



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201821078 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：106141957 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 30 日
 (51) Int. Cl. : *A61K31/517 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*
 (30) 優先權：2016/12/01 美國 62/428,947
 (71) 申請人：美商醫科泰生技(美國) IGNYTA, INC. (US)
 美國
 (72) 發明人：林 強納森 伊廉 LIM, JONATHANEE-REN (CA)；摩他尼 博別 S MULTANI,
 PRATIK S. (US)；蘭丁 理查 LANDIN, RICHARD (US)；巴托 魯波 A PATEL,
 RUPAL A. (US)；奧利佛 珍妮佛 萊特 OLIVER, JENNIFER WRIGHT (US)
 (74) 代理人：陳長文
 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：3 共 92 頁

(54) 名稱

治療癌症之方法

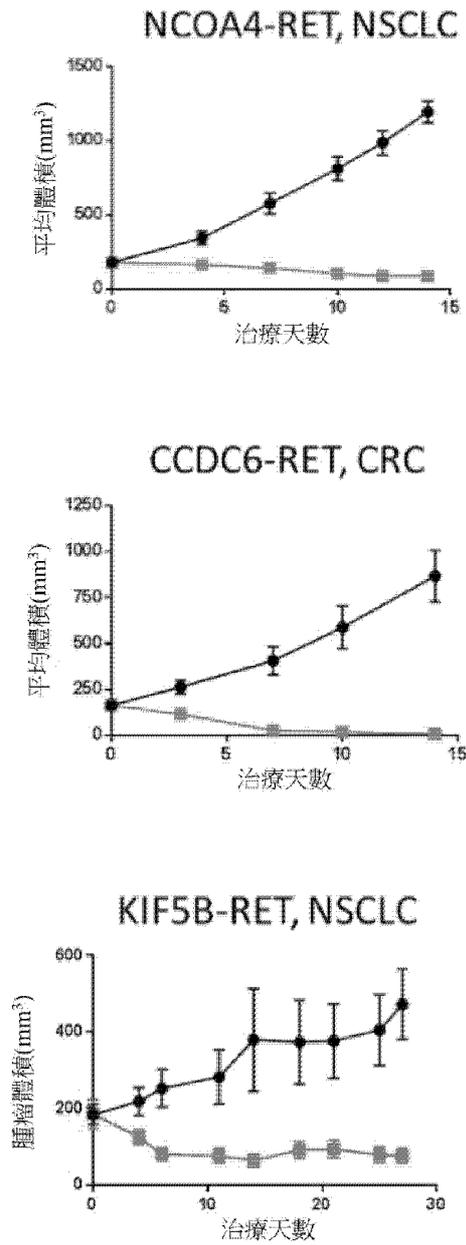
METHODS FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57) 摘要

本文揭示治療受試者之癌症之方法，其中已知該受試者在 RET 中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該受試者投與治療有效量 N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

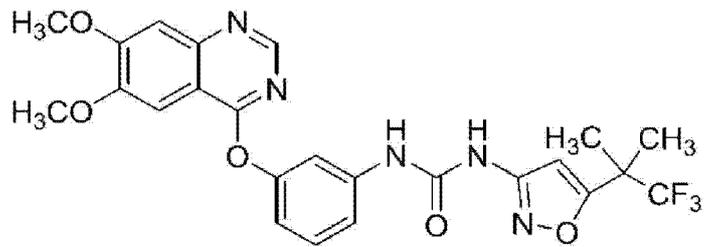
Disclosed herein are methods of treating cancer in a subject, wherein the subject is known to possess at least one genetic alteration in RET, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of N-[3-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyloxy]phenyl]-N'-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)-3-isoxazolyl]-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

本發明係關於治療患有癌症之受試者,其包含向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

【先前技術】

蛋白激酶(PK)之功能障礙係許多疾病之標誌。大量在人類癌症中牽涉之致癌基因及原致癌基因編碼PK。PK之活性增強亦牽連許多非惡性疾病,諸如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神經纖維瘤病、牛皮癬、與動脈粥樣硬化相關聯之血管平滑細胞增殖、肺纖維化、關節炎腎絲球腎炎以及術後狹窄及再狹窄。

PK亦牽連炎性病狀以及病毒及寄生物之繁殖。PK亦可在神經變性病之發病機制及發展中起主要作用。

有關PK功能障礙或反調控之一般參考參見例如Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3:459-465。

RET原致癌基因編碼細胞外信號傳導分子之膠細胞株衍生神經滋養因子(GDNF)家族成員之受體酪胺酸激酶。損失或RET突變與希什斯普隆氏病(Hirschsprung's disease)之發展相關聯,而功能獲得型突變與各種類型之人類癌症(包括髓質性甲狀腺癌)之發展相關聯。在轉染期間重排

(RET)之原致癌基因之重排係癌症(包括肺腺癌)中新進鑒別之潛在驅動突變。因此，需要發展用RET抑制劑治療患有癌症之受試者的新方式。

【發明內容】

本文揭示治療受試者之癌症之方法，其中已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該癌症受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

圖1係三個曲線圖之視圖，其顯示實例1中所述之實驗之曲線圖，在實驗中動物已植入具有指示之RET融合基因的細胞，其中以30 mg/kg BID之劑量的N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲(方形)對比於媒劑(圓形)。圓形表示用媒劑給藥；方形表示在已植入有具有指示之RET融合基因之小鼠中給藥以30 mg/kg BID之劑量的N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲。

圖2係顯示如實例4中所述之參與I期及Ib期研究之未接受過RET抑制劑之RET融合陽性受試者之最佳腫瘤反應的瀑布圖。

圖3係說明N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲在具有非小細胞肺癌(NSCLC)之未接受過RET抑制劑RET融合陽性患者中抗腫瘤活性的瀑布圖。各長條表示單一患者(總計22名患者)。表示具有CCDC6-RET融合、PARD3-RET融合或EML4-RET融合至患者的長條用具體融合標記。其餘未標記長條表示具有KIF5B-RET融合之患者。Y軸表示靶病灶中從基線的最大百分比變

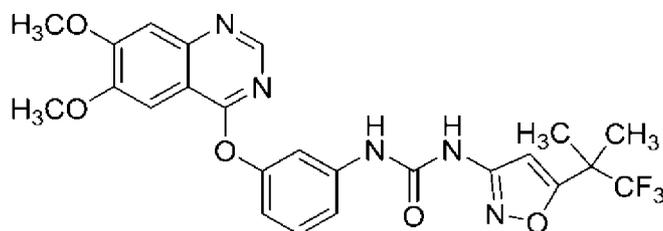
化。

【實施方式】

相關申請案的交互參照

本申請案主張2016年12月1日申請之美國臨時專利申請案第62/428,947號之權益及優先權，該案之內容據此以全文引用之方式併入本文。

術語「N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲」意謂具有以下化學結構之化合物



該化合物或者命名為1-[3-[(6,7-二甲氧基噻唑啉-4-基)氧基]苯基]-3-[5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)異噁唑-3-基]脲，且已指派化學摘要登記號1188910-76-0。該化合物亦可在本文指代為「RXDX-105」。該化合物之製備揭示於美國專利第8,618,289號，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文。

除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一個(種)」及「該」包括複數個提及物。例如，術語「一個細胞」包括一或多個細胞，包含其混合物。「A及/或B」在本文用於包括以下所有替代形式：「A」、「B」、「A或B」及「A及B」。如本文所用，術語「約」意謂提供值之加或減10%，或捨入至最接近的有效數字，在所有情況下均包括提供值。當提供範圍時，其包括邊界值。

如本文所用，術語「投與」係指藉由包含但不限於以下之投與途徑

遞送生物活性組成物或調配物：經口、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、肌肉內及局部投與或其組合。

如本文所用，術語「至少一個遺傳變化」意謂相較於對應野生型基因或蛋白質，受試者之一或多個細胞中遺傳或蛋白序列之任何變異。一或多個分子變更包括但不限於：遺傳突變、基因擴增、剪接變異體、缺失、插入/缺失、基因重排、單一核苷酸變異(SNV)、插入及異常RNA/蛋白表現。

如本文所用，術語「癌症」係指由異常細胞生長造成之任何惡性及/或侵襲性生長或腫瘤。如本文所用，「癌症」係指針對形成其之細胞類型命名之實體腫瘤、血癌、骨髓癌或淋巴系統癌。實體腫瘤之實例包括但不限於肉瘤及癌。血癌之實例包括但不限於白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。術語「癌症」包括但不限於在體內具體部位起始的原發性癌症、從開始的位置蔓延至體內其他部分的轉移性癌症、緩解之後自起始原發性癌症之復發及第二原發性癌症，該第二原發性癌症係具有先前癌症病史的人之類型與先前癌症不同的新原發性癌症。

如本文所用，術語「組合」及「與.....組合」意謂順序地或同時地將本文所述之治療劑連同至少一種額外醫藥或醫學藥劑(例如，抗癌劑)一起投與。例如，該術語涵蓋同時、或彼此之數分鐘或數小時內、或在同一天、或隔天給藥，或每天、或每週數天、或每週給予本文所述之治療劑，例如，同時在同一天、或隔天或隔週、或在與此同時或與此並行的期間內週期性地、或在給予本文所述之治療劑的時間之至少一部分時間投與另一化合物諸如化療劑。

如本文參考特異性或特異性結合所用之術語「接觸」意謂兩個分子

足夠近使得短程非共價化學相互作用(諸如凡得瓦力、氫鍵結、疏水性相互作用及其類似者)支配分子之相互作用。

如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂保留親體化合物之生物有效性及性質的那些鹽。此類鹽包括與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、磷酸、硫酸、過氯酸及其類似者)或與有機酸(諸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、(D)或(L)蘋果酸、順丁烯二酸、甲磺酸、乙磺酸、琥珀酸、丙二酸及其類似者)的酸加成鹽；當化合物中存在之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子諸如鈉或鉀、或鹼土離子諸如鈣或鎂)置換或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基還原葡糖胺及其類似者)配位時形成之鹽。

術語「RET」當在本文關於基因使用時意謂一般熟習此項技術者已知為Ret原致癌基因的基因。一般熟習此項技術者已知的RET基因之替代名稱包括CDHF12、CDHR16、PTC及RET51。術語「RET」當在本文關於蛋白質使用時意謂一般熟習此項技術者已知為RET且具有UniProt識別符RET_HUMAN (P07949)的野生型蛋白質。

本文揭示治療受試者之癌症之方法，其中已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該癌症受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。

在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係活化點突變。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。

在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。

在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。

在一個實施例中，提供治療患有癌症之受試者之方法，其中已知該癌症在RET中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該癌症受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET

融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化

的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-

RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

本文亦提供本文所述之任一方法，其中該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約900 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約800 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約700 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約600 mg每天的量向該受試者投與。在一

個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約500 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約400 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約375 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約350 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約225 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲

基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg至約800 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約275 mg至約350 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約225 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約250 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約275 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約325 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約350 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-

N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約375 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約425 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約450 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約475 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg每天的量向該受試者投與。

本文亦提供本文所述之任一方法，其中該受試者在進食狀態下經投與該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

本文亦提供本文所述之任一方法，其中該受試者未接受過RET抑制劑。本文亦提供本文所述之任一方法，其中該受試者接受過RET抑制劑。

本文亦提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸

癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。

本發明之一些實施例係治療具體類型的癌症，包括癌、鱗狀細胞癌、骨髓或淋巴系之造血腫瘤、間葉起源之腫瘤、中樞及周圍神經系統之腫瘤、黑色素瘤、精細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤、著色性乾皮症、血管肉瘤、神經膠質母細胞瘤、膽管癌(holangiocarcinoma)、炎性肌纖維母細胞瘤、上皮樣血管內皮瘤、星細胞瘤、腦脊髓膜瘤、血管肉瘤、上皮樣血管瘤(epitheloid hemangiothelioma)、角膜胨疣、甲狀腺濾泡癌、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤及胰腺癌。

本發明之一些實施例係治療具體類型的癌症，諸如但不限於乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、明亮細胞腎細胞癌、侵襲性管癌(乳房)、葡萄膜黑色素瘤、多發性骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、尤英氏(Ewing's)肉瘤、卡波西氏肉瘤、胰腺癌及神經管胚細胞瘤。

本發明之一些實施例係治療具體類型的癌症，諸如但不限於乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、明亮細胞腎細胞癌、侵襲性管癌(乳房)、葡萄膜黑色素瘤、多發性骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、尤英氏肉瘤、卡波西氏肉瘤、胰腺癌及神經管胚細胞瘤。在一些實施例中，該肺癌係小細胞肺癌或非小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症係小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症係非小細胞肺癌。

本發明之一些實施例係藉由投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽治療其中RET活性之調節、或其上調、錯誤調控或缺失之缺陷可能起作用的癌症、減少其症狀、改善其症狀、延緩其發作或以其他方式對其進行醫藥學處理。

本文亦揭示藉由向受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽治療該受試者之其中RET活性之調節、或其上調、錯誤調控或缺失之缺陷可能起作用的癌症或潛在其他適應症、減少其症狀、改善其症狀、延緩其發作或以其他方式對其進行醫藥學處理的方法。

在一些實施例中，本發明之方法係藉由在受試者之癌細胞或癌前期細胞中識別出RET下調缺陷例如無效突變諸如RET缺失，並且向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽來治療受試者中與RET下調缺陷例如無效突變諸如RET缺失相關聯之癌症、減少其症狀、改善其症狀、延緩其發作或以其他方式對其進行醫藥學處理。

在一些實施例中，在受試者之癌細胞或癌前期細胞中識別RET調節缺陷諸如上調缺陷或下調缺陷例如無效突變諸如RET缺失或編碼組成性活性RET激酶之RET嵌合基因座包含分析胰腺癌或癌前期細胞群體之細胞提取物之RET活性。在一些實施例中，在受試者之癌細胞或癌前期細胞中識別RET調節缺陷諸如上調缺陷或下調缺陷例如無效突變諸如RET缺失或編碼組成性活性RET激酶之RET嵌合基因座包含分析胰腺癌或癌前期細胞群

體之RNA群體之RET轉錄本累積。在一些實施例中，在受試者之癌細胞或癌前期細胞中識別RET調節缺陷諸如上調缺陷或下調缺陷例如無效突變諸如RET缺失或編碼組成性活性RET激酶之RET嵌合基因座包含確定胰腺癌或癌前期細胞群體之細胞或包含細胞之細胞群體中之核酸序列諸如基因體去氧核糖核酸序列。

在一些實施例中，本發明之方法進一步包含使患有癌症之受試者經受與至少一種細胞生長抑制劑或細胞毒性劑組合之輻射療法或化療方案。此外，本發明提供一種用於抑制活性RET蛋白之方法，其包含將該蛋白與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

本文亦提供用於抑制細胞中RET激酶活性之方法，其包含將該細胞與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

本文亦揭示抑制受試者之RET活性之方法，其包含向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

本文亦揭示治療有需要之受試者之癌症之方法，其包含藉由向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽抑

制該受試者之RET活性。

本文亦揭示治療有需要之受試者之癌症之方法，該方法包含藉由向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽抑制該受試者之RET活性。

一些實施例提供治療受試者之肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、髓質性甲狀腺癌、乳突甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌或結腸直腸癌之方法，其中已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。

一些實施例提供治療受試者之肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、髓質性甲狀腺癌、乳突甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌或結腸直腸癌之方法，其中已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。

本文亦揭示治療受試者之腫瘤之方法，該方法包含向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。

本文亦揭示治療受試者之腫瘤之方法，該方法包含向該受試者投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，

RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。

一些實施例提供方法，其中腫瘤係由於受試者中存在肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、髓質性甲狀腺癌、乳突甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰腺癌或結腸直腸癌所致。一些實施例提供方法，其中構成該受試者之腫瘤的一或多個細胞經測試對表現RET之基因之存在呈陽性或構成該受試者之腫瘤的一或多個細胞顯示RET活性。

一些實施例提供方法，其中構成該受試者之腫瘤的一或多個細胞經測試對表現RET之至少一個基因重排包含RET或其片段呈陽性。

本文亦揭示治療受試者之癌症之方法，該方法包含：(1)測試構成受試者之腫瘤的一或多個細胞是否存在RET；及(2)若該一或多個細胞經測試對RET呈陽性，則向該收拾則投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。

在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。

本文亦揭示治療受試者之癌症之方法，該方法包含：(1)測試構成受試者之腫瘤的一或多個細胞是否存在RET；及(2)若該一或多個細胞經測試對RET呈陽性，則向該收拾則投與有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在

一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-

RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

一些實施例提供一種治療患有癌症之受試者之方法，其包含向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽，其中在該化合物之該投與之前，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例

中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具

有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

一些實施例提供一種治療患有癌症之受試者之方法，其包含向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽，其中在該化合物之該投與之前，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例

中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患

在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-

RET 融合、CCDC6-RET 融合、EML4-RET 融合、PARD3-RET 融合及 CLIP1-RET 融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在 RET 中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係 CCDC6-RET 融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在 RET 中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係 EML4-RET 融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在 RET 中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係 PARD3-RET 融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在 RET 中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係 CLIP1-RET 融合。

本文亦揭示用於治療受試者之癌症之方法，其包含(a)獲得該受試者之一或多個細胞中存在 RET 中的至少一個遺傳變化的瞭解；及(b)向該受試者投與治療有效量 N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，RET 中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自 NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET 融合、EML4-RET 融合及 PARD3-RET 融合。在一個實施例中，該活化點突變係 M918T 點突變。在一個實施例中，該基因融合係 NCOA4-RET 融合。在一個實施例中，該基因融合係 KIF5B-RET 融合。在一個實施例中，該基因融合係 CCDC6-RET 融合。在一個實施例中，該基因融合係 EML4-RET 融合。在一個實施例中，該基因融合係 PARD3-RET 融合。

本文亦揭示用不治療受試者之癌症之方法，其包含向該受試者投與治療有效量 N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽，其中在投

與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之前，該受試者已診斷為患有在RET中具有至少一個遺傳變化的癌症。在一些實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變

化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融

合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

本文亦揭示用不治療受試者之癌症之方法，其包含向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽，其中在投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之前，該受試者先前

已診斷為患有在RET中具有至少一個遺傳變化的癌症。在一些實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、

PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。

在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

本文亦揭示醫藥組成物，其包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、以及一或多種化療劑或放射療法，諸如通常經投與以治療癌症、改善其症狀、或預防或延緩其發作的放射療法。此類藥劑可包括但不限於抗激素劑(諸如抗雌激素劑、抗雄激素劑及芳香酶抑制劑)、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、靶向微管之藥劑、鉑基藥劑、烷化劑、DNA損傷或嵌入劑、抗腫瘤抗代謝物、其他激酶抑制劑、其他抗生

成血管藥劑、制動蛋白抑制劑、治療性單株抗體、mTOR抑制劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑、法尼基轉移酶抑制劑及缺氧反應抑制劑。

本文亦揭示一種產品或套組，其包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥組成物及一或多種化療劑，作為同時、單獨或順序用於抗癌療法之組合製劑。本文亦揭示一種產品或套組，其包含係N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或其醫藥組成物及一或多種化療劑，作為同時、單獨或順序用於抗癌療法之組合製劑。

本文亦揭示N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用作藥物。在一個實施例中，該藥物意欲用於患有癌症之受試者。在一個實施例中，已知該受試者之該癌症在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。

本文亦揭示N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-

(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用作藥物。在一個實施例中，該藥物意欲用於患有癌症之受試者。在一個實施例中，已知該受試者之該癌症在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例

中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具

有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

本文亦揭示N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造具有抗腫瘤活性之藥物。在一個實施例中，該藥物意欲用於患有癌症之受試者。在一個實施例中，已知該受試者之該癌症在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合及PARD3-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例

中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。

本文亦揭示N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造具有抗腫瘤活性之藥物。在一個實施例中，該藥物意欲用於患有癌症之受試者。在一個實施例中，已知該受試者之該癌症在RET中具有至少一個遺傳變化。在一個實施例中，RET中該至少一個遺傳變化係基因融合或活化點突變。在一個實施例中，該基因融合係選自NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一個實施例中，該活化點突變係M918T點突變。在一個實施例中，該基因融合係NCOA4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係KIF5B-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CCDC6-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係EML4-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係PARD3-RET融合。在一個實施例中，該基因融合係CLIP1-RET融合。在一個實施例中提供本文所述之任一方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係結腸直腸癌。在一個實施例中，該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。在一個實施例中，該受試

者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係固態腫瘤。在一個實施例中，該受試者之該癌症係液態腫瘤。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的結腸直腸癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具

有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的髓質性甲狀腺癌，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CCDC6-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係EML4-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係PARD3-RET融合。在一些實施例中，該受試者正罹患在RET中具有至少一個遺傳變化的肉瘤，其中該至少一個遺傳變化係CLIP1-RET融合。

本文亦揭示N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之

用途，其用於治療癌症之方法。一些實施例可藉由參考下文所述之以數字列出之實施例來概述：

1. 一種治療癌症、改善其症狀、延緩其發作或延緩其進展之方法，其包含以下步驟

確定受試者之細胞群體中RET活性之調節是否有缺陷，且若RET活性之該調節係有缺陷，

則向該受試者投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

從而治療癌症、改善其症狀、延緩其發作或延緩其進展。

2. 如實施例1之方法，其中該確定RET活性之調節是否有缺陷包含在該受試者之細胞群體之提取物中分析RET激酶活性。

3. 如實施例1之方法，其中該確定RET活性之調節是否有缺陷包含在包含該受試者之細胞群體之RNA的提取物中分析轉錄本累積。

4. 如實施例1之方法，其中該確定RET活性之調節是否有缺陷包含在該受試者之細胞群體之基因體DNA中對RET基因座進行測序。

5. 如實施例4之方法，其中RET活性之該缺陷性調節包含RET活性之上調。

6. 如實施例5之方法，其中在該RET基因座處第二蛋白質之編碼區之融合指示RET激酶活性之上調。

7. 如實施例4之方法，其中RET活性之該缺陷性調節包含RET活性向較低水準之下降。

8. 如實施例7之方法，其中該RET基因座之無效突變指示RET活性經

減小。

9. 如實施例7之方法，其中該無效突變包含插入。

10. 如實施例7之方法，其中該無效突變包含編碼RET之編碼區之讀框轉移。

11. 如實施例7之方法，其中該無效突變包含在編碼RET之該基因座內的缺失。

12. 如實施例7之方法，其中該無效突變包含跨越該RET基因座之該核酸序列之缺失。

13. 如實施例7之方法，其中影響RET mRNA之累積的突變指示RET活性經減小。

一些實施例包括本文所述之任一方法，其中N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以在以下範圍內之量向該受試者投與：約200 mg/m²至約1600 mg/m²、或約200 mg/m²至約1200 mg/m²、或約200 mg/m²至約1000 mg/m²、或約400 mg/m²至約1200 mg/m²、或約400 mg/m²至約1000 mg/m²、或約800 mg/m²至約1000 mg/m²、或約800 mg/m²至約1200 mg/m²、或約800 mg/m²至約1600 mg/m²。一些實施例包括本文所述之任一方法，其中N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以以下量向該受試者投與：約200 mg/m²、約300 mg/m²、約400 mg/m²、約500 mg/m²、約600 mg/m²、約700 mg/m²、約800 mg/m²、約900 mg/m²、約1000 mg/m²、約1100 mg/m²、約1200 mg/m²、約1300 mg/m²、約1400 mg/m²、約1500

mg/m²、約1600 mg/m²、約1700 mg/m²、約1800 mg/m²、約1900 mg/m²或約2000 mg/m²。

一些實施例係關於包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之組成物。據此，在一些實施例中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之載劑及視情況至少一種額外醫學或醫藥藥劑。在一些實施例中，該至少一個額外醫學或醫藥藥劑係如下文所述之抗癌劑。

醫藥學上可接受之載劑可包含習知醫藥載劑或賦形劑。合適之醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑合物)。醫藥組成物可(必要時)含有額外成分諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及其類似者。因此對於經口投與，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)的錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、褐藻酸及某些複合矽酸鹽)且與黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起使用。此外，諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石之潤滑劑常適用於製錠目的。類似類型之固體組成物亦可用於軟質及硬質填充明膠膠囊。因此，材料之非限制性實例包括乳糖(lactose/milk sugar)及高分子量聚乙二醇。當經口投與需要水性懸浮液或酞劑時，其中活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、著色物質或染料及必要時乳化劑或懸浮劑以及稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合)組合。

醫藥組成物可例如呈合適於經口投與之形式，如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液，合適於腸胃外注射之形式，如無菌溶液、懸浮液或乳液，合適於局部投與之形式，如軟膏或乳膏，或

合適於直腸投與之形式，如栓劑。

示範性腸胃外投與形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如，聚乙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。此類劑型必要時可經合適地緩衝。

本文所述之醫藥組成物可呈合適於單次投與精確劑量之單位劑型。

在一些實施例中，該組成物包含治療有效量如本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之化合物可調配成以熟練技術人員可認為合適的任何醫藥形式的如下文所述之醫藥組成物。本發明之醫藥組成物包含治療有效量至少一種本文所揭示之化合物及惰性、醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

為了治療或預防RET介導之疾病或病狀，本發明之醫藥組成物係以合適之調配物之形式投與，其藉由將治療有效量(亦即，有效達成治療功效之RET調節、調控或抑制量)N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽(作為活性成分)與一或多種醫藥學上合適之載劑組合來製備，該等載劑可選自例如有助於將活性化合物加工成最終醫藥製劑的稀釋劑、賦形劑及助劑。

所採用之醫藥載劑可為固體或液體。示範性固態載劑係乳糖、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及其類似者。示範性液體載劑係糖漿、花生油、橄欖油、水及其類似者。類似地，本發明組成物可包括此項技術中已知的時間延遲(time-delay)或按時間釋放(time-release)材料，諸如單獨或與蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯或其類似者組合之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油

酯。可添加另外添加劑或賦形劑以達成所要調配物性質。例如，可添加生物可用度增進劑(諸如Labrasol、Gelucire或其類似者)或調配劑(諸如CMC(羧基-甲基纖維素)、PG(丙二醇)或PEG(聚乙二醇))。例如當製備膠囊調配物時，可添加Gelucire®，其係保護活性成分不受光、水分及氧化影響的半固體媒劑。

若使用固體載劑，則該製劑可經制錠，以粉末或顆粒形式放置於硬質明膠膠囊中，或成形成口含錠或菱形錠。固體載劑之量可有所變化，但通常將為約25 mg至約1 g。若使用液體載劑，則製劑可呈糖漿、乳液、軟質明膠膠囊、於安瓿或小瓶中之無菌可注射溶液或懸浮液、或非水性液體懸浮液之形式。若使用半固體載劑，則製劑可呈硬質及軟質明膠膠囊調配物之形式。本發明組成物係製備成適於投與模式(例如腸胃外或經口投與)之單位劑型。

為了獲得合適之水溶性劑量形式，可將N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲之鹽溶解於有機或無機酸之水溶液中，諸如琥珀酸或檸檬酸之0.3 M溶液。若可溶性鹽形式係不可獲得的，則可將藥劑溶解於合適之共溶劑或共溶劑之組合中。合適之共溶劑之實例包括以0至60%總體積之濃度的醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚山梨醇酯80、甘油及其類似者。在一示範性實施例中，將N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽溶解於DMSO中並用水稀釋。該組成物亦可呈活性成分之鹽形式於適當水性媒劑(諸如水或等滲鹽水或右旋糖溶液)中之溶液的形式。

適當調配物係視所選投與途徑而定。對於注射，可將N-[3-[(6,7-二

甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽調配成水溶液，較佳於生理學上可相容之緩衝劑中，諸如漢克斯氏溶液、林格氏溶液或生理鹽水緩衝劑。對於經黏膜投與，在調配物中使用適用於欲滲透之障壁的滲透劑。該等滲透劑在此項技術中一般為已知的。

對於經口投與，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽可藉由將活性成分與此項技術中已知的醫藥學上可接受之載劑組合來調配。此類載劑允許將本發明之化合物調配為錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿料、懸浮液及其類似者，用於所治療之受試者經口攝取。用於經口使用之醫藥製劑可藉由以下方法獲得：使固體賦形劑與活性成分(藥劑)混合，視情況研磨所得混合物，及添加合適的助劑(必要時)之後，加工顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣錠芯。合適之賦形劑包括：填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；及纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。必要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯基吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽如海藻酸鈉。

糖衣錠芯具有合適包衣。為此目的，可使用濃的糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啉酮、卡波普凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液，以及合適的有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣錠芯包衣中以便識別或表徵活性藥劑之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之推入配合型膠囊，以及由

明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟質密封膠囊。推入-配合型膠囊可含有活性成分與填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況選用之穩定劑之混合物。在軟質膠囊中，活性藥劑可溶解或懸浮於合適液體，諸如脂肪油、液體蠟或液體聚乙二醇中。此外，可添加穩定劑。經口投與之所有調配物應呈合適於此投與之劑量。對於經頰投與，該等組成物可採用以習知方式調配之錠劑或菱形錠之形式。

對於鼻內或藉由吸入投與，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽可便利地以氣溶膠噴霧形式自加壓包或霧化器遞送，且使用合適之推進劑，例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適的氣體。在加壓氣溶膠的情況下，劑量單位可藉由提供用於遞送計量之量的閥門來確定。可調配用於吸入器或吹入器中之明膠之膠囊及藥筒，其含有化合物與諸如乳糖或澱粉之合適粉末基底之粉末混合物。

N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽可經調配用於藉由注射(例如藉由推注注射或連續輸注)的腸胃外投與。用於注射之調配物可在添加防腐劑的情況下以單位劑形，例如在安瓿或多劑量容器中呈現。組成物可採用諸如油性或水性媒介物中的懸浮液、溶液或乳液的形式，並且可含有調配劑例如懸浮、穩定和/或分散劑。

用於腸胃外投與之醫藥調配物包括N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽(以水溶性形式)之水溶液。此外，可製備呈適當油性注射

懸浮液形式之活性藥劑之懸浮液。合適的親脂性溶劑或媒介物包括脂肪油(諸如芝麻油)或合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯或三甘油酯)或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液之黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液亦含有合適的穩定劑或增加化合物溶解度以允許製備高濃度溶液之試劑。

或者，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽在使用前可呈粉末形式用於與合適媒劑例如無菌無熱原水組合。

除上文所述之調配物之外，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽亦可調配成儲積式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如，皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投與。因此，例如，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽可用合適之聚合或疏水性材料(例如，呈於可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或調配成微溶衍生物，例如微溶鹽。疏水性化合物之醫藥載劑係共溶劑系統，其包含苯甲醇、非極性界面活性劑、水互溶有機聚合物及水相。共溶劑系統可為VPD共溶劑系統。VPD係3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非極性界面活性劑聚山梨醇酯80及65% w/v 聚乙二醇300於無水乙醇中定容的溶液。VPD共溶劑系統(VPD: 5 W)含有用5%右旋糖於水溶液中1:1稀釋之VPD。此共溶劑系統良好溶解疏水性化合物，其且其自身在全身投與時產生低毒性。共溶劑系統之比例可在不破壞其溶解度及毒性特徵之情況下合適地變化。此外，共溶劑組分之身份可變化：例如，可使用其他低毒性非極性界面活性劑替代聚山梨醇

酯80；聚乙二醇之分率大小可變化；其他生物相容性聚合物可替代聚乙二醇，例如聚乙烯吡咯啉酮；及其他糖或多醣可取代右旋糖。

或者，可採用針對疏水性醫藥化合物之其他遞送系統。已知用於疏水性藥物之遞送媒劑或載劑之實例為脂質體及乳液。亦可採用某些有機溶劑諸如二甲亞砜，但是通常以DMSO之毒性本質所致的較大毒性為代價。此外，該等化合物可使用持續釋放系統遞送，諸如含有該治療劑之固體疏水性聚合物之半透性基質。各種持續釋放材料已得到確立且為熟習此項技術者已知。持續釋放膠囊可(取決於其化學結構)釋放該等化合物達數週至超過100天。取決於治療劑之化學本質及生物穩定性，可採用針對蛋白質穩定的額外策略。

該等醫藥組成物亦可包含合適之固體或凝膠相載劑或賦形劑。此等載劑及賦形劑可提供在溶解性不佳的藥物之生物可用度方面的顯著改良。此類載劑或賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物諸如聚乙二醇。此外，亦可使用添加劑或賦形劑諸如 Gelucire®、Capryol®、Labrafil®、Labrasol®、Lauroglycol®、Plurol®、Peceol®、Transcutol®及其類似者。

此外，該醫藥組成物可併入至皮膚貼劑中以供將藥物直接遞送至皮膚上。

應理解，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之實際劑量將根據正使用之特定藥劑、所調配至特定組成物、投與模式及正治療之特定部位、宿主及疾病而變化。鑒於給定化合物之實驗資料使用習知劑量確定測試的熟習此項技術者可針對給定的一組條件探悉最佳劑量。對於經

口投與，通常採用之示範性每天劑量將為約0.001至約1000 mg/kg體重，其中治療時程以適當間隔重複。

此外，本發明之醫藥學上可接受之調配物可含有以下列量的本發明之化合物或其鹽或溶劑合物：約10 mg至約2000 mg、或約10 mg至約1500 mg、或約10 mg至約1000 mg、或約10 mg至約750 mg、或約10 mg至約500 mg、或約25 mg至約500 mg、或約50至約500 mg、或約100 mg至約500 mg。此外，本發明之醫藥學上可接受之調配物可含有以下列量的本發明之化合物或其鹽或溶劑合物：約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約900 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約800 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約700 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約600 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施

例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約500 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約400 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約375 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約350 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約225 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-

異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg至約800 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約275 mg至約350 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約225 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約250 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約275 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約325 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約350 mg每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-

1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約375 mg 每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg 每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約425 mg 每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約450 mg 每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約475 mg 每天的量向該受試者投與。在一個實施例中，該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg 每天的量向該受試者投與。

此外，本發明之醫藥學上可接受之調配物可含有N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽，其量係約0.5 w/w %至約95 w/w %、或約1 w/w %至約95 w/w %、或約1 w/w %至約75 w/w %、或約5 w/w %至約75 w/w %、或約10 w/w %至約75 w/w %、或約10 w/w %至約50 w/w %。

亦揭示本文所揭示之任一方法，其中該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其

醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係單獨或作為醫藥學上可接受之調配物之一部分一天一次、一天兩次、一天三次或一天四次或甚至更頻繁地向罹患癌症之受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係每天一次向該受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係每天兩次向該受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係每天三次向該受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係每天四次向該受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異

噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係每天五次向該受試者投與。

亦揭示本文所揭示之任一方法，其中該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係單獨或作為醫藥學上可接受之調配物之一部分在進食狀態或禁食狀態下向罹患癌症之受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係在進食狀態下向該受試者投與。在一個實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係在禁食狀態下向該受試者投與。

一般熟習此項技術者應理解，至於該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噁唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物，特定醫藥調配物、劑量及每天向需要此類治療的受試

者給予的劑量數全部皆係一般熟習此項技術者之知識範圍內的選擇且可在無不當實驗之情況下經確定。

N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之投與可藉由能夠將化合物遞送至作用部位的任一方法實現。此等方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、腸胃外注射(包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸投與。

可調整劑量方案以提供最佳所要反應。例如，可投與單次推注，可隨時間推移投與幾次分開劑量，或者可按照治療情形之緊張程度所指示，按比例減少或增加劑量。尤其，宜以便於投與及劑量一致性之劑量單位形式調配腸胃外組成物。如本文中所用，劑量單位形式係指對於欲治療之哺乳動物受試者適合作為單位劑量之物理離散單位；各單位含有經計算產生所要治療效應之預定量活性化合物以及所需醫藥載劑。本發明之劑量單位形式之規格由以下規定且直接取決於以下：(a)化療劑之獨特特徵及欲達成之特定治療或防治效應，及(b)混配此一活性化合物以用於治療受試者之敏感性之技術中固有之限制。

因此，熟練技術人員應基於本文所提供之揭示內容理解，劑量及給藥方案係根據治療技術中熟知的技術進行調整。亦即，可容易地確立最大耐受劑量，且亦可確定向受試者提供可偵測治療效益的有效量，以及可確定投與各藥劑以為受試者提供可偵測治療效益的時間需求。據此，儘管本文示範某些劑量及投與方案，但是此等實例不以任何方式限制在實踐本發

明時可向受試者投與之劑量及投與方案。

應注意，劑量值可隨著欲減輕的病狀之類型及嚴重性變化，且可包括單一或多個劑量。應進一步理解對於任何特定受試者，具體劑量方案應根據受試者需求及投與或監督投與該等組成物之人的專業判斷隨時間加以調節，且本文所陳述之劑量範圍僅為示範性的且不意欲限制所主張之組成物的範疇或實踐。例如，可基於藥物動力學或藥效學參數調整劑量，該等參數可包括臨床效應諸如毒性效應及/或實驗室值。因此，本發明涵蓋如熟練技術人員所確定之受試者內劑量遞增。確定投與化療劑之適當劑量及方案係相關技術中熟知的且應理解熟練技術人員一旦具有本文所揭示之教示便涵蓋在內。

本文所提供之化合物、組成物及方法實用於治療癌症包括但不限於以下之癌症：循環系統，例如，心臟(肉瘤[血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肉瘤]、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂瘤及畸胎瘤)、縱膈及胸膜及其他胸腔內器官、血管腫瘤及腫瘤相關聯之血管組織；呼吸道，例如，鼻腔及中耳、副鼻竇、喉、氣管、支氣管及肺，諸如小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、支氣管癌(鱗狀細胞癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺泡(支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨錯構瘤、間皮瘤；胃腸系統，例如，食道(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胃、胰臟(管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、vip瘤)、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)；生殖泌尿道，例如，腎(腺癌、威爾姆氏癌[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤、白血

病)、膀胱及/或尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睪丸(精細胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸形癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂瘤); 肝, 例如, 肝癌(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、胰臟內分泌腫瘤(諸如嗜鉻細胞瘤、胰島素瘤、血管活性腸肽瘤、胰島細胞腫瘤及升糖素瘤); 骨, 例如, 骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維性組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤英氏肉瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(osteochondroma)(骨軟骨性外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤、軟骨黏液纖維瘤(chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤及細胞腫瘤; 神經細胞, 例如, 中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、顱骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜(腦脊髓膜瘤、腦脊髓肉瘤、神經膠瘤病)、腦癌(星細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠質母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦脊髓膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤); 生殖系統, 例如, 婦科、子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸上皮分化不良)、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌]、粒層細胞及鞘細胞瘤、史脫立-雷迪格(Sertoli-Leydig)細胞瘤、惡性胚細胞瘤、惡性畸胎瘤)、陰門(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(明亮細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄狀肉瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)、輸卵管(癌)及與女性生殖器官相關聯之其他部位; 胎盤、陰莖、前列腺、睪丸及與男性生殖器官相關聯之其他部位; 血液系統, 例如, 血液(骨髓白血病[急性及慢性]、急性淋巴母細胞

性白血病、慢性淋巴球性白血病、脊髓增生病、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群(myelodysplastic syndrome)、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤[惡性淋巴瘤]；口腔，例如，唇部、舌部、牙齦、口底部、顎部及嘴部之其他部分、腮腺及唾液腺之其他部分、扁桃腺、口咽、鼻咽、梨狀窩、下嚥、以及唇部、口腔及咽之其他部位；皮膚，例如，惡性黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、基細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、發育不良痣、脂瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及癍瘤；腎上腺：神經母細胞瘤；及其他組織包括結締組織及軟組織、後腹腔及腹膜、眼睛、眼內黑色素瘤及附件、乳房、頭部及/或頸部、肛門部、甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺及其他內分泌腺及相關結構、淋巴結之續發性及未明性惡性腫瘤、呼吸系統及消化系統之續發性惡性腫瘤及其他部位之續發性惡性腫瘤。

更特定言之，當在本文結合本發明一起使用時癌症之實例包括選自以下之癌症：肺癌(NSCLC及SCLC)、頭部或頸部癌、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、肛門部癌、胃癌、乳癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、脊軸腫瘤或前述癌症之一或多者之組合。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物及組成物實用於治療包括以下之癌症：史必茲(Spitz)黑色素瘤、神經周圍侵襲、肺大細胞神經內分泌癌、子宮癌、幼年乳癌、鼻咽癌、腺樣囊狀癌、髓質性甲狀腺癌、唾液腺癌、先天性嬰兒纖維肉瘤、中胚葉腎瘤、食道癌(鱗狀)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、乳突甲狀腺癌及類乳腺分泌性癌。

在一些實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之

鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物可與下文所述之一或多種額外抗癌藥劑組合使用。當使用組合療法時，該一或多種額外抗癌藥劑可順序地或與本發明化合物同時投與。在一些實施例中，額外抗癌藥劑係在投與本發明之化合物之前向哺乳動物(例如，人類)投與。在一些實施例中，額外抗癌藥劑係在投與本發明之化合物之後向人類投與。在一些實施例中，額外抗癌藥劑係與投與本文揭示之化合物同時向哺乳動物(例如，人類)投與。

一些實施例亦關於用於治療哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長的醫藥組成物，其包含一定量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽(包括該化合物之水合物、溶劑合物及多形體或其醫藥學上可接受之鹽)之醫藥組成物、以及一或多種(較佳一至三種)選自由抗血管生成藥劑及信號轉抑制劑組成之群組之抗癌藥劑、以及醫藥學上可接受之載劑，其中當作為整體時，該等量活性劑及組合抗癌藥劑係對治療該異常細胞生長治療有效的。

在一些實施例中，結合本文所揭示之化合物及本文所述之醫藥組成物使用之抗癌藥劑係抗血管生成藥劑(例如，阻止腫瘤發育新血管的藥劑)。抗血管生成藥劑之實例包括例如VEGF抑制劑、VEGFR抑制劑、TIE-2抑制劑、PDGFR抑制劑、血管生成素抑制劑、PKC.β.抑制劑、COX-2 (環氧合酶II)抑制劑、整合素(α-v/β-3)、MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑及MMP-9 (基質金屬蛋白酶9)抑制劑。較佳抗血管生成藥劑包括

舒尼替尼(Sutent®)、貝伐單抗(Avastin®)、阿西替尼(AG 13736)、SU 14813 (Pfizer)及AG 13958 (Pfizer)。

額外抗血管生成藥劑包括瓦塔拉尼(CGP 79787)、索拉非尼(Nexavar®)、哌加他尼八鈉(pegaptanib octasodium) (Macugen®)、凡德他尼(Zactima®)、PF-0337210 (Pfizer)、SU 14843 (Pfizer)、AZD 2171 (AstraZeneca)、蘭尼單抗(Lucentis®)、Neovastat® (AE 941)、四硫鉬酸鹽(Coprexa®)、AMG 706 (Amgen)、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (Sanofi-Aventis)、XL 880 (Exelixis)、替拉替尼(BAY 57-9352)及CP-868,596 (Pfizer)。

其他抗血管生成藥劑包括恩紮妥林(enzastaurin)(LY 317615)、米哌妥林(CGP 41251)、哌立福辛(KRX 0401)、替普瑞酮(Selbex®)及UCN 01 (Kyowa Hakko)。

可結合N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物、及本文所述之醫藥組成物使用之抗血管生成藥劑之其他實例包括塞來昔布(Celebrex®)、帕瑞昔布(Dynastat®)、德拉昔布(deracoxib)(SC 59046)、羅美昔布(Preige®)、伐地昔布(Bextra®)、羅非昔布(Vioxx®)、艾拉莫德(iguratimod)(Careram®)、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia)及依託昔布(Arcoxia®)。

其他抗血管生成藥劑包括依昔舒林(Aptosyn®)、雙水楊酯(Amigestic®)、二氟尼柳(Dolobid®)、伊布洛芬(Motrin®)、酮洛芬

(Orudis®)、萘丁美酮(Relafen®)、吡羅昔康(Feldene®)、萘普生(Aleve®、Naprosyn®)、雙氯芬酸(Voltaren®)、吲哚美辛(Indocin®)、舒林酸(Clinoril®)、妥美丁(Tolectin®)、依託度酸(Lodine®)、酮咯酸(Toradol®)及奧沙普秦(Daypro®)。

其他抗血管生成藥劑包括 ABT 510 (Abbott)、阿普他司他(apratostat)(TMI 005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、因賽克林(incyclinide)(Metastat®)及PCK 3145 (Procyon)。

其他抗血管生成藥劑包括阿曲汀(Neotigason®)、普利地辛(plitidepsin)(Aplidine®)、賽棱太地(cilengtide)(EMD 121974)、考布他汀 A4 (CA4P)、芬維 A 胺(fenretinide)(4 HPR)、海樂福精(halofuginone)(Tempostatin®)、Panzem® (2-甲氧基雌二醇)、PF-03446962 (Pfizer)、勒必瑪他(rebimastat)(BMS 275291)、卡妥索單抗(Removab®)、來那度胺(Revlimid®)、角鯊胺(EVIZON®)、沙利竇邁(thalidomide)(Thalomid®)、Ukrain® (NSC 631570)、Vitaxin® (MEDI 522)及唑來膦酸(zoledronic)(Zometa®)

在一些實施例中，抗癌藥劑係所謂的信號轉導抑制劑(例如，抑制管理細胞生長、分化及存活之基本過程的調控分子在細胞內傳達之方式)。信號轉導抑制劑包括小分子、抗體及反義分子。信號轉導抑制劑包括例如激酶抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)及細胞週期抑制劑。更具體言之，信號轉導抑制劑包括，例如，ALK抑制劑、ROS1抑制劑、TrkA抑制劑、TrkB抑制劑、TrkC抑制劑、法尼基蛋白轉移酶抑制劑、EGF抑制劑、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R抑制劑、MEK、c-Kit抑制劑、FLT-3抑制劑、K-Ras抑制劑、PI3激酶抑

制劑、JAK抑制劑、STAT抑制劑、Raf激酶抑制劑、Akt抑制劑、mTOR抑制劑、P70S6激酶抑制劑、WNT路徑之抑制劑及所謂的多靶向激酶抑制劑。

較佳信號轉導抑制劑包括吉非替尼(Iressa®)、西妥昔單抗(Erbitux®)、埃羅替尼(Tarceva®)、曲妥珠單抗(Herceptin®)、舒尼替尼(Sutent®)、伊馬替尼(Gleevec®)及PD325901 (Pfizer)。

可結合本文所揭示之化合物及本文所述之醫藥組成物使用之信號轉導抑制劑之額外實例包括BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb)、洛那法尼(lonafarnib)(Sarasar®)、匹利曲通(pelitrexol)(AG 2037)、馬妥珠單抗(EMD 7200)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)(TheraCIM h-R3®)、帕尼單抗(Vectibix®)、凡德他尼(Zactima®)、帕唑帕尼(pazopanib)(SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim)及Cervene® (TP 38)。

信號轉導抑制劑之其他實例包括PF-2341066 (Pfizer)、PF-299804 (Pfizer)、卡奈替尼(canertinib)(CI 1033)、培妥珠單抗(Omnitarg®)、拉帕替尼(Tykerb®)、培利替尼(pelitinib)(EKB 569)、米替福新(miltefosine)(Miltefosin®)、BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb)、Lapuleucel-T (Neuvenge®)、NeuVax® (E75癌症疫苗)、Osidem® (IDM 1)、莫立替尼(mubritinib)(TAK-165)、CP-724,714 (Pfizer)、帕尼單抗(Vectibix®)、拉帕替尼(Tykerb®)、PF-299804 (Pfizer)、培利替尼(EKB 569)及培妥珠單抗(Omnitarg®)。

信號轉導抑制劑之其他實例包括ARRY 142886 (Array Biopharm)、依維莫司(everolimus)(Certican®)、佐他莫司(zotarolimus)

(Endeavor®)、西羅莫司(temsirolimus)(Torisel®)、AP 23573 (ARIAD) 及 VX 680 (Vertex)。

此外，其他信號轉導抑制劑包括 XL 647 (Exelixis)、索拉非尼 (Nexavar®)、LE-AON (Georgetown University) 及 GI-4000 (GlobeImmune)。

其他信號轉導抑制劑包括 ABT 751 (Abbott)、黃酮吡醇 (alvocidib)(夫拉平度(flavopiridol))、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、吲地磺胺 (indisulam)(E 7070)、西立西比 (seliciclib)(CYC 200)、BIO 112 (One Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、PD 0332991 (Pfizer)、AG 024322 (Pfizer)、LOXO-101 (Loxo Oncology)、克唑替尼(crizotinib)及色瑞替尼(ceritinib)。

在一些實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係與經典抗腫瘤藥劑一起使用。經典抗腫瘤藥劑包括但不限於激素調節劑諸如激素、抗激素、雄性激素促效劑、雄性激素拮抗劑及抗雌性激素治療劑、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、基因靜默劑或基因活化劑、核糖核酸酶、蛋白質體(proteasomic)、拓樸異構酶I抑制劑、喜樹鹼衍生物、拓樸異構酶II抑制劑、烷化劑、抗代謝物、聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1)抑制劑、微管蛋白(microtubulin)抑制劑、抗生素、植物來源之紡錘體抑制劑、鉑配位之化合物、基因治療劑、反義寡核苷酸、血管靶向劑(VTA)及他汀類。

與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物(視情況具有一或多種其他藥劑)之組合療法中使用之經典抗腫瘤藥劑之實例包括但不限於糖皮質素，諸如地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)、普賴蘇濃(prednisolone)、甲基普賴蘇濃、氫皮質酮(hydrocortisone)及黃體素諸如甲羟助孕酮、乙酸甲地孕酮(Megace)、美服培酮(mifepristone)(RU-486)、選擇性雌性激素受體調節劑(SERM；諸如他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬(lasofloxifene)、阿菲莫昔芬(afimoxifene)、阿左昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、菲氏米芬(fispemifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、歐氏米芬(ospemifene)、替米利芬(tesmilifene)、托瑞米芬(toremifene)、曲洛司坦(trilostane)及CHF 4227 (Cheisi))、選擇雌性激素受體下調劑(SERD；諸如氟維司群(fulvestrant))、依西美坦(exemestane)(Aromasin)、阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex)、阿他美坦(atamestane)、法屈唑(fadrozole)、來曲唑(letrozole)(Femara)、促性腺素釋放素(GnRH；通常亦稱為釋黃體素[LHRH])促效劑諸如布舍瑞林(buserelin)(Suprefact)、戈舍瑞林(goserelin)(Zoladex)、亮丙瑞林(leuprorelin)(Lupron)及曲普瑞林(triptorelin)(Trelstar)、阿巴瑞克(abarelix)(Plenaxis)、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex)、環丙孕酮、氟他胺(flutamide)(Eulexin)、甲地孕酮(megestrol)、尼魯他胺(nilutamide)(Nilandron)及奧沙特隆(osaterone)、度他雄胺(dutasteride)、依立雄胺(epristeride)、非那雄胺(finasteride)、鋸棕櫚(Serenoa

repens)、PHL 00801、阿巴瑞克、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、比卡魯胺、他莫昔芬、依西美坦、阿那曲唑、法屈唑、福美司坦(formestane)、來曲唑及其組合。

與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物組合使用之經典抗腫瘤藥劑之其他實例包括但不限於辛二醯苯胺異脲肟酸(suberolanilide hydroxamic acid ; SAHA , Merck Inc./Aton Pharmaceuticals)、酯肽(FR901228或FK228)、G2M-777、MS-275、丁酸三甲基乙醯基氧基甲酯及PXD-101 ; Onconase (豹蛙酶(ranpirnase))、PS-341 (MLN-341)、萬科(Velcade)(硼替佐米(bortezomib))、9-胺基喜樹鹼、貝洛替康(belotecan)、BN-80915 (Roche)、喜樹鹼、二氟替康(diflomotecan)、艾特忒林(edotecarin)、依喜替康(exatecan)(Daiichi)、吉馬替康(gimatecan)、10-羥基喜樹鹼、鹽酸伊立替康(irinotecan HCl)(抗癌妥(Camptosar))、勒托替康(lurtotecan)、奧拉西辛(Orathecin)(魯比替康(rubitecan) , Supergen)、SN-38、拓撲替康(topotecan)、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、伊立替康、SN-38、艾特忒林、拓撲替康、阿柔比星(aclarubicin)、阿德力黴素(adriamycin)、氨萘非特(amonafide)、氨柔比星(amrubicin)、蔥環黴素(annamycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、依沙蘆星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、依託泊昔(etoposide)、伊達比星(idarubicin)、加柔比星(galarubicin)、羥基脲、奈莫柔比星

(nemorubicin)、能滅瘤(novantrone)(米托蒽醌(mitoxantrone))、吡柔比星(pirarubicin)、匹克生瓊(pixantrone)、丙卡巴肼(procarbazine)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、索布佐生(sobuzoxane)、他氟泊昔(tafluposide)、戊柔比星(valrubicin)、津卡(Zinecard)(右雷佐生(dexrazoxane))、氮芥氮氧化物(nitrogen mustard N-oxide)、環磷醯胺、AMD-473、六甲蜜胺(altretamine)、AP-5280、阿帕齊醌(apaziquone)、博他立素(brostallicin)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡巴醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、達卡巴仁(dacarbazine)、磷雌氮芥(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)、馬磷醯胺(mafosfamide)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、黴法蘭(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素C、米托蒽醌(mitoxatrone)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替哌(thiotepa)及鉑配位之烷化化合物諸如順鉑、佳鉑帝(Paraplatin)(卡鉑)、庚鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、益樂鉑定(Eloxatin)(奧沙利鉑, Sanofi)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、賽特鉑(satrplatin)及其組合。

在一些實施例中，N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物係與以下一起使用：二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如胺甲喋呤及NeuTrexin

(葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetresate glucuronate)))、嘌呤拮抗劑(諸如6-巯基嘌呤核糖苷、巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、克立賓(cladribine)、克羅拉濱(clofarabine)(克洛拉(Clolar))、氟達拉濱(fludarabine)、奈拉濱(nelarabine)及雷替曲塞(raltitrexed))、嘧啶拮抗劑(諸如5-氟尿嘧啶(5-FU)、愛寧達(Alimta)(培美曲塞二鈉(premetrexed disodium), LY231514, MTA)、卡培他濱(capecitabine)(Xeloda®)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、Gemzar®(吉西他濱(gemcitabine), Eli Lilly)、替加氟(Tegafur)(UFT Orzel 或 Uforal, 且包括替加氟、吉美司特(gimestat)及奧特斯特(otostat)之TS-1組合)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)(包括十八烷基磷酸鹽(ocfosfate)、磷酸酯硬脂酸酯(phosphate stearate)、持續釋放及脂質體形式)、依諾他濱(enocitabine)、5-阿紮胞苷(Vidaza)、地西他濱(decitabine)及乙炔基胞苷(ethynylcytidine))及其他抗代謝物諸如依氟鳥胺酸(eflornithine)、羥基脲、菊白葉酸(leucovorin)、洛拉曲克(nolatrexed)(諾拉曲特(Thymitaq))、曲平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-側氧基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸、AG-014699 (Pfizer Inc.)、ABT-472 (Abbott Laboratories)、INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals)及GPI 18180 (Guilford Pharm Inc)及其組合。

與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙

基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組成物(視情況具有一或多種其他藥劑)之組合療法使用之經典抗腫瘤細胞毒性劑之其他實例包括但不限於凱素 (Abraxane)(Abraxis BioScience, Inc.)、巴他布林 (Batabulin)(Amgen)、EPO 906 (Novartis)、長春氟寧 (Vinflunine)(Bristol-Myers Squibb Company)、放線菌素D、博萊黴素、絲裂黴素C、新抑癌素(淨司他丁(Zinostatin))、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)(溫諾平(Navelbine))、歐洲紫杉醇(docetaxel)(剋癌易(Taxotere))、沃塔紫杉醇(Ortaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)(包括塔索普辛(Taxoprexin), DHA/太平洋紫杉醇結合物)、順鉑、卡鉑、奈達鉑、奧沙利鉑(益樂鉑定)、賽特鉑、抗癌妥、卡培他濱(Xeloda)、奧沙利鉑(益樂鉑定)、剋癌易阿利維A酸(alitretinoin)、苾佛胺(Canfosfamide)(Telcyta®)、DMXAA (Antisoma)、伊班膦酸(ibandronic acid)、L-天門冬醯胺酶、培門冬酶(pegaspargase)(Oncaspar®)、乙丙昔羅 (Efaproxiral)(Efaproxyn®-- 輻射療法))、貝沙羅汀(bexarotene)(Targretin®)、替米利芬(DPPE--增強細胞毒性劑之功效)、Theratope® (Biomira)、維甲酸(Tretinoin)(Vesanoid®)、替拉筭明(tirapazamine)(Trizaone®)、莫特沙芬釷(motexafin gadolinium)(Xcytrin®)、Cotara® (mAb) 及 NBI-3001 (Protox Therapeutics)、聚麩胺酸鹽-太平洋紫杉醇(Xyotax®)及其組合。

與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之組成物(視情況具有一或多

種其他藥劑)之組合療法中使用之經典抗腫瘤藥劑之進一步實例包括但不限於阿德維辛(Advexin)(ING 201)、TNFerade (GeneVec, 回應於放射療法表現 TNF α 之化合物)、RB94 (貝勒醫學院 (Baylor College of Medicine))、吉那森斯(Genasense)(奧利默森(Oblimersen), Genta)、考布他汀A4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZZ-1027、阿托伐他汀 (Atorvastatin)(立普妥 (Lipitor), Pfizer Inc.)、普伐他汀 (Provastatin)(普拉固 (Pravachol), Bristol-Myers Squibb)、洛伐他汀 (Lovastatin)(美降脂 (Mevacor), Merck Inc.)、辛伐他汀 (Simvastatin)(素果 (Zocor), Merck Inc.)、氟伐他汀 (Fluvastatin)(益脂可 (Lescol), Novartis)、西立伐他汀 (Cerivastatin)(貝可 (Baycol), Bayer)、瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin)(冠脂妥 (Crestor), AstraZeneca)、樂瓦司他汀 (Lovostatin)、菸鹼酸 (Niacin)(阿德維克 (Advicor), Kos Pharmaceuticals)、脂脈優 (Caduet)、立普妥、托徹普 (torcetrapib) 及其組合。

一些實施例係關於一種用於治療需要此治療之人類之乳癌的方法，其包含向該人類投與一定量 N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含 N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物、以及一或多種(較佳一至三種)選自由以下所組成之群組的抗癌藥劑：曲妥珠單抗、他莫昔芬、歐洲紫杉醇、太平洋紫杉醇、卡培他濱、吉西他濱、長春瑞濱、依西美坦、來曲唑及阿那曲唑。

一些實施例提供一種治療需要此治療之哺乳動物(諸如人類)之直腸結

腸癌之方法，其藉由投與一定量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物、以及一或多種(較佳一至三種)抗癌藥劑。特定抗癌藥劑之實例包括輔助化療中通常使用之藥劑，諸如FOLFOX、5-氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他濱(Xeloda)之組合、菊白葉酸及奧沙利鉑(益樂鉑定)。特定抗癌藥劑之進一步實例包括轉移性疾病之化療中通常使用之藥劑，諸如FOLFOX或FOLFOX以及貝伐單抗(Avastin)、及FOLFIRI、5-FU或卡培他濱之組合、菊白葉酸及伊立替康(抗癌妥)。進一步實例包括17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (CoFactor)、阿利戴恩(普利地辛，Aplidin)、阿羅鉑(Aroplatin)、阿西替尼(AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、卡介苗(bacillus Calmette-Guerin；BCG)、貝伐單抗(Avastin)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、硼替佐米(萬科)、C-1311 (Symadex)、坎妥珠單抗莫坦辛(cantuzumab mertansine)、卡培他濱(Xeloda)、西妥昔單抗(Erbitux)、克羅拉濱(克洛法里(Clofarex))、CMD-193、考布他汀、唯美生(Cotara)、CT-2106、CV-247、地西他濱(達克金(Dacogen))、E-7070、E-7820、艾特忒林、EMD-273066、恩紮妥林(LY-317615)、衣波塞酮(epothilone)B (EPO-906)、埃羅替尼(Tarceva)、夫拉平度(flavopyridol)、GCAN-101、吉非替尼(Iressa)、huA33、huC242-DM4、伊馬替尼(Gleevec)、吡地磺胺、ING-1、伊立替康(CPT-11，抗癌妥) ISIS 2503、伊沙匹隆(ixabepilone)、拉帕替尼(Tykerb)、馬帕珠單抗(mapatumumab)(HGS-

ETR1)、MBT-0206、MEDI-522 (Abregirin)、絲裂黴素、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、奧利默森(吉那森斯, G3139)、OncoVex、ONYX 015 (CI-1042)、奧沙利鉑(益樂鉑定)、帕尼單抗 (ABX-EGF, Vectibix)、培利替尼 (EKB-569)、培美曲塞 (pemetrexed)(愛寧達)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (依維莫司)、RAV-12、白藜蘆醇、Rexin-G、S-1 (TS-1)、西立西比、SN-38脂質體、葡萄糖酸銻鈉(Sodium stibogluconate; SSG)、索拉非尼(尼沙瓦(Nexavar))、SU-14813、舒尼替尼(Sutent)、西羅莫司(CCI 779)、四硫鉬酸鹽、沙利米德 (thalomide)、TLK-286 (泰司特 (Telcyta))、拓撲替康 (癌康定 (Hycamtin))、曲貝替定 (trabectedin)(Yondelis)、瓦塔拉尼 (PTK-787)、伏立諾他 (vorinostat)(SAHA, 佐林紮(Zolinza))、WX-UK1及ZYC300, 其中該等量活性劑連同該等量組合抗癌藥劑在治療結腸直腸癌時有效。

一些實施例提供用於治療需要此治療之人類之腎細胞癌之方法, 其包含向該人類投與一定量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物、以及一或多種(較佳一至三種)選自由以下所組成之群組的抗癌藥劑: 卡培他濱(Xeloda)、干擾素 α 、介白素-2、貝伐單抗(Avastin)、吉西他濱(Gemzar)、沙利竇邁、西妥昔單抗(Erbitux)、瓦塔拉尼(PTK-787)、Sutent、AG-13736、SU-11248、Tarceva、Iressa、拉帕替尼及Gleevec, 其中該等量活性劑連同該等量組合抗癌藥劑在治療腎細胞癌時

有效。

一些實施例提供用於治療需要此治療之人類之黑色素瘤之方法，其包含向該人類投與一定量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物、以及一或多種(較佳一至三種)選自由以下所組成之群組的抗癌藥劑：干擾素 α 、介白素-2、替莫唑胺(Temodar)、歐洲紫杉醇(剋癌易)、太平洋紫杉醇、達卡巴仁(DTIC)、卡莫司汀(亦稱為BCNU)、順鉑、長春鹼、他莫昔芬、PD-325,901、阿西替尼、貝伐單抗(Avastin)、沙利竇邁、索拉非尼(sorafenib)、瓦塔拉尼(PTK-787)、Sutent、CpG-7909、AG-13736、Iressa、拉帕替尼及Gleevec，其中該等量活性劑連同該等量組合抗癌藥劑在治療黑色素瘤時有效。

一些實施例提供用於治療需要此治療之人類之肺癌之方法，其包含向該人類投與一定量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽、或包含N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物、以及一或多種(較佳一至三種)選自由以下所組成之群組的抗癌藥劑：卡培他濱(Xeloda)、貝伐單抗(Avastin)、吉西他濱(Gemzar)、歐洲紫杉醇(剋癌易)、太平洋紫杉醇、培美曲塞二鈉(愛寧達)、Tarceva、Iressa、長春瑞濱、伊立替康、依託泊苷、長春鹼及佳鉑帝(卡鉑)，其中該等量活性劑連同該等量組合抗癌藥劑在治療肺癌時有效。

一些實施例提供用於治療具體類型的癌症之方法，癌症包括癌、鱗狀細胞癌、骨髓或淋巴系之造血腫瘤、間葉起源之腫瘤、中樞及周圍神經系統之腫瘤、黑色素瘤、精細胞瘤、畸形癌、骨肉瘤、著色性乾皮症、血管肉瘤、神經膠質母細胞瘤、膽管癌、炎性肌纖維母細胞瘤、上皮樣血管內皮瘤、星細胞瘤、腦脊髓膜瘤、血管肉瘤、上皮樣血管瘤、角膜胨疣、甲狀腺濾泡癌、卡波西氏肉瘤及胰腺癌。

一些實施例提供用於治療具體類型的癌症之方法，癌症諸如但不限於乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、明亮細胞腎細胞癌、侵襲性管癌(乳房)、葡萄膜黑色素瘤、多發性骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、尤英氏肉瘤、卡波西氏肉瘤、胰腺癌及神經管胚細胞瘤。

分子篩選

可使用熟習此項技術者已知的方法執行針對**RET**之轉錄本累積水準、基因體基因座篩選方法及蛋白激酶活性分析。激酶分析可藉由向包含**RET**之蛋白質提取物提供受質來執行。**RET**基因座定序可使用，例如，全基因體霰彈槍定序、或**RET**基因座之靶向定序(例如透過基因座或跨越整個或部分基因座之區之靶向擴增)、使用熟習此項技術者已知的**PCR**技術及透過熟習此項技術者已知的方式產生之引子，接著對任何產生之擴增物進行定序來執行。分子變化可藉由下一代定序(**NGS**)、定量逆轉錄聚合酶鏈反應**DNA**擴增反應(**qPCR**)、螢光原位雜交(**FISH**)及/或免疫組織化學(**IHC**)進行偵測，且包括基因重排、單核苷酸多型性(**SNP**)、插入、缺失、剪接變異體、基因擴增及異常**RNA**/蛋白質表現。

複本數變異(**CNV**)、點突變(**SNP/SNV**)、插入、缺失、基因重排、**RNA**/蛋白質過度表現及組成性磷酸化係可測量之變化，其可導致**RET**之

致癌擾動，諸如錯誤調控、上調或下調至且包括下調成完全損失活性。基於DNA之測試可偵測CNV、SNP、插入、缺失及基因重排。基於RNA之測試可偵測RET mRNA之過度表現、表現不足(至且包括完全損失表現)或錯誤表現及基於DNA之測試中偵測到之許多變化。基於蛋白質之測試允許測量RET蛋白質之過度表現、表現不足(至且包括完全損失表現)或錯誤表現；RET蛋白質之組成性磷酸化、組成性去磷酸化或錯誤磷酸化；及RET激酶活性之增加、降低(至且包括完全損失)或活性模式變化。

實例1：向植入有具有各種RET基因融合之細胞的哺乳動物投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲。

將具有以下之一者的受試者來源之腫瘤樣品之細胞植入於小鼠中：
(a) NCOA4-RET (結腸直腸癌樣品)基因融合；(b) CCDC6-RET基因融合(結腸直腸癌樣品)；或(c) KIF5B-RET基因融合(非小細胞肺癌樣品)。然後將小鼠投與媒劑或含有30 mg/kg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲之製劑每天兩次。定期測量小鼠之腫瘤體積。

圖1顯示研究之結果，其中小鼠之平均腫瘤體積(mm³)繪製於y軸且治療天數繪製於x軸。投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲之小鼠之腫瘤生長得比投與媒劑之小鼠之腫瘤慢。

實例2：製備N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽。

向反應器中添加N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-

(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲游離鹼及無水四氫呋喃(THF)。將反應混合物攪拌並加熱至大致45°C，且維持在該溫度直至獲得溶液。在將溶液精緻過濾之後，在大致45°C下添加預形成、預過濾之氯化氫於2-丙醇(IPA)中之溶液，導致固體之沉澱。在該溫度下將該混合物攪拌最少一小時。將混合物冷卻至大致0°C並過濾。將濾餅用預冷卻之THF洗滌，在真空下乾燥且粉碎，得到N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽。

實例3：製備N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽之膠囊。

製備包含25 mg或75 mg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽及以下表1及2中之賦形劑之膠囊。

表1.

| 成分 | % w/w | 單位配方 (mg/膠囊) | 每批料之量(g) (批料大小：5,500 g) |
|---|--------|--------------------|----------------------------|
| N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽 | 26.75* | 26.75 ¹ | 1471.25 |
| 羥丙基-β環糊精 | 69.0 | 69.00 | 3795.00 |
| 澱粉乙醇酸鈉 | 3.00 | 3.00 | 165.00 |
| 硬脂酸鎂 | 1.25 | 1.25 | 68.75 |
| 總計 | 100.00 | 100.00 | 5500.00 |
| 黃色HPMC膠囊殼(4號) | NA | NA | NA |

(*每個膠囊26.75 mg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽等效於25.00 mg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二

甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲游離鹼)

表2.

| 成分 | % w/w | 單位配方 (mg/膠囊) | 每批料之量(g)(批料 大小：17,700 g) |
|---|--------|-----------------|-----------------------------|
| N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽 | 26.75 | 80.25* | 4734.75 |
| 羟丙基-β環糊精 | 69.00 | 207.00 | 12213.00 |
| 澱粉乙醇酸鈉 | 3.00 | 9.00 | 531.00 |
| 硬脂酸鎂 | 1.25 | 3.75 | 221.25 |
| 總計 | 100.00 | 300.00 | 17700.00 |
| 白色HPMC膠囊殼(0號) | NA | NA | NA |

(*每個膠囊80.25 mg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽等效於75.00 mg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲游離鹼)

將篩選之N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽及一部分硬脂酸鎂混合在一起。將羟丙基-β環糊精及澱粉乙醇酸鈉(SSG)以及N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽/硬脂酸鎂預混物混合至合適之摻合器中並摻合。隨後將產物進行篩選、摻合併再一次篩選。將剩餘部分硬脂酸鎂添加至混合物中，並將所得混合物進行摻合。對最終摻合物取樣以實現摻合物均勻性。使用膠囊填充機填充適當膠囊，接著除塵，且使用適當校重秤檢查膠囊重量。然後將所得膠囊包裝至適當容器中。

實例4：向在RET中具有遺傳變化之受試者投與N-[3-[(6,7-二甲氧基

-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲。

執行I期及Ib期臨床研究，其中招募總計92名受試者，其中91名受試者經治療，且其中Ib期部分中35名受試者經確定係分子上可評估的且經治療。表3提供I期及Ib期研究中招募之受試者之受試者特徵及安排之概述。將受試者經口投與類似於實例3中所述之包含25 mg或75 mg N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲鹽酸鹽之膠囊。受試者接受對應於劑量275 mg或350 mg (計算為游離鹼之量) N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲的起始劑量每天一次(QD)，且將受試者在進食狀態下給藥。

表3.

| 受試者特徵及安排，n (%) | |
|------------------|-------------------|
| 1/Ib期中招募之總數 | 92 (1期：55；Ib期：37) |
| 1/Ib期中治療之總數 | 91 (1期：55；Ib期：36) |
| Ib期中分子上可評估且治療之總數 | 35 |
| 中止 | 72 (78) |
| 中止疾病進展之主要原因 | 49 (53) |
| 不良事件死亡 | 11 (12) |
| 受試者退出 | 4 (4) |
| | 8 (7) |
| 年齡，歲，中位數(範圍) | 62 (27-83) |
| 性別，男性/女性% | 56/44 |
| 先前抗癌療法數目(中值) | 2.5 |

表4提供經治療之所有患者中(n = 91)最普遍治療相關之不良事件(AE)之概述，表述為91名患者之百分比。

表4.

| | ≤2級 | ≥3級 | 任何級別 |
|-------|---------|-------|---------|
| 皮疹* | 20 (22) | 8 (9) | 28 (31) |
| 疲乏 | 16 (18) | 4 (4) | 20 (22) |
| 腹瀉 | 14 (15) | 4 (4) | 18 (20) |
| 噁心 | 16 (18) | 0 | 16 (18) |
| 低磷血症 | 7 (8) | 6 (7) | 13 (14) |
| 嘔吐 | 13(14) | 0 | 13 (14) |
| 肌肉痙攣 | 12 (13) | 0 | 12 (13) |
| 食慾降低 | 9 (10) | 0 | 9 (10) |
| 紅斑 | 7 (8) | 0 | 7 (8) |
| ALT增加 | 1 (1) | 5 (6) | 6 (7) |
| 貧血 | 5 (6) | 1 (1) | 6 (7) |
| AST增加 | 3 (3) | 3 (3) | 6(7) |
| 低鉀血症 | 6(7) | 0 | 6(7) |
| 味覺障礙 | 5 (6) | 0 | 5 (6) |

*包括1例診斷為具有嗜酸性球增多及全身性症狀之藥物反應的3及皮疹，其中該患者在藥物中止之情況下恢復，以及一例併發致命齒槽出血的3級皮疹

表5提供Ib期研究中招募之經確定具有RET融合的12名受試者之概述。八名受試者經確定未接受過RET抑制劑，且4名受試者經確定接受過RET抑制劑

表5.

| 可評估之Ib期受試者，癌症類型 | 未接受過RET抑制劑之受試者(n) | 接受過RET抑制劑之受試者 |
|----------------------|-------------------|---------------|
| RET融合非小細胞肺癌 (NSCLC) | 7 | 2 |
| RET融合轉移性結腸直腸癌 (mCRC) | 1 | N/A |
| RET突變髓質性甲狀腺癌 | N/A | 1 |
| RET突變肉瘤 | N/A | 1 |
| 總計 | 8 | 4 |

圖2係顯示參與I期及Ib期研究之未接受過RET抑制劑之RET融合陽性受試者之最佳腫瘤反應的瀑布圖。應注意圖2包括8名Ib期研究之受試者及1名I期研究之受試者，該受試者經確定具有NCOA4-RET基因融合且罹患轉移性結腸直腸癌。受試者接受對應於劑量275 mg或350 mg (計算為游離鹼之量) N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲的起始劑量每天一次(QD)，且將受試者在進食狀態下給藥。在圖2中，y軸表示各受試者中靶病灶(腫瘤)大小之從基線的百分比變化。沿著x軸繪製的是關於個別受試者的細節，包括受試者經確定所具有之具體遺傳變化(「RET融合」)、治療持續時間(「DOT」)及反應持續時間(「DOR」)。虛線標記之「PR」及「CR」意謂表示在RECIST標準下有必要組成部分反應(「PR」)或完全反應(「CR」)的受試者之腫瘤大小之減小。具有標記為20、0.3、(-10)、(-32)、(-52)、(-60)及(-77)之反應的受試者罹患非小肺癌(NSCLC)。具有標記為20及(-100)之反應的受試者罹患轉移性結腸直腸癌。在研究中，經確定為RET融合陽性的未接受過RET抑制劑之受試者之總反應率經確定係56% (9名受試者中之5名)。

實例5：向在RET中具有遺傳變化之受試者投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-

4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲。

執行I期及Ib期臨床研究，其中總計152名受試者給藥一或多個劑量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲。表6提供至資料截止2017年8月1日為止I期及Ib期研究中招募之受試者之受試者特徵及安排之概述。在152名患者中，74名患者(49%)經口投與275 mg於醫藥調配物中之N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲化合物在進食狀態下每天一次。

表6.

| 患者特徵及安排，n (%) | | | | |
|-----------------------------|--------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| | 1期 (N=55) | 1b期RET+ (N=47) | 1b期其他 (N=50) | 總受試者 (N=152) |
| 給藥 | | | | |
| 給藥：在進食狀態下每天一次 (275 mg進食) | 12 (22) | 33 (70) | 29 (58) | 74 (49) |
| 給藥：其他 | 43 (78) | 14 (30) | 21 (42) | 78 (51) |
| 至資料截止為止仍在治療的 患者數 | 2 | 27 | 4 | 33 |
| 中止治療的患者數 | 53 | 20 | 46 | 119 |
| 由於疾病進展而中止的數目 | 40 | 15 | 21 | 76 |
| 由於不良事件而中止的數目 | 7 | 1 | 11 | 19 |
| 由於死亡而中止的數目 | 3 | 0 | 1 | 4 |
| 退出的患者數 | 3 | 2 | 6 | 11 |
| 其他(例如，研究者決定、失 去追蹤) | 0 | 2 | 7 | 9 |
| 年齡，歲，中位數(範圍) | 61 (27, 81) | 61 (33, 79) | 69 (36, 90) | 63 (27, 90) |
| 性別，男性/女性% | 45/55 | 50/50 | 50/50 | 48/52 |
| 先前抗癌療法數目，中值(範 圍) | 3 (1, 17) | 2 (0, 10) | 3 (0, 7) | 3 (0, 17) |

大部分治療相關之不良事件(AE)係 ≤ 2 級，且在劑量修改之情況下可逆。十三名患者(9%)經歷19次治療相關之嚴重不良事件(SAE)，且除1次之外所有均藉由劑量修改或中止得以解決。很少觀察到通常與VEGFR抑制相關聯之毒性，諸如高血壓、甲狀腺機能減退、蛋白尿及神經毒性。在此等病狀下化合物之投與與QT/QTc延長無關。至2017年8月1日資料截止為止最普遍($>10\%$)治療相關之AE表示於表7中。

表7.

| 不良事件項 | 劑量 = 275 mg 進食 每天一次(n=74) | | 劑量 = 350 mg 進食每 天一次(n=43) | | 所有劑量(n=152) | |
|-----------|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| | $\leq G2$ | $\geq G3$ | $\leq G2$ | $\geq G3$ | $\leq G2$ | $\geq G3$ |
| 皮疹* | 16 (22) | 9 (12) | 11 (26) | 6 (14) | 37 (24) | 15 (10) |
| 腹瀉 | 12 (16) | 3 (4) | 9 (21) | 2 (5) | 28 (18) | 6 (4) |
| 疲乏 | 12 (16) | 0 (0) | 11 (26) | 3 (7) | 27 (18) | 5 (3) |
| 低磷血症 | 6 (8) | 4 (5) | 6 (14) | 6 (14) | 13 (9) | 11 (7) |
| 丙胺酸轉胺酶升高 | 2 (3) | 5 (7) | 2 (5) | 6 (14) | 4 (3) | 11 (7) |
| 天冬胺酸轉胺酶升高 | 5 (7) | 3 (4) | 4 (9) | 3 (7) | 9 (6) | 6 (4) |
| 噁心 | 6 (8) | 0 (0) | 11 (26) | 0 (0) | 21 (14) | 0 (0) |
| 肌肉痙攣 | 5 (7) | 0 (0) | 10 (23) | 0 (0) | 19 (13) | 0 (0) |
| 食慾降低 | 8 (11) | 0 (0) | 7 (16) | 0 (0) | 17 (11) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 5 (7) | 0 (0) | 6 (14) | 0 (0) | 15 (10) | 0 (0) |
| 血液膽紅素增加 | 1 (1) | 1 (1) | 5 (12) | 0 (0) | 6 (4) | 1 (1) |

*皮疹、紅疹、廣泛性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、蕁麻疹、藥物疹伴發嗜酸性球增多及全身性症狀、藥物過敏症、不良藥物反應。

圖3係說明N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲在具有非小細胞肺癌(NSCLC)之未接受過RET抑制劑RET融合陽性患者中抗腫瘤活性的瀑布圖。各長條表示單一患者(總計22名患者)。表示具有CCDC6-RET融合、PARD3-RET融合或EML4-RET融合至患者的長條用具體融合標記。其餘未標記長條表示具有KIF5B-RET融合之患者。Y軸表示靶病灶中從基線的最大百分比變化。在具有非KIF5B-RET融合之患者中(n = 8)，75%具有部分反應。在具有KIF5B-RET融合之患者中(n = 14)，3名具有持續6個月或更長時間的穩定疾病。此外，具有CCDC6-RET融合之患有轉移性結腸直腸癌之未接受過RET抑制劑之患者達成完全反應，且至資料截止2017年8月1日繼續研究。

研究之結論係如下。N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲在具有晚期或轉移性固態腫瘤之患者中顯示可管理的安全性概況。以275 mg或350 mg每天一次劑量治療之二十二(22)名RET融合陽性、未接受過RET抑制劑之NSCLC患者可評估功效。在該等患者中，8名患者具有除KIF5B之外的RET融合搭配物，包括CCDC6、EML4及PARD3。具有非KIF5B-RET融合之患者中總反應率(ORR)係75% (95% CI：34.9% - 96.8%)。此外，1名患者具有達約6個治療週期的穩定疾病。尚未達到此等患者之反應持續時間(DOR)中值，其中最長DOR係10.2個月。在具有KIF5B-RET融合之其他14名患者中，沒有人具有RECIST反應，但是3名患者具有持續6個月或更長時間的穩定疾病。具有KIF5B與非KIF5B融合搭配物之腫瘤之間的此反應差異與先前彙集之在其他RET活性藥劑之情況下的功效證據一致，表明

KIF5B-RET融合可較不易於靶向抑制。

如本文所用之術語「包含」與「包括」、「含有」或「特徵在於」同義，且係內含性或開放式，且不排除額外未描述之要素或方法步驟。

本說明書中所用之表示成分之量、反應條件等的所有數字應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。據此，除非有相反指示，否則本文所闡述之數字參數均係近似值，其可視欲獲得之所要性質而有所變化。至少，且並不試圖限制將均等論應用於主張本申請案之優先權之任何應用之任何申請專利範圍之態樣，各數字參數應根據有效數位之數目及一般捨入方法進行解釋。

上文描述揭示若干本發明方法及材料。本發明容許修改方法及材料進行、以及改變製造方法及設備。根據本文所揭示之本發明之揭示內容或實踐之考量，此類修改對熟習此項技術者而言應係顯而易見的。因此，不意欲本發明限於本文所揭示之具體實施例，而是涵蓋在本發明之真實範疇及精神內的所有修改及替代。

本文所述之所有參考(包括但不限於經公開及未公開之申請案、專利及文獻參考)均以全文引用方式併入本文且據此構成本說明書之一部分。倘若以引用方式併入之公開案及專利或專利申請案與本說明書中所含之揭示內容相矛盾，則本說明書意欲取代及/或優先於任何此類矛盾材料。



201821078

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本文揭示治療受試者之癌症之方法，其中已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化，該方法包含向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

Disclosed herein are methods of treating cancer in a subject, wherein the subject is known to possess at least one genetic alteration in RET, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of N-[3-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)oxy]phenyl]-N'-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)-3-isoxazolyl]-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

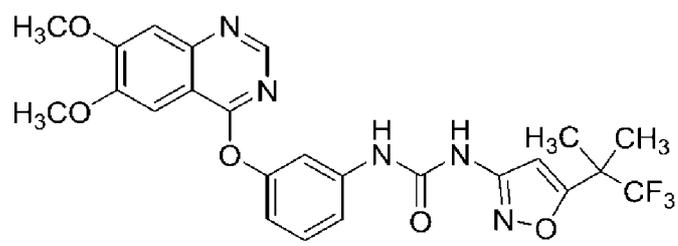
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療患有癌症之受試者之方法，其包含向該受試者投與治療有效量N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽，其中在該化合物之該投與之前，已知該受試者在RET中具有至少一個遺傳變化，且其中在RET中之至少一個遺傳變化係選自以下之基因融合：NCOA4-RET融合、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合及CLIP1-RET融合。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該基因融合係CCDC6-RET融合。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該基因融合係EML4-RET融合。

【第4項】

如請求項1之方法，其中該基因融合係PARD3-RET融合。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約1000 mg每天的量向該受試者投與。

【第6項】

如請求項1之方法，其中在向該受試者投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之前，該受試者未接受過RET抑制劑。

【第7項】

如請求項1之方法，其中在向該受試者投與N-[3-[(6,7-二甲氧基-4-噻唑啉基)氧基]苯基]-N'-[5-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-3-異噁唑基]-脲或其醫藥學上可接受之鹽之前，該受試者接受過RET抑制劑。

【第8項】

如請求項1之方法，其中該受試者之該癌症係選自結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌及髓質性甲狀腺癌。

【第9項】

如請求項8之方法，其中該受試者之該癌症係結腸直腸癌。

【第10項】

如請求項9之方法，其中該結腸直腸癌係轉移性結腸直腸癌。

【第11項】

如請求項8之方法，其中該受試者之該癌症係肺癌。

【第12項】

如請求項8之方法，其中該受試者之該癌症係非小細胞肺癌。

【第13項】

如請求項8之方法，其中該受試者之該癌症係甲狀腺癌。

【第14項】

如請求項8之方法，其中該受試者之該癌症係髓質性甲狀腺癌。

【第15項】

如請求項1之方法，其中該受試者之該癌症係固態腫瘤或液態腫瘤。

【第16項】

如請求項15之方法，其中該受試者之該癌症係固態腫瘤。

【第17項】

如請求項15之方法，其中該受試者之該癌症係液態腫瘤。

