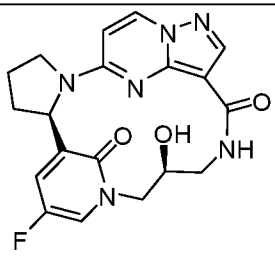
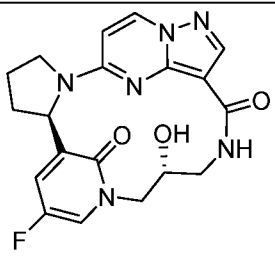
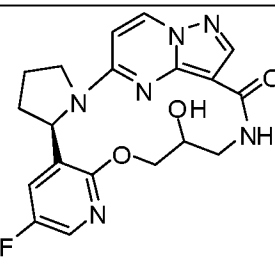
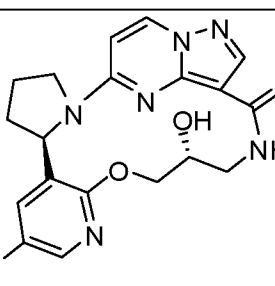
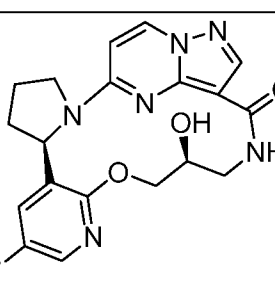
[00309] Os termos "(1-3C)alcóxi" e "(1-6C)alcóxi", como usado aqui referem-se aos radicais de alcóxi monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de um a três átomos de carbono ou um a seis átomos de carbono, respectivamente, em que o radical está no átomo de oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, e butóxi.

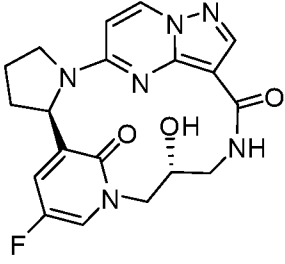
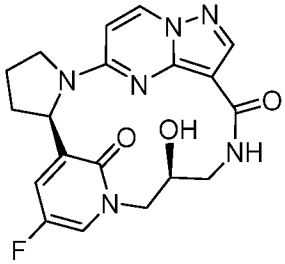
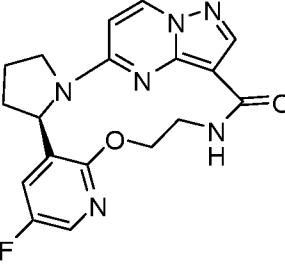
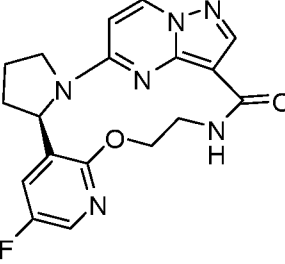
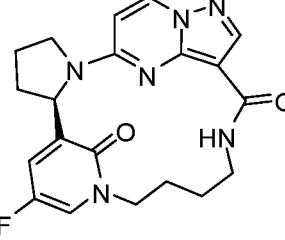
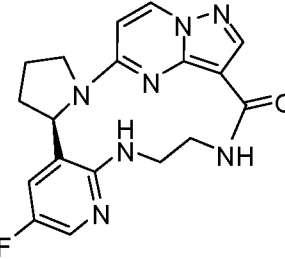
[00310] O termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

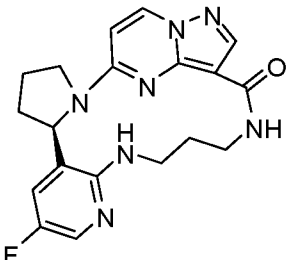
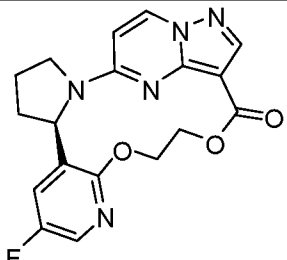
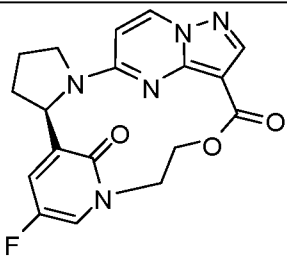
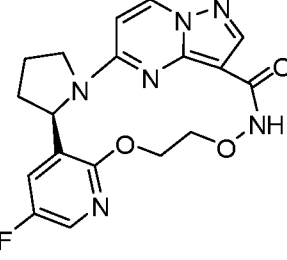
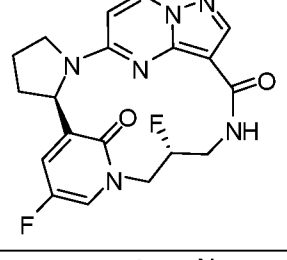
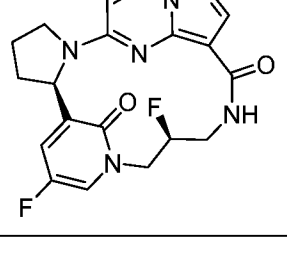
[00311] Exemplos não limitantes dos compostos da Fórmula I incluem aqueles na Tabela 1.

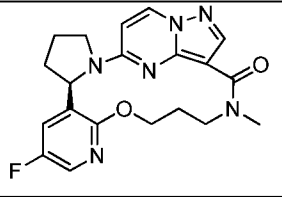
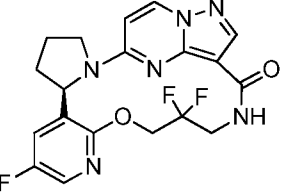
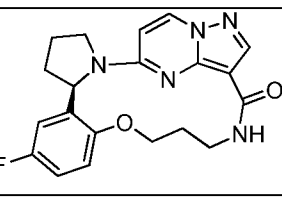
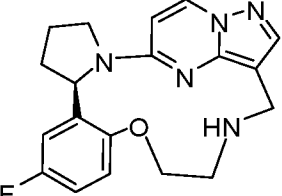
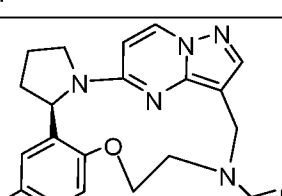
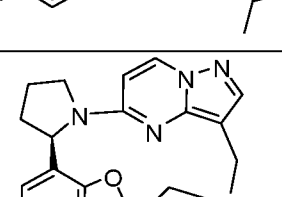
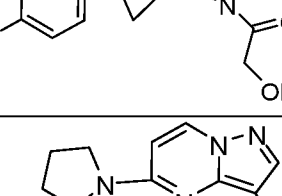
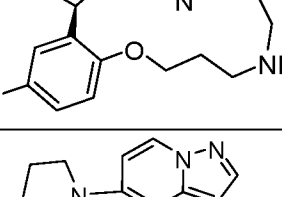
Tabela 1.

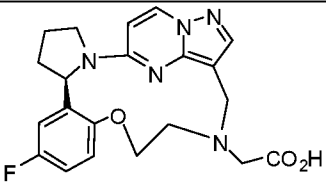
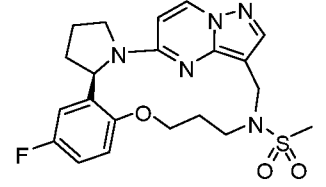
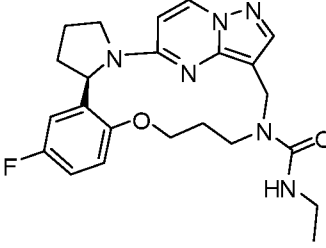
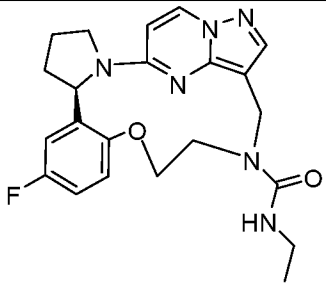
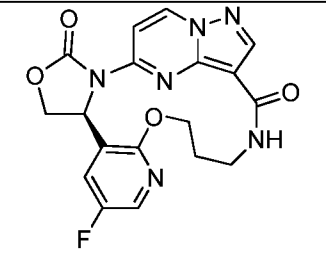
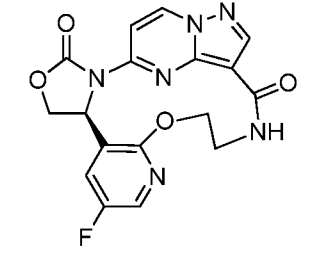
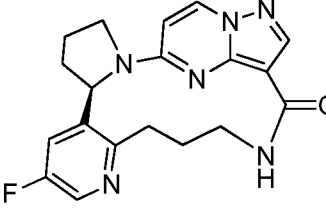
Composto N°	Estrutura do composto	Nome do composto
1		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
2		(6 <i>R</i>)-12-oxa-2,16,20,21,24,26-hexa-azapentaciclo[16.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]hexacosa-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-heptaen-17-ona
3		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

4		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-15-hidróxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
5		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9-fluoro-13-hidróxi-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
5-B		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9-fluoro-13-hidróxi-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
6		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-15-hidróxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
7		(6 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-9-fluoro-15-hidróxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
7-B		(6 <i>R</i> ,15 <i>S</i>)-9-fluoro-15-hidróxi-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona

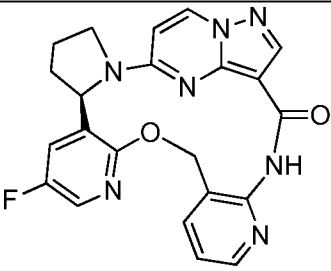
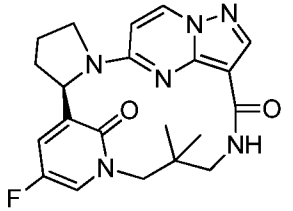
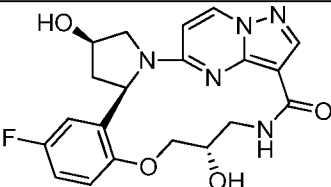
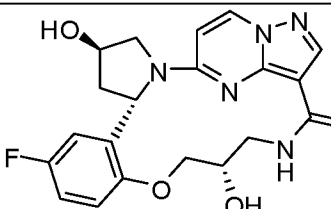
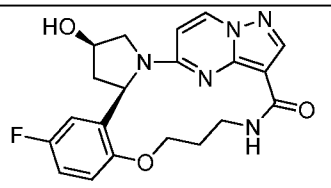
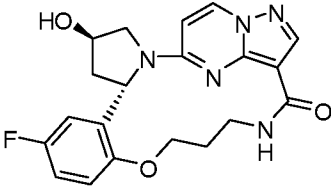
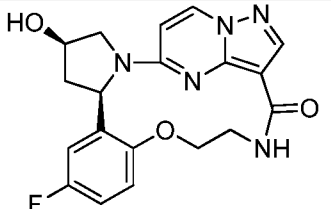
8		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9-fluoro-13-hidróxi-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
8-B		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9-fluoro-13-hidróxi-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
9		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentacyclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
10		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,11,18,22,23,26-hexa-azapentacyclo[18.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{23,27}]heptacosa-1(26),7,9,11,20(27),21,24-heptaen-19-ona
11		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentacyclo[16.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]hexacosa-1(24),7,9,18(25),19,22-hexaeno-17,26-diona
12		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-2,11,13,16,20,21,24-hepta-azapentacyclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

13		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-2,11,13,17,21,22,25-heptaazapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
14		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,20,21,24-pentaazapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
15		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-14-oxa-2,11,18,19,22-pentaazapentaciclo[14.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{19,23}]tetracosa-1(22),7,9,16(23),17,20-hexaeno-15,24-diona
16		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13,16-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexaazapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
17		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
17-B		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9,13-difluoro-2,11,15,19,20,23-hexaazapentaciclo[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona

18		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-17-metil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
19		(6 <i>R</i>)-9,15,15-trifluoro-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
20		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
21		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaeno
22		1-[(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-16-il]etan-1-ona
23		1-[(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-16-il]-2-hidroxietan-1-ona
24		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaeno
25		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-16-methanesulfonil-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaeno

26		ácido 2-[(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-16-il]acético
27		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-17-metanossulfonyl-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaeno
28		(6 <i>R</i>)-N-etil-9-fluoro-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo 17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaeno-17-carboxamida
29		(6 <i>R</i>)-N-etil-9-fluoro-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo-[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaeno-16-carboxamida
30		(6 <i>S</i>)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaeno-3,18-diona
31		(6 <i>S</i>)-9-fluoro-4,13-dioxa-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentaciclo [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-heptaeno-3,17-diona
32		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

33		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
33-A		(6 <i>R</i> ,15 <i>S</i>)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
33-B		(6 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-9-fluoro-15-metil-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
34		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
35		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9-fluoro-13-metil-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
36		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-15,15-dimetil-13-oxa-2,11,17,21,22,25-hexa-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7,9,11,19(26),20,23-heptaen-18-ona
37		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-15,15-dimetil-2,11,16,20,21,24-hexa-azapentaciclo[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
38		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,11,16,17,21,25,26,29-octazahexaciclo[21.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{16,20} .0 ^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-nonaen-22-ona

39		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13-oxa-2,11,19,21,25,26,29-hepta-azahexaciclo [21.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{15,20} .0 ^{26,30}]triaconta-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-decaen-22-ona
40		(6 <i>R</i>)-9-fluoro-13,13-dimetil-2,11,15,19,20,23-hexa-azapentaciclo [15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]pentacosa-1(23),7,9,17(24),18,21-hexaeno-16,25-diona
41		(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,15 <i>S</i>)-9-fluoro-4,15-di-hidróxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona
41-B		(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,15 <i>S</i>)-9-fluoro-4,15-di-hidróxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona
42		(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-fluoro-4-hidróxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona
42-B		(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-fluoro-4-hidróxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona
43		(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-fluoro-4-hidróxi-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona

43-B		(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-fluoro-4-hidroxi-13-oxa-2,16,20,21,24-penta-azapentaciclo [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]pentacosa-1(24),7,9,11,18(25),19,22-heptaen-17-ona
44		(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-9-fluoro-4,15-di-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona
44-B		(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,15 <i>R</i>)-9-fluoro-4,15-di-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona
45		Diastereômero 1 e Diastereômero 2 de (15 <i>S</i>)-4,4,9-trifluoro-15-hidroxi-13-oxa-2,17,21,22,25-penta-azapentaciclo[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]hexacosa-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-heptaen-18-ona

[00312] Será também apreciado que certos compostos da Fórmula I podem ser usados como intermediários para a preparação de outros compostos da Fórmula I.

[00313] Os compostos da Fórmula I incluem sais destes. Em certas modalidades, os sais são sais farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, os compostos da Fórmula I incluem outros sais de tais compostos, os quais não são necessariamente sais farmaceuticamente aceitáveis, e os quais podem ser úteis como intermediários para preparar e/ou purificar os compostos da Fórmula I e/ou para separar enantiômeros dos compostos da Fórmula I.

[00314] O termo "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição é compatível quimicamente e/ou toxicologicamente, com os outros ingredientes compreendendo uma formulação,

e/ou o mamífero sendo tratado com isso.

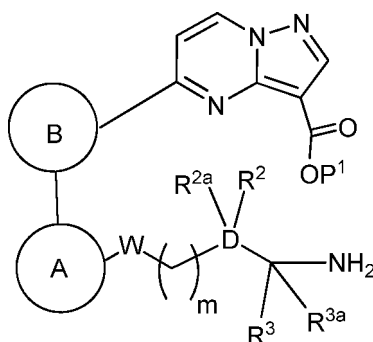
[00315] Será também apreciado que os compostos da Fórmula I e seus sais podem ser isolados na forma de solvatos, e consequentemente que qualquer tal solvato é incluído dentro do escopo da presente descrição.

[00316] Os compostos fornecidos aqui podem também conter proporções antinatural de isótopos atômicos em um ou mais dos átomos que constituem tais compostos. Isto é, um átomo, em particular quando mencionado em relação a um composto de acordo com a Fórmula I, compreende todas as misturas de isótopos e isotópicas daquele átomo, de ocorrência natural ou produzido sinteticamente, com abundância natural ou em uma forma isotopicamente enriquecida. Por exemplo, quando o hidrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^1H , ^2H , ^3H ou misturas destes; quando o carbono é mencionado, é entendido referir-se a ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ou misturas destes; quando nitrogênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ou misturas destes; quando oxigênio é mencionado, é entendido referir-se a ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ou misturas destes; e quando flúor é mencionado, é entendido referir-se a ^{18}F , ^{19}F ou misturas destes. Os compostos fornecidos aqui portanto também compreendem compostos com um ou mais isótopos de um ou mais átomos, e misturas destes, incluindo compostos radioativos, em que um ou mais átomos não radioativos foram substituídos por um de seus isótopos radioativos enriquecidos. Os compostos radiorrotulados são úteis como agentes terapêuticos, por exemplo, agentes terapêuticos de câncer, reagentes de pesquisa, por exemplo, reagentes de ensaio, e agentes de diagnóstico, por exemplo, agentes de imagem *in vivo*. Todas as variações isotópicas dos compostos da presente descrição, radioativos ou não, são pretendidos ser abrangidos dentro do escopo da presente descrição.

[00317] Os compostos da Fórmula I ou um sal destes como definido

aqui, podem ser preparados como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 8.933.084, a qual é incorporada por referência em sua totalidade aqui. Por exemplo, um processo para preparar um composto da Fórmula I ou um sal deste como definido aqui pode incluir:

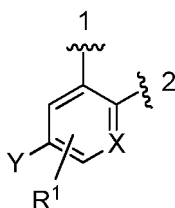
(a) para um composto da Fórmula I em que Z é *-NHC(=O)-, e o anel A, o anel B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, ciclar um composto correspondente tendo a Fórmula II



II

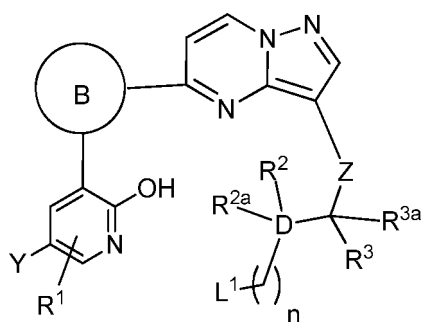
onde P¹ é H ou um grupo de proteção de carboxila, na presença de um reagente de acoplamento e uma base; ou

[00318] (b) para um composto da Fórmula I em que W é O, o anel A é Fórmula A-1:



A-1 ,

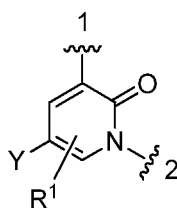
[00319] X é N, e o anel B, D, Z, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, ciclizando um composto correspondente tendo a Fórmula III



III

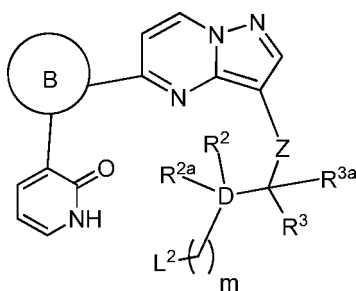
onde n é 1, 2, 3 ou 4 e L^1 é um grupo de saída ou átomo, na presença de uma base; ou

[00320] (c) para um composto da Fórmula I em que W é CH_2 , o anel A é Fórmula A-2:



A-2

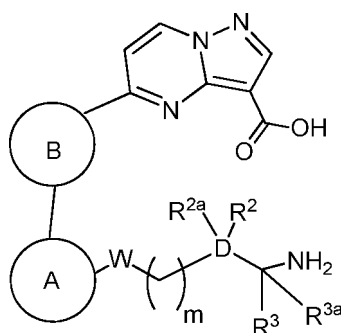
e o anel B, Z, D, Y, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, ciclizando um composto correspondente tendo a Fórmula IV



IV

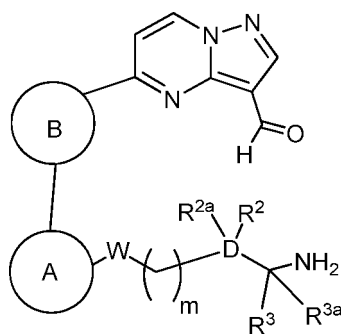
onde L^2 é um grupo de saída ou átomo, na presença de a base; ou

[00321] (d) para um composto da Fórmula I em que Z é $^*-NHC(=O)-$, e o anel A, anel B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, ciclizando um composto correspondente tendo a Fórmula V

**V**

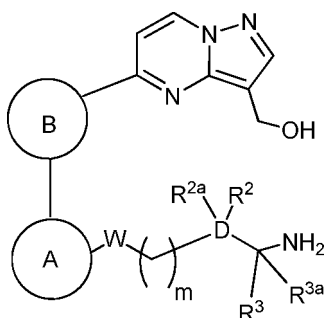
na presença de uma base e um agente de acoplamento; ou

[00322] (e) para um composto da Fórmula I em que Z é $^*\text{-NHCH}_2\text{-}$, e o anel A, anel B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, ciclizando um composto correspondente tendo a Fórmula VI

**VI**

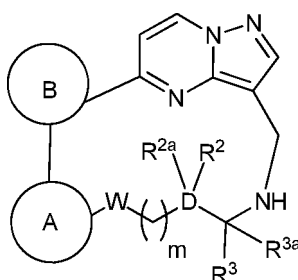
na presença de um agente de redução; ou

[00323] (f) for um composto da Fórmula I em que Z é $^*\text{-NHCH}_2\text{-}$, e anel A, anel B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, ciclizando um composto correspondente tendo a Fórmula VII

**VII**

na presença de trifenilfosfina; ou

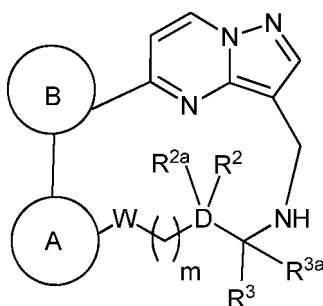
[00324] (g) para um composto da Fórmula I em que anel A, anel B, W, D, m, R², R^{2a}, R³, e R^{3a} são como definidos para a Fórmula I, Z é *-NR^{4b}CH₂-, e R^{4b} é (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, ou Ar²(SO₂)-, acoplando um composto correspondente tendo a Fórmula VIII



VIII

com um reagente tendo a Fórmula (1-6C alquil)C(O)-L³, (3-6C cicloalquil)C(O)-L³, Ar¹C(O)-L³, HOCH₂C(O)-L³, (1-6C alquil)(SO₂)-L³, (3-6C cicloalquil)(SO₂)-L³, ou Ar²(SO₂)-L³, respectivamente, onde L³ é um átomo de saída, na presença de uma base; ou

[00325] (h) para um composto da Fórmula I em que anel A, anel B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} e m são como definidos para a Fórmula I, Z é *-NR^{4b}CH₂-, e R^{4b} é (1-6C alquil)NH(CO)-, reagindo um composto tendo a Fórmula VIII

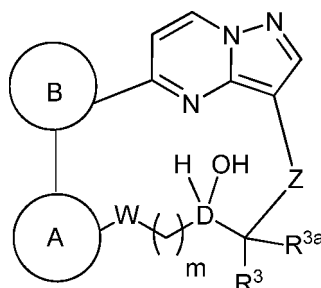


VIII

com um reagente tendo a Fórmula (1-6C alquil)N=C=O na presença de a base; ou

(i) para um composto da Fórmula I em que R² é F, R^{2a} é H, e anel A, anel B, Z, W, D, R³, R^{3a}, e m são como definidos para a Fór-

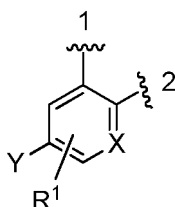
mula I, reagindo um composto correspondente tendo a Fórmula IX



IX

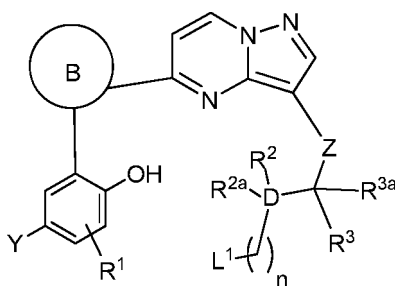
com um reagente de fluorinação;

(j) para um composto da Fórmula I em que W é O, o anel A é Fórmula A-1,



A-1 ,

[00326] X é CH, e Y, R¹, D, anel B, Z, R², R^{2a}, R³ e m são como definidos para a Fórmula I, ciclizando um composto correspondente tendo a Fórmula X

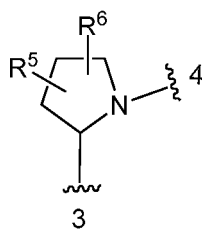


X

onde n é 1, 2, 3 ou 4 e L¹ é um grupo de saída ou átomo, na presença de uma base; e

[00327] opcionalmente remover quaisquer grupos de proteção e opcionalmente preparar um sal deste.

[00328] Em algumas modalidades dos métodos acima descritos (a)-(j), o anel B é o anel B-1 tendo a estrutura:



B-1 ,

[00329] D é carbono, R^2 e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R^2 e R^{2a} não sejam ambos OH), R^3 é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, e anel A, W, m, Z, Y, R^{3a} , R^5 e R^6 são como definidos para a Fórmula I.

[00330] Referente ao método (a), a ciclização pode ser realizada usando-se condições de formação de ligação de amida convencional, por exemplo, tratando-se o ácido carboxílico com um agente de ativação, seguido pela adição da amina na presença de uma base. Os agentes de ativação adequados incluem EDCI, cloreto de oxalila, cloreto de tionila, HATU, e HOBt. As bases adequadas incluem bases de amina, por exemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, ou excesso de amônia. Os solventes adequados incluem DCM, DCE, THF e DMF.

[00331] Referente aos métodos (b) e (c), os átomos de saída L^1 e L^2 podem ser, por exemplo, um átomo de halogênio tal como Br, Cl ou I. Alternativamente, L^1 e L^2 podem ser um grupo de saída, por exemplo, um grupo arilsulfonilóxi ou um grupo alquilsulfonilóxi, tal como um grupo mesilato ou tosilato. As bases adequadas incluem carbonatos de metal de álcali, tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Os solventes convenientes incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano ou p-dioxano), DMF, ou acetona. A reação pode ser convenientemente realizada em temperaturas elevadas, por exemplo, 50-150 °C, por exemplo, a 85 °C.

[00332] Referente ao método (d), os reagentes de acoplamento

adequados incluem HATU, HBTU, TBTU, DCC, DIEC, e quaisquer outros reagentes de acoplamento de amida bem conhecidos por pessoas versadas na técnica. As bases adequadas incluem bases de amina terciária tais como DIEA e trietilamina. Os solventes convenientes incluem DMF, THF, DCM e DCE.

[00333] Referente ao método (e), os agentes de redução adequados incluem $\text{Me}_4\text{N}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ e NaCNBH_3 . Os solventes adequados incluem solventes neutros tais como acetonitrilo, THF e DCE. A reação pode ser convenientemente realizada em temperatura ambiente.

[00334] Referente ao método (f), em certas modalidades, o reagente de trifenilfosfina é usado na forma de uma resina PPh_3 ligada a poliestireno (vendida como PS- PPh_3 por Biotage Systems). A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente. Os solventes adequados incluem solventes neutros, por exemplo, DCM.

[00335] Referente ao método (g), o átomo de saída L^3 pode ser um halogênio, por exemplo, Cl ou Br. As bases adequadas incluem bases de amina terciária tais como diisopropiletilamina e trietilamina. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

[00336] Referente ao método (h), as bases adequadas incluem bases de amina terciária tais como DIEA e trietilamina. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

[00337] Referente ao método (i), o reagente de fluorinação pode ser, por exemplo, trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino-sulfur (Deoxo-Fluor™) ou trifluoreto de dietilaminossulfur (DAST). Os solventes adequados incluem diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, e tolueno. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

[00338] Referente ao método (j), a base pode ser, por exemplo, um carbonato de metal de álcali, tal como, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Os solventes con-

venientes incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano ou p-dioxano) ou tolueno. A reação pode ser convenientemente realizada em uma temperatura entre temperatura ambiente e de refluxo, por exemplo, a 85 °C.

[00339] Os grupos amina nos compostos descritos em qualquer um dos métodos acima podem ser protegidos com qualquer grupo de proteção de amina conveniente, por exemplo, como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplos de grupos de proteção de amina incluem grupos acila e alcóxicarbonila, tais como t-butoxicarbonila (BOC), e [2-(trimetilsilil)etóxi]metila (SEM). Também, os grupos carboxila podem ser protegidos com qualquer grupo de proteção de carboxila conveniente, por exemplo, como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplos de grupos de proteção de carboxila incluem grupos (1-6C) alquila, tais como metila, etila e t-butila. Os grupos de álcool podem ser protegidos com qualquer grupo de proteção de álcool conveniente, por exemplo, como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplos de grupos de proteção de álcool incluem benzila, tritila, silil éteres, e similares.

[00340] A capacidade dos compostos teste para agir como inibidor de ROS1s pode ser demonstrada pelo ensaio descrito no Exemplo A. Os valores de IC₅₀ são mostrados na Tabela 17.

[00341] Em algumas modalidades, inibição de L2026M é similar a, ou melhor do que, aquela observada para ROS1 tipo selvagem. Por exemplo, inibição de L2026M (por exemplo, cerca de 5 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 10-vezes) de inibição de ROS1 tipo selvagem (isto é, os compostos são similarmente potentes contra ROS1 tipo selvagem e L2026M). Em algumas modalidades, inibição de L2026M é de

aproximadamente a mesma inibição de ROS1 tipo selvagem. Em algumas modalidades, inibição de L2026M é de cerca de 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes, 10 vezes, ou maior do que a inibição de ROS1 tipo selvagem. Em algumas modalidades, a seletividade para um tipo selvagem ou L2026M ROS1 cinase sobre outra cinase é medida em um ensaio de enzima (por exemplo, um ensaio de enzima como fornecido aqui). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos aqui exibem citotoxicidade seletiva para células mutantes de ROS1.

[00342] Em algumas modalidades, inibição de D2033N é similar a, ou melhor do que, aquela observada para ROS1 tipo selvagem. Em algumas modalidades, inibição de D2033N inclui-se em cerca de 2 vezes (por exemplo, cerca de 5 vezes, cerca de 7 vezes, cerca de 10 vezes) de inibição de ROS1 tipo selvagem (isto é, os compostos são similarmente potentes contra ROS1 tipo selvagem e D2033N). Em algumas modalidades, inibição de D2033N é de aproximadamente a mesma inibição de ROS1 tipo selvagem. Em algumas modalidades, inibição de D2033N é de cerca de 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes, 10 vezes, ou maior do que a inibição de ROS1 tipo selvagem. Em algumas modalidades, seletividade para um tipo selvagem ou D2033N ROS1 cinase sobre outra cinase é medida em um ensaio de enzima (por exemplo, um ensaio de enzima como fornecido aqui). Em algumas modalidades, os compostos fornecidos aqui exibem citotoxicidade seletiva para células mutantes de ROS1.

[00343] Compostos de Fórmula I são úteis para o tratamento de doenças e distúrbios que podem ser tratados com um inibidor de ROS1 cinase, tais como doenças e distúrbios associados à ROS1, por exemplo, distúrbios proliferativos tais como cânceres, incluindo cânceres hematológicos e tumores sólidos.

[00344] Quando usados aqui, os termos "tratar" ou "tratamento" referem-se a medidas terapêuticas ou paliativas. Resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, porém não estão limitados a, alívio, ao todo ou em parte, de sintomas associados com uma doença ou distúrbio ou condição, diminuição da extensão da doença, estado de doença estabilizado (isto é, não piorando), atraso ou diminuição da progressão da doença, melhora ou palição do estado de doença (por exemplo, um ou mais sintomas da doença), e remissão (seja parcial ou total), se detectável ou indetectável. "Tratamento" pode também significar prolongar a sobrevivência, quando comparado à sobrevivência esperada se não recebendo tratamento.

[00345] Quando usado aqui, os termos "sujeito," "indivíduo," ou "paciente," são usados alternadamente, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, tais como camundongos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, gado, ovelhas, cavalos, primatas, e humanos. Em algumas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, o indivíduo experimentou e/ou exibiu pelo menos um sintoma da doença ou distúrbio a ser tratado e/ou prevenido. Em algumas modalidades, o indivíduo foi identificado ou diagnosticado como tendo um câncer com uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas (um câncer associado a ROS1) (por exemplo, quando determinado usando um ensaio ou kit aprovado por agência regulatória, por exemplo, aprovado pelo FDA). Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um tumor que é positivo para uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas (por exemplo, quando determinado usando um ensaio ou kit aprovado por agência regulatória). O indivíduo pode ser um indivíduo com um tumor(s) que é positivo para uma

desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas (por exemplo, identificado como positivo usando um ensaio ou kit aprovado por agência regulatória, por exemplo, aprovado pelo FDA). Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. O indivíduo pode ser um indivíduo cujos tumores têm uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade, ou a level dos mesmos (por exemplo, onde o tumor é identificado como tal, usando um kit ou ensaio aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA). Em algumas modalidades, o indivíduo é suspeito de ter um câncer associado a ROS1. Em algumas modalidades, o indivíduo tem um registro clínico indicando que o indivíduo tem um tumor que tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas (e opcionalmente o registro clínico indica que o indivíduo deve ser tratado com qualquer uma das composições fornecidas aqui). Em algumas modalidades, o paciente é um paciente pediátrico.

[00346] O termo "paciente pediátrico" quando usado aqui se refere a um paciente com menos de 21 anos de idade, no momento do diagnóstico ou tratamento. O termo "pediátrico" pode ser ainda dividido em várias subpopulações incluindo: neonatos (do nascimento até o primeiro mês de vida), bebês (1 mês até dois anos de idade), crianças (dois anos de idade até 12 anos de idade), e adolescentes (12 anos de idade a 21 anos de idade (até, porém não incluindo, o vigésimo segundo aniversário)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21a. Ed. New York: McGraw-Hill, 2002, e Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Em algumas modalidades, um paciente pediátrico é do nascimento até os primeiros 28 dias de vida, de

29 dias de idade a menos de dois anos de idade, de dois anos de idade a menos de 12 anos de idade, ou 12 anos de idade a 21 anos de idade (até, porém não incluindo, o vigésimo segundo aniversário). Em algumas modalidades, a paciente pediátrico é do nascimento até os primeiros 28 dias de vida, de 29 dias de idade a menos de 1 ano de idade, de um mês de idade a menos de quatro meses de idade, de três meses de idade a menos de sete meses de idade, de seis meses de idade a menos de 1 ano de idade, de 1 ano de idade a menos de 2 anos de idade, de 2 anos de idade a menos de 3 anos de idade, de 2 anos de idade a menos de 7 anos de idade, de 3 anos de idade a menos de 5 anos de idade, de 5 anos de idade a menos de 10 anos de idade, de 6 anos de idade a menos de 13 anos de idade, de 10 anos de idade a menos de 15 anos de idade, ou de 15 anos de idade a menos de 22 anos de idade.

[00347] Em certas modalidades, compostos de Fórmula I são úteis para prevenir doenças e distúrbios como aqui definido (por exemplo, câncer). O termo "prevenir" quando usado aqui significa a prevenção do início, recorrência ou disseminação, ao todo ou em parte, da doença ou condição como descrito aqui, ou um sintoma da mesma.

[00348] O termo "Doença ou distúrbio associado à ROS1" quando usado aqui se refere a doenças ou distúrbios associados com ou tendo uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase (também chamada aqui proteína cinase ROS1), ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer um (por exemplo, um ou mais) dos mesmos (por exemplo, qualquer um dos tipos de desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, um domínio de ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas descritas aqui). Um exemplo não limitante de uma doença ou distúrbio associado à ROS1 inclui câncer.

[00349] O termo "câncer associado à ROS1" quando usado aqui se

refere a cânceres associados com ou tendo uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase (também chamada aqui proteína cinase ROS1), ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas. Exemplos não limitantes de um câncer associado à ROS1 são descritos aqui.

[00350] A frase "desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas" refere-se a uma mutação genética (por exemplo, um gene de translocação de ROS1 que resulta na expressão de uma proteína de fusão, uma deleção em um gene de ROS1 que resulta na expressão de uma proteína de ROS1 que inclui uma deleção de pelo menos um aminoácido quando comparado à proteína de ROS1 tipo selvagem, uma mutação em um gene de ROS1 que resulta na expressão de uma proteína de ROS1 com uma ou mais mutações de ponto, ou uma versão alternativa emendada de um mRNA de ROS1 que resulta em a proteína de ROS1 tendo uma deleção de pelo menos um aminoácido na proteína de ROS1 quando comparado à proteína de ROS1 tipo selvagem) ou uma amplificação de gene de ROS1 que resulta em superexpressão de uma proteína de ROS1 ou uma atividade autócrina que resulta da superexpressão de um gene de ROS1 em uma célula que resulta em uma doença patogênica na atividade de um domínio de cinase de uma proteína de ROS1 (por exemplo, um domínio de cinase constitutivamente ativo de uma proteína de ROS1) em uma célula. Como outro exemplo, uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas, pode ser uma mutação em um gene de ROS1 que codifica uma proteína de ROS1 que é constitutivamente ativa ou tem atividade aumentada quando comparada a uma proteína codificada por um gene de ROS1 que não inclui a mutação. Por exemplo, uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou ex-

pressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas, pode ser o resultado de uma translocação de gene ou cromossoma que resulta na expressão de uma proteína de fusão que contém uma primeira porção de ROS1 que inclui um domínio de cinase funcional, e uma segunda porção de uma proteína parceira que não é ROS1. Em alguns exemplos, desregulação de um gene de ROS1, uma proteína de ROS1, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas pode ser um resultado de uma translocação de gene de um gene de ROS1 com outro gene não ROS1. Exemplos não limitantes de proteínas de fusão são descritos na Tabela 2. Exemplos não limitantes de mutações de ponto de proteína de ROS1 cinase são descritos na Tabela 3 e Tabela 3a. Exemplos adicionais de mutações de proteína de ROS1 cinase (por exemplo, mutações de ponto) são mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Exemplos não limitantes de mutações de resistência ao inibidor de ROS1 são descritos na Tabela 4.

[00351] O termo "tipo selvagem (wildtype)" ou "tipo selvagem (wild-type)" quando se referindo a um ácido nucleico ou proteína de ROS1 descreve um ácido nucleico (por exemplo, um gene de ROS1 ou um mRNA de ROS1 mRNA) ou proteína (por exemplo, uma proteína de ROS1) que é encontrada em um indivíduo que não tem uma doença associada as ROS1, por exemplo, um câncer associado à ROS1 (e opcionalmente também não tem um risco aumentado de desenvolver uma doença associada a ROS1 e/ou não é suspeito de ter uma doença associada a ROS1), ou é encontrado em uma célula ou tecido de um indivíduo que não tem uma doença associada as ROS1, por exemplo, um câncer associado à ROS1 (e opcionalmente também não tem um risco aumentado de desenvolver uma doença associada a ROS1 e/ou não é suspeito de ter uma doença associada a ROS1).

[00352] O termo "agência reguladora" refere-se a uma agência do país para a aprovação do uso médico de agentes farmacêuticos com o

país. Por exemplo, um exemplo não limitante de uma agência reguladora é o *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

[00353] É fornecido aqui um método de tratamento de câncer (por exemplo, um câncer associado a ROS1) em um paciente em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo. Por exemplo, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um paciente em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra de um paciente, e b) administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais proteínas de fusão. Exemplos não limitantes de proteínas de fusão de gene de ROS1 são descritos na Tabela 2. Em algumas modalidades, a proteína de fusão é uma de SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui, uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína de ROS1 cinase. Exemplos não limitantes de mutações de ponto de proteína de ROS1 cinase são descritos na Tabela 3 e Tabela 3a. Em algumas modalidades, as mutações de ponto de proteína de ROS1 cinase, inserções, e/ou deleções são mutações de ponto selecionadas do grupo que consiste em A15G, R118N, G1025R, T1735M, R1948H, e R2072N. Em algumas modali-

dades, um composto de Fórmula I é selecionado dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

[00354] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o câncer (por exemplo, Câncer associado à ROS1) é um câncer hematológico. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o câncer (por exemplo, câncer associado à ROS1) é um tumor sólido. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o câncer (por exemplo, câncer associado à ROS1) é um câncer de pulmão (por exemplo, carcinoma de pulmão de célula pequena ou carcinoma de pulmão de célula não pequena), Câncer de Tireoide Papilar, Câncer de Tireoide Medular, Câncer de Tireoide Diferenciado, Câncer de Tireoide Recorrente, Câncer de Tireoide Diferenciado Refratário, adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de célula de pulmão dos bronquíolos, neoplasia endócrina múltipla tipo 2A ou 2B (MEN2A ou MEN2B, respectivamente), feocromocitoma, hiperplasia paratireoide, câncer de mama, câncer colorretal (por exemplo, câncer colorretal metastático), carcinoma de célula renal papilar, ganglioneuromatose da mucosa gastroentérica, tumor miofibroblástico inflamatório, ou câncer cervical. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o câncer (por exemplo, câncer associado à ROS1) é selecionado do grupo de: leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), câncer em adolescentes, carcinoma adrenocortical, câncer anal, câncer de apêndice, astrocitoma, tumor teratoide/rabdoide atípico, carcinoma de célula basal, câncer do duto biliar, câncer de bexiga, câncer ósseo, glioma do tronco cerebral, tumor cerebral, câncer de mama, tumor brônquico, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, carcinoide primário desconhecido, tumores cardíacos, câncer cervical, cânceres da infância, cordoma, leucemia linfocítica crôni-

ca (CLL), leucemia mielóide crônica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crônicas, câncer de cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, linfoma cutâneo de células T, câncer de ducto biliar, carcinoma dutal *in situ*, tumores embrionários, câncer endometrial, ependimoma, câncer de esôfago, estesioneuroblastoma tumor extracraniano de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, câncer de ducto biliar extra-hepático, câncer de olho, câncer de trompas de falópio, histiocitoma fibroso do osso, câncer da vesícula biliar, câncer gástrico, tumor carcinóide gastrointestinal, tumor estromal gastrintestinal (GIST), tumor de células germinativas, doença trofoblástica gestacional, glioma, tumor de células pilosas, leucemia de células pilosas, câncer de cabeça e pescoço, câncer de coração, câncer hepatocelular, histiocitose, linfoma de Hodgkin, câncer hipofaríngeo, melanoma intra-ocular, tumores de células das ilhotas, tumores neuroendócrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, câncer de rim, histiocitose de célula de Langerhans, câncer de laringe, leucemia, câncer de lábio e cavidade oral, câncer de fígado, câncer de pulmão, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno dos ossos, osteocarcinoma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, câncer de pescoço escamoso metastático, carcinoma do trato mediano, câncer de boca, síndromes de neoplasia endócrina múltipla, mieloma múltiplo, micoses fungoides, fungoides de micoses, síndromes mielodisplásica, neoplasmas mielodisplásicos/mieloproliferativos, leucemia mielogenosa, leucemia mielóide, mieloma múltiplo, neoplasmas mieloproliferativos, câncer de cavidade nasal e seio paranasal, câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma não-Hodgkin, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer oral, câncer da cavidade oral, câncer dos lábios, câncer orofaríngeo, osteossarcoma, câncer de ovariano, câncer pancreático, papilomatose, paraganglioma, câncer de seio paranasal e cavidade nasal, câncer da paratireoide, câncer penil, câncer de faringe, feocro-

mossitoma, câncer de hipófise, neoplasma de células plasmáticas, blastoma pleuropulmonar, câncer da gravidez e mama, linfoma do sistema nervoso central primário, câncer peritoneal primário, câncer de próstata, câncer retal, câncer de células renais, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, câncer de glândula salivar, sarcoma, síndrome de Sezary, câncer de pele, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de intestino delgado, sarcoma de tecido mole, carcinoma de células escamosas, câncer de pescoço escamoso, câncer de estômago, linfoma de células T, câncer de testículo, câncer de garganta, timoma e carcinoma tímico, câncer de tireoide, câncer de célula transicional da pelve renal e ureter, carcinoma primário desconhecido, câncer uretral, câncer uterino, sarcoma uterino, câncer vaginal, câncer vulvar e tumor de Wilms.

[00355] Em algumas modalidades, um câncer hematológico (por exemplo, cânceres hematológicos que são cânceres associados à ROS1) é selecionado do grupo que consiste em leucemias, linfomas (linfoma não-Hodgkin), doença de Hodgkin (também chamada linfoma de Hodgkin), e mieloma, por exemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia mielóide crônica (CML), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), leucemia neutrofílica crônica (CNL), leucemia aguda indiferenciada (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de célula T adulta, AML com mielodisplasia de três linhagens (AML/TMDS), leucemia de linhagem mista (MLL), síndromes mielodisplásicas (MDSs), distúrbios mieloproliferativos (MPD) e mieloma múltiplo (MM). Exemplos adicionais de cânceres hematológicos incluem mielodistúrbios proliferativos (MPD), tais como policitemia vera (PV), trombocitopenia essencial (ET) e mielofibrose primária idiopática (IMF/IPF/PMF). Em algumas modali-

dades, o câncer hematológico (por exemplo, o câncer hematológico que é um câncer associado a RET) é AML ou CMML.

[00356] Em algumas modalidades, o câncer (por exemplo, o câncer associado à ROS1) é um tumor sólido. Exemplos de tumores sólidos (por exemplo, tumores sólidos que são cânceres associados ao ROS1) incluem, por exemplo, câncer de tireoide (por exemplo, carcinoma de tireoide papilar, carcinoma medular da tireoide), câncer de pulmão (por exemplo, adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de célula pequena), câncer pancreático, carcinoma do duto pancreático, câncer de mama, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de próstata, carcinoma de célula renal, tumores de cabeça e pescoço, neuroblastoma, e melanoma. Veja, por exemplo, Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186.

[00357] Em algumas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de pulmão (incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena), câncer colorretal, câncer gástrico, adenocarcinoma (incluindo, por exemplo, adenocarcinoma do intestino delgado), colangiocarcinoma, glioblastoma, câncer ovariano, angiocarcinoma, glioblastoma congênito multiforme, carcinoma de tireoide papilar, tumor miofibroblástico inflamatório, neoplasia espitzóide, linfoma anaplásico de grandes células, linfoma difuso de grandes células B e leucemia linfoblástica aguda de células B.

[00358] Em algumas modalidades, o paciente é um humano.

[00359] Compostos de Fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos dos mesmos são também úteis para tratar um câncer associado a ROS1.

[00360] Por consequência, é também fornecido aqui um método para tratar um paciente diagnosticado com ou identificado como tendo um câncer associado a ROS1, por exemplo, quaisquer dos cânceres exemplares associados a ROS1 descritos aqui, compreendendo admi-

nistrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou a composição farmacêutica do mesmo como definido aqui.

[00361] A desregulação de uma ROS1 cinase, um gene ROS1, ou a expressão ou atividade ou nível de qualquer (por exemplo, um ou mais) dos mesmos pode contribuir para a tumorigênese. Por exemplo, a desregulação de uma ROS1 cinase, um gene ROS1, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos pode ser uma translocação, superexpressão, ativação, amplificação ou mutação de uma ROS1 cinase, um gene ROS1 ou um domínio ROS1 cinase. Uma translocação pode incluir uma translocação envolvendo o domínio ROS1 cinase, uma mutação pode incluir uma mutação envolvendo o sítio de ligação ao ligante ROS1 e uma amplificação pode ser de um gene ROS1.

[00362] Em algumas modalidades, uma desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui superexpressão de ROS1 cinase de tipo selvagem (por exemplo, levando à ativação autócrina). Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui superexpressão, ativação, amplificação ou mutação em um segmento cromossômico que compreende o gene ROS1 ou uma porção do mesmo, incluindo, por exemplo, a porção do domínio cinase, ou uma porção capaz de exibir a atividade cinase.

[00363] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma proteína de ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui uma ou mais translocações de cromossomo ou inversões resultando em uma fusão de gene ROS1. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma

proteína de ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, é um resultado de translocações genéticas em que a proteína expressa é uma proteína de fusão contendo resíduos de uma proteína parceira não ROS1, e inclui um mínimo de um domínio de ROS1 cinase funcional.

[00364] Exemplos não limitantes de proteínas de fusão de ROS1 são mostrados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Proteínas de Fusão de ROS1 Exemplares

CD74	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
SLC34A2 incluindo SLC34A2-ROS(S) ²⁸ , SLC34A2-ROS(L) ²⁸ , e SLC34A2-ROS(VS) ²⁸ , SLC34A2-ROS (com um ponto de interrupção em chr6:117653720, chr4:25678781) ²⁴	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹ , Câncer Colorretal ¹⁴ , Câncer gástrico ¹⁵ , Adenocarcinoma de pulmão ²⁴
TPM3	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
SDC4	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹ , Adenocarcinoma ¹⁰
EZR	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
LRIG3	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
KDEL2	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
CCDC6	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
FIG (GOPC, PIST) incluindo FIG-ROS1(L) ²⁹ , FIG-ROS1(S) ²⁹ , e FIG-ROS1(VL) ²⁹ , FIG-ROS1(XL) ³⁰	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ² , Colangiocarcinoma ⁵ , Glioblastoma ⁸ , Câncer ovariano ¹⁶ , Adenocarcinomas do intestino delgado (SBAs) ²² , Melanoma acral lentiginoso (ALM) ²⁵
TPD52L1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ³
CEP85L	Angiosarcoma ⁴ Gliomas Pediátricos ³¹
ZCCHC8	Glioblastoma multiforme congênito ⁶
CCDC30	Carcinoma de Tireoide Papilar ⁷
TFG	Tumor miofibroblástico inflamatório ⁹ , Sarcomas ²⁶
TMEM106B	Adenocarcinoma ¹¹
YWHAE	Tumor miofibroblástico inflamatório ¹²
MSN	Câncer de pulmão ¹³
PWWP2A	Neoplasia espitzóide ¹⁷
FYN	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹⁸
MKX	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹⁸
PPFIBP1	Neoplasia espitzóide ¹⁹
ERCI	Neoplasia espitzóide ¹⁹
MYO5A	Neoplasia espitzóide ¹⁹

CLIP1	Neoplasia espitzóide ¹⁹
HLA-A	Neoplasia espitzóide ¹⁹
KIAA1598 (SHTN1)	Neoplasia espitzóide ¹⁹
ZCCHC8	Neoplasia espitzóide ¹⁹
CLTC	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²⁰
LIMA1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²⁰
NFkB2	Linfoma anaplásico de células grandes ²¹
NCOR2	Linfoma anaplásico de células grandes ²¹
KLC1	Glioma pediátrico de baixo grau ²⁴
TBL1XR1	Leucemia mielomonocítica juvenil (JMML) ²⁷

¹ Davies and Dobeles, *Clin. Cancer Res*, 19(15):4040-5, 2013.

² Rimkunas *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 18:4449–58, 2012.

³ Zhu *et al.*, *Lung Cancer*, 97:48-50, doi: 10.1016/j.lungcan.2016.04.013, 2012.

⁴ Giacomini *et al.*, *PLoS Gene.t*, 9(4):e1003464, 2013.

⁵ Saborowski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110(48):19513–19518, 2013.

⁶ Cocce *et al.*, *Genes Chromosomes Cancer*, 55(9):677-87, 2016.

⁷ Ritterhouse *et al.*, *Thyroid*, 26(6):794-7, 2016.

⁸ Das *et al.*, *Cancer Growth Metastasis*, 8:51-60, doi: 10.4137/CGM.S32801, 2015.

⁹ Yamamoto *et al.*, *Histopathology*, 69(1):72-83, 2016.

¹⁰ Fu *et al.*, *PLoS One*, 10(4):e0124354, 2015.

¹¹ Ou *et al.*, *Lung cancer*, 88(3):352-4, 2015.

¹² Hornick *et al.*, *Mod. Pathol.*, 28(5):732-9, 2015.

¹³ Zheng *et al.*, *Nat Med.*, (12):1479-84, 2014.

¹⁴ Aisner *et al.*, *Mol. Cancer Res.*, 12(1):111-8, 2014.

¹⁵ Lee *et al.*, *Cancer*, 119(9):1627–1635, 2013.

¹⁶ Birch *et al.*, *PLoS One*, 6(12):e28250, 2011.

¹⁷ Weisner *et al.*, *Nature Comm.*, 5:3116, doi:10.1038/ncomms4116, 2014.

¹⁸ Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No.

2016/0032396A1.

¹⁹ Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2014/130975A1.

²⁰ Publicação de pedido de patente Australiana No. AU 2015/101722A4

²¹ Crescenzo *et al.*, *Cancer Cell.*, 27(4):516-32, 2015.

²² Schrock *et al.*, *Annals of Oncology*. Vol. 27, Suppl_6, 613O, 2016.

²⁴ Nakano *et al.* *Pediatr Blood Cancer*. Vol. 64, S54-S55 Suppe. 4. O13-1-7, 2017.

²⁵ Coutts *et al.* *Pigment Cell Melanoma Res.* Vol. 30, No. 5, pp. e61, 2017.

²⁶ Ikeda *et al.* *Annals of Oncology*. Vol. 28 (suppl_10): x1-x6. 10.1093/annonc/mdx652, 2017.

²⁷ Murakami *et al.* *Blood*, blood-2017-07-798157, DOI: 10.1182/blood-2017-07-798157, 2018.

²⁸ Publicação de pedido de patente EP No. EP3266795A1

²⁹ Publicação de patente dos Estados Unidos No. US9782400B2

³⁰ Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2010/093928

³¹ Johnson *et al.*, *Oncologist*. 22(12):1478-1490, doi:10.1634/theoncologist.2017-0242, 2017.

[00365] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui uma ou mais deleções, inserções, ou mutação(ões) pontual(é) em uma ROS1 cinase. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui uma deleção de um ou mais resíduos de uma ROS1 cinase, resultando em atividade constitutiva do domínio de ROS1 cinase.

[00366] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui pelo menos uma mutação de ponto em um

gene ROS1 que resulta na produção de uma ROS1 cinase que tem uma ou mais substituições, inserções, ou deleções de aminoácido quando comparado à ROS1 cinase de tipo selvagem (veja, por exemplo, as mutações de ponto listadas na Tabela 3).

Tabela 3. Mutações de ponto de ROS1 Exemplares

Mutação de ROS1	Câncer associado a ROS1
Posição de aminoácido 15 (por exemplo, A15G)	Linfoma difuso de grandes células B ¹
Posição de aminoácido 118 (por exemplo, R118N)	Leucemia linfoblástica aguda de células B ²
Posição de aminoácido 122 (por exemplo, A122T)	Tumores Estromais Gastrointestinais (GISTs) ³
Posição de aminoácido 245 (por exemplo, R245I)	Carcinoma endometriode do corpo uterino ⁴
Posição de aminoácido 1025 (por exemplo, G1025R)	Leucemia linfoblástica aguda de células B ²
Posição de aminoácido 1186 (por exemplo, S1186F)	Câncer de pulmão de células não pequenas ⁵
Posição de aminoácido 1539 (por exemplo, P1539S)	Melanoma cutâneo da pele ⁷
Posição de aminoácido 1735 (por exemplo, T1735M)	Leucemia linfoblástica aguda de células B ²
Posição de aminoácido 1948 (por exemplo, R1948H)	Linfoma difuso de grandes células B ¹
Posição de aminoácido 2033 (por exemplo, D2033Y)	Adenocarcinoma colorretal ⁶
Posição de aminoácido 2072 (por exemplo, R2072N)	Leucemia linfoblástica aguda de células B ²
Posição de aminoácido 2126 (por exemplo, R2126W, R2126Q, R2126L)	Melanoma da Mama ⁶
Posição de aminoácido 2308 (por exemplo, E2308, E2308Q)	Carcinoma de célula clara renal, Melanoma cutâneo da pele, Carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço ⁷

¹ Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2016/0032404A1.

² de Smith *et al.*, *Oncotarget.*, doi: 10.18632/oncotarget.12238, 2016.

³ Qiu *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 35:15_suppl, e22507-e22507, 2017.

⁴ Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2016/187508A2

⁵ Gainor *et al.*, *JCO Precis Oncol.* 10.1200/PO.17.00063, 2017.

⁶ The cancer Genome Atlas: <http://cancergenome.nih.gov/>

⁷ Wang, University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong SAR (Thesis). Retrieved from http://dx.doi.org/10.5353/th_b5659723.

[00367] Mutações adicionais de ROS1 exemplares são fornecidas na Tabela 3a.

Tabela 3a. Mutações de ROS1 Exemplares

Posição de aminoácido 1186 (por exemplo, S1186F ¹¹)
Posição de aminoácido 1935 (por exemplo, E1935G ¹⁰)
Posição de aminoácido 1945 (por exemplo, L1945Q ⁷)
Posição de aminoácido 1946 (por exemplo, T1946S ⁷)
Posição de aminoácido 1947 (por exemplo, L1947R ^{6, 10} , L1947M ⁷)
Posição de aminoácido 1948 (por exemplo, R1948S ⁷)
Posição de aminoácido 1951 (por exemplo, L1951R ⁵ , L1951V ⁷)
Posição de aminoácido 1958 (por exemplo, E1958V ⁷)
Posição de aminoácido 1959 (por exemplo, V1959E ⁷)
Posição de aminoácido 1961 (por exemplo, E1961K ⁷)
Posição de aminoácido 1962 (por exemplo, G1962E ⁷)
Posição de aminoácido 1971 (por exemplo, G1971E ^{6, 10})
Posição de aminoácido 1974 (por exemplo, E1974K ⁹)
Posição de aminoácido 1981 (por exemplo, T1981M ⁷)
Posição de aminoácido 1982 (por exemplo, L1982F ^{5, 10} , L1982R ⁶)
Posição de aminoácido 1986 (por exemplo, S1986Y ¹ , S1986F ¹)
Posição de aminoácido 1990 (por exemplo, E1990G ⁵ , E1990L ⁷)
Posição de aminoácido 1993 (por exemplo, E1993K ⁷)
Posição de aminoácido 1994 (por exemplo, F1994L ⁵)
Posição de aminoácido 2000 (por exemplo, L2000V ⁷)
Posição de aminoácido 2002 (por exemplo, S2002N ⁷)
Posição de aminoácido 2004 (por exemplo, F2004L ⁷ , F2004I ⁹ , F2004V ⁹ , F2004C ⁹)
Posição de aminoácido 2008 (por exemplo, N2008H ⁷)
Posição de aminoácido 2009 (por exemplo, I2009L ⁷)
Posição de aminoácido 2010 (por exemplo, L2010M ⁷)
Posição de aminoácido 2011 (por exemplo, K2011N ⁷)
Posição de aminoácido 2016 (por exemplo, C2016G ⁷)

Posição de aminoácido 2019 (por exemplo, N2019D ⁷ , N2019Y ⁷)
Posição de aminoácido 2020 (por exemplo, E2020k ⁹)
Posição de aminoácido 2022 (por exemplo, Q2022H ⁷)
Posição de aminoácido 2026 (por exemplo, L2026M ³)
Posição de aminoácido 2028 (por exemplo, L2028M ⁷)
Posição de aminoácido 2029 (por exemplo, M2029K ⁷)
Posição de aminoácido 2030 (por exemplo, E2030K ⁷)
Posição de aminoácido 2032 (por exemplo, G2032R ²)
Posição de aminoácido 2033 (por exemplo, D2033G ⁷ , D2033N ⁸)
Posição de aminoácido 2035 (por exemplo, L2035I ⁷)
Posição de aminoácido 2036 (por exemplo, T2036I ⁷ , T2036N ⁷)
Posição de aminoácido 2039 (por exemplo, R2039G ⁷ , R2039H ⁷ , R2039M ⁷ , R2039N ⁷ , R2039S ⁷)
Posição de aminoácido 2040 (por exemplo, K2040E ⁷ , K2040Q ⁷)
Posição de aminoácido 2052 (por exemplo, T2052S ⁷)
Posição de aminoácido 2059 (por exemplo, L2059P ⁷)
Posição de aminoácido 2060 (por exemplo, C2060G ^{6, 10})
Posição de aminoácido 2075 (por exemplo, F2075C ⁹ , F2075I ⁹ , F2075V ⁹)
Posição de aminoácido 2077 (por exemplo, H2077P ⁷)
Posição de aminoácido 2078 (por exemplo, R2078W ⁷)
Posição de aminoácido 2087 (por exemplo, V2087I ⁷)
Posição de aminoácido 2091 (por exemplo, D2091N ⁷)
Posição de aminoácido 2092 (por exemplo, Y2092N ⁷)
Posição de aminoácido 2094 (por exemplo, S2094N ⁷)
Posição de aminoácido 2098 (por exemplo, V2098I ^{6, 10})
Posição de aminoácido 2099 (por exemplo, K2099N ⁷)
Posição de aminoácido 2100 (por exemplo, I2100V ⁷)
Posição de aminoácido 2101 (por exemplo, G2101A ⁷)
Posição de aminoácido 2106 (por exemplo, A2106P ⁷)
Posição de aminoácido 2107 (por exemplo, R2107T ⁷)
Posição de aminoácido 2112 (por exemplo, N2112K ⁹)
Posição de aminoácido 2113 (por exemplo, D2113N ⁹ , D2113G ⁹)
Posição de aminoácido 2116 (por exemplo, R2116T ⁷ , R2116K ⁹)
Posição de aminoácido 2125 (por exemplo, V2125G ⁷ , V2125L ⁷)
Posição de aminoácido 2127 (por exemplo, W2127G ⁷ , W2127 ⁹)
Posição de aminoácido 2128 (por exemplo, M2128T ⁹)
Posição de aminoácido 2131 (por exemplo, E2131D ⁷ , E2131K ⁷)
Posição de aminoácido 2134 (por exemplo, M2134I ⁷)

Posição de aminoácido 2139 (por exemplo, T2139I ⁷ , T2139S ⁷)
Posição de aminoácido 2141 (por exemplo, Q2141H ⁷)
Posição de aminoácido 2142 (por exemplo, S2142Y ⁷)
Posição de aminoácido 2148 (por exemplo, G2148E ⁷)
Posição de aminoácido 2151 (por exemplo, I2151N ⁷)
Posição de aminoácido 2154 (por exemplo, I2154M ⁷)
Posição de aminoácido 2155 (por exemplo, L2155S ⁴)
Posição de aminoácido 2160 (por exemplo, Q2160H ⁷)
Posição de aminoácido 2165 (por exemplo, H2165D ⁷)
Posição de aminoácido 2181 (por exemplo, E2181D ⁷)
Posição de aminoácido 2184 (por exemplo, R2184T ⁷)
Posição de aminoácido 2201 (por exemplo, E2201D ⁷)
Posição de aminoácido 2205 (por exemplo, R2205I ⁷)
Posição de aminoácido 2207 (por exemplo, T2207I ⁷)
Posição de aminoácido 2209 (por exemplo, H2209P ⁷)
Posição de aminoácido 2212 (por exemplo, Q2212H ⁷ , Q2212P ⁷)
Posição de aminoácido 2223 (por exemplo, L2223 ⁹)
Posição de aminoácido 2224 (por exemplo, N2224K ⁹)

1 Facchinetti *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0917, 2016.

2 Awad *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 368(25):2395-401, 2013.

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

4 Song *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 21(10):2379-87, 2015.

5 Katayama *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 21(1):166-74, 2015.

6 Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2014/134096A1.

7 Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2014/152777A2.

8 Drilon *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 22(10):2351-8, 2016.

9 Davare *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 112(39):E5381-90, 2015.

10 Davare *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110(48):19519-24, 2013.

11 Gainor *et al.*, *JCO Precis Oncol.* 10.1200/PO.17.00063, 2017.

[00368] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui uma variação de união em um mRNA de

ROS1 que resulta em uma proteína expressa que é uma variante alternativamente unida de ROS1 tendo pelo menos um resíduo deletado (quando comparado à ROS1 cinase tipo selvagem) resultando em uma atividade constitutiva de um domínio ROS1 cinase. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui uma variação de união em um mRNA de ROS1 que resulta em uma proteína expressa que é uma variante alternativamente unida de ROS1 tendo pelo menos um resíduo adicionado (quando comparado à ROS1 cinase de tipo selvagem) resultando em uma atividade constitutiva de um domínio ROS1 cinase.

[00369] Um "inibidor de ROS1 cinase" como definido aqui inclui qualquer composto exibindo atividade de inibição de ROS1. Em algumas modalidades, um inibidor de ROS1 cinase é seletivo para uma ROS1 cinase mutante e/ou tipo selvagem. Em algumas modalidades, inibidores de ROS1 cinase podem exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma ROS1 cinase menor do que cerca de 1000 nM, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 200 nM, menor do que cerca de 100 nM, menor do que cerca de 50 nM, menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, ou menor do que cerca de 1 nM como medido em um ensaio como descrito aqui. Em algumas modalidades, inibidores de ROS1 cinase podem exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma ROS1 cinase menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 5 nM, ou menor do que cerca de 1 nM como medido em um ensaio como aqui fornecido. Em algumas modalidades, o inibidor de ROS1 cinase é um composto de Fórmula I.

[00370] Quando usado aqui, um "primeiro inibidor de ROS1 cinase" ou "primeiro inibidor de ROS1" é um inibidor de ROS1 cinase como definido aqui, porém que não inclui um composto de Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como definido aqui. Quando usado aqui, um "segundo inibidor de ROS1 cinase" ou um "segundo inibidor de ROS1" é um inibidor de ROS1 cinase como definido aqui. Em algumas modalidades, um segundo inibidor de ROS1 não inclui um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como definido aqui. Quando mais do que um inibidor de ROS1 estiver presente em um método fornecido aqui (por exemplo, tanto um primeiro quanto um segundo inibidor de ROS1 estão presentes em um método fornecido aqui), os dois inibidores de ROS1 são diferentes (por exemplo, o primeiro e segundo inibidor de ROS1 cinase são diferentes). Como fornecido aqui, diferentes inibidores de ROS1 são estruturalmente distintos um do outro.

[00371] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui pelo menos uma mutação de ponto em um gene ROS1 que resulta na produção de uma ROS1 cinase que tem uma ou mais substituições de aminoácido ou inserções ou deleções quando comparada à ROS1 cinase tipo selvagem. Em alguns casos, a ROS1 cinase resultante é mais resistente à inibição de sua atividade de fosfotransferase por um ou mais primeiro(s) inibidor(es) de ROS1 cinase, quando comparada a uma ROS1 cinase de tipo selvagem ou uma ROS1 cinase não incluindo a mesma mutação. Tais mutações, opcionalmente, não diminuem a sensibilidade de uma célula cancerígena ou tumor tendo a ROS1 cinase para tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo (por exemplo, quando comparada a uma célula cancerígena ou um tumor que não inclui a particular mutação de resistência ao inibidor de ROS1). Em tais modalidades, uma mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode resultar em uma ROS1 cinase que tem um ou

mais de um V_{\max} aumentado, um K_m diminuído para ATP, e um K_D aumentado para um primeiro inibidor de ROS1 cinase, quando na presença de um primeiro inibidor de ROS1 cinase, quando comparado a uma ROS1 cinase de tipo selvagem ou uma ROS1 cinase não tendo a mesma mutação na presença do mesmo primeiro inibidor de ROS1 cinase.

[00372] Em outras modalidades, a desregulação de um gene ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui pelo menos uma mutação de ponto em um gene ROS1 que resulta na produção de uma ROS1 cinase que tem uma ou mais substituições de aminoácido quando comparada a ROS1 cinase de tipo selvagem, e que tem resistência aumentada a um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, quando comparada a uma ROS1 cinase de tipo selvagem ou uma ROS1 cinase não incluindo a mesma mutação. Em tais modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode resultar em uma ROS1 cinase que tem um ou mais de um V_{\max} aumentado, um K_m diminuído, e um K_D diminuído na presença de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, quando comparada a uma ROS1 cinase de tipo selvagem ou uma ROS1 cinase não tendo a mesma mutação na presença do mesmo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

[00373] Os exemplos de mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem, por exemplo, incluir mutações de ponto, inserções ou deleções em ou próximo ao sítio de ligação de ATP na estrutura terciária de ROS1 cinase, incluindo, porém, não limitado a, resíduo do *gate-keeper*, resíduos de alça P, resíduos em, ou próximo do *motif* de DFG, e resíduos de aminoácidos frente a solvente de fenda ATP. Exemplos adicionais desses tipos de mutações incluem alterações em resíduos

que podem afetar a atividade enzimática e/ou a ligação de fármaco, incluindo, porém, não limitados a, resíduos no alça de ativação, resíduos próximos ou interagindo com a alça de ativação, resíduos contribuindo para as conformações enzimáticas ativas ou inativas, alterações incluindo mutações, deleções e inserções no alça que segue a hélice C e na hélice C. Resíduos específicos ou regiões de resíduos que podem ser alterados (por exemplo, mutações de resistência ao inibidor de ROS1) incluem, porém não estão limitados àqueles listados na Tabela 4 com base na sequência de proteína ROS1 de tipo selvagem humana (por exemplo, SEQ ID NO: 1). Alterações nesses resíduos podem incluir alterações únicas ou múltiplas de aminoácidos, inserções dentro ou ao lado das sequências, e deleções dentro ou ao lado das sequências.

[00374] Em algumas modalidades, os compostos de fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis e solvatos são úteis em tratar pacientes que desenvolvem cânceres com mutações de resistência ao inibidor de ROS1 (por exemplo, que resultam em uma resistência aumentada a um primeiro inibidor de ROS1, por exemplo, uma substituição na posição de aminoácido 2032 (por exemplo, G2032R), posição de aminoácido 2026 (por exemplo, L2026M), posição de aminoácido 2033 (por exemplo, D2033N), e/ou uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4) dosando em combinação ou como uma terapia de acompanhamento para tratamentos de fármaco existentes (por exemplo, inibidores de ALK cinase, inibidores de TRK cinase, outros inibidores de ROS1 cinase, por exemplo, primeiro e/ou segundo inibidores de ROS1 cinase). Inibidores de ALK cinase exemplares são descritos aqui. Inibidores de TRK cinase exemplares são descritos aqui. Primeiro e segundo inibidores de ROS1 cinase exemplares são descritos aqui. Em algumas modalidades, um primeiro ou segundo inibidor de ROS1 cinase pode ser seleci-

onado do grupo consistindo em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestininibe.

[00375] Em algumas modalidades, Compostos de Fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos dos mesmos são úteis para o tratamento de um câncer que foi identificado como tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 (que resultam em uma resistência aumentada a um primeiro ou segundo inibidor de ROS1, por exemplo, uma substituição na posição de aminoácido 2032 (por exemplo, G2032R), posição de aminoácido 2026 (por exemplo, L2026M), posição de aminoácido 2033 (por exemplo, D2033N)). Exemplos não limitantes de mutações de resistência ao inibidor de ROS1 são listados na Tabela 4.

Tabela 4. Mutações de Resistência a ROS1 Exemplares

Posição de aminoácido 1186 (por exemplo, S1186F ¹¹)
Posição de aminoácido 1935 (por exemplo, E1935G ¹⁰)
Posição de aminoácido 1945 (por exemplo, L1945Q ⁷)
Posição de aminoácido 1946 (por exemplo, T1946S ⁷)
Posição de aminoácido 1947 (por exemplo, L1947R ^{6, 10} , L1947M ⁷)
Posição de aminoácido 1948 (por exemplo, R1948S ⁷)
Posição de aminoácido 1951 (por exemplo, L1951R ⁵ , L1951V ⁷)
Posição de aminoácido 1958 (por exemplo, E1958V ⁷)
Posição de aminoácido 1959 (por exemplo, V1959E ⁷)
Posição de aminoácido 1961 (por exemplo, E1961K ⁷)
Posição de aminoácido 1962 (por exemplo, G1962E ⁷)
Posição de aminoácido 1971 (por exemplo, G1971E ^{6, 10})
Posição de aminoácido 1974 (por exemplo, E1974K ⁹)
Posição de aminoácido 1981 (por exemplo, T1981M ⁷)
Posição de aminoácido 1982 (por exemplo, L1982F ^{5, 10} , L1982R ⁶)
Posição de aminoácido 1986 (por exemplo, S1986Y ¹ , S1986F ¹)
Posição de aminoácido 1990 (por exemplo, E1990G ⁵ , E1990L ⁷)
Posição de aminoácido 1993 (por exemplo, E1993K ⁷)
Posição de aminoácido 1994 (por exemplo, F1994L ⁵)
Posição de aminoácido 2000 (por exemplo, L2000V ⁷)
Posição de aminoácido 2002 (por exemplo, S2002N ⁷)
Posição de aminoácido 2004 (por exemplo, F2004L ⁷ , F2004I ⁹ ,

F2004V ⁹ , F2004C ⁹)
Posição de aminoácido 2008 (por exemplo, N2008H ⁷)
Posição de aminoácido 2009 (por exemplo, I2009L ⁷)
Posição de aminoácido 2010 (por exemplo, L2010M ⁷)
Posição de aminoácido 2011 (por exemplo, K2011N ⁷)
Posição de aminoácido 2016 (por exemplo, C2016G ⁷)
Posição de aminoácido 2019 (por exemplo, N2019D ⁷ , N2019Y ⁷)
Posição de aminoácido 2020 (por exemplo, E2020k ⁹)
Posição de aminoácido 2022 (por exemplo, Q2022H ⁷)
Posição de aminoácido 2026 (por exemplo, L2026M ³)
Posição de aminoácido 2028 (por exemplo, L2028M ⁷)
Posição de aminoácido 2029 (por exemplo, M2029K ⁷)
Posição de aminoácido 2030 (por exemplo, E2030K ⁷)
Posição de aminoácido 2032 (por exemplo, G2032R ²)
Posição de aminoácido 2033 (por exemplo, D2033G ⁷ , D2033N ⁸)
Posição de aminoácido 2035 (por exemplo, L2035I ⁷)
Posição de aminoácido 2036 (por exemplo, T2036I ⁷ , T2036N ⁷)
Posição de aminoácido 2039 (por exemplo, R2039G ⁷ , R2039H ⁷ , R2039M ⁷ , R2039N ⁷ , R2039S ⁷)
Posição de aminoácido 2040 (por exemplo, K2040E ⁷ , K2040Q ⁷)
Posição de aminoácido 2052 (por exemplo, T2052S ⁷)
Posição de aminoácido 2059 (por exemplo, L2059P ⁷)
Posição de aminoácido 2060 (por exemplo, C2060G ^{6, 10})
Posição de aminoácido 2075 (por exemplo, F2075C ⁹ , F2075I ⁹ , F2075V ⁹)
Posição de aminoácido 2077 (por exemplo, H2077P ⁷)
Posição de aminoácido 2078 (por exemplo, R2078W ⁷)
Posição de aminoácido 2087 (por exemplo, V2087I ⁷)
Posição de aminoácido 2091 (por exemplo, D2091N ⁷)
Posição de aminoácido 2092 (por exemplo, Y2092N ⁷)
Posição de aminoácido 2094 (por exemplo, S2094N ⁷)
Posição de aminoácido 2098 (por exemplo, V2098I ^{6, 10})
Posição de aminoácido 2099 (por exemplo, K2099N ⁷)
Posição de aminoácido 2100 (por exemplo, I2100V ⁷)
Posição de aminoácido 2101 (por exemplo, G2101A ⁷)
Posição de aminoácido 2106 (por exemplo, A2106P ⁷)
Posição de aminoácido 2107 (por exemplo, R2107T ⁷)
Posição de aminoácido 2112 (por exemplo, N2112K ⁹)

Posição de aminoácido 2113 (por exemplo, D2113N ⁹ D2113G ⁹)
Posição de aminoácido 2116 (por exemplo, R2116T ⁷ , R2116K ⁹)
Posição de aminoácido 2125 (por exemplo, V2125G ⁷ , V2125L ⁷)
Posição de aminoácido 2127 (por exemplo, W2127G ⁷ , W2127 ⁹)
Posição de aminoácido 2128 (por exemplo, M2128T ⁹)
Posição de aminoácido 2131 (por exemplo, E2131D ⁷ , E2131K ⁷)
Posição de aminoácido 2134 (por exemplo, M2134I ⁷)
Posição de aminoácido 2139 (por exemplo, T2139I ⁷ , T2139S ⁷)
Posição de aminoácido 2141 (por exemplo, Q2141H ⁷)
Posição de aminoácido 2142 (por exemplo, S2142Y ⁷)
Posição de aminoácido 2148 (por exemplo, G2148E ⁷)
Posição de aminoácido 2151 (por exemplo, I2151N ⁷)
Posição de aminoácido 2154 (por exemplo, I2154M ⁷)
Posição de aminoácido 2155 (por exemplo, L2155S ⁴)
Posição de aminoácido 2160 (por exemplo, Q2160H ⁷)
Posição de aminoácido 2165 (por exemplo, H2165D ⁷)
Posição de aminoácido 2181 (por exemplo, E2181D ⁷)
Posição de aminoácido 2184 (por exemplo, R2184T ⁷)
Posição de aminoácido 2201 (por exemplo, E2201D ⁷)
Posição de aminoácido 2205 (por exemplo, R2205I ⁷)
Posição de aminoácido 2207 (por exemplo, T2207I ⁷)
Posição de aminoácido 2209 (por exemplo, H2209P ⁷)
Posição de aminoácido 2212 (por exemplo, Q2212H ⁷ , Q2212P ⁷)
Posição de aminoácido 2223 (por exemplo, L2223 ⁹)
Posição de aminoácido 2224 (por exemplo, N2224K ⁹)

¹ Facchinetti *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0917, 2016.

² Awad *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 368(25):2395-401, 2013.

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

⁴ Song *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 21(10):2379-87, 2015.

⁵ Katayama *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 21(1):166-74, 2015.

⁶ Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2014/134096A1.

⁷ Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2014/152777A2.

⁸ Drilon *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 22(10):2351-8, 2016.

⁹ Davare *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 112(39):E5381-90, 2015.

¹⁰ Davare *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110(48):19519-24, 2013.

¹¹ Gainor *et al.*, *JCO Precis Oncol.* 10.1200/PO.17.00063, 2017.

[00376] O proto-oncogene ROS1 é expresso em uma variedade de tipos de tumor, e pertence à subfamília *Sevenless* dos genes receptores de insulina tirosina cinase. A proteína codificada por esse gene é uma proteína de membrana integral tipo I com atividade tirosina cinase. ROS1 compartilha semelhança estrutural com a proteína do linfoma anaplásico cinase (ALK). Os rearranjos genéticos envolvendo ROS1 foram identificados em uma variedade de cânceres. O inibidor de tirosina cinase de molécula pequena, crizotinibe, foi aprovado para o tratamento de pacientes com NSCLC metastático, cujos tumores são positivos para ROS1 ou ALK. Embora os estudos clínicos e pré-clínicos de fusões de genes ROS1 tenham sido realizados em câncer de pulmão, fusões de ROS1 foram detectadas em várias outras histologias de tumores, incluindo carcinoma ovariano, sarcoma, colangiocarcinomas e outros.

[00377] ALK é um receptor tirosina cinase que pertence à superfamília dos receptores do fator de crescimento da insulina. Acredita-se que ALK desempenhe um papel no desenvolvimento do sistema nervoso. Uma variedade de fusões de genes ALK foi descrita, como EML4, KIF5B, KLC1 e gene fundido a TRK (TFG). Tais produtos de fusão resultam em ativação de cinase e oncogênese. O câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), portador do rearranjo do gene do linfoma anaplásico cinase (ALK), é sensível ao inibidor de tirosina cinase de molécula pequena crizotinibe, que é um inibidor de ALK e ROS1.

[00378] Em algumas modalidades, o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(é) inclui(em) qualquer uma das terapias acima listadas ou agentes terapêuticos que são padrões de cuidado em cânceres em que o câncer tem uma desregulação de um gene ROS1, uma proteína ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer dos mesmos.

Em algumas modalidades, o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(é) inclui(em) qualquer uma das terapias acima listadas ou agentes terapêuticos que são padrões de cuidado em cânceres em que o câncer tem uma desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer dos mesmos (por exemplo, um câncer associado a ALK). Em algumas modalidades, o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(é) inclui(em) qualquer uma das terapias acima listadas ou agentes terapêuticos que são padrões de cuidado em cânceres em que o câncer tem uma desregulação de um gene de TRK, uma proteína TRK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer dos mesmos (por exemplo, um câncer associado à TRK).

[00379] O termo "câncer associado a ALK" quando usado aqui se refere a cânceres associados com ou tendo uma desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer dos mesmos. Cânceres associados a ALK exemplares são fornecidos aqui.

[00380] A frase "desregulação de um gene ALK, uma ALK cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos" refere-se a uma mutação genética (por exemplo, uma translocação de gene ALK que resulta na expressão de uma proteína de fusão, uma deleção em um gene ALK que resulta na expressão de uma proteína ALK que inclui uma deleção de pelo menos um aminoácido quando comparada à proteína ALK de tipo selvagem, uma mutação em um gene ALK que resulta na expressão de uma proteína ALK com uma ou mais mutações de ponto, ou uma versão alternativa emendada de um mRNA de ALK que resulta em uma proteína ALK tendo uma deleção de pelo menos um aminoácido na proteína ALK quando comparada à proteína ALK de tipo selvagem) ou uma amplificação de gene ALK que resulta em superexpressão de uma proteína ALK ou uma atividade autócrina que resulta da superexpressão de um gene ALK em uma célula

que resulta em uma doença patogênica na atividade de um domínio de cinase de uma proteína ALK (por exemplo, um domínio de cinase constitutivamente ativo de uma proteína ALK) em uma célula. Como outro exemplo, uma desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer dos mesmos, pode ser uma mutação em um gene ALK que codifica uma proteína ALK que é constitutivamente ativa ou tem atividade aumentada quando comparada a uma proteína codificada por um gene ALK que não inclui a mutação. Por exemplo, uma desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer dos mesmos, pode ser o resultado de uma translocação de gene ou cromossomo que resulta na expressão de uma proteína de fusão que contém uma primeira porção de ALK que inclui um domínio de cinase funcional, e uma segunda porção de uma proteína parceira que não é ALK. Em alguns exemplos, desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos pode ser um resultado de uma translocação de gene de um gene ALK com outro gene não ALK. Exemplos não limitantes de proteínas de fusão são descritos na Tabela 5. Exemplos adicionais de mutações de proteína ALK cinase (por exemplo, mutações de ponto) são mutações de resistência ao inibidor de ALK.

[00381] O termo "tipo selvagem (wildtype)" ou "tipo selvagem (wild-type)" quando se referindo a uma proteína ou ácido nucleico de ALK descreve um ácido nucleico (por exemplo, um gene ALK ou um mRNA de ALK) ou proteína (por exemplo, uma proteína ALK) que é encontrado em um indivíduo que não tem uma doença associada a ALK, por exemplo, um câncer associado a ALK (e opcionalmente também não tem um risco aumentado de desenvolver uma doença associada a ALK e/ou não é suspeito de ter uma doença associada a ALK), ou é encontrado em uma célula ou tecido de um indivíduo que não tem

uma doença associada a ALK, por exemplo, um câncer associado a ALK (e opcionalmente também não tem um risco aumentado de desenvolver uma doença associada a ALK e/ou não é suspeito de ter uma doença associada a ALK).

[00382] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui uma ou mais translocações de cromossomo ou inversões resultando em uma fusão de gene ALK. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ALK, uma proteína ALK cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, é um resultado de translocações genéticas em que a proteína expressa é a proteína de fusão contendo resíduos de uma proteína parceira de não ALK, e inclui um mínimo de um domínio de ALK cinase funcional.

[00383] Exemplos não limitantes de proteínas de fusão ALK são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Proteínas de fusão ALK Exemplares

Parceiro de ALK	Câncer associado a ALK
NPM / NPM1	Linfoma anaplásico de células grandes ¹ , Linfoma de célula B grande difuso ¹ , Neuroblastoma ⁸ , Adenocarcinoma de pulmão ⁹
ALO17 / RNF213	Linfoma anaplásico de células grandes ¹
TFG (por exemplo, TFG _S , TFG _L , TFG _{XL}) ³⁸	Linfoma anaplásico de células grandes ¹ , Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹ , Carcinoma de tireoide anaplásico ¹
MSN (por exemplo, MSNa e MSNb) ³⁸	Linfoma anaplásico de células grandes ¹
TPM3	Linfoma anaplásico de células grandes ¹ , Tumor miofibroblástico inflamatório ¹ , Carcinoma medular renal/carcinoma de célula renal ¹ , Neoplasia espitzóide ⁵
TPM4 (por exemplo, tipo 1 e tipo 2) ³⁸	Linfoma anaplásico de células grandes ¹ , Tumor miofibroblástico inflamatório ¹ , Carcinoma de células escamosas esofágico ¹
ATIC	Linfoma anaplásico de células grandes ¹ .

	Tumor miofibroblástico inflamatório ¹
MYH9	Linfoma anaplásico de células grandes ¹
CLTC	Linfoma anaplásico de células grandes ¹ , Tumor miofibroblástico inflamatório ¹ , Linfoma de célula B grande difuso ¹
TRAF1	Linfoma anaplásico de células grandes ¹
EML4 [*]	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹ , Carcinoma medular renal/carcinoma de célula renal ¹ , Câncer de Mama ¹ , câncer de cólon ¹ , Carcinoma de tireoide anaplásico ¹ , Carcinoma de célula escamosa ¹⁴ , Adenocarcinoma de pulmão ¹⁸ , Adenocarcinoma colorretal ¹⁹
KIF5B	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
KLC1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
PTPN3	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
HIP1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
TPR	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹
STRN	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹ , Carcinoma de tireoide anaplásico ¹ , Adenocarcinoma colorretal ¹⁹ , Carcinoma de célula renal ²⁰
SEC31A/SEC31L1 ³⁸ (por exemplo, tipo 1 e tipo 2) ³⁸	Tumor miofibroblástico inflamatório ¹ , Linfoma de célula B grande difuso ¹ , Adenocarcinoma de pulmão ²¹
RANBP2	Tumor miofibroblástico inflamatório ¹ , Leucemia Mieloide Aguda Pediátrica ¹¹
PPFIBP1	Tumor miofibroblástico inflamatório ¹
CARS	Tumor miofibroblástico inflamatório ¹
SQSTM1	Linfoma de célula B grande difuso ¹
VCL	Carcinoma medular renal/carcinoma de célula renal ¹
C2orf44	Câncer de cólon ¹
FN1	Carcinoma ovariano seroso ¹ , Leiomioma

	gastrointestinal ³⁶
GFPT1	Carcinoma de tireoide anaplásico ¹
KIAA1618	Câncer de sangue ²
MEL4	Não específico ³
ROS1	Não específico ⁴
DCTN1	Neoplasia espirozóide ⁵ , Sarcoma ²⁶
MDCF2	Adenocarcinoma de pulmão ⁶
STK32B	Câncer de Mama ⁶
TPM1	Não específico ⁷
PRKAR1A	Não específico ⁷
NCOA1	Não específico ⁷
GTF2IRD1	Não específico ⁷
CLTCL1	Neuroblastoma ⁸
LMNA	Neuroblastoma ⁸
PRKAR1A	Neuroblastoma ⁸ , Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹⁵ , Adenocarcinoma colorretal ¹⁹
SPTBN1	Adenocarcinoma de pulmão ¹⁰
EIF2AK3	Adenocarcinoma de pulmão ¹² , Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹⁵
EML4-EXOC6B	Adenocarcinoma de pulmão ¹³
PPM1B	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ¹⁵
MALAT1 (fusão de gene lncRNA)	Câncer de mama triplo negativo ¹⁶
HOOK1	Carcinoma de célula renal ¹⁷
CAD	Adenocarcinoma colorretal ¹⁹
PPP1T21	Adenocarcinoma colorretal ¹⁹
SENPf	Adenocarcinoma colorretal ¹⁹
MAPRE3	Adenocarcinoma colorretal ¹⁹
SPDYA	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²²
ASXL2	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²²
IGL@	Linfoma de célula B grande difuso ²³
PPP1R21	Adenocarcinoma colorretal ²⁴
PRKAP1B	Adenocarcinoma colorretal ²⁴

BIRC6	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²⁵
PICALM	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²⁵
KCL	Adenocarcinoma de pulmão ²⁷
CRIM1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ²⁸
EEF1G	Linfoma anaplásico de células grandes ²⁹
DCTN1	Sarcoma avançado ³⁰ , Tumor miofibroblástico inflamatório ³³ , Tumores spitzóides ³³
GTF2IRD1	Carcinoma de tireoide pediátrico, adolescente e adulto jovem (PAYA) ³¹
BEND5	Neuroblastoma ³²
PPP1CB	Astrocitoma ³²
CUX	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ³⁴
FAM179A	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ³⁵
COL25A1	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ³⁵
BIRC6	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ³⁷
PICALM	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ³⁷
GTF3C2	Tumor Spitz ³⁹
IGFBP5	Sarcoma de tecido mole ⁴⁰
MYO18A	Adenossarcoma ⁴¹

* Existem diversas diferentes variantes de fusão ALK-EML4: 1, 2, 3a, 3b, 4, 5a, 5b, 6, 7, 8a, 8b, 4', 5' (Ann. Oncol., 27(3):iii6-iii24, 2016)

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

² Publicação de patente dos Estados Unidos No. 9.469.876B2.

³ Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2016/0145237A1.

⁴ Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No.

2016/0108123A1.

⁵ Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2016/0010068A1.

⁶ Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2016/00009785A1.

⁷ Publicação de Pedido de Patente Europeia No. 2986736A2.

⁸ Katayama, *et al. Clin Cancer Res*, 21(10):2227-35, Maio de 2015.

⁹ Dacic *et al.*, *Oncotarget*, 2016: doi: 10.18632/oncotarget.12705.

¹⁰ Gu *et al.*, *J Hematol Oncol*, 9(1): 66, 2016.

¹¹ Hayashi *et al.*, *Blood cancer J*, 6(8): e456, 2016.

¹² Won *et al.*, *BMC Cancer*, 16:568, 2016.

¹³ Ma *et al.*, *Oncotarget*, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10560.

¹⁴ Yamamoto *et al.*, *Mol Clin. Oncol.* 5(1): 61-63, 2016.

¹⁵ Ali *et al.*, *Oncologist*, 21(6): 762-70, 2016.

¹⁶ Shaver *et al.*, *Cancer Res*, 76(16): 4850-60, 2016.

¹⁷ Cajaiba *et al.*, *Genes Chromosomes Cancer*, 55(10): 814-7, 2016.

¹⁸ Hainsworth *et al.*, *Drugs Real World Outcomes*, 3:115-120, 2016.

¹⁹ Yakirevich *et al.*, *Clin Cancer Res*, 22(15): 3831-40, 2016.

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

²¹ Kim *et al.*, *Cancer Res Treat*, 48(1): 298-402, 2016.

²² Rosenbaum *et al.*, *Laboratory Investigation*, Vol. 96, Suppl. SUPPL. 1, pp. 481A-482A, Número Abstrato: 1914, 105th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, Seattle, WA, 2016.

²³ Pan *et al.*, *Laboratory Investigation*, Vol. 96, Suppl. SUPPL. 1, pp. 367A, Número Abstrato: 1450, 105th Annual Meeting of the United States e Canadian Academy of Pathology, Seattle, WA, 2016.

²⁴ Yakirevich *et al.*, *Laboratory Investigation*, Vol. 96, Suppl. SUPPL. 1, pp. 209A, Número Abstrato: 827, 105th Annual Meeting of the United States e Canadian Academy of Pathology, Seattle, WA, 2016.

- ²⁵ Ying *et al.*, *J. Clin. Oncology*, Vol. 34, Supp. Supplement 15, Número Abstrato: e20506, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016.
- ²⁶ Groisberg *et al.*, *J. Clin. Oncology*, Vol. 34, Supp. Supplement 15, Número Abstrato: 11046, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016.
- ²⁷ Ihuegby *et al.*, *J. Clin. Oncology*, Vol. 34, Supp. Supplement 15, Número Abstrato: e20643, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016.
- ²⁸ Tan *et al.*, *J. Clin. Oncology*, Vol. 34, Supp. Supplement 15, Número Abstrato: 9064, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, 2016.
- ²⁹ Wlodarska *et al.*, *Blood*, Vol. 126(23):3654, 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, 2015.
- ³⁰ Groisberg *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 34, Supp. Supplement 15, Número Abstrato: 11046, 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2016, Chicago, IL. 3-7 Junho de 2016.
- ³¹ Vanden *et al.*, *Annals of Oncology*, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Número Abstrato: 427PD' 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016, Copenhagen, Denmark, 7-11 de Outubro de 2016.
- ³² Chmielecki *et al.*, *Cancer Research*, 2017 Jan 9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1106.
- ³³ Holla *et al.*, *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017 Jan, 3(1):a001115. doi: 10.1101/mcs.a001115.
- ³⁴ Yu *et al.*, *Oncotarget*, 10 de dezembro de 2016. doi: 10.18632/oncotarget.13886.
- ³⁵ Cui *et al.*, *Oncotarget*. 01 de dezembro de 2016. doi: 10.18632/oncotarget.13741.

- ³⁶ Panagopoulos *et al.*, *Modern Pathology* 29: 1415-1423, 2016
- ³⁷ Li *et al.*, *J. Thorac. Oncol.* 2017 Jan,12(1):94-101. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.145.
- ³⁸ Pedido de Patente Europeia Número EP2558490B1.
- ³⁹ Pedido PCT No. WO2017001491A2.
- ⁴⁰ Chmielecki *et al.*, *Cancer Research*, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Número Abstrato: LB-178. 107th Annual meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. New Orleans, LA. 16-20 de abril de 2016.
- ⁴¹ Majweska *et al.*, *Cancer Research*, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Número Abstrato: 3190. 107th Annual meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. New Orleans, LA. 16-20 de abril de 2016.

[00384] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene ALK, uma ALK cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos, inclui pelo menos uma mutação de ponto em um gene ALK que resulta na produção de uma ALK cinase que tem uma ou mais substituições, inserções, ou deleções de aminoácido quando comparada à ALK cinase de tipo selvagem.

[00385] Em algumas modalidades, um câncer associado a ALK foi identificado como tendo uma ou mais mutações de resistência a inibidor de ALK (que resultam em uma resistência aumentada a um inibidor de ALK).

[00386] A cinase relacionada à tropomiosina (TRK) é uma família receptora de tirosina cinase de receptores de neurotrofina que são encontrados em vários tipos de tecidos. Três membros da família proto-oncogene TRK foram descritos: TrkA, TrkB e TrkC, codificados pelos genes *NTRK1*, *NTRK2* e *NTRK3*, respectivamente. A família de receptores TRK está envolvida no desenvolvimento neuronal, incluindo o crescimento e a função das sinapses neuronais, o desenvolvimento da

memória, a manutenção e a proteção dos neurônios após isquemia ou outros tipos de lesão (Nakagawara, *Cancer Lett.* 169: 107-114, 2001).

[00387] TRK foi originalmente identificado a partir de uma linhagem celular de câncer colorretal como uma fusão de oncogene contendo sequências 5' do gene da tropomiosina-3 (TPM3) e o domínio cinase codificado pela região 3' do receptor neurotrófico da tirosina cinase, gene tipo 1 (NTRK1) (Pulciani *et al.*, *Nature* 300: 539-542, 1982, Martin-Zanca *et al.*, *Nature* 319: 743-748, 1986). As fusões de genes TRK seguem o paradigma bem estabelecido de outras fusões oncogênicas, como as que envolvem ALK e ROS1, que demonstraram impulsionar o crescimento de tumores e podem ser inibidas com sucesso na clínica por fármacos direcionados (Shaw *et al.*, *New Engl. J. Med.* 371: 1963-1971, 2014, Shaw *et al.*, *New Engl. J. Med.* 370: 1189-1197, 2014). As fusões de TRK oncogênicas induzem a proliferação de células cancerígenas e envolvem vias críticas de sinalização a jusante relacionadas ao câncer, como a proteína cinase ativada por mitogênio (MAPK) e AKT (Vaishnavi *et al.*, *Cancer Discov.* 5: 25-34, 2015). Numerosos rearranjos oncogênicos envolvendo *NTRK1* e seus membros de família TRK relacionados *NTRK2* e *NTRK3* foram descritos (Vaishnavi *et al.*, *Cancer Disc.* 5: 25-34, 2015, Vaishnavi *et al.*, *Nature Med.* 19: 1469-1472, 2013). Embora existam vários parceiros diferentes de fusão de genes 5' identificados, todos compartilham um domínio intacto de TRK cinase dentro da estrutura. Vários diferentes inibidores de Trk foram desenvolvidos para tratar o câncer (veja, por exemplo, Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 62/080.374, Publicações de Pedido Internacional Nos. WO 11/006074, WO 11/146336, WO 10/033941, e WO 10/048314, e Patentes Norte-americanas Nos. 8.933.084, 8.791.123, 8.637.516, 8.513.263, 8.450.322, 7.615.383, 7.384.632, 6.153.189, 6.027.927, 6.025.166, 5.910.574, 5.877.016, e 5.844.092).

[00388] O termo "câncer associado à TRK" quando usado aqui se refere a cânceres associados com ou tendo uma desregulação de um gene de TRK, uma proteína de TRK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas. Cânceres associados a TRK exemplares são fornecidos aqui.

[00389] A frase "desregulação de um gene de TRK, uma TRK cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas" refere-se a uma mutação genética (por exemplo, uma translocação de gene de TRK que resulta na expressão de uma proteína de fusão, uma deleção em um gene de TRK que resulta na expressão de uma proteína de TRK que inclui uma deleção de pelo menos um aminoácido quando comparado à proteína de TRK tipo selvagem (wild-type), uma mutação em um gene de TRK que resulta na expressão de uma proteína de TRK com uma ou mais mutações de ponto, ou uma versão alternativa emendada de um mRNA de TRK que resulta em uma proteína de TRK tendo uma deleção de pelo menos um aminoácido na proteína de TRK quando comparado à proteína de TRK tipo selvagem (wild-type)) ou uma amplificação de gene TRK que resulta em superexpressão de uma proteína de TRK ou uma atividade autócrina que resulta da superexpressão de um gene TRK em uma célula que resulta em uma doença patogênica na atividade de um domínio de cinase de uma proteína de TRK (por exemplo, um domínio de cinase constitutivamente ativo de uma proteína de TRK) em uma célula. Como outro exemplo, uma desregulação de um gene de TRK, uma proteína de TRK, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas, pode ser uma mutação em um gene de TRK que codifica uma proteína de TRK que é constitutivamente ativa ou tem atividade aumentada quando comparada a uma proteína codificada por um gene de TRK que não inclui a mutação. Por exemplo, uma desregulação de um gene de TRK, uma proteína de TRK, ou expressão ou atividade, ou

nível de qualquer uma das mesmas, pode ser o resultado de uma translocação de gene ou cromossoma que resulta na expressão de uma proteína de fusão que contém uma primeira porção de TRK que inclui um domínio de cinase funcional, e uma segunda porção de uma proteína parceira que não é TRK. Em alguns exemplos, desregulação de um gene de TRK, uma proteína de TRK, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas pode ser um resultado de uma translocação de gene de um gene de TRK com outro gene não TRK. Exemplos não limitantes de proteínas de fusão são descritos nas Tabelas 6 a 8. Exemplos adicionais de mutações de proteína de TRK cinase (por exemplo, mutações de ponto) são mutações de resistência ao inibidor de TRK.

[00390] O termo "tipo selvagem (wildtype)" ou "tipo selvagem (wild-type)" quando se referindo a uma proteína ou ácido nucleico de TRK descreve um ácido nucleico (por exemplo, um gene de TRK ou um mRNA de TRK) ou proteína (por exemplo, uma proteína de TRK) que é encontrado em um indivíduo que não tem uma doença associada à TRK, por exemplo, um câncer associado a TRK (e opcionalmente também não tem um risco aumentado de desenvolver uma doença associada a TRK e/ou não é suspeito de ter uma doença associada a TRK), ou é encontrado em uma célula ou tecido de um indivíduo que não tem uma doença associada a TRK, por exemplo, um câncer associado à TRK (e opcionalmente também não tem um risco aumentado de desenvolver uma doença associada a TRK e/ou não é suspeito de ter uma doença associada a TRK).

[00391] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de TRK, uma proteína TRK cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, inclui uma ou mais translocações ou inversões de cromossoma, resultando em uma fusão de gene TRK. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de TRK, uma pro-

teína TRK cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, é um resultado de translocações genéticas em que a proteína expressa é uma proteína de fusão contendo resíduos de uma proteína de parceiro não TRK, e inclui um mínimo de um domínio de TRK cinase funcional. Veja, por exemplo, Tabelas 6 a 8.

Tabela 6. Proteínas de fusão TrkA Exemplares e Cânceres

Proteína de Fusão	Parceiro de Fusão a Não-TrkA	Trk Exemplar Não Limitante e Sintomas de Câncer(es) Associado(s)
TP53-TrkA ^{1,11}	Proteína P53 de Tumor	Melanoma Spitzoid, Tumor Spitzs
LMNA-TrkA ^{1, 12}	Lamina A/C	Melanoma Spitzoid, Tumor Spitzs, Sarcoma Indiferenciado, Sarcoma Adulto de tecido mole (por exemplo, Sarcoma de tecido mole Metastático para o Pulmão), Fibrossarcoma de Tecido Mole, Sarcoma de Célula Fusiforme ^G , Congenital Fibrossarcoma Infantil ^H , Sarcoma tipo hemangiopericitoma pediátrico ^I , Câncer Colorretal ^K
CD74-TrkA ²	Cadeia invariante classe II MHC	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC) Adenocarcinoma de Pulmão
TFG-TrkA (TRK-T3) ³	Gene fundido a TRK	Carcinoma de Tireoide Papilar (PTC), Tumor fibroso solitário de tecido mole
TPM3-TrkA ³	TropoMiosina 3	Câncer de Pulmão, Carcinoma de Tireoide Papilar (PTC), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Sarcoma, Gliomas Pediátricos, Câncer Colorretal (CRC), Schwannoma de Tecido Mole, Tumores Melanocíticos Spitzoid ^J
NFASC-TrkA ⁴	Neurofascina	Glioblastoma multiforme (GBM), Glioblastoma
BCAN-TrkA ⁴	Brevican	Glioblastoma multiforme (GBM)
MPRIIP-TrkA ^{5, E}	Proteína de Interação de Miosina Fosfatase Rho ou Proteína 3 de Interação de Rho	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC), Adenocarcinoma de pulmão
TPR-TrkA (TRK-T1 or TRK-T2) ³	Região Promotora Translocada, Proteína da Cesta Nuclear	Carcinoma de Tireoide Papilar (PTC), Câncer Colorretal (CRC) ^A , Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
RFWD2-TrkA ⁶	Dedo de Anel e Domínio 2 de Repetição WD	Câncer Neuroendócrino de Célula Grande (LCNEC), NSCLC
IRF2BP2-TrkA ⁷	Fator 2 Regulatório de Interferon, Proteína 2 de ligação	Câncer de Tireoide, Carcinoma da Glândula Tireoide
SQSTM1-TrkA ⁷	Sequestossoma 1	Câncer de Tireoide (por exemplo, Câncer de Tireoide Papilar), Carcinoma da Glândula Tireoide, Soft Tissue Fibrossarcoma, Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena ^L
SSBP2-TrkA ⁷	Proteína 2 de Ligação ao DNA de Fita Única	Câncer de Tireoide (por exemplo, Câncer de Tireoide Papilar), Carcinoma da Glândula Tireoide
RABGAP1L-TrkA ⁸	Proteína tipo 1 de Ativação de RAB GTPase	Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC)
C18ORF8-TrkA ⁹	Estrutura 8 de Leitura Aberta de Cromossoma 18	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
RNF213-TrkA ⁹	Proteína 213 de Dedo de Anel	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)

Proteína de Fusão	Parceiro de Fusão a Não-TrkA	Trk Exemplar Não Limitante e Sintomas de Câncer(es) Associado(s)
TBC1D22A-TrkA ⁹	Família de Domínio TBC1, Membro 22A	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
C20ORF112-TrkA ⁹	Estrutura 112 de Leitura Aberta de Cromossoma 20	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
DNER-TrkA ⁹	Repetição Contendo EGF tipo Delta/Notch	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
ARHGEF2-TrkA ¹³	Fator 2 de Permuta de Nucleotídeo de Guanina Rho	Glioblastoma
CHTOP-TrkA ¹³	Alvo de Cromatina de PRMT1	Glioblastoma
PPL-TrkA ¹³	<i>Periplakin</i>	Carcinoma da Tireoide
PLEKHA6-TrkA	Família A Membro 6 Contendo Domínio de Homologia de Pleckstrina	
PEAR1-TrkA	Receptor 1 de Agregação Endotelial de Plaqueta	
MRPL24-TrkA	Proteína L24 Ribossômica 39S, Mitochondrial	
MDM4-TrkA	Homólogo Humano de Minuto 4 Duplo de Camundongo	
LRRC71-TrkA	Repetição Rica em Leucina Contendo 71	
GRIPAP1-TrkA	Proteína 1 Associada a GRIP1	
EPS15-TrkA	Substrato 15 de Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico	
DYNC2H1-TrkA ^B	Dineína, Citoplásmica 2, Cadeia Pesada 1	Sarcoma
CEL-TrkA	Carboxil Éster Lipase	Amostra de adenocarcinoma pancreático ^D
EPHB2-TrkA ^B	Receptor B2 de EPH	Glioma de Menor Grau
TGF-TrkA ^C	Fator de Crescimento Transformante	Câncer de Tireoide Papilar
NELL1-TrkA ^F	Proteína Citoplásmica que contém Repetições tipo Fator de Crescimento Epidérmico (Egf)	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
EPL4-TrkA ^F	Ligante 4 de Tirosina Cinase Receptora Relacionada a EPH/ Proteína Efrina-A4	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
CTNND2-TrkA ^F	Catenina (Proteína Associada à Caderina), Delta 2	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)
TCEANC2-TrkA ^F	Terminal N de Fator A (SII) de Alongamento de Transcrição e Domínio Central	Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena (NSCLC)

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

^B Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2015/0315657.

^C Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2015/0283132.

^D Egren *et al.*, *Cancer Res.* 75(15 Supplement): 4793, 2015.

^E Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2015/0073036.

^F Publicação de Pedido de Patente P.C.T. No. WO2015184443A1.

^G Haller *et al.*, The Journal of pathology 238.5 (2016): 700-710.

^H Wong *et al.*, *J Natl Cancer Inst* 2016,108: djv307.

^I Haller *et al.*, *J. Pathol.* 238(5): 700-10.

^J Gang *et al.*, *Mod Pathol.* 2016 Apr,29(4):359-69.

^K Konicek *et al.*, *Cancer research*, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: 2647, 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans,LA, 16-20 Apr 2016.

^L Dtilon *et al.*, *Cancer research*, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: CT007, 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans,LA, 16-20 Apr 2016.

Tabela 7. Proteínas de Fusão TrkB Exemplares e Cânceres

Proteína de Fusão	Parceiro de Fusão Não-TrkB	Trk Exemplar Não Limitante- e Sintomas de Câncer(es) Associado(s)
NACC2-TrkB ¹⁰	Membro 2 da Família NACC, BEN e BTB (POZ) Contendo Domínio	Astrocitoma Pilocítico
QKI-TrkB ¹⁰	Contendo Domínio QKI, KH, Ligação a RNA	Astrocitoma Pilocítico
AFAP1-TrkB ⁷	Proteína 1 Associada a Filamento de Actina	Glioma de Menor Grau, <i>In vitro</i> (células murinas Ba/F3) ^B , Astrocitoma Pilocítico com anaplasia (PAA) ^E
PAN3-TrkB ⁷	Subunidade de Ribonuclease Específica de PAN3 Poli(A)	Carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço
SQSTM1-TrkB ⁷	Sequestossoma 1	Glioma de baixo grau
TRIM24-TrkB ⁷	<i>Motif</i> Tripartito Contendo 24	Adenocarcinoma de pulmão
VCL-TrkB ¹¹	Vinculina	Gliomas Pediátricos
AGBL4-TrkB ¹¹	ATP/GTP Proteína de Ligação tipo 4	Gliomas Pediátricos
DAB2IP-TrkB	Proteína de Interação com	

	Homólogo 2 Desativada	
NTRK2-TERT ^A	Transcriptase Reversa de Telomerase	Câncer de Tireoide
TEL-TrkB ^C (ETV6)	ETS Variante 6	<i>In vitro</i> (células murinas Ba/F3)
QKI-TrkB ^D	<i>Quaking</i> de Proteína	Astrocitoma

^A Publicação de Pedido de Patente PCT No. WO 2015/183836A1

^B Drilon *et al.*, *Ann Oncol.* 2016 May,27(5):920-6.

^C Yuzugullu *et al.*, *Cell Discov.* 2: 16030, 2016.

^D Ni *et al.*, *Neuro Oncol.* 2017 Jan,19(1):22-30.

^E Lin *et al.*, *Neuro-Oncol*, Vol. 18, Supp. Supplement 3, pp. iii58, Abstract Number: HG-48, 17th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, ISPNO 2016. Liverpool, UK, 12 Jun 2016- 15 Jun 2016.

Tabela 8. Proteínas de Fusão TrkC e Cânceres Exemplares

Proteína de Fusão	Parceiro de Fusão Não-TrkB	Exemplos Não Limitantes de Trl e Sinônimos de Câncer(es) Associados
ETV6-TrkC ¹¹ (TEL, ou translocação cromossômica t(12,15)(p13,q25)) ^J	ETS Variante 6	Câncer de glândula salivar, Carcinoma de Mama Secretório, Leucemia Mieloide Aguda, Fibrossarcoma, Nefroma, Melanoma, Câncer Colorretal (CRC), Câncer de Mama, Gliomas Pediátricos, Câncer de Tireoide (por exemplo, Câncer de Tireoide Papilar), Fibrossarcoma Infantil, Hemangioma de Tecido Mole, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) (por exemplo, GOST negativo de c-kit), Carcinoma Mamário (por exemplo, Carcinoma Secretório Análogo ao Mamário, Carcinoma de Mama Secretório (SBSC) ^K , Fibrossarcoma Congênito, Leucemia Mielogenosa Aguda, Adenocarcinoma de baixo grau polimorfo ^D , Tumores miofibroblásticos inflamatórios negativos de ALK (IMT) ^E , Fibrossarcoma Infantil (IFS) ^F , Carcinoma de célula acínica (AcCC) ^G , Nefroma mesoblástico celular ^H , Leucemia

Proteína de Fusão	Parceiro de Fusão Não-TrkB	Exemplos Não Limitantes de Trl e Sinônimos de Câncer(es) Associados
		promielocítica ^l , Linfoma de Burkitt ^l , Linfoma de célula B ^l , mieloma múltiplo ^l , meduloblastoma ^l , neuroblastoma ^l , câncer ovariano ^l , câncer intestinal ^l
BTBD1-TrkC ¹¹	Domínio BTB (POZ) contendo 1	Gliomas Pediátricos
LYN-TrkC ⁷	Homólogo de Oncogene Relacionado com Sarcoma Viral V-Yes-1 Yamaguchi (também conhecido como Nova Proteína Tirosina Cinase Relacionada com Lck/Yes)	Carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço
RBPMS-TrkC ⁷	Proteína de Ligação a RNA com União Múltipla	Câncer de Tireoide (por exemplo, Câncer de Tireoide Papilar)
EML4-TrkC ^A	Proteína tipo 4 Associada ao Microtúbulo de Equinoderme	Fibrossarcoma (por exemplo, Fibrossarcoma pediátrico ^L)
HOMER2-TrkC	Homólogo 2 de Proteína Homer	Sarcoma de tecido mole
TFG-TrkC	Gene fundido a TRK	Tumor fibroso solitário de tecido mole
FAT1-TrkC	Caderina 1 Atípica de FAT	Carcinoma de célula escamosa cervical ^B
MYO5A-TrkC	Miosina VA	Tumor Spitz ^C
MYH9-TrkC	Cadeia Pesada de Miosina 9	Tumor Spitz ^C

^A Tannenbaum *et al.*, *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* 1: a000471, 2015.

^B Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. 2015/0315657.

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

- ^D Montalli *et al.*, *J Oral Pathol Med.* doi: 10.1111/jop.12491, 2016
- ^E Alassiri *et al.*, *Am J Surg Pathol.* 2016 Aug,40(8):1051-61.
- ^F Nagasubramanian *et al.*, *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Aug, 63(8):1468-70.
- ^G Chintakuntlawar *et al.*, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 May,121(5):542-549.e1.
- ^H Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. US15030713A.
- ^I Publicação de Pedido de Patente Norte-americana No. US9447135B2.
- ^J Skalova *et al.*, *Modern Pathology* 30, S27-S43, 2017.
- ^K Hyrcza *et al.*, Vol. 469, Supp. Supplement 1, pp. S17. Abstract Number: OFP-1997-7, 31st International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, Cologne, Germany. 25-29 September 2016.
- ^L Sims *et al.*, *Journal of Immunotherapy of Cancer*, Vol. 4, Supp. Supplement 1, Abstract Number: P280, 31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC 2016. National Harbor, MD, 9-13 November 2016.
- [00392] Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de TRK, uma TRK cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, inclui pelo menos uma mutação de ponto em um gene de TRK que resulta na produção de uma TRK cinase que tem uma ou mais substituições, inserções, ou deleções de aminoácido quando comparado à TRK cinase tipo selvagem.
- [00393] Em algumas modalidades, um câncer associado a TRK foi identificado como tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de TRK (que resultam em uma resistência aumentada a um inibidor de TRK).
- [00394] Consequentemente, são fornecidos aqui métodos para o

tratamento de um paciente diagnosticado com (ou identificado como tendo) um câncer que incluem administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo. São também fornecidos aqui métodos para tratar um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 que incluem administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo. Em algumas modalidades, o paciente que foi identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 através do uso de um teste ou ensaio aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA para identificar a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, em um paciente ou uma amostra de biópsia do paciente ou realizando qualquer um dos exemplos não limitantes de ensaios descritos aqui. Em algumas modalidades, o teste ou ensaio é fornecido como um kit. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1. Por exemplo, o câncer associado à ROS1 pode ser um câncer que inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00395] São também fornecidos métodos para o tratamento de câncer em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo: (a) determinar se o câncer no paciente está associado com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e (b) se o câncer for determinado estar associado com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou

um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo. Algumas modalidades destes métodos também incluem administrar ao indivíduo um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK). Em algumas modalidades, um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK) são administrados antes de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK) são administrados após um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK) são administrados com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, o indivíduo foi previamente tratado com um primeiro inibidor de ROS1 ou previamente tratado com outro tratamento anticâncer, por exemplo, tratamento com outro agente anticâncer, ressecção do tumor ou terapia de radiação. Em algumas modalidades, o indivíduo foi previamente tratado com um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou ambos. Em algumas modalidades, o paciente é determinado ter um câncer associado à ROS1 através do uso de um teste ou ensaio aprovado por

agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA para identificar a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, em um paciente ou uma amostra de biópsia do paciente ou realizando qualquer um dos exemplos não limitantes de ensaios descritos aqui. Em algumas modalidades, o teste ou ensaio é fornecido como um kit. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1. Por exemplo, o câncer associado à ROS1 pode ser um câncer que inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00396] São também fornecidos métodos de tratamento de um paciente, o qual inclui realizar um ensaio em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e administrar (por exemplo, especificamente ou seletivamente administrar) uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo ao paciente determinado ter uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Algumas modalidades destes métodos também incluem administrar ao indivíduo um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK). Em algumas modalidades, um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK) são administrados antes de um composto de Fórmula I ou um sal farma-

ceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1 (por exemplo, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo), um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK) são administrados após um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, um ou mais agentes anticâncer adicionais (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK) são administrados com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades destes métodos, o indivíduo foi previamente tratado com um primeiro inibidor de ROS1 ou previamente tratado com outro tratamento anticâncer, por exemplo, tratamento com outro agente anticâncer, ressecção de um tumor ou terapia de radiação. Em algumas modalidades, o indivíduo foi previamente tratado com um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou ambos. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente suspeito de ter um câncer associado à ROS1, um paciente que se apresenta com um ou mais sintomas de um câncer associado à ROS1, ou um paciente tendo um risco elevado de desenvolver um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, o ensaio utiliza sequenciamento, pirosssequenciamento, imuno-histoquímica de próxima geração, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, e/ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual). Em algumas modalidades, o ensaio é um ensaio aprovado por agência regulatória, por exemplo, kit aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Ensaio não limitantes, adicionais, que podem ser usados nestes métodos são descritos aqui. Ensaio adicionais são também conhecidos

na técnica. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00397] É também fornecido um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo para uso no tratamento de um câncer associado à ROS1 em um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 por meio de uma etapa de realização de um ensaio (por exemplo, um ensaio *in vitro*) em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, onde a presença de uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, identifica que o paciente tem um câncer associado à ROS1. É também fornecido o uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 por meio de uma etapa de realização de um ensaio em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas onde a presença de desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, identifica que o paciente tem um câncer associado à ROS1. Algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui também incluem registrar no registro clínico do paciente (por exemplo, uma mídia interpretável por computador) que o paciente é determinado

ter um desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, por meio do desempenho do ensaio, deve ser administrado um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo. Em algumas modalidades, o ensaio utiliza sequenciamento, pirosequenciamento, imuno-histoquímica de próxima geração, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, e/ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual). Em algumas modalidades, o ensaio é um ensaio aprovado por agência regulatória, por exemplo, kit aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00398] É também fornecido um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, para uso no tratamento de um câncer em um paciente em necessidade do mesmo ou um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. É também fornecido o uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer em um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1, por exemplo, um câncer associado à ROS1 tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, um paciente é identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 através do uso de um kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA para identificar a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase,

ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, em um paciente ou uma amostra de biópsia da amostra. Como fornecido aqui, câncer associado à ROS1 inclui aqueles descritos aqui e conhecidos na técnica.

[00399] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o paciente foi identificado ou diagnosticado como tendo um câncer com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o paciente tem um tumor que é positivo para uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o paciente pode ser um paciente com um tumor(es) que é(são) positivo(s) para uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o paciente pode ser um paciente cujos tumores têm uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o paciente é suspeito de ter um câncer associado à ROS1 (por exemplo, um câncer tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1). Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um paciente em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do paciente, e b) administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farma-

ceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais proteínas de fusão. Exemplos não limitantes de proteínas de fusão de proteína de gene de ROS1 são descritas na Tabela 2. Em algumas modalidades, a proteína de fusão é SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína ROS1 cinase. Exemplos não limitantes de mutações de ponto de ROS1 cinase são descritos na Tabela 3 e Tabela 3a. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Exemplos não limitantes de mutações de resistência ao inibidor de ROS1 são descritos na Tabela 4. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em L2026M, G2032R, e D2033N. Em algumas modalidades, o câncer com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é determinado usando um ensaio ou kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, o tumor que é positivo para uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é um tumor positivo para uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, o tumor com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é determinado

usando um ensaio ou kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida.

[00400] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, o paciente tem um registro clínico indicando que o paciente tem um tumor que possui uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas (por exemplo, um tumor tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1). Em algumas modalidades, o registro clínico indica que o paciente deve ser tratado com um ou mais dos compostos de Fórmula I ou sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos ou composições fornecidas aqui. Em algumas modalidades, o câncer com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é um câncer tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, o câncer com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é determinado usando um ensaio ou kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, o tumor que é positivo para uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é um tumor positivo para uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, o tumor com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é determinado usando um ensaio ou kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida.

[00401] São também fornecidos métodos de tratamento a um paciente que incluem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo a um paciente que possui um registro clínico que indica que o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. É também fornecido o uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um paciente que possui um registro clínico que indica que o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Algumas modalidades destes métodos e usos podem também incluir: uma etapa de realização de um ensaio em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e registro da informação em um arquivo clínico do paciente (por exemplo, uma mídia interpretável por computador) que o paciente foi identificado ter uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Em algumas modalidades, o ensaio é um ensaio *in vitro*. Por exemplo, um ensaio que utiliza sequenciamento, pirosequenciamento, imunohistoquímica, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de próxima geração, e/ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual). Em algumas modalidades, o ensaio é um kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer

uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00402] É também fornecido aqui um método de tratamento de um indivíduo. O método inclui realizar um ensaio em uma amostra que foi obtida do indivíduo para determinar se o indivíduo tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína ROS1, ou expressão ou nível de qualquer uma das mesmas. O método também inclui administrar a um indivíduo determinado ter uma desregulação de um gene de ROS1, uma proteína ROS1, ou expressão ou atividade, ou nível de qualquer uma das mesmas uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, a desregulação em um gene de ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou expressão ou atividade dos mesmos é uma translocação de gene ou cromossoma que resulta na expressão de uma proteína de fusão de ROS1 (por exemplo, qualquer uma das proteínas de fusão de ROS1 descritas aqui). Em algumas modalidades, a fusão de ROS1 pode ser selecionada de uma fusão de SLC34A2, uma fusão de CD74, uma fusão de EZR, uma fusão de TPM3, ou uma fusão de SDC4. Em algumas modalidades, a desregulação em um gene de ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é uma ou mais mutações de ponto no gene de ROS1 (por exemplo, qualquer das uma ou mais das mutações de ponto de ROS1 descritas aqui). A uma ou mais mutações de ponto em um gene de ROS1 pode resultar, por exemplo, na translação de uma proteína de ROS1 tendo uma ou mais das seguintes substituições de aminoácido: A15G, R118N, G1025R, T1735M, R1948H, e R2072N. Em algumas modalidades, a desregulação em um gene de ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 (por exemplo,

qualquer combinação das uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 descritas aqui). A uma ou mais mutações de ponto em um gene de ROS1 pode resultar, por exemplo, na translação de uma proteína de ROS1 tendo uma ou mais das seguintes substituições de aminoácido: L2026M, G2032R, e D2033N. Algumas modalidades destes métodos também incluem administrar ao indivíduo outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, um inibidor de ALK, e/ou um inibidor de TRK).

[00403] São também fornecidos métodos (por exemplo, métodos *in vitro*) de seleção de um tratamento para um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. Algumas modalidades podem também incluir administrar o tratamento selecionado ao paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. Por exemplo, o tratamento selecionado pode incluir a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Algumas modalidades podem também incluir uma etapa de realização de um ensaio em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e identificar e diagnosticar um paciente determinado ter uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, como tendo um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1 tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, o paciente foi identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1 através do uso de um kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA para identificar a desre-

gulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, em um paciente ou uma amostra de biópsia do paciente. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, o câncer associado com ROS1 é um câncer descrito aqui ou conhecido na técnica. Em algumas modalidades, o ensaio é um ensaio *in vitro*. Por exemplo, um ensaio que utiliza sequenciamento, pirosequenciamento, imunohistoquímica, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de próxima geração, e/ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual). Em algumas modalidades, o ensaio é um kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida.

[00404] São também fornecidos aqui métodos de seleção de um tratamento para um paciente, em que os métodos incluem uma etapa de realização de um ensaio em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas (por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1), e identificar ou diagnosticar um paciente determinado ter uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, como tendo um câncer associado a ROS1. Algumas modalidades também incluem administrar o tratamento selecionado ao paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. Por exemplo, o tratamento selecionado pode incluir a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo para o paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, o ensaio é um en-

saio *in vitro*. Por exemplo, um ensaio que utiliza sequenciamento, pirosequenciamento, imuno-histoquímica, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de próxima geração, e/ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual). Em algumas modalidades, o ensaio é um kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida.

[00405] São também fornecidos métodos de seleção de um paciente para tratamento, em que os métodos incluem selecionar, identificar, ou diagnosticar um paciente tendo um câncer associado à ROS1, e selecionar o paciente para tratamento incluindo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, identificar ou diagnosticar um paciente como tendo um câncer associado à ROS1 pode incluir uma etapa de realização de um ensaio em uma amostra que foi obtida do paciente para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e identificar ou diagnosticar um paciente determinado ter uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, como tendo um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, o método de seleção de um tratamento pode ser usado como uma parte de um estudo clínico que inclui a administração de vários tratamentos de um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, um câncer associado à ROS1 é um câncer tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, o ensaio é um ensaio *in vitro*. Por exemplo, um ensaio que utiliza sequenciamento, pirosequenciamento, imuno-histoquímica, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de próxima geração, e/ou hibridização

in situ por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual). Em algumas modalidades, o ensaio é um kit aprovado por agência reguladora, por exemplo, aprovado pelo FDA. Em algumas modalidades, o ensaio é uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, a desregulação do gene de ROS1, a ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00406] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos ou usos descritos aqui, um ensaio usado para determinar se o paciente tem uma desregulação de um gene de ROS1, ou uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, usando uma amostra de um paciente pode incluir, por exemplo, sequenciamento, pirosequenciamento, imuno-histoquímica, um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de próxima geração, e/ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (por exemplo, FISH separada ou FISH de fusão dual), microscopia por fluorescência, *Southern blotting*, *Western blotting*, Análise de FACS, *Northern blotting*, e amplificação com base em PCR (por exemplo, RT-PCR e RT-PCR de tempo real quantitativa). Como é bem conhecido na técnica, os ensaios são tipicamente realizados, por exemplo, com pelo menos uma sonda de ácido nucleico marcada ou pelo menos um anticorpo marcado ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo. Ensaios podem utilizar outros métodos de detecção conhecidos na técnica para detectar a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou níveis de qualquer um dos mesmos (veja, por exemplo, as referências citadas aqui). Em algumas modalidades, a desregulação do gene de ROS1, a ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a amostra é uma amostra biológica ou uma amostra de biópsia (por exemplo, uma

amostra de biópsia embutida com parafina) do paciente. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente suspeito de ter um câncer associado à ROS1, um paciente tendo um ou mais sintomas de um câncer associado à ROS1, e/ou um paciente que tem um risco aumentado de desenvolver um câncer associado à ROS1).

[00407] Em algumas modalidades, desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas pode ser identificado usando uma biópsia líquida (variadamente referida como uma biópsia fluida ou biópsia de fase fluida). Veja, por exemplo, Karachialiou *et al.*, "*Real-time biópsias líquidas become a reality in cancer tratamento*", *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Métodos de biópsia líquida podem ser usadas para detectar a carga de tumor total e/ou a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Biópsias líquidas podem ser realizadas em amostras biológicas obtidas relativamente de modo fácil de um indivíduo (por exemplo, por meio de uma retirada simples de sangue) e são geralmente menos invasivas do que os métodos tradicionais usados para detectar a carga de tumor e/ou desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Em algumas modalidades, biópsias líquidas podem ser usadas para detectar a presença de desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em um estágio anterior aos métodos tradicionais. Em algumas modalidades, a amostra biológica a ser usada em uma biópsia líquida pode incluir, sangue, plasma, urina, fluido cerebrospinal, saliva, escarro, lavagem broncoalveolar, biliar, fluido linfático, fluido de cisto, fezes, ascites, e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, uma biópsia líquida pode ser usada para detectar células de tumor circulantes (CTCs). Em algumas moda-

lidades, uma biópsia líquida pode ser usada para detectar DNA livre de célula. Em algumas modalidades, DNA livre de célula detectado usando uma biópsia líquida é DNA de tumor circulante (ctDNA) que é derivado de células de tumor. Análise de ctDNA (por exemplo, usando técnicas de detecção sensível tais como, sem limitação, sequenciamento de próxima geração (NGS), PCR tradicional, PCR digital, ou análise de microarranjo) pode ser usada para identificar desregulação de um gene RET, a RET cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas.

[00408] Em algumas modalidades, ctDNA derivado de um único gene pode ser detectado usando uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, ctDNA derivado de uma pluralidade de genes (por exemplo, 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 ou mais, ou qualquer número de genes entre estes números) pode ser detectado usando uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, ctDNA derivado de uma pluralidade de genes pode ser detectado usando qualquer de uma variedade de painéis de teste comercialmente disponíveis (por exemplo, painéis de teste comercialmente disponíveis projetados para detectar desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas). Biópsias líquidas podem ser usadas para detectar desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas incluindo, sem limitação, mutações de ponto ou variantes de único nucleotídeo (SNVs), variantes de número de cópias (CNVs), fusões genéticas (por exemplo, translocações ou rearranjos), inserções, deleções, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, uma biópsia líquida pode ser usada para detectar uma mutação de linha germinativa. Em algumas modalidades, uma biópsia líquida pode ser usada para detectar uma mutação somática. Em algumas

modalidades, uma biópsia líquida pode ser usada para detectar uma mutação genética primária (por exemplo, uma mutação primária ou uma fusão primária que está associada com o desenvolvimento inicial de uma doença, por exemplo, câncer). Em algumas modalidades, uma biópsia líquida pode ser usada para detectar uma mutação genética que se desenvolve após o desenvolvimento da mutação genética primária (por exemplo, uma mutação da resistência que surge em resposta a um tratamento administrado a um indivíduo). Em algumas modalidades, uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas identificadas usando uma biópsia líquida está também presente em uma célula cancerígena que está presente no indivíduo (por exemplo, em um tumor). Em algumas modalidades, qualquer um dos tipos de desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas descritos aqui pode ser detectado usando uma biópsia líquida. Em algumas modalidades, uma mutação genética identificada por meio de uma biópsia líquida pode ser usada para identificar o indivíduo como um candidato para um tratamento particular. Por exemplo, detecção de desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas no indivíduo pode indicar que o indivíduo será responsivo a um tratamento que inclui a administração de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00409] Biópsias líquidas podem ser realizadas múltiplas vezes durante um curso de diagnóstico, um curso de monitoração, e/ou um curso de tratamento para determinar um ou mais parâmetros clinicamente relevantes incluindo, sem limitação, progressão da doença, eficácia de um tratamento, ou desenvolvimento de mutações de resistência após a administração de um tratamento ao indivíduo. Por exemplo, uma

primeira biópsia líquida pode ser realizada em um primeiro ponto do tempo e uma segunda biópsia líquida pode ser realizada em um segundo ponto do tempo durante um curso de diagnóstico, um curso de monitoração, e/ou um curso de tratamento. Em algumas modalidades, o primeiro ponto do tempo pode ser um ponto do tempo antes de diagnosticar um indivíduo com uma doença (por exemplo, quando o indivíduo está saudável), e o segundo ponto do tempo pode ser um ponto do tempo após o indivíduo ter desenvolvido a doença (por exemplo, o segundo ponto do tempo pode ser usado para diagnosticar o indivíduo com a doença). Em algumas modalidades, o primeiro ponto do tempo pode ser um ponto do tempo antes de diagnosticar um indivíduo com uma doença (por exemplo, quando o indivíduo está saudável), após o que o indivíduo é monitorado, e o segundo ponto do tempo pode ser um ponto do tempo após a monitoração do indivíduo. Em algumas modalidades, o primeiro ponto do tempo pode ser um ponto do tempo após o diagnóstico de um indivíduo com uma doença, após o que um tratamento é administrado ao indivíduo, e o segundo ponto do tempo pode ser um ponto do tempo após o tratamento ser administrado, em tais casos, o segundo ponto do tempo pode ser usado para estimar a eficácia do tratamento (por exemplo, se a(s) mutação(ões) genética(s) detectada(s) no primeiro ponto do tempo for(em) reduzidas em abundância, ou for(em) indetectáveis) ou para determinar a presença de uma mutação de resistência que surgiu como um resultado do tratamento. Em algumas modalidades, um tratamento a ser administrado a um indivíduo pode incluir um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[00410] No campo de oncologia médica é prática normal usar uma combinação de diferentes formas de tratamento para tratar cada paciente com câncer. Em oncologia médica o(s) outro(s) componente(s) de tal tratamento ou terapia conjunta além das composições fornecidas

aqui podem ser, por exemplo, cirurgia, radioterapia, e agentes quimioterápicos, tal como inibidores de cinase, inibidores de transdução de sinal e/ou anticorpos monoclonais. Compostos de Fórmula I, portanto, podem também ser úteis como adjuvantes para o tratamento de câncer, isto é, eles podem ser usados em combinação com uma ou mais terapias adicionais ou agentes terapêuticos, por exemplo, um agente quimioterápico que funciona pelo mesmo ou por um diferente mecanismo de ação.

[00411] Em algumas modalidades de qualquer dos métodos descritos aqui, o composto de Fórmula I (ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo) é administrado em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado de uma ou mais terapias adicionais ou agentes terapêuticos (por exemplo, quimioterápicos).

[00412] Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos adicionais incluem: outros agentes terapêuticos direcionados a ROS1 (isto é, um primeiro ou segundo inibidor de ROS1 cinase), Agentes terapêuticos direcionados a ALK (por exemplo, inibidores de ALK cinase), agentes terapêuticos direcionados à tirosina cinase receptora (por exemplo, inibidores de TRK cinase), terapêuticos direcionados à cinase, inibidores da via de transdução de sinal, inibidores do ponto de verificação, moduladores da via de apoptose (por exemplo, obataclax), quimioterápicos citotóxicos, terapias direcionadas à angiogênese, agentes imuno-direcionados, incluindo imunoterapia, e radioterapia.

[00413] Em algumas modalidades, o outro terapêutico direcionado à ROS1 é um inibidor de multikinase exibindo atividade de inibição de ROS1. Em algumas modalidades, o outro terapêutico direcionado ao inibidor de ROS1 é seletivo para uma ROS1 cinase. Inibidores de ROS1 cinase exemplares podem exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma ROS1 cinase menor do que cerca de 1000 nM, menor do que

cerca de 500 nM, menor do que cerca de 200 nM, menor do que cerca de 100 nM, menor do que cerca de 50 nM, menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, ou menor do que cerca de 1 nM quando mensurado em um ensaio como aqui descrito. Em algumas modalidades, um inibidor de ROS1 cinase pode exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma ROS1 cinase menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 5 nM, ou menor do que cerca de 1 nM quando mensurada em um ensaio como aqui fornecido.

[00414] Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos direcionados a ROS1 incluem (E)-5-cloro-2-(2-(1-(4-fluorofenil)etilideno) hidrazinil)-N-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidin-4-amina (*Eur. J. Org. Chem.* 2016, 123, 80-89), alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, herbimicina A, lorlatinibe, lorlatinibe des-metil analogs, merestinibe, ASP3026 (NCT01284192, Astellas Pharma), AZD3634 (AstraZeneca), e ASP3026 (Astellas Pharma).

[00415] Em algumas modalidades, um terapêutico direcionado à ALK é um inibidor de multikinase exibindo atividade de inibição de ALK. Em algumas modalidades, o inibidor terapêutico direcionado à ALK é seletivo para uma ALK cinase. Inibidores de ALK cinase exemplares podem exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma ALK cinase menor do que cerca de 1000 nM, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 200 nM, menor do que cerca de 100 nM, menor do que cerca de 50 nM, menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, ou menor do que cerca de 1 nM quando mensurado em um ensaio como aqui descrito. Em algumas modalidades, um inibidor de ALK cinase podem exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma ALK cinase menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 5 nM, ou menor do que cerca de 1 nM quando mensurada em um ensaio.

[00416] Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos direcionados a ALK incluem derivados de "Amgen 36", "Amgen 49", "Cephalon 30", "Chugai 13d", 4-arilaminopirimidina (veja, por exemplo, *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 123, 80-99), alectinibe, anticorpos monoclonais anti-ALK, brigatinibe, ceritinibe, crizotinibe, dorsomorfina, ensartinibe, entrectinibe, ganetespib, lorlatinibe, 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, e TAE684.

[00417] Em algumas modalidades, um produto terapêutico direcionado à tirosina cinase receptora é um inibidor de multikinase (por exemplo, Inibidor terapêutico direcionado à TRK) exibindo atividade de inibição de TRK. Em algumas modalidades, o inibidor terapêutico direcionado à TRK é seletivo para uma TRK cinase. Inibidores de TRK cinase exemplares podem exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma TRK cinase menor do que cerca de 1000 nM, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 200 nM, menor do que cerca de 100 nM, menor do que cerca de 50 nM, menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, ou menor do que cerca de 1 nM quando mensurada em um ensaio como aqui descrito. Em algumas modalidades, um inibidor de TRK cinase pode exibir atividade de inibição (IC_{50}) contra uma TRK cinase menor do que cerca de 25 nM, menor do que cerca de 10 nM, menor do que cerca de 5 nM, ou menor do que cerca de 1 nM quando mensurada em um ensaio. Por exemplo, um ensaio de inibidor de TRK pode ser qualquer um daqueles mencionados na Patente Norte-americana No. 8.933.084 (por exemplo, Exemplo A ou B).

[00418] Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos direcionados à tirosina cinase receptora (por exemplo, Trk), incluem afatinibe, cabozantinibe, cetuximabe, crizotinibe, dabrafenibe, entrectinibe, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, lapatinibe, lestaurtinibe, nilotinibe, pazopanibe, panitumumabe, pertuzumabe, sunitinibe, trastuzumabe, 1l-((3S,4R)-4-(3-fluorofenil)-l-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia, 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, e TSR-011. Agentes terapêuticos direcionados à Trk adicionais incluem aqueles descritos na Patente Norte-americana No. 8.450.322, 8.513.263, 8.933.084, 8.791.123, 8.946.226, 8.450.322, 8.299.057, e 8.912.194, Publicação Norte-americana No. 2016/0137654, 2015/0166564, 2015/0051222, 2015/0283132, e 2015/0306086, Publicação Internacional No. WO 2010/033941, WO 2010/048314, WO 2016/077841, WO 2011/146336, WO 2011/006074, WO 2010/033941, WO 2012/158413, WO 2014078454, WO 2014078417, WO 2014078408, WO 2014078378, WO 2014078372, WO 2014078331, WO 2014078328, WO 2014078325, WO 2014078323, WO 2014078322, WO 2015175788, WO 2009/013126, WO 2013/174876, WO 2015/124697, WO 2010/058006, WO 2015/017533, WO 2015/112806, WO 2013/183578, e WO 2013/074518, todos os quais são, pelo presente, incorporados por referência, em suas íntegras.

[00419] Outros exemplos de inibidores de Trk podem ser encontrados na Patente Norte-americana No. 8.637.516, Publicação Internacional No. WO 2012/034091, Patente Norte-americana No. 9.102.671, Publicação Internacional No. WO 2012/116217, Publicação Norte-americana No. 2010/0297115, Publicação Internacional No. WO 2009/053442, Patente Norte-americana No. 8.642.035, Publicação In-

ternacional No. WO 2009092049, Patente Norte-americana No. 8.691.221, Publicação Internacional No. WO 2006131952, todos os quais são incorporados por referência, em suas íntegras aqui. Inibidores de Trk exemplares incluem GNF-4256, descrito em *Câncer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015, e GNF-5837 (N-[3-[[2,3-dihidro-2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1H-indol-6-il]amino]-4-metilfenil]-N'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-ureia), descrito em *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, cada um dos quais é incorporado, por referência, em sua íntegra aqui.

[00420] Exemplos adicionais de inibidores de Trk incluem aqueles descritos na Publicação Norte-americana No. 2010/0152219, Patente Norte-americana No. 8.114.989, e Publicação Internacional No. WO 2006/123113, todas as quais são incorporados por referência, em suas íntegras aqui. Inibidores de Trk exemplares incluem AZ623, descrito em *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011, AZD6918, descrito em *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015, AZ64, descrito em *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012, AZ-23 ((S)-5-Cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-isopropóxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina), descrito em *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009, e AZD7451, cada um dos quais é incorporado por referência, em sua íntegra.

[00421] Um inibidor de Trk pode incluir aqueles descritos nas Patentes Norte-americanas Nos. 7.615.383, 7.384.632, 6.153.189, 6.027.927, 6.025.166, 5.910.574, 5.877.016, e 5.844.092, cada um dos quais é incorporado por referência, em sua íntegra.

[00422] Outros exemplos de inibidores de Trk incluem CEP-751, descrito em *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997, CT327, descrito em *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015, compostos descritos na Publicação Internacional No. WO 2012/034095, compostos descritos na Patente Norte-americana No. 8.673.347 e Publicação Internacional No.

WO 2007/022999, compostos descritos na Patente Norte-americana No. 8.338.417, compostos descritos na Publicação Internacional No. WO 2016/027754, compostos descritos na Patente Norte-americana No. 9.242.977, compostos descritos na Publicação Norte-americana No. 2016/0000783, sunitinibe (N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida), como descrito em *PLoS One* 9:e95628, 2014, compostos descritos na Publicação Internacional No. WO 2011/133637, compostos descritos na Patente Norte-americana No. 8.637.256, compostos descritos em *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014, compostos descritos em *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009, imidazopiridazinas substituídas por (R)-2-fenilpirrolidina, por exemplo, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-ol como descrito em *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015, GTx-186 e outros, como descrito em *PLoS One* 8(12):e83380, 2013, K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-hidróxi-10-(metoxycarbonil)-9-metil-9,12-epóxi-1H-di-indolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona), como descrito em *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010, 4-aminopirazolilpirimidinas, por exemplo, AZ-23 (((S)-5-cloro-N2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-N4-(5-isopropóxi-1H-pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina)), como descrito em *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008, PHA-739358 (danusertibe), como descrito em *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007, Gö 6976 (5,6,7,13-tetrahidro-13-metil-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-propanonitrile), como descrito em *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999, GW441756 ((3Z)-3-[(1-metilindol-3-il)metilideno]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona), como descrito em *IJAE* 115:117, 2010, milciclibe (PHA-848125AC), descrito em *J. Carcinog.* 12:22, 2013, AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-2-ciano-2-propenotioamida), altiratinibe (N-(4-((2-

(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)óxi)-2,5-difluorofenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida), cabozantinibe (N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)óxi)fenil)-N'-(4-fluorofenil) ciclopropano-1,1-dicarboxamida), lestaurtinibe ((5S,6S,8R)-6-Hidróxi-6-(hidroximetil)-5-metil-7,8,14,15-tetrahidro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-methanodibenzo[b,h]cicloocta[jkl]ciclopenta[e]-as-indacen-13(6H)-ona), dovatinibe (hidrato de mono-2-hidroxiopropanoato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]quinolin-2(1H)-ona), sitravatinibe (N-(3-fluoro-4-((2-(5-(((2-metoxietil)amino)metil)piridin-2-il)tieno[3,2-b]piridin-7-il)óxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida), ONO-5390556, regorafenibe (hidrato de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] carbamoil}amino)-3-fluorofenóxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida), e VSR-902A, todas as referências acima mencionadas são incorporadas por referência em suas íntegras aqui.

[00423] A capacidade de um inibidor de TRK para agir como um inibidor de TrkA, TrkB, e/ou Trk C pode ser testada usando os ensaios descrito nos Exemplos A e B na Patente Norte-americana No. 8.513.263, que é incorporada aqui por referência.

[00424] Em algumas modalidades, inibidores da via de transdução de sinal incluem inibidores da via Ras-Raf-MEK-ERK (por exemplo, binimetinibe, selumetinibe, encorafenibe, sorafenibe, trametinibe, e vemurafenibe), inibidores da via PI3K-Akt-mTOR-S6K (por exemplo, everolimus, rapamicina, perifosina, tensirolimus), e outros inibidores de cinase, tais como baricitinibe, brigatinibe, capmatinibe, danusertibe, ibrutinibe, milciclibe, quercetina, regorafenibe, ruxolitinibe, semaxanibe, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-di-hidro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1H-pirrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-il]-ciclo-hexanoacetamida), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371,

RXDX103, RXDX106, RXDX108, e TG101209 (N-*terc*-butil-3-(5-metil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilamino) benzenessulfonamida).

[00425] Exemplos não limitantes de inibidores do ponto de verificação incluem ipilimumabe, tremelimumabe, nivolumabe, pidilizumabe, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, e pembrolizumabe.

[00426] Em algumas modalidades, quimioterápicos citotóxicos são selecionados de trióxido arsênico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etoposídeo, fluorouracila, gencitabina, irinotecano, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatina, paclitaxel, pemetrexede, temozolomida, e vincristina.

[00427] Exemplos não limitantes de terapias direcionadas à angiogênese incluem aflibercepte e bevacizumabe.

[00428] O termo "imunoterapia" refere-se a um agente que modula o sistema imune. Em algumas modalidades, uma imunoterapia pode aumentar uma expressão e/ou atividade de um regulador do sistema imune. Em algumas modalidades, uma imunoterapia pode reduzir uma expressão e/ou atividade de um regulador do sistema imunológico. Em algumas modalidades, uma imunoterapia pode recrutar e/ou realçar a atividade de uma célula imune.

[00429] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma imunoterapia celular (por exemplo, terapia de célula T adotiva, terapia de célula dendrítica, terapia de célula exterminadora natural). Em algumas modalidades, a imunoterapia celular é sipuleucel-T (APC8015, Provenge™, Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). Em algumas modalidades, a imunoterapia celular inclui células que expressam um receptor de antígeno quimérico (CAR). Em algumas modalidades, a imunoterapia celular é uma terapia de célula T-CAR. Em algumas modalida-

des, a terapia de célula T-CAR é tisagenlecleucel (Kymriah™).

[00430] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma terapia de anticorpo (por exemplo, um anticorpo monoclonal, um anticorpo conjugado). Em algumas modalidades, a terapia de anticorpo é bevacizumabe (Mvasti™, Avastin®), trastuzumabe (Herceptin®), avelumabe (Bavencio®), rituximabe (MabThera™, Rituxan®), edrecolomabe (Panorex), daratumumabe (Darzalex®), olaratumabe (Lartruvo™), ofatumumabe (Arzerra®), alentuzumabe (Campath®), cetuximabe (Erbix®), oregovomabe, pembrolizumabe (Keytruda®), dinutiximabe (Unituxin®), obinutuzumabe (Gazyva®), tremelimumabe (CP-675,206), ramucirumabe (Cyramza®), ublituximabe (TG-1101), panitumumabe (Vectibix®), elotuzumabe (Empliciti™), avelumabe (Bavencio®), necitumumabe (Portrazza™), cirmtuzumabe (UC-961), ibritumomabe (Zevalin®), isatuximabe (SAR650984), nimotuzumabe, fresolimumabe (GC1008), lirilumabe (INN), mogamulizumabe (Poteligeo®), ficlatuzumabe (AV-299), denosumabe (Xgeva®), ganitumabe, urelumabe, pidilizumabe ou amatuximabe.

[00431] Em algumas modalidades, a imunoterapia é um conjugado de anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, o conjugado de anticorpo-fármaco é ozogamicina de gentuzumabe (Mylotarg™), ozogamicina de inotuzumabe (Besponsa®), vedotina de brentuximabe (Adcetris®), entansina de ado-trastuzumabe (TDM-1, Kadcyla®), soravtansina de mirvetuximabe (IMGN853) ou ravtansina de anetumabe

[00432] Em algumas modalidades, a imunoterapia inclui blinatumomabe (AMG103, Blincyto®) ou midostaurina (Rydapt).

[00433] Em algumas modalidades, a imunoterapia inclui uma toxina. Em algumas modalidades, a imunoterapia é diflitox de denileucina (Ontak®).

[00434] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma terapia de citocina. Em algumas modalidades, uma terapia de citocina é uma te-

rapia de interleucina 2 (IL-2), uma terapia de interferon alfa (IFN α), uma terapia de fator de estimulação de colônia granulócito (G-CSF), uma terapia de interleucina 12 (IL-12), uma terapia de interleucina 15 (IL-15), uma terapia de interleucina 7 (IL-7) ou uma terapia de eritropoietina-alfa (EPO). Em algumas modalidades, a terapia de IL-2 é aldesleucina (Proleukin®). Em algumas modalidades, a terapia de IFN α é IntronA® (Roferon-A®). Em algumas modalidades, a terapia de G-CSF é filgrastim (Neupogen®).

[00435] Em algumas modalidades, a imunoterapia é um inibidor do ponto de verificação imunológica. Em algumas modalidades, a imunoterapia inclui um ou mais inibidores do ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação imunológico é um inibidor de CTLA-4, um inibidor de PD-1 ou um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é ipilimumabe (Yervoy®) ou tremelimumabe (CP-675,206). Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é pembrolizumabe (Keytruda®) ou nivolumabe (Opdivo®). Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 é atezolizumabe (Tecentriq®), avelumabe (Bavencio®) ou durvalumabe (Imfinzi™).

[00436] Em algumas modalidades, a imunoterapia é imunoterapia com base em mRNA. Em algumas modalidades, a imunoterapia com base em mRNA é CV9104 (veja, por exemplo, Rausch *et al.* (2014) *Human Vaccin Immunother* 10(11): 3146-52, e Kubler *et al.* (2015) *J. Immunother Cancer* 3:26).

[00437] Em algumas modalidades, a imunoterapia é terapia de bacilo Calmette-Guerin (BCG).

[00438] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma terapia de vírus oncolítico. Em algumas modalidades, a terapia do vírus oncolítico é talimogene alherparepvec (T-VEC, Imlygic®).

[00439] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma vacina de

câncer. Em algumas modalidades, a vacina de câncer é uma vacina de papilomavírus humano (HPV). Em algumas modalidades, a vacina de HPV é Gardasil®, Gardasil9® ou Cervarix®. Em algumas modalidades, a vacina de câncer é uma vacina do vírus da hepatite B (HBV). Em algumas modalidades, a vacina de HBV é Engerix-B®, Recombivax HB® ou Gl-13020 (Tarmogen®). Em algumas modalidades, a vacina do câncer é Twinrix® ou Pediarix®. Em algumas modalidades, a vacina do câncer é BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024, Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcorespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac, ou viagenpumatucel-L (HS-110).

[00440] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma vacina de peptídeo. Em algumas modalidades, a vacina de peptídeo é nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901, ou SurVaxM (SVN53-67). Em algumas modalidades, uma vacina de câncer é uma vacina de neoantígeno pessoal imunogênico (veja, por exemplo, Ott *et al.* (2017) *Nature* 547: 217-221, Sahin *et al.* (2017) *Nature* 547: 222-226). Em algumas modalidades, a vacina de câncer é RGS4K, ou NEO-PV-01. Em algumas modalidades, a vacina de câncer é uma vacina com base em DNA. Em algumas modalidades, a vacina com base em DNA é uma vacina de DNA de mamaglobina-A DNA (veja, por exemplo, Kim *et al.* (2016) *OncolImmunology* 5(2): e1069940).

[00441] Em algumas modalidades, agentes imuno-direcionados são selecionados de aldesleucina, interferon alfa-2b, ipilimumabe, lambrolizumabe, nivolumabe, prednisona, e sipuleucel-T.

[00442] Exemplos não limitantes de radioterapia incluem terapia de radioiodeto, radiação de feixe externo, e terapia de rádio 223.

[00443] Inibidores de cinase adicionais incluem aqueles descritos,

por exemplo, na Patente Norte-americana No. 7.514.446, 7.863.289, 8.026.247, 8.501.756, 8.552.002, 8.815.901, 8.912.204, 9.260.437, 9.273.051, Publicação Norte-americana No. US 2015/0018336, Publicação Internacional No. WO 2007/002325, WO 2007/002433, WO 2008/080001, WO 2008/079906, WO 2008/079903, WO 2008/079909, WO 2008/080015, WO 2009/007748, WO 2009/012283, WO 2009/143018, WO 2009/143024, WO 2009/014637, 2009/152083, WO 2010/111527, WO 2012/109075, WO 2014/194127, WO 2015/112806, WO 2007/110344, WO 2009/071480, WO 2009/118411, WO 2010/031816, WO 2010/145998, WO 2011/092120, WO 2012/101032, WO 2012/139930, WO 2012/143248, WO 2012/152763, WO 2013/014039, WO 2013/102059, WO 2013/050448, WO 2013/050446, WO 2014/019908, WO 2014/072220, WO 2014/184069, e WO 2016/075224, todos os quais são, pelo presente, incorporados por referência, em suas íntegras.

[00444] Outros exemplos de inibidores de cinase incluem aqueles descritos, por exemplo, no 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, e WO 2014/011900, cada um dos quais é pelo presente incorporado por referência em sua íntegra.

[00445] Em algumas modalidades, um inibidor de cinase como fornecido aqui pode ter atividade contra mais de uma cinase (isto é, pode ser um inibidor de multikinase). Quando mais de um mecanismo de ação é citado em um método aqui (por exemplo, inibição de ROS1, ALK, ou TRK cinase), cada um dos compostos citados é estruturalmente distinto um do outro (por exemplo, o inibidor de ROS1 e o inibidor de TRK não são o mesmo composto).

[00446] Consequentemente, é também fornecido aqui um método de tratamento de câncer, que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma combinação farmacêutica para o tratamento de câncer, que compreende (a) um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, (b) um agente terapêutico adicional, e (c) opcionalmente pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável para uso simultâneo, separado ou sequencial para o tratamento de câncer, em que as quantidades do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo e o agente terapêutico adicional são juntos eficazes no tratamento do câncer.

[00447] Estes agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados com uma ou mais doses do composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou composição farmacêutica do mesmo, como parte do mesmo, ou formas de dosagem separadas, por meio da mesma ou diferente rotina de administração, e/ou do mesmo, ou diferentes esquemas de administração de acordo com prática farmacêutica padrão conhecida por alguém versado na técnica.

[00448] É também fornecida aqui (i) uma combinação farmacêutica para o tratamento de um câncer em um paciente em necessidade do mesmo, que compreende (a) um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, (b) pelo menos um agente terapêutico adicional (por exemplo, qualquer um dos agentes terapêuticos adicionais exemplares descritos aqui ou conhecidos na técnica), e (c) opcionalmente pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável para uso simultâneo, separado ou sequencial para o tratamento de câncer, em que as quantidades do composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo e do agente terapêutico adicional são juntos eficazes no tratamento do cân-

cer, (ii) a composição farmacêutica compreendendo tal combinação, (iii) o uso de tal combinação para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer, e (iv) um pacote ou produto comercial compreendendo tal combinação como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial, e um método de tratamento de câncer em um paciente em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, o paciente é um humano. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1, por exemplo, um câncer associado à ROS1 tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00449] O termo "combinação farmacêutica", quando usado aqui, refere-se a uma terapia farmacêutica resultando da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui combinações tanto fixas quanto não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo e pelo menos um agente terapêutico adicional (por exemplo, um agente quimioterápico), são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única composição ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo e pelo menos um agente terapêutico adicional (por exemplo, agente quimioterápico) são formulados como composições ou dosagens separadas de modo que elas possam ser administradas a um paciente em necessidade do mesmo simultaneamente, concomitantemente ou sequencialmente com limites de tempo intermediários variáveis (por exemplo, 1 hora, 1 dia, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses), em que tal administração fornece níveis eficazes dos dois ou mais compostos no corpo do paciente. Estes também se aplicam a terapias de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

[00450] Consequentemente, é também fornecido aqui um método de tratamento de um câncer, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma combinação farmacêutica para o tratamento de câncer, que compreende (a) um composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, (b) um agente terapêutico adicional, e (c) opcionalmente pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável para uso simultâneo, separado ou sequencial para o tratamento de câncer, em que as quantidades do composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo e o agente terapêutico adicional são juntos eficazes no tratamento do câncer. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o agente terapêutico adicional são administrados simultaneamente como dosagens separadas. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o agente terapêutico adicional são administrados como dosagens separadas sequencialmente em qualquer ordem, em quantidades terapeuticamente eficazes em conjunto, por exemplo, em dosagens diárias ou intermitentemente. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o agente terapêutico adicional são administrados simultaneamente como uma dosagem combinada. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1. Por exemplo, um câncer associado à ROS1 tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00451] É também fornecido aqui um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por ROS1 em um paciente em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo. Em algumas modali-

dades, a doença ou distúrbio mediado por ROS1 é uma desregulação de ROS1 gene, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas. Por exemplo, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Uma doença ou distúrbio mediado por ROS1 pode incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que está diretamente ou indiretamente ligada à expressão ou atividade de ROS1, incluindo superexpressão e/ou níveis de atividade anormais. Em algumas modalidades, a doença é câncer (por exemplo, um câncer associado à ROS1). Em algumas modalidades, o câncer é qualquer dos cânceres ou cânceres associados à ROS1 descritos aqui.

[00452] Embora a base genética de tumorigênese possa variar entre diferentes tipos de câncer, os mecanismos celulares e moleculares requeridos para metástase parecem ser similares para todos os tipos de tumor sólido. Durante a cascata metastática, as células cancerígenas perdem respostas inibidoras de crescimento, sofrem alterações em adesividade e produzem enzimas que podem degradar componentes de matriz extracelular. Isso leva à separação de células tumorais do tumor original, infiltração na circulação através de vasculatura recém-formada, migração e extravasamento das células de tumor em sítios distantes favoráveis onde eles podem formar colônias. Vários genes foram identificados como sendo promotores ou supressores de metástase.

[00453] Consequentemente, são também fornecidos aqui métodos para inibir, prevenir, auxiliar na prevenção, ou reduzir os sintomas de metástase de um câncer em um paciente em necessidade do mesmo, o método compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo ou uma composição

farmacêutica do mesmo. Tais métodos podem ser usados no tratamento de um ou mais dos cânceres descritos aqui. Veja, por exemplo, Publicação Norte-americana No. 2013/0029925, Publicação Internacional No. WO 2014/083567, e Patente Norte-americana No. 8.568.998. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado à ROS1. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo é usado em combinação com uma terapia adicional ou outro agente terapêutico, incluindo um agente quimioterápico, tal como um inibidor de cinase, por exemplo, um primeiro ou segundo inibidor de ROS1 cinase.

[00454] O termo "metástase" é um termo conhecido na técnica e significa a formação de um tumor adicional (por exemplo, um tumor sólido) em um sítio distante de um tumor primário em um indivíduo ou paciente, onde o tumor adicional inclui as células cancerígenas iguais ou similares ao tumor primário.

[00455] São também fornecidos métodos de redução do risco de desenvolver uma metástase ou uma metástase adicional em um paciente tendo um câncer associado à ROS1 que incluem: selecionar, identificar, ou diagnosticar um paciente como tendo um câncer associado à ROS1, e administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo ao paciente selecionado, identificado, ou diagnosticado como tendo um câncer associado à ROS1. São também fornecidos métodos de redução do risco de desenvolver uma metástase ou uma metástase adicional em um paciente tendo um câncer associado à ROS1 que inclui administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo a um paciente tendo um câncer associado à ROS1. A diminuição no risco de desenvolver uma metástase ou uma metástase adicional em um paciente tendo um câncer associado à

ROS1 pode ser comparado ao risco de desenvolver uma metástase ou uma metástase adicional no paciente antes do tratamento, ou quando comparado a um paciente ou uma população de pacientes tendo um câncer similar ou igual associado à ROS1 que não tenha recebido nenhum tratamento ou um diferente tratamento. Em algumas modalidades, o câncer associado à ROS1 é um câncer associado à ROS1 tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00456] A frase "risco de desenvolver uma metástase" significa o risco de que um indivíduo ou paciente tendo um tumor primário desenvolva um tumor adicional (por exemplo, um tumor sólido) em um sítio distante de um tumor primário em um indivíduo ou paciente durante um período de tempo estabelecido, onde o tumor adicional inclui as células cancerígenas iguais ou similares ao tumor primário. Métodos de redução do risco de desenvolver uma metástase em um indivíduo ou paciente tendo um câncer são descritos aqui.

[00457] A frase "risco de desenvolver metástases adicionais" significa o risco de que um indivíduo ou paciente tendo um tumor primário e um ou mais tumores adicionais nos sítios distantes do tumor primário (onde o um ou mais tumores adicionais incluem as células cancerígenas iguais ou similares ao tumor primário) desenvolverão um ou mais outros tumores distantes do tumor primário, onde os outros tumores incluem as células cancerígenas iguais ou similares ao tumor primário. Métodos de redução do risco de desenvolver metástase adicional são descritos aqui.

[00458] Em algumas modalidades, a presença de uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 em um tumor faz com que o tumor seja mais resistente ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1. Métodos úteis quando uma mutação de resistência ao inibidor de ROS1 faz com que o tumor seja mais resistente ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 são descritos abaixo. Por exemplo, são

fornecidos aqui métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer que incluem: identificar um indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e administrar ao indivíduo identificado um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo é administrado em combinação com o primeiro inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo identificado como tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 que incluem administrar ao indivíduo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo é administrado em combinação com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição nas posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00459] Por exemplo, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalida-

des, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável de solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um

câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais proteínas de fusão de Tabela 2 e/ou uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína ROS1 cinase (por exemplo, uma ou mais mutações de ponto de Tabela 3 ou Tabela 3a) em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 de Tabela 4, e (d) administrar um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais das proteínas de fusão SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1 em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 L2026M, G2032R, ou D2033N, e (d) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente

aceitável ou solvato do mesmo selecionado do grupo que consiste em um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00460] Por exemplo, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1, em que o primeiro inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestininibe. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável de solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em

algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1, em que o primeiro inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesectinibe. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais proteínas de fusão de Tabela 2 e/ou uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína ROS1 cinase (por exemplo, uma ou mais mutações de ponto de Tabela 3 ou Tabela 3a) em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1, em que o primeiro inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que con-

siste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestinibe. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 de Tabela 4, e (d) administrar um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais das proteínas de fusão SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1 em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro inibidor de ROS1, em que o primeiro inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestinibe. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 L2026M, G2032R, ou D2033N, e (d) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo selecionado do grupo que consiste em um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A,

33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00461] Como outro exemplo, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável de solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das

mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais proteínas de fusão de Tabela 2 e/ou uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína ROS1 cinase (por exemplo, uma ou mais das mutações de ponto de Tabela 3 ou Tabela 3a) em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 de Tabela 4, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer

ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais das proteínas de fusão SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1 em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionado de Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 L2026M, G2032R, ou D2033N, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00462] Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou

uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável de solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, em que o segundo inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alec-tinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestininibe, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar um segundo inibidor de

ROS1, em que o segundo inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestinibe, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais proteínas de fusão de Tabela 2 e/ou uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína ROS1 cinase (por exemplo, uma ou mais das mutações de ponto de Tabela 3 ou Tabela 3a) em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 de Tabela 4, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, em que o segundo inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestinibe, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de

Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais das proteínas de fusão SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1 em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionado de Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 L2026M, G2032R, ou D2033N, e (d) administrar um segundo inibidor de ROS1, em que o segundo inibidor de ROS1 é selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestininibe, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (e) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00463] São também fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou ativi-

dade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I, um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo) ou terapia anticâncer (por exemplo, cirurgia ou radiação) se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (d) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer (por

exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I, um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo) ou terapia anticâncer (por exemplo, cirurgia ou radiação) se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00464] Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar one or more ROS1 proteínas de fusão de Tabela 2 e/ou uma ou mais mutações, inserções, e/ou deleções de ponto de proteína ROS1 cinase (por exemplo, uma ou mais das mutações de ponto de Tabela 3 ou Tabela 3a) em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo selecionado do grupo que consiste em um composto de Fórmula I selecionados dos Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 de Tabela 4, e (d) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I, um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo) ou terapia anticâncer (por exemplo, cirurgia ou radiação) se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, um segundo inibidor de ROS1 selecionado do grupo que consiste

em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestinibe é administrado na etapa (d). Em algumas modalidades, são fornecidos aqui métodos para o tratamento de um câncer associado à ROS1 em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, o método compreendendo (a) detectar uma ou mais das proteínas de fusão SLC34A2-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, TPM3-ROS1, ou SDC4-ROS1 em uma amostra do indivíduo, e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I selecionado de Exemplos Nos. 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, os métodos também compreendem (após (b)) (c) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 L2026M, G2032R, ou D2033N, e (d) administrar doses adicionais do composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo de etapa (b) ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um segundo composto de Fórmula I, um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou terapia anticâncer (por exemplo, cirurgia ou radiação) se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, um segundo inibidor de ROS1 selecionado do grupo que consiste em alectinibe, brigatinibe, cabozantinibe, ceritinibe, crizotinibe, entrectinibe, foretinibe, lorlatinibe, e mesestinibe é administrado na etapa (d).

[00465] São também fornecidos métodos de seleção de um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem: identificar um indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e selecionar um tratamento

que inclui a administração de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena ao tratamento com um primeiro ROS1. Em algumas modalidades, o composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo é administrado em combinação com o primeiro inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de seleção de um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem: selecionar um tratamento que inclui a administração de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo para um indivíduo identificado como tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de seleção de um indivíduo tendo um câncer para um tratamento que não inclui um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia que incluem: identificar um indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e selecionar o indivíduo identificado para um tratamento que inclui um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. São também fornecidos métodos de seleção de um indivíduo tendo um câncer para um tratamento que não inclui um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia que incluem: selecionar um indivíduo identificado como tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 para um tratamento que inclui a administração de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1

pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00466] São também fornecidos métodos de determinar a probabilidade de que um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado à ROS1) tenha uma resposta positiva ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia que incluem: determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e determinar que um indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 tem uma probabilidade reduzida de ter uma resposta positiva (isto é, uma probabilidade aumentada de ter uma resposta negativa) ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia. São também fornecidos métodos de determinar a probabilidade de que um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado à ROS1) tenha uma resposta positiva ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia que incluem: determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e determinar que um indivíduo não tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 tem uma probabilidade aumentada de ter uma resposta positiva ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia quando comparado a um indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de prever a eficácia de tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia em um indivíduo tendo câncer que incluem: determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência

ao inibidor de ROS1, e determinar que o tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia é menos provável de ser eficaz em um indivíduo tendo uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de prever a eficácia de tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia em um indivíduo tendo câncer que incluem: determinar que o tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 como uma monoterapia é menos provável de ser eficaz em um indivíduo tendo uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00467] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, que incluem: (a) administrar um primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) após (a), determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de

resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a), ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1). Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a). Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2032, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00468] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, que incluem: (a) administrar um primeiro inibidor de ALK ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) após (a), determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farma-

ceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo tiver uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ALK de etapa (a), ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ALK, um primeiro inibidor de ROS1, um inibidor de TRK, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ALK (por exemplo, um segundo inibidor de ALK). Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de ALK administrado na etapa (a). Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, uma mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00469] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, que incluem: (a) administrar um primeiro inibidor de TRK ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) após (a), determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de

ROS1, e (c) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo tiver uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de TRK de etapa (a), ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de TRK, um primeiro inibidor de ROS1, um inibidor de ALK, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de TRK (por exemplo, um segundo inibidor de TRK). Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de TRK administrado na etapa (a). Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas confere resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena ao tratamento com o primeiro inibidor de TRK. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, uma mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00470] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, que incluem: (a) administrar um primeiro inibi-

dor de ROS1 ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) após (a), determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) administrar um segundo inibidor de ROS1 como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a), o indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo).

[00471] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado à ROS1) que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma

amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1, tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (b) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo, ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1, um inibidor de ALK, um inibidor de TRK, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a).

[00472] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado à ROS1) que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ALK tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (b) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ALK previamente administrado ao indivíduo, ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ALK, um inibidor de TRK, um primeiro inibidor de ROS1, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ALK (por exemplo, um segundo inibidor de ALK). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de ALK administrado na etapa (a). Em algumas modalidades de etapa (b), ou-

tro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1.

[00473] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado à ROS1) que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de TRK está associado com uma desregulação de um gene de ROS1, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas; e (b) administrar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de TRK previamente administrado ao indivíduo, ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de TRK, um inibidor de ALK, um primeiro inibidor de ROS1, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de TRK (por exemplo, um segundo inibidor de TRK). Em algumas modalidades de

etapa (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de TRK administrado na etapa (a). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1.

[00474] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (b) administrar um segundo inibidor de ROS1 como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo, ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal

farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades de (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a).

[00475] São também fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo um câncer, que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ALK, tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (b) administrar um inibidor de ROS1 como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de ALK previamente administrado ao indivíduo, ao indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser um inibidor de ROS1 (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades de (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de TRK administrado na etapa (a).

[00476] São também fornecidos métodos de tratamento de um indi-

víduo tendo um câncer, que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de TRK está associada com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas, e (b) administrar um inibidor de ROS1 como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde ao indivíduo são administradas doses adicionais do primeiro inibidor de TRK previamente administrado ao indivíduo, o indivíduo pode também ser administrado outro agente anticâncer. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser um inibidor de ROS1 (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades de (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de TRK administrado na etapa (a).

[00477] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem (a) administrar um primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1

ano), (b) depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) selecionar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, quando doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer para o indivíduo. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1). Em algumas modalidades de etapa (c), outro inibidor de ROS1 pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a).

[00478] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem (a) administrar um primeiro inibidor de ALK ao indivíduo durante um período de tempo

(por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) selecionar um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK de etapa (a) para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, quando doses adicionais do primeiro inibidor de ALK de etapa (a) são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer para o indivíduo. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer é o primeiro inibidor de ALK administrado na etapa (a).

[00479] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem (a) administrar uma ou mais doses de um primeiro inibidor de TRK ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou

mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) selecionar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK de etapa (a) para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, quando doses adicionais do primeiro inibidor de TRK de etapa (a) são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer para o indivíduo. Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades de etapa (c), outro agente anticâncer é o primeiro inibidor de TRK administrado na etapa (a).

[00480] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem (a) administrar um primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo durante um período de tempo (por exemplo, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano), (b) depois de (a), determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (c) selecionar um segundo inibidor de ROS1 como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anti-

câncer se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (d) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, quando doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 de etapa (a) são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer para o indivíduo. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer é outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1). Em algumas modalidades de etapa (c), outro inibidor de ROS1 pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a).

[00481] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, (b) selecionar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se

o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, quando doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrada ao indivíduo são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo) para o indivíduo. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer é outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um segundo inibidor de ROS1). Em algumas modalidades de etapa (c), outro inibidor de ROS1 pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a).

[00482] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado a ROS1) que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ALK, tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (b)

selecionar um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde doses adicionais do primeiro inibidor de ALK previamente administrada ao indivíduo são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de ALK, um inibidor de TRK, um primeiro inibidor de ROS1, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listadas na Tabela 4. Por exemplo, uma mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer é pode ser outro inibidor de ALK (por exemplo, um segundo inibidor de ALK). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de ALK administrado na etapa (a). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1.

[00483] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento for um indivíduo tendo um câncer (por exemplo, um câncer associado a ROS1) que incluem: (a) determinar se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um

câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de TRK tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e (b) selecionar um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, onde doses adicionais do primeiro inibidor de TRK previamente administrada ao indivíduo são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer (por exemplo, um segundo inibidor de TRK, um inibidor de ALK, um primeiro inibidor de ROS1, ou um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 inclui uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, a mutação de resistência ao inibidor de ROS1 pode incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de TRK (por exemplo, um segundo inibidor de TRK). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser o primeiro inibidor de TRK administrado na etapa (a). Em algumas modalidades de etapa (b), outro agente anticâncer pode ser outro inibidor de ROS1.

[00484] São também fornecidos métodos de selecionar um tratamento para um indivíduo tendo um câncer que incluem (a) determinar

se uma célula cancerígena, em uma amostra que foi obtida de um indivíduo, portador de um câncer, e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, (b) selecionar um segundo inibidor de ROS1 como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer para o indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou (c) selecionar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrada ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula cancerígena que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, quando doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 previamente administrada ao indivíduo são selecionadas para o indivíduo, o método pode também incluir a seleção de doses de outro agente anticâncer (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo) para o indivíduo. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N. Em algumas modalidades, outro agente anticâncer é qualquer agente anticâncer conhecido na técnica. Por exemplo, outro agente anticâncer é outro inibidor de ROS1 (por exemplo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo). Em algumas modalidades, outro ROS1 pode ser o primeiro inibidor de ROS1 administrado na etapa (a).

[00485] São também fornecidos métodos de determinar um risco do indivíduo para desenvolver um câncer que tem alguma resistência a um primeiro inibidor de ROS1 que incluem: determinar se uma célula em uma amostra obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e identificar um indivíduo tendo uma célula que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 como tendo uma probabilidade aumentada de desenvolver um câncer que tem alguma resistência ao primeiro inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de determinar um risco do indivíduo para desenvolver um câncer que tem alguma resistência a um primeiro inibidor de ROS1 que incluem: identificar um indivíduo tendo uma célula que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 como tendo uma probabilidade aumentada de desenvolver um câncer que tem alguma resistência ao primeiro inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de determinar a presença de um câncer que tem alguma resistência a um primeiro inibidor de ROS1 que incluem: determinar se uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e determinar que o indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 tem um câncer que tem alguma resistência ao primeiro inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de determinar a presença de um câncer que tem alguma resistência a um primeiro inibidor de ROS1 em um indivíduo que incluem: determinar que um indivíduo having uma célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 tem um câncer que tem alguma resistência ao primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1. Em algumas modalidades, uma ou mais mu-

tações de resistência ao inibidor de ROS1 incluem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4. Por exemplo, uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 podem incluir uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N.

[00486] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos descritos aqui, uma mutação de resistência ao inibidor de ROS1, que conferem resistência aumentada a um tumor ou célula cancerígena, ao tratamento com um primeiro inibidor de ROS1 pode ser qualquer uma das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 listados na Tabela 4 (por exemplo, uma substituição em uma ou mais das posições de aminoácido 2026, 2032, ou 2033, por exemplo, L2026M, G2032R, ou D2033N).

[00487] São também fornecidos métodos de determinar a probabilidade de que um indivíduo tendo um câncer terá uma resposta positiva ao tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia que incluem: determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e determinar que o indivíduo tendo a célula cancerígena que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 tem uma probabilidade aumentada de ter uma resposta positiva ao tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia. São também fornecidos métodos de determinar a probabilidade de que um indivíduo tendo um câncer tenha uma resposta positiva ao tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia que incluem: determinar que um indivíduo tendo uma célula cancerígena que tem uma ou mais mu-

tações de resistência ao inibidor de ROS1 tem uma probabilidade aumentada de ter uma resposta positiva ao tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia. São também fornecidos métodos de prever a eficácia de tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia em um indivíduo tendo câncer que incluem: determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1, e determinar que o tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia é provável de ser eficaz em um indivíduo tendo uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1. São também fornecidos métodos de prever a eficácia de tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia em um indivíduo tendo câncer que incluem: determinar que o tratamento com um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo como uma monoterapia é provável de ser eficaz em um indivíduo tendo uma célula cancerígena em uma amostra que foi obtida do indivíduo que tem uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1.

[00488] Métodos de determinação do nível de resistência de uma célula cancerígena ou um tumor a um inibidor de ROS1 (por exemplo, qualquer um dos inibidores de ROS1 descritos aqui ou conhecidos na técnica) podem ser determinados usando métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o nível de resistência de uma célula cancerígena a um inibidor de ROS1 pode ser avaliado determinando a IC₅₀ de um inibidor de ROS1 (por exemplo, qualquer um dos inibidores de ROS1 descritos aqui ou conhecidos na técnica) na viabilidade de uma célula

cancerígena. Em outros exemplos, o nível de resistência de uma célula cancerígena a um inibidor de ROS1 pode ser avaliado determinando uma taxa de crescimento da célula cancerígena na presença de um inibidor de ROS1 (por exemplo, qualquer um dos inibidores de ROS1 descritos aqui). Em outros exemplos, o nível de resistência de um tumor a um inibidor de ROS1 pode ser avaliado determinando uma massa ou tamanho de um ou mais tumores em um indivíduo ao longo do tempo durante o tratamento com um inibidor de ROS1 (por exemplo, qualquer um dos inibidores de ROS1 descritos aqui). Em outros exemplos, o nível de resistência de uma célula cancerígena ou um tumor a um inibidor de ROS1 pode ser indiretamente avaliado determinando a atividade de uma ROS1 cinase incluindo uma ou mais das mutações de resistência ao inibidor de ROS1 (isto é, a mesma ROS1 cinase expressa em uma célula cancerígena ou um tumor em um indivíduo). O nível de resistência de uma célula cancerígena ou tumor tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 a um inibidor de ROS1 é relativo ao nível de resistência em uma célula cancerígena ou tumor que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 (por exemplo, uma célula cancerígena ou tumor que não tem as mesmas mutações de resistência ao inibidor de ROS1, uma célula cancerígena ou um tumor que não tem quaisquer mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou uma célula cancerígena ou um tumor que expressa uma proteína ROS1 tipo selvagem). Por exemplo, o nível determinado de resistência de uma célula cancerígena ou um tumor tendo uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 pode ser maior do que cerca de 1%, maior do que cerca de 2%, maior do que cerca de 3%, maior do que cerca de 4%, maior do que cerca de 5%, maior do que cerca de 6%, maior do que cerca de 7%, maior do que cerca de 8%, maior do que cerca de 9%, maior do que cerca de 10%, maior do que cerca de 11%, maior do que cerca de

12%, maior do que cerca de 13%, maior do que cerca de 14%, maior do que cerca de 15%, maior do que cerca de 20%, maior do que cerca de 25%, maior do que cerca de 30%, maior do que cerca de 35%, maior do que cerca de 40%, maior do que cerca de 45%, maior do que cerca de 50%, maior do que cerca de 60%, maior do que cerca de 70%, maior do que cerca de 80%, maior do que cerca de 90%, maior do que cerca de 100%, maior do que cerca de 110%, maior do que cerca de 120%, maior do que cerca de 130%, maior do que cerca de 140%, maior do que cerca de 150%, maior do que cerca de 160%, maior do que cerca de 170%, maior do que cerca de 180%, maior do que cerca de 190%, maior do que cerca de 200%, maior do que cerca de 210%, maior do que cerca de 220%, maior do que cerca de 230%, maior do que cerca de 240%, maior do que cerca de 250%, maior do que cerca de 260%, maior do que cerca de 270%, maior do que cerca de 280%, maior do que cerca de 290%, ou maior do que cerca de 300% do nível de resistência em uma célula cancerígena ou tumor que não tenha uma ou mais mutações de resistência ao inibidor de ROS1 (por exemplo, uma célula cancerígena ou tumor que não tenha as mesmas mutações de resistência ao inibidor de ROS1, uma célula cancerígena ou um tumor que não tenha quaisquer mutações de resistência ao inibidor de ROS1, ou uma célula cancerígena ou um tumor que expressa uma proteína ROS1 tipo selvagem).

[00489] É também fornecido um método para inibição da atividade de ROS1 cinase em uma célula, compreendendo contatar a célula com um composto de Fórmula I. Em algumas modalidades, o contato é *in vitro*. Em algumas modalidades, o contato é *in vivo*. Em algumas modalidades, o contato é *in vivo*, em que o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo a um indivíduo tendo uma célula tendo atividade de ROS1 cinase. Em algumas modali-

dades, a célula é uma célula cancerígena. Em algumas modalidades, a célula cancerígena é qualquer câncer como descrito aqui. Em algumas modalidades, a célula cancerígena é uma célula cancerígena associada à ROS1.

[00490] É também fornecido um método para inibição da atividade de ROS1 cinase em uma célula mamífera, compreendendo contatar a célula com um composto de Fórmula I. Em algumas modalidades, o contato é *in vitro*. Em algumas modalidades, o contato é *in vivo*. Em algumas modalidades, o contato é *in vivo*, em que o método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo a um mamífero tendo uma célula que possui atividade de ROS1 cinase. Em algumas modalidades, a célula mamífera é uma célula cancerígena mamífera. Em algumas modalidades, a célula cancerígena mamífera é qualquer câncer como aqui descrito. Em algumas modalidades, a célula cancerígena mamífera é uma célula cancerígena associada à ROS1.

[00491] Quando usado aqui, o termo "contatar" refere-se à junção de quantidades indicadas em um sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, "contatar" uma ROS1 cinase com um composto fornecido aqui inclui a administração de um composto fornecido aqui a um indivíduo ou paciente, tal como um humano, tendo uma ROS1 cinase, bem como, por exemplo, introdução de um composto fornecido aqui, em uma amostra contendo uma preparação celular ou purificada, contendo a ROS1 cinase.

[00492] É também fornecido aqui um método de inibição da proliferação celular, *in vitro* ou *in vivo*, o método compreendendo contatar uma célula com uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, ou uma composição farmacêutica do mesmo como aqui definido.

[00493] A frase "quantidade eficaz" significa uma quantidade de composto que, quando administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento, é suficiente para (i) tratar uma doença ou distúrbio associado à ROS1 cinase, (ii) atenuar, melhorar, ou eliminar um ou mais sintomas da particular doença, condição, ou distúrbio, ou (iii) retardar o início de um ou mais sintomas da particular doença, condição, ou distúrbio, descritos aqui. A quantidade de um composto de Fórmula I que corresponderá a tal quantidade variará, dependendo de fatores, tais como o particular composto, condição da doença e sua severidade, a identidade (por exemplo, peso) do paciente em necessidade de tratamento, porém pode apesar disso ser rotineiramente determinada por alguém versado na técnica.

[00494] Quando usados como produtos farmacêuticos, os compostos de Fórmula I podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser preparadas em uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica, e podem ser administradas por uma variedade de rotinas, dependendo de se o tratamento local ou sistêmico é desejado e da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo transdérmica, epidérmica, oftálmica, e à membranas mucosas incluindo liberação intranasal, vaginal e retal), pulmonar (por exemplo, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador, intratraqueal ou intranasal), oral ou parenteral. A administração oral pode incluir uma forma de dosagem formulada para administração uma vez ao dia ou duas vezes ao dia (BID). A administração parenteral inclui administração intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular ou injeção ou infusão, ou intracranial, por exemplo, intratecal ou intraventricular. A administração parenteral pode ser na forma de uma dose de único *bolus*, ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. Composições e formulações farmacêuticas para administração tópica

podem incluir emplastos transdérmicos, unguentos, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, *sprays*, líquidos e pós. Veículos, farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó, ou oleosas, espessantes e similares, podem ser necessários ou desejáveis.

[00495] São também fornecidos aqui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis (excipientes). Em algumas modalidades, a composição é adequada para administração tópica. Na preparação das composições fornecidas aqui, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou inserido dentro de tal veículo na forma de, por exemplo, uma cápsula, sachê, papel, ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semissólido, ou líquido, que age como um veículo (vehicle), veículo (carrier) ou meio para o ingrediente ativo. Desse modo, as composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), unguentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina macia e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós esterilmente empacotados. Em algumas modalidades, a composição é formulada para administração oral. Em algumas modalidades, a composição é formulada como um comprimido ou cápsula.

[00496] As composições compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo podem ser formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 5 a cerca de 1.000 mg (1 g), mais usualmente cerca de 100 mg a cerca de 500 mg, do ingrediente ativo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discre-

tas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros pacientes, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo (isto é, um composto de Fórmula I como fornecido aqui) calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

[00497] Em algumas modalidades, as composições fornecidas aqui contêm de cerca de 5 mg a cerca de 50 mg do ingrediente ativo. Alguém versado na técnica apreciará que isto incorpore compostos ou composições contendo cerca de 5 mg a cerca de 10 mg, cerca de 10 mg a cerca de 15 mg, cerca de 15 mg a cerca de 20 mg, cerca de 20 mg a cerca de 25 mg, cerca de 25 mg a cerca de 30 mg, cerca de 30 mg a cerca de 35 mg, cerca de 35 mg a cerca de 40 mg, cerca de 40 mg a cerca de 45 mg, ou cerca de 45 mg a cerca de 50 mg do ingrediente ativo.

[00498] Em algumas modalidades, as composições fornecidas aqui contêm de cerca de 50 mg a cerca de 500 mg do ingrediente ativo. Alguém versado na técnica apreciará que isto incorpore compostos ou composições contendo cerca de 50 mg a cerca de 100 mg, cerca de 100 mg a cerca de 150 mg, cerca de 150 mg a cerca de 200 mg, cerca de 200 mg a cerca de 250 mg, cerca de 250 mg a cerca de 300 mg, cerca de 350 mg a cerca de 400 mg, ou cerca de 450 mg a cerca de 500 mg do ingrediente ativo.

[00499] Em algumas modalidades, as composições fornecidas aqui contêm de cerca de 500 mg a cerca de 1,000 mg do ingrediente ativo. Alguém versado na técnica apreciará que isto incorpore compostos ou composições contendo cerca de 500 mg a cerca de 550 mg, cerca de 550 mg a cerca de 600 mg, cerca de 600 mg a cerca de 650 mg, cerca de 650 mg a cerca de 700 mg, cerca de 700 mg a cerca de 750 mg, cerca de 750 mg a cerca de 800 mg, cerca de 800 mg a cerca de 850 mg, cerca de 850 mg a cerca de 900 mg, cerca de 900 mg a cerca de

950 mg, ou cerca de 950 mg a cerca de 1,000 mg do ingrediente ativo.

[00500] O composto ativo pode ser eficaz em uma ampla faixa de dosagem e é geralmente administrado em uma quantidade farmacologicamente eficaz. Deve-se entender, no entanto, que a quantidade do composto retalmente administrada geralmente será determinada por um médico, de acordo com as relevantes circunstâncias, incluindo a condição a ser tratada, a rotina de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso, e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente, e similares.

[00501] São fornecidos aqui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento de doenças ou distúrbios associados a RET, tal como câncer ou síndrome do intestino irritável (IBS), que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido aqui. Tais *kits* podem também incluir, se desejado, um ou mais de vários componentes de kit farmacêutico convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será facilmente evidente para aqueles versados na técnica. Instruções, como bulas ou rótulos, indicando quantidades dos componentes a ser administradas, orientações para administração, e/ou orientações para mistura dos componentes, podem também ser incluídos no *kit*.

[00502] Alguém versado na técnica reconhecerá que, experiências tanto *in vivo* quanto *in vitro* usando célula e/ou modelos animais adequados, conhecidos e geralmente aceitos são preditivas da capacidade de um composto teste para tratar ou prevenir um determinado distúrbio.

[00503] Alguém versado na técnica também reconhecerá que experiências clínicas humanas que incluem primeiro em humanos, experiências de variação de dose e eficácia, em pacientes saudáveis e/ou

aqueles que estão sofrendo de um determinado distúrbio, podem ser completadas de acordo com métodos bem conhecidos nas técnicas clínicas e médicas.

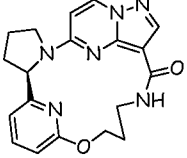
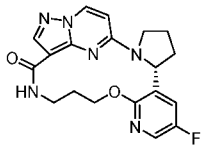
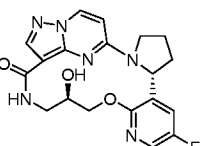
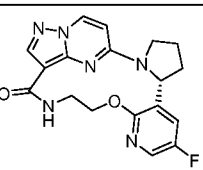
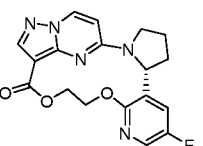
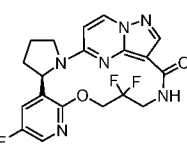
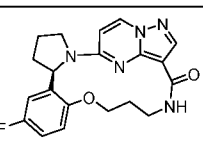
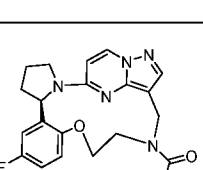
EXEMPLOS

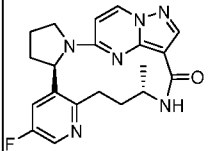
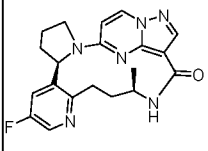
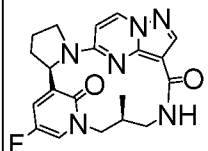
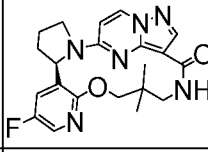
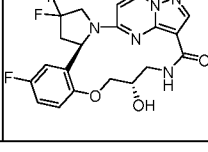
Exemplo A. Inibição de ROS1 cinase

[00504] A potência de um composto que inibe ROS1 cinases tipo selvagem e mutante exemplares foi determinada usando a tecnologia de ensaio CisBio's HTRF Kinease-TK. Os ensaios continham ROS1 tipo selvagem a 5 nM (SignalChem - Cat. No. R14-11G), G2032R ROS1 a 5 nM (SignalChem - Cat. No. R14-12BG), L2026M ROS1 a 5 nM (Array Biopharma, p1965), ou D2033N ROS1 a 5 nM (Array Biopharma, p1994). Cada cinase é incubada com biotina substrato de TK a 250 nM (CisBio, Cat.No. 62TK0PEC) e ATP a 1 mM junto com o composto teste em um tampão consistindo em MOPS a 25 mM [pH 7,4], $MgCl_2$ a 5 mM, 0,005% de Triton X-100, e 2% de DMSO em um volume de 8 μ L. Os compostos foram preparados em uma diluição serial de quatro vezes em DMSO e adicionados ao ensaio para fornecer a concentração final apropriada. Após uma incubação de 120 minutos a 22°C, a reação foi interrompida bruscamente pela adição de 8 μ L de solução de extinção contendo Sa-XL665 a 31,3 nM e 1X TK-Ab-Criptato em tampão de detecção de HTRF (CisBio, Cat.No. 62TK0PEC). Após uma incubação de 1 hora a 22°C, a extensão da reação foi determinada usando uma leitora de placa multimodal PerkinElmer EnVision por meio de detecção de comprimento de onda dual de HTRF, e o percentual de controle (POC) foi calculado usando um fator de emissão ratiométrica. 100 POC é determinado não usando nenhum composto teste e 0 POC é determinado na ausência de enzima. Os valores de POC são ajustados para uma curva logística de 4 parâmetros e o valor de IC_{50} é calculado com base no ponto no qual a curva cruza 50 POC.

[00505] A Tabela 9 fornece valores médios de IC₅₀ para os compostos testados neste ensaio.

TABELA 9

Composto No.	Estrutura	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

OUTRAS MODALIDADES

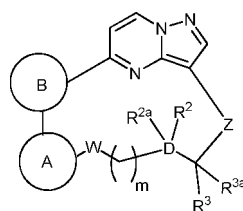
[00506] Deve-se entender que embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com a descrição detalhada da mesma, a descrição anterior destina-se a ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definida pelo escopo das reivindicações anexas. Outros aspectos, vantagens, e modificações incluem-se no escopo das reivindicações que seguem abaixo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um câncer em um paciente em necessidade do mesmo, o método caracterizado pelo fato de compreender:

(a) detectar que o câncer no paciente está associado com uma desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas; e

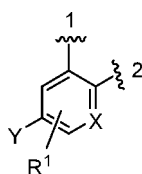
(b) administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto da Fórmula I



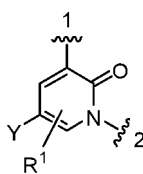
I

ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

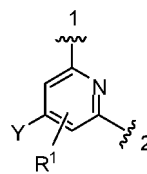
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

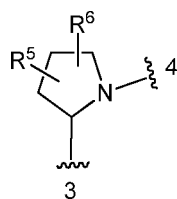
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

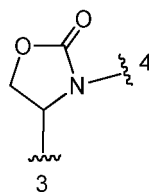
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C)

alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o método também compreende administrar um segundo inibidor de ROS1.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o segundo inibidor de ROS1 é administrado antes do composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

4. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o segundo inibidor de ROS1 é administrado após o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

5. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o segundo inibidor de ROS1 é administrado com o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o segundo inibidor de ROS1 são administrados simultaneamente como dosagens separadas.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o método também compreende administrar um inibidor de ALK.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de ALK é administrado antes do composto

da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de ALK é administrado após o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

10. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de ALK é administrado com o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o inibidor de ALK são administrados simultaneamente como dosagens separadas.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o método também compreende administrar um inibidor de TRK.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o inibidor de TRK é administrado antes do composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

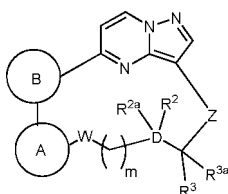
14. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o inibidor de TRK é administrado após o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

15. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o inibidor de TRK é administrado com o composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

16. Método de acordo com a reivindicação 12, caracteriza-

do pelo fato de que o composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o inibidor de TRK são administrados simultaneamente como dosagens separadas.

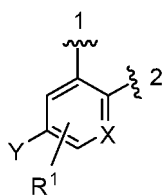
17. Método para tratar câncer em um paciente em necessidade deste, o método caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado a ROS1, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 seja um composto da Fórmula I



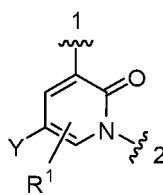
I

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

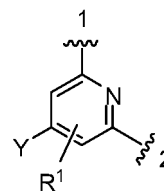
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

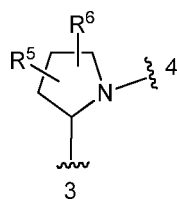
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

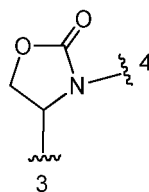
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C)

alquila, e (1-6C)alcóxi;

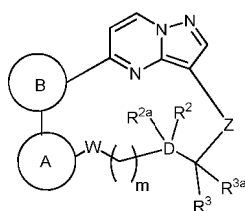
Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

18. Método para tratar Método para tratar câncer em um paciente em necessidade do mesmo, o método caracterizado pelo fato de compreender:

(a) detectar que o câncer no paciente é um câncer associado a ROS1; e

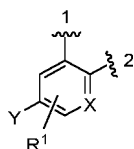
(b) administrar ao paciente determinado ter um câncer associado a ROS1, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de ROS1, em que o inibidor de ROS1 é um composto da Fórmula I



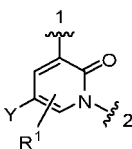
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

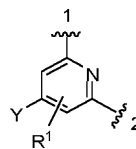
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

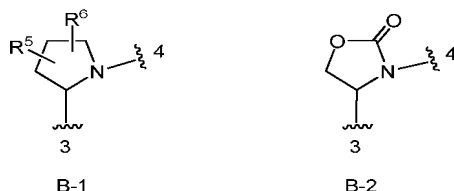
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 a 2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-,

HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

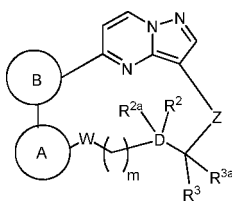
Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

19. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

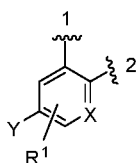
- (a) administrar um primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo;
- (b) após (a), determinar se uma célula de câncer, em uma amostra que foi obtida do indivíduo, possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e
- (c) administrar um segundo inibidor de ROS1, em que o segundo inibidor de ROS1 é um composto da Fórmula I



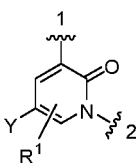
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

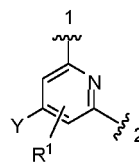
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

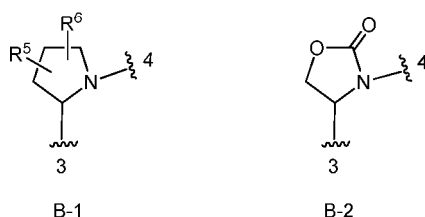
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo tem uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

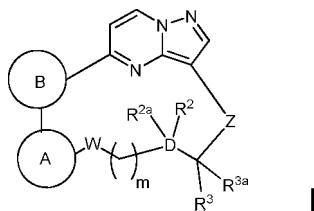
(d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 da etapa (a) ao indivíduo se o indivíduo tem uma célula de câncer que não possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

20. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) administrar um primeiro inibidor de ALK ao indivíduo;

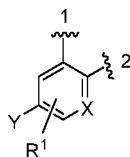
(b) após (a), determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e

(c) administrar um composto da Fórmula I

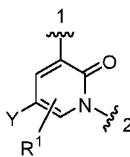


ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

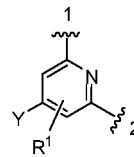
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

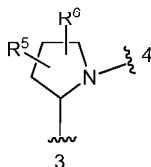
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

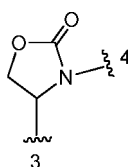
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e

R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é $^*-NR^{4a}C(=O)-$, $^*-ONHC(=O)-$, $^*-NR^{4b}CH_2-$ ou $^*-OC(=O)-$, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R^3 ;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

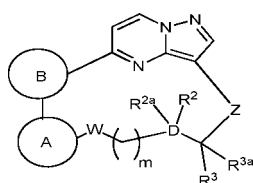
como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

(d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK da etapa (a) ao indivíduo, se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

21. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, ca-

racterizado pelo fato de que o método compreende:

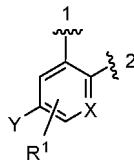
- (a) administrar um primeiro inibidor de TRK ao indivíduo;
- (b) após (a), determinar se a célula de câncer em uma amostra que foi obtida do indivíduo possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e
- (c) administrar um composto da Fórmula I



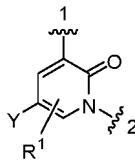
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

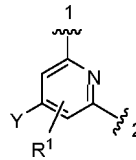
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

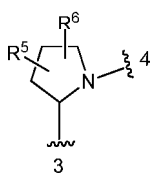
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

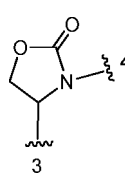
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

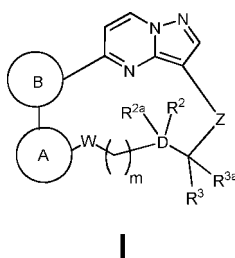
como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

(d) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK da etapa (a) ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

22. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

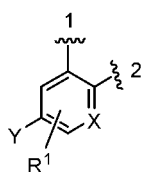
(a) determinar se a célula de câncer em uma amostra que foi obtida de um indivíduo tendo um câncer e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1 que confira resistência aumentada a uma célula de câncer ou tumor ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo; e

(b) administrar um composto da Fórmula I

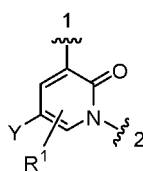


ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

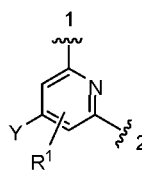
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

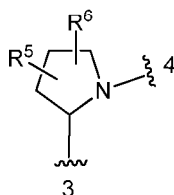
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

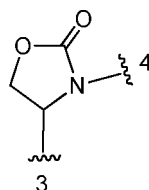
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-,

em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

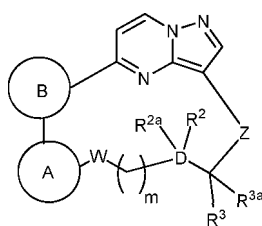
como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1 que confira resistência aumentada a uma célula de câncer ou tumor ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo; ou

(c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1 que confira resistência aumentada a uma célula de câncer ou tumor ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo.

23. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida de um indivíduo tendo um câncer e previamente administrado um primeiro inibidor de ALK possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e

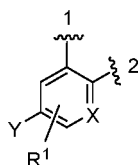
(b) administrar um composto da Fórmula I



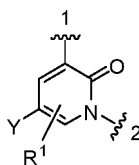
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

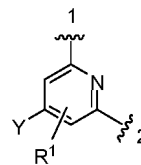
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

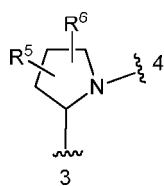
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

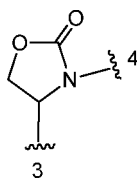
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C)

alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

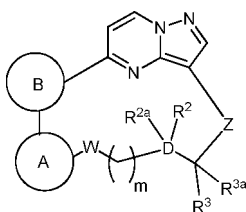
como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

(c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ALK ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

24. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) determinar se a célula de câncer em uma amostra que foi obtida de um indivíduo tendo um câncer e previamente administrado um primeiro inibidor de TRK possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e

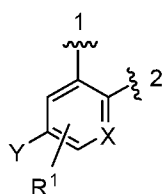
(b) administrar um composto da Fórmula I



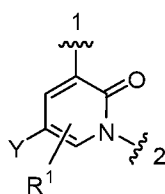
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

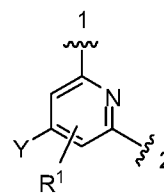
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

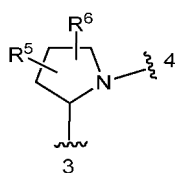
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

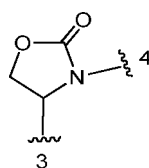
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-,

em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

(c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de TRK ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

25. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) determinar se a célula de câncer em uma amostra que foi obtida de um indivíduo tendo um câncer e previamente administrado um primeiro inibidor de ROS1 possui uma ou mais mutações resis-

tentes ao inibidor de ROS1 que conferem resistência aumentada a uma célula de câncer ou tumor ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 previamente administrado ao indivíduo; e

(b) administrar um segundo inibidor de ROS1 ao indivíduo, como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer, ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1 que confira resistência aumentada a uma célula de câncer ou tumor ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1 que foi previamente administrado ao indivíduo; ou

(c) administrar doses adicionais do primeiro inibidor de ROS1 o qual foi previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1 que confira resistência aumentada a uma célula de câncer ou tumor ao tratamento com o primeiro inibidor de ROS1, que foi previamente administrado ao indivíduo.

26. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) determinar se a célula de câncer em uma amostra que foi obtida de um indivíduo tendo um câncer e previamente administrado um inibidor de ALK possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e

(b) administrar um inibidor de ROS1 ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

(c) administrar doses adicionais do inibidor de ALK, que foi previamente administrado ao indivíduo, se o indivíduo tiver uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

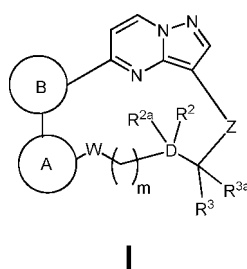
27. Método para tratar um indivíduo tendo um câncer, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) determinar se uma célula de câncer em uma amostra que foi obtida de um indivíduo tendo um câncer e previamente administrado um inibidor de TRK possui uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; e

(b) administrar um inibidor de ROS1 ao indivíduo como uma monoterapia ou em conjunto com outro agente anticâncer ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que possua uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1; ou

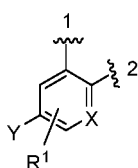
(c) administrar doses adicionais do inibidor de TRK, que foi previamente administrado ao indivíduo se o indivíduo possui uma célula de câncer que não tenha uma ou mais mutações resistentes ao inibidor de ROS1.

28. Método para tratar um paciente, o método caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I

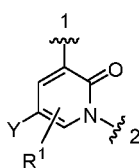


ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

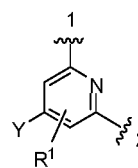
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação

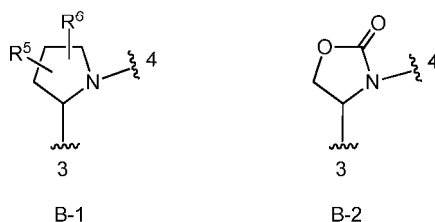
ção do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

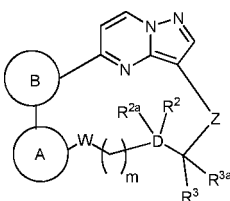
Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

a um paciente tendo um registro clínico que indica que o paciente possui desregulação de um gene de ROS1, uma ROS1 cinase, ou expressão ou atividade ou nível de qualquer dos mesmos.

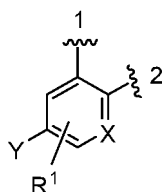
29. Método para selecionar um tratamento para um paciente, o método caracterizado pelo fato de compreender selecionar um tratamento compreendendo a administração de um composto da Fórmula I



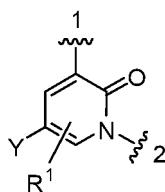
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

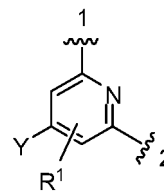
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

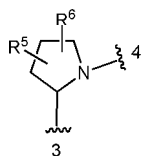
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

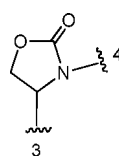
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-,

em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

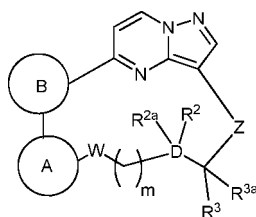
R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

para um paciente identificado ou diagnosticado como tendo um câncer associado a ROS1.

30. Método para selecionar um tratamento para um paciente tendo um câncer, o método caracterizado pelo fato de compreender:

(a) determinar se o câncer no paciente é um câncer associado a ROS1; e

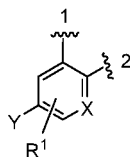
(a) selecionar um tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I



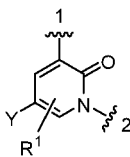
I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

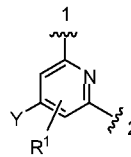
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

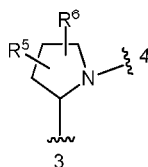
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

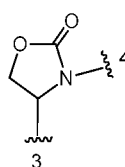
Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



B-1



B-2

em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R²ᵃ são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R²ᵃ não sejam ambos OH), e R³ e R³ᵃ são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R²ᵃ e

R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é $^*-NR^{4a}C(=O)-$, $^*-ONHC(=O)-$, $^*-NR^{4b}CH_2-$ ou $^*-OC(=O)-$, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R^3 ;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

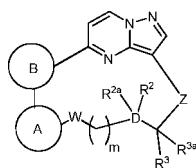
Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

para um paciente determinado ter um câncer associado a ROS1.

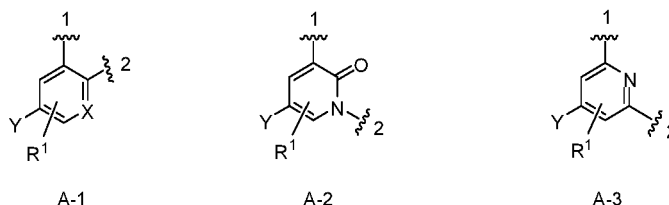
31. Método para selecionar um paciente para o tratamento, caracterizado pelo fato de que inclui a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



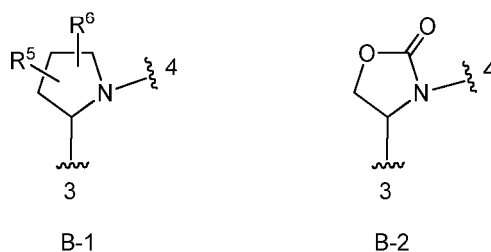
em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estruturas:



em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R^2 e R^3 são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é $^*-NR^{4a}C(=O)-$, $^*-ONHC(=O)-$, $^*-NR^{4b}CH_2-$ ou $^*-OC(=O)-$, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R^3 ;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila,

o método compreendendo:

(a) identificar um paciente tendo um câncer associado a ROS1; e

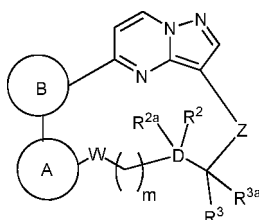
(b) selecionar o paciente para o tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

32. Método para selecionar um paciente tendo câncer para

o tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, o método caracterizado pelo fato de compreender:

(a) determinar se o câncer no paciente é um câncer associado a ROS1; e

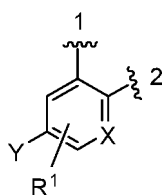
(b) selecionar um paciente determinado a ter um câncer associado à ROS1 para o tratamento incluindo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I



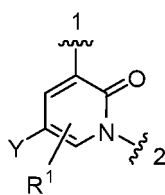
I

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, em que:

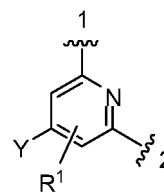
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel B e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

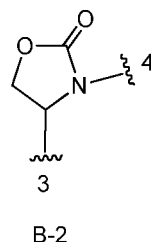
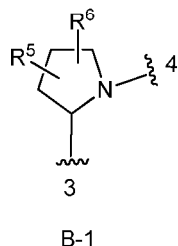
X é N ou CH;

Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

o anel B é selecionado dos anéis B-1 e B-2 tendo as estru-

turas:



em que a linha ondulada marcada 3 indica o ponto de ligação ao anel A e a linha ondulada marcada 4 indica o ponto de ligação ao anel de pirazolo[1,5-a]pirimidina de Fórmula I;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

D é carbono, R² e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH), e R³ e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila, ou

D é carbono ou nitrogênio, R² e R³ são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel;

Z é *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- ou *-OC(=O)-, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R³;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- ou (1-6C alquil)NH(CO)-;

Ar¹ é fenila opcionalmente substituída com um ou mais

substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar² é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 18, e 30 a 32, caracterizado pelo fato de que a etapa de detectar que, ou determinar se o câncer no paciente é um câncer associado à ROS1 inclui realizar um ensaio para detectar a desregulação em um gene de ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer um dos mesmos em uma amostra do paciente.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de também compreender obter uma amostra do paciente.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a amostra é uma amostra de biópsia.

36. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que o ensaio é selecionado do grupo que consiste em sequenciamento, imuno-histoquímica, ensaio imunossorvente ligado à enzima, e hibridização de fluorescência *in situ* (FISH).

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o ensaio é FISH separado.

38. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o ensaio é FISH de fusão dual.

39. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o sequenciamento é pirosequenciamento ou sequenciamento da próxima geração.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 39, caracterizado pelo fato de que a desregulação em um gene de ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é uma ou mais mutações de ponto no gene de ROS1.

41. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que uma ou mais mutações de ponto em um gene de ROS1 resulta na translação de uma proteína ROS1 tendo uma ou mais substituições de aminoácido em uma ou mais das seguintes posições de aminoácido: 15, 118, 1025, 1735, 1948 ou 2072.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que uma ou mais mutações de ponto em um gene de ROS1 resulta na translação de uma proteína ROS1 tendo uma ou mais das seguintes substituições de aminoácido: A15G, R118N, G1025R, T1735M, R1948H, ou R2072N.

43. Método de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que uma ou mais mutações de ponto em um gene de ROS1 resulta na translação de uma proteína ROS1 tendo uma ou mais substituições de aminoácido em uma ou mais das seguintes posições de aminoácido: 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, ou 2224.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que uma ou mais mutações de ponto em um gene de ROS1 resulta na translação de uma proteína ROS1 tendo uma ou

mais das seguintes substituições de aminoácido: 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*, ou N2224K.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 39, caracterizado pelo fato de que a desregulação em um gene de ROS1, uma proteína ROS1 cinase, ou uma expressão ou atividade ou nível de qualquer uma das mesmas é uma fusão do gene de ROS1.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a fusão do gene de ROS1 é selecionada do grupo consistindo em: CD74, SLC34A2, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDELR2, CCDC6, FIG, GOPC, PIST, TPD52L1, CEP85L, ZCCHC8, CCDC30, TFG, TMEM106B, YWHAE, MSN, PWWP2A, FYN, MKX, PPFIBP1, ERCI, MYO5A, CLIP1, HLA-A, KIAA1598, CLTC, LIMA1, NFkB2, e NCOR2.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 18, e 30 a 46, caracterizado pelo fato de que o câncer associ-

ado à ROS1 é selecionado do grupo que consiste em: câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer gástrico, adenocarcinoma, adenocarcinoma do intestino delgado, colangiocarcinoma, glioblastoma, câncer de ovário, angiocarcinoma, glioblastoma multiforme congênito, carcinoma papilar da tireoide, tumor miofibroblástico inflamatório, neoplasma espitzoide, linfoma de célula grande anaplásica, linfoma de célula B grande difuso, e leucemia linfoblástica aguda de célula B.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo é administrado oralmente.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, caracterizado pelo fato de também compreender administrar uma terapia adicional ou agente terapêutico ao paciente.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a terapia adicional ou agente terapêutico é selecionado de radioterapia, quimioterápicos citotóxicos, terapêuticas direcionadas à cinase, moduladores de apoptose, inibidores de transdução sinal, terapias imunodirecionadas e terapias direcionadas à angiogênese.

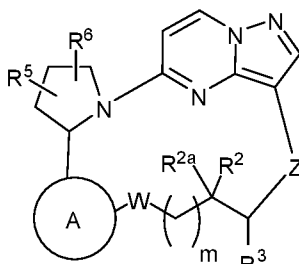
51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico adicional é selecionado de um ou mais terapêuticos direcionados à cinase.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 51, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o agente terapêutico adicional são administrados simultaneamente como dosagens separadas.

53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 51, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I

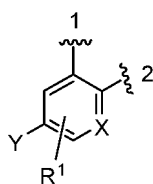
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, e o agente terapêutico adicional são administrados como dosagens separadas sequencialmente em qualquer ordem.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I é um composto de fórmula:

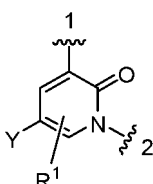


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

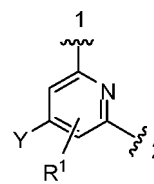
o anel A é selecionado dos anéis A-1, A-2 e A-3 tendo as estruturas:



A-1



A-2



A-3

em que a linha ondulada marcada 1 indica o ponto de ligação do anel A ao anel de pirrolidina da Fórmula I e a linha ondulada marcada 2 indica o ponto de ligação do anel A a W;

X é N ou CH;

Y é H ou F;

R¹ é H, (1-3C)alcóxi ou halogênio;

W é O, NH ou CH₂, em que quando o anel A é A-2, então W é CH₂;

m é 0, 1 ou 2;

R² e R^{2a} são independentemente H, F, ou OH, contanto que R² e R^{2a} não sejam ambos OH;

R³ é H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila;

Z é $^*\text{-NR}^{4a}\text{C(=O)-}$, $^*\text{-ONHC(=O)-}$, $^*\text{-NR}^{4b}\text{CH}_2\text{-}$ ou $^*\text{-OC(=O)-}$, em que o asterisco indica o ponto de ligação de Z ao carbono transportando R^3 ;

R^{4a} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila);

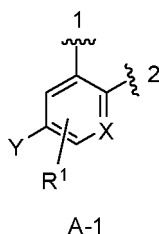
R^{4b} é H, (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila), di-hidróxi(2-6C alquila), (1-6C alquil) C(O)- , (3-6C cicloalquil) C(O)- , $\text{Ar}^1\text{C(O)-}$, $\text{HOCH}_2\text{C(O)-}$, (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)\text{-}$, $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{-}$ ou (1-6C alquil) NH(CO)- ;

Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi;

Ar^2 é fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, (1-6C) alquila, e (1-6C)alcóxi; e

R^5 e R^6 são independentemente H, halogênio, OH, (1-6C) alquila ou hidróxi(1-6C) alquila.

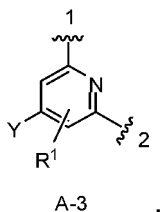
55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado pelo fato de que o anel A é o anel A-1 tendo a estrutura



56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, caracterizado pelo fato de que X é CH.

57. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, caracterizado pelo fato de que X é N.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado pelo fato de que o anel A é o anel A-3 tendo a estrutura

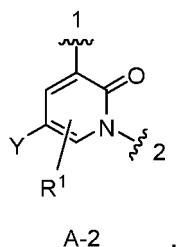


59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, caracterizado pelo fato de que W é O.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, caracterizado pelo fato de que W é NH.

61. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, caracterizado pelo fato de que W é CH₂.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado pelo fato de que o anel A é o anel A-2 tendo a estrutura



63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que Y é F.

64. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que Y é H.

65. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R¹ é H.

66. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R¹ é (1-3 C)alquila ou (1-3C)alcóxi.

67. Método de acordo com a reivindicação 66, caracteriza-

do pelo fato de que R^1 é metila ou metóxi.

68. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, caracterizado pelo fato de que R^1 é halogênio.

69. Método de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que R^1 é flúor.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizado pelo fato de que Z é $^*-NR^{4a}C(=O)-$

71. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que R^{4a} é hidrogênio.

72. Método de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que R^{4a} é (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila, trifluoro(1-6C) alquila, hidróxi(1-6C alquila) ou di-hidróxi(2-6C alquila).

73. Método de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que R^{4a} é (1-6C) alquila.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizado pelo fato de que Z é $^*-ONHC(=O)-$

75. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizado pelo fato de que Z é $^*-NR^{4b}CH_2-$.

76. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é H.

77. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é selecionado de (1-6C) alquila, fluoro(1-6C) alquila, difluoro(1-6C) alquila e trifluoro(1-6C) alquila.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é (1-6C) alquila.

79. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é selecionado de (1-6C alquil)C(O)-, (3-6C cicloalquil)C(O)-, $Ar^1C(O)-$ e $HOCH_2C(O)-$.

80. Método de acordo com a reivindicação 79, caracteriza-

do pelo fato de que R^{4b} é (1-6C alquil)C(O)-.

81. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é selecionado de (1-6C alquil)sulfonila, (3-6C cicloalquil)sulfonila, e $Ar^2(SO_2)$ -.

82. Método de acordo com a reivindicação 81, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é (1-6C alquil)sulfonila.

83. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é HO_2CCH_2 -.

84. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que R^{4b} é (1-6C alquil)NH(CO)-.

85. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que D é carbono, R^2 e R^{2a} são independentemente H, F, (1-3 C)alquila ou OH (contanto que R^2 e R^{2a} não sejam ambos OH), e R^3 e R^{3a} são independentemente H, (1-3 C)alquila ou hidróxi(1-3 C)alquila.

86. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^{2a} são cada qual hidrogênio.

87. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^{2a} são cada qual flúor.

88. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio e R^{2a} é flúor.

89. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio e R^{2a} é OH.

90. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que R^2 é H e R^{2a} é metila, ou R^2 e R^{2a} são ambos metila.

91. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que:

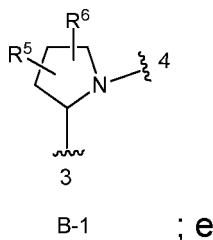
R^3 e R^{3a} são H; ou

R^{3a} é metila e R^3 é H; ou

R^3 e R^{3a} são ambos metila.

92. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que D é carbono ou nitrogênio, R^2 e R^3 são ausentes, e R^{2a} e R^{3a} juntamente com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel de heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1-2 heteroátomos de anel.

93. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o anel B é o anel B-1:

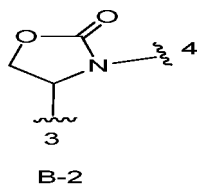


R^5 e R^6 são independentemente H, F, OH, metila, etila, HOCH₂- ou HOCH₂CH₂-.

94. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 93, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidrogênio e R^6 é H, F, OH, metila, etila, HOCH₂- ou HOCH₂CH₂-.

95. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 93, caracterizado pelo fato de que R^6 é H.

96. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o anel B é o anel B-2:

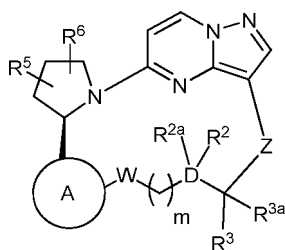


97. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, caracterizado pelo fato de que m é 0.

98. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, caracterizado pelo fato de que m é 1.

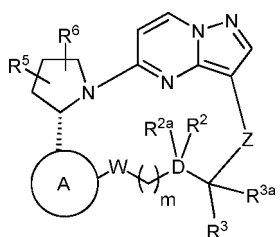
99. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, caracterizado pelo fato de que m é 2.

100. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o composto possui a configuração absoluta da Fórmula **1-a**:



1-a

101. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o composto possui a configuração absoluta da Fórmula **1-b**



1-b

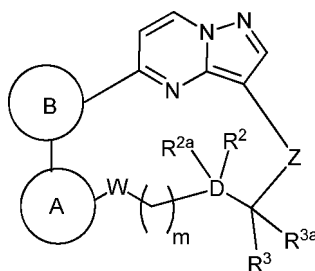
102. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado dos compostos da Tabela 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos.

103. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo nos Exemplos números 2, 3, 7, 9, 14, 19, 20, 22, 33-A, 33-B, 35, 36, e 45, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dos mesmos.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS MACROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE ROS1 CINASE**".

A presente invenção refere-se a métodos para inibir uma ROS1 cinase com os compostos da Fórmula I:



I

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que o anel A, anel B, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, e Z são como definidos aqui. Os compostos e métodos fornecidos aqui são úteis no tratamento de câncer (por exemplo, cânceres associados a ROS1 como definidos aqui).

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P242332.txt
- Data de Geração do Código: 13/09/2019
- Hora de Geração do Código: 17:06:17
- Código de Controle:
 - Campo 1: 4EB4DEE1477E8DF9
 - Campo 2: C811AFA667936FCE