201938169

(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 201938169 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108102043 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/519 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/01/18 美國 62/619,055
2018/05/09 美國 62/669,317
2018/05/25 美國 62/676,425

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

(72)發明人：布萊克 詹姆士 F BLAKE, JAMES F. (US)；戴 東華 DAI, DONGHUA (US)；哈斯 茱莉亞 HAAS, JULIA (US)；江 育童 JIANG, YUTONG (US)；科拉柯斯基 蓋比爾 R KOLAKOWSKI, GABRIELLE R. (US)；麥特卡菲 安德魯 T METCALF, ANDREW T. (US)；摩瑞諾 大衛 A MORENO, DAVID A. (US)；佩瑞加羅 布萊特 PRIGARO, BRETT (US)；任 力 REN, LI (US)

(74)代理人：陳長文

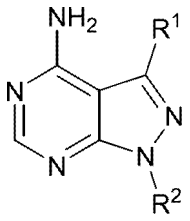
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：169 項 圖式數：0 共 399 頁

(54)名稱

作為 RET 激酶抑制劑之經取代吡唑并[3,4-d]嘧啶化合物

(57)摘要

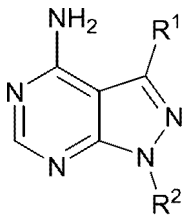
本文提供式 I 化合物：



I

及其互變異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中 R^1 及 R^2 具有說明書中所給出之含義，其為 RET 激酶之抑制劑且適用於治療及預防可用 RET 激酶抑制劑治療之疾病，包括 RET 相關疾病及病症。

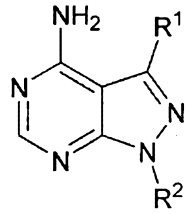
Provided herein are compounds of the Formula I:



I

and tautomers and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein R^1 and R^2 have the meanings given in the specification, which are inhibitors of RET kinase and are useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

特徵化學式：



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為RET激酶抑制劑之經取代吡唑并[3,4-d]嘧啶化合物

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDINE COMPOUNDS AS RET KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於呈現轉染重排(RET)激酶抑制之新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物之方法，及該等化合物用於療法中之用途。

【先前技術】

【0002】 更特定言之，其係關於經取代之吡唑并[3,4-d]嘧啶化合物，該等化合物適用於治療及預防可用RET激酶抑制劑治療之疾病，包括RET相關疾病及病症。

【0003】 RET為屬於酪胺酸激酶超家族之單次跨膜受體，其為若干組織及細胞類型之正常發育、成熟及維持所必需的(Mulligan, L. M., Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186)。RET激酶之細胞外部分含有涉及配位體結合之四個鈣依賴性鈣黏素樣重複及RET細胞外域之正確摺疊所需之近膜富含半胱胺酸之區域，而該受體之細胞質部分包括兩個酪胺酸激酶子域。

【0004】 RET信號傳導係藉由膠質細胞株衍生之神經營養因子(GDNF)家族配位體(GFL)之一組可溶蛋白質的結合來介導，該等蛋白質亦包括神經秩蛋白(neurturin；NTRN)、青蒿琥酯(artemin；ARTN)及珀

上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載體之混合物。

【0011】 本文亦提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包含使細胞與有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物接觸。

【0012】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者中之RET相關疾病或病症之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0013】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者中之癌症及/或抑制與特定癌症相關的轉移之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0014】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者中之大腸急躁症(IBS)及/或與IBS相關之疼痛的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0015】 亦提供一種向癌症患者提供支持性護理之方法，包括預防或最小化與治療(包括化學治療性處理)相關之胃腸道病症，諸如腹瀉，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0016】 本文亦提供用於療法中之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0017】 本文亦提供用於治療癌症及/或抑制與特定癌症相關之轉移的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫

藥組合物。

【0018】 本文亦提供用於治療大腸急躁症(IBS)或與IBS相關之疼痛的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0019】 亦提供用於向癌症患者提供支持性護理的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物，包括預防或最小化與治療(包括化學治療性療法)相關之胃腸道病症，諸如腹瀉。

【0020】 本文亦提供用於抑制RET激酶活性的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0021】 本文亦提供用於治療RET相關疾病或病症的如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0022】 本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療癌症及/或抑制與特定癌症相關之轉移之藥劑。

【0023】 本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療大腸急躁症(IBS)或與IBS相關之疼痛之藥劑。

【0024】 本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以向癌症患者提供支持性護理之藥劑，包括預防或最小化與治療(包括化學治療性處理)相關之胃腸道病症，諸如腹瀉。

【0025】 本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以抑制RET激酶活性之藥劑。

【0026】 本文亦提供如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療RET相關疾病或病症之藥劑。

【0027】 本文亦提供用於治療有需要之患者中之癌症之方法，該方法包含(a)測定癌症是否與RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關聯(例如RET相關癌症)；及(b)若測定癌症與RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關聯(例如RET相關癌症)，則向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。

【0028】 本文亦提供用於治療有需要之患者中之癌症(例如RET相關癌症，諸如具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症)之醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，(b)其他治療劑，及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑調配成用於同時、分開或依序使用以治療癌症之單獨的組合物或劑量，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療癌症中共同有效。本文亦提供包含此類組合之醫藥組合物。本文亦提供此類組合之用途，其係用於製備用以治療癌症之藥劑。本文亦提供包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑的市售封裝或產品；及治療有需要之患者中之癌症的方法。

【0029】 本文亦提供一種逆轉或預防針對抗癌藥物之後天抗性的方法，其包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該患者具有產生針對抗癌藥物之後天抗性的風險或已具有針

對抗癌藥物的後天抗性。在一些實施例中，向患者投與某一劑量之抗癌藥物(例如與向患者投與某一劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物基本上在同一時間)。

【0030】 本文亦提供一種延緩及/或預防個體中出現對抗癌藥物具有抗性的癌症之方法，其包含在投與有效量之抗癌藥物之前、期間或之後，向個體投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0031】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體之方法，該癌症對抗癌藥物產生抗性之可能性增加，該方法包含在投與(b)有效量之抗癌藥物之前、期間或之後，向個體投與(a)有效量之式I化合物。

【0032】 亦提供一種治療患有RET相關癌症之個體之方法，該RET相關癌症具有一或多種增加癌症對第一RET抑制劑抗性之RET抑制劑抗性突變(例如以下中之一或多個胺基酸取代：激酶結構域(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置700至1012)、守門胺基酸(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置804)、P環(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置730-737)、X-DFG殘基(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置891)、ATP裂隙溶劑前緣胺基酸(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置806-811)、活化環(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置891-916)、C-螺旋及C-螺旋前的環(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置768-788)及/或ATP結合位點(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置730-733、738、756、758、804、805、807、811、881及892)(例如胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D)，及/或表3及4中列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變)，該方法包括在投與另一種抗癌藥物(例如第二

RET激酶抑制劑)之前、期間或之後投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦參見J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch及C. De Graaf, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res., 第44卷, 第D1號, 第D365-D371頁, 2016；及O. P. J. Van Linden, A. J. Kooistra, R. Leurs, I. J. P. De Esch及C. De Graaf, "KLIFS: A knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space," J. Med. Chem., 第57卷, 第2號, 第249-277頁, 2014，其皆以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，野生型RET蛋白質為本文中所描述之例示性野生型RET蛋白質。

【0033】 亦提供一種治療患有RET相關癌症之個體之方法，其包括在投與另一種抗癌藥物(例如第一RET激酶抑制劑或另一種激酶抑制劑)之前、期間或之後投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0034】 本文亦提供一種治療有需要之患者中之大腸急躁症(IBS)的方法，該方法包含(a)測定IBS是否與RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關；及(b)若測定IBS與RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關，則向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。

【0035】 本文亦提供一種用於治療有需要之患者中之大腸急躁症(IBS)的醫藥組合，其包含投與(a)通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，(b)其他治療劑，及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以同時、分開或依序用於治療IBS，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療IBS中共同有效。本文亦提供包含此類組合之醫藥組合物。本文亦提供此類組合之用途，其係用

於製備用以治療IBS之藥劑。本文亦提供包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑的市售封裝或產品；及治療有需要之患者中之IBS的方法。

【0036】 本文亦提供一種製備式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法。

【0037】 本文亦提供藉由如本文所定義之化合物製備方法獲得的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0038】 除非另外定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的含義。本文中描述方法及材料以用於本發明；亦可使用此項技術中已知的其他適合的方法及材料。該等材料、方法及實例僅為說明性且不意欲為限制性。本文中所提及之所有公開案、專利申請案、專利案、序列、資料庫條目及其他參考文獻皆以全文引用之方式併入。倘若有衝突，本說明書(包括定義)將占主導。

【0039】 本發明之其他特徵及優勢將自以下詳細說明及圖式以及申請專利範圍顯而易見。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0040】 本申請案主張2018年5月25日申請之美國申請案第62/676,425號、2018年5月9日申請之第62/669,317號及2018年1月18日申請之第62/619,055號之優先權，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0041】 本文中提供式I化合物：

【0048】 Cyc^2為視情況經羥基取代之C3-C6環烷基；

【0049】 $hetAr^1$為5-6員雜芳基環，其具有1-3個環氮原子且視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、鹵素、羥基及苯甲基之取代基取代；及

【0050】 R^2為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、氰基C1-C6烷基-、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基或(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-。

【0051】 對於本文所用的複雜化學名稱，取代基通常在其所連接之基團之前命名。舉例而言，甲氧基乙基包含具有甲氧基取代基之乙基主鏈。

【0052】 術語「鹵素」意謂-F (在本文中有時稱為「氟(fluoro)」或「氟(fluoros)」)、-Cl、-Br及-I。

【0053】 如本文中所使用，術語「C1-C6烷基」係指具有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈單價烴基。實例包括(但不限於)甲基、乙基、1-丙基、異丙基、1-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基及己基。

【0054】 如本文中所使用，術語「氟C1-C6烷基」係指其中一至三個氫原子分別由一至三個氟原子置換之如本文中所定義之C1-C6烷基。實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。

【0055】 如本文中所使用，術語「C2-C6烯基」係指具有二至六個碳原子之直鏈或分支鏈單不飽和烴鏈。實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基或戊烯基。

【0056】 如本文中所使用，術語「C1-C6烷氧基」係指具有一至六

個碳原子之飽和直鏈或分支鏈單價烷氧基，其中該基團在氧原子上。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基及第三丁氧基。

【0057】 如本文中所使用，術語「(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基」係指具有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈單價基團，其中一個碳原子經如本文所定義之C1-C6烷氧基取代。實例包括甲氧基甲基(CH_3OCH_2-)及甲氧基乙基($CH_3OCH_2CH_2$-)。

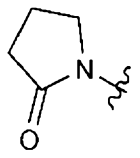
【0058】 如本文中所使用，術語「羥基C1-C6烷基」分別係指其中一個碳原子經羥基取代之具有一至六個或二至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈單價烷基。

【0059】 如本文中所使用，術語「氰基-C6烷基」分別係指其中一個碳原子經一個氰基取代之具有一至六個或二至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈單價烷基。

【0060】 如本文中所使用，術語「C3-C6環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0061】 如本文中所使用，術語「(C3-C6環烷基)C1-C3烷基」係指其中一個碳原子經C3-C6環烷基環取代之如本文中所定義之C1-C3烷基。實例為環丁基甲基。

【0062】 如本文中所使用，術語「側氧基」意謂雙鍵結於碳原子之氧，亦即=O。舉例而言，在一個實施例中，當參考hetCyc[a]時，具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且經側氧基取代之4-6員雜環可為例如經側氧基取代之吡咯啶基環(例如吡咯啶酮基環)，其可由以下結構表示：

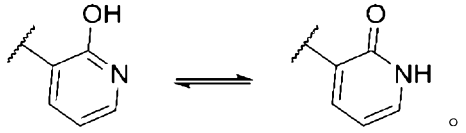


。

【0063】 如本文中所使用，術語「化合物」意欲包括所述結構之所有立體異構體、幾何異構體、互變異構體及同位素。除非另外說明，否則本文中藉由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0064】 如本文中所使用，術語「互變異構體」係指其結構在原子排列方面顯著不同，但存在容易且快速之平衡的化合物，且應瞭解，本文所提供之化合物可描繪為不同的互變異構體，且當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式意欲屬於本發明之範疇內，且化合物之命名不排除任何互變異構體。

【0065】 應瞭解，本文所提供之某些化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以異構體之混合物(諸如外消旋混合物)或以對映異構性純形式製備及分離。互變異構形式之實例包括以下實例：



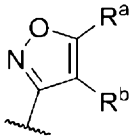
。

【0066】 在一個實施例中，R^1為視情況經1-2個獨立地選自以下之取代基取代之噁唑基環：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、$(C1\text{-}C6烷基)_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫或C1-C6烷基且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2，或經2個獨立地選自以下之取代基取代之異噁唑基環：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、$(C1\text{-}C6烷基)_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫或C1-C6烷基且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

【0067】 在一個實施例中，R^1為經2個獨立地選自以下之取代基取代之異噁唑基環：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、$(C1\text{-}C6烷基)_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫或C1-C6烷基且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

【0068】 在一個實施例中，R^1為經2個獨立地選自以下之取代基取代之異噁唑基環：鹵素、羥基C1-C6烷基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1及$hetAr^1$。

【0069】 在一個實施例中，R^1為：



【0070】 其中R^a為羥基C1-C6烷基或Cyc^1；及

【0071】 R^b為鹵素、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1或$hetAr^1$。

【0072】 在一個實施例中，R^a為羥基C1-C6烷基。

【0073】 在一個實施例中，R^a為Cyc^1。

【0074】 在一個實施例中，R^b為鹵素。

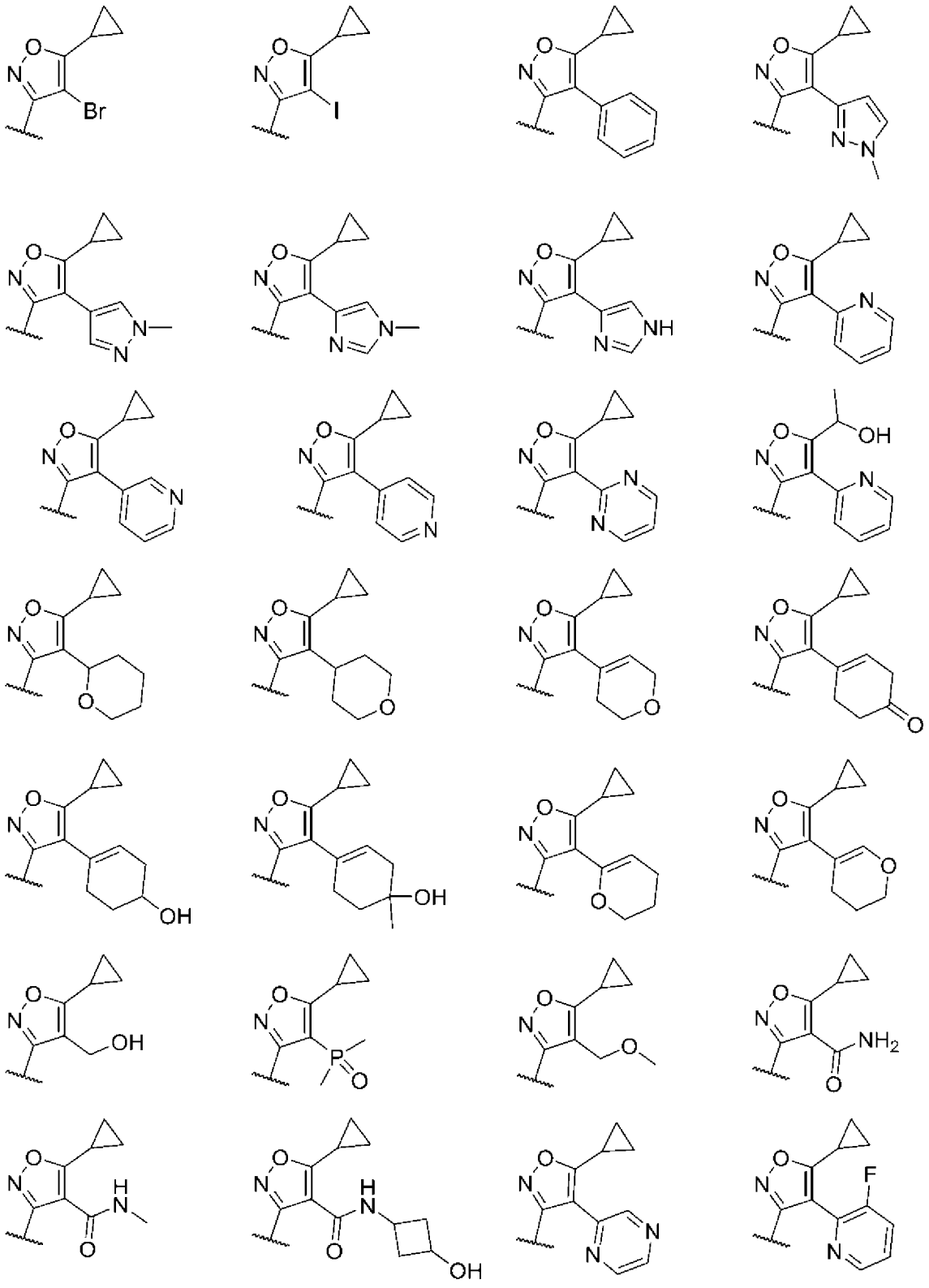
【0075】 在一個實施例中，R^b為Cyc^1。

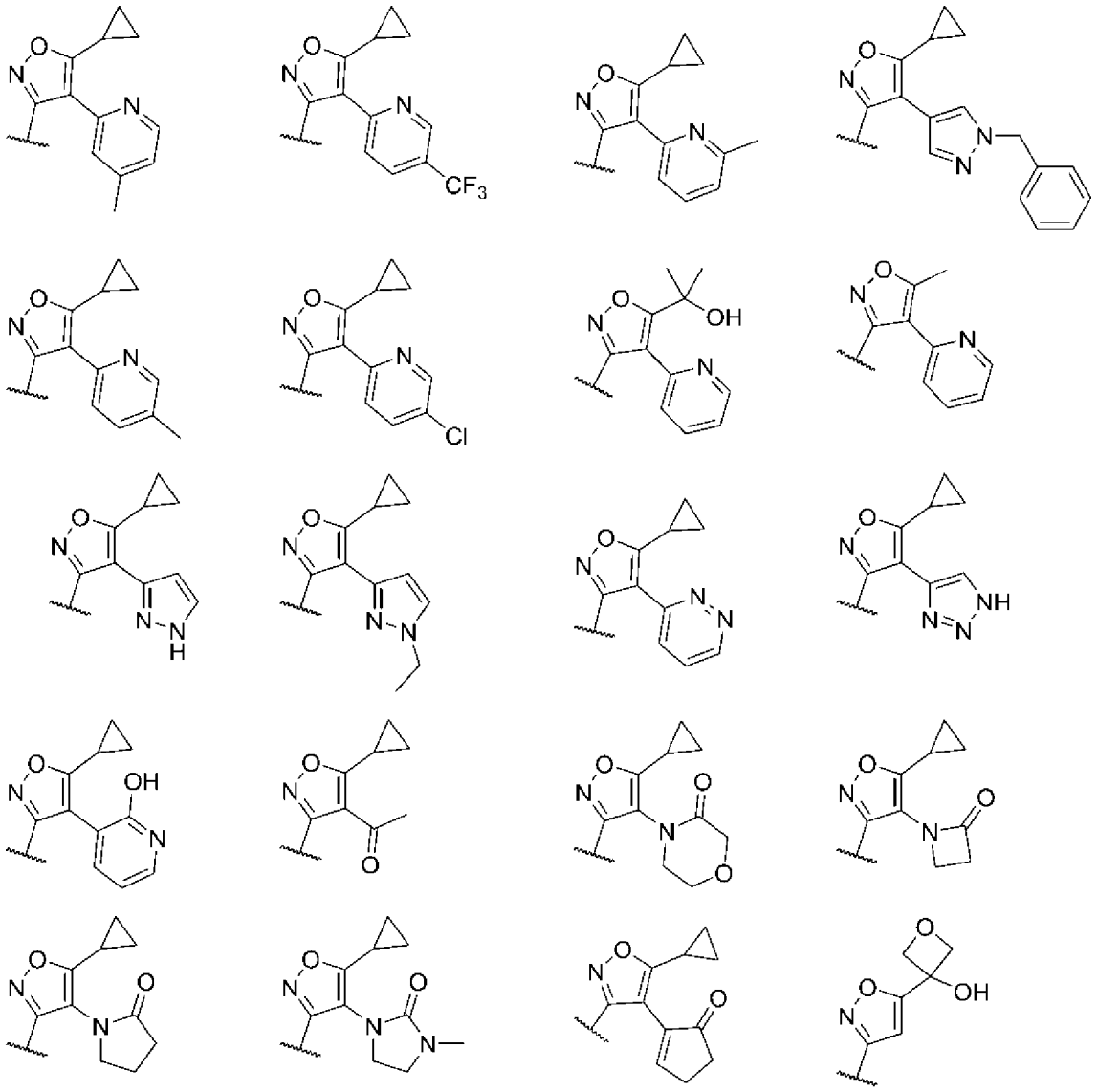
【0076】 在一個實施例中，R^b為$hetCyc^1$。

【0077】 在一個實施例中，R^b為Ar^1。

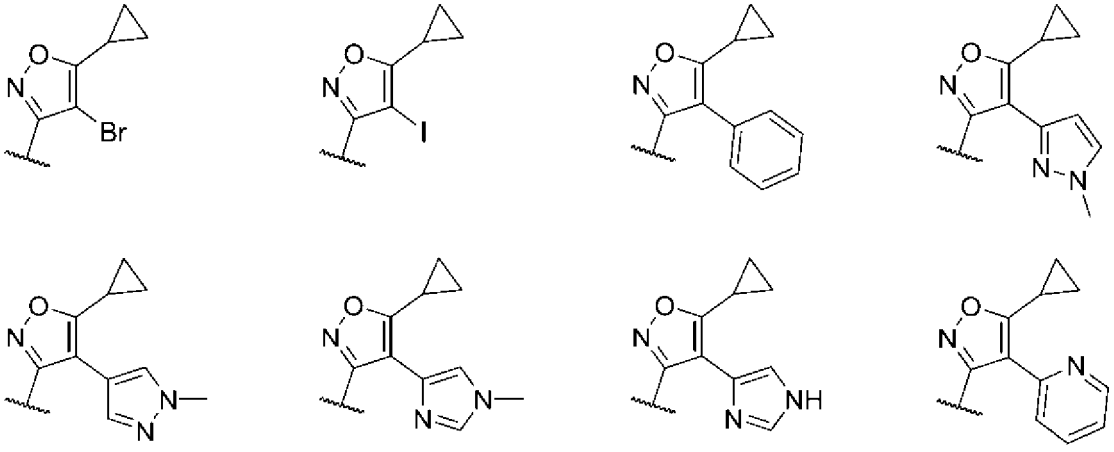
【0078】 在一個實施例中，R^b為$hetAr^1$。

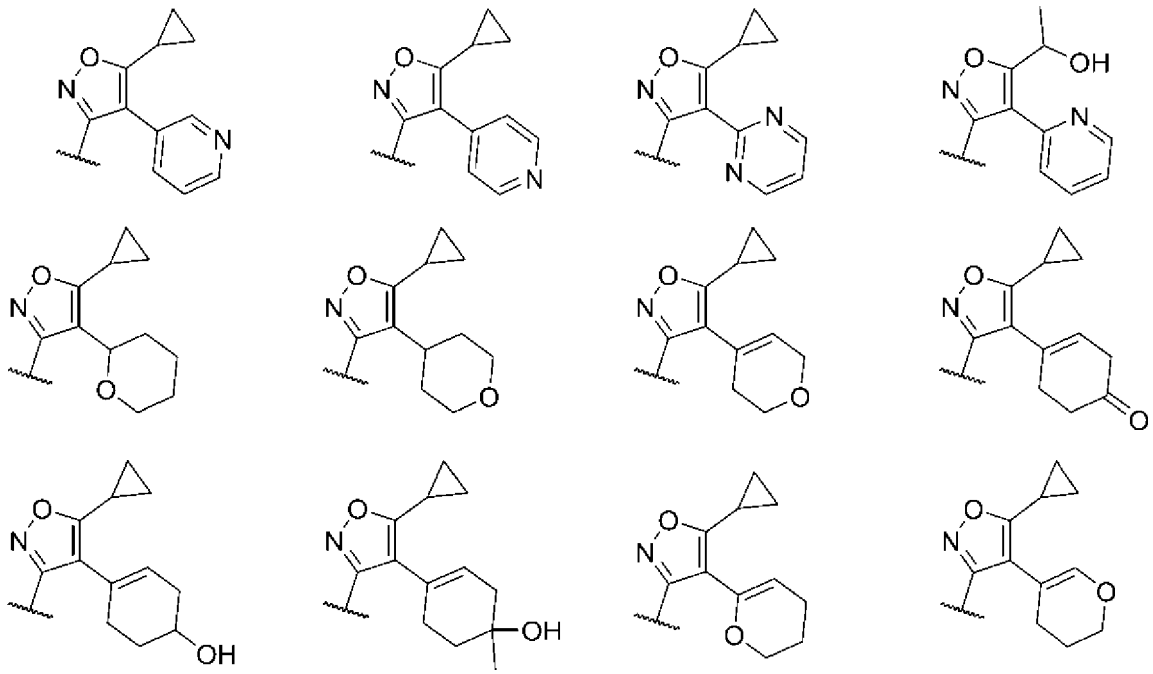
【0079】 在一個實施例中，R^1之非限制性實例包括以下結構：





【0080】在一個實施例中，R^1之非限制性實例包括以下結構：



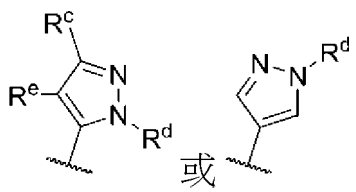


【0081】 在一個實施例中，R^1為吡唑基或咪唑基，其各自視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)$_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫或C1-C6烷基且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

【0082】 在一個實施例中，R^1為吡唑基或咪唑基，其各自視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$及Ar^1。

【0083】 在一個實施例中，R^1為視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代之吡唑基環：C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$及Ar^1。

【0084】 在一個實施例中，R^1為吡唑基環，其具有以下結構：



【0085】 其中

【0086】 R^c為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1或Ar^1；

【0087】 R^d為C1-C6烷基、Cyc^1或$hetCyc^1$；及

【0088】 R^e為氫或C1-C6烷基。

【0089】 在一個實施例中，R^c為氫。

【0090】 在一個實施例中，R^c為C1-C6烷基。

【0091】 在一個實施例中，R^c為氟C1-C6烷基。

【0092】 在一個實施例中，R^c為C2-C6烯基。

【0093】 在一個實施例中，R^c為Cyc^1。

【0094】 在一個實施例中，R^c為$hetCyc^1$。

【0095】 在一個實施例中，R^c為Ar^1。

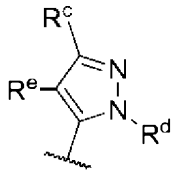
【0096】 在一個實施例中，R^d為C1-C6烷基。

【0097】 在一個實施例中，R^d為Cyc^1。

【0098】 在一個實施例中，R^e為氫。

【0099】 在一個實施例中，R^e為C1-C6烷基。

【0100】 在一個實施例中，R^1為吡唑基環，其具有以下結構：



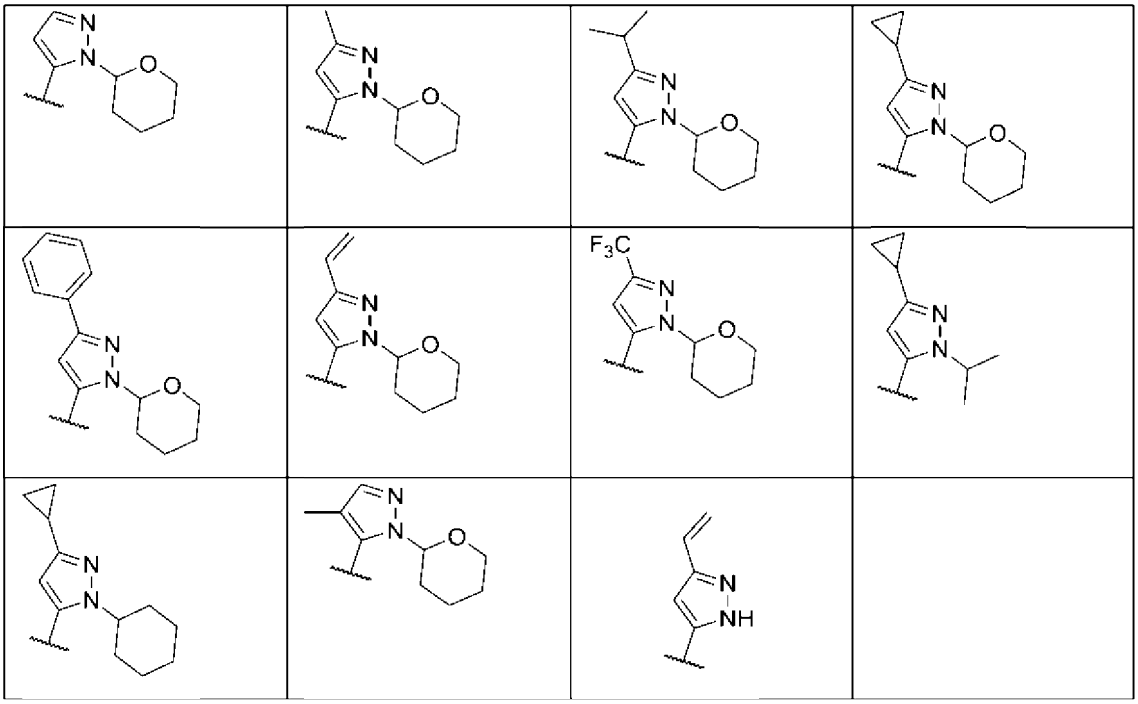
【0101】 其中

【0102】 R^c為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1或Ar^1；

【0103】 R^d為氫、C1-C6烷基、Cyc^1或$hetCyc^1$；及

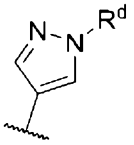
【0104】 R^e為氫或C1-C6烷基。

【0105】 在一個實施例中，R^1之非限制性實例包括以下結構：



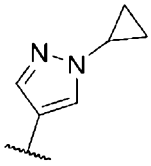
。

【0106】 在一個實施例中，R^1為吡唑基環，其具有以下結構：



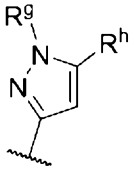
【0107】 其中R^d為Cyc^1。

【0108】 在一個實施例中，R^1為

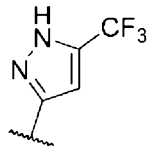
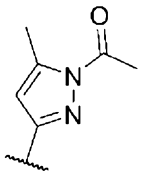


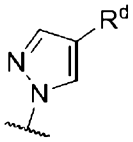
。

【0109】 在一個實施例中，R^1為吡唑基環，其具有以下結構：

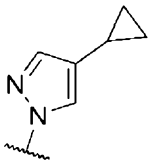


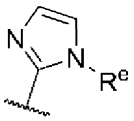
【0110】 其中R^g為氫、C1-C6烷基或(C1-C6烷基)C(=O)-；且R^h為C1-C6烷基或氟C1-C6烷基。

【0111】在一個實施例中，R^1係選自以下結構：  及  。

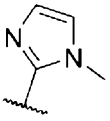
【0112】在一個實施例中，R^1為吡唑基環，其具有以下結構： 

【0113】其中R^d為Cyc^1。

【0114】在一個實施例中，R^1為  。

【0115】在一個實施例中，R^1為咪唑基環，其具有以下結構： 

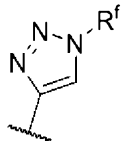
【0116】其中R^e為氫或C1-C6烷基。

【0117】在一個實施例中，R^1為  。

【0118】在一個實施例中，R^1為視情況經選自以下之取代基取代之三唑基環：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)$_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫或C1-C6烷基且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

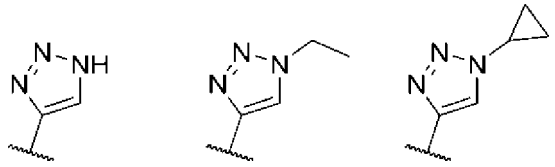
【0119】在一個實施例中，R^1為視情況經選自C1-C6烷基及Cyc^1之取代基取代之三唑基環。

【0120】 在一個實施例中，R^1為



【0121】 其中R^f為氫、C1-C6烷基或Cyc^1。

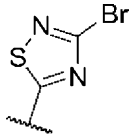
【0122】 在一個實施例中，R^1為選自以下結構之三唑基環：



。

【0123】 在一個實施例中，R^1為視情況經以下取代之噻二唑基環：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)$_2$-P(=O)-或R'R''NC(=O)-，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

【0124】 在一個實施例中，R^1為經鹵素取代之噻二唑基環。在一個實施例中，R^1為



。

【0125】 在一些實施例中，R^1為具有2-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之5員雜芳基環，其中R^1視情況經2-3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)$_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

【0126】 在一個實施例中，R^2為氫。

【0127】 在一個實施例中，R^2為C1-C6烷基。

【0128】 在一個實施例中，R^2為氟C1-C6烷基。

【0129】 在一個實施例中，R^2為氰基C1-C6烷基-。

【0130】 在一個實施例中，R^2為羥基C1-C6烷基。

【0131】 在一個實施例中，R^2為C3-C6環烷基。

【0132】 在一個實施例中，R^2為(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-。

【0133】 在一個實施例中，式I化合物包括式I-A化合物，其中：

【0134】 R^1為具有2個獨立地選自N及O之環雜原子之5員雜芳基環，其中R^1視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1及$hetAr^1$，

【0135】 限制條件為當R^1為異噁唑基環時，則R^1經2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、羥基C1-C6烷基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1及$hetAr^1$；

【0136】 Cyc^1為3-6員飽和或部分不飽和環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自羥基、C1-C6烷基及側氧基之取代基取代；

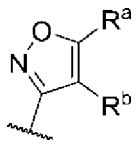
【0137】 $hetCyc^1$為具有環氧原子之5-6員飽和或部分不飽和雜環；

【0138】 Ar^1為視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、鹵素及羥基之取代基取代之苯基；

【0139】 $hetAr^1$為5-6員雜芳基環，其具有1-2個環氮原子且視情況經一或多個獨立選擇之C1-C6烷基取代基取代；及

【0140】 R^2為C1-C6烷基。

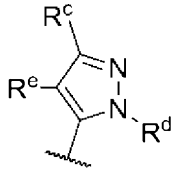
【0141】 在式I-A之一個實施例中，R^1為



【0142】 其中R^a及R^b係獨立地選自鹵素、羥基C1-C6烷基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1及$hetAr^1$。

【0143】 在一個實施例中，R^a為羥基C1-C6烷基或Cyc^1；且R^b為鹵素、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1或$hetAr^1$。

【0144】 在式I-A之一個實施例中，R^1為



【0145】 其中

【0146】 R^c為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1或Ar^1；

【0147】 R^d為C1-C6烷基、Cyc^1或$hetCyc^1$；及

【0148】 R^e為氫或C1-C6烷基。

【0149】 在式I-A之一個實施例中，R^2為異丙基。

【0150】 式I化合物包括其醫藥學上可接受之鹽。此外，式I化合物亦包括此類化合物之其他鹽，其不一定為醫藥學上可接受之鹽且可適用作用於製備及/或純化式I化合物及/或分離式I化合物之對映異構體的中間物。式I化合物之醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括三氟乙酸鹽。

【0151】 應進一步瞭解，式I化合物或其鹽可以溶劑合物形式分離，且相應地，任何此類溶劑合物包括於本發明之範疇內。舉例而言，式I化合物及其鹽可以非溶合形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)所形成的溶合形式存在。

【0152】 在一個實施例中，式I化合物包括實例1-35之化合物以及其立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。在一個實施例中，實例1-35之化合物呈游離鹼形式。在一個實施例中，實例1-35之化合物為三氟乙酸鹽。

【0153】 術語「醫藥學上可接受」表示化合物或其鹽或組合物在化學上及/或毒理學上與構成調配物的其他成分及/或用其治療的患者相容。

【0154】 本文所提供之化合物亦可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。亦即，尤其當相對於式I化合物提及時，原子包含具有天然豐度或呈同位素增濃形式的該原子之所有同位素及同位素混合物(天然存在或以合成方式製備)。舉例而言，當提及氫時，應理解係指^{1}H、^{2}H、^{3}H或其混合物；當提及碳時，應理解係指^{11}C、^{12}C、^{13}C、^{14}C或其混合物；當提及氮時，應理解係指^{13}N、^{14}N、^{15}N或其混合物；當提及氧時，應理解係指^{14}O、^{15}O、^{16}O、^{17}O、^{18}O或其混合物；且當提及氟時，應理解係指^{18}F、^{19}F或其混合物。本文所提供之化合物因此亦包含具有一或多個原子之一或多個同位素的化合物以及其混合物，包括放射性化合物，其中一或多個非放射性原子已經其一種放射性增濃同位素置換。放射性標記化合物適用作治療劑，例如癌症治療劑；研究試劑，例如分析試劑；及診斷劑，例如活體內成像劑。無論是否具有放射性，本文所提供之化合物之所有同位素變體皆意欲涵蓋於本發明之範疇內。

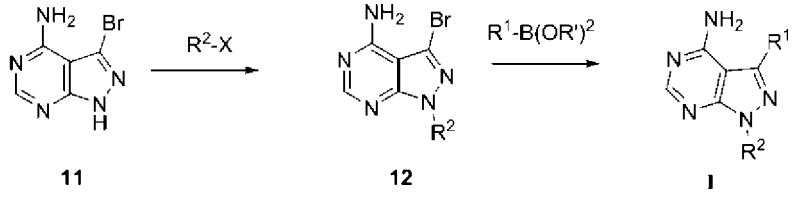
【0155】 出於說明之目的，流程1-3展示用於製備本文所提供之化合物以及關鍵中間物的通用方法。關於個別反應步驟之更詳細描述，參見以下實例章節。熟習此項技術者將瞭解，其他合成途徑亦可用於合成本發明化合物。儘管特定起始物質及試劑描述於流程中且在下文論述，但其他

化合物5與具有式R^b-B(OR')$_2$之硼酸酯化合物反應，其中R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如關於式I所定義，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環，且各R'獨立地為H或(1-6C)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環，以產生式I化合物，其中R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如關於式I所定義，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環。

【0157】 或者，可使用適合的鈀催化之交叉偶合反應條件，例如施蒂勒偶合反應(Stille coupling reaction)條件(例如，在鈀催化劑及配位體(諸如$PdCl_2[P(cy)_3]_2$)存在下且視情況在氟化銫存在下)，使化合物5與具有式R^b-Sn(C1-C6烷基)$_3$ (其中R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如關於式I所定義，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環)之有機錫化合物反應，以產生式I化合物，其中R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如關於式I所定義，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環。

【0158】 如流程1中所示製備之式I化合物可經歷其他改質(亦即，與適合的試劑反應或用適合的試劑處理)以產生其他式I化合物。舉例而言，

可在用氧化劑(諸如四氧化鋨及4-甲基嗎啉-4-氧化物(NMO))處理時氧化，接著用高碘酸鈉處理所得鄰二醇得到化合物9。可在鹼(諸如乙酸鈉)存在下，用羥胺鹽酸鹽處理化合物9，以產生化合物10。化合物10之肟部分可在用具有式$HC\equiv C\text{-}R^a$ (其中R^a係如關於式I所定義)之化合物處理時環化成異噁唑環，以產生化合物4。可如流程1中所描述由化合物4製備式I化合物。如流程2中所示製備之式I化合物可經歷其他改質(亦即，與適合的試劑反應或用適合的試劑處理)以產生其他式I化合物。

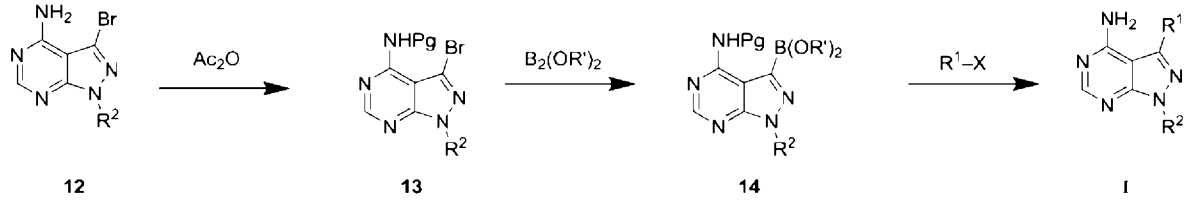


流程3

【0159】 流程3展示一種用於製備式I化合物之方法，其中R^1及R^2係如關於式I所定義。化合物11，其為可商購的，可在鹼(諸如無機鹼，例如碳酸鉀)存在下用具有式$R^2\text{-}X$ (其中R^2係如關於式I所定義且X為鹵素，諸如碘)之化合物烷基化，以產生化合物12。可使用適合的鈀催化之交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如在高溫下，在二噁烷中，在無機鹼(例如$Pd(PPh_3)_4$及Na_2CO_3)存在下，鈀催化劑及視情況選用之配位體)，使化合物12與具有式$R^1\text{-}B(OR')_2$ (其中R^1係如關於式I所定義且各R'獨立地為H或(1-6C)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環)之硼酸酯化合物反應，以產生式I化合物。如流程3中所示製備之式I化合物可經歷其他改質(亦即，與適合的試劑反應或用適合的試劑處理)以產生其他式I化合物。

【0160】 或者，可根據流程4製備式I化合物，其中R^1為具有2-3個環氮原子之5員雜芳基，其中該雜芳基包含NH部分。可使該化合物與式E^1-

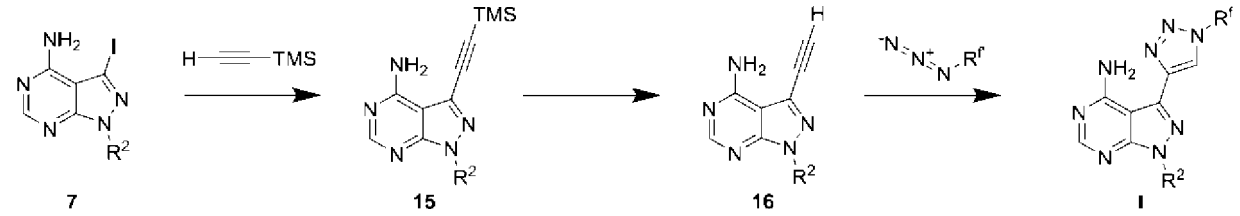
X (其中E^1為C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)$_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2；且X為脫離原子或脫離基)之試劑反應，以產生式I化合物，其中R^1為具有2-3個環氮原子之5員雜芳基，且該雜芳基經C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)$_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-取代，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。



流程4

【0161】 流程4展示一種用於製備式I化合物方法，其中R^1及R^2係如關於式I所定義。可在標準條件下保護化合物12之胺部分以產生化合物13，其中Pg為胺基保護基(例如乙醯基)。可在鈀催化劑(例如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II))及無機鹼(例如無機乙酸鹽，諸如乙酸鉀)存在下，使化合物13與具有式$B_2(OR')_2$ (其中R^1係如關於式I所定義且各R'獨立地為H或(C1-C6)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個獨立地選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環)之二硼酸酯化合物反應，以產生化合物14。可使用適合的鈀催化之交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如在高溫下，在二噁烷中，在無機鹼(例如$Pd(PPh_3)_4$及K_3PO_4)存在下，鈀催化劑及視情況選用之配位體)，使化合物14與式R^1-X (其中R^1係如式I中所定義且X為鹵素，諸如溴)之化合物反應，以在移除胺

基保護基Pg (例如在同一個步驟中或在單獨的步驟中)之後產生式I化合物。如流程4中所示製備之式I化合物可經歷其他改質(亦即，與適合的試劑反應或用適合的試劑處理)以提供其他式I化合物。



流程5

【0162】 流程5展示一種用於製備式I化合物之方法，其中R^1為三唑基環且R^f為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1或$hetAr^1$。可在鈀催化劑及銅催化劑(例如$PdCl_2(PPh_3)_2$及CuI)存在下，在胺鹼(例如三乙胺)存在下，使化合物7 (其中R^2係如關於式I所定義)與乙炔基三甲基矽烷反應，以產生化合物15。可用無機鹼(例如碳酸鉀)處理化合物15以產生化合物16。當在銅催化劑(例如CuI)存在下用具有式N_3-$R^{f'}$ (其中$R^{f'}$為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$或-Si(C1-C6烷基)$_3$)之化合物處理時，化合物16之炔基可經環化以形成三唑基環，以產生式I化合物。如流程5中所示製備之式I化合物可經歷其他改質(亦即，與適合的試劑反應或用適合的試劑處理)以產生其他式I化合物。

【0163】 式3、4、5、7、8、9、10及12之化合物適用作用於製備式I化合物之中間物且作為本發明之其他態樣提供。

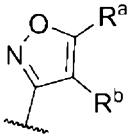
【0164】 任何上述方法中所述之化合物中的氮原子可用任何便利的氮保護基保護，例如Greene及Wuts編，「Protecting Groups in Organic

Synthesis」, 第2版, New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991中所述。氮保護基之實例包括醯基及烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基(BOC)、苯氧基羰基及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

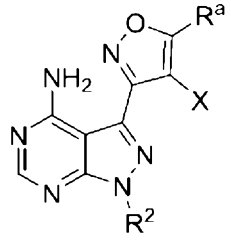
【0165】 羥基可用任何便利的羥基保護基保護，例如如T. W. Greene等人, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006中所述。實例包括苯甲基、三苯甲基、矽烷基醚及其類似物。

【0166】 因此，本文進一步提供用於製備如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含：

【0167】 (a) 對於其中R^1為以下之式I化合物：



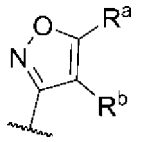
【0168】 其中R^a為環丙基且R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如關於式I所定義，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環，使具有下式之相應化合物



【0169】 其中R^a為環丙基，R^2係如關於式I所定義，且X為鹵素，與具有式R^b-$B(OR')_2$ (其中R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如關於式I所定義，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為

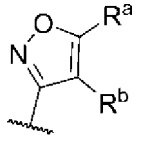
部分不飽和C3-C6環烷基環，且各R'獨立地為H或(1-6C)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環)之硼酸酯在鈀催化劑及視情況選用之配位體存在下，在無機鹼存在下反應；或

【0170】 (b) 對於其中R^1為以下之式I化合物：

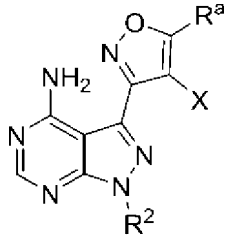


【0171】 其中R^a為環丙基且R^b為$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為飽和雜環，且Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為飽和C3-C6環烷基環，且R^2係如關於式I所定義，使式I化合物(其中分別地，$hetCyc^1$係如關於式I所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，或Cyc^1係如關於式I所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環)經歷烯烴還原條件；或

【0172】 (c) 對於其中R^1為以下之式I化合物：



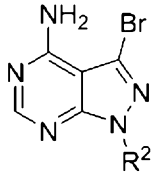
【0173】 其中R^a為環丙基，R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，且R^2係如關於式I所定義，使具有下式之相應化合物



【0174】 其中R^a為環丙基，R^2係如關於式I所定義，且X為鹵素，與具有式R^b-Sn(C1-C6烷基)$_3$ (其中R^b為如關於式I所定義之$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1)之化合物在鈀催化劑及配位體存在下且視情況在氟化銫存

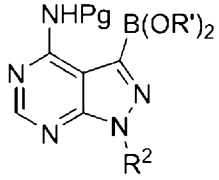
在下反應；或

【0175】 (d) 對於其中R^1及R^2係如關於式I所定義之式I化合物，使具有下式之化合物



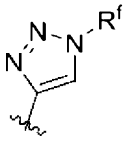
【0176】 其中R^2係如關於式I所定義且X為鹵素，與具有式R^1-$B(OR')_2$ (其中R^1係如關於式I所定義且各R'獨立地為H或(1-6C)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環)之硼酸酯在鈀催化劑及視情況選用之配位體存在下，在無機鹼存在下反應；或

【0177】 (e) 對於其中R^1及R^2係如式I中所定義之式I化合物，使具有下式之化合物



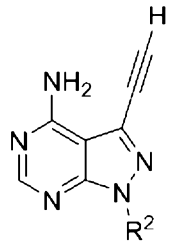
【0178】 其中R^2係如式I中所定義，且各R'獨立地為H或(C1-C6)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個獨立地選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環，與式R^1-X (其中R^1係如式I中所定義且X為鹵素)之化合物在鈀催化劑及視情況選用之配位體存在下，在無機鹼存在下反應；或

【0179】 (f) 對於其中R^1為以下之式I化合物：



【0180】 其中R^2係如式I中所定義；且R^f為氫、C1-C6烷基、氟C1-

C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1或$hetAr^1$，使具有下式之相應化合物



【0181】 其中R^2係如式I中所定義，與式N_3-$R^{f'}$ (其中$R^{f'}$為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$或-Si(C1-C6烷基)$_3$)之化合物在銅催化劑存在下且在無機鹼存在下反應；及

【0182】 移除任何保護基(若存在)且視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

【0183】 可藉由實例A-C中描述之分析法來證明測試化合物充當RET抑制劑之能力。IC_{50}值展示於**表5**中。

【0184】 在一些實施例中，本文所提供之化合物呈現強效及選擇性RET抑制。舉例而言，本文所提供之化合物呈現針對野生型RET及由RET基因編碼之RET激酶奈莫耳濃度效能，該RET基因包括活化突變或RET激酶抑制劑抗性突變，包括例如KIF5B-RET融合、G810R及G810S ATP裂隙前緣突變、M918T活化突變，及V804M、V804L及V804E守門基因突變，及針對相關激酶之最小活性。

【0185】 在一些實施例中，本文所提供之化合物呈現針對由編碼RET融合蛋白質(例如本文中所描述之RET融合蛋白質中之任一者，包括(但不限於)CCDC6-RET或KIF5B-RET)之RET基因編碼的變異RET融合蛋白質之奈莫耳濃度效能，該RET基因包括RET激酶抑制劑抗性突變(例如

本文中所描述之RET突變中之任一者，包括(但不限於)V804M、V804L或V804E)，使得變異RET蛋白質為由於存在RET激酶抑制劑抗性胺基酸取代或缺失而呈現RET激酶抗性之RET融合蛋白質。非限制性實例包括CCDC6-RET-V804M及KIF5B-RET-V804M。在一些實施例中，本文所提供之化合物呈現針對由RET基因編碼之變異RET蛋白質之奈莫耳濃度效能，該RET基因包括RET突變(例如本文中所描述之RET突變中之任一者，包括(但不限於)C634W或M918T)且包括RET激酶抑制劑抗性突變(例如本文中所描述之RET激酶抑制劑抗性突變中之任一者，包括(但不限於)V804M、V804L或V804E)，使得變異RET蛋白質包括由RET突變(例如RET初始突變)引起的RET取代且變異RET蛋白質由於存在RET激酶抑制劑抗性胺基酸取代或缺失而呈現RET激酶抗性。

【0186】 在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物選擇性靶向RET激酶。舉例而言，相對於另一種激酶或非激酶目標，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可選擇性靶向RET激酶。

【0187】 在一些實施例中，相對於另一種激酶，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物對RET激酶呈現至少30倍選擇性。舉例而言，相對於另一種激酶，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物對RET激酶呈現至少40倍選擇性；至少50倍選擇性；至少60倍選擇性；至少70倍選擇性；至少80倍選擇性；至少90倍選擇性；至少100倍選擇性；至少200倍選擇性；至少300倍選擇性；至少400倍選擇性；至少500倍選擇性；至少600倍選擇性；至少700倍選擇性；至少800倍選擇性；至少900倍選擇性；或至少1000倍選擇性。在一些實施例中，在細胞分析法(例

如本文所提供的細胞分析法)中，相對於另一種激酶量測針對RET激酶的選擇性。

【0188】 在一些實施例中，相對於KDR激酶，本文所提供之化合物可呈現針對RET激酶(例如VEGFR2)之選擇性。在一些實施例中，觀測到針對RET激酶的選擇性超過KDR激酶，而對包括活化突變或RET激酶抑制劑抗性突變(例如守門基因突變體)之由RET基因編碼的RET激酶無效能損失。在一些實施例中，與抑制KIF5B-RET相比，選擇性為KDR激酶之至少10倍(例如至少40倍選擇性；至少50倍選擇性；至少60倍選擇性；至少70倍選擇性；至少80倍選擇性；至少90倍選擇性；至少100倍選擇性；至少150倍選擇性；至少200倍選擇性；至少250倍選擇性；至少300倍選擇性；至少350倍選擇性；或至少400倍選擇性)(例如，化合物對KIF5B-RET的效能大於KDR)。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的約30倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少100倍。在一些實施例中，對RET激酶的選擇性為KDR激酶的至少150倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少400倍。不受任何理論束縛，咸信強效KDR激酶抑制為靶向RET之多重激酶抑制劑(MKI)之間的共同特點且可為使用此類化合物所觀測到之劑量限制毒性之來源。

【0189】 在一些實施例中，V804M之抑制與關於野生型RET所觀測到之抑制類似。舉例而言，V804M之抑制在野生型RET之抑制之約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(亦即，化合物針對野生型RET及V804M之效能類似)。在一些實施例中，在酶分析法(例如本文所提供的酶分析法)中，量測到對野生型或V804M RET激酶的選擇性大於另一種激酶。在一

些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變型細胞呈現選擇性細胞毒性。

【0190】 在一些實施例中，G810S及/或G810R之抑制與關於野生型RET所觀測到之抑制類似。舉例而言，G810S及/或G810R之抑制在野生型RET之抑制之約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(例如，化合物針對野生型RET及G810S及/或G810R的效能類似)。在一些實施例中，在酶分析法(例如本文所提供的酶分析法)中，量測到對野生型或G810S及/或G810R RET激酶的選擇性大於另一種激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變型細胞呈現選擇性細胞毒性。

【0191】 在一些實施例中，本文所提供之化合物呈現腦及/或中樞神經系統(CNS)通透性。此類化合物能夠穿越血腦障壁且抑制腦及/或其他CNS結構中之RET激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物能夠以治療有效量穿越血腦障壁。舉例而言，癌症(例如RET相關癌症，諸如RET相關腦或CNS癌症)患者之治療可包括向患者投與化合物(例如口服投藥)。在一些此類實施例中，本文所提供之化合物適用於治療原發性腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。舉例而言，RET相關原發性腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。

【0192】 在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈現高GI吸收率、低清除率及低藥物-藥物相互作用潛在性中之一或多者。

【0193】 式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物適用於治療可用RET激酶抑制劑治療之疾病及病症，諸如RET相關疾病及病症，例如增生性病症，諸如癌症，包括血液癌症及實體腫瘤(例如晚期實體腫瘤及/或RET融合陽性實體腫瘤)，及胃腸道病症，諸如IBS。

【0194】 如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性或緩解性措施。有利或所需臨床結果包括(但不限於)與疾病或病症或病狀相關之症狀的完全或部分緩解、疾病程度之減輕、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進程延遲或減緩、疾病病況(例如疾病之一或多種症狀)之改善或緩和，以及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意謂與若未接受治療之預期存活時間相比延長存活時間。

【0195】 如本文所用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或呈現所治療及/或預防之疾病或病症之至少一種症狀。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷為患有具有RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調的癌症(RET相關癌症)(例如使用管理機構批准(例如FDA批准)的分析法或套組測定)。在一些實施例中，個體具有對RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性之腫瘤(例如使用管理機構批准之分析法或套組測定)。個體可為患有對RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性之腫瘤的個體(例如使用管理機構批准(例如FDA經批准)之分析法或套組鑑別為陽性)。個體可為其腫瘤具有RET基因、RET蛋白質或其表現或活性或含量之失調之個體(例如使用管理機構批准(例如FDA經批准)之分析法或套組鑑別腫瘤具有此類失調)。在一些實施例中，懷疑個體患有RET相關癌症。在一些實施例中，個體之臨床記錄表明，該個體患有具有RET基因、

RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調之腫瘤(且視情況，臨床記錄表明該個體應用本文提供之組合物中之任一者治療)。在一些實施例中，患者為兒科患者。

【0196】 如本文所用，術語「兒科患者」係指在診斷或治療時，年齡小於21週歲之患者。術語「兒科」可進一步分成多個子群，包括：新生兒(自出生至生命第一個月)；嬰兒(1個月至兩週歲)；兒童(兩週歲至12週歲)；及青少年(12週歲至21週歲(直至但不包括第二十二個生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 第15版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM等人, Rudolph's Pediatrics, 第21版 New York: McGraw-Hill, 2002；及Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 第2版 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於兩週歲、兩週歲至小於12週歲，或12週歲至21週歲(直至但不包括第二十二個生日)。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於1週歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於1週歲、1週歲至小於2週歲、2週歲至小於3週歲、2週歲至小於七週歲、3週歲至小於5週歲、5週歲至小於10週歲、6週歲至小於13週歲、10週歲至小於15週歲，或15週歲至小於22週歲。

【0197】 在某些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物適用於預防如本文中所定義之疾病及病症(例如自體免疫性疾病、發炎性疾病及癌症)。如本文所用，術語「預防」意謂完全或部分預防如本文所述之疾病或病狀或其症狀之發作、復發或擴散。

【0198】 如本文所用，術語「RET相關疾病或病症」係指與RET基因、RET激酶(本文中亦稱為RET激酶蛋白質)或其中任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之失調(例如本文所述之RET基因、RET激酶、RET激酶域或其中任一者之表現或活性或含量的任何類型之失調)相關或具有該失調的疾病或病症。RET相關疾病或病症之非限制性實例包括例如癌症及胃腸道病症，諸如大腸急躁症(IBS)。

【0199】 如本文所用，術語「RET相關癌症」係指與RET基因、RET激酶(本文中亦稱為RET激酶蛋白質)或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關或具有該失調的癌症。RET相關癌症之非限制性實例描述於本文中。

【0200】 片語「RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括RET激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型RET蛋白質)之RET蛋白質之表現的RET基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型RET蛋白質)之RET蛋白質之表現的RET基因突變、引起具有至少一個插入之胺基酸(相比於野生型RET蛋白質)之RET蛋白質之表現的RET基因突變、引起細胞中之RET蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之RET蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在RET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型RET蛋白質)之RET蛋白質的RET mRNA之替代剪接形式，或因異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調而引起的哺乳動物細胞中之野生型RET激酶之表現增強(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量

之失調可為編碼RET蛋白質之RET基因中的突變，該RET蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括突變之RET基因編碼的蛋白質具有增加之活性。舉例而言，RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起含有包括功能性激酶域之RET之第一部分與搭配物蛋白質(亦即，非RET)之第二部分的融合蛋白質之表現。在一些實例中，RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種RET基因與另一種非RET基因之基因易位的結果。融合蛋白質之非限制性實例描述於表1中。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。RET激酶蛋白質突變(例如點突變)之其他實例為RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。

【0201】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由RET基因之活化突變引起(參見例如引起表1中列舉之任一種融合蛋白質之表現的染色體易位)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由基因突變引起，該基因突變引起對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)的抑制作用具有增加之抗性的RET激酶之表現，例如相比於野生型RET激酶(參見例如表3及4中之胺基酸取代)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由編碼變異RET蛋白質(例如RET融合蛋白質或具有突變(例如初始突變)之RET蛋白質)之核酸中的突變引起，該突變引起對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)的抑制作用具有增加之抗性的變異RET蛋白質之表現，例如相比於野生型RET激酶(參見例如表3及4中之胺基酸取代)。表2中所展示的例示性RET激酶點突

變、插入及缺失可由活化突變引起及/或可引起對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)的抑制作用具有增加之抗性的RET激酶之表現。

【0202】 術語「活化突變」描述RET激酶基因中之突變，其引起具有增加之激酶活性的RET激酶之表現，例如相比於野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。舉例而言，活化突變可引起包括RET激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因之突變，其引起具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸取代之RET激酶之表現(例如本文所述之任何胺基酸取代之任何組合)，該RET激酶具有增加之激酶活性，例如相比於野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因之突變，其引起具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸缺失的RET激酶之表現，例如相比於野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因中之突變，其引起具有至少一個(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個或至少20個)插入胺基酸的RET激酶之表現，例如相比於野生型RET激酶，例如本文中所描述之例示性野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。活化突變之其他實例為此項技術中已知的。

【0203】 術語「野生型(wildtype/wild-type)」描述通常在個體中發現的不具有與參考核酸或蛋白質相關之疾病或病症之核酸(例如RET基因或RET mRNA、EGFR基因或EGFR mRNA、MET基因或MET mRNA、MDM2基因或MDM2 mRNA)或蛋白質(例如RET蛋白質、EGFR蛋白、

MET蛋白質、MDM2蛋白質)。

【0204】 術語「野生型RET (wildtype RET/wild-type RET)」描述一種RET核酸(例如RET基因或RET mRNA)或RET蛋白質，其發現於未患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦未具有增加之產生RET相關疾病之風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)之個體中，或發現於來自未患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦未具有增加之產生RET相關疾病之風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)之個體的細胞或組織中。

【0205】 術語「管理機構」係指國家批准藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，管理機構之非限制性實例為美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration；FDA)。

【0206】 本發明提供一種治療需要此類治療之患者中之癌症(例如RET相關癌症)之方法，該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。舉例而言，本文提供治療需要此類治療之患者中之RET相關癌症的方法，該方法包含a)偵測來自患者之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及b)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種融合蛋白質。RET基因融合蛋白質之非限制性實例描述於表1中。在一些實施例中，融合蛋白質為KIF5B-RET。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失係選自由M918T、M918V、C634W、V804L、

V804M、G810S及G810R組成之群。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失發生於RET融合蛋白質(例如表1中描述之RET基因融合蛋白質中之任一者)中。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-28或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式1化合物係選自實例1-35或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0207】 在本文所述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為血液癌症。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為實體腫瘤(例如晚期實體腫瘤及/或RET融合陽性實體腫瘤)。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為肺癌(例如小細胞肺癌或非小細胞肺癌)、甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌(例如偶發性髓質甲狀腺癌或遺傳性髓質甲狀腺癌)、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌或難治性分化甲狀腺癌)、甲狀腺癌瘤、內分泌腺體贅瘤、肺腺癌、細支氣管肺細胞癌瘤、2A或2B類型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、乳房癌症、乳房癌瘤、乳房腫瘤、結腸直腸癌(例如轉移性結腸直腸癌)、乳頭狀腎細胞癌、胃腸道黏膜之神經節瘤病、發炎性肌纖維母細胞瘤或子宮頸癌。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)係選自以下之群：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、青少年癌症、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質

瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌、未知原發性癌瘤、心肌腫瘤、子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性贅瘤、局部贅瘤、贅瘤、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚血管肉瘤、膽管癌、乳腺管原位癌、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、輸卵管癌、骨骼之纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養層疾病、神經膠質瘤、毛狀細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、胸部贅瘤、頭部及頸部贅瘤、CNS腫瘤、原發性CNS腫瘤、心臟癌症、肝細胞癌症、組織細胞增多病、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、唇及口腔癌症、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨骼之惡性纖維組織細胞瘤、骨肉瘤、黑素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、中線癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、局部贅瘤、贅瘤、骨髓性白血病、骨髓白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性贅瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、非小細胞肺癌、肺腫瘤、肺癌、肺贅瘤、呼吸道贅瘤、支氣管癌、支氣管贅瘤、口部癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌症、副

甲狀腺癌症、陰莖癌、咽部癌症、嗜鉻細胞瘤、垂體癌症、漿細胞腫瘤、胸膜肺母細胞瘤、懷孕相關乳癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、直腸癌、結腸癌、結腸贅瘤、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌症、肉瘤、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、施皮茨腫瘤(Spitz tumors)、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、鱗狀頸癌、胃癌、T細胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及尿管之移行細胞癌症、未知原發性癌瘤、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌及威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)。

【0208】 在一些實施例中，血液癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏疾病(亦稱為霍奇金氏淋巴瘤)及骨髓瘤，例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、慢性嗜中性白血球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴球性白血病(PML)、青少年骨髓單核球性白血病(JMML)、成年人T細胞ALL、AML伴三系骨髓發育不良(AML/TMDS)、混合系白血病(MLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生病(MPD)及多發性骨髓瘤(MM)。血液癌症之其他實例包括骨髓增生病(MPD)，諸如真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板減少症(ET)及特發性原發性骨髓纖維化(IMF/IPF/PMF)。在一些實施例中，血液癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)為AML或CMML。

【0209】 在一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為實體腫瘤。

實體腫瘤(例如作為RET相關癌症之實體腫瘤)之實例包括例如甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、甲狀腺髓質癌)、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌)、胰臟癌、胰管癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前列腺癌、腎細胞癌、頭頸腫瘤、神經母細胞瘤及黑素瘤。參見例如Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186。

【0210】 在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸道黏膜之神經節瘤病及子宮頸癌。

【0211】 在一些實施例中，患者為人類。

【0212】 式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物亦適用於治療RET相關癌症。

【0213】 因此，本文亦提供用於治療診斷或鑑別患有RET相關癌症(例如本文所揭示之例示性RET相關癌症中之任一者)之患者之方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文中所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-28或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-35或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0214】 RET激酶、RET基因或其中任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之失調可促進腫瘤形成。舉例而言，RET激酶、RET基因或

其中任一者之表現或活性或含量之失調可為RET激酶、RET基因或RET激酶域之易位、過表現、活化、擴增或突變。易位可包括引起融合蛋白質之表現的基因易位，該融合蛋白質包括RET激酶域及融合搭配物。舉例而言，相比於野生型RET蛋白，融合蛋白質可以具有增加之激酶活性。在一些實施例中，RET基因中之突變可涉及RET配位體結合位點、胞外域、激酶域中及涉及蛋白質:蛋白質相互作用及下游信號傳導之區域中的突變。在一些實施例中，RET基因中之突變(例如活化突變)可引起RET激酶之表現，該RET激酶具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸取代(例如激酶域(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置723至1012)、守門胺基酸(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置804)、P環(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置730-737)、DFG基元(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置892-894)、ATP裂隙溶劑前緣胺基酸(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置758、811及892)、活化環(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置891-916)、C螺旋及C螺旋之前的環(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置768-788)，及/或ATP結合位點(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置730-733、738、756、758、804、805、807、811、881及892)中之一或多個胺基酸取代)。在一些實施例中，突變可為RET基因之基因擴增。在一些實施例中，RET基因中之突變(例如活化突變)可引起RET激酶或RET受體之表現，該RET激酶或RET受體與野生型RET蛋白質相比具有至少一個胺基酸(例如不具有至少一個胺基酸(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個或至少50個

胺基酸))。在一些實施例中，RET激酶之失調可為哺乳動物細胞中之野生型RET激酶之表現增加(例如含量增加)，其原因為細胞信號傳導異常及/或自分泌/旁分泌信號傳導之失調(例如相比於對照性非癌細胞)。在一些實施例中，RET基因中之突變(例如活化突變)可引起RET激酶或RET受體之表現，該RET激酶或RET受體與野生型RET蛋白質相比具有至少一個插入胺基酸(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個或至少50個胺基酸)。在一些實施例中，RET激酶之失調可為哺乳動物細胞中之野生型RET激酶之表現增加(例如含量增加)，其原因為細胞信號傳導異常及/或自分泌/旁分泌信號傳導之失調(例如相比於對照性非癌細胞)。其他失調可包括RET mRNA剪接變異體。在一些實施例中，野生型RET蛋白質為本文中所描述之例示性野生型RET蛋白質。

【0215】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括野生型RET激酶之過表現(例如引起自分泌活化)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括染色體區段中之過表現、活化、擴增或突變，該染色體區段包含RET基因或其一部分，包括例如激酶域部分，或能夠呈現激酶活性之部分。

【0216】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種染色體易位或倒位，從而引起RET基因融合。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為基因易位的結果，其中經表現之蛋白質為

含有來自非RET搭配物蛋白質之殘基的融合蛋白質，且包括最小的功能性RET激酶域。

【0217】 RET融合蛋白質之非限制性實例展示於**表1**中。

表1. 例示性RET融合搭配物及癌症

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
BCR	慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)
CLIP1	腺癌
KIF5B	NSCLC、卵巢癌、類施皮茨贅瘤(Spitzoid Neoplasms)；肺腺癌[3、4、14、28]；腺鱗癌瘤[15]
CCDC6（亦稱為PTC1、D10S170或H4)	NSCLC、結腸癌、乳頭狀甲狀腺癌；腺癌；肺腺癌；轉移性結直腸癌[5]；腺鱗癌瘤[15]、乳癌[30]
PTC1ex9（新穎CCDC6重排)	轉移性乳頭狀甲狀腺癌[2]
NCOA4（亦稱為PTC3、ELE1及RFG)	乳頭狀甲狀腺癌[21]、NSCLC、結腸癌、唾液腺癌、轉移性結腸直腸癌[5]；肺腺癌[15]；腺鱗癌瘤[15]、乳頭狀甲狀腺癌之彌漫性硬化性變型[16]、乳癌[30]、腺泡細胞癌瘤[32]、乳腺類似物分泌性癌瘤[33]
TRIM33（亦稱為PTC7、RFG7及TIF1G)	NSCLC、乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌[46]、各種癌[22]
ERC1（亦稱為ELKS及RAB61P2)	乳頭狀甲狀腺癌、乳癌
FGFR1OP	CMML、原發性骨髓纖維化伴繼發性急性骨髓性白血病
MBD1(亦稱為PCM1)	乳頭狀甲狀腺癌
PRKAR1A (亦稱為PTC2)	乳頭狀甲狀腺癌
TRIM24 (亦稱為PTC6)	乳頭狀甲狀腺癌
KTN1 (亦稱為PTC8)	乳頭狀甲狀腺癌
GOLGA5 (亦稱為PTC5)	乳頭狀甲狀腺癌、類施皮茨贅瘤
HOOK3	乳頭狀甲狀腺癌
KIAA1468	乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌[8、12]
RFG9 (亦稱為PTC9)	乳頭狀甲狀腺癌
TRIM27 (亦稱為RFP)	乳頭狀甲狀腺癌
AKAP13	乳頭狀甲狀腺癌
FKBP15	乳頭狀甲狀腺癌、急性骨髓性白血病[46]
SPECC1L	乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
TBL1XR1	乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
CEP55	彌漫性胃癌[7]
CUX1	肺腺癌
ACBD5	乳頭狀甲狀腺癌瘤
MYH13	甲狀腺髓樣癌[1]
未表徵	發炎性肌纖維母細胞瘤[6]

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
PIBF1	細支氣管肺細胞癌瘤[9]
KIAA1217 (亦稱為SKT)	乳頭狀甲狀腺癌[10、13] 肺腺癌[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌瘤[17]
Ria-RET	甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌瘤[17]
RFG8	乳頭狀甲狀腺癌瘤[18]
FOXP4	肺腺癌[19]
MYH10	嬰兒肌纖維瘤病[20]
HTIF1	各種癌症[22]
H4L	各種癌症[22]
PTC4 (新穎NCO4/ELE1重排)	乳頭狀甲狀腺癌[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	乳頭狀甲狀腺癌[25]
AFAP1L2	乳頭狀甲狀腺癌[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	乳頭狀甲狀腺癌[25]
EML4	NSCLC
PARD3	NSCLC[27]
RASGEF1A	乳癌[30]
TEL (亦稱為ETV6)	活體外[34]、分泌性癌瘤[51]
RUFY1	結腸直腸癌[35]
OLFM4	小腸癌[36]
UEVLD	乳頭狀甲狀腺癌瘤[29]
DLG5	非多形性甲狀腺(NAT)癌症[37]
RRBP1	結腸癌[38]
ANK3	乳頭狀甲狀腺癌瘤[39]
PICALM	NSCLC[40]
MYO5C	NSCLC[41]
EPHA5	NSCLC[40]
RUFY2	肺癌[42]
KIF13A	肺腺癌[43]、NSCLC[45]
TNIP1	結腸直腸癌[44]
SNRNP70	結腸直腸癌[44]
MRLN	甲狀腺癌瘤[46]
LMNA	類施皮茨黑素瘤[47]
RUFY3	乳頭狀甲狀腺癌瘤
TFG	
MYO5A	里德(Reed)色素沉著紡錘體細胞痣(PSCN)[48]
ADD3	肺腺癌[49]
JMJD1C	NSCLC[50]
RBPMS	

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
DOCK1	
TAF3	
NCOA1	NSCLC[52]
ZNF485	乳癌[53]
VCL	脂肪纖維瘤[54]
TSSK4	肺癌[55]
SORBS1	肺癌[55]
SIRT1	肺癌[55]
PTPRK	肺癌[55]
ADD3-AS1	肺癌[55]
PRKG1	肺癌[55]
IL2RA	肺癌[55]
CCNYL2	肺癌[55]
CCDC186	肺癌[55]
ANKS1B	肺癌[55]

[1] Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100:788-793, 2015.

[2] Halkova et al., Human Pathology 46:1962-1969, 2015.

[3] U.S. Patent No. 9,297,011

[4] U.S. Patent No. 9,216,172

[5] Le Rolle et al., Oncotarget. 6(30):28929-37, 2015.

[6] Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39(7):957-67, 2015.

[7] U.S. Patent Application Publication No. 2015/0177246.

[8] U.S. Patent Application Publication No. 2015/0057335.

[9] Japanese Patent Application Publication No. 2015/109806A.

[10] Chinese Patent Application Publication No. 105255927A.

[11] Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11.2 (2016): S21-S22.

[12] European Patent Application Publication No. EP3037547A1.

[13] Lee et al., Oncotarget. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, e-published ahead of printing, 2016.

[14] Saito et al., Cancer Science 107:713-720, 2016.

[15] Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4(6):797-800, 2015.

[16] Joung et al., Histopathology 69(1):45-53, 2016.

[17] PCT Patent Application Publication No. WO 2016/141169.

[18] Klugbauer et al., Cancer Res., 60(24):7028-32, 2000.

[19] Bastien et al., Journal of Molecular Diagnostics, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.

[20] Rosenzweig et al., Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.

[21] Su et al., PLoS One, 11(111): e0165596, 2016.

[22] U.S. Patent No. 9,487,491.

[23] Fugazzola et al., Oncogene, 13(5):1093-7, 1996.

[24] Velcheti et al., J Thorac Oncol., 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.

[25] Kato et al, Clin Cancer Res. 2017 Apr 15;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Epub 2016 Sep 28.

[26] Drilon, Alexander, et al. "A phase 1/1b study of RXDX-105, an oral RET and BRAF inhibitor, in patients with advanced solid tumors." Aug 8 (2016): 7.

[27] Sabari et al., Oncoscience, Advance Publications,www.impactjournals.com/oncoscience/files/papers/1/345/345.pdf, 2017.

[28] U.S. Patent Application Publication No. 2017/0014413.

[29] Lu et al., Oncotarget, 8(28):45784-45792, doi: 10.18632/oncotarget.17412, 2017.

[30] Hirshfield et al., Cancer Research, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1.

Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.

[31] Morgensztern et al., Journal of Thoracic Oncology, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717-S718, Abstract Number: P1.07-035, Meeting Info: 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016. Vienna, Austria. 04 Dec 2016.

[32] Dogan et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A. Abstract Number: 1298, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[33] Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A-323A. MA 1298, 2017.

[34] PCT Patent Application Publication No. WO 2017/146116.

[35] PCT Patent Application Publication No. WO 2017/122815.

[36] Reeser et al., J. Mol. Diagn., 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.

[37] Ibrahimpasic et al., Clin. Cancer Res., doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.

[38] Kloosterman et al., Cancer Res., 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.

[39] Chai et al., Oncology Reports, 35(2): 962-970. doi: 10.3892/or.2015.4466, 2015.

[40] Gautschi et al. Journal of Clinical Oncology, 35(13) 1403-1410. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352, 2017.

[41] Lee et al. Annals of Oncology, 28(2), 292-297. doi: 10.1093/annonc/mdw559, 2016.

[42] Zheng et al. Nature Medicine, 20(12), 1479-1484. doi: 10.1038/nm.3729, 2014.

[43] Zhang et al. Lung Cancer, 118, 27-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.019, 2018.

[44] Morano et al. Molecular Cancer Therapeutics, (January 2018) Vol. 17, No. 1, Supp. Supplement 1. Abstract Number: B049. Meeting Info: AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017.

[45] Wang et al. Journal of Thoracic Oncology, (November 2017) Vol. 12, No. 11, Supp. Supplement 2, pp. S2105. Abstract Number: P2.02-018. Meeting Info: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Yokohama, Japan. 15 Oct 2017-18 Oct 2017.

[46] Gao et al. Cell Reports, 23(1), 227-238. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.050, 2018.

[47] U.S. Patent Application Publication No. 2016/0010068.

[48] VandenBoom, et al. Am. J. Surg. Pathol. 42(8): 1042-1051, 2018. doi: 10.1097/PAS.0000000000001074

[49] Cao, et al. Onco. Targets. Ther. 2018(11):2637-2646, 2018. doi: 10.2147/OTT.S155995

[50] Luo, et al. Int. J. Cancer, 2018. epub ahead of print. doi: 10.1002/ijc.31542

[51] Guilmette, et al. Hum Pathol. pii: S0046-8177(18)30316-2, 2018. doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.011

[52] Zhao, et al. Journal of Clinical Oncology Vol 36, No. 15, Supp. [S], MA e21139.

[53] Paratala, et al. Nat. Comm. 2018 Nov 16;9(1):4821. doi: 10.1038/s41467-018-07341-4.

[54] Al-Ibraheemi, et al. Mod Pathol. 2018 Oct 11. doi: 10.1038/s41379-018-0150-3

[55] Fei, et al. Journal of Thoracic Oncology, (December 2018) Vol. 13, No. 12, Supp. Supplement, pp. S1077. Meeting Info: IASLC Asia Conference on Lung Cancer 2018. Guangzhou, China. 07 Nov 2018-10 Nov 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.094

【0218】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之之表現或活性或含量之失調包括RET激酶中之一或多種缺失(例如位置4處之胺基酸之缺失)、插入或點突變。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括來自RET激酶之一或多個殘基的缺失，從而引起RET激酶域之組成活性。

【0219】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET基因中之至少一種點突變，其引起產生相比於野生型RET激酶具有一或多種胺基酸取代、插入或缺失之RET激酶(參見例如**表2**中所列之點突變)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET基因中之至少一種點突變，其引起產生具有**表2**中之胺基酸取代、插入或缺失中之一或多者之

RET激酶。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET基因中之至少一種點突變，其引起產生具有D898-E901缺失之RET激酶。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET基因中之至少一種點突變，其引起產生在細胞外半胱胺酸(例如C618、C620或C630)中具有突變(例如C618Y、C620R或C630R)之RET激酶。

表2. RET激酶蛋白胺基酸取代/插入/缺失[A]

胺基酸位置2
胺基酸位置3
胺基酸位置4
胺基酸位置5
胺基酸位置6
胺基酸位置7
胺基酸位置8
胺基酸位置11
胺基酸位置12
胺基酸位置13
胺基酸位置20
胺基酸位置32 (例如S32L)
胺基酸位置34 (例如D34S)
胺基酸位置40 (例如L40P)
胺基酸位置45 (例如A45A)[39]
胺基酸位置56 (例如L56M)[30]
胺基酸位置64 (例如P64L)
胺基酸位置67 (例如R67H)
胺基酸位置77 (例如R77C)[65]
胺基酸位置114 (例如R114H)
胺基酸位置136 (例如麩胺酸至終止密碼子)
胺基酸位置145 (例如V145G)
胺基酸位置177 (例如R177L)[67]
胺基酸位置180 (例如精胺酸至終止密碼子)
胺基酸位置200
胺基酸位置270 (例如P270L)[65]
胺基酸位置278 (例如T278N)[57]
胺基酸位置292 (例如V292M)
胺基酸位置294
胺基酸位置321 (例如G321R)
胺基酸位置330 (例如R330Q)

胺基酸位置338 (例如T338I)
胺基酸位置360 (例如R360W)
胺基酸位置365 (例如S365L[85])
胺基酸位置373 (例如丙胺酸至讀框轉移)
Δ具有一個胺基酸之插入之胺基酸位置378-385(例如D378 - G385>E)
胺基酸位置393 (例如F393L)
胺基酸位置423 (例如G423R)[27]
胺基酸位置428 (例如E428K)[57]
胺基酸位置432 (例如A432A[39])
胺基酸位置446 (例如G446R)[28]
Δ胺基酸殘基505-506 (外顯子7中之6鹼基對同框生殖系缺失)[3]
胺基酸位置510 (例如A510V)
胺基酸位置511 (例如E511K)
胺基酸位置513 (例如G513D)[7*]
胺基酸位置515 (例如C515S、C515W[4])
胺基酸位置525 (例如R525W)[7*]
胺基酸位置531 (例如C531R或9鹼基對複製[2])
胺基酸位置532 (例如複製)[2]
胺基酸位置533 (例如G533C、G533S)
胺基酸位置534 (例如L534L)[6]
胺基酸位置550 (例如G550E)
胺基酸位置591 (例如V591I)
胺基酸位置593 (例如G593E)
胺基酸位置595 (例如E595D及E595A)[18]
胺基酸位置600 (例如R600Q)
胺基酸位置602 (例如I602V)[6]
胺基酸位置603 (例如K603Q、K603E[2])
胺基酸位置606 (例如Y606C)
胺基酸位置609 (例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609C[32]、C609V[83])
胺基酸位置611 (例如C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)
胺基酸位置616 (例如E616Q)[23]
Δ胺基酸位置616[64]
胺基酸位置618 (例如C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、終止子[56])
胺基酸位置619 (例如F619F)
胺基酸位置620 (例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A[47])
Δ胺基酸位置612-620[74]
胺基酸位置622 (例如P622L)[68]
胺基酸位置623 (例如E623K)

胺基酸位置624 (例如D624N)
胺基酸位置628 (例如P628N)[73]
胺基酸位置629 (例如L629P[86])
胺基酸位置629-631 (例如L629-D631delinsH)[80]
胺基酸位置630 (例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W)
Δ胺基酸位置630[56]
胺基酸位置631 (例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)
Δ胺基酸位置631[69]
胺基酸位置631-633>V (亦即，殘基631-633由單一纈胺酸殘基置換)
胺基酸位置631-633>A (亦即，殘基631-633由單一丙胺酸殘基置換)
胺基酸位置631-633>E (亦即，殘基631-633由單一麩胺酸殘基置換)
Δ胺基酸位置631-633 (例如D631-L633)
Δ胺基酸位置631-634 (例如D631-C634)
胺基酸位置632 (例如E632K、E632G[5、11]、E632V[62]、632至讀框轉移[47])
胺基酸位置632-633>V (亦即，殘基632及633由單一纈胺酸殘基置換)[74]
Δ胺基酸位置632-633 (例如外顯子11中之6鹼基對同框生殖系缺失[9])(例如E632-L633 del)
胺基酸位置632-639>HR (亦即，殘基632-639由兩個殘基，組胺酸及精胺酸置換)
胺基酸位置633 (例如L633R[62]，9鹼基對複製[2]，L633delinsLCR[71])
胺基酸位置634 (例如C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A或C634T、9鹼基對缺失[62]、9鹼基對複製[56]或12鹼基對複製[2])(例如引起MTC)
Δ胺基酸位置634[56]
胺基酸位置632/634 (例如V292M/C634R)[84]
胺基酸位置630/634 (例如C630C/C634R)[82]
胺基酸位置632/633/634 (E632V/L633R/634 9鹼基對缺失)[62]
胺基酸位置635 (例如R635G或插入ELCR[2])
胺基酸位置631-635>G (亦即，殘基6312及635由單一甘胺酸殘基置換)[86]
胺基酸位置636 (例如T636P[2]、T636M[4])
胺基酸位置637 (例如V637R[86])
胺基酸位置636-637 (例如T636-V637insCRT)[80]
胺基酸位置638 (例如異白胺酸至讀框轉移[47])

胺基酸位置640 (例如A640G)
胺基酸位置634/640 (例如C634R/A640G)[56]
胺基酸位置641 (例如A641S, A641T[8])
胺基酸位置634/641 (例如C634S/A641S)[56]
胺基酸位置639/641 (例如A639G/A641R)[56]
胺基酸位置644 (例如T644M)[59]
胺基酸位置648 (例如V648I)
胺基酸位置634/648 (例如C634R/V648I)[77]
胺基酸位置649 (例如S649L)[28]
胺基酸位置650 (例如V650M)[81]
胺基酸位置661 (例如H661H)[6]
胺基酸位置664 (例如A664D)
胺基酸位置665 (例如H665Q)
胺基酸位置666 (例如K666E、K666M、K666N、K666R)
胺基酸位置675 (T675T、沉默核苷酸變化)[18]
胺基酸位置679 (例如P679P)[6]
胺基酸位置680 (例如A680T、丙胺酸至讀框轉移)[6]
胺基酸位置686 (例如S686N)
胺基酸位置689 (例如S689T)[18]
胺基酸位置691 (例如G691S)
胺基酸位置694 (例如R694Q)
胺基酸位置700 (例如M700L)
胺基酸位置706 (例如V706M、V706A)
胺基酸位置713剪接變異體(例如E713K (例如剪接變異體))[6]
胺基酸位置714 (例如D714Y)[57]
胺基酸位置727 (例如G727E)[6]
胺基酸位置732 (例如E732K)[20]
胺基酸位置734 (例如E734K)[48]
胺基酸位置736 (例如G736R)[6]
胺基酸位置738 (例如V738V)[6]
胺基酸位置742 (例如T742M)[51]
胺基酸位置748 (例如G748C)
胺基酸位置749 (例如R749T[36])
胺基酸位置750 (例如A750P、A750G[6])
胺基酸位置752 (例如Y752Y)[6]
胺基酸位置751 (例如G751G)[6]
胺基酸位置762 (例如E762Q[36])
胺基酸位置765 (例如S765P、S765F)
胺基酸位置766 (例如P766S、P766M[6])
胺基酸位置768 (例如E768Q、E768D、E768N[46]、E768G[72])
胺基酸位置769 (例如L769L[6])

胺基酸位置770 (例如R770Q)
胺基酸位置771 (例如D771N)
胺基酸位置777 (例如N777S)
胺基酸位置778 (例如V778I)
胺基酸位置781 (例如Q781R)
胺基酸位置788 (例如I788I[32]、I788N[78])
胺基酸位置790 (例如L790F)
胺基酸位置768/790 (例如E768D/L790T)[40]
胺基酸位置791 (例如Y791F、Y791N[24])
胺基酸位置634/791 (例如C634Y/Y791F)[55]
胺基酸位置790/791 (例如L790F/Y791F)[55]
胺基酸位置802
胺基酸位置804 (例如V804L[15、16]、V804M[15、16]、V804E[12])(例如引起MTC)
胺基酸位置778/804[50] (例如V778I/V804M[54])
胺基酸位置781/804 (例如Q781R/V804M)[41]
胺基酸位置805 (例如E805K)
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K)[17]
胺基酸位置806 (例如Y806F、Y806S[12]、Y806G、Y806C[2、12、14]、Y806E[14]、Y806H[12]、Y806N[12]、Y806Y[32])
胺基酸位置804/806 (例如V804M/Y806C)[38]
胺基酸位置810 (例如G810R[12]、G810S[12]、G810A[13]、G810C、G810V及G810D)
胺基酸位置817 (例如R817C)[81]
胺基酸位置818 (例如E818K)
胺基酸位置819 (例如S819I)
胺基酸位置820 (例如R820L)[57]
胺基酸位置823 (例如G823E)
胺基酸位置826 (例如Y826M、Y826S)[10]
胺基酸位置828 (例如G828R)[57]
胺基酸位置833 (例如R833C)
胺基酸位置836 (例如S836S)[19]
胺基酸位置841 (例如P841L、P841P)
胺基酸位置843 (例如E843D)
胺基酸位置844 (例如R844W、R844Q、R844L)
胺基酸位置804/844 (例如V804M/R844L)[76]
胺基酸位置845 (例如A845A)[63]
胺基酸位置848 (例如M848T)
胺基酸位置852 (例如I852M)
胺基酸位置853 (例如S853T)[57]
胺基酸位置865 (例如L865V)[12]
胺基酸位置866 (例如A866W)[33]
胺基酸位置867 (例如E867K)[37]

胺基酸位置870 (例如L870F)[12]
胺基酸位置873 (例如R873W、R873Q[42])
胺基酸位置876 (例如A876V)
胺基酸位置881 (例如L881V)
胺基酸位置882
胺基酸位置883 (例如A883F、A883S、A883T、A883Y[53]、A883V)
胺基酸位置884 (例如E884K、E884V[35])
胺基酸位置886 (例如R886W、R886L[81])
胺基酸位置891 (例如S891A、S891S[32]、S891L[35])
胺基酸位置893 (例如F893L)[42]
胺基酸位置894 (例如G894S)[43]
胺基酸位置897 (例如R897Q、R897P)
胺基酸位置898 (例如D898V、D898Y[66])
Δ胺基酸位置898
Δ胺基酸位置898-902[58]
Δ胺基酸位置899-902[47]
Δ胺基酸位置898-901[47] (例如del D898-E901)
Δ胺基酸位置632-633/Δ胺基酸位置898-901[47]
胺基酸位置900 (例如Y900F)[22]
胺基酸位置901 (例如E901K)
胺基酸位置904 (例如S904F、S904S、S904C[2]、S904T[57])
胺基酸位置691/904 (例如G691S/S904S)[49]
胺基酸位置804/904 (例如V804M/S904C)[38]
胺基酸位置905 (例如Y905F)[22]
胺基酸位置907 (例如K907E、K907M)
胺基酸位置908 (例如R908K)
胺基酸位置911 (例如G911D、G911G (例如剪接變異體)[6])
胺基酸位置912 (例如R912P、R912Q)
胺基酸位置918 (例如M918T[2]、M918V、M918L[6])(例如引起MTC)
胺基酸位置591/918 (例如V591I/M918T)[61]
胺基酸位置620/918 (例如C620F/M918T)[47]
胺基酸位置891/918 (例如S891A/M918T)[47]
Δ胺基酸位置898-901/M918T[47]
胺基酸位置919 (例如A919V, A919P[52])
胺基酸位置768/919[54]
胺基酸位置921 (例如E921K、E921D)
胺基酸位置911/918/921 (例如G911E/M918T/E921K)[61]
胺基酸位置922 (例如S922P、S922Y)
胺基酸位置924 (例如F924S[6]、F924L[81])

胺基酸位置930 (例如T930M)
胺基酸位置961 (例如F961L)
胺基酸位置972 (例如R972G)
胺基酸位置973 (例如P973T)[57]
胺基酸位置977 (例如S977R)[37]
胺基酸位置981 (例如Y981F)[22]
胺基酸位置982 (例如R982C)[70]
胺基酸位置634/691/982 (例如C634R/G691S/R982C)[45]
胺基酸位置292/67/982 (例如V292M/R67H/R982C)[75]
胺基酸位置634/292/67/982 (例如C634R/V292M/R67H/R982C)[75]
胺基酸位置1002 (例如S1002N[85])
胺基酸位置1009 (例如M1009V)
胺基酸位置1015 (例如Y1015F)[22]
胺基酸位置1017 (例如D1017N)
胺基酸位置1024 (例如S1024F)[79]
胺基酸位置1041 (例如V1041G)
胺基酸位置1047 (例如P1047S)[65]
胺基酸位置1051 (例如A1051T)[57]
Δ胺基酸位置1059[57]
胺基酸位置1064 (例如M1064T)
胺基酸位置1096 (例如Y1096F)[21]
胺基酸位置1105 (例如A1105V)[57]
胺基酸位置1109 (例如M1109T)[34]
RET+3[1]
(外顯子6及11中之同框缺失)[25]
(外顯子15中之3 bp同框缺失)[26]
核苷酸位置2136+2 (例如2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
胺基酸位置791及852 (例如Y791F+I852M)[31]
胺基酸位置634及852 (例如C634R+I852M)[31]
c.1893_1895del[44]

[A] 所示RET激酶突變可為活化突變及/或賦予RET激酶增加之針對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)的抗性，例如相比於野生型RET激酶。

[1] U.S. Patent Application Publication No. 2014/0272951.

[2] Krampitz et al., Cancer 120:1920-1931, 2014.

[3] Latteyer, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 101(3):1016-22, 2016.

[4] Silva, et al. Endocrine 49.2:366-372, 2015.

[5] Scollo, et al., Endocr. J. 63(1):87-91, 2016.

[6] Jovanovic, et al., Prilozi 36(1):93-107, 2015.

[7] Qi, et al., Oncotarget. 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and G513D appear to act in combination with S891A to enchance oncogenic activity.

[8] Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.

[9] Cecchirini, et al. Oncogene, 14, 2609-2612, 1997.

[10] Karrasch, et al. Eur. Thyroid J., 5(1):73-7, 2016.

[11] Scollo et al., Endocr. J. 63:87-91, 2016.

[12] PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074.

[13] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].

[14] Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.

[15] Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.

[16] U.S. Patent No. 8,629,135.

[17] Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.

[18] Kheiroddin et al., Clin. Lab. 62(5):871-6, 2016.

[19] Ceolin et al., PLoS One. 11(2): e0147840, doi: 10.1371/journal.pone.0147840, 2016.

[20] Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[21] Liu et al., J. Biol. Chem., 271(10): 5309-12, 1995.

[22] Kato et al., Cancer Res., 62: 2414-22, 2002.

[23] Grey et al., Endocrine Pathology, doi:10.1007/s12022-016-9451-6, 2016.

[24] De Almeida et al., Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.

[25] Vanden et al., Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.

[26] Romei et al., European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016-06 Sep 2016.

[27] Lee et al., Oncotarget, 8(4): 6579-6588, doi: 10.18632/oncotarget.14172, 2017.

[28] Zhang et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number: 840, Meeting Info: 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States.

[29] Borecka et al., European Journal of Cancer, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number: 162, Meeting Info: 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom.

[30] Corsello et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN-0322, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[31] Gazizova et al., Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT-0304, Meeting Info.: 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine-Society, Chicago, IL, USA, June 21-24, 2014.

[32] Sromek et al., Endocr Pathol., doi: 10.1007/s12022-017-9487-2, 2017.

[33] U.S. Patent Application Publication No. 2017/0267661.

[34] Davila et. al., Rare Tumors, 2017; 9(2): 6834. doi:10.4081/rt.2017.6834.

[35] U.S. Patent Application Publication No. 2018/0009818.

[36] PCT Patent Application Publication No. WO 2017/197051

[37] European Patent Application Publication No. 3271848

[38] Roskoski and Sadeghi-Nejad, Pharmacol. Res., 128, 1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

[39] Kaczmarek-Ryś, et al. Endocrine-related cancer 25(4): 421-436. doi: 10.1530/ERC-17-0452, 2018.

[40] Raue, et al. J. Clin Endocrinol Metab, 103(1): 235-243. doi: 10.1210/jc.2017-01884, 2018.

[41] Nakao, et al. Head and Neck, 35: E363-E368. doi: 10.1002/hed.23241, 2013.

[42] Attié, et al. Human Molecular Genetics 4(8): 1381-1386. doi: 10.1093/hmg/4.8.1381, 1995.

[43] Fitze, et al. Lancet, 393(9313): 1200-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08218-1, 2002.

[44] Weng, et al. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 57(2):134-137. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.02.010, 2018.

[45] Chen, et al. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army 38.4

(2013): 308-312.

[46] Gudernova, et al. eLife, 6:e21536. doi: 10.7554/eLife.21536, 2017.

[47] Romei, et al. Oncotarget, 9(11): 9875-9884. doi: 10.18632/oncotarget.23986, 2018.

[48] Plaza-Menacho. Endocr Relat Cancer, 25(2):T79-T90. doi: 10.1530/ERC-17-0354, 2017.

[49] Guerin, et al. Endocr Relat Cancer, 25(2):T15-T28. doi: 10.1530/ERC-17-0266, 2017.

[50] Roy et al. Oncologist, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013

[51] U.S. Patent Application Publication No. 2017/0349953

[52] Santoro, et al. Endocrinology, 145(12), 5448-5451, 2004. doi: 10.1210/en.2004-0922

[53] U.S. Patent No. 9,006,256

[54] Yeganeh, et al. Asian Pac J Cancer Prev, 16(6), 2107-17. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2107

[55] Mulligan, L. M, Nature Reviews Cancer, 14(3), 173, 2014, doi: 10.1038/nrc3680

[56] Arighi, et al, Cytokine & Growth Factor Reviews, 16(4-5), 441-467, 2005. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010

[57] Dabir, et al, Journal of Thoracic Oncology, 9(9), 1316-1323, 2014. doi: 10.1097/JTO.0000000000000234

[58] Uchino, et al, Cancer Science, 90(11), 1231-1237, 1999. doi: 10.1111/j.1349-

7006.1999.tb00701.x

[59] Krampitz. Cancer, 120(13), 1920-1931, 2014: 10.1002/cncr.28661

[60] Jhiang et al, Thyroid 6(2), 1996. doi: 10.1089/thy.1996.6.115

[61] Dvořáková, et al, Thyroid, 16(3), 311-316, 2006. doi: 10.1089/thy.2006.16.311

[62] Severskaya et al, Genomics Transcriptomics Proteomics, 40(3) 425-435.

[63] Elisei, et al, Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy, 5(1), 1, 2014. doi: 10.4172/2157-7412.1000214

[64] Ahmed et al, The Journal of Molecular Diagnostics, 7(2), 283-288, 2005. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60556-9

[65] Oliveira, et al. J. Exp. Clin. Cancer Res. 37(84), 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y

[66] Yi, et al. Case Rep. Endocrinol. 2018:8657314, 2018. doi: 10.1155/2018/8657914

[67] Huang, et al. Cell. 173(2): 355-370, 2018. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.039

[68] Bosic, et al. Pathology. 50(3):327-332, 2018. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.011

[69] Yao, et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 87(28):1962-1965, 2007. PMID: 17923033

[70] Quintela-Fandino, et al. Mol. Oncol. 8(8):1719-1728, 2014. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.005

[71] Urbini, et al. Int J Genomics 2018: 6582014. doi: 10.1155/2018/6582014

[72] Yu, et al. Clin Lung Cancer, pii: S1525-7304(18)30204-3, 2018. doi:

10.1016/j.cllc.2018.08.010

[73] Soca-Chafre, et al. Oncotarget 9(55):30499-30512, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25369

[74] Kim, et al. BMC Urol 18(1):68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-0380-1

[75] Qi, et al. PLoS One 6(5):e20353, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020353

[76] Bartsch, et al Exp Clin Endocrinol Diabetes 108(2):128-132, 2000. doi: 10.1055/s-2000-5806

[77] Nunes, et al. J Clin Endocrinol Metab. 87(12):5658-5661, 2002. doi: 10.1210/jc.2002-020345

[78] Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017

[79] Romei, et al., European Thyroid Journal, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No: P1-07-69. Meeting Info: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi: 10.1159/000491542

[80] Ciampi, et al., European Thyroid Journal, Vol. 7, Supp. 1, pp 63. Abstract No: OP-09-66. Meeting Info: 41st Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2018. 15 Sep 2018-18 Sep 2018. doi: 10.1159/000491542

[81] Aggarwal, et al., JAMA Oncol. 2018 Oct 11. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4305.

[82] Pecce, et al., PLoS Genet. 2018 Oct 15;14(10):e1007678. doi: 10.1371/journal.pgen.1007678. eCollection 2018 Oct.

[83] Youssef et al., Anticancer Res. 2018 Oct;38(10):5627-5634. doi: 10.21873/anticanres.12897

[84] Qi, et al. Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States), (October 2018) Vol. 159, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. P185. Meeting Info: Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation and OTO Experience, AAO-HNSF 2018. Atlanta, GA, United States. 07 Oct 2018-10 Oct 2018

doi: 10.1177/0194599818787193

[85] U.S. Patent No. 10,119,169

[86] Subbiah, et al. Cancer Discov. 2018 Jul;8(7):836-849. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338.

【0220】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET mRNA中之剪接變異，其產生經表現之蛋白質，該蛋白質為具有至少一個殘基缺失(相比於野生型RET激酶)之RET之替代剪接變異體，從而產生RET激酶域之組成性活性。

【0221】 如本文所定義之「RET激酶抑制劑」包括呈現RET抑制活性之任何化合物。在一些實施例中，RET激酶抑制劑對RET激酶具有選擇性。例示性RET激酶抑制劑可呈現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC_{50})，如本文中所描述之分析法中所量測。在一些實施例中，RET激酶抑制劑可呈現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC_{50})，如本文所提供之分析法中所量測。

【0222】 如本文中所使用，「第一RET激酶抑制劑」或「第一RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但其不包括如本文所定義之

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。如本文中所使用，「第二RET激酶抑制劑」或「第二RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但其不包括如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。當第一及第二RET抑制劑皆存在於本文提供之方法中時，該第一及第二RET激酶抑制劑不相同。

【0223】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET基因中之至少一個點突變，其引起產生在RET基因中具有一或多種胺基酸取代或插入或缺失之RET激酶，其引起產生與野生型RET激酶相比具有一或多個胺基酸插入或移除之RET激酶。在一些情況下，與野生型RET激酶或不包括相同突變之RET激酶相比，所得RET激酶對一或多種第一RET激酶抑制劑抑制其磷酸轉移酶活性的抗性更高。視情況地，此類突變不降低具有RET激酶之癌細胞或腫瘤對用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療之敏感性(例如與不包括特定RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤相比)。在此類實施例中，相比於野生型RET激酶或在第一RET激酶抑制劑存在下不具有相同突變之RET激酶，當在相同第一RET激酶抑制劑存在下時，RET抑制劑抗性突變可產生具有以下中之一或多者的RET激酶：對於ATP而言，增加之V_{max}、降低之K_m，且對於第一RET激酶抑制劑而言，增加之K_D。

【0224】 在其他實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括RET基因中之至少一個點突變，其引起產生與野生型RET激酶相比具有一或多種胺基酸取代之RET激酶，且該RET激酶相比於野生型RET激酶或不包括相同突變之RET激酶具有增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的抗性。在此類實施例中，相比

於野生型RET激酶或在式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物存在下不具有相同突變之RET激酶，RET抑制劑抗性突變可產生在相同式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物存在下具有以下中之一或多者的RET激酶：增加之V_{max}、降低之K_m及降低之K_D。

【0225】 RET抑制劑抗性突變之實例可包括例如RET激酶之三級結構中之ATP結合位點中及附近的點突變、插入或缺失(例如野生型RET激酶(例如本文所述之例示性野生型RET激酶)之胺基酸位置730-733、738、756、758、804、805、807、810、811、881及892)，包括(但不限於)守門殘基(例如野生型RET激酶中之胺基酸位置804)、P環殘基(例如野生型RET激酶中之胺基酸位置730-737)、DFG基元中或附近之殘基(例如野生型RET激酶中之胺基酸位置888-898)及ATP裂隙溶劑前緣胺基酸殘基(例如野生型RET激酶之胺基酸位置758、811及892)。此等突變類型之其他實例包括可影響酶活性及/或藥物結合之殘基中之變化，該等殘基包括(但不限於)活化環中之殘基(例如野生型RET激酶之胺基酸位置891-916)、活化環附近或與其相互作用之殘基、促進活性或非活性酶構形之殘基、包括C-螺旋之前及C-螺旋之中的環中之突變、缺失及插入之變化(例如野生型RET蛋白質中之胺基酸位置768-788)。在一些實施例中，野生型RET蛋白質為本文中所描述之例示性野生型RET激酶。可改變(且為RET抑制劑抗性突變)之特異性殘基或殘基區域包括(但不限於)表3中列舉之殘基或殘基區域，其中基於人類野生型RET蛋白質序列(例如SEQ ID NO:1)進行編號。如熟習此項技術者可瞭解，可藉由比對參考蛋白質序列與SEQ ID NO:1(例如使用軟體程式，諸如ClustalW2)來測定對應於SEQ ID NO:1中之特異性胺基酸位置的參考蛋白質序列中之胺基酸位置。RET抑制劑抗性

突變位置之其他實例展示於表4中。此等殘基之變化可包括單個或多個胺基酸變化、序列內之插入或側接序列以及序列內之缺失或側接序列。亦參見J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch及C. De Graaf, 「KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database,」 Nucleic Acids Res., 第44卷, 第D1號, 第D365-D371頁, 2016，其以全文引用之方式併入本文中。

【0226】 成熟人類RET蛋白質之例示性序列(SEQ ID NO:1)

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP
GCARVYFSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE
GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS
AVVEFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA
QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ
QTSRQAQAQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC
DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM
ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR
DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH
PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ
GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM
YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

【0227】 在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變可包括MET基因、MET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【0228】 在一些實施例中，式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物適用於藉由與現有藥物治療(例如其他RET激酶抑制劑；例如第一及/或第二RET激酶抑制劑)組合或作為其後續或額外(例如跟蹤)療法給藥來治療發展具有RET抑制劑抗性突變(例如引起對第一RET抑制劑之抗性增加，例如在胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E；在胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、

G810V及G810D；及/或一或多種表3及4中列舉之RET抑制劑抗性突變)之癌症之患者。例示性第一及第二RET激酶抑制劑描述於本文中。在一些實施例中，第一或第二RET激酶抑制劑可選自由以下組成之群：卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、艾樂替尼(alectinib)、阿帕替尼(apatinib)、斯特替尼(sitravatinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)、普納替尼(ponatinib)、多韋替尼(dovitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、弗雷替尼(foretinib)、DS-5010、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【0229】 在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物適用於治療已鑑別為具有一或多種RET抑制劑抗性突變(引起對第一或第二RET抑制劑之抗性增加，例如在胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或例如在胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D)之癌症。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變發生於編碼RET融合蛋白質(例如表1中所述之任一種RET基因融合蛋白質)的核酸序列中，從而產生呈現RET激酶抑制劑抗性之RET融合蛋白質。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變發生於編碼突變型RET蛋白質(例如具有表2所述之任一種突變的突變型RET蛋白質)的核酸序列中，從而產生呈現RET激酶抗性之突變型RET蛋白質。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例列舉於表3及4中。

表3. RET抑制劑抗性突變

例示性RET抗性突變
胺基酸位置634 (例如C634W)[10]
胺基酸位置732 (例如E732K)[7]
胺基酸位置788 (例如I788N)[8]
胺基酸位置790 (例如L790F)[9]

例示性RET抗性突變
胺基酸位置804 (例如V804M[1,2]、V804L[1,2]、V804E[6])
胺基酸位置778/804[13]
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K)[3]
胺基酸位置806 (例如Y806C[4,6]、Y806E[4]、Y806S[6]、Y806H[6]、Y806N[6])
胺基酸位置804/806 (例如V804M/Y806C)[11]
胺基酸位置810 (例如G810A[5]、G810R[6]、G810S[6]、G810C、G810V及G810D)
胺基酸位置865 (例如L865V[6])
胺基酸位置870 (例如L870F[6])
胺基酸位置891 (例如S891A)[10]
胺基酸位置904 (例如S904F)[12]
胺基酸位置804/904 (例如V804M/S904C)[11]
胺基酸位置918 (例如M918T)[10]

[1] Yoon et al., J. Med. Chem. 59(1):358-73, 2016.

[2] U.S. Patent No. 8,629,135.

[3] Cranston, et al., Cancer Res. 66(20):10179-87, 2006.

[4] Carlomagno, et al., Endocr. Rel. Cancer 16(1):233-41, 2009.

[5] Huang et al., Mol. Cancer Ther., 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].

[6] PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074.

[7] Mamedova et al., Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[8] Plenker et al., Sci. Transl. Med., 9(394), doi: 10.1126/scitranslmed.aah6144, 2017.

[9] Kraft et al, Cancer Research, 2017, Vol. 77, No. 13, Supp. Supplement 1. Abstract Number: 4882; American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017. Washington, DC, United States. 01 Apr 2017-05 Apr 2017.

[10] U.S. Patent Application Publication No. 2018/0022732.

[11] Roskoski and Sadeghi-Nejad, Pharmacol. Res., 128, 1-17. doi:

10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

[12] Nakaoku, et al. Nat Commun, 9(1), 625. doi: 10.1038/s41467-018-02994-7, 2018.

[13] Roy et al. Oncologist, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013

表4. RET抑制劑抗性突變之其他例示性胺基酸位置

RET胺基酸及位置	例示性突變	機理抗性基本原理
L730	P	位阻及/或活性構形作用
G731	V	位阻及/或活性構形作用
E732	K	位阻及/或活性構形作用
G733	V	位阻及/或活性構形作用
E734	K	位阻及/或活性構形作用
L760	M	活性構形作用
K761	E	活性構形作用
E762	K	活性構形作用
N763	D	活性構形作用
A764	V	活性構形作用
S765	N	活性構形作用
P766	A	活性構形作用
S767	C	活性構形作用
E768	K	活性構形作用
L779	M	位阻及/或活性構形作用
I788	M	位阻及/或活性構形作用
M868	R	位阻及/或活性構形作用
K869	E	位阻及/或活性構形作用
L870	Q	位阻及/或活性構形作用
V871	M	位阻及/或活性構形作用
H872	R	位阻及/或活性構形作用
R873	P	位阻及/或活性構形作用
D874	Y	位阻及/或活性構形作用
L881	R	位阻及/或活性構形作用
L895	M	活性構形作用
S896	N	活性構形作用
R897	C	活性構形作用
D898	Y	活性構形作用
V899	G	活性構形作用
Y900	D	活性構形作用
E901	K	活性構形作用
E902	K	活性構形作用

D903	Y	活性構形作用
S904	C	活性構形作用
Y905	D	活性構形作用
V906	M	活性構形作用
K907	E	活性構形作用
R908	P	活性構形作用
S909	C	活性構形作用
Q910	R	活性構形作用
G911	C	活性構形作用
R912	P	活性構形作用

【0230】首先在乳頭狀甲狀腺癌瘤(PTC)中描述RET之致癌作用(Grieco等人, Cell, 1990, 60, 557-63)，該癌瘤係由濾泡甲狀腺細胞引起且為最常見的甲狀腺惡性疾病。約20-30%之PTC具有使啟動子及組成性表現之不相關基因之5'部分與RET酪胺酸激酶域連接的體細胞染色體重排(易位或倒位)(Greco等人, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2009, 53, 440-54)，因此驅動其在甲狀腺細胞中之異位表現。由此類重排產生之融合蛋白質稱為「RET/PTC」蛋白質。舉例而言，RET/PTC 1為CCDD6與RET之間的融合物，該融合物通常發現於乳頭狀甲狀腺癌瘤中。類似地，RET/PTC3及RET/PTC4皆為ELE1與RET之融合物，其通常發現於乳頭狀甲狀腺癌瘤中，但產生RET/PTC3及RET/PTC4的融合事件產生具有不同分子量之不同蛋白質(參見例如Fugazzola等人, Oncogene, 13(5):1093-7, 1996)。與PTC相關之一些RET融合物並不稱為「RET/PTC」，而稱為融合蛋白質本身。舉例而言，RET與ELKS及PCM1之間的融合物發現於PTC中，但該等融合蛋白質稱為ELKS-RET及PCM1-RET (參見例如Romei及Elisei, Front. Endocrinol. (Lausanne), 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012)。RET-PTC重排在PTC致病機制中之作用已在轉殖基因小鼠中得到證實(Santoro等人, Oncogene, 1996, 12, 1821-6)。迄今為止，已自PTC及其他癌症類型鑑別多種融合搭配物，其

皆提供誘導非配位體依賴性RET二聚及組成酶活性之蛋白質/蛋白質相互相用域(參見例如表1)。最近，已經在約2%肺腺癌患者中鑑別出其中RET基因定位之染色體10中之10.6 Mb臂間倒位，從而產生嵌合基因KIF5B-RET之不同變異體(Ju等人, Genome Res., 2012, 22, 436-45；Kohno等人, 2012, Nature Med., 18, 375-7；Takeuchi等人, Nature Med., 2012, 18, 378-81；Lipson等人, 2012, Nature Med., 18, 382-4)。融合轉錄物經大量表現且全部所得嵌合蛋白質皆含有介導均二聚之KIF5B之捲曲螺旋區域之N端部分，及整個RET激酶域。RET陽性患者皆不具有其他已知的致癌變異(諸如EGFR或K-Ras突變、ALK易位)，從而支持KIF5B-RET融合物可為肺腺癌之驅動突變的可能性。KIF5B-RET之致癌潛在性已藉由將融合基因轉染至所培養之細胞株中來證實：與在RET-PTC融合蛋白質之情況下觀測到的類似，KIF5B-RET發生組成性磷酸化且誘導BA-F3細胞之NIH-3T3轉型及非IL-3依賴性生長。然而，已在肺腺癌患者中鑑別出其他RET融合蛋白質，諸如CCDC6-RET融合蛋白質，已發現其在人類肺腺癌細胞株LC-2/ad之增殖中起重要作用(Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(12):1872-1876)。已證實RET抑制劑適用於治療涉及RET重排之肺癌(Drilon, A.E.等人 J Clin Oncol 33, 2015 (增刊；摘要8007))。亦已在結腸直腸癌患者中鑑別出RET融合蛋白質(Song Eun-Kee等人, International Journal of Cancer, 2015, 136: 1967-1975)。

【0231】 除RET序列重排以外，RET原癌基因之功能獲得型點突變亦為驅動致癌事件，如甲狀腺髓質癌(MTC)所示，該甲狀腺髓質癌由旁濾泡性降鈣素產生細胞引起(de Groot等人, Endocrine Rev., 2006, 27, 535-60；Wells及Santoro, Clin. Cancer Res., 2009, 15, 7119-7122)。約25%

MTC與2型多發性內分泌瘤(MEN2)(一組影響神經內分泌器官之遺傳性癌症症候群，其由RET之生殖系活化點突變引起)相關。在MEN2亞型(MEN2A、MEN2B及家族性MTC/FMTC)中，RET基因突變具有定義不同MTC侵襲程度及該疾病之臨床表現的表現型-基因型強相關性。MEN2A症候群突變涉及位於富含半胱胺酸之胞外區中之六個半胱胺酸殘基之一(主要為C634)，其引起非配位體依賴性均二聚及組成性RET活化。患者在幼齡時出現MTC(在5-25週歲發作)且亦可能出現嗜鉻細胞瘤(50%)及副甲狀腺高能症。MEN2B主要由位於激酶域中之M918T突變引起。此突變組成性地活化處於單體狀態之RET且改變激酶對受質之識別。MEN2B症候群之特徵在於早期發作(<1週歲)及MTC之極具侵襲性形式、嗜鉻細胞瘤(50%患者)及神經節細胞瘤。在FMTC中，唯一的疾病表現形式為MTC，其通常在成年時出現。已偵測到跨越整個RET基因的許多不同突變。MTC病例之剩餘75%為偶發性且其中約50%具有RET體細胞突變：最頻繁的突變為M918T，如同MEN2B，該突變與最具侵襲性的表現型相關。亦已描述其他腫瘤中之RET之體細胞點突變，諸如結腸直腸癌(Wood等人, Science, 2007, 318, 1108-13)及小細胞肺癌(Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30)。在一些實施例中，MTC為RET融合物陽性MTC。

【0232】 已發現RET信號傳導組分表現於原發性乳房腫瘤中且與乳房腫瘤細胞株中之雌激素受體-cc路徑發生功能相互作用(Boulay等人, Cancer Res. 2008, 68, 3743-51；Plaza-Menacho等人, Oncogene, 2010, 29, 4648-57)，而GDNF家族配位體引起的RET表現及活化可在不同類型之癌細胞之神經周侵襲中起重要作用(Ito等人, Surgery, 2005, 138, 788-94；Gil等人, J. Natl. Cancer Inst., 2010, 102, 107-18；Iwahashi等人,

Cancer, 2002, 94, 167-74)。

【0233】 RET亦表現於30-70%侵襲性乳癌中，其中表現相對更頻繁地發生於雌激素受體陽性腫瘤中(Plaza-Menacho, I.等人, Oncogene, 2010, 29, 4648-4657；Esseghir, S.等人, Cancer Res., 2007, 67, 11732-11741；Morandi, A.等人, Cancer Res., 2013, 73, 3783-3795；Gattelli, A., EMBO Mol. Med., 2013, 5, 1335-1350)。

【0234】 已報導在自結腸直腸癌建立之PDX之子集(患者源異種移植物)中鑑別出RET重排。儘管此類事件在結腸直腸癌患者中之頻率有待定義，但此等資料表明RET作為此適應症之目標之作用(Gozgit等人, AACR Annual Meeting 2014)。研究已證實RET啟動子在結腸直腸癌中頻繁發生甲基化，且在5-10%病例中鑑別出經預測可減少RET表現的異型接合誤義突變，此表明RET在偶發性結腸癌中可能具有腫瘤抑制因子之一些特徵(Luo, Y.等人, Oncogene, 2013, 32, 2037-2047；Sjoblom, T.等人, Science, 2006, 268-274；Cancer Genome Atlas Network, Nature, 2012, 487, 330-337)。

【0235】 現正證實愈來愈多的腫瘤類型可表現大量野生型RET激酶，從而可對腫瘤進程及擴散產生影響。RET表現於50-65%胰管癌中，且表現較頻繁地發生於轉移性及更高級腫瘤中(Ito, Y等人, Surgery, 2005, 138, 788-794；Zeng, Q.等人, J. Int. Med. Res. 2008, 36, 656-664)。

【0236】 在造血譜系之贅瘤中，RET表現於具有單核球性分化之急性骨髓性白血病(AML)以及CMML中(Gattei, V.等人, Blood, 1997, 89, 2925-2937；Gattei, V.等人, Ann. Hematol, 1998, 77, 207-210；Camos, M., Cancer Res. 2006, 66, 6947-6954)。近期研究已鑑別出罕見的染色體

重排，其涉及患有慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)之患者中之RET。CMML通常與若乾酪胺酸激酶之重排相關，其引起嵌合胞溶質腫瘤蛋白之表現，導致RAS路徑活化(Kohlmann, A.等人, J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2858-2865)。在RET之情況下，使RET與BCR連接(BCR-RET)或與纖維母細胞生長因子受體1癌基因搭配物連接(FGFR1OP-RET)的基因融合物在早期造血祖細胞中轉型且可使此等細胞之成熟向單核球性路徑轉移，此可能經由RET介導之RAS信號傳導之起始進行(Ballerini, P.等人, Leukemia, 2012, 26, 2384-2389)。

【0237】 亦證實RET表現存在於若干其他腫瘤類型中，包括前列腺癌、小細胞肺癌、黑素瘤、腎細胞癌及頭頸腫瘤(Narita, N.等人, Oncogene, 2009, 28, 3058-3068；Mulligan, L. M.等人, Genes Chromosomes Cancer, 1998, 21, 326-332；Flavin, R.等人, Urol. Oncol., 2012, 30, 900-905；Dawson, D. M., J Natl Cancer Inst, 1998, 90, 519-523)。

【0238】 在神經母細胞瘤中，由GFL引起之RET表現及活化在腫瘤細胞分化中具有作用，潛在地與其他神經營養因子受體協作以下調N-Myc，N-Myc之表現為不良預後之標誌(Hofstra, R. M., W.等人, Hum. Genet. 1996, 97, 362-364；Petersen, S.及Bogenmann, E., Oncogene, 2004, 23, 213-225；Brodeur, G. M., Nature Ref. Cancer, 2003, 3, 203-216)。

【0239】 已知與RET交叉反應的多靶向抑制劑(Borrello, M.G.等人, Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17(4), 403-419；國際專利申請案第WO 2014/141187號、第WO 2014/184069號及第WO 2015/079251號)。

此類多靶向抑制劑(或多重激酶抑制劑或MKI)亦可與RET抑制劑抗性突變之發展相關。參見例如Q. Huang等人,「Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.,」 Mol. Cancer Ther., 第18號, 第2521-2529頁, 2016；Yasuyuki Kaneta等人, Abstract B173: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, Mol Cancer Ther 1 2018年1月1日 (17) (增刊1) B173; DOI:10.1158/1535-7163.TARG-17-B173，其皆以全文引用之方式併入本文中。

【0240】 相應地，本文提供用於治療經診斷患有(或經鑑別患有)癌症之患者的方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。本文亦提供治療經鑑別或經診斷患有RET相關癌症之患者的方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，已使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或來自患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的測試或分析法或藉由進行本文中所描述之分析法之非限制性實例中之任一者鑑別或診斷患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析法係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-28或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-35或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物係選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0241】 亦提供用於治療有需要之患者中之癌症之方法，該方法包含：(a)偵測患者中之RET相關癌症；及(b)向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用第一RET抑制劑治療或先前用另一種抗癌治療(例如至少部分切除腫瘤或放射療法)來治療。在一些實施例中，使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或來自患者之活檢樣本中的RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的測試或分析法或藉由進行本文中所描述之分析法之非限制性實例中之任一者來測定患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析法係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

【0242】 亦提供治療患者之方法，其包括對自患者獲得之樣本進行分析法以測定患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，及向測定患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的患者投與(例如特定地或選擇性投與)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在此等方法之一些實施例中，個體先前用第一RET抑制劑治療或先前用另一種抗癌治療(例如至少部分切除腫瘤或放射療法)來治療。在一些實施例中，患者為懷疑患有RET相關癌症之患者、呈現RET相關癌症之一或多種

症狀的患者，或出現RET相關癌症之風險升高的患者。在一些實施例中，分析法使用次世代定序法、焦磷酸定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH(break-apart FISH)分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准之分析法，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析法為液體活檢。本文中所描述之此等方法中可使用其他非限制性分析法。此項技術中亦已知其他分析法。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0243】 亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物，其係用於治療患者中之RET相關癌症，該患者經由對自患者獲得之樣本進行分析法(例如活體外分析法)以測定該患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之步驟鑑別或診斷為患有RET相關癌症，其中存在RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調鑑別該患者患有RET相關癌症。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患者中之RET相關癌症之藥劑，該患者經由對自患者獲得之樣本進行分析法以測定該患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之步驟鑑別或診斷為患有RET相關癌症，其中存在RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調鑑別該患者患有RET相關癌症。本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例進一步包括在患者的臨床記錄(例如電腦可讀媒體)中記錄患者經由進行分析法而測定為患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，應投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。在一些實施例中，分析法使用次世代定序法、焦磷酸定序法、免疫組織化學或雙

色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准之分析法，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析法為液體活檢。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0244】 亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療有需要之患者或經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者中之癌症。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者中之癌症之藥劑。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症，例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或來自患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的套組鑑別或診斷該患者患有RET相關癌症。如本文所提供，RET相關癌症包括本文中所描述及此項技術中已知的彼等癌症。

【0245】 本文亦提供用於治療診斷患有(或鑑別患有)癌症之兒科患者之方法，其包括向兒科患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。本文亦提供用於治療鑑別或診斷患有RET相關癌症之兒科患者之方法，其包括向兒科患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。在一些實施例中，已經由使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別兒科患者或來自兒科患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的測試或分析法或藉由進行本文中所描述之分析法之非限制性實例中之任一者鑑別或診斷兒科患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測

試或分析法係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

【0246】 亦提供用於治療有需要之兒科患者中之癌症之方法，該方法包含：(a)測定兒科患者中之癌症是否為RET相關癌症；及(b)若測定癌症為RET相關癌症，則向兒科患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用第一RET抑制劑治療或先前用另一種抗癌治療(例如切除腫瘤或放射療法)來治療。在一些實施例中，經由使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別兒科患者或來自兒科患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的測試或分析法或藉由進行本文中所描述之分析法之非限制性實例中之任一者測定兒科患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析法係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

【0247】 亦提供治療兒科患者之方法，其包括對自兒科患者獲得之樣本進行分析法以測定該兒科患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，及向測定患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的兒科患者投與(例如特定地或選擇性投與)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，或免疫療法)。在此等方法之一些實施例中，個體先前用第一RET抑制劑治療或先前用另一種抗癌治療(例如切除腫瘤或放射療法)來治療。在一些實施例中，兒科患者為懷疑患有RET相關癌症之兒科患者、呈現RET相關癌症之一或多種症狀的兒科患者，或出現RET相關癌症之風險升高的兒科患者。在一些實施例中，分析法使用次世代定序法、焦磷酸定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准之分析法，例如FDA批准之套組。本文中所描述之此等方法中可使用其他非限制性分析法。此項技術中亦已知其他分析法。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0248】 亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物，其係用於治療兒科患者中之RET相關癌症，該兒科患者經由對自兒科患者獲得之樣本進行分析法(例如活體外分析法)以測定該兒科患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之步驟而鑑別或診斷為患有RET相關癌症，其中存在RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調鑑別該兒科患者患有RET相關癌症。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其藥物組合物，其係用於製造用以治療兒科患者中之RET相關癌症之藥劑，該兒科患者經由對自兒科患者獲得之樣本進行分析法以測定該兒科患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之步驟而鑑別或診斷為患有RET相關癌症，其中存在RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調鑑別該兒科患者患有RET相關癌症。本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例進一步包括在兒科患者的臨

床記錄(例如電腦可讀媒體)中記錄該兒科患者經由進行分析法而測定為患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，應投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，分析法使用次世代定序法、焦磷酸定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准之分析法，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0249】 亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療有需要之兒科患者或鑑別或診斷為患有RET相關癌症之兒科患者中之癌症。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療鑑別或診斷為患有RET相關癌症之兒科患者中之癌症。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症，例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別兒科患者或來自兒科患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的套組來鑑別或診斷兒科患者患有RET相關癌症。如本文所提供，RET相關癌症包括本文中所描述及此項技術中已知的彼等癌症。

【0250】 在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，患者已鑑別或診斷為患有具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的癌症。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，患者患有對RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性的腫瘤。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，患者可為患有對RET基因、RET激酶或其中任一者之

表現或活性或含量之失調呈陽性的腫瘤之患者。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，患者可為其腫瘤具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的患者。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，患者係懷疑患有RET相關癌症(例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症)。))在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之患者中之RET相關癌症的方法，該方法包含a)偵測來自患者之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及b)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種融合蛋白質。RET基因融合蛋白質之非限制性實例描述於表1中。在一些實施例中，融合蛋白質為KIF5B-RET。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失係選自由M918T、M918V、C634W、V804L、V804M、G810S及G810R組成之群。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為V804M。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為G810S。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為G810R。在一些實施例中，使用管理機構批准(例如FDA批准)之分析法或套組測定具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之癌症。在一些實施例中，對RET基因、RET激酶或其中任一者之表現

或活性或含量之失調呈陽性的腫瘤為對一或多種RET抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用管理機構批准(例如FDA批准)之分析法或套組測定具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之腫瘤。

【0251】 在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，患者具有指示該患者患有腫瘤之臨床記錄，該腫瘤具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變之腫瘤)。在一些實施例中，臨床記錄表明患者應用本文提供之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或組合物中之一或多者治療。在一些實施例中，具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌症。在一些實施例中，使用管理機構批准(例如FDA批准)之分析法或套組測定具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之癌症。在一些實施例中，對RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性的腫瘤為對一或多種RET抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用管理機構批准(例如FDA批准)之分析法或套組測定具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之腫瘤。

【0252】 亦提供治療患者之方法，其包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該患者具有指示該患者患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的臨床記錄。亦提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患者中之RET相關癌症之藥劑，該患者具有指示該患

者患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的臨床記錄。此等方法及用途之一些實施例可進一步包括：對自患者獲得之樣本進行分析法(例如活體外分析法)以測定患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之步驟，及在患者之臨床檔案(例如電腦可讀媒體)中記錄該患者已鑑別為患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之資訊。在一些實施例中，分析法為活體外分析法。舉例而言，分析法使用次世代定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析法為液體活檢。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0253】 本文亦提供一種治療個體之方法。在一些實施例中，該方法包括對自個體獲得之樣本進行分析法以測定個體是否患有RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或含量之失調。在一些此類實施例中，該方法亦包括向測定為患有RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調的個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法包括經由對自個體獲得之樣本進行分析法來測定該個體患有RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或含量之失調。在此類實施例中，該方法亦包括向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其表現或活性之失調為引起RET融合蛋白質(例如本文中所描述之RET融合蛋白質中之任一者)之表現的基因或染色體易位。在一些實施例中，RET融合物可選自KIF5B-RET融合物及CCDC6-

RET融合物。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為RET基因中之一或多種點突變(例如本文中所描述之一或多種RET點突變中之任一者)。RET基因中之一或多種點突變可引起例如具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白質的轉譯：M918T、M918V、C634W、V804L、V804M、G810S及G810R。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為一或多種RET抑制劑抗性突變(例如本文中所描述之一或多種RET抑制劑抗性突變之任何組合)。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。

【0254】 在一些實施例中，本文所提供之化合物呈現腦及/或中樞神經系統(CNS)通透性。此類化合物能夠穿越血腦障壁且抑制腦及/或其他CNS結構中之RET激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物能夠以治療有效量穿越血腦障壁。舉例而言，癌症(例如RET相關癌症，諸如RET相關腦或CNS癌症)患者之治療可包括向患者投與化合物(例如口服投藥)。在一些此類實施例中，本文所提供之化合物適用於治療原發性腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。舉例而言，化合物可用於治療以下中之一或多者：神經膠質瘤，諸如神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性神經膠母細胞瘤)、星形細胞瘤、寡突神經膠質細胞瘤、室管膜瘤，及混合型神經膠質瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤(schwannomas)(神經鞘瘤)，及顱咽管瘤(參見例如Louis, D.N.等人, Acta Neuropathol 131(6), 803-820 (2016年6月)中所列舉的腫瘤)。在一些實施例中，腦腫瘤為原發性腦腫瘤。在一些實施例中，患者先前已用另一種抗癌劑(例如另一種

RET抑制劑(例如不為通式I之化合物之化合物))或多重激酶抑制劑治療。在一些實施例中，腦腫瘤為轉移性腦腫瘤。在一些實施例中，患者先前已用另一種抗癌劑(例如另一種RET抑制劑(例如不為通式I之化合物之化合物))或多重激酶抑制劑治療。

【0255】 亦提供用於選擇患者之治療之方法(例如活體外方法)，該患者鑑別或診斷為患有RET相關癌症。一些實施例可進一步包括向鑑別或診斷為患有RET相關癌症之患者投與所選擇之治療。舉例而言，所選擇之治療可包括投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。一些實施例可進一步包括以下步驟：對自患者獲得之樣本進行分析法以測定該患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，及將測定為患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的患者鑑別及診斷為患有RET相關癌症。在一些實施例中，癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或來自患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的套組來鑑別或診斷患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，RET相關癌症為本文中所描述或此項技術中已知的癌症。在一些實施例中，分析法為活體外分析法。舉例而言，分析法使用次世代定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析法為液體活檢。

【0256】 本文亦提供選擇用於患者之治療之方法，其中該等方法包括以下步驟：對自患者獲得之樣本進行分析法以測定患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如一或多種

RET抑制劑抗性突變)，及將測定為患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的患者鑑別或診斷為患有RET相關癌症。一些實施例進一步包括向鑑別或診斷為患有RET相關癌症之患者投與所選擇之治療。舉例而言，所選擇之治療可包括向鑑別或診斷為患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，分析法為活體外分析法。舉例而言，分析法使用次世代定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析法為液體活檢。

【0257】 亦提供選擇用於患者之治療之方法，其中該等方法包括選擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者，及選擇患者進行治療，該治療包括投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，鑑別或診斷患者患有RET相關癌症可包括以下步驟：對自患者獲得之樣本進行分析法以測定該患者是否患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，及將測定為患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調之患者鑑別或診斷為患有RET相關癌症。在一些實施例中，選擇患者進行治療之方法可用作臨床研究之一部分，其包括投與RET相關癌症之各種療法。在一些實施例中，RET相關癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。在一些實施例中，分析法為活體外分析法。舉例而言，分析法使用次世代定序法、免疫組織化學或雙色分離FISH分析。在一些實施例中，分析法為管理機構批准，例如FDA批准之套組。在一些實施例中，分析法為液體活檢。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調

包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0258】在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，使用來自患者之樣本的用於測定患者是否患有RET基因或RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的分析法可包括例如次世代定序法、免疫組織化學、螢光顯微法、雙色分離FISH分析、南方墨點法(Southern blotting)、西方墨點法(Western blotting)、FACS分析、北方墨點法(Northern blotting)及基於PCR之擴增(例如RT-PCR及定量即時RT-PCR)。如此項技術中熟知的，通常用例如至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記之抗體或其抗原結合片段進行分析法。分析法可使用此項技術中已知之其他偵測方法以偵測RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調(參見例如本文中所引用之參考文獻)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，樣本為來自患者之生物樣本或活檢樣本(例如石蠟包埋之活檢樣本)。在一些實施例中，患者為懷疑患有RET相關癌症之患者、具有RET相關癌症之一或多種症狀的患者，及/或出現RET相關癌症之風險增加的患者。

【0259】在一些實施例中，可使用液體活檢(凡此種種稱為流體活檢或流體相活檢)鑑別RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。參見例如Karachialiou等人，「Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment」, Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016。液體活檢方法可用於偵測總腫瘤負荷及/或RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。液體活檢可對相對更易於自個體獲得(例如經由簡單的抽血)之生物樣本進行，且與用於偵測腫瘤負荷及/或

RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的傳統方法相比通常侵襲性更低。在一些實施例中，液體活檢體可用於在比傳統方法更早的階段偵測RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的存在。在一些實施例中，用於液體活檢之生物樣本可包括血液、血漿、尿液、腦脊髓液、唾液、痰液、支氣管肺泡灌洗物、膽汁、淋巴液、囊內液、糞便、腹水及其組合。在一些實施例中，液體活檢可用於偵測循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，液體活檢可用於偵測不含細胞之DNA。在一些實施例中，使用液體活檢偵測的不含細胞之DNA為來源於腫瘤細胞之循環腫瘤DNA (ctDNA)。ctDNA之分析(例如使用敏感性偵測技術，諸如(但不限於)次世代定序法(NGS)、傳統PCR、數位PCR或微陣列分析)可用於鑑別RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【0260】 在一些實施例中，可使用液體活檢偵測來源於單一基因之ctDNA。在一些實施例中，可使用液體活檢偵測來源於複數個基因(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或較多種，或此等數目之間的任何數目之基因)之ctDNA。在一些實施例中，可使用多種市售測試組(例如經設計以偵測RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的市售測試組)中之任一者偵測來源於複數個基因之ctDNA。液體活檢可用於偵測RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調，包括(但不限於)點突變或單核苷酸變異體(SNV)、複本數變異體(CNV)、基因融合物(例如易位或重排)、插入、缺失或其任何組合。在一些實施例中，液體活檢可以用於偵測生殖系突變。在一些實施例中，液

體活檢可以用於偵測體細胞突變。在一些實施例中，液體活檢可用於偵測原發性遺傳突變(例如與疾病(例如癌症)之初始發展相關之原發性突變或原發性融合)。在一些實施例中，液體活檢可用於偵測在原發性基因突變產生之後產生的基因突變(例如回應於投與個體之治療而出現的抗性突變)。在一些實施例中，使用液體活檢鑑別之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調亦存在於個體中之癌細胞中(例如腫瘤中)。在一些實施例中，任一種本文中所描述之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調皆可使用液體活檢偵測。在一些實施例中，經由液體活檢鑑別的基因突變可用於鑑別個體是否為特定治療之候選者。舉例而言，個體中之RET基因、RET激酶或其中任一者之失調之偵測可指示個體將回應於包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的投藥之治療。

【0261】 液體活檢可在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間的多個時間進行以測定一或多種臨床相關參數，包括(但不限於)疾病進程、治療功效，或向個體投與治療之後的抗性突變之產生。舉例而言，在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間，第一液體活檢可在第一時間點進行且第二液體活檢可在第二時間點進行。在一些實施例中，第一時間點可為診斷個體患有疾病之前的時間點(例如當個體健康時)，且第二時間點可為個體已出現疾病之後的時間點(例如第二時間點可用於診斷個體患有疾病)。在一些實施例中，第一時間點可為診斷個體患有疾病之前的時間點(例如當個體健康時)，隨後監測該個體，且第二時間點可為監測該個體之後的時間點。在一些實施例中，第一個時間點可為在診斷個患有疾病體之後的時間點，隨後向個體投與治療，且第二時間點可為在投與治療之後的時間

點；在此類情況下，第二時間點可用於評估治療功效(例如在第一時間點偵測之基因突變是否顯著減少或不可偵測)或測定是否因治療結果而出現抗性突變。在一些實施例中，待投與個體之治療可包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0262】 在一些實施例中，可藉由評估在不同時間點自患者獲得之cfDNA (例如在第一個時間點自患者獲得之cfDNA及在第二時間點自患者獲得之cfDNA)中RET基因之失調之對偶基因頻率來測定式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之功效，其中在第一與第二時間點之間向患者投與至少一次劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。此等方法之一些實施例可進一步包括在第一與第二時間點之間向患者投與至少一次劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。舉例而言，與在第一時間點自患者獲得之cfDNA中RET基因之失調之對偶基因頻率(AF)相比，在第二時間點自患者獲得之cfDNA中RET基因之失調之對偶基因頻率(AF)之降低(例如1%至約99%降低、1%至約95%降低、1%至約90%降低、1%至約85%降低、1%至約80%降低、1%至約75%降低、1%降低至約70%降低、1%降低至約65%降低、1%降低至約60%降低、1%降低至約55%降低、1%降低至約50%降低、1%降低至約45%降低、1%降低至約40%降低、1%降低至約35%降低、1%降低至約30%降低、1%降低至約25%降低、1%降低至約20%降低、1%降低至約15%降低、1%降低至約10%降低、1%至約5%降低、約5%至約99%降低、約10%至約99%降低、約15%至約99%降低、約20%至約99%降低、約25%至約99%降低、約30%至約99%降低、約35%至約99%降低、約40%至約99%降低、約45%至約99%降低、約50%至約99%降低、約55%至約99%降低、約60%至約

99%降低、約65%至約99%降低、約70%至約99%降低、約75%至約95%降低、約80%至約99%降低、約90%降低至約99%降低、約95%至約99%降低、約5%至約10%降低、約5%至約25%降低、約10%至約30%降低、約20%至約40%降低、約25%至約50%降低、約35%至約55%降低、約40%至約60%降低、約50%降低至約75%降低、約60%降低至約80%降低或約65%至約85%降低)指示式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在個體中有效。在一些實施例中，AF降低使得該水準低於儀器之偵測極限。或者，與在第一時間點自患者獲得之cfDNA中RET基因之失調之對偶基因頻率(AF)相比，在第二時間點自患者獲得之cfDNA中RET基因之失調之對偶基因頻率(AF)增加指示式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在個體中無效(例如個體出現針對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之抗性突變)。此等方法之一些實施例可進一步包括向其中測定式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物有效之患者再投與額外劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。此等方法之一些實施例可進一步包括向其中測定式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物無效之患者投與不同治療(例如不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之投藥之治療，呈單一療法形式)。

【0263】 在此等方法之一些實例中，第一與第二時間點之間的時差可為約1天至約1年、約1天至約11個月、約1天至約10個月、約1天至約9個月、約1天至約8個月、約1天至約7個月、約1天至約6個月、約1天至約5個月、約1天至約4個月、約1天至約3個月、約1天至約10週、約1天至約2個月、約1天至約6週、約1天至約1個月、約1天至約25天、約1天至約20天、約1天至約15天、約1天至約10天、約1天至約5天、約2天至約1年、

約5天至約1年、約10天至約1年、約15天至約1年、約20天至約1年、約25天至約1年、約1個月至約1年、約6週至約1年、約2個月至約1年、約3個月至約1年、約4個月至約1年、約5個月至約1年、約6個月至約1年、約7月至約1年、約8個月至約1年、約9個月至約1年、約10個月至約1年、約11個月至約1年、約1天至約7天、約1天至約14天、約5天至約10天、約5天至約20天、約10天至約20天、約15天至約1個月、約15天至約2個月、約1週至約1個月、約2週至約1個月、約1個月至約3個月、約3個月至約6個月、約4個月至約6個月、約5個月至約8個月，或約7個月至約9個月。在此等方法之一些實施例中，患者可預先鑑別為患有具有RET基因失調之癌症(例如本文中所描述之RET基因失調之實例中之任一者)。在此等方法之一些實施例中，患者可預先診斷為患有本文中所描述之癌症類型中之任一者。在此等方法之一些實施例中，患者可具有一或多種轉移(例如一或多種腦轉移)。

【0264】 在一些上述實施例中，cfDNA包含ctDNA，諸如RET相關ctDNA。舉例而言，cfDNA為ctDNA，諸如RET相關ctDNA。在一些實施例中，cfDNA之至少某一部分測定為RET相關ctDNA，例如經定序及/或經定量之量的總cfDNA測定為具有RET融合物及/或RET抗性突變。

【0265】 在醫學腫瘤學領域中，常規實踐為使用不同治療形式之組合來治療各癌症患者。在醫學腫瘤學中，此類聯合治療或療法中之除本文中提供之組合物以外的其他組分可為例如手術、放射療法及化學治療劑，諸如其他激酶抑制劑、信號轉導抑制劑及/或單株抗體。舉例而言，手術可為開放手術或最低限度侵入性手術。因此，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物亦可適用作癌症治療之佐劑，亦即，其可與一或多種

其他療法或治療劑組合使用，例如藉由相同或不同作用機制起作用之化學治療劑。在一些實施例中，可在其他治療劑或其他療法之投藥之前使用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。舉例而言，可向有需要之患者投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物持續一段時間，且接著經歷腫瘤之至少部分切除。在一些實施例中，在至少部分切除腫瘤之前，用一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療可減小腫瘤尺寸(例如腫瘤負荷)。在一些實施例中，可向有需要之患者投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物持續一段時間且進行一或多輪放射療法。在一些實施例中，在一或多輪放射療法之前，用一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療可減小腫瘤尺寸(例如腫瘤負荷)。

【0266】 在一些實施例中，患者患有癌症(例如局部晚期或轉移性腫瘤)，該癌症對於標準療法(例如投與化學治療劑，諸如第一RET抑制劑或多重激酶抑制劑、免疫療法，或放射(例如放射性碘))為難治性或不耐受的。在一些實施例中，患者患有癌症(例如局部晚期或轉移性腫瘤)，該癌症對於先前療法(例如投與化學治療劑，諸如第一RET抑制劑或多重激酶抑制劑、免疫療法或放射(例如放射性碘))為難治性或不耐受的。在一些實施例中，患者患有尚無標準療法之癌症(例如局部晚期或轉移性腫瘤)。在一些實施例中，患者未用RET激酶抑制劑治療。舉例而言，患者未用選擇性RET激酶抑制劑進行治療。在一些實施例中，患者並非未用RET激酶抑制劑治療。

【0267】 在一些實施例中，患者已經歷先前療法。在一些實施例中，在用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行治療之前，

患有NSCLC (例如RET融合物陽性NSCLS)之患者已接受用基於鉑之化學療法、PD-1/PDL1免疫療法或其兩者進行之治療。在一些實施例中，在用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行治療之前，患有甲狀腺癌(例如RET融合物陽性甲狀腺癌)之患者已接受用索拉非尼、樂伐替尼及放射性碘中之一或多者進行之治療。在一些實施例中，在用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行治療之前，患有結腸直腸癌(例如RET融合物陽性結腸直腸癌)之患者已接受用基於氟嘧啶之化學療法(在存在或不存在抗VEGF定向療法或抗EGFR定向療法情況下)進行之治療。在一些實施例中，在用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行治療之前，患有胰臟癌(例如RET融合物陽性胰臟癌)之患者已接受用基於氟嘧啶之化學療法、基於吉西他濱之化學療法及S-1化學療法中之一或多者進行之治療。在一些實施例中，在用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行治療之前，患有乳癌(例如RET融合物陽性乳癌)之患者已接受用蒽環黴素、紫杉烷、HER2定向療法及激素療法中之一或多者進行之治療。在一些實施例中，在用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行治療之前，患有MTC (例如RET融合物陽性MTC癌症)之患者已接受用卡博替尼及凡德他尼中之一或多者進行之治療。

【0268】 在本文中所描述之任何方法之一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係與治療有效量之至少一種選自一或多種其他療法或治療性(例如化學治療性)藥劑之其他治療劑組合投與。

【0269】 其他治療劑之非限制性實例包括：其他靶向RET之治療劑(亦即，第一或第二RET激酶抑制劑)、其他激酶抑制劑(例如靶向受體酪胺酸激酶之治療劑(例如Trk抑制劑或EGFR抑制劑))、信號轉導路徑抑制

劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡路徑調節劑(例如奧巴塔拉(obataclax))；細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑(包括免疫療法)，及放射療法。在一些實施例中，其他靶向RET之治療劑為呈現RET抑制活性之多重激酶抑制劑。在一些實施例中，其他靶向RET之治療抑制劑對RET激酶具有選擇性。例示性RET激酶抑制劑可呈現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC_{50})，如本文中所描述之分析法中所量測。在一些實施例中，RET激酶抑制劑可呈現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC_{50})，如如本文中所提供之分析中所量測。

【0270】 靶向RET之治療劑之非限制性實例(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)包括艾樂替尼(9-乙基-6,6-二甲基-8-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]咔唑-3-甲腈)；阿姆替尼(amuvatinib)(MP470、HPK56)(N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-([1]苯并呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-硫代碳醯胺)；阿帕替尼(YN968D1)(甲烷磺酸N-[4-(1-氰基環戊基)苯基-2-(4-吡啶甲基)胺基-3-菸鹼醯胺)；卡博替尼(Cometriq XL-184)(N-(4-((6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；多韋替尼(TKI258；GFKI-258；CHIR-258)((3Z)-4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-二氫苯并咪唑-2-亞基]喹啉-2-酮)；法米替尼(5-[2-(二乙基胺基)乙基]-2-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吲哚-3-亞基)甲基]-3-甲基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮)；非達替尼(fedratinib)(SAR302503、TG101348)(N-(2-甲基-2-丙烷基)-3-{[5-甲基-2-({4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}胺基)-4-

嘧啶基]胺基}苯磺醯胺)；弗雷替尼(XL880、EXEL-2880、GSK1363089、GSK089)(N1'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；弗斯替尼(fostamantinib)(R788)(2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮,6-[[5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)胺基]-4-嘧啶基]胺基]-2,2-二甲基-4-[(膦醯氧基)甲基]-,鈉鹽(1:2))；伊洛替布(ilorasertib)(ABT-348)(1-(4-(4-胺基-7-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基)苯基)-3-(3-氟苯基)脲)；樂伐替尼(E7080、Lenvima)(4-[3-氯-4-(環丙胺基羰基)胺基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲醯胺)；莫替沙尼(motesanib)(AMG 706)(N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]吡啶-3-甲醯胺)；尼達尼布(nintedanib)(3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧基羰基-2-吲哚啉酮)；普納替尼(AP24534)(3-(2-咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺)；PP242(托克尼布(torkinib))(2-[4-胺基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-1H-吲哚-5-醇)；喹雜替尼(quizartinib)(1-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-3-(4-(7-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)脲)；瑞戈非尼(regorafenib)(BAY 73-4506、斯蒂瓦加(stivarga))(4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺水合物)；RXDX-105 (CEP-32496、格拉芬尼(agerafenib))(1-(3-((6,7-二甲氧基喹唑啉-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)；司馬沙尼(semaxanib)(SU5416)((3Z)-3-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮)；斯特替尼(MGCD516、MG516)(N-(3-氟-4-

{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)胺基]甲基-2-吡啶基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)-1,1-環丙烷二甲醯胺)；索拉非尼(BAY 43-9006)(4-[4-[[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]苯氧基]-N-甲基-2-吡啶甲醯胺)；凡德他尼(N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹唑啉-4-胺)；凡塔藍尼(vatalanib)(PTK787、PTK/ZK、ZK222584)(N-(4-氯苯基)-4-(吡啶-4-基甲基)酞嗪-1-胺)；AD-57 (N-[4-[4-胺基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]-脲)；AD-80 (1-[4-(4-胺基-1-丙-2-基吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲)；AD-81 (1-(4-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)；ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼醯胺)；BPR1K871 (1-(3-氯苯基)-3-(5-(2-((7-(3-(二甲基胺基)丙氧基)喹唑啉-4-基)胺基)乙基)噻唑-2-基)脲)；CLM3 (1-苯乙基-N-(1-苯基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)；EBI-907 (N-(2-氯-3-(1-環丙基-8-甲氧基-3H-吡唑并[3,4-c]異喹啉-7-基)-4-氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺)；NVP-AST-487 (N-[4-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[4-[[6-(甲基胺基)-4-嘧啶基]氧基]苯基]-脲)；NVP-BBT594 (BBT594)(5-((6-乙醯胺基嘧啶-4-基)氧基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吲哚啉-1-甲醯胺)；PD173955 (6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(3-甲基硫基苯胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮)；PP2 (4-胺基-5-(4-氯苯基)-7-(二甲基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶)；PZ-1 (N-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-2-(4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)乙醯胺)；RPI-1 (1,3-二氫-5,6-二甲氧基-3-[(4-羥基苯基)亞甲基]-H-吲哚-

2-酮；(3E)-3-[(4-羥苯基)亞甲基]-5,6-二甲氧基-1H-吲哚-2-酮)；SGI-7079 (3-[2-[[3-氟-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-苯乙腈)；SPP86 (1-異丙基-3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)；SU4984 (4-[4-[(E)-(2-側氧基-1H-吲哚-3-亞基)甲基]苯基]哌嗪-1-甲醛)；蘇尼替布(sunitinb)(SU11248)(N-(2-二乙胺基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吲哚-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺)；TG101209 (N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯磺醯胺)；醉茄素A (Withaferin A)((4β,5β,6β,22R)-4,27-二羥基-5,6:22,26-二乙氧基麥角甾-2,24-二烯-1,26-二酮)；XL-999 ((Z)-5-((1-乙基哌啶-4-基)胺基)-3-((3-氟苯基)(5-甲基-1H-咪唑-2-基)亞甲基)吲哚啉-2-酮)；BPR1J373 (5-苯基噻唑-2-基胺-嘧啶衍生物)；CG-806 (CG'806)；DCC-2157；GTX-186；HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙烯基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲醯胺)；SW-01 (鹽酸環苯紮平(Cyclobenzaprine hydrochloride))；XMD15-44 (N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-(吡啶-3-基乙炔基)苯甲醯胺(由結構產生))；Y078-DM1 (由連接至細胞毒性劑美登素之衍生物之RET抗體(Y078)構成之抗體藥物結合物)；Y078-DM4 (由連接至細胞毒性劑美登素之衍生物之RET抗體(Y078)構成之抗體藥物結合物)；ITRI-305 (D0N5TB、DIB003599)；BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)；BLU6864；DS-5010 (BOS172738)；GSK3179106；GSK3352589；NMS-E668；TAS0286/HM05；TPX0046；及N-(3-(2-(二

$N(R^1)(R^1)$-$N(R^1)$-$C(O)R^1$、-$N(R^1)$-$C(O)OR^1$、-(C1-C6伸烷基)-$N(R^1)$-$C(O)R^1$、-$N(R^1)S(O)_2R^1$及-$P(O)(R^1)(R^1)$；其中烷基、烯基、炔基烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基氧基、芳烷基、雜環基及雜環基烷基中之每一者獨立地經R^a取代0-5次；或2個R^C或2個R^D與其所連接之碳原子共同形成獨立地經R^a取代0-5次之環烷基或雜環基環；

各R^1係獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、C1-C6烷基、C1-C6硫烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基中之每一者獨立地經R^b取代0-5次，或2個R^1與其所連接之原子共同形成獨立地經R^b取代0-5次之環烷基或雜環基環；

各R^a及R^b獨立地為C1-C6烷基、鹵基、羥基、C1-C6鹵烷基、C1-C6雜烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6烷氧基、環烷基、雜環基或氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥基烷基、烷氧基、環烷基及雜環基中之每一者獨立地經R'取代0-5次；

各R'為C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、鹵基、羥基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、環烷基或氰基；或2個R'與其所連接之原子共同形成環烷基或雜環基環；

m為0、1、2或3；

n為0、1或2；及

p及q各自獨立地為0、1、2、3或4。舉例而言，RET抑制劑可選自由以下組成之群：

多個氟取代；

R_2選自氫、鹵基(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基(例如甲基)、(3-8C)環烷基或(1-4C)烷氧基(例如OMe)，其中烷基、環烷基或烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R_3選自氫、鹵基(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基(例如甲基)、(3-8C)環烷基或(1-4C)烷氧基(例如OMe)，其中烷基、環烷基或烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R_4選自氫、鹵基(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基(例如甲基)、(3-8C)環烷基或(1-4C)烷氧基(例如OMe)，其中烷基、環烷基或烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R_5選自氫或由下式定義之基團：

$$-O-L_5-X_5-Q_5；$$

其中

L_5不存在或為直鏈或分支鏈(1-4C)伸烷基；

X_5不存在或為-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-CH(QR_{5L})-、-N(R^j)-、-N(R_{5L})-C(O)-、-N(R_{5L})-C(O)O-、-C(O)-N(R_{5L})-、-S-、-SO-、-SO_2-、-$S(O)_2N(R_{5L})$-或-N(R_{5L})SO_2-，其中R_{5L}選自氫或甲基；及

Q_5為(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烷基-(1-4C)烷基、芳基、芳基-(1-4C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-4C)烷基、雜環基或雜環基-(1-4C)烷基；

R_6選自氫或由下式定義之基團：

$$-O-L_6-X_6-Q_6$$

其中

L_6不存在或為直鏈或分支鏈(1-4C)伸烷基；

X_6不存在或選自-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CH(OR_{6L})-、-N(R_{6L})、-N(R_{6L})-C(O)-、-N(R_{6L})-C(O)O-、-C(O)-N(R_{6L})-、-S-、-SO-、-SO_2-、-S(O)$_2$N(R_{6L})-或-N(R_{6L})SO_2-，其中R_{6L}選自氫或(1-3C)烷基；

Q_6為氫、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烷基-(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基、雜環基-(1-6C)烷基，

或Q_6與R_{L6}連接，使得其與其所連接之氮原子共同形成雜環；

其中R_6視情況經以下取代(例如在L_6及/或Q_6上取代)：一或多個(1-6C)烷基、(1-6C)烷醯基、OR_{6X}、SR_{6X}、S(O)R_{6X}、S(O)$_2R_{6X}$、C(O)OR_{6X}或C(O)NR_{6X}R'$_{6X}$，其中R_{6X}及R'$_{6X}$獨立地為氫、(1-8C)烷基，或R_{6X}與R'$_{6X}$連接，使得其與其所連接之氮原子共同形成雜環；及

R_7選自氫、(1-6C)烷氧基，或由下式定義之基團：

$$-O-L_7-X_7-Q_7-$$

其中

L_7不存在或為直鏈或分支鏈(1-4C)伸烷基；

X_7不存在或選自-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CH(OR_{6L})-、-N(R_{7L})-、-N(R_{7L})-C(O)-、-N(R_{7L})-C(O)O-、-C(O)-N(R_{7L})-、-S-、-SO-、-SO_2-、-S(O)$_2$N(R_{7L})-或-N(R_{7L})SO_2-，其中R_{7L}選自氫或(1-3C)烷基；

Q_7為氫、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烷基-(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基、雜環基-(1-6C)烷基，

或Q_7與R_{7L}連接，使得其與其所連接之氮原子共同形成雜環；

Q為氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)環烷基、(3-10C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、(1-4C)胺基烷基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、NR_cR_d、OR_c、$C(O)R_c$、$C(O)OR_c$、$OC(O)R_c$、$C(O)N(R_d)R_c$、$N(R_d)C(O)R_c$、$S(O)_pR_c$（其中p為0、1或2）、$SO_2N(R_d)R_c$、$N(R_d)SO_2R_c$、$Si(Re)(R_d)R_c$或$(CH_2)_qNR_cR_d$（其中q為1、2或3）；其中R_c、R_d及R_e各自獨立地選自氫、(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或R_c與R_d連接，其與其所連接之氮原子共同形成視情況經一或多個選自以下之取代基取代的4-7員雜環：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基或羥基；或

Q視情況經下式之基團取代：

$$-L_1-L_{Q1}-W_1$$

其中：

L_1不存在或為(1-3C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代；

L_{Q1}不存在或選自O、S、SO、SO_2、$N(R_f)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$C(O)N(R_f)$、$N(R_f)C(O)$、$N(R_f)C(O)N(R_g)$、$N(R_f)C(O)O$、$OC(O)N(R_f)$、$S(O)_2N(R_f)$，或$N(R_f)SO_2$，其中R_f及R_g各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；及

W_1為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中W_1視情況經一或多個選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷

氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、NR_hR_i、OR_h、$C(O)R_h$、$C(O)OR_h$、$OC(O)R_h$、$C(O)N(R_i)R_h$、$N(R_i)C(O)R_h$、$S(O)_rR_h$ (其中r為0、1或2)、$SO_2N(R_i)R_h$、$N(R_i)SO_2R_h$或$(CH_2)_sNR_iR_h$ (其中s為1、2或3)；其中R_h及R_i各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

R_{1a}及R_{1b}係各自選自H、(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基或巰基；

W選自O、S或NR_{W1}，其中R_{W1}選自H或(1-2C)烷基；

X_1、X_2、X_3及X_4係獨立地選自CH、CR_2或N；

R_2選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、硝基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、(2-4C)炔基、NR_jR_k、OR_j、$C(O)R_j$、$C(O)OR_j$、$OC(O)R_j$、$C(O)N(R_k)R_j$、$N(R_k)C(O)R_j$、$N(R_k)C(O)N(R_j)$、$S(O)_{r1}R_k$ (其中r_1為0、1或2)、$SO_2N(R_j)R_k$、$N(R_j)SO_2R_k$或$(CH_2)_vNR_jR_k$ (其中v為1、2或3)；其中R_j及R_k各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；且其中該(1-4C)烷基、芳基、雜芳基、雜環基或環烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、硝基、苯基、(2-4C)炔基、$NR_{j1}R_{k1}$、OR_{j1}、$C(O)R_{j1}$、$C(O)OR_{j1}$、$OC(O)R_{j1}$、$C(O)N(R_{k1})R_{j1}$、$N(R_{k1})C(O)R_{j1}$、$S(O)_{r2}R_h$ (其中r_2為0、1或2)、$SO_2N(R_{j1})R_{k1}$、$N(R_{j1})SO_2R_{k1}$或$(CH_2)_{v1}NR_{j1}R_{k1}$ (其中v_1為1、2或3)；且其中R_{j1}及R_{k1}各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；及

Q為氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)環烷基、(3-10C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、(1-4C)胺基烷基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、NR_cR_d、OR_c、$C(O)R_c$、$C(O)OR_c$、$OC(O)R_c$、$C(O)N(R_d)R_c$、$N(R_d)C(O)R_c$、$S(O)_yR_c$（其中y為0、1或2）、$SO_2N(R_d)R_c$、$N(R_d)SO_2R_c$、$Si(R_d)(R_c)R_e$或$(CH_2)_zNR_cR_d$（其中z為1、2或3）；其中R_c、R_d及R_e各自獨立地選自氫、(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或R_c與R_d可連接，使得其與其所連接之氮原子共同形成視情況經一或多個選自以下之取代基取代的4-7員雜環：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基或羥基；或

Q視情況經下式之基團取代：

$$-L_1-L_{Q1}-Z_1$$

其中：

L_1不存在或為(1-3C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代；

L_{Q1}不存在或選自O、S、SO、SO_2、$N(R_f)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$C(O)N(R_f)$、$N(Rf)C(O)$、$N(R_g)C(O)N(R_f)$、$N(R_f)C(O)O$、$OC(O)N(R_f)$、$S(O)_2N(R_f)$，或$N(R_f)SO_2$，其中R_f及R_g各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；及

Z_1為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Z_1視情況經一或多個選自以下之取代

基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、NR_hR_i、OR_h、$C(O)R_h$、$C(O)OR_h$、$OC(O)R_h$、$C(O)N(R_i)R_h$、$N(R_i)C(O)R_h$、$S(O)_{ya}R_h$ (其中y^a為0、1或2)、$SO_2N(R_i)R_h$、$N(R_i)SO_2R_h$或$(CH_2)_{za}NR_iR_h$ (其中z^a為1、2或3)；其中R_h及R_i各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

R_{1a}及R_{1b}係各自選自氫、(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基或巰基；

W選自O、S或NR_j，其中R_j選自H或(1-2C)烷基；

X_1及X_2係各自獨立地選自N或CR_k；

其中

R_k選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、$C(O)R_{k1}$、$C(O)OR_{k1}$、$OC(O)R_{k1}$、$C(O)N(R_{k2})R_{k1}$、$N(R_{k2})C(O)R_{k1}$、$S(O)_{yb}R_{k1}$ (其中y^b為0、1或2)、$SO_2N(R_{k2})R_{k1}$、$N(R_{k2})SO_2R_{k1}$或$(CH_2)_{zb}NR_{k1}R_{k2}$ (其中z^b為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基之取代基取代；及

R_{k1}及R_{k2}係各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

X_3選自N或CR_m；

其中

R_m選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基

胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、$C(O)R_{m1}$、$C(O)OR_{m1}$、$OC(O)R_{m1}$、$C(O)N(R_{m2})R_{m1}$、$N(R_{m2})C(O)R_{m1}$、$S(O)_{yc}R_{m1}$ (其中y^c為0、1或2)、$SO_2N(R_{m2})R_{m1}$、$N(R_{m2})SO_2R_{m1}$或$(CH_2)_{zc}NR_{m1}R_{m2}$ (其中zc為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基之取代基取代；及

R_{m1}及R_{m2}係各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

R_o選自鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、$C(O)R_{o1}$、$C(O)OR_{o1}$、$OC(O)R_{o1}$、$C(O)N(R_{o2})R_{o1}$、$N(R_{o2})C(O)R_{o1}$、$S(O)_{yd}R_{o1}$ (其中y^d為0、1或2)、$SO_2N(R_{o2})R_{o1}$、$N(R_{o2})SO_2R_{o1}$或$(CH_2)_{zd}NR_{o1}R_{o2}$ (其中z^d為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基之取代基取代；及

R_{o1}及R_{o2}係各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

R_2選自氫、(1-4C)烷基或下式之基團：

$$-L_2-Y_2-Q_2$$

其中：

L_2不存在或為視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代之(1-3C)伸烷基；

Y_2不存在或為C(O)、C(O)O、$C(O)N(R_p)$，其中R_p選自氫或(1-4C)烷基；及

Q_2為氫、(1-6C)烷基、芳基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q_2視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、

羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、NR_qR_r、OR_q，其中R_q及R_r各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

R_3選自下式之基團：

$$-Y_3-Q_3$$

其中：

Y_3為C(O)、C(O)N(R_y)、C(O)N(R_y)O、N(R_y)(O)C、C(O)O、OC(O)、N(R_y)C(O)N(R_{y1})、$SO_2N(R_y)$、N(R_y)SO_2、噁唑基、三唑基、噁二唑基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基、吡唑基、吡咯基或四唑基，其中R_y及R_{y1}獨立地選自氫或(1-2C)烷基；及

Q_3為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q_3視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、NR_zR_{aa}、OR_z，其中R_z及R_{aa}各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；或Q_3視情況經下式之基團取代：

$$-L_4-L_{Q4}-Z_4$$

其中：

L_4不存在或為(1-3C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代；

L_{Q4}不存在或選自或為O、S、SO、SO_2、N(R_{ab})、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_{ab})、N(R_{ab})C(O)、N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})、N(R_{ab})C(O)O、OC(O)N(R_{ab})、$S(O)_2N(R_{ab})$或N(R_{ab})SO_2，其中R_{ab}及R_{ac}各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；及

其中Q視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、(1-4C)胺基烷基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、NR_cR_d、OR_c、$C(O)R_c$、$C(O)OR_c$、$OC(O)R_c$、$C(O)N(R_d)R_c$、$N(R_d)C(O)R_c$、$S(O)_yR_c$（其中y為0、1或2）、$SO_2N(R_d)R_c$、$N(R_d)SO_2R_c$、$Si(R_d)(R_c)R_e$或$(CH_2)_zNR_dR_c$（其中z為1、2或3）；其中R_e、R_d及R_e各自獨立地選自氫、(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或R_c可與R_d連接，使得其與其所連接之氮原子共同形成4-7員雜環，其視情況經一或多個選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基或羥基；或

Q視情況經下式之基團取代：

$$-L_1-L_{Q1}-Z_1$$

其中：

L_1不存在或為(1-3C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代；

L_{Q1}不存在或選自或為O、S、SO、SO_2、$N(R_f)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$C(O)N(R_f)$、$N(R_f)C(O)$、$N(R_g)C(O)N(R_f)$、$N(R_f)C(O)O$、$OC(O)N(R_f)$、$S(O)_2N(R_f)$或$N(R_f)SO_2$，其中R_f及R_g各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；及

Z_1為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Z_1視情況經一或多個選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯

基、巰基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、NR_hR_i、OR_h、$C(O)R_h$、$C(O)OR_h$、$OC(O)R_h$、$C(O)N(R_i)R_h$、$N(R_i)C(O)R_h$、$S(O)_{ya}R_h$(其中y^a為0、1或2)、$SO_2N(R_i)R_h$、$N(R_i)SO_2R_h$或$(CH_2)_{za}NR_iR_h$(其中z^a為1、2或3)；其中R_h及R_i各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

R_{1a}及R_{1b}係各自選自H、(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基或巰基；

W選自O、S或NR^1，其中R^1選自H或(1-2C)烷基；

鍵**a**、**b**、**c**及**d**獨立地選自單鍵或雙鍵；

X_1及X_2在鍵**a**為雙鍵時各自獨立地選自N或CR_j，或在鍵**a**為單鍵時各自獨立地選自NR_k或CR_iR_k；

其中

R_j選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、$C(O)R_{j1}$、$C(O)OR_{j1}$、$OC(O)R_{j1}$、$C(O)N(R_{j2})R_{j1}$、$N(R_{j2})C(O)R_{j1}$、$S(O)_yR_{j1}$(其中y為0、1或2)、$SO_2N(R_{j2})R_{j1}$、$N(R_{j2})SO_2R_{j1}$或$(CH_2)_zNR_{j1}R_{j2}$(其中z為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基；

R_k及R_j獨立地選自氫或(1-4C)烷基；及

R_{j1}及R_{j2}各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

X_3在鍵**b**為雙鍵時選自N或CR_l，或在鍵**b**為單鍵時選自NR_m或CR_lR_m；

其中

R_l選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、$C(O)R_{l1}$、$C(O)OR_{l1}$、$OC(O)R_{l1}$、$C(O)N(R_{l2})R_{l1}$、$N(R_{l2})C(O)R_{l1}$、$S(O)_yR_{l1}$（其中y為0、1或2）、$SO_2N(R_{l2})R_{l1}$、$N(R_{l2})SO_2R_{l1}$或$(CH_2)_zNR_{l2}R_{l1}$（其中z為1、2或3）；其中該(1-4C)烷基為視情況經一或多個選自以下之取代基取代：胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基；

R_l及R_m獨立地選自氫或(1-4C)烷基；及

R_{l1}及R_{l2}各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

X_4在鍵**d**為雙鍵時選自N或CR_n，或在鍵結**d**為單鍵時選自NR_o或CR_nR_o；

其中

R_n選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、$C(O)R_{n1}$、$C(O)OR_{n1}$、$OC(O)R_{n1}$、$C(O)N(R_{n2})R_{n1}$、$N(R_{n2})C(O)R_{n1}$、$S(O)_yR_{n1}$（其中y為0、1或2）、$SO_2N(R_{n2})R_{n1}$、$N(R_{n2})SO_2R_{n1}$或$(CH_2)_zNR_{n1}R_{n2}$（其中z為1、2或3）；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基；

R_n及R_o獨立地選自氫或(1-4C)烷基；及

R_{n1}及R_{n2}各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

R_2選自氫、(1-4C)烷基或下式之基團：

$$-L_2-Y_2-Q_2$$

其中：

L_2不存在或為視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代之(1-3C)伸烷基；

Y_2不存在或為C(O)、C(O)O、C(O)N(R_p)，其中R_p選自氫或(1-4C)烷基；及

Q_2為氫、(1-6C)烷基、芳基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q_2視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、NR_qR_r、OR_q，其中R_q及R_r各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

R_3選自下式之基團：

$$-Y_3-Q_3$$

其中：

Y_3為C(O)、C(O)N(R_s)、N(R_s)(O)C、C(O)OR_s、OC(O)CR_s、三唑、噁二唑或四唑，其中R_s選自氫或(1-2C)烷基；及

Q_3為氫、(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q_3視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、NR_tR_u、OR_t，其中R_t及R_u各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；或Q_3視情況經下式之基團取代：

$$-L_4-L_{Q4}-Z_4$$

其中：

L_4不存在或為(1-3C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或

側氧基之取代基取代；

L_{Q4}不存在或選自或為O、S、SO、SO_2、$N(R_v)$、C(O)、C(O)O、OC(O)、$C(O)N(R_v)$、$N(R_v)C(O)$、$N(R_w)C(O)N(R_v)$、$N(R_v)C(O)O$、$OC(O)N(R_v)$、$S(O)_2N(R_v)$或$N(R_v)SO_2$，其中R_v及R_w各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；及

Z_4為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Z_4視情況經一或多個選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、NR_xR_y、OR_x、$C(O)R_x$、$C(O)OR_x$、$OC(O)R_x$、$C(O)N(R_y)R_x$、$N(R_y)C(O)R_x$、$S(O)_yR_x$（其中y為0、1或2）、$SO_2N(R_y)R_x$、$N(R_y)SO_2R_x$或$(CH_2)_zNR_xR_y$（其中z為1、2或3）；其中R_x及R_y各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

其限制條件為X_1、X_2、X_3或X_4中僅一或兩者可為N。

【0281】 其他例示性RET抑制劑包括具有式(X)之化合物，如PCT申請公開案第WO2018017983(A1)號中所描述，其以引用之方式併入本文中：

烷氧基、鹵基、羥基、氰基、C_1-C_6雜烷基及-N(R^d)(R^d)；其中烷基、烷氧基及雜烷基中之每一者視情況且獨立地經R^a取代0-5次；

R^5及R^8中之每一者獨立地選自氫、氘、C_1-C_6烷基及C_1-C_6雜烷基；其中各烷基及雜烷基視情況且獨立地經R^a取代0-5次；各R^6獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、鹵基、氰基、C_1-C_6雜烷基及-N(R^d)(R^d)；其中各烷基、烷氧基及雜烷基視情況且獨立地經R^a取代0-5次；

各R^a及各R^b獨立地選自C_1-C_6烷基、鹵基、羥基、C_1-C_6雜烷基、C_1-C_6烷氧基、環烷基、雜環基或氰基，其中烷基、雜烷基、烷氧基、環烷基及雜環基中之每一者獨立地經R'取代0-5次；

各R'獨立地選自C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、鹵基、羥基、環烷基或氰基；或兩個R'與其所連接之原子共同形成環烷基或雜環基環；各R^c獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、C_1-C_6烷基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基中之每一者獨立地經R^a取代0-5次，或兩個R^c與其所連接之原子共同形成環烷基或雜環基環，其獨立地經R^b取代0-5次；

各R^d獨立地選自氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，其中烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基中之每一者獨立地經R^a取代0-5次，或兩個R^d與其所連接之原子共同形成環烷基或雜環基環，其獨立地經R^b取代0-5次；m為0、1或2；及n為0、1、2或3。

9,006,256號；第8,399,442號；第7,795,273號；第7,863,288號；第7,465,726號；第8,552,002號；第8,067,434號；第8,198,298號；第8,106,069號；第6,861,509號；第9,150,517號；第9,149,464號；第8,299,057；及第7,863,288號；美國公開案第2018/0244667號；第2018/0009818號；第2018/0009817號；第2017/0283404號；第2017/0267661號；第2017/0298074號；第2017/0114032號；第2016/0009709號；第2015/0272958號；第2015/0238477號；第2015/0099721號；第2014/0371219號；第2014/0137274號；第2013/0079343號；第2012/0283261號；第2012/0225057號；第2012/0065233號；第2013/0053370號；第2012/0302567號；第2011/0189167號；第2016/0046636號；第2013/0012703號；第2011/0281841號；第2011/0269739號；第2012/0271048號；第2012/0277424號；第2011/0053934號；第2011/0046370號；第2010/0280012號；第2012/0070410號；第2010/0081675號；第2010/0075916號；第2011/0212053號；第2009/0227556號；第2009/0209496號；第2009/0099167號；第2010/0209488號；第2009/0012045號；第2013/0303518號；第2008/0234267號；第2008/0199426號；第2010/0069395號；第2009/0312321號；第2010/0173954號；第2011/0195072號；第2010/0004239號；第2007/0149523號；第2017/0281632號；第2017/0226100號；第2017/0121312號；第2017/0096425號；第2017/0044106號；第2015/0065468號；第2009/0069360號；第2008/0275054號；第2007/0117800號；第2008/0234284號；第2008/0234276號；第

2009/0048249 號 ； 第 2010/0048540 號 ； 第 2008/0319005 號 ； 第 2009/0215761 號 ； 第 2008/0287427 號 ； 第 2006/0183900 號 ； 第 2005/0222171 號 ； 第 2005/0209195 號 ； 第 2008/0262021 號 ； 第 2008/0312192 號 ； 第 2009/0143399 號 ； 第 2009/0130229 號 ； 第 2007/0265274號；第2004/0185547號；及第2016/0176865號；及國際公開案第WO 2018/136796號；第WO 2018/189553號；第WO 2018/017983號；第WO 2018/035072號；第WO 2018/049127號；第WO 2018/060714號；第WO 2018/102455號；第WO 2018/149382號；第WO 2018/183586號；第WO 2017/079140號；第WO 2017/145050號；第WO 2017/097697號；第WO 2017/049462號；第WO 2017/043550號；第WO 2017/027883號；第WO 2017/013160號；第WO 2017/009644號；第WO 2016/168992號；第WO 2016/137060號；第WO 2016/127074號；第WO 2016/075224號；第WO 2016/038552號；第WO 2015/079251號；第WO 2014/086284號；第WO 2013/042137號；第WO 2013/036232號；第WO 2013/016720號；第WO 2012/053606號；第WO 2012/047017號；第WO 2007/109045號；第WO 2009/042646號；第WO 2009/023978號；第WO 2009/017838號；第WO 2017/178845號；第WO 2017/178844號；第WO 2017/146116號；第WO 2017/026718號；第WO 2016/096709號；第WO 2007/057397號；第WO 2007/057399號；第WO 2007/054357號；第WO 2006/130613號；第WO 2006/089298號；第WO 2005/070431號；第WO 2003/020698號；第WO 2001/062273號；第WO 2001/016169號；第WO 1997/044356號；第WO 2007/087245號；第WO 2005/044835號；第WO 2014/075035號；及第WO 2016/038519號；及J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-

$hetCyc^a$為具有選自N及O之環雜原子之4-6員雜環，其中該雜環視情況經以下取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、二(C1-C3烷基)$NCH_2C(=O)$、(C1-C6烷氧基)C(=O)或(C1-C6烷氧基)$CH_2C(=O)$；

D為$hetCyc^1$、$hetCyc^2$、$hetCyc^3$或$hetCyc^9$；

$hetCyc^1$為具有1-2個選自N及O之環原子之4-6員雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C1-C3烷基、氟C1-C3烷基、二氟C1-C3烷基、三氟C1-C3烷基及OH，或該雜環經C3-C6亞環烷基環取代，或該雜環經側氧基取代；

$hetCyc^2$為具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子之7-8員橋連雜環，其中該雜環視情況經C1-C3烷基取代；

$hetCyc^3$為具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子之7-11員螺雜環，其中該環視情況經C1-C3烷基取代；

$hetCyc^9$為稠合之9-10員雜環，其具有1-3個環氮原子且視情況經側氧基取代；

E為

(a) 氫，

(b) OH，

(c) R^aR^bN-，其中R^a為H或C1-C6烷基且R^b為H、C1-C6烷基或苯基；

(d) C1-C6烷基，其視情況經一至三個氟取代，

(e) 羥基C1-C6烷基-，其視情況經一至三個氟取代，

(f) C1-C6烷氧基，其視情況經一至三個氟取代，

(g) 羥基(C1-C6烷氧基)，其視情況經一至三個氟取代，

(h) (C1-C6烷氧基)羥基C1-C6烷基-，其視情況經一至三個氟取代，

(i) (C1-C6烷基)C(=O)-，其視情況經一至三個氟取代，

(j) (羥基C1-C6烷基)C(=O)-，其視情況經一至三個氟取代，

(k) (C1-C6烷氧基)C(=O)-，

(l) (C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)C(=O)-，

(m) HC(=O)-，

(n) Cyc^1，

(o) $Cyc^1C(=O)$-，

(p) Cyc^1(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：OH、氟、C1-C3烷氧基及R^cR^dN-，其中R^c及R^d獨立地為H或C1-C6烷基，

(q) $hetCyc^4$，

(r) $hetCyc^4C(=O)$-，

(s) $hetCyc^4$(C1-C3烷基)C(=O)-，

(t) ($hetCyc^4$)C(=O)C1-C2烷基-，

(u) $hetCyc^4C(=O)NH$-，

(v) Ar^2，

(w) $Ar^2C(=O)$-，

(x) Ar^2C1-C6烷基-，

(y) (Ar^2)羥基C2-C6烷基-，

(z) Ar^2(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取

代)、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基，或R^e及R^f與其所連接之氮共同形成5-6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之其他環雜原子，

(aa) $hetAr^2C(=O)$-，

(bb) ($hetAr^2$)羥基C2-C6烷基-，

(cc) $hetAr^2$(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：OH、C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基或R^e及R^f與其所連接之氮共同形成5-6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之其他環雜原子，

(dd) $R^1R^2NC(=O)$-，

(ee) R^1R^2N(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經苯基取代，

(ff) $R^1R^2NC(=O)$C1-C2烷基-，

(gg) $R^1R^2NC(=O)NH$-，

(hh) CH_3SO_2(C1-C6烷基)C(=O)-，

(ii) (C1-C6烷基)SO_2-，

(jj) (C3-C6環烷基)CH_2SO_2-，

(kk) $hetCyc^5$-SO_2-，

(ll) $R^4R^5NSO_2$-，

(mm) $R^6C(=O)NH$-，

(nn) $hetCyc^6$，

(oo) $hetAr^2$C1-C6烷基-，

(pp) ($hetCyc^4$)C1-C6烷基-，

(qq) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其視情況經1-3個氟取代，

(rr) (C3-C6環烷氧基)C1-C6烷基-，

(ss) (C3-C6環烷基)C1-C6烷基-，其中該環烷基視情況經1-2個氟取代，

(tt) (R^gR^hN)C1-C6烷基-，其中R^g及R^h獨立地為H或C1-C6烷基，

(uu) Ar^2-O-，

(vv) (C1-C6烷基SO_2)C1-C6烷基-，

(ww) (C1-C6烷氧基)C(=O)NHC1-C6烷基-，

(xx) (C3-C6換烷氧基)C(=O)-，

(yy) (C3-C6環烷基)SO_2-，其中該環烷基視情況經C1-C6烷基取代，

(zz) $Ar^4CH_2OC(=O)$-，

(aaa) (N-(C1-C3烷基)吡啶酮基)C1-C3烷基-，及

(bbb) (Ar^4SO_2)C1-C6烷基-；

Cyc^1為C3-C6環烷基，其中(a)該環烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：OH、鹵素、C1-C6烷氧基、CN、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基及C1-C6烷基，其視情況經1-3個氟取代；或(b)該環烷基經苯基取代，其中該苯基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基及CF；或(c)該環烷基經具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子之5-6員雜芳基環取代，其中該雜芳基環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基及CF_3；

Ar^2為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群治取代基

取代：鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、CN、具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子之5-6員雜環及R^iR^jN-，其中R^i及R^j獨立地為H或C1-C6烷基；

$hetAr^2$為5-6員雜芳基環，其具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、CN、OH及R'R''N-，其中R'及R''獨立地為H或C1-C3烷基；

$hetCyc^4$為(a)4-6員雜環，其具有1-2個獨立地選自N、O及S之環雜原子，其中該S視情況氧化成SO_2；(b)7-8員橋連雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子；(c)6-12員稠合雙環雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況獨立地經1-2個C1-C6烷基取代基取代；或(d)7-10員螺環雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子，其中該等雜環中之每一者視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、OH、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6烷基)C(=O)-、具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子之5-6員雜環及苯基，其中該苯基視情況經一或多個選自鹵素、C1-C6烷基及C1-C6烷氧基之取代基取代；

$hetCyc^5$為具有選自O及N之環雜原子之5-6員雜環；

$hetCyc^6$為具有一或兩個獨立地選自N及O之環雜原子之5員雜環，其中該環經側氧基取代且其中該環視情況進一步經一或多個獨立地選自由

OH及C1-C6烷基組成之群的取代基取代；

R^1為H、C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基；

R^2為H、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、Cyc^3、羥基C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C(=O)、$hetCyc^7$、Ar^3、Ar^3C1-C3烷基-、羥基C1-C6烷氧基或(3-6C環烷基)CH_2O-；

Cyc^3為3-6員碳環，視情況經1-2個獨立地選自由C1-C6烷氧基、OH及鹵素組成之群之基團取代；

$hetCyc^7$為具有選自O及N之環雜原子之5-6員雜環，其中該環視情況經C1-C6烷基取代；

Ar^3為苯基，其視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、氟C1-C3烷基、二氟C1-C3烷基及三氟C1-C3烷基；

R^4及R^5獨立地為H或C1-C6烷基；

R^6為C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、苯基或$hetCyc^8$；

$hetCyc^8$為具有選自O及N之環雜原子之5-6員雜環，其中該雜環視情況經C1-C6烷基取代；及

Ar^4為苯基，其視情況經一或多個鹵素取代。

【0285】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式**III**化合物：

C3烷基、二氟C1-C3烷基、三氟C1-C3烷基及OH，或該雜環經C3-C6亞環烷基環取代，或該雜環經側氧基取代；

E為

(w) $Ar^2C(=O)$-，

(x) Ar^2C1-C6烷基-，

(z) Ar^2(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基，或R^e及R^f與其所連接之氮共同形成5-6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之其他環雜原子，

(cc) hetAr^2(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：OH、C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基或R^e及R^f與其所連接之氮共同形成5-6員氮雜環，其視情況具有選自N及O之其他環雜原子，

(dd) $R^1R^2NC(=O)$-，

(oo) hetAr^2C1-C6烷基-，

Ar^2為苯基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、CN、具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子之5-6員雜環及R^iR^jN-，其中R^i及R^j獨立地為H或C1-C6烷基；

hetAr^2為5-6員雜芳基環，其具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原

子且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、CN、OH及R'R''N-，其中R'及R''獨立地為H或C1-C3烷基；

R^1為H、C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基；及

R^2為H、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C(=O)、羥基C1-C6烷氧基或(3-6C環烷基)CH_2O。

【0286】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)選自由以下組成之群：(S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-

代，

(e) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其視情況經1-3個氟取代，

(f) (R^1R^2N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且其中R^1及R^2獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

(g) $hetAr^1$C1-C3烷基-，其中$hetAr^1$為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5-6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

(h) (C3-C6環烷基)C1-C3烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3烷基-，

(j) $hetCyc^a$-，

(k) C3-C6環烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(l) (C1-C4烷基)C(=O)O-C1-C6烷基-，其中C1-C4烷基及C1-C6烷基部分中之每一者視情況且獨立地經1-3個氟取代，或

(m) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6烷基-，其中R^1及R^2獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

$hetCyc^a$-為4-6員雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中$hetCyc^a$經側氧基取代；

環D為(i)具有兩個環氮原子之飽和4-7員雜環；(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三環雜原子(其為氧)之7-8員飽和橋連雜環；(iii)具有兩個環氮原子之飽和7-11員螺雜環；或(iv)具有兩個環氮原子之飽和9-10員雙

環稠合雜環，其中該等環中之每一者視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基或視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷氧基，(b)C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；

E為

(a) 氫，

(b) C1-C6烷基，其視情況經1-3個氟取代，

(c) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其視情況經1-3個氟取代，

(d) (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟或R^gR^hN-取代基取代，其中R^g及R^h獨立地為H或C1-C6烷基，

(e) (羥基C2-C6烷基)C(=O)-，其視情況經1-3個氟取代，

(f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-，

(g) (C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、OH及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或該環烷基經具有1-3個獨立地選自N及O之環雜原子之5-6員雜芳基環取代，

(h) Ar^1C1-C6烷基-，

(i) Ar^1(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、R^mR^nN-或R^mR^nN-CH_2-取代，其中各R^m及R^n獨立地為H或C1-C6烷基，

(j) $hetAr^2$C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(k) $hetAr^2$(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代，

(l) $hetAr^2C(=O)$-，

(m) $hetCyc^1C(=O)$-，

(n) $hetCyc^1$C1-C6烷基-，

(o) $R^3R^4NC(=O)$-，

(p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$-，

(q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$-，

(r) (C1-C6 alkyl)SO_2-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(s) Ar^1SO_2-，

(t) $hetAr^2SO_2$-，

(u) N-(C1-C6烷基)吡啶酮基，

(v) $Ar^1C(=O)$-；

(w) Ar^1O-C(=O)-，

(x) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基)C(=O)-，

(y) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基)SO_2-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(z) Ar^1(C1-C6烷基)SO_2-，

(aa) $hetCyc^1$-O-C(=O)-，

(bb) $hetCyc^1CH_2C(=O)$-，

(cc) $hetAr^2$，或

(dd) C3-C6環烷基；

Ar^1為苯基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H、C1-C6烷基、

X^1、X^2、X^3及X^4獨立地為CH或N，其中X^1、X^2、X^3及X^4中之零、一或兩者為N；

A為CN；

B為

(b) C1-C6烷基，其視情況經1-3個氟取代，

(c) 羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分視情況經1-3個氟或C3-C6亞環烷基環取代，

(e) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其視情況經1-3個氟取代，

(f) (R^1R^2N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且其中R^1及R^2獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)；

(g) $hetAr^1$C1-C3烷基-，其中$hetAr^1$為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之5-6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；或

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3烷基-，

$hetCyc^a$-為4-6員雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-及氟，或其中$hetCyc^a$經側氧基取代；

環D為(i)飽和4-7員雜環，其具有兩個環氮原子，或(ii)飽和7-9員橋連雜環，其具有兩個環氮原子且視情況具有第三環雜原子(其為氧)，其中該等環中之每一者視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1-3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1-3個

氟取代之C1-C3烷氧基，(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；

E為

(h) Ar^1C1-C6烷基-，

(j) $hetAr^2$C1-C6烷基-，其中烷基部分視情況經1-3個氟取代，或

(l) $hetAr^2$C(=O)-，

Ar^1為苯基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H、C1-C6烷基、(R^pR^qN)C1-C6烷氧基-，其中R^p及R^q獨立地為H或C1-C6烷基，及($hetAr^a$)C1-C6烷基-，其中$hetAr^a$為具有1-2個環氮原子之5-6員雜芳基環，或Ar^1為與具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子之5-6員雜環稠合之苯環；

$hetAr^2$為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之5-6員雜芳基環或具有1-3個環氮原子之9-10員雙環雜芳基環，其中$hetAr^2$視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-(視情況經1-3個氟取代)、R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基、OH、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-及C3-C6環烷基；

【0289】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡

A為H、CN、Cl、甲基、乙基或環丙基；

B為：

(a) 氫，

(b) C1-C6烷基，其視情況經1-3個氟取代，

(c) 羥基C2-C6烷基-，其中烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(d) 二羥基C3-C6烷基-，其中烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(e) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，其視情況經1-3個氟取代，

(f) (R^1R^2N)C1-C6烷基-，其中R^1及R^2獨立地選自H、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、(C1-C6烷基)C(=O)-及(C1-C6烷氧基)C(=O)-；

(g) $hetAr^1$C1-C3烷基-，其中$hetAr^1$為5-6員雜芳基環，其具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

(h) (C3-C6環烷基)C1-C3烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(i) ($hetCyc^a$)C1-C3烷基-，

(j) $hetCyc^a$，

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6烷基-，其中R^1及R^2獨立地選自H及C1-C6烷基；

(l) (R^1R^2N)C(=O)-，其中R^1及R^2獨立地選自H及C1-C6烷基，或

(m) $hetCyc^a$C(=O)C1-C6烷基-；

$hetCyc^a$為4-6員雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視

情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基、鹵素、(C1-C6烷基)C(=O)-、C1-C6烷氧基、側氧基及(C1-C6烷氧基)C(=O)-；

環D為(i)飽和單環4-7員雜環，其具有一個環雜原子(其為氮)，(ii)飽和7-8員橋連雜環，其具有一個環雜原子(其為氮)，或(iii)飽和7-11員螺雜環系統，其具有一個環雜原子(其為氮)；

各R^a獨立地為C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；

R^b為(a)羥基，(b)環丙基，(c) $hetCyc^bCH_2$-，(d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$-，其中R^i及R^j獨立地為H或C1-C6烷基，(e) R^cR^dN-，(f) $R^cR^dNCH_2$-，(g) C1-C6烷氧基-，(h) (C1-C4烷基)-C(=O)NH-，其中該烷基部分視情況經$hetCyc^b$、$hetAr^a$、C1-C6烷氧基-或R'R"N-取代，或該烷基部分視情況經兩個獨立地選自R'R"N-及OH之取代基取代，其中各R'及R"獨立地為氫或C1-C6烷基，(i) (R'R"N)C1-C6烷氧基$(CH_2)_n$-，其中n為0或1且R'及R"獨立地為氫或C1-C6烷基，(j) $hetCyc^b$(C1-C3烷基)OCH_2-，(k) $hetCyc^bC(=O)NH$-或(l) $hetAr^aC(=O)NH$-；

$hetCyc^b$為4-6員雜環、7-8員橋連雜環或7-10員螺雜環，各環具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子，其中$hetCyc^b$視情況經一或多個獨立地選自OH、氟、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、(C1-C6烷氧基)C(=O)-、C1-C6烷氧基及R'R"N-之取代基取代，其中R'及R"獨立地為氫或C1-C6烷基；

$hetAr^a$係具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之5-6員雜芳基環，其中$hetAr^a$視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)及C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)，

R^c為氫或C1-C6烷基；

R^d為氫、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C(=O)-、羥基C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、(羥基C1-C6烷基)C(=O)-、(C1-C6烷基)C(=O)-、(R^kR^lN)C1-C6烷基-，其中R^k及R^l獨立地為H或C1-C6烷基、$R^mR^nNC(=O)$C1-C6烷基-(其中R^m及R^n獨立地為H或C1-C6烷基)、$PhCH_2$-，其中苯基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基- (視情況經1-3個氟取代)、C3-C6環烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷基)SO_2-、R^eR^fN-及(R^eR^fN)C1-C6烷基-，其中各R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基，(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或$hetCyc^c$，其中$hetCyc^c$為4-6員雜環，其具有選自N及O之環雜原子且視情況經C1-C6烷基取代；

n為0、1、2、3、4、5或6；

m為0或1；

E為：

(a) 氫，

(b) 羥基，

(c) C1-C6烷基，其視情況經1-3個氟取代，

(d) Ar^1C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1-3個氟取代，

(e) $hetAr^2$C1-C6烷基-，

(f) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-，

(g) Ar^1O-，

(h) $hetAr^2$-O-，

(i) Ar^1NR^g-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(j) $hetAr^2NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(k) $R^3C(=O)NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-，其中p為0或1且R^g為H或C1-C6烷基，

(n) $R^4R^5NC(=O)$-，

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(q) Ar^1(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基(C1-C6烷基)、C1-C6烷氧基或NH_2取代，

(r) $hetCyc^5C(=O)$-，

(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，或

(t) (C1-C6烷基)SO_2-，

(u) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)NR^g-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(v) $hetAr^4C(=O)NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(w) $hetAr^2$-S(=O)-，

(x) (C3-C6環烷基)CH_2SO_2-，

(y) Ar^1(C1-C6烷基)SO_2-，

(z) $hetAr^2SO_2$-，

環烷基)CH_2O-、$hetCyc^7O$-、Ph-O-或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；其中該等C3-C6環烷基部分中之每一者視情況經C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基、OH或R'R''N-取代，其中R'及R''獨立地為氫或C1-C6烷基；

R^4為H或C1-C6烷基；

R^5為Ar^2、$hetAr^3$、Ar^2CH_2-、$hetCyc^6$-CH_2-、羥基C1-C6烷基-、(C3-C6環烷基)CH_2-或C1-C6烷基，其視情況經1-3個氟取代；

Ar^2為苯基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-(視情況經1-3個氟取代)、C3-C6環烷基，及R^gR^hN-，其中各R^g及R^h獨立地為H或C1-C6烷基，或Ar^2為苯基，其與具有環氮原子之6員雜環稠合且視情況經C1-C6烷基取代；

$hetAr^3$為5-6員雜芳基環，其具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-(視情況經1-3個氟取代)；

$hetAr^4$為吡啶-4(1H)-酮基或吡啶-2(1H)-酮基，其視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷基及鹵素之取代基取代；

$hetCyc^6$為5-7員雜環，其具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子；及

$hetCyc^7$為5-7員雜環，其具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子。

n為0或1；

m為0或1；

E為：

(e) $hetAr^2$C1-C6烷基-，

(h) $hetAr^2$-O-，

(k) $R^3C(=O)NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$-，其中R^g為H或C1-C6烷基，或

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-，其中P為0或1且R^g為H或C1-C6烷基；

Ar^1為苯基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-(視情況經1-3個氟取代)、C3-C6環烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷基)SO_2-、R^eR^fN-及(R^eR^fN)C1-C6烷基-，其中各R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基；

$hetAr^2$為具有1-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之5-6員雜芳基環，或具有1-2個環氮原子之9-10員雙環雜芳基，其中$hetAr^2$視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1-3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基- (視情況經1-3個氟取代)及羥基C1-C6烷氧基-；及

R^3為C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH_2-、(C3-C6環烷基)O-、(C3-C6環烷基)CH_2O-、$hetCyc^7O$-、Ph-O-或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；其中該等C3-C6環烷基部分中之每一者視情況經C1-C6烷基(視情況經1-3個氟取代)、C1-C6烷氧基、OH或R'R''N-取代，其中R'及R''獨立地為氫或C1-C6

烷基。

【0292】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0293】 受體酪胺酸激酶(例如Trk)靶向治療劑之非限制性實例包括阿法替尼(afatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼(dabrafenib)、恩曲替尼(entrectinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼

(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、舒尼替尼(sunitinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、1-((3S,4R)-4-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲、AG 879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、Gö 6976、GNF-5837、GTx-186、GW 441756、LOXO-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、VM-902A、TPX-0005及TSR-011。其他Trk靶向治療劑包括以下文獻中描述之治療劑：美國專利案第8,450,322號、第8,513,263號、第8,933,084號、第8,791,123號、第8,946,226號、第8,450,322號、第8,299,057號及第8,912,194號；美國公開案第2016/0137654號、第2015/0166564號、第2015/0051222號、第2015/0283132號及第2015/0306086號；國際公開案第WO 2010/033941號、第WO 2010/048314號、第WO 2016/077841號、第WO 2011/146336號、第WO 2011/006074號、第WO 2010/033941號、第WO 2012/158413號、第WO 2014078454號、第WO 2014078417號、第WO 2014078408號、第WO 2014078378號、第WO 2014078372號、第WO 2014078331號、第WO 2014078328號、第WO 2014078325號、第WO 2014078323號、第WO 2014078322號、第WO 2015175788號、第WO 2009/013126號、第WO 2013/174876號、第WO 2015/124697號、第WO 2010/058006號、第WO 2015/017533號、第WO 2015/112806號、第WO 2013/183578號及第WO 2013/074518號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

【0294】 Trk抑制劑之其他實例可見於美國專利案第8,637,516號、

國際公開案第WO 2012/034091號、美國專利案第9,102,671號、國際公開案第WO 2012/116217號、美國公開案第2010/0297115號、國際公開案第WO 2009/053442號、美國專利案第8,642,035號、國際公開案第WO 2009092049號、美國專利案第8,691,221號、國際公開案第WO2006131952號中，其皆以全文引用之方式併入本文中。例示性Trk抑制劑包括Cancer Chemother. Pharmacol. 75(1):131-141, 2015中所描述之GNF-4256；及ACS Med. Chem. Lett. 3(2):140-145, 2012中所描述之GNF-5837 (N-[3-[[2,3-二氫-2-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基亞甲基)-1H-吲哚-6-基]胺基]-4-甲基苯基]-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-脲)，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0295】 Trk抑制劑之其他實例包括美國公開案第2010/0152219號、美國專利案第8,114,989號及國際公開案第WO 2006/123113號中所揭示之抑制劑，其皆以全文引用之方式併入本文中。例示性Trk抑制劑包括Cancer 117(6):1321-1391, 2011中所描述之AZ623；Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483, 2015中所描述之AZD6918；Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486, 2012中所描述之AZ64；Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827, 2009中所描述之AZ-23 ((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺)；及AZD7451；其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0296】 Trk抑制劑可包括美國專利案第7,615,383號；第7,384,632號；第6,153,189號；第6,027,927號；第6,025,166號；第5,910,574號；第5,877,016號；及第5,844,092號中描述之抑制劑，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0297】Trk抑制劑之其他實例包括Int. J. Cancer 72:672-679, 1997中描述之CEP-751；Acta Derm. Venereol. 95:542-548, 2015中描述之CT327；國際公開案第WO 2012/034095號中描述之化合物；美國專利案第8,673,347號及國際公開案第WO 2007/022999號中描述之化合物；美國專利案第8,338,417號中描述之化合物；國際公開案第WO 2016/027754號中描述之化合物；美國專利案第9,242,977號中描述之化合物；美國公開案第2016/0000783號中描述之化合物；舒尼替尼(N-(2-二乙胺基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吲哚-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺)，如PLoS One 9:e95628, 2014中所描述；國際公開案第WO 2011/133637號中描述之化合物；美國專利案第8,637,256號中描述之化合物；Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014中描述之化合物；Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319, 2009中描述之化合物；經(R)-2-苯基吡咯啶取代之咪唑并噠嗪，例如GNF-8625，(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯啶-1-基)咪唑并[1,2-b]噠嗪-3-基)-[2,4'-二吡啶]-2'-基)哌啶-4-醇，如ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015中所描述；GTx-186及其他抑制劑，如PLoS One 8(12):e83380, 2013中所描述；K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-六氫-10-羥基-10-(甲氧羰基)-9-甲基-9,12-環氧基-1H-二吲哚并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮唑-1-酮)，如Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213, 2010中所描述；4-胺基吡唑基嘧啶，例如AZ-23 (((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺))，如J. Med. Chem. 51(15):4672-4684, 2008中所描述；PHA-739358 (達魯舍替(danusertib))，如Mol. Cancer Ther. 6:3158, 2007中所描述；Gö 6976 (5,6,7,13-四氫-13-甲基-

5-側氧基-12H-吲哚并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]咔唑-12-丙腈)，如J. Neurochem. 72:919-924, 1999中所描述；GW441756 ((3Z)-3-[(1-甲基吲哚-3-基)亞甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮)，如IJAE 115:117, 2010中所描述；米西西尼(milciclib)(PHA-848125AC)，描述於J. Carcinog. 12:22, 2013中；AG-879 ((2E)-3-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]-2-氰基-2-丙烯硫代醯胺)；艾替替尼(altiratinib)(N-(4-((2-(環丙烷甲醯胺基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；卡博替尼(N-(4-((6,7-二甲氧喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；來他替尼((5S,6S,8R)-6-羥基-6-(羥基甲基)-5-甲基-7,8,14,15--四氫-5H-16-氧-4b,8a,14-三氮-5,8-亞甲基二苯并[b,h]環辛[jkl]環戊二烯并[e]-as-二環戊二烯并苯-13(6H)-酮)；多瓦替尼(dovatinib)單2-羥基丙酸酯水合(4-胺基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮)；斯特替尼(N-(3-氟-4-((2-(5-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；ONO-5390556；瑞戈非尼(水合4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺)；及VSR-902A；所有以上參考文獻皆以全文引用之方式併入本文中。

【0298】 Trk抑制劑充當TrkA、TrkB及/或Trk C抑制劑的能力可使用美國專利案第8,513,263號之實例A及B中所描述之分析法測試，該等文獻以引用之方式併入本文中。

【0299】 在一些實施例中，受體酪胺酸激酶抑制劑為表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR)。舉例而言，EGFR抑制劑可包括奧希替尼(osimertinib)(默來替尼(merelectinib)，泰格莎(Tagrisso))、埃羅替尼

(erlotinib)(得舒(Tarceva))、吉非替尼(gefitinib)(艾瑞莎(Iressa))、西妥昔單抗(艾必妥(Erbitux))、萊西單抗(necitumumab)(泊特納(Portrazza))、來那替尼(樂寧克斯(Nerlynx))、拉帕替尼(泰克泊(Tykerb))、帕尼單抗(維必施(Vectibix))及凡德他尼(卡普瑞沙(Caprelsa))。在一些實施例中，EGFR抑制劑為奧希替尼。

【0300】在一些實施例中，信號轉導路徑抑制劑包括Ras-Raf-MEK-ERK路徑抑制劑(例如畢尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、恩拉菲尼(encorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)及維羅非尼(vemurafenib))、PI3K-Akt-mTOR-S6K路徑抑制劑(例如依維莫司(everolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、哌立福新(perifosine)、坦羅莫司(temsirolimus))，及其他激酶抑制劑，諸如巴瑞替尼(baricitinib)、布加替尼(brigatinib)、卡普尼布(capmatinib)、達魯舍替(danusertib)、依魯替尼(ibrutinib)、米西西尼(milciclib)、槲皮素(quercetin)、瑞戈非尼(regorafenib)、盧佐替尼(ruxolitinib)、司馬沙尼(semaxanib)、AP32788、BLU285、BLU554、INCB39110、INCB40093、INCB50465、INCB52793、INCB54828、MGCD265、NMS-088、NMS-1286937、PF 477736 ((R)-胺基-N-[5,6-二氫-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-側氧基-1H吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮呼-8-基]-環己烷乙醯胺)、PLX3397、PLX7486、PLX8394、PLX9486、PRN1008、PRN1371、RXDX103、RXDX106、RXDX108及TG101209 (N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯磺醯胺)。

【0301】檢查點抑制劑之非限制性實例包括伊派利單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、尼沃單抗(nivolumab)、皮立

珠單抗(pidilizumab)、MPDL3208A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559 (MDX-1105)、AMP-224及派立珠單抗(pembrolizumab)。

【0302】在一些實施例中，細胞毒性化學治療劑係選自三氧化二砷、博萊黴素(bleomycin)、卡巴利他索(cabazitaxel)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、道諾黴素(daunorubicin)、多西他賽(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、依託泊苷(etoposide)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、洛莫司汀(lomustine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素C (mitomycin C)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、替莫唑胺(temozolomide)及長春新鹼(vincristine)。

【0303】血管生成靶向療法之非限制性實例包括阿柏西普(aflibercept)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。

【0304】在一些實施例中，其他療法或治療劑可包括組胺醯基-tRNA合成酶(HRS)多肽或編碼HRS多肽之可表現之核苷酸。

【0305】術語「免疫療法」係指調節免疫系統之藥劑。在一些實施例中，免疫療法可增加免疫系統之調節因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可降低免疫系統之調節因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可募集及/或增強免疫細胞之活性。

【0306】在一些實施例中，免疫療法為細胞免疫療法(例如授受性T細胞療法、樹突狀細胞療法、自然殺手細胞療法)。在一些實施例中，細

胞免疫療法為西普亮塞-T (sipuleucel-T) (APC8015；Provenge™；Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108)。在一些實施例中，細胞免疫療法包括表現嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在一些實施例中，細胞免疫療法為CAR-T細胞療法。在一些實施例中，CAR-T細胞療法為替沙津魯(tisagenlecleucel)(Kymriah™)。

【0307】在一些實施例中，免疫療法為抗體療法(例如單株抗體、結合抗體)。在一些實施例中，抗體療法為貝伐珠單抗(bevacizumab)(Mvasti™、Avastin®)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、利妥昔單抗(rituximab)(MabThera™、Rituxan®)、依決洛單抗(edrecolomab)(Panorex)、達拉單抗(daratumuab)(Darzalex®)、奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo™)、奧伐木單抗(ofatumumab)(Arzerra®)、阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath®)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux®)、奧戈伏單抗(oregovomab)、派立珠單抗(Keytruda®)、迪盧替單抗(dinutiximab)(Unituxin®)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)(Gazyva®)、曲美木單抗(tremelimumab)(CP-675,206)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®)、烏妥昔單抗(ublituximab)(TG-1101)、帕尼單抗(panitumumab)(Vectibix®)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(Empliciti™)、艾維路單抗(avelumab)(Bavencio®)、萊西單抗(necitumumab)(Portrazza™)、瑟吐珠單抗(cirmtuzumab)(UC-961)、異貝莫單抗(ibritumomab)(Zevalin®)、伊薩土西單抗(isatuximab)(SAR650984)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、福萊索單抗(fresolimumab)(GC1008)、利瑞路單抗(lirilumab)(INN)、莫格利珠單抗

(mogamulizumab)(Poteligeo®)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)(AV-299)、德諾單抗(denosumab)(Xgeva®)、加尼圖單抗(ganitumab)、優瑞路單抗(urelumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)或阿瑪西單抗(amatuximab)。

【0308】 在一些實施例中，免疫療法為抗體-藥物結合物。在一些實施例中，抗體-藥物結合物為吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg™)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)(Besponsa®)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris®)、曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(TDM-1；Kadcyla®)、米爾唯土西單抗索拉夫坦辛(mirvetuximab soravtansine)(IMGN853)或阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)。

【0309】 在一些實施例中，免疫療法包括布林莫單抗(blinatumomab)(AMG103；Blincyto®)或米哚妥林(midostaurin)(Rydapt)。

【0310】 在一些實施例中，免疫療法包括毒素。在一些實施例中，免疫療法為地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)(Ontak®)。

【0311】 在一些實施例中，免疫療法為細胞介素療法。在一些實施例中，細胞介素療法為介白素2 (IL-2)療法、干擾素α (IFNα)、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)療法、介白素12 (IL-12)療法、介白素15 (IL-15)療法、介白素7 (IL-7)療法或紅細胞生成素-α (EPO)療法。在一些實施例中，IL-2療法為阿地介白素(aldesleukin)(Proleukin®)。在一些實施例中，IFNα療法為IntronA® (Roferon-A®)。在一些實施例中，G-CSF療法為非格司亭(filgrastim)(Neupogen®)。

【0312】 在一些實施例中，免疫療法為免疫檢查點抑制劑。在一些

實施例中，免疫療法包括一或多種免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑為伊派利單抗(ipilimumab)(Yervoy®)或曲美木單抗(CP-675,206)。在一些實施例中，PD-1抑制劑派立珠單抗(Keytruda®)或尼沃單抗(Opdivo®)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑為阿特珠單抗(atezolizumab)(Tecentriq®)、艾維路單抗(Bavencio®)或德瓦魯單抗(durvalumab)(Imfinzi™)。

【0313】 在一些實施例中，免疫療法為基於mRNA之免疫療法。在一些實施例中，基於mRNA之免疫療法為CV9104 (參見例如Rausch等人(2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52；及Kubler等人(2015) J. Immunother Cancer 3:26)。

【0314】 在一些實施例中，免疫療法為卡介苗(bacillus Calmette-Guerin；BCG)療法。

【0315】 在一些實施例中，免疫療法為溶瘤病毒療法。在一些實施例中，溶瘤病毒療法為塔利赫帕(talimogene alherparepvec)(T-VEC；Imlygic®)。

【0316】 在一些實施例中，免疫療法為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗為人類乳頭狀瘤病毒(HPV)疫苗。在一些實施例中，HPV疫苗為Gardasil®、Gardasil9®或Cervarix®。在一些實施例中，癌症疫苗為B型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些實施例中，HBV疫苗為Engerix-B®、Recombivax HB®或GI-13020 (Tarmogen®)。在一些實施例中，癌症疫苗為Twinrix®或Pediarix®。在一些實施例中，癌症疫苗為BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、

Rindopepimut® 、 CimaVax-EGF 、 拉 普 亮 賽 -T (lapuleucel-T)(APC8024；Neuvenge™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、赫普考朋-L(hepcortespenlisimut-L)(Hepko-V5) 、 DCVAX® 、 SCIB1 、 BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac或韋津普瑪-L(viagenpumatucel-L)(HS-110)。

【0317】 在一些實施例中，免疫療法為肽疫苗。在一些實施例中，肽疫苗為萊尼哌嗎-S (nelipepimut-S)(E75)(NeuVax™) 、 IMA901 或SurVaxM (SVN53-67)。在一些實施例中，癌症疫苗為免疫原性個人新抗原疫苗(參見例如Ott等人(2017) Nature 547: 217-221；Sahin等人(2017) Nature 547: 222-226)。在一些實施例中，癌症疫苗為RGSH4K或NEO-PV-01。在一些實施例中，癌症疫苗為基於DNA之疫苗。在一些實施例中，基於DNA之疫苗為乳腺球蛋白-A DNA疫苗(參見例如Kim等人(2016) OncoImmunology 5(2):e1069940)。

【0318】 在一些實施例中，免疫靶向劑係選自阿地介白素、干擾素α-2b、伊派利單抗、拉立珠單抗(lambrolizumab)、尼沃單抗、潑尼松(prednisone)及西普亮塞-T。

【0319】 放射療法之非限制性實例包括放射性碘療法、外束輻射及鐳223療法。

【0320】 其他激酶抑制劑包括例如以下文獻中所描述之抑制劑：美國專利案第7,514,446號、第7,863,289號、第8,026,247號、第8,501,756號、第8,552,002號、第8,815,901號、第8,912,204號、第9,260,437號、第9,273,051號；美國公開案第US 2015/0018336號；國際公開案第WO 2007/002325號、第WO 2007/002433號、第WO 2008/080001號、第WO

2008/079906號、第WO 2008/079903號、第WO 2008/079909號、第WO 2008/080015號、第WO 2009/007748號、第WO 2009/012283號、第WO 2009/143018號、第WO 2009/143024號、第WO 2009/014637號、第WO 2009/152083號、第WO 2010/111527號、第WO 2012/109075號、第WO 2014/194127號、第WO 2015/112806號、第WO 2007/110344號、第WO 2009/071480號、第WO 2009/118411號、第WO 2010/031816號、第WO 2010/145998號、第WO 2011/092120號、第WO 2012/101032號、第WO 2012/139930號、第WO 2012/143248號、第WO 2012/152763號、第WO 2013/014039號、第WO 2013/102059號、第WO 2013/050448號、第WO 2013/050446號、第WO 2014/019908號、第WO 2014/072220號、第WO 2014/184069號及第WO 2016/075224號，其皆以全文引用之方式併入本文中。

【0321】 激酶抑制劑之其他實例包括例如以下文獻中所描述之抑制劑：WO 2016/081450；WO 2016/022569；WO 2016/011141；WO 2016/011144；WO 2016/011147；WO 2015/191667；WO 2012/101029；WO 2012/113774；WO 2015/191666；WO 2015/161277；WO 2015/161274；WO 2015/108992；WO 2015/061572；WO 2015/058129；WO 2015/057873；WO 2015/017528；WO/2015/017533；WO 2014/160521；及WO 2014/011900，其各自以全文引用之方式併入本文中。

【0322】 激酶抑制劑之其他實例包括魯明斯匹(luminespib)(AUY-922、NVP-AUY922)(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)異噁唑-3-甲醯胺)及達馬莫德(doramapimod)(BIRB-796)(1-[5-

第三丁基-2-(4-甲基苯基)吡唑-3-基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)萘-1-基]脲)。

【0323】 因此，本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)其他治療劑，及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其用於同時、分開或依序使用以治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療癌症中共同有效。

【0324】 在一些實施例中，其他治療劑包括作為癌症之標準護理之上文列舉之療法或治療劑中之任一者，其中該癌症具有RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【0325】 此等其他治療劑可作為相同或各別劑型之一部分，與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物之一或多個劑量一起，經由相同或不同投藥途徑，及/或按相同或不同投藥時程，根據熟習此項技術者已知的標準醫藥實踐投與。

【0326】 本文亦提供(i)醫藥組合，其係用於治療有需要之患者中之癌症，該醫藥組合包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，(b)至少一種其他治療劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的例示性其他治療劑中之任一者)，及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其用於同時、分開或依序使用以治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療癌症中共同有效；(ii)醫藥組合物，其包含此類組合；(iii)此類組合之用途，其係用於製備用以治療癌症之藥劑；及(iv)市售封裝或產品，其以組合製劑形式包

含此類組合以用於同時、分開或依序使用；及治療有需要之患者中之癌症之方法。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症具有一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0327】 如本文中所使用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或組合超過一種活性成分所產生的醫藥療法且包括活性成分之固定及非固定組合。術語「固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)皆同時以單一組合物或劑量形式投與患者。術語「非固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)係以單獨的組合物或劑量形式調配，使得其可在不同介入時間限制下同時、並行或依序投與有需要之患者，其中此類投藥在患者體內提供有效量之兩種或更多種化合物。此等組合亦適用於混合療法，例如投與三種或更多種活性成分。

【0328】 因此，本文亦提供一種治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)其他治療劑，及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其用於同時、分開或依序使用以治療癌症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療癌症中共同有效。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係以分開的劑量形式同時投與。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係以聯合治療有效量，以任何順序依序以分開的劑量(例如每天或間歇劑量)形式投與。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係以組合劑量形式同時投與。在一些實施例中，癌症為RET相

關癌症。舉例而言，RET相關癌症具有一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，其他治療劑為克卓替尼。在一些實施例中，其他治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，在投與醫藥組合物之前，已向患者投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0329】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者中之由RET介導之疾病或病症的方法，該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。在一些實施例中，由RET介導之疾病或病症為RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。舉例而言，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調包括一或多種RET抑制劑抗性突變。由RET介導之疾病或病症可包括與RET之表現或活性(包括過表現及/或異常活性水準)直接或間接相關的任何疾病、病症或病狀。在一些實施例中，疾病為癌症(例如RET相關癌症)。在一些實施例中，癌症為本文中所描述之癌症或RET相關癌症中之任一者。在一些實施例中，其他治療劑為克卓替尼。在一些實施例中，其他治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，在投與醫藥組合物之前，已向患者投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0330】 儘管腫瘤形成之遺傳基礎可因不同癌症類型而異，但轉移所需的細胞及分子機制對於所有實體腫瘤類型而言似乎類似。在轉移性級聯期間，癌細胞失去生長抑制反應，經歷黏著性之變化且產生可使細胞外基質組分降解的酶。此引起腫瘤細胞脫離原始腫瘤，經由新形成的脈管滲入循環中，腫瘤細胞遷移且外滲於有利的遠端位點，在此處其可形成群

落。已鑑別出多種基因為轉移之促進劑或抑制劑。舉例而言，膠質細胞衍生之神經營養因子(GDNF)及其RET受體酪胺酸激酶之過表現已與癌症增殖及轉移相關。參見例如Zeng, Q.等人 J. Int. Med. Res. (2008) 36(4): 656-64。

【0331】 因此，本文亦提供用於抑制、預防、有助於預防或減少有需要之患者中之癌症轉移之症狀的方法，該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物。此類方法可以用於治療一或多種本文中所描述之癌症。參見例如美國公開案第2013/0029925號；國際公開案第WO 2014/083567號；及美國專利案第8,568,998號。亦參見例如Hezam K等人, Rev Neurosci 2018年1月26日;29:93-98；Gao L等人, Pancreas 2015年1月;44:134-143；Ding K等人, J Biol Chem 2014年6月6日; 289:16057-71；及Amit M等人, Oncogene 2017年6月8日; 36:3232-3239。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與其他療法或另一種治療劑(包括化學治療劑，諸如激酶抑制劑)組合使用。舉例而言，第一或第二RET激酶抑制劑。在一些實施例中，其他治療劑為克卓替尼。在一些實施例中，其他治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，在投與醫藥組合物之前，已向患者投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0332】 術語「轉移」為此項技術中已知的術語且意謂在個體或患者之遠離原發性腫瘤之位點形成其他腫瘤(例如實體腫瘤)，其中該其他腫瘤包括與原發性腫瘤相同或相似的癌細胞。

【0333】 亦提供使患有RET相關癌症之患者出現轉移或其他轉移之風險降低的方法，其包括：選擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者，及向選擇、鑑別或診斷為患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供降低患有RET相關癌症之患者中出現轉移或其他轉移之風險之方法，其包括向患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。可將患有RET相關癌症之患者中出現轉移或其他轉移之風險的降低與患者在治療之前出現轉移或其他轉移之風險進行比較，或與尚未接受治療或已接受不同治療之患有相似或相同RET相關癌症之患者或患者群體進行比較。在一些實施例中，RET相關癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，其他治療劑為克卓替尼。在一些實施例中，其他治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，在投與醫藥組合物之前，已向患者投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0334】 片語「出現轉移之風險」意謂患有原發性腫瘤之個體或患者在設定的時間段期間，在個體或患者中之遠離原發腫瘤之位點出現其他腫瘤(例如實體腫瘤)的風險，其中該其他腫瘤包括與原發性腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使患有癌症之個體或患者出現轉移之風險降低的方法。

【0335】 片語「出現其他轉移之風險」意謂患有原發性腫瘤及在遠離原發性腫瘤之位點患有一或多個其他腫瘤(其中該一或多個其他腫瘤包括與原發性腫瘤相同或相似的癌細胞)之個體或患者將出現一或多個遠離原發性腫瘤之其他腫瘤的風險，其中該等其他腫瘤包括與原發性腫瘤相同

或相似的癌細胞。本文描述使出現其他轉移之風險降低的方法。

【0336】 在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變使得腫瘤對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性更強。下文描述當RET抑制劑抗性突變引起腫瘤對用第一RET抑制劑進行之治療抗性更強時適用的方法。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體之方法，其包括：鑑別具有癌症細胞之個體，該癌症細胞具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及向經鑑別之個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。亦提供治療鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，其包括向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0337】 舉例而言，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼(alectinib)、卡博替尼(cabozantinib)、樂伐替尼

(lenvatinib)、尼達尼布(nintedanib)、普納替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡德他尼(vandetanib)、RXDX-105（格拉芬尼(agerafenib)）、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0338】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105（格拉芬尼）、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及

(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0339】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)在來自個體之樣本中偵測一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105(格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0340】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融

合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0341】 作為另一實例，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、

瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105（格拉芬尼）、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105（格拉芬尼）、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方

法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑

選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105（格拉芬尼）、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0342】 作為另一實例，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物結合之形式向個體投與第二治療劑，其中該第二治療劑選自由以下組成之群：克卓替尼及奧希替尼；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等

方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物結合之形式向個體投與第二治療劑，其中該第二治療劑選自由以下組成之群：克卓替尼及奧希替尼；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在上述一些實施例中，RET相關癌症為肺癌。

【0343】 在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變使得腫瘤對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性更強。下文描述當RET抑制劑抗性突變引起腫瘤對用第一RET抑制劑進行之治療抗性更強時適用的方法。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體之方法，其包括：鑑別具有癌症細胞之個體，該癌症細胞具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及向經鑑別之個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。亦提供治療鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，其包括向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或

V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0344】舉例而言，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌

細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0345】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0346】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-

(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0347】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-

吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0348】 作為另一實例，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含

有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效

量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-

a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；2,2,2-三氟乙酸4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-

(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0349】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)

吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0350】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-

3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0351】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-

((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0352】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個

體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中第一RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗

癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0353】 作為另一實例，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-

基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-

a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-

嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在

(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡嗪-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0354】在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌

劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0355】 在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一

些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0356】 在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)

吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0357】 在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-

4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0358】 作為另一實例，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由

以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之

後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣

本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽

或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氰基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基噠嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基

-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)吡嗪-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0359】 在本文中提供之一些實施例中，循環腫瘤DNA可用於監測患者對特定療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑或式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)之反應。舉例而言，在開始用如本文中所描述之療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑或式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)進行之治療之前，可自個體獲得生物樣本且測定生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。此樣本可視為基線樣本。接著，可向個體投與一或多個劑量之如本文中所描述之療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑或式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)且可監測循環腫瘤DNA之含量(例如在第一劑量、第二劑量、第三劑量之後等或在一週、兩週、三週、四週之後等)。若循環腫瘤DNA之含量低於基線樣本(例如1%至約99%降低、1%至約95%降低、1%至約90%降低、1%至約85%降低、1%至約80%降低、1%至約75%降低、1%降低至約70%降低、1%降低至約65%降低、1%降低至約60%降低、1%降低至約55%降低、1%降低至約50%降低、1%降低至約45%降低、1%降低至約40%降低、1%降低至約35%降低、1%降低至約30%降低、1%降低至約25%降低、1%降低至約20%降低、1%降低至約15%降低、1%降低至約10%降低、1%至約5%降低、約5%至約99%降低、約10%至約99%降低、

約15%至約99%降低、約20%至約99%降低、約25%至約99%降低、約30%至約99%降低、約35%至約99%降低、約40%至約99%降低、約45%至約99%降低、約50%至約99%降低、約55%至約99%降低、約60%至約99%降低、約65%至約99%降低、約70%至約99%降低、約75%至約95%降低、約80%至約99%降低、約90%降低至約99%降低、約95%至約99%降低、約5%至約10%降低、約5%至約25%降低、約10%至約30%降低、約20%至約40%降低、約25%至約50%降低、約35%至約55%降低、約40%至約60%降低、約50%降低至約75%降低、約60%降低至約80%降低或約65%至約85%降低等)，則此指示對療法起反應。在一些實施例中，循環腫瘤DNA之含量降低，使得其低於儀器之偵測極限。在一些實施例中，將自患者獲得之生物樣本(n)中之循環腫瘤DNA之含量與前一次取用的樣本(n-1)進行比較。若第n個樣本中之循環腫瘤DNA之含量低於第n-1個樣本(例如1%至約99%降低、1%至約95%降低、1%至約90%降低、1%至約85%降低、1%至約80%降低、1%至約75%降低、1%降低至約70%降低、1%降低至約65%降低、1%降低至約60%降低、1%降低至約55%降低、1%降低至約50%降低、1%降低至約45%降低、1%降低至約40%降低、1%降低至約35%降低、1%降低至約30%降低、1%降低至約25%降低、1%降低至約20%降低、1%降低至約15%降低、1%降低至約10%降低、1%至約5%降低、約5%至約99%降低、約10%至約99%降低、約15%至約99%降低、約20%至約99%降低、約25%至約99%降低、約30%至約99%降低、約35%至約99%降低、約40%至約99%降低、約45%至約99%降低、約50%至約99%降低、約55%至約99%降低、約60%至約99%降低、約65%至約99%降低、約70%至約99%降低、約75%至約95%降低、

約80%至約99%降低、約90%降低至約99%降低、約95%至約99%降低、約5%至約10%降低、約5%至約25%降低、約10%至約30%降低、約20%至約40%降低、約25%至約50%降低、約35%至約55%降低、約40%至約60%降低、約50%降低至約75%降低、約60%降低至約80%降低，或約65%至約85%降低等)，則此指示對療法起反應。在一些實施例中，循環腫瘤DNA之含量降低，使得其低於儀器之偵測極限。在對療法起反應之情況下，可向個體投與一或多個劑量之療法且可繼續監測循環腫瘤DNA。

【0360】若樣本中之循環腫瘤DNA之含量高於基線(例如1%至約99%增加、1%至約95%增加、1%至約90%增加、1%至約85%增加、1%至約80%增加、1%至約75%增加、1%增加至約70%增加、1%增加至約65%增加、1%增加至約60%增加、1%增加至約55%增加、1%增加至約50%增加、1%增加至約45%增加、1%增加至約40%增加、1%增加至約35%增加、1%增加至約30%增加、1%增加至約25%增加、1%增加至約20%增加、1%增加至約15%增加、1%增加至約10%增加、1%至約5%增加、約5%至約99%增加、約10%至約99%增加、約15%至約99%增加、約20%至約99%增加、約25%至約99%增加、約30%至約99%增加、約35%至約99%增加、約40%至約99%增加、約45%至約99%增加、約50%至約99%增加、約55%至約99%增加、約60%至約99%增加、約65%至約99%增加、約70%至約99%增加、約75%至約95%增加、約80%至約99%增加、約90%增加至約99%增加、約95%至約99%增加、約5%至約10%增加、約5%至約25%增加、約10%至約30%增加、約20%至約40%增加、約25%至約50%增加、約35%至約55%增加、約40%至約60%增加、約50%

增加至約75%增加、約60%增加至約80%增加或約65%至約85%增加等)，此可指示對療法之抗性。若第n個樣本中之循環腫瘤DNA之含量高於第n-1個樣本(例如1%至約99%增加、1%至約95%增加、1%至約90%增加、1%至約85%增加、1%至約80%增加、1%至約75%增加、1%增加至約70%增加、1%增加至約65%增加、1%增加至約60%增加、1%增加至約55%增加、1%增加至約50%增加、1%增加至約45%增加、1%增加至約40%增加、1%增加至約35%增加、1%增加至約30%增加、1%增加至約25%增加、1%增加至約20%增加、1%增加至約15%增加、1%增加至約10%增加、1%至約5%增加、約5%至約99%增加、約10%至約99%增加、約15%至約99%增加、約20%至約99%增加、約25%至約99%增加、約30%至約99%增加、約35%至約99%增加、約40%至約99%增加、約45%至約99%增加、約50%至約99%增加、約55%至約99%增加、約60%至約99%增加、約65%至約99%增加、約70%至約99%增加、約75%至約95%增加、約80%至約99%增加、約90%增加至約99%增加、約95%至約99%增加、約5%至約10%增加、約5%至約25%增加、約10%至約30%增加、約20%至約40%增加、約25%至約50%增加、約35%至約55%增加、約40%至約60%增加、約50%增加至約75%增加、約60%增加至約80%增加或約65%至約85%增加等)，則此可指示對療法之抗性。當懷疑對療法之抗性時，個體可經歷成像、活檢、手術或其他診斷測試中之一或多者。在一些實施例中，當懷疑對療法之抗性時，可向個體投與(以單一療法或與前述療法組合之形式)能夠治療RET抑制劑抗性之化合物(例如本文所提供之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。參見例如Cancer Discov; 7(12); 1368-70 (2017); and Cancer Discov; 7(12); 1394-403

(2017)。

【0361】 在本文中提供之一些實施例中，蛋白質生物標記可用於監測患者對特定療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑或式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)之反應。舉例而言，在開始用如本文中所描述之療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑或式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)進行之治療之前，可自個體獲得生物樣本且測定生物樣本中之蛋白質生物標記之含量。此樣本可視為基線樣本。接著，可向個體投與一或多個劑量之如本文中所描述之療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑或式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)且可監測蛋白質生物標記之含量(例如在第一劑量、第二劑量、第三劑量之後等或在一週、兩週、三週、四週之後等)。若蛋白質生物標記之含量低於基線樣本(例如1%至約99%降低、1%至約95%降低、1%至約90%降低、1%至約85%降低、1%至約80%降低、1%至約75%降低、1%降低至約70%降低、1%降低至約65%降低、1%降低至約60%降低、1%降低至約55%降低、1%降低至約50%降低、1%降低至約45%降低、1%降低至約40%降低、1%降低至約35%降低、1%降低至約30%降低、1%降低至約25%降低、1%降低至約20%降低、1%降低至約15%降低、1%降低至約10%降低、1%至約5%降低、約5%至約99%降低、約10%至約99%降低、約15%至約99%降低、約20%至約99%降低、約25%至約99%降低、約30%至約99%降低、約35%至約99%降低、約40%至約99%降低、約45%至約99%降低、約50%至約99%降低、約55%至約99%降低、約60%至約99%降低、約65%至約99%降低、約70%至約99%降低、約75%至約95%降低、約80%至約99%降低、約90%降低至約99%降

低、約95%至約99%降低、約5%至約10%降低、約5%至約25%降低、約10%至約30%降低、約20%至約40%降低、約25%至約50%降低、約35%至約55%降低、約40%至約60%降低、約50%降低至約75%降低、約60%降低至約80%降低或約65%至約85%降低等)，則此指示對療法起反應。在一些實施例中，蛋白質生物標記物之含量降低，使得其低於儀器之偵測極限。在一些實施例中，將自患者獲得之生物樣本(n)中之蛋白質生物標記之含量與前一次取用的樣本(n-1)進行比較。若第n個樣本中之蛋白質生物標記之含量低於第n-1個樣本(例如1%至約99%降低、1%至約95%降低、1%至約90%降低、1%至約85%降低、1%至約80%降低、1%至約75%降低、1%降低至約70%降低、1%降低至約65%降低、1%降低至約60%降低、1%降低至約55%降低、1%降低至約50%降低、1%降低至約45%降低、1%降低至約40%降低、1%降低至約35%降低、1%降低至約30%降低、1%降低至約25%降低、1%降低至約20%降低、1%降低至約15%降低、1%降低至約10%降低、1%至約5%降低、約5%至約99%降低、約10%至約99%降低、約15%至約99%降低、約20%至約99%降低、約25%至約99%降低、約30%至約99%降低、約35%至約99%降低、約40%至約99%降低、約45%至約99%降低、約50%至約99%降低、約55%至約99%降低、約60%至約99%降低、約65%至約99%降低、約70%至約99%降低、約75%至約95%降低、約80%至約99%降低、約90%降低至約99%降低、約95%至約99%降低、約5%至約10%降低、約5%至約25%降低、約10%至約30%降低、約20%至約40%降低、約25%至約50%降低、約35%至約55%降低、約40%至約60%降低、約50%降低至約75%降低、約60%降低至約80%降低，或約65%至約85%降低等)，則此指示對療法起反應。

在一些實施例中，蛋白質生物標記物之含量降低，使得其低於儀器之偵測極限。在對療法起反應之情況下，可向個體投與一或多個劑量之療法且可繼續監測蛋白質生物標記。

【0362】 若樣本中之蛋白質生物標記物之含量高於基線(例如1%至約99%增加、1%至約95%增加、1%至約90%增加、1%至約85%增加、1%至約80%增加、1%至約75%增加、1%增加至約70%增加、1%增加至約65%增加、1%增加至約60%增加、1%增加至約55%增加、1%增加至約50%增加、1%增加至約45%增加、1%增加至約40%增加、1%增加至約35%增加、1%增加至約30%增加、1%增加至約25%增加、1%增加至約20%增加、1%增加至約15%增加、1%增加至約10%增加、1%至約5%增加、約5%至約99%增加、約10%至約99%增加、約15%至約99%增加、約20%至約99%增加、約25%至約99%增加、約30%至約99%增加、約35%至約99%增加、約40%至約99%增加、約45%至約99%增加、約50%至約99%增加、約55%至約99%增加、約60%至約99%增加、約65%至約99%增加、約70%至約99%增加、約75%至約95%增加、約80%至約99%增加、約90%增加至約99%增加、約95%至約99%增加、約5%至約10%增加、約5%至約25%增加、約10%至約30%增加、約20%至約40%增加、約25%至約50%增加、約35%至約55%增加、約40%至約60%增加、約50%增加至約75%增加、約60%增加至約80%增加，或約65%至約85%增加等)，則此可指示對療法之抗性。若第n個樣本中之蛋白質生物標記物之含量高於第n-1個樣本(例如1%至約99%增加、1%至約95%增加、1%至約90%增加、1%至約85%增加、1%至約80%增加、1%至約75%增加、1%增加至約70%增加、1%增加至約65%增加、1%增加至約60%增加、1%增

加至約55%增加、1%增加至約50%增加、1%增加至約45%增加、1%增加至約40%增加、1%增加至約35%增加、1%增加至約30%增加、1%增加至約25%增加、1%增加至約20%增加、1%增加至約15%增加、1%增加至約10%增加、1%至約5%增加、約5%至約99%增加、約10%至約99%增加、約15%至約99%增加、約20%至約99%增加、約25%至約99%增加、約30%至約99%增加、約35%至約99%增加、約40%至約99%增加、約45%至約99%增加、約50%至約99%增加、約55%至約99%增加、約60%至約99%增加、約65%至約99%增加、約70%至約99%增加、約75%至約95%增加、約80%至約99%增加、約90%增加至約99%增加、約95%至約99%增加、約5%至約10%增加、約5%至約25%增加、約10%至約30%增加、約20%至約40%增加、約25%至約50%增加、約35%至約55%增加、約40%至約60%增加、約50%增加至約75%增加、約60%增加至約80%增加，或約65%至約85%增加等)，則此可指示對療法之抗性。當懷疑對療法之抗性時，個體可經歷成像、活檢、手術或其他診斷測試中之一或多者。在一些實施例中，當懷疑對療法之抗性時，可向個體投與(以單一療法或與前述療法組合之形式)能夠治療RET抑制劑抗性之化合物(例如本文所提供之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。

【0363】 在一些實施例中，監測一或多種蛋白質生物標記。待監測之特定蛋白質生物標記可視癌症類型而定且可由一般熟習此項技術者容易地鑑別。蛋白質生物標記之非限制性實例包括：CA 125、癌胚抗原(CEA)、降鈣素、甲狀腺球蛋白、促腎上腺皮質激素(ACTH)、皮質醇、CA 19-9、促乳素、肝細胞生長因子、骨橋蛋白、髓過氧化酶、金屬蛋白酶組織抑制因子1、血管生成素-1 (Ang-1)、細胞角蛋白19 (CK-19)、金

屬蛋白酶組織抑制因子-1 (TIMP-1)、殼質酶3 (如殼質酶-1 (YKL-40))、半乳糖凝集素-3 (GAL-3)、CYFRA 21-1 (細胞角蛋白)、EPCAM (上皮細胞黏附分子)、ProGRP (促胃泌素釋放肽)及CEACAM (癌胚抗原)。參見例如Cohen JD, Li L, Wang Y等人, Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science; 2018年1月18日線上公開. pii: eaar3247. DOI: 10.1126/science.aar3247；Fawaz M Makki等人 Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 42(1): 16；及Tatiana N. Zamay等人 Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. Cancers (Basel). 2017 Nov; 9(11): 155。在一些實施例中，生物標記包括CEA、降鈣素、甲狀腺球蛋白、ACTH及皮質醇中之一或多者。在一些實施例中，癌症為髓質甲狀腺癌且蛋白質生物標記包括CEA及降鈣素。在一些實施例中，癌症為非髓質甲狀腺癌且蛋白質生物標記包括甲狀腺球蛋白。在一些實施例中，生物標記為ACTH及皮質醇(例如當患者患有與其癌症相關之庫欣氏病(Cushing's disease)時)。

【0364】 本文亦提供用於治療個體中之RET相關癌症之方法，其包括(a)向鑑別或診斷為患有RET相關癌症(例如本文中所描述之RET相關癌症之類型中之任一者)之個體(例如使用本文中所描述或此項技術中已知的例示性方法中之任一者鑑別或診斷為患有RET相關癌症)投與一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之第一RET激酶抑制劑；(b)在步驟(a)之後，測定自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血漿之生物樣本)中之循環腫瘤DNA之含量；(c)以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式，向鑑別為具有與循

環腫瘤DNA之參考含量(例如本文中所描述之循環腫瘤DNA之參考含量中之任一者)相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量的個體投與治療有效量之第二RET抑制劑或式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為步驟(a)之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。此等方法之一些實施例進一步包括測定在步驟(a)之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體中之循環腫瘤DNA之平均含量，該個體群體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理；或個體中之循環腫瘤DNA之含量，該個體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理)。在此等方法之一些實例中，第一RET抑制劑選自以下之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼(apatinib)、斯特替尼(sitravatinib)、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼(dovitinib)、舒尼替尼、弗雷替尼(foretinib)、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【0365】 本文亦提供用於治療個體中之RET相關癌症之方法，其包括向以下個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症(例如本文中所描述之RET相關癌症之類型中之任一者)(例如使用本文中所描述或此項技術中已知的例示性方法中之任一者鑑別或診斷為患有RET相關癌症)，(ii)先前已投與一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之第二RET激酶抑制劑，及(iii)在一或多個劑量之

第二RET激酶抑制劑之先前投藥之後，鑑別為具有與循環腫瘤DNA之參考含量(例如本文中所描述或此項技術中已知的循環腫瘤DNA之參考含量中之任一者)相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為在投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之前自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血漿或血清之生物樣本)中之循環腫瘤DNA之含量。此等方法之一些實施例進一步包括測定在投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體中之循環腫瘤DNA之平均含量，該個體群體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理；或個體中之循環腫瘤DNA之含量，該個體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理)。在此等方法之一些實施例中，第二RET激酶抑制劑可選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【0366】 本文亦提供用於治療個體中之RET相關癌症之方法，其包括：(a)以單一療法形式向鑑別或診斷為患有RET相關癌症(例如本文中所描述之RET相關癌症之類型中之任一者)之個體(例如使用本文中所描述或此項技術中已知的方法中之任一者鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體)投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)在步驟(a)之後，測定自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血

漿之生物樣本)中之循環腫瘤DNA之含量；(c)向鑑別為具有與循環腫瘤DNA之參考含量(例如本文中所描述或此項技術中已知的循環腫瘤DNA之例示性參考含量中之任一者)相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量的個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑或治療(例如本文中所描述或此項技術中已知的RET相關癌症之其他治療劑或治療中之任一者)。在此等方法之一些實施例中，其他治療劑為第二RET激酶抑制劑(例如選自以下之群之RET激酶抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。在此等方法中之任一者之一些實例中，其他治療劑或治療包含以下中之一或多者：放射療法、化學治療劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的例示性化學治療劑中之任一者)、檢查點抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的例示性檢查點抑制劑中之任一者)、手術(例如至少部分切除腫瘤)及一或多種其他激酶抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的例示性激酶抑制劑中之任一者)。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為在步驟(a)之前自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血漿之生物樣本)中之循環腫瘤DNA之含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體中之循環腫瘤DNA之平均含量，該個體群體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理；或個體中之循環腫瘤DNA之含量，該個體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理)。

【0367】 本文亦提供用於治療個體中之RET相關癌症之方法，其包括：向以下個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑或治療：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症(例如本文中所描述之RET相關癌症之類型中之任一者)(例如使用本文中所描述或此項技術中已知的方法鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體)，(ii)先前已以單一療法形式投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(iii)在以單一療法形式投與一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之後，鑑別為具有與循環腫瘤DNA之參考含量(例如本文中所描述之循環腫瘤DNA之例示性參考含量中之任一者)相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為在以單一療法形式投與一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。此等方法之一些實施例進一步包括測定在以單一療法形式投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體中之循環腫瘤DNA之平均含量，該個體群體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理；或個體中之循環腫瘤DNA之含量，該個體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理)。在此方

法之一些實施例中，其他治療劑為第二RET激酶抑制劑(例如選自以下之群之第二RET激酶抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。在此等方法之一些實施例中，其他治療劑或治療包括以下中之一或多者：放射療法、化學治療劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的例示性化學治療劑中之任一者)、檢查點抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的例示性檢查點抑制劑中之任一者)、手術(例如至少部分切除腫瘤)及一或多種其他激酶抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的激酶抑制劑中之任一者)。

【0368】 本文亦提供選擇用於個體之治療之方法，其包括：對於以下個體，選擇治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症(例如本文中所描述之RET相關癌症中之任一者)(例如使用本文中所描述或此項技術中已知的方法中之任一者鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體)，(ii)先前已投與一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之第二RET激酶抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RET激酶抑制劑中之任一者)，及(iii)在投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之後，鑑別為具有與循環腫瘤DNA之參考含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。在此等方法中之任一者之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為在投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之前自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血漿之生物樣本)中之循環腫瘤DNA之含量。此等方法之一些實施例進一步包括測定在投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤

DNA之含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體中之循環腫瘤DNA之平均含量，該個體群體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理；或個體中之循環腫瘤DNA之含量，該個體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理)。在任何此等方法之一些實施例中，第二RET激酶抑制劑選自以下之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【0369】 本文亦提供選擇用於個體之治療之方法，其包括對於以下個體，選擇治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑或治療：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症(例如本文中所描述或此項技術中已知的RET相關癌症中之任一者)(例如使用本文中所描述或此項技術中已知的方法中之任一者鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體)，(ii)先前已以單一療法形式投與一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(iii)在投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之後，鑑別為具有與循環腫瘤DNA之參考含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為在以單一療法形式投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血漿之生物樣本)中之循環腫瘤

DNA之含量。一些實施例進一步包括測定在以單一療法形式投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前自個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA之含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體中之循環腫瘤DNA之平均含量，該個體群體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理；或個體中之循環腫瘤DNA之含量，該個體患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，但接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性處理)。在此等方法中之任一者之一些實施例中，其他治療劑為第二RET激酶抑制劑(例如選自以下之群之第二RET激酶抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。在本文中所描述之方法中之任一者之一些實施例中，其他治療劑或治療包括以下中之一或多者：放射療法、化學治療劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的化學治療劑之實例中之任一者)、檢查點抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的檢查點抑制劑中之任一者)、手術(例如至少部分切除腫瘤)及一或多種其他激酶抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的其他激酶抑制劑中之任一者)。

【0370】 本文亦提供用於測定個體中之治療之功效之方法，其包括：(a)測定在第一時間點自鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體獲得之生物樣本(例如包括血液、血清或血漿之生物樣本)中之第一循環腫瘤DNA含量；(b)在第一時間點之後且在第二時間點之前向個體投與治療，其包括一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

(c)測定在第二時間點自個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血漿之生物樣本)中之第二循環腫瘤DNA含量；及(d)鑑別該治療在測定為具有與第一循環腫瘤DNA含量相比降低之第二循環腫瘤DNA含量之個體中有效；或鑑別該治療在測定為具有與第一循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之第二循環腫瘤DNA含量之個體中無效。在此等方法之一些實施例中，第一時間點與第二時間點相隔約1週至約1年(例如約1週至約10個月、約1週至約8個月、約1週至約6個月、約1週至約4個月、約1週至約3個月、約1週至約2個月、約1週至約1個月，或約1週至約2週)。

【0371】 本文亦提供一種測定個體是否對治療發展出抗性之方法，其包括：(a)測定在第一時間點自鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體獲得之生物樣本(例如包含血液、血清或血漿之生物樣本)中之第一循環腫瘤DNA含量；(b)在第一時間點之後且在第二時間點之前向個體投與治療，其包括一或多個(例如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個或十個或更多個)劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(c) 測定在第二時間點自個體獲得之生物樣本中之第二循環腫瘤DNA含量；及(d)測定具有與第一循環腫瘤DNA含量相比降低之第二循環腫瘤DNA含量之個體未對該治療發展出抗性；或測定具有與第一循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之第二循環腫瘤DNA含量之個體對該治療發展出抗性。在此等方法之一些實施例中，第一時間點與第二時間點相隔約1週至約1年(例如約1週至約10個月、約1週至約8個月、約1週至約6個月、約1週至約4個月、約1週至約3個月、約1週至約2個月、約1週至約1個月，或約1週至約2週)。

【0372】 用於偵測循環腫瘤DNA之例示性方法描述於Moati等人，

Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2018年4月4日；Oussalah等人，EBioMedicine 2018年3月28日；Moon等人，Adv. Drug Deliv. Rev. 2018年4月4日；Solassaol等人，Clin. Chem. Lab. Med. 2018年4月7日；Arriola等人，Clin. Transl. Oncol. 2018年4月5日；Song等人，J. Circ. Biomark. 2018年3月25日；Aslibekyan等人，JAMA Cardiol. 2018年4月4日；Isbell等人，J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018年3月13日；Boeckx等人，Clin. Colorectal Cancer 2018年2月22日；Anunobi等人，J. Surg. Res. 2018年3月28日；Tan等人，Medicine 97(13):e0197, 2018；Reithdorf等人，Transl. Androl. Urol. 6(6):1090-1110, 2017；Volckmar等人，Genes Chromosomes Cancer 57(3):123-139, 2018；及Lu等人，Chronic Dis. Transl. Med. 2(4):223-230, 2016。用於偵測循環腫瘤DNA之其他方法為此項技術中已知。

【0373】在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0374】在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之第一多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自由以下組成之群：凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0375】在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自由以下組成之群：凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個

體再投與額外劑量之步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0376】 在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自由以下組成之群：凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0377】 作為另一實例，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些

實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合

蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0378】 又，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上

可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，其選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、

BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，其選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105(格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。

【0379】 又，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣本中之癌細胞中

之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣本中之癌細胞中之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣本中之癌細胞中之至少一種表3或4之RET抑制劑抗性突變；及(d)以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式

向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，其選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，本文中提供用於治療需要此類治療之個體中之RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之融合蛋白質KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之選自實例1-10、實例11-20、實例21-28、實例29-35之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣本中之癌細胞中之RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)以單一療法或與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或放射)結合之形式向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，其選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、LOXO-292、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。

【0380】本發明亦提供一種用於治療有需要之患者中之肺癌之方法，該方法包含向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、克卓替尼、奧希替尼或其任何組合。

【0381】在一些實施例中，肺癌為RET相關癌症。舉例而言，該方法可包括：(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變(例如MET失調，諸如MET基因擴增)；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物結合之形式向個體投與第二治療劑，其中該第二治療劑為克卓替尼；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些此類實施例中，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在其他實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變(例如MET失調，諸如MET基因擴增)；及(d)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物結合之形式向個體投與第二治療劑，其中該第二治療劑為克卓替尼；或(e)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之式I化合物或其

醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0382】 在一些實施例中，肺癌為EGFR相關癌症。舉例而言，該方法可包括：(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之EGFR抑制劑(例如奧希替尼)。在一些實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量(例如RET基因融合物)之至少一種失調；及(d)若個體具有含有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量(例如RET基因融合物)之至少一種失調之癌細胞，則以單一療法或與EGFR抑制劑(例如奧希替尼)結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量(例如RET基因融合物)之至少一種失調之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之EGFR抑制劑(例如奧希替尼)。在一些此類實施例中，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之EGFR基因、EGFR激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之奧希替尼。在其他實施例中，該等方法進一步包含(在(b)之後)(c)測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入；及(d)若個體具有含有一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入之癌細胞，則以單一療法或與奧希替尼結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(e)若個體具有不含一或多種表1之融合蛋白質及/或一或多種表2之RET激酶蛋白質點突變/插入之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(b)之奧希替尼。

【0383】 如本文中所使用，術語「EGFR相關癌症」係指與EGFR基因、EGFR激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關或具有EGFR基因、EGFR激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的癌症。

【0384】 亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體；及選擇治療，其包括投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與第一RET抑制劑組合投與。亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包括：對於鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體，選擇包括投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療。亦提供選擇患有癌症之個體進行治療之方法，該治療不包括呈單一療法形式之第一RET抑制劑，該方法包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體；及選擇經鑑別之個體進行治療，該治療包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。亦提供選擇患有癌症之個體進行治療之方法，該治療不包括呈單一療法形式之第一RET抑制劑，該方法包括：選擇鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體進行治療，該治療包括投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取

代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0385】 亦提供測定患有癌症(例如RET相關癌症)之個體對用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療具有陽性反應的可能性之方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體具有降低之對用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療具有陽性反應之可能性(亦即增加之具有陰性反應之可能性)。亦提供測定患有癌症(例如RET相關癌症)之個體對用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療具有陽性反應的可能性之方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定不具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體與具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體相比具有增加之對用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療具有陽性反應之可能性。亦提供預測用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療在患有癌症之個體中之功效之方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療不大可能在具有自個體獲得之樣本中的癌細胞之個體中有效，該癌細胞具有一或多種RET抑制劑抗性突變。亦提供預測用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療在患有癌症之個體中之功效之方法，其包括：測定用呈單一療法形式之第一RET抑制劑進行之治療不大可能在具有自個體獲得之樣本中的癌細胞之個體中有效，該癌細胞具有一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制

劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0386】 亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)向個體投與一或多個劑量之第一RET抑制劑持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(d)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當向個體再投與額外劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑時，亦可向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑或式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中所投與之第一RET抑制劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0387】 亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)向個體投與一或多個劑量之第一RET抑制劑持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑；或(d)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當向個體再投與額外劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑時，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，其他抗癌劑為免疫療法。

【0388】 亦提供治療患有癌症(例如RET相關癌症)之個體之方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(c)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細

胞，則向個體再投與額外劑量之先前已投與之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當向個體其他劑量之先前已投與個體之第一RET抑制劑時，亦可向個體投與另一種抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在步驟(b)之一些實施例中，另一種抗癌劑可為在步驟(a)中投與之第一RET抑制劑。

【0389】 亦提供治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向個體投與第二RET抑制劑；或(c)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之先前已投與之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當向個體再投與額外劑量之先前已投與之第一RET抑制劑時，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3

及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，其他抗癌劑為免疫療法。在(b)之一些實施例中，另一種抗癌劑可為在步驟(a)中投與之第一RET抑制劑。

【0390】 在一些實施例中，個體中可存在如本文中所描述之RET相關癌症及另一種基因、另一種蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【0391】 舉例而言，個體中可存在呈現RET融合物之RET相關癌症及以下中之一或多者：MET基因、MET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；PIK3CA基因、PIK3CA蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；KRAS基因、KRAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；EGFR基因、EGFR蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如EGFR基因之擴增)；FGFR2基因、FGFR2蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如FGFR2基因或FGFR2蛋白質之融合物)；CDK4基因、CDK4蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如CDK4基因之擴增)；mTOR基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；CDKN2A基因、CDKN2A蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如CDKN2A基因或CDKN2A蛋白質之缺失)；CDKN2B基因、CDKN2B蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失

調(例如CDKN2B基因或CDKN2B蛋白質之缺失)；NF1基因、NF1蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；MYC基因、MYC蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如MYC基因之擴增)；MDM2基因、MDM2蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如MDM2基因之擴增)；GNAS基因、GNAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；BRCA2基因、BRCA2蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；EHMT2基因、EHMT2蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；SOS1基因、SOS1蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【0392】 在一些實施例中，個體中可存在呈現RET基因及/或RET蛋白質之突變之RET相關癌症及以下中之一或多者：PIK3CA基因、PIK3CA蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；KRAS基因、KRAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；EGFR基因、EGFR蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調；FGFR1基因、FGFR1蛋白質其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如FGFR1基因之擴增)；FGFR2基因、FGFR2蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如FGFR2基因之擴增)；FGFR3基因、FGFR3蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調(例如FGFR3基因或FGFR3蛋白質之融合物)；ERBB2 (亦稱為HER2)基因、ERBB2蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量(例如ERBB2基因之擴增)之失調；及KIT基因、KIT蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【0393】 在一些實施例中，患者中可存在呈現RET基因之擴增之RET相關癌症及一或多種其他激酶擴增。舉例而言，FGFR1基因之擴增；

FGFR2基因之擴增；FGFR3基因之擴增；FGFR4基因之擴增；CDK4基因之擴增；及CDK6基因之擴增。

【0394】 在一些實施例中，其中個體中可存在如本文中所描述之RET相關癌症及另一種激酶之失調，本文中所描述之方法可進一步包含投與其他靶向及/或治療該另一種激酶之失調之治療劑。舉例而言，本文中提供一種為需要此類治療之個體治療RET相關癌症之方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調；及(b)向個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，該方法進一步包含(c)偵測來自個體之樣本中之另一種激酶之失調；及(d)向個體投與靶向及/或治療該另一種激酶之失調之治療劑。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之投藥係同時、依序或連續進行。在一些實施例中，偵測步驟(a)與(c)可同時或以任何順序依序進行。

【0395】 靶向及/或治療另一種激酶之失調的其他治療劑可包括另一種激酶之任何已知的抑制劑。此類藥劑之實例如下：

【0396】 例示性PARP抑制劑包括：3-胺基苯甲醯胺(INO-1001)、5-胺基異喹啉、ABT472、ABT767、AG140361、AG14032、ANG2864、ANG3186、AZD2281、AZD2461、BGP-15、BSI101、BSI401、CEP6800、CEP8983、CK102、CEP9722 (CEP8983之前藥)、CPH101 聯合 CPH102、DR2313、E7016 (GPI-21016)、E7449、GP16150、IMP4297、IMP04149、INO1002、INO1003、JPI283、JPI289、KU0687、KU58948、尼拉帕尼 (niraparib)(MK-4827)、NT125、奧拉帕尼(olaparib)(AZD2281)、ONO-1924H、ONO2231、帕

米帕里(pamiparib)(BGB-290)、PJ-34、如卡帕瑞(rucaparib)(AG014699)、SC10914、SOMCL9112、他拉帕瑞(talazoparib)(BMN-673)及維利帕尼(veliparib)(ABT-888)。

【0397】例示性CDK 4/6抑制劑包括：帕泊昔布(palbociclib)(PD0332991)、阿貝力布(abemaciclib)(LY2835219)、利伯西利(ribociclib)(LEE011)、曲拉西利(trilaciclib)(G1T28)、沃魯昔布(voruciclib)及G1T38。

【0398】例示性ERBB2 (HER2/neu)抑制劑包括：阿法替尼(afatinib)、阿法替尼、達可替尼(dacomitinib)(PF-00299804)、DS8201-a、俄隆替尼(erlontinib)、吉非替尼(gefitinib)、KU004、拉帕替尼(lapatinib)、二甲苯磺酸拉帕替尼、MM-111、木利替尼(mubritinib)(TAK-165)、來那替尼(neratinib)、比咯替尼(pyrotinib)(HTI-1001)、圖卡替尼(tucatinib)(ONT-380、ARRY-380)、7C3、西妥昔單抗(cetuximab)、HER2-BsAb、赫辛單抗(hersintuzumab)、馬妥昔單抗(margetuximab)、MI130004、NeuVax、佩圖單抗(paitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、SYD985、曲妥珠單抗(trastuzumab)及曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)。

【0399】經擴增之ERBB2 (HER2/neu)之例示性抑制劑包括達可替尼(PF-00299804)、拉帕替尼、來那替尼、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗及曲妥珠單抗恩他新。

【0400】例示性EGFR抑制劑包括：AC0010、阿法替尼(afatinib)、AP26113、ASP8273、阿瓦替尼(avatinib)、阿維替尼(avitinib)、AZD3759、BMS-690514、布加替尼(brigatinib)、卡奈替尼

(canertinib)、Cap-701、CHMFL-EGFR-202、CUDC-101、達可替尼(dacomitinib)、EAI045、EGF816、俄隆替尼(erlontinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、GNS-1481、GNS-1486、Gö6976、HS-10296、埃克替尼(icotinib)、KU004、拉帕替尼(lapatinib)、納紮替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)、奧莫替尼(olmutinib)(HM61713、BI 1482694)、奧希替尼(osimertinib)、奧希替尼(AZD9291)、培利替尼(pelitinib)、PF-06747775、PKC412、比咯替尼(pyrotinib)(HTI-1001)、羅西替尼(rocilentinib)、凡德他尼(vandetanib)、瓦尼替尼(varlitinib)、XL647、7C3、西妥昔單抗(cetuximab)、德帕土西珠單抗馬佛多坦(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、馬妥珠單抗(matuzumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)及紮魯姆單抗(zalutumumab)。

【0401】例示性野生型EGFR抑制劑包括：阿法替尼、BMS-690514、卡奈替尼、CUDC-101、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、拉帕替尼、來那替尼、培利替尼、凡德他尼、瓦尼替尼、XL647、西妥昔單抗、馬妥珠單抗、尼妥珠單抗、帕尼單抗及紮魯姆單抗。

【0402】突變型EGFR之例示性抑制劑包括：AC0010、阿法替尼、AP26113、ASP8273、阿瓦替尼、阿維替尼、AZD3759、BMS-690514、布加替尼、卡奈替尼、Cap-701、CHMFL-EGFR-202、CUDC-101、達可替尼、EAI045、EGF816、GNS-1481、GNS-1486、Gö6976、HS-10296、埃克替尼、納紮替尼、來那替尼、奧莫替尼(HM61713、BI 1482694)、奧希替尼(AZD9291)、PF-06747775、PKC412、羅西替尼、凡德他尼、瓦尼替尼及西妥昔單抗。

【0403】經擴增之EGFR之例示性抑制劑為德帕土西珠單抗馬佛多坦(ABT-414)。

【0404】FGFR之例示性抑制劑包括：ASP5878、AZD4547、BGJ398、BLU9931、伯瓦替尼(brivatinib)、西地尼布(cediranib)、DEBIO 1347、德贊替尼(derazantinib)(ARQ-087)、多韋替尼(CHIR258)、E7090、ENMD-2076、厄達替尼(erdafitinib)(JNJ-42756293)、FGF 401、FIIN-1、FRIN-1、INCB054828、L16H50、樂伐替尼、魯西坦布(lucitanib)、LY2874455、尼達尼布、NP603、奧蘭替尼(orantinib)(SU6668)、帕唑帕尼(pazopanib)、PBI05204、PD173074、普納替尼、PRN1371、瑞戈非尼、羅伽替尼(rogaratinib)(BAY-1163877)、S49076、SOMCL-085、SU5402、舒尼替尼、TAS-120、FP-1039、GAL-F2、GAL-FR21、GAL-FR22、GAL-FR23、GP369、hLD1.vb、LD1、MFGR1877S、MM-161、PRO-001及R3Mab。

【0405】FGFR融合物之例示性抑制劑包括：BGJ398、DEBIO 1347、德贊替尼(ARQ-087)、E7090、厄達替尼(JNJ-42756293)、魯西坦布及TAS-120。

【0406】FGFR1、FGFR2及FGFR3之例示性抑制劑包括：AZD4547、BGJ398、DEBIO 1347、E7090、INCB054828、S49076、SOMCL-085及TAS-120。

【0407】FGF4之例示性抑制劑包括：BLU-554、BLU9931、NVP-FGF401及hLD1.vb。

【0408】經擴增之FGFR1之例示性抑制劑包括：AZD4547、BGJ398、DEBIO 1347、德贊替尼(ARQ-087)、厄達替尼(JNJ-

42756293)、INCB054828及魯西坦布。

【0409】經擴增之FGFR2之例示性抑制劑包括：AZD4547、DEBIO 1347、德贊替尼(ARQ-087)、魯西坦布、瑞戈非尼及TAS-120。

【0410】經擴增之FGFR3之例示性抑制劑為AZD4547。

【0411】例示性MEK抑制劑包括：AZD8330 (ARRY-424704)、AZD6244 (ARRY-142866)、BI-847325、畢尼替尼(binimetinib)、BIX02188、BIX02189、CH4987655、CH5126766、CI-1040、考貝替尼(cobemetinib)(GDC-0973)、EBI-1051、G-573、G8935、GDC-0623、楊梅黃酮(Myricetin)、川皮苷(nobiletin)、PD0325901、PD184161、PD318088、PD98059、PD334581、皮馬瑟替(pimasertib)(AS-703026)、瑞法美替尼(refametinib)(RDEA119、BAY 869766)、賽侖替尼(selumentinib)(AZD6244)、SL-327、TAK-733、曲美替尼(trametinib)及U0126。

【0412】例示性KRAS抑制劑包括：0375-0604 (一種基於喹唑啉之共價開關II囊袋(SIIP)化合物)、ARS-1620、AZD4785及LP1。

【0413】例示性PI3K抑制劑包括：3-甲基腺嘌呤、A66、艾培昔布(alpelisib)(BYL719)、AMG319、阿托昔布(apitolisib)(GDC-0980、RG7422)、AS-252424、AS-604850、AS-605240、AZD6842、AZD8186、AZD8835、BGT226 (NVP-BGT226)、布帕昔布(buparlisib)(BKM120)、CAY10505、CH5132799、考班昔布(copanlisib)(BAY 80-6946)、CUDC-907、CZC24832、達妥昔布(dactolisib)(BEZ235、NVP-BEZ235)、DS7423、杜維昔布(duvelisib)(IPI-145、INK1197)、GDC-0032、GDC-0084、GDC-0326、

吉達昔布(gedatolisib)(PF-05212384、PKI-5587)、GNE-317、GS-9820、GSK1059615、GSK2292767、GSK2636771、HS-173、IC-87114、艾德昔布(Idelalisib)(CAL-101、GS-1101)、IPI-145、IPI-3063、IPI-549、LY294002、LY3023414、奈米昔布(nemiralisib)(GSK2269557)、奧米昔布(omipalisib)(GSK2126458、GSK458)、PF-04691502、PF-4989216、PI-103、PI-3065、皮克昔布(pictilisib)(GDC-0941)、PIK-293、PIK-294、PIK-75、PIK-90、PIK-93、PIK-III、皮拉昔布(pilaralisib)(XL147)、PKI-587、PP-110、PQR309、PQR309、PW-12、PX-866、槲皮素(quercetin)、S14161、SAR245409 (XL765)、SAR260301、SAR405、賽拉昔布(serabelisib)(INK-1117、MLN-1117、TAK-1117)、SF-1126、SF-2523、SN32976、泰尼西布(taselisib)(GDC-0032)、TB101110、TG100-115、TG100-713、TGR-1202、TGX-221、溫布昔布(umbralisib)(TGR-1202)、沃塔昔布(voxtalisib)(XL765、SAR245409)、VPS34-IN1、VS-5584 (SB2343)、WJD008、渥曼青黴素(wortmannin)及ZSTK474。

【0414】例示性KIT抑制劑包括：AMG 706、阿姆替尼(amuvatinib)(MP-470)、APcK110、阿西替尼(axitinib)(AG-013736)、AZD2932、達沙替尼(dasatinib)((BMS-354825)、多韋替尼(TKI-258、CHIR-258)、EXEL-0862、伊馬替尼(imatinib)、KI-328、馬賽替尼(masitinib)(AB1010)、米哚妥林(midostaurin)、MLN518、莫替沙尼(motesanib)、N3-(6-胺基吡啶-3-基)-N1-(2-環戊基乙基)-4-甲基間苯二甲醯胺、尼羅替尼(nilotinib)、OSI-930、帕唑帕尼(GW786034)、派西尼布(pexidartinib)(PLX3397)、PKC412、PLX647、PP1、喹雜替尼

(quizartinib)(AC220)、瑞戈非尼(BAY 73-4506)、司馬西尼(semaxinib)(SU 5416)、斯特替尼(MGCD516)、索拉非尼、STI571、SU11248、SU9529、舒尼替尼、特拉替尼(telatinib)、替沃紮尼(tivozanib)(AV-951)、泰福斯汀AG 1296 (tyrphostin AG 1296)、VX-322及WBZ_4。

【0415】例示性MDM2抑制劑包括：(-)-小白菊內酯(parthenolide)、ALRN6924、AM-8553、AMG232、CGM-097、DS-3032b、GEM240、HDM201、HLI98、伊達努素(idasanutlin)(RG-7338)、JapA、MI-219、MI-219、MI-319、MI-77301(SAR405838)、MK4828、MK-8242、MX69、NSC 207895 (XI-006)、努特林-3 (Nutlin-3)、努特林-3a、努特林-3b、NVP-CFC218、NVP-CGM097、PXn727/822、RG7112、RO2468、RO5353、RO5503781、賽德美坦(serdemetan)(JNJ-26854165)、SP-141及YH239-EE。

【0416】經擴增之MDM2之例示性抑制劑包括：AM-8553、AMG232、DS-3032b、MI-77301 (SAR405838)、NSC 207895 (XI-006)、努特林-3a、NVP-CFC218、NVP-CGM097，及RG7112。

【0417】MET之例示性抑制劑包括：(−)-橄欖油刺激醛(Oleocanthal)、ABBV-399、AMG-208、AMG-337、AMG-458、BAY-853474、BMS-754807、BMS-777607、BMS-794833、卡博替尼(cabozantinib)(XL184、BMS-907351)、卡普尼布(capmatinib)(INCB28060)、克卓替尼(crizotinib)(PF-02341066)、DE605、弗雷替尼(foretinib)(GSK1363089、XL880)、格萊替尼(glesatinib)(MGCD265)、格瓦替尼(golvatinib)(E7050)、INCB028060、

JNJ-38877605、KRC-408、默萊替尼(merestinib)(LY2801653)、MK-2461、MK8033、NPS-1034、NVP-BVU972、PF-04217903、PHA-665752、S49076、薩沃替尼(savolitinib)(AZD6094、HMPL-504)、SGX-523、SU11274、TAS-115、特潑替尼(tepotinib)(EMD 1214063、MSC2156119J)、沃利替尼(volitinib)、CE-355621及奧那組單抗(Onartuzumab)。

【0418】mTOR之例示性抑制劑包括：炭疽毒素(anthracimycin)、阿托昔布(apitolisib)(GDC-0980、RG7422)、AZD-8055、BGT226(NVP-BGT226)、CC-223、CZ415、達妥昔布(dactolisib)(BEZ235、NVP-BEZ235)、DS7423、依維莫司(everolimus)(RAD001)、GDC-0084、GDC-0349、吉達昔布(gedatolisib)(PF-05212384、PKI-5587)、GSK1059615、INK128、KU-0063794、LY3023414、MLN0128、奧米昔布(omipalisib)(GSK2126458、GSK458)、OSI-027、OSU-53、Palomid 529 (P529)、PF-04691502、PI-103、PKI-587、PP242、PQR309、力達莫司(ridafarolimus)(AP-23573)、賽泮替布(sapanisertib)(INK 128、MLN0128)、SAR245409 (XL765)、SF-1126、SF2523、西羅莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin))、SN32976、TAK228、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779、NSC 683864)、托林1(Torin 1)、托林2、托克尼布(torkinib)(PP242)、烏米莫司(umirolimus)、維塞替布(vistusertib)(AZD2014)、沃塔昔布(voxtalisib)(XL765、SAR245409)、VS-5584、VS-5584 (SB2343)、WAY-600、WYE-125132(WYE-132)、WYE-354、WYE-687、XL388及佐他莫司(zotarolimus)(ABT-578)。

【0419】 MYC之例示性抑制劑包括：10058-F4、10074-G5及KSI-3716。

【0420】 例示性EHMT2抑制劑包括：2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(1-異丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺；2-(4-異丙基-1,4-苯二氮酌-1-基)-N-(1-異丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺；A-366；BIX-01294 (BIX)；BIX-01338；BRD4770；DCG066；EZM8266；N-(1-異丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺；UNC0224；UNC0321；UNC0631；UNC0638 (2-環己基-6-甲氧基-N-[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]-7-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]-4-喹唑啉胺)；UNC0642 (2-(4,4-二氟-1-哌啶基)-6-甲氧基-N-[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]-7-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]-4-喹唑啉胺)；及UNC0646。EHMT2抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0421】 例示性SOS1抑制劑包括PCT公開案第WO 2018/115380號中揭示之抑制劑，其以引用之方式併入本文中。SOS1抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0422】 片語「激酶基因、激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型激酶蛋白質)之蛋白質之表現的激酶基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型激酶蛋白質)之激酶蛋白質之表現的激酶基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型RET蛋白質)之激酶蛋白質之表現的激酶基因突變、引起細胞中之激酶蛋白質含量增加的基因複製，或引起

細胞中之激酶蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在RET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型激酶蛋白質)之激酶蛋白質的mRNA之替代剪接形式，或因異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調而引起的哺乳動物細胞中之野生型激酶激酶之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，激酶基因、激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為激酶基因中之突變，該激酶基因編碼具有組成性活性或相比於由不包括該突變之激酶基因編碼之蛋白質具有增加之活性之激酶蛋白質。舉例而言，激酶基因、激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之激酶蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為主要蛋白質)之第二部分。在一些實例中，激酶基因、激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種激酶基因與不同基因之基因易位之結果。在一些此類實施例中激酶選自由以下組成之群：ALK、BRAF、CDK4、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、HER2、KIT、MEK、MET、mTOR、PIK3CA、RAF及ROS1。

【0423】片語「非激酶基因、非激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指一種基因突變(例如引起包括非激酶蛋白質及融合搭配物之結構域之融合蛋白質之表現之染色體易位、引起包括至少一個胺基酸之缺失(相比於野生型蛋白質)之非激酶蛋白質之表現之非激酶基因之突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型非激酶蛋白質)之非激酶蛋白質之表現之非激酶基因之突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型非激酶蛋白質)之非激酶蛋白質之表現之基因之突變、引起細胞

中非激酶蛋白質之含量改變之基因複製或引起細胞中非激酶蛋白質之含量改變之調節序列(例如啟動子及/或強化子)之突變)、引起在非激酶蛋白質中具有至少一個胺基酸之缺失(相比於野生型非激酶蛋白質)之非激酶蛋白質之mRNA之替代剪接版本或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調(例如相比於對照性非癌細胞)引起之哺乳動物細胞中之野生型非激酶蛋白質之表現改變(例如含量改變)。在一些實施例中，細胞中非激酶蛋白質之含量改變可為細胞中非激酶蛋白質之含量增加。舉例而言，非激酶癌基因之失調可引起細胞中致癌性非激酶蛋白質之含量增加。在一些實施例中，細胞中非激酶蛋白質之含量改變可為細胞中非激酶蛋白質之含量降低。舉例而言，腫瘤抑制因子之失調可引起細胞中腫瘤抑制因子蛋白質之含量降低。作為另一實例，非激酶基因、非激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為非激酶基因中之突變，該非激酶基因編碼具有組成性活性或相比於由不包括該突變之非激酶基因編碼之非激酶蛋白質具有增加之活性之非激酶蛋白質。作為另一實例，非激酶基因、非激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為非激酶基因中之突變，該非激酶基因編碼具有組成性活性或相比於由不包括該突變之非激酶基因編碼之非激酶蛋白質具有增加之活性之非激酶蛋白質。舉例而言，非激酶基因、非激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有非激酶蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為主要蛋白質)之第二部分。在一些實例中，非激酶基因、非激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種非激酶基因與不同基因之基因易位之結果。在一些此類實施例中，非激酶可選自由以下組成之群：芳

香酶、BRCA2、CDK2NB、CDKN2A、EHMT2、GNAS、MDM2、Myc、NF1、RAS (例如KRAS)及SOS1。

【0424】用多重激酶抑制劑(MKI)或目標特異性抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)治療癌症患者可引起RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量之失調，及/或對RET抑制劑之抗性。參見例如Bhinge等人, Oncotarget 8:27155-27165, 2017；Chang等人, Yonsei Med. J. 58:9-18, 2017；及Lopez-Delisle等人, doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, Oncogene 2018。

【0425】用RET抑制劑與多重激酶抑制劑或目標特異性抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)之組合治療癌症患者與用呈單一療法形式之RET抑制劑或呈單一療法形式之多重激酶抑制劑或目標特異性抑制劑治療相同患者或類似患者相比可具有增加之治療功效。參見例如Tang等人, doi: 10.1038/modpathol.2017.109, Mod. Pathol. 2017；Andreucci等人, Oncotarget 7:80543-80553, 2017；Nelson-Taylor等人, Mol. Cancer Ther. 16:1623-1633, 2017；及Kato等人, Clin. Cancer Res. 23:1988-1997, 2017。

【0426】本文中提供用於治療患有癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)且先前已投與多重激酶抑制劑(MKI)或目標特異性抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)(例如以單一療法形式)之患者之方法，其包括：向患者投與(i)治療有效劑量之呈單一

療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或(ii)治療有效劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及治療有效劑量之先前已投與之MKI或先前已投與之目標特異性抑制劑。

【0427】 本文中提供用於治療先前已投與MKI或目標特異性抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)(例如以單一療法形式)之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效劑量之呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或(ii)治療有效劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及治療有效劑量之先前已投與之MKI或先前已投與之目標特異性抑制劑。

【0428】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：在第一時間段內向患者投與治療有效量之MKI或目標特異性抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)(例如呈單一療法形式)；在該時間段之後，鑑別患者具有含有RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效劑量之呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或(ii)治療有效劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及治療有效劑量之先前已投與之MKI或先前已投與之目標特異性抑制劑。

【0429】 本文中提供用於治療具有BRAF基因、BRAF激酶或其表現

或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之BRAF抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的BRAF抑制劑中之任一者)。

【0430】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有BRAF基因、BRAF激酶或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之BRAF抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的BRAF抑制劑中之任一者)。

【0431】 本文中提供用於治療具有EGFR基因、EGFR蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之EGFR抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的EGFR抑制劑中之任一者)。

【0432】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有EGFR基因、EGFR蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之EGFR抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的EGFR抑制劑中之任一者)。

【0433】 本文中提供用於治療具有MEK基因、蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方

法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之MEK抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的MEK抑制劑中之任一者)。

【0434】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之本文中所描述之中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有MEK基因、MEK蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之MEK抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的MEK抑制劑中之任一者)。

【0435】 本文中提供用於治療具有ALK基因、ALK蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之ALK抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的ALK抑制劑中之任一者)。

【0436】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有ALK基因、ALK蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之ALK抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的ALK抑制劑中之任一者)。

【0437】 本文中提供用於治療具有ROS基因、ROS蛋白質或其表現或活性或含量之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物，及(ii)治療有效量之ROS抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的ROS抑制劑中之任一者)。

【0438】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有ROS基因、ROS蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之ROS抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的ROS抑制劑中之任一者)。

【0439】 本文中提供用於治療具有MET基因、MET蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之MET抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的MET抑制劑中之任一者)。

【0440】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有MET基因、MET蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之MET抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的MET抑制劑中之任一者)。

【0441】 本文中提供用於治療具有芳香酶基因、芳香酶蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之芳香酶抑制劑(例如本文中所描

述或此項技術中已知的芳香酶抑制劑中之任一者)。

【0442】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有芳香酶基因、芳香酶蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之芳香酶抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的芳香酶抑制劑中之任一者)。

【0443】 本文中提供用於治療具有RAF基因、RAF蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之RAF抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RAF抑制劑中之任一者)。

【0444】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有RAF基因、RAF蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之RAF抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RAF抑制劑中之任一者)。

【0445】 本文中提供用於治療具有RAS基因、RAS蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括向患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之RAS抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RAS抑制劑中之任一者)。

【0446】 本文中提供用於治療癌症(例如本文中所描述之癌症中之任一者)患者之方法，其包括：鑑別患者具有含有RAS基因、RAS蛋白質或其表現或活性或含量之失調之癌細胞；及向經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(ii)治療有效量之RAS抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RAS抑制劑中之任一者)。

【0447】 片語「BRAF基因、BRAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括BRAF激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型BRAF蛋白質)之BRAF蛋白質之表現的BRAF基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型BRAF蛋白質)之BRAF蛋白質之表現的BRAF基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型BRAF蛋白質)之BRAF蛋白質之表現的BRAF基因突變、引起細胞中之BRAF蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之BRAF蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在BRAF蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型BRAF蛋白質)之BRAF蛋白質的BRAF mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型BRAF激酶之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，BRAF基因、BRAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼BRAF蛋白質之BRAF基因之突變，該BRAF蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括該突變之BRAF基因編碼之蛋白質具有增加之活性。舉例而言，BRAF基因、BRAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之

結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之BRAF蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為主要蛋白質)之第二部分。在一些實例中，BRAF基因、BRAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種BRAF基因與另一種非BRAF基因之基因易位的結果。

【0448】 BRAF抑制劑之非限制性實例包括達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)(亦稱為RG7204或PLX4032)、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate)、PLX-4720、GDC-0879、BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb)、LGX818 (Novartis)、PLX3603 (Hofmann-LaRoche)、RAF265 (Novartis)、RO5185426 (Hofmann-LaRoche)及GSK2118436 (GlaxoSmithKline)。BRAF抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0449】 片語「EGFR基因、EGFR蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括EGFR激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型EGFR蛋白質)之EGFR蛋白質之表現的EGFR基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型EGFR蛋白質)之EGFR蛋白質之表現的EGFR基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型EGFR蛋白質)之EGFR蛋白質之表現的EGFR基因突變、引起細胞中之EGFR蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之EGFR蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在EGFR蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型EGFR蛋白質)之EGFR蛋白質的EGFR mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型EGFR蛋白質之表現增加(例如含量增加)(例如

相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，EGFR基因、EGFR蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為EGFR基因中之突變，該EGFR基因編碼具有組成性活性或相比於由不包括該突變之EGFR基因編碼之蛋白質具有增加之活性之EGFR蛋白質。舉例而言，EGFR基因、EGFR蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之EGFR蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為EGFR)之第二部分。在一些實例中，EGFR基因、EGFR蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種EGFR基因與另一種非EGFR基因之基因易位的結果。在一些實施例中，EGFR突變為T790M突變。在一些實施例中，EGFR突變為C797S突變。

【0450】 EGFR抑制劑之非限制性實例包括吉非替尼、埃羅替尼、布加替尼、拉帕替尼、來那替尼、埃克替尼、阿法替尼、達可替尼、波齊奧替尼(poziotinib)、凡德他尼、阿法替尼、AZD9291、CO-1686、HM61713、AP26113、CI-1033、PKI-166、GW-2016、EKB-569、PDI-168393、AG-1478、CGP-59326A。EGFR抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0451】 片語「MEK基因、MEK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括MEK激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型MEK蛋白質)之MEK蛋白質之表現的MEK基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型MEK蛋白質)之MEK蛋白質之表現的MEK基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型MEK蛋白質)之

MEK蛋白質之表現的MEK基因突變、引起細胞中之MEK蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之MEK蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在MEK蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型MEK蛋白質)之MEK蛋白質的MEK mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型MEK激酶之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，MEK基因、MEK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼MEK蛋白質之MEK基因之突變，該MEK蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括該突變之MEK基因編碼之蛋白質具有增加之活性。舉例而言，MEK基因、MEK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之MEK蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為MEK)之第二部分。在一些實例中，MEK基因、MEK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種MEK基因與另一種非MEK基因之基因易位的結果。

【0452】 MEK抑制劑之非限制性實例包括美凱尼(mekinist)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、考比替尼(cobimetinib)(XL518)、畢尼替尼(binimetinib)(MEK162)、司美替尼(selumetinib)、PD-325901、CI-1040、PD035901、TAK-733、PD098059、U0126、AS703026/MSC1935369、XL-518/GDC-0973、BAY869766/RDEA119及GSK1120212。MEK抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0453】 片語「ALK基因、ALK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括ALK激酶域及融合搭配物之

融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型ALK蛋白質)之ALK蛋白質之表現的ALK基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型ALK蛋白質)之ALK蛋白質之表現的ALK基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型ALK蛋白質)之ALK蛋白質之表現的ALK基因突變、引起細胞中之ALK蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之ALK蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在ALK蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型ALK蛋白質)之ALK蛋白質的ALK mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型ALK蛋白質之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，ALK基因、ALK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為ALK基因之突變，該ALK基因編碼具有組成性活性或相比於由不包括該突變之ALK基因編碼之蛋白質具有增加之活性之ALK蛋白質。舉例而言，ALK基因、ALK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之ALK蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為ALK)之第二部分。在一些實例中，ALK基因、ALK蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種ALK基因與另一種非ALK基因之基因易位的結果。

【0454】 ALK抑制劑之非限制性實例包括克卓替尼(Xalkori)、色瑞替尼(Zykadia)、艾樂替尼(Alecensa)、達蘭賽普(dalantercept)、ACE-041 (布加替尼(Brigatinib))(AP26113)、恩曲替尼(entrectinib)(NMS-E628)、PF-06463922 (Pfizer)、TSR-011 (Tesaro)、CEP-37440 (Teva)、

CEP-37440 (Teva)、X-396 (Xcovery)及ASP-3026 (Astellas)。ALK抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0455】片語「ROS1基因、ROS1蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括ROS1激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型ROS1蛋白質)之ROS1蛋白質之表現的ROS1基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型ROS1蛋白質)之ROS1蛋白質之表現的ROS1基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型ROS1蛋白質)之ROS1蛋白質之表現的ROS1基因突變、引起細胞中之ROS1蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之ROS1蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在ROS1蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型ROS1蛋白質)之ROS1蛋白質的ROS1 mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型ROS1蛋白質之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，ROS1基因、ROS1蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼ROS1蛋白質之ROS1基因之突變，該ROS1蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括該突變之ROS1基因編碼之蛋白質具有增加之活性。舉例而言，ROS1基因、ROS1蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之ROS1蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為ROS1)之第二部分。在一些實例中，ROS1基因、ROS1蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種ROS1基因與另一種非ROS1基因之基因易位的結

果。

【0456】ROS1抑制劑之非限制性實例包括克卓替尼、恩曲替尼(RXDX-101)、羅拉替尼(lorlatinib)(PF-06463922)、賽爾替尼(certinib)、TPX-0005、DS-605及卡博替尼(cabozantinib)。ROS1抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0457】片語「MET基因、MET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括MET激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型MET蛋白質)之MET蛋白質之表現的MET基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型MET蛋白質)之MET蛋白質之表現的MET基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型MET蛋白質)之MET蛋白質之表現的MET基因突變、引起細胞中之MET蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之MET蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在MET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型MET蛋白質)之MET蛋白質的MET mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型MET蛋白質之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，MET基因、MET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼MET蛋白質之MET基因之突變，該MET蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括該突變之MET基因編碼之蛋白質具有增加之活性。舉例而言，MET基因、MET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之MET蛋白

質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為MET)之第二部分。在一些實例中，MET基因、MET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種MET基因與另一種非MET基因之基因易位的結果。

【0458】 MET抑制劑之非限制性實例包括克卓替尼、卡博替尼、JNJ-38877605、PF-04217903 (Pfizer)、MK-2461、GSK 1363089、AMG 458 (Amgen)、提瓦替尼、INCB28060 (Incyte)、PF-02341066 (Pfizer)、E7050 (Eisai)、BMS-777607 (Bristol-Meyers Squibb)、JNJ-38877605 (Johnson & Johnson)、ARQ197 (ArQule)、GSK/1363089/XL880 (GSK/Exeilixis)及XL174 (BMS/Exelixis)。MET抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0459】 片語「芳香酶基因、芳香酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型芳香酶蛋白質)之芳香酶蛋白質之表現的芳香酶基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型芳香酶蛋白質)之芳香酶蛋白質之表現的芳香酶基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型芳香酶蛋白質)之芳香酶蛋白質之表現的芳香酶基因突變、引起細胞中之芳香酶蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之芳香酶蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在芳香酶蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型芳香酶蛋白質)之芳香酶蛋白質的芳香酶mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型芳香酶之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，芳香酶基因、芳香酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為芳香酶基因之突變，

該芳香酶基因編碼具有組成性活性或相比於由不包括該突變之芳香酶基因所編碼之蛋白質具有增加之活性之芳香酶蛋白質。

【0460】 芳香酶抑制劑之非限制性實例包括阿納托唑(Arimidex)(阿那曲唑(anastrozole))、阿諾新(Aromasin)(依西美坦(exemestane))、富馬樂(Femara)(來曲唑(letrozole))、泰斯納克(Teslac)(睾內酯(testolactone))及福美司坦(formestane)。芳香酶抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0461】 片語「RAF基因、RAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括RAF激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型RAF蛋白質)之RAF蛋白質之表現的RAF基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型RAF蛋白質)之RAF蛋白質之表現的RAF基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型RAF蛋白質)之RAF蛋白質之表現的RAF基因突變、引起細胞中之RAF蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之RAF蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在RAF蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型RAF蛋白質)之RAF蛋白質的RAF mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型RAF蛋白質之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，RAF基因、RAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼RAF蛋白質之RAF基因之突變，該RAF蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括該突變之RAF基因編碼之蛋白質具有增加之活性。舉例而言，RAF基因、RAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含

量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之RAF蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為RAF)之第二部分。在一些實例中，RAF基因、RAF蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種RAF基因與另一種非RAF基因之基因易位的結果。

【0462】 RAF抑制劑之非限制性實例包括索拉非尼、維羅非尼、達拉非尼、BMS-908662/XL281、GSK2118436、RAF265、RO5126766及RO4987655。RAF抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0463】 片語「RAS基因、RAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括RAS激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(相比於野生型RAS蛋白質)之RAS蛋白質之表現的RAS基因突變、引起具有一或多個點突變(相比於野生型RAS蛋白質)之RAS蛋白質之表現的RAS基因突變、引起具有至少一個插入胺基酸(相比於野生型RAS蛋白質)之RAS蛋白質之表現的RAS基因突變、引起細胞中之RAS蛋白質含量增加的基因複製，或引起細胞中之RAS蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、產生在RAS蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相比於野生型RAS蛋白質)之RAS蛋白質的RAS mRNA之替代剪接形式，或由異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導失調引起之哺乳動物細胞中之野生型RAS蛋白質之表現增加(例如含量增加)(例如相比於對照性非癌細胞)。作為另一實例，RAS基因、RAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼RAS蛋白質之RAS基因之突變，該RAS蛋白質具有組成性活性或相比於由不包括該突變之RAS基因編碼的蛋白質具有增加之

活性。舉例而言，RAS基因、RAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白質之表現，該融合蛋白質含有包括功能性激酶域之RAS蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為RAS)之第二部分。在一些實例中，RAS基因、RAS蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種RAS基因與另一種非RAS基因之基因易位的結果。

【0464】 RAS抑制劑之非限制性實例包括Kobe0065及Kobe2602。RAS抑制劑之其他實例為此項技術中已知的。

【0465】 多重激酶抑制劑(MKI)之非限制性實例包括達沙替尼(dasatinib)及舒尼替尼(sunitinib)。

【0466】 在一些實施例中，本文中提供用於治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)向個體投與一或多個劑量之第一RET抑制劑或式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之至少一種失調，其中該基因或蛋白質選自由以下組成之群：EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2；及(c)1)以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式投與第二RET抑制劑，2)再投與額外劑量之第一RET抑制劑或式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與靶向基因或蛋白質之抑制劑(例如EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2之抑制劑)之組合，或3)若個體具有含有基因、蛋白質或其表現或活性或含量之至少一種失調之癌細胞，則停止投與步驟a)之RET抑制劑且向個體投與靶向基因或蛋白質之抑制劑(例如EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、

RAS、PIK3CA及HER2之抑制劑)，其中該基因或蛋白質選自由以下組成之群：EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2；或(d)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向個體再投與額外劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑或式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療之抗性，其中該基因或蛋白質選自由以下組成之群：EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2。在一些實施例中，腫瘤為NSCLC腫瘤且基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調選自EGFR或MET中之可靶向突變、涉及ALK或ROS1之可靶向重排，或KRAS中之活化突變。在一些實施例中，腫瘤為甲狀腺(非MTC)腫瘤且基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調選自BRAF中之可靶向突變或RAS中之活化突變。在一些實施例中，腫瘤為MTC腫瘤且基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調選自ALK中之可靶向突變或RAS中之活化突變。在一些實施例中，腫瘤為胰臟腫瘤且基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調為KRAS中之活化突變。在一些實施例中，腫瘤為結腸直腸腫瘤且基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調選自BRAF或PIK3CA中之可靶向突變或RAS中之活化突變。在一些實施例中，腫瘤為乳房腫瘤且基因、蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之一或多種失調選自PIK3CA中之可靶向突變或HER2中之變化。

【0467】 亦提供選擇用於患有癌症之個體的療法之方法，其包括：

(a)向個體投與一或多個劑量之第一RET抑制劑持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(d)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇其他劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑用於個體。在一些實施例中，當選擇其他劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑用於個體時，該方法可進一步包括選擇另一種抗癌劑之劑量用於個體。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中所投與之第一RET抑制劑。

【0468】 亦提供選擇用於患有癌症之個體的療法之方法，其包括：(a)向個體投與一或多個劑量之第一RET抑制劑持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式的第二RET抑制劑；或(d)

若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇其他劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑用於個體。在一些實施例中，當選擇其他劑量之步驟(a)之第一RET抑制劑用於個體時，該方法可進一步包括選擇另一種抗癌劑之劑量用於個體。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，其他抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之第一RET抑制劑。

【0469】 亦提供選擇用於患有癌症之個體的療法之方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若個體具有含有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(c)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇其他劑量之先前已投與該個體之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當選擇其他劑量之先前已投與該個體之第一RET抑制劑用於個體時，該方法可進一步包括選擇另一種抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之

鹽或溶劑合物或免疫療法)之劑量用於個體。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中所投與之第一RET抑制劑。

【0470】 亦提供選擇用於患有癌症之個體的治療之方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式之第二RET抑制劑用於個體；或(c)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇其他劑量之先前已投與該個體之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當選擇其他劑量之先前已投與個體之第一RET抑制劑用於個體時，該方法可進一步包括選擇另一種抗癌劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或免疫療法)之劑量用於個體。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑

抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之第一RET抑制劑。

【0471】 亦提供測定個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之風險的方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞之個體具有增加之出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的可能性。亦提供測定個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之風險的方法，其包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞之個體具有增加之出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的可能性。亦提供測定對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之存在的方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體患有對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症。亦提供測定個體中存在對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之方法，其包括：測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列舉之一或多種RET抑制劑抗性突變。舉

例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可包括胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0472】在本文中所描述之方法中之任一者之一些實施例中，賦予癌細胞或腫瘤增加之對用第一RET抑制劑進行之治療之抗性的RET抑制劑抗性突變可為表3或4中所列舉之RET抑制劑抗性突變中之任一者(例如胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D)。

【0473】在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變使得腫瘤對用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療之抗性更大。下文描述在RET抑制劑抗藥性突變引起腫瘤對用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療抗性更大時適用的方法。舉例而言，本文中提供用於治療患有癌症之個體之方法，其包括：鑑別個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞；及以單一療法形式向經鑑別之個體投與不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供用於治療鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體之方法，其包括以單一療法形式向個體投與不包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療(例如第二RET激酶抑制劑)。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

【0474】亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包括：

鑑別個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞；及選擇不包括呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療(例如第二RET激酶抑制劑)用於經鑑別之個體。亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療之方法，其包括：選擇不包括呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療(例如第二RET激酶抑制劑)用於鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體。亦提供選擇患有癌症之個體進行不包括呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的治療(例如第二RET激酶抑制劑)之方法，其包括：鑑別個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞；及選擇經鑑別之個體進行不包括呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供選擇患有癌症之個體進行不包括呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的治療(例如第二RET激酶抑制劑)之方法，其包括：選擇鑑別為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體進行不包括呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

【0475】 亦提供測定患有癌症之個體對用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療具有陽性反應之可能性的方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體對用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療具有陽性反應的可能性減小。亦提供測定患有癌症之

個體對用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療具有陽性反應之可能性的方法，其包括：測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體對用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療之陽性反應的可能性減小。亦提供預測用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療在患有癌症之個體中之功效的方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療對具有自個體獲得之樣本中之含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體不大可能有效。亦提供預測用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療在患有癌症之個體中之功效的方法，其包括：測定用呈單一療法形式之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物進行之治療對具有自個體獲得之樣本中之含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體不大可能有效。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

【0476】 亦提供用於治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(c)向具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體投與呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式之第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(d)向具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體再投與額外劑量之步驟(a)之

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在向個體再投與額外劑量之步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物時，亦可向個體投與另一種抗癌劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0477】 亦提供用於治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體投與第二RET抑制劑；或(c)向具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體再投與額外劑量之先前已投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在向個體再投與額外劑量之步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物時，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療

法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0478】 亦提供用於治療患有癌症之個體之方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體投與第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；或(c)向具有不含RET抑制劑抗性突變之個體再投與額外劑量之先前已投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在向個體再投與額外劑量之步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物時，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0479】 亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療的方法，其包括：(a)向個體投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物持續一段時間；(b)在(a)之後，測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體具有含有RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式之第

二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(d)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇其他劑量之步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體。在一些實施例中，在選擇其他劑量之步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體時，該方法亦可包括進一步選擇另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0480】 亦提供選擇用於患有癌症之個體之治療的方法，其包括：(a)測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若個體具有含有RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇呈單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式之第二RET抑制劑或第二式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體；或(c)若個體具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則選擇其他劑量之先前已投與個體之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，在選擇其他劑量之步驟(a)之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於個體時，該方法亦可包括進一步選擇另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。在一些實施例中，

其他抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，其他抗癌劑可為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，其他抗癌劑可為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET抑制劑可為在步驟(a)中投與之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0481】 亦提供用於測定個體出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的風險之方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及若個體具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞，則鑑別個體具有增加之出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的可能性。亦提供用於測定個體出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的風險之方法，其包括：鑑別具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞之個體具有增加之出現對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的可能性。亦提供用於測定存在對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的方法，其包括：測定自個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體患有對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症。亦提供用於測定個體中存在對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症的方法，其包括：測定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體患有對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有一些抗性之癌症。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性。

【0482】 在本文中所描述之方法中之任一者之一些實施例中，賦予癌細胞或腫瘤增加之對式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物治療之抗性的RET抑制劑抗性突變可為表3或4中所列舉之RET抑制劑抗性突變中之任一者。

【0483】 測定癌細胞或腫瘤對RET抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RET抑制劑中之任一者)之抗性水準的方法可使用此項技術中已知之方法確定。舉例而言，癌細胞對RET抑制劑之抗性水準可藉由測定RET抑制劑(例如本文中所描述或此項技術中已知的RET抑制劑中之任一者)之IC_{50}、根據癌細胞存活率來評估。在其他實例中，癌細胞對RET抑制劑之抗性水準可藉由在RET抑制劑(例如本文中所描述之RET抑制劑中之任一者)存在下測定癌細胞之生長率來評估。在其他實例中，腫瘤對RET抑制劑之抗性水準可藉由在RET抑制劑(例如本文中所描述之RET抑制劑中之任一者)治療期間隨時間推移而測定個體中之一或多個腫瘤之質量或尺寸來評估。在其他實例中，癌細胞或腫瘤對RET抑制劑之抗性水準可藉由測定包括一或多種RET抑制劑抗性突變之RET激酶(亦即，個體之癌細胞或腫瘤中所表現的相同RET激酶)之活性來間接地評估。具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤對RET抑制劑的抗性水準係相對於不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤，或表現野生型RET蛋白質之癌細胞或腫瘤)的抗性水準而言。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤的所測定之抗性水準可比不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何RET抑制劑抗性突變之

癌細胞或腫瘤，或表現野生型RET蛋白質之癌細胞或腫瘤)之抗性水準高約1%、高約2%、高約3%、高約4%、高約5%、高約6%、高約7%、高約8%、高約9%、高約10%、高約11%、高約12%、高約13%、高約14%、高約15%、高約20%、高約25%、高約30%、高約35%、高約40%、高約45%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%、高約90%、高約100%、高約110%、高約120%、高約130%、高約140%、高約150%、高約160%、高約170%、高約180%、高約190%、高約200%、高約210%、高約220%、高約230%、高約240%、高約250%、高約260%、高約270%、高約280%、高約290%或高約300%。

【0484】 認為RET在皮膚及腸道之傳入疼痛感受器之發育及存活方面起重要作用。RET激酶基因剔除小鼠缺乏腸神經元且具有其他神經系統異常，此表明在發育期間需要功能性RET激酶蛋白質產物(Taraviras, S.等人, Development, 1999, 126:2785-2797)。此外，在患有以結腸阻塞(因缺乏正常結腸無力)為特徵之赫希施普龍氏病(Hirschsprung's disease)之患者的群體研究中，家族性及偶發性功能喪失RET突變之比例皆較高(Butler Tjaden N.等人, Transl. Res., 2013, 162: 1-15)。大腸急躁症(IBS)為在發達國家中影響10-20%個體之常見疾病且特徵為異常腸排便習慣、腹脹及內臟過敏(Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367: 1626-1635)。雖然IBS之病源學為未知的，但認為其起因於腦與胃腸道之間的障礙、腸道微生物群落之紊亂或增強之炎症。所引起之胃腸變化影響正常的腸輸送，導致腹瀉或便秘。此外，在許多IBS患者中，周邊神經系統之敏感引起內臟過敏或觸摸痛(Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16: 1444-1454)。參見例如美國公開案第2015/0099762號。

【0485】 因此，本文提供用於治療診斷為患有(或鑑別為患有)大腸急躁症(IBS)(包括腹瀉主導性、便秘主導性或交替排便模式、功能性腹脹、功能性便秘、功能性腹瀉、非特異功能性腸病、功能性腹痛症候群、慢性特發性便秘、功能性食道病症、功能性胃與十二指腸病症、功能性肛門直腸疼痛及發炎性腸病)之患者的方法，其包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0486】 本文亦提供之用於治療鑑別或診斷為患有RET相關大腸急躁症(IBS)之患者(例如已使用管理機構批准(例如FDA經批准)之用於鑑別患者或來自患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的套組鑑別或診斷為患有RET相關大腸急躁症(IBS)之患者)之方法，其包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0487】 本文亦提供用於治療IBS相關疼痛之方法，其包括向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種適用於治療IBS之一或多種症狀的治療劑組合投與。

【0488】 亦提供用於治療有需要之患者中之大腸急躁症(IBS)的方法，該方法包含：(a)測定患者之大腸急躁症(IBS)是否為RET相關IBS (例如使用管理機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或來自患者之活檢樣本中之RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的套組，或藉由進行本文中所描述之分析法之非限制性實例中之任一者)；及(b)若測定IBS為RET相關IBS，則向患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0489】 在一些實施例中，本發明之化合物適用於與一或多種藉由相同或不同作用機制發揮作用之有效治療大腸急躁症之其他治療劑或療法組合治療大腸急躁症(IBS)。至少一種其他治療劑可作為相同或個別劑型之一部分，與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物一起，經由相同或不同投藥途徑，且基於相同或不同投藥時程，根據熟習此項技術者已知的標準醫藥學實踐投與。

【0490】 用於治療大腸急躁症(IBS)之其他治療劑之非限制性實例包括益生菌、纖維增補劑(例如歐車前(psyllium)、甲基纖維素)、抗腹瀉藥物(例如洛哌丁胺(loperamide))、膽酸結合劑(例如消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)、考來維侖(colesevelam))、抗膽鹼激導性及鎮痙藥物(例如莨菪鹼(hyoscyamine)、雙環維林(dicyclomine))、抗憂鬱藥物(例如三環抗抑鬱劑，諸如丙咪嗪(imipramine)或去甲替林(notriptyline)或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如氟西汀(fluoxetine)或帕羅西汀(paroxetine))、抗生素(例如利福昔明(rifaximin))、阿洛司瓊(alosetron)及魯比前列酮(lubiprostone)。

【0491】 因此，本文亦提供用於治療大腸急躁症(IBS)之方法，其包含向有需要之患者投與治療IBS之醫藥組合，該醫藥組合包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(b)另一種治療劑；及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其用於同時、分開或依序使用以治療IBS，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療IBS中共同有效。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係以分開的劑量形式同時投與。在一

些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係以聯合治療有效量，以任何順序依序以分開的劑量(例如每天或間歇劑量)形式投與。在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係以組合劑量形式同時投與。

【0492】 本文亦提供(i)用於治療有需要之患者中之大腸急躁症的醫藥組合，其包含(a)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，(b)至少一種其他治療劑(例如本文中描述用於治療大腸急躁症或此項技術中已知的例示性其他治療劑中之任一者)及(c)視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其用於同時、分開或依序使用以治療大腸急躁症，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑之量在治療大腸急躁症中共同有效；(ii)醫藥組合物，其包含此類組合；(iii)此類組合之用途，其係用於製備用以治療大腸急躁症之藥劑；及(iv)市售封裝或產品，其包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑；及治療有需要之患者中之大腸急躁症之方法。在一些實施例中，患者為人類。

【0493】 如本文中所使用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或組合超過一種活性成分所產生的醫藥療法且包括活性成分之固定及非固定組合。術語「固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如可有效治療大腸急躁症之藥劑)皆以單一組合物或劑量形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種其他治療劑(例如可有效治療大腸急躁症之藥劑)調配為單獨的組合物或劑量，使得其可在不同介入時間限制下同時、並行或依序投與有需要之患者，其中此類投藥在患者體內提供有效量之兩種或更多種化合物。在一些實施例中，式I化合物或其醫

藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑係調配為單獨的單位劑型，其中單獨的劑量形式適用於依序或同時投藥。此等組合亦適用於混合療法，例如投與三種或更多種活性成分。

【0494】 在一些實施例中，本文中提供之化合物可作為支持性護理藥劑用於經歷癌症治療之患者。舉例而言，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可適用於減少與癌症療法治療相關的一或多種症狀，諸如腹瀉或便秘併發症及/或腹痛。參見例如美國公開案第2015/0099762號及Hoffman, J.M.等人, Gastroenterology (2012) 142:844-854。因此，可將本文中提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物投與患者以解決與癌症治療相關之一或多種併發症(例如胃腸道併發症，諸如腹瀉、便秘或腹痛)。

【0495】 在一些實施例中，可向經歷癌症治療之患者(例如經歷與癌症治療相關之不良事件(諸如免疫相關不良事件或胃腸道併發症，包括腹瀉、便秘及腹痛)之患者)投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。舉例而言，本文中提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療與投與檢查點抑制劑相關之結腸炎或IBS；參見例如Postow, M.A.等人, Journal of Clinical Oncology (2015)33: 1974-1982。在一些此類實施例中，本文中提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可經調配以呈現低生物可用性及/或以胃腸道中之遞送為目標。參見例如美國專利案第6,531,152號。

【0496】 亦提供一種抑制細胞中之RET激酶活性之方法，其包含使細胞與式I化合物接觸。在一些實施例中，接觸為活體外的。在一些實施例中，接觸為活體內的。在一些實施例中，接觸為活體內的，其中該方法

包含向具有含有RET激酶活性之個體投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，細胞為癌細胞。在一些實施例中，癌細胞為如本文中所描述之任何癌症。在一些實施例中，癌細胞為RET相關癌症細胞。在一些實施例中，細胞為胃腸道細胞。

【0497】 亦提供一種抑制哺乳動物細胞之RET激酶活性的方法，其包含使該細胞與式I化合物接觸。在一些實施例中，接觸為活體外的。在一些實施例中，接觸為活體內的。在一些實施例中，接觸為活體內的，其中該方法包含向具有含有RET激酶活性之細胞之哺乳動物投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。在一些實施例中，哺乳動物癌細胞為如本文中所描述之任何癌症。在一些實施例中，哺乳動物癌細胞為RET相關癌症細胞。在一些實施例中，哺乳動物細胞為胃腸道細胞。

【0498】 如本文中所使用，術語「接觸」係指使所指示之部分彙集於活體外系統或活體內系統中。舉例而言，使RET激酶與本文中提供之化合物「接觸」包括將本文中提供之化合物投與具有RET激酶之個體或患者，諸如人類，以及例如將本文中提供之化合物引入含有細胞之樣本中或含有RET激酶之純化製劑中。

【0499】 本文亦提供一種活體外或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包含使細胞與有效量之如本文所定義之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或其醫藥組合物接觸。

【0500】 片語「有效量」意謂化合物在投與需要此類治療之患者時足以達成以下的量：(i)治療RET激酶相關疾病或病症；(ii)緩解、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；或(iii)延遲本文中所描述之

特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀的發作。對應於此類量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之量將視諸如特定化合物、疾病病狀及其嚴重度、需要治療之患者之一致性(例如體重)而變化，但通常仍可由熟習此項技術者確定。

【0501】 當用作藥品時，式I化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥學領域中熟知的方式製備，且視需要局部或全身性治療及所治療之區域而定，可藉由多種途徑投與。投藥可為局部(包括經皮、表皮、經眼及黏膜，包括鼻內、經陰道及直腸遞送)、肺(例如吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。經口投藥可包括針對每日一次或每日兩次(BID)投藥調配的劑型。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內或注射或輸注；或顱內，例如鞘內或心室內投藥。非經腸投藥可呈單次快速給藥形式，或可例如藉由連續灌注泵進行。用於局部投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。習知醫藥學載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或合乎需要的。

【0502】 本文亦提供醫藥組合物，其含有作為活性成分之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)之組合。舉例而言，使用式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物製備之醫藥組合物。在一些實施例中，組合物適用於局部投藥。在製備本文中提供之組合物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成

分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌封裝粉末。在一些實施例中，組合物經調配以用於口服投藥。在一些實施例中，組合物為固體口服調配物。在一個實施例中，組合物調配為錠劑或膠囊。

【0503】 本文中亦提供醫藥組合物，其含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑。含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物作為活性成分之醫藥組合物可藉由根據習知醫藥混配技術均勻地混合式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學載劑來製備。載劑可視所需投與途徑(例如經口、非經腸)而呈廣泛多種形式。在一些實施例中，組合物為固體口服組合物。

【0504】 適合的醫藥學上可接受之載劑為此項技術中熟知的。一些此等醫藥學上可接受之載劑之描述可見於美國醫藥協會(American Pharmaceutical Association)及英國醫藥學會(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中。

【0505】 調配醫藥組合物之方法已描述於大量出版物中，諸如Lieberman等人編輯的Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 經修訂及擴增的第二版, 第1-3卷；Avis等人編輯的Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷；及Lieberman等人編輯的Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷；Marcel Dekker, Inc出版。

【0506】 在製備呈口服劑型形式之組合物時，可使用常用醫藥學介

質中之任一者。因此，對於液體口服製劑(諸如懸浮液、酏劑及溶液)而言，適合的載劑及添加劑包括水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑及其類似物；對於固體口服製劑(諸如散劑、膠囊及錠劑)而言，適合的載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。適合的黏合劑包括(但不限於)澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠)或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。固體口服製劑亦可用諸如糖之物質塗佈或可包覆腸溶包衣以調節主要吸收位點。對於非經腸投藥而言，載劑通常由無菌水組成，且可添加其他成分以提高溶解度或保藏。可注射懸浮液或溶液亦可利用水性載劑以及適合的添加劑製備。本文中之醫藥組合物每個劑量單元(例如錠劑、膠囊、散劑、注射劑、茶匙及其類似物)將含有一定量的活性成分，其為遞送如本文中所描述之有效劑量所必需的。

【0507】 包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合物可調配成單位劑型，各劑型含有約5至約1,000 mg (1 g)，更通常約100 mg至約500 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適用作用於人類個體及其他患者之單位劑量之實體不連續單元，各單元含有經計算以與適合的醫藥賦形劑結合產生所需治療作用的預定量之活性物質(亦即，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)。

【0508】 在一些實施例中，本文提供之組合物含有約5 mg至約50 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此涵蓋化合物或組合物含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg

至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg，或約45 mg至約50 mg活性成分。

【0509】 在一些實施例中，本文中提供之組合物含有約50 mg至約500 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此涵蓋化合物或組合物含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg，或約450 mg至約500 mg活性成分。在一些實施例中，本文中提供之組合物含有約10 mg、約20 mg、約80 mg或約160 mg活性成分。

【0510】 在一些實施例中，本文中提供之組合物含有約500 mg至約1,000 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此涵蓋化合物或組合物含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg，或約950 mg至約1,000 mg活性成分。

【0511】 式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之日劑量可在每個成人每天1.0至10,000 mg或更高的廣泛範圍或其中任何範圍內變化。對於口服投藥而言，組合物較佳以錠劑形式提供，該等錠劑含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、160、200、250及500毫克活性成分，以便根據所治療之患者的症狀來調節劑量。有效量之藥物通常以每天每公斤體重約0.1 mg/kg至約1000 mg或其中任何範圍內之劑量水平供應。較佳地，該範圍為每天每公斤體重約0.5至約500 mg，或其中任何範圍。更佳地，每天每公斤體重約1.0至約250 mg，或其中任何範圍。更佳地，每天每公斤體重約0.1至約100

mg，或其中任何範圍。在一個實例中，該範圍可為每天每公斤體重約0.1至約50.0 mg，或其中任何量或範圍。在另一實例中，該範圍可為每天每公斤體重約0.1至約15.0 mg，或其中任何範圍。在另一實例中，該範圍可為每天每公斤體重約0.5至約7.5 mg，或其中任何量至範圍。含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物可以每天1至4次之方案或以單次日劑量形式投與。

【0512】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且通常以醫藥學有效量投與。待投與的最佳劑量可由熟習此項技術者容易地確定。因此應瞭解，化合物之實際投藥量通常由醫師確定，且根據相關情形改變，包括投藥模式、所投與之實際化合物、製劑強度、所治療之病狀及疾病病狀之進展。另外，與所治療之特定患者相關的因素，包括患者反應、年齡、體重、膳食、投藥時間及患者症狀的嚴重程度，將引起需要調節劑量。

【0513】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約1 mg/kg至約100 mg/kg範圍內的量投與。在一些實施例中，本文中提供之化合物可以約1 mg/kg至約20 mg/kg、約5 mg/kg至約50 mg/kg、約10 mg/kg至約40 mg/kg、約15 mg/kg至約45 mg/kg、約20 mg/kg至約60 mg/kg或約40 mg/kg至約70 mg/kg之量投與。舉例而言，約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg或約100 mg/kg。在一些實施例中，此類投藥可為每日一次或每日兩次(BID)投藥。

【0514】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約10 mg一天

兩次(BID)、20 mg BID、約40 mg BID、約60 mg BID、約80 mg BID、約120 mg BID、約160 mg BID及約240 mg BID之量投與。在一些實施例中，各劑量係在前一次劑量之後至少六個小時投與。在一些實施例中，各劑量係在前一次劑量之後至少十二個小時投與。

【0515】 在一些實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在較低pH值下呈現pH值依賴性可溶性。因此，亦接受質子泵抑制劑(PPI)及/或解酸劑的患者可能需要調節式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑型(例如增加式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量)。在一些實施例中，使式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物代謝的細胞色素P450之同功異型物(CUP)為CYP3A4。因此，亦接受抑制或誘導CYP3A4之藥劑的患者可能需要調節式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的劑型(例如在CYP3A4誘導劑的情況下，增加式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的劑量，或在CYP3A4抑制劑的情況下，降低式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的劑量)。

【0516】 熟習此項技術者將認識到，使用適合的、已知的及公認的細胞及/或動物模型進行之活體內與活體外試驗皆預測測試化合物治療或預防既定病症之能力。

【0517】 熟習此項技術者將進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中熟知的方法完成人類臨床試驗，包括在健康患者及/或罹患既定病症之患者中進行之首次用於人類的劑量範圍及功效試驗。

【0518】 本文中提供醫藥學套組，其適用於例如治療RET相關疾病或病症，諸如癌症或大腸急躁症(IBS)，該等套組包括一或多個含有醫藥

組合物之容器，該醫藥組合物包含治療有效量之本文中提供之化合物。若需要，則此類套組可進一步包括各種習知醫藥學套組組分中之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、其他容器等，如熟習此項技術者可容易地顯而易見。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形式之指示所投與組分之量、投藥指南及/或用於混合組分之指南的說明書。

實例

【0519】 以下實例說明本發明。

【0520】 生物學實例

【0521】 **實例A**

【0522】 RET酶分析法

【0523】 使用CisBio之HTRF Kinease-TK分析法技術測定化合物抑制若干不同RET激酶形式(野生型、V804M、M918T、G810R及G810S)之效能。以8 μL體積，在由25 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM $MgCl_2$、0.01% Triton X-100及2% DMSO組成之緩衝液中，將激酶與250 nM TK受質生物素(CisBio，零件目錄號62TK0PEC)及測試化合物一起在Km ATP下培育。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析法中，得到適當最終濃度。在22℃下培育30分鐘之後，藉由添加8 μL淬滅溶液淬滅反應，該淬滅溶液含有含31.25 nM Sa-XL665及1x TK-Ab-穴狀化合物(皆來自CisBio，零件目錄號62TK0PEC)之HTRF偵測緩衝液。在22℃下培育1小時之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由HTRF雙波長偵測來測定反應程度，且使用比例測量發射因子計算對照百分比(POC)。使用僅含DMSO之樣本(不存在化合物)測定一百POC，且使用預先淬滅之對照性反應物測定0 POC。將4參數對數曲線針

對隨化合物濃度而變的POC值擬合，且IC_{50}值為最佳擬合曲線與50 POC相交的點。所使用之酶批料及濃度係如下表中所示，且此等分析法中測試之化合物之IC_{50}值提供於表5中。

酶形式	供應商	批號	酶濃度(nM)	ATP濃度(μM)
野生型	Eurofins	3654890-B	0.75	10
V804M	Millipore	D8KN029U-C	0.5	10
M918T	Carna	09CBS-1147 D	1	4
G810R	Array BioPharma Inc.	160713	5	15
G810S	Array BioPharma Inc.	170322A	0.5	15

【0524】 **實例B**

【0525】 **RET細胞分析法**

【0526】 在表現Kif5b-RET融合蛋白質之HEK-293細胞中測定抑制RET激酶之化合物之細胞效能。簡言之，在分析法前一天，將表現Kif5b-RET融合蛋白質之HEK-293細胞以50K個細胞/孔塗佈於96孔經聚-D-離胺酸塗佈之盤中。細胞在DMEM (杜貝克改良之伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))中與測試化合物一起培育1小時，最終DMSO濃度為0.5%。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析法中，得到適合的最終濃度。在1小時之後，移除培養基，細胞用3.8%甲醛固定20分鐘，用PBS洗滌且用100%甲醇滲透10分鐘。培養盤接著用PBS-0.05% Tween20洗滌且用LI-COR阻斷溶液(LI-COR目錄號927-40000)阻斷1小時。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，接著與抗磷酸化-RET (Tyr1062)(Santa Cruz目錄號sc-20252-R)抗體及抗GAPDH (Millipore目錄號MAB374)抗體一起培育2小時。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，且與抗兔680 (分子探針目錄號A21109)及抗小鼠800 (LI-COR目錄號926-32210)二級抗體一起培育1小時。所有抗體在含有0.05% Tween之LI-COR阻斷液中稀釋。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，向

各孔中添加100 μL PBS，且在LI-COR Aerius螢光盤讀取器上讀取。磷酸化RET信號針對GAPDH信號標準化。使用非測試化合物測定100 POC (對照百分比)且使用1 μM對照性抑制劑測定0 POC。將POC值與4參數對數曲線擬合。IC_{50}值為曲線與50 POC相交之點。此等分析法中所測試之化合物的IC_{50}值提供於表5中。

【0527】 **實例C**

【0528】 **RET G810R及G810S突變型細胞分析法**

【0529】 在表現G810R或G810S突變型RET Kif5b-RET融合蛋白質之HEK-293細胞中測定抑制RET激酶之化合物之細胞效能。簡言之，在分析法前一天，將表現G810R或G810S突變型RET Kif5b-RET融合蛋白質之HEK-293細胞以50K個細胞/孔塗佈於96孔經聚-D-離胺酸塗佈之盤中。細胞在DMEM (杜貝克改良之伊格爾氏培養基)中與測試化合物一起培育1小時，最終DMSO濃度為0.5%。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析法中，得到適合的最終濃度。在1小時之後，移除培養基，細胞用3.8%甲醛固定20分鐘，用PBS洗滌且用100%甲醇滲透10分鐘。培養盤接著用PBS-0.05% Tween20洗滌且用LI-COR阻斷溶液(LI-COR目錄號927-40000)阻斷1小時。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，接著與抗磷酸化-RET (Tyr1062)(Santa Cruz目錄號sc-20252-R)抗體及抗GAPDH (Millipore目錄號MAB374)抗體一起培育2小時。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，且與抗兔680 (分子探針目錄號A21109)及抗小鼠800 (LI-COR目錄號926-32210)二級抗體一起培育1小時。所有抗體在含有0.05% Tween之LI-COR阻斷液中稀釋。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，向各孔中添加100 μL PBS，且在LI-COR Aerius螢光盤讀取器上讀

取。磷酸化RET信號針對GAPDH信號標準化。使用非測試化合物測定100 POC (對照百分比)且使用1 μM對照性抑制劑測定0 POC。將POC值與4參數對數曲線擬合。IC_{50}值為曲線與50 POC相交之點。此等分析法中所測試之化合物的IC_{50}值提供於表5中。

表5. 實例A-C之分析法中所測試之化合物之IC_{50}值。ND=未測定。

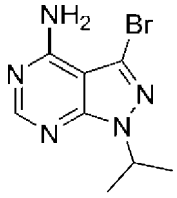
實例編號	RET Enz FRET WT IC_{50} (nM)	RET V804M Enz FRET IC_{50} (nM)	RET M918T Enz FRET IC_{50} (nM)	RET G810R Enz FRET IC_{50} (nM)	RET G810S Enz FRET IC_{50} (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞 IC_{50} (nM)	KIF5B-RET G810R細胞IC_{50} (nM)	KIF5B-RET G810S細胞IC_{50} (nM)
1	2.1	5.7	1.8	3.8	11.7	263	ND	ND
2	1.2	2.1	1.1	4.4	4.4	75	247	ND
3	7.1	52.5	12.2	12.5	46.6	ND	ND	ND
4	5.2	28.8	7.6	13.5	37.3	ND	ND	ND
5	2.7	20.5	3.2	7.1	11.7	105	ND	ND
6	4.7	23.9	4.5	10	26.2	488	ND	ND
7	7.1	52.2	8.7	8.4	38.9	ND	ND	ND
8	2.9	29	3.9	3.9	20.6	ND	ND	ND
9	0.3	0.6	0.2	1.4	1.4	24	137	ND
10	1.5	13.8	2.2	4.1	13.6	199	ND	ND
11	1.5	4.4	1.2	3.5	4.9	86	ND	ND
12	5.3	15.1	4.1	11.4	24.3	ND	ND	ND
13	0.1	0.2	0.1	0.9	0.6	7	47	18
14	1.2	7	1.5	4.1	4.9	35	86	ND
15	1.3	6.5	1.6	6.3	6.3	42	263	ND
16	0.6	1.3	0.7	3.6	4	28	162	ND
17	0.7	7.5	0.8	2.2	3.7	68	264	ND
18	1.1	3.1	1	4.4	4.3	42	ND	ND
19	3.9	417.7	6.1	28.9	24.1	40	628	ND
20	21.1	1000	46.5	70.5	225.7	ND	ND	ND
21	2.1	260.1	4.1	19.5	17.9	36	342	ND
22	2.3	307.3	3	16.5	13	21	214	ND
23	4.1	27.4	8.5	15.8	46	344	10039	ND
24	8.7	1000	9.8	55	54.3	ND	ND	ND
25	8.4	1000	16.3	48.6	79.8	ND	ND	ND
26	8	1000	14.2	31.3	87.4	ND	ND	ND
27	11.6	1000	22.3	42.9	406.2	ND	ND	ND
28	379.2	275.8	1000	1000	1000	ND	ND	ND
29	61.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
30	65.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
31	155.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
32	44.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
33	65.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

實例編號	RET Enz FRET WT IC_{50} (nM)	RET V804M Enz FRET IC_{50} (nM)	RET M918T Enz FRET IC_{50} (nM)	RET G810R Enz FRET IC_{50} (nM)	RET G810S Enz FRET IC_{50} (nM)	KIF5B-RET pTYR1062細胞 IC_{50} (nM)	KIF5B-RET G810R細胞IC_{50} (nM)	KIF5B-RET G810S細胞IC_{50} (nM)
34	37.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
35	7.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【0530】 **合成實例**

【0531】 **合成中間物之合成**

【0532】 **中間物1**

【0533】 

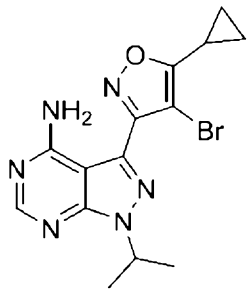
【0534】 **3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**

【0535】 3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(11 g，51.4 mmol)於DMF (103 mL)中之溶液用$K_2CO_{3(固體)}$ (14.2 g，103 mmol)及2-溴丙烷(5.31 mL，56.5 mmol)處理。在85℃下攪拌所得混合物15小時，接著引入其他2-溴丙烷(1.45 mL，15.4 mmol)且再恢復加熱1小時。在冷卻至室溫之後，接著混合物用水(800 mL)稀釋且用EtOAc (2×500 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(3×500 mL)反萃取，且接著經無水$Na_2SO_{4(固體)}$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(12.3 g，93%)。MS (apci) m/z = 256.0, 258.0 (M+H)。

【0536】 **製備合成實例**

【0537】 製備合成實例

【0538】 實例1

【0539】 

【0540】 3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0541】 步驟1：**製備2-((5-環丙基異噁唑-3-基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈**。5-環丙基異噁唑-3-甲酸(5.00 g，32.7 mmol)於DCM (30 mL)中之懸浮液相繼用乙二醯氯(7.15 mL，81.6 mmol)及DMF (30 μL，32.7 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時，且接著濃縮。使所得殘餘物懸浮於THF (65.3 mL)中，冷卻至0℃且接著用丙二腈(2.59 g，39.2 mmol)及DIPEA (14.3 mL，81.6 mmol)處理。在0℃下攪拌反應混合物48小時之後，在室溫下攪拌2小時，添加硫酸二甲酯(9.36 mL，98.0 mmol)。在70℃下攪拌所得反應混合物直至LCMS指示起始物質完全耗盡。接著使混合物冷卻至RT且用水(50 mL)稀釋。用EtOAc萃取水性混合物。濃縮合併之有機萃取物。藉由二氧化矽層析(0-20% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到標題化合物(2.27 g，32%)。

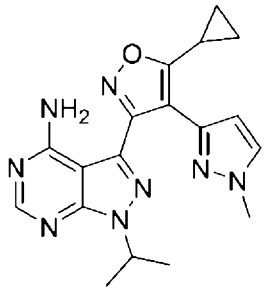
【0542】 步驟2：**製備5-胺基-3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲腈**。用TEA (591.0 μl，4.240 mmol)處理2-((5-環丙基異噁唑-3-基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(365 mg，1.70 mmol)及鹽酸異丙基肼(223.1 mg，2.035 mmol)於EtOH (8.48 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時之後，混合物用EtOAc (100 mL)稀釋且用水洗滌。有機萃取物經無水$Na_2SO_{4(固體)}$乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽層析(0-80% EtOAc/己烷)純

化粗殘餘物，得到標題化合物(250 mg，57%)。MS (apci) m/z = 258.1 (M+H)。

【0543】 步驟3：**製備3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在150℃下攪拌5-胺基-3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑-4-甲腈(193 mg，0.750 mmol)於甲醯胺(7.50 mL)中之溶液15小時。在冷卻至約80℃後，反應混合物用水(40 mL)淬滅且過濾。濾餅用水(5 mL)沖洗且接著乾燥。藉由二氧化矽層析(0-70% EtOAc/己烷)純化固體(210 mg)，得到標題化合物(190 mg，89%)。MS (apci) m/z = 285.2 (M+H)。

【0544】 步驟4：**製備3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在室溫下攪拌3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(52 mg，0.18 mmol)、NBS (65 mg，0.37 mmol)及DMF (914 μL)之混合物1小時，且接著在50℃下攪拌4小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋且用水(2×10 mL)洗滌。濃縮有機萃取物。藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/DCM)純化殘餘物，得到標題化合物(54 mg，82%)。MS (apci) m/z = 363.0 (M+H)。

【0545】 實例2

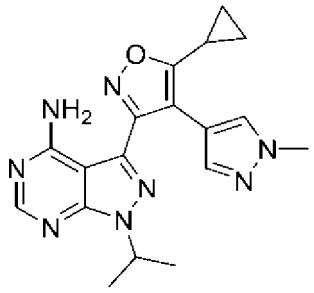
【0546】 

【0547】 3-(5-環丙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0548】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-

1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；20 mg，0.055 mmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(23 mg，0.11 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (6.4 mg，0.0055 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(138 μL，0.28 mmol)於(甲氧基甲氧基)乙烷(551 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在80℃下攪拌混合物60小時。在冷卻至室溫之後，藉由二氧化矽層析(0-10% MeOH/DCM)直接純化反應混合物，得到標題化合物(6.5 mg，32%)。MS (apci) m/z = 365.2 (M+H)。

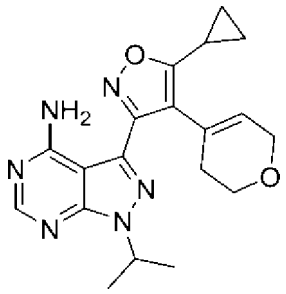
【0549】 實例3

【0550】 

【0551】 3-(5-環丙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0552】 用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑置換1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑且用1,2-二甲氧基乙烷置換(甲氧基甲氧基)乙烷，使用與關於3-(5-環丙基-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例2**)所描述類似之程序製備、處理及純化標題化合物。MS (apci) m/z = 365.2 (M+H)。

【0553】 實例4

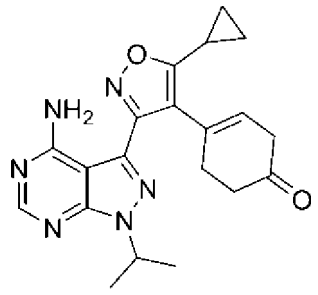


【0554】

【0555】 3-(5-環丙基-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0556】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；14 mg，0.039 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(16 mg，0.077 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (4.5 mg，0.0039 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(96 μL，0.19 mmol)於二甲氧甲烷(385 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在80℃下攪拌混合物60小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。濃縮有機萃取物且藉由二氧化矽層析(0-60% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到標題化合物(8 mg，57%)。MS (apci) m/z = 367.2 (M+H)。

【0557】 實例5



【0558】

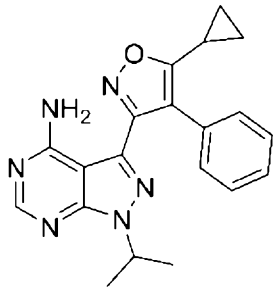
【0559】 4-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)環己-3-烯-1-酮

【0560】 步驟1：**製備3-(5-環丙基-4-(1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在壓力容器中，3-

(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；54 mg，0.15 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧硼烷(79 mg，0.30 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (17 mg，0.015 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(372 μL，0.74 mmol)於二甲氧甲烷(1.5 mL)中之混合物永$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在90℃下攪拌混合物20小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且藉由二氧化矽層析(0-75% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到標題化合物(39 mg，62%)。MS (apci) m/z = 423.3 (M+H)。

【0561】 步驟2：**製備4-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)環己-3-烯-1-酮**。用濃HCl (12 M；300 μL，3.54 mmol)處理3-(5-環丙基-4-(1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(42.2 mg，0.100 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌30分鐘之後，混合物用飽和$NaHCO_{3(水溶液)}$淬滅且接著用EtOAc萃取。濃縮有機萃取物且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到標題化合物(19 mg，50%)。MS (apci) m/z = 379.2 (M+H)。

【0562】 實例6

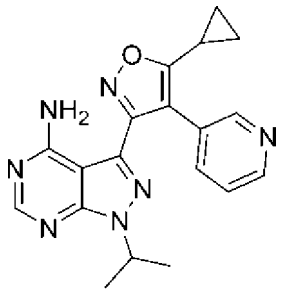
【0563】 

【0564】 3-(5-環丙基-4-苯基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0565】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-

1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；20 mg，0.055 mmol)、苯基硼酸(13 mg，0.11 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (6.4 mg，0.0055 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(110 μL，0.22 mmol)於EtOH (551 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在100℃下攪拌混合物4小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到標題化合物(7 mg，35%)。MS (apci) m/z = 361.2 (M+H)。

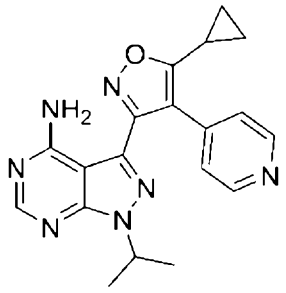
【0566】 實例7

【0567】 

【0568】 3-(5-環丙基-4-(吡啶-3-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0569】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；20 mg，0.055 mmol)、吡啶-3-基硼酸(14 mg，0.11 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (6.4 mg，0.0055 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(110 μL，0.22 mmol)於EtOH (551 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在90℃下攪拌混合物18小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物。藉由C18逆相層析(具有0.1% TFA之0-95% ACN/水)純化所得殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。合併所需溶離份且通過Pl-HCO_3樹脂，以游離鹼形式溶離產物。濃縮有機溶離劑，得到標題化合物(18 mg，90%)。MS (apci) m/z = 362.2 (M+H)。

【0570】 實例8

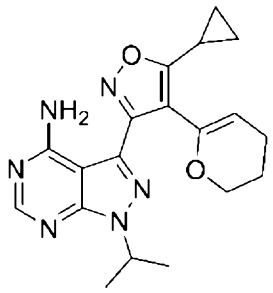


【0571】

【0572】 3-(5-環丙基-4-(吡啶-4-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0573】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；10 mg，0.028 mmol)、吡啶-4-基硼酸(6.8 mg，0.055 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (10 mg，0.028 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(69 μL，0.14 mmol)於EtOH (275 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在80℃下攪拌混合物60小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物。藉由C18逆相層析(具有0.1% TFA之0-95% ACN/水)純化所得殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。合併所需溶離份且通過Pl-HCO_3樹脂，以游離鹼形式溶離產物。濃縮有機溶離劑，得到標題化合物(4 mg，40%)。MS (apci) m/z = 362.1 (M+H)。

【0574】 實例9



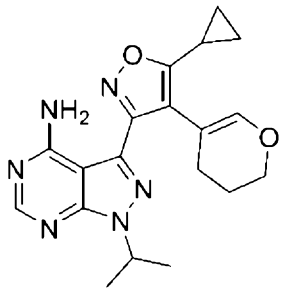
【0575】

【0576】 3-(5-環丙基-4-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0577】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；20 mg，0.055 mmol)、2-(3,4-二氫-

2H-哌喃-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(23 mg，0.11 mmol)、**$PdCl_2(PPh_3)_2$** (3.9 mg，0.0055 mmol)及2 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(138 μL，0.28 mmol)於二甲氧甲烷(551 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在90℃下攪拌混合物23小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物經無水$Na_2SO_{4(固體)}$乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到標題化合物(6 mg，30%)。MS (apci) m/z = 367.2 (M+H)。

【0578】 實例10

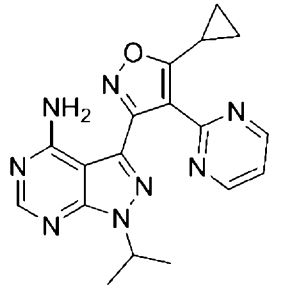


【0579】

【0580】 3-(5-環丙基-4-(3,4-二氫-2H-哌喃-5-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0581】 用2-(3,4-二氫-2H-哌喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃置換2-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃，使用與關於3-(5-環丙基-4-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例9**)所描述類似之程序製備、處理及純化標題化合物(5 mg，33%)。MS (apci) m/z = 367.2 (M+H)。

【0582】 實例11

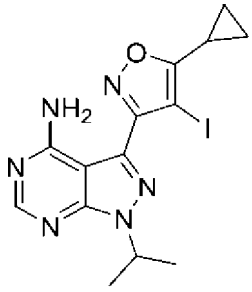


【0583】

【0584】 3-(5-環丙基-4-(嘧啶-2-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0585】 在壓力容器中，3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；36 mg，0.099 mmol)、2-(三丁基錫烷基)嘧啶(48 mg，0.13 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (7.0 mg，0.0099 mmol)於甲苯(991 μL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器。在100℃下攪拌反應混合物15小時。LCMS指示反應不完全；因此，使反應混合物冷卻至室溫且用$PdCl_2[P(cy)_3]_2$ (7.27 mg，0.0099 mmol)及CsF (29 mg，0.20 mmol)處理。在$Ar_{(氣體)}$使混合物鼓泡之後，密封容器且在100℃下攪拌混合物60小時。接著，使混合物冷卻至室溫且濃縮。藉由C18逆相層析(具有0.1% TFA之0-95% ACN/水)純化粗殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。合併所需溶離份且通過Pl-HCO_3樹脂以溶離游離鹼產物。濃縮有機溶離劑，得到標題化合物(1.2 mg，3%)。MS (apci) m/z = 363.2 (M+H)。

【0586】 實例12

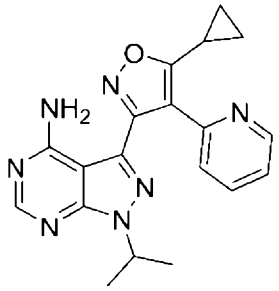
【0587】 

【0588】 3-(5-環丙基-4-碘基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0589】 在60℃下攪拌3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**，步驟3；54 mg，0.19 mmol)、1-碘吡咯啶-2,5-二酮(56 mg，0.25 mmol)於TFA (950 μl，0.19 mmol)中之混合物2小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物相繼用10%

$Na_2S_2O_{3(水溶液)}$及飽和$NaHCO_{3(水溶液)}$處理。用DCM萃取所得水性混合物。濃縮合併之DCM萃取物且藉由二氧化矽層析(0-50% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到標題化合物(79 mg，定量)。MS (apci) m/z = 411.0 (M+H)。

【0590】 實例13

【0591】 

【0592】 3-(5-環丙基-4-(吡啶-2-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0593】 方法A：

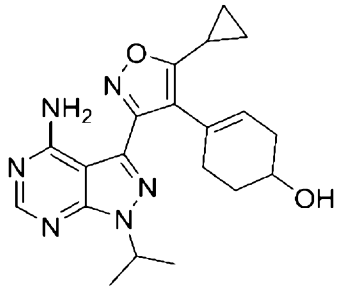
【0594】 在密封壓力容器中，在100℃下攪拌3-(4-溴-5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例1**；30 mg，0.083 mmol)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(40 mg，0.11 mmol)、CsF (31 mg，0.21 mmol)及$\mathbf{PdCl_2[P(cy)_3]_2}$ (6.1 mg，0.0083 mmol)於甲苯(826 μL)中之混合物4小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用$Pd(PPh_3)_4$ (26.2 mg，0.0099 mmol)處理，用$Ar_{(氣體)}$吹掃，在100℃下再加熱60小時，且接著冷卻至室溫且濃縮。藉由C18逆相層析(具有0.1% TFA之0-95% ACN/水)純化粗殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。使三氟乙酸鹽溶解於MeOH中且通過Pl-HCO_3樹脂，以游離鹼形式溶離產物。濃縮有機溶離劑，得到標題化合物(3.7 mg，12%)。MS (apci) m/z = 362.2 (M+H)。

【0595】 方法B：

【0596】 在壓力容器中，3-(5-環丙基-4-碘基異噁唑-3-基)-1-異丙

基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例12**；410 mg，0.999 mmol)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(478 mg，1.30 mmol)、$PdCl_2[P(cy)_3]_2$ (73.8 mg，0.0999 mmol)及CsF (304 mg，2.00 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物永$Ar_{(氣體)}$鼓泡。接著，密封容器且在100℃下攪拌混合物60小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且藉由C18逆相層析(具有0.1%TFA之0-95% ACN/水)純化粗殘餘物，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。合併所需溶離份且濃縮，得到標題化合物之三氟乙酸鹽。三氟乙酸鹽用飽和$NaHCO_{3(水溶液)}$稀釋且用DCM萃取。合併之DCM萃取物經無水$Na_2SO_{4(固體)}$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(142 mg，39%)。MS (apci) m/z = 362.2 (M+H)。

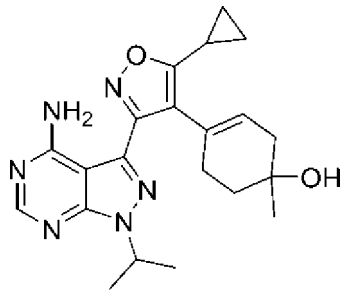
【0597】 實例14

【0598】 

【0599】 4-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)環己-3-烯-1-醇

【0600】 4-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)環己-3-烯-1-酮(**實例5**；6.0 mg，0.016 mmol)於EtOH (317 μL)中之溶液用$NaBH_4$ (1.8 mg，0.048 mmol)處理，且接著在室溫下攪拌30分鐘。接著，濃縮混合物。藉由二氧化矽層析(0-7% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到標題化合物(4.5 mg，75%)。MS (apci) m/z = 381.2 (M+H)。

【0601】 實例15

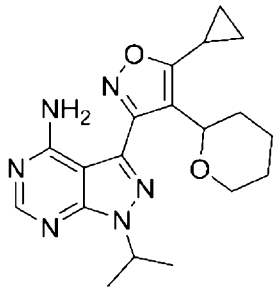


【0602】

【0603】 4-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)-1-甲基環己-3-烯-1-醇

【0604】 用MeMgBr in (3 M Et_2O，21 μL，0.063 mmol)處理4-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-4-基)環己-3-烯-1-酮(**實例5**；4.0 mg，0.011 mmol)於THF (211 μL)中之溶液。在室溫下攪拌10分鐘之後，用MeOH淬滅反應混合物。接著濃縮甲醇且藉由二氧化矽層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物(1.5 mg，36%)。MS (apci) m/z = 395.3 (M+H)。

【0605】 實例16



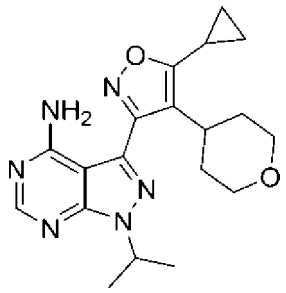
【0606】

【0607】 3-(5-環丙基-4-(四氫-2H-哌喃-2-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0608】 在室溫下，在$H_{2(氣體)}$氣球下攪拌3-(5-環丙基-4-(3,4-二氫-2H-哌喃-6-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例9**；4.2 mg，0.011 mmol)及Pd/C (12 mg，0.011 mmol)於MeOH (1 mL)中之混合物26小時。接著，經由Celite®過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由二氧化矽層析(0-80% EtOAc/己烷)純化所得殘餘物，得到標題化合物

(1.8 mg，43%)。MS (apci) m/z = 369.1 (M+H)。

【0609】 實例17

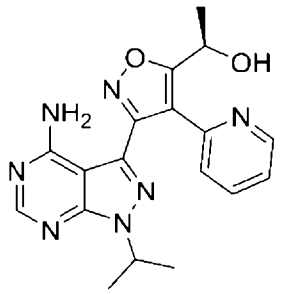


【0610】

【0611】 3-(5-環丙基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0612】 在室溫下，在$H_{2(氣體)}$氣球下攪拌3-(5-環丙基-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例4**；5 mg，0.01 mmol)及PtO_2 (3 mg，0.01 mmol)於EtOAc (1 μL)中之混合物20小時。接著，經由Celite®過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由二氧化矽層析(0-60% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到標題化合物(2 mg，40%)。MS (apci) m/z = 369.1 (M+H)。

【0613】 實例18



【0614】

【0615】 (R)-1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-4-(吡啶-2-基)異噁唑-5-基)乙-1-醇

【0616】 步驟1：**製備3-碘基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在室溫下，向3-碘基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(10 g，36.39 mmol)於DMF (72.79 mL)中之懸浮液中添加$K_2CO_{3(固體)}$(10.06 g，72.79 mmol)

及2-溴丙烷(4442 μL，47.31 mmol)。在80℃下攪拌所得混合物15小時，接著再引入2-溴丙烷(500 μL，5.33 mmol)且再恢復加熱2小時。在冷卻至室溫之後，反應物用水(800 mL)稀釋且用EtOAc (2×500 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(3×500 mL)反萃取，接著乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到標題化合物(10.09 g，91%)。MS (apci) m/z = 304.0 (M+1); 305.1 (M+2)。

【0617】 步驟2：**製備1-異丙基-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在壓力容器中，使用$Ar_{(氣體)}$鼓泡3-碘基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(2.0 g，6.60 mmol)、Et_3N (1.84 mL，13.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (76.2 mg，0.0660 mmol)及CuI (251 mg，1.32 mmol)於DMF (66.0 mL)中之混合物，且接著用三丁基(乙烯基)錫(3.86 mL，13.2 mmol)處理。接著，密封反應物且在60℃下攪拌8小時。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。藉由二氧化矽層析(0-5% MeOH/DCM)直接純化有機萃取物，得到標題化合物(1.21 g，90%)。MS (apci) m/z = 304 (M+H)。

【0618】 步驟3：**製備4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醛**。使1-異丙基-3-乙烯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.21 g，5.95 mmol)於THF (59.5 mL)及水(18 mL)中之溶液冷卻至0℃，且接著相繼用50% $NMO_{(水溶液)}$(2.77 mL，13.4 mmol)及4% $OsO_{4(水溶液)}$(3.77 mL，0.617 mmol)處理。在0℃下攪拌5分鐘之後，緩慢添加$NaIO_{4(固體)}$(2.55 g，11.9 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用EtOAc稀釋且經由Celite®過濾。用飽和$Na_2SO_{3(水溶液)}$洗滌濾液且用EtOAc反萃取水相(2次)。合併之有機萃取物用水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到標題化合物

(1.09 g，89%)。MS (apci) m/z = 206 (M+H)。

【0619】 步驟4：**製備(E)-4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醛肟**。用$NH_2OH·HCl$ (423 mg，6.09 mmol)及NaOAc (480 mg，5.85 mmol)處理4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醛(500 mg，2.44 mmol)於EtOH (3.87 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜且濃縮。藉由二氧化矽層析(0-10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到標題化合物(430 mg，80%)。MS (apci) m/z = 221.1 (M+H)。

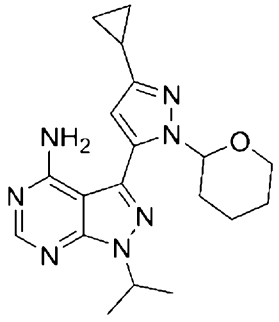
【0620】 步驟5：**製備(R)-1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)異噁唑-5-基)乙-1-醇**。在室溫下，向(E)-4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醛肟(270 mg，1.23 mmol)及(R)-(+)-3-丁炔-2-醇(145 μL，1.84 mmol)於1:1 t-BuOH:H_2O (12 mL)中之溶液中緩慢添加BTI (1054 mg，2.45 mmol)。在室溫下攪拌7小時之後，反應混合物用EtOAc稀釋且用1 N $NaOH_{(水溶液)}$洗滌。有機萃取物經無水$Na_2SO_{4(固體)}$乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽層析(0-10% MeOH/DCM)純化殘餘物，得到標題化合物(90 mg，26%)。MS (apci) m/z = 287.1 (M-H)。

【0621】 步驟6：**製備(R)-1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-4-碘基異噁唑-5-基)乙-1-醇**。在室溫下，用NIS (9.1 mg，0.040 mmol)處理(R)-1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)異噁唑-5-基)乙-1-醇(9.0 mg，0.031 mmol)於TFA (156 μL，0.031 mmol)中之溶液，接著密封且在60℃下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用飽和$NaHCO_{3(水溶液)}$洗滌，接著經無水$Na_2SO_{4(固體)}$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物(8 mg，62%)。MS (apci) m/z = 415.0 (M+H)。

【0622】 步驟7：**製備(R)-1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]**

嘧啶-3-基)-4-(吡啶-2-基)異噁唑-5-基)乙-1-醇。在壓力容器中，(R)-1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-4-碘基異噁唑-5-基)乙-1-醇(18 mg，0.04346 mmol)於甲苯(217.3 μL)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(18.29 μL，0.05649 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (5.022 mg，0.004346 mmol)及CsF (13.20 mg，0.08691 mmol)中之混合物用$Ar_{(固體)}$鼓泡，接著密封且在110℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且藉由二氧化矽層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到標題化合物(1.6 mg，10%)。MS (apci) m/z = 366.2 (M+H)。

【0623】 實例19



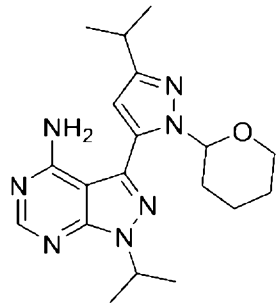
【0624】

【0625】 3-(3-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0626】 在壓力容器中，用2 N $K_2CO_{3(水溶液)}$(586 μL，1.2 mmol)處理3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**中間物1**；50 mg，0.20 mmol)、3-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(68 mg，0.21 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (5.6 mg，0.0049 mmol)於二噁烷(781 μL)中之混合物。接著，容器用$N_{2(氣體)}$吹掃且接著密封。在100℃下攪拌反應混合物5小時，接著引入其他3-環丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(124 mg，0.382 mmol)。接著，在100℃下攪拌反應混合物隔夜。在冷卻至室

溫之後，分離兩相反應混合物且濃縮有機相。藉由逆相層析(5至55% ACN/水)純化所得殘餘物，得到標題化合物(20 mg，24%)。MS (apci) m/z = 368.3 (M+H)。

【0627】 實例20

【0628】 

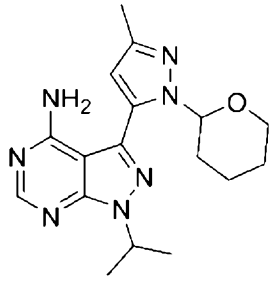
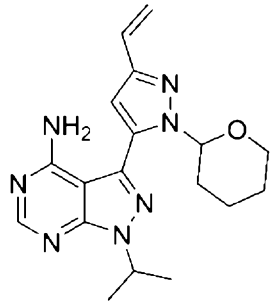
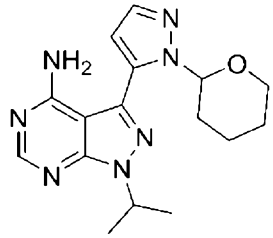
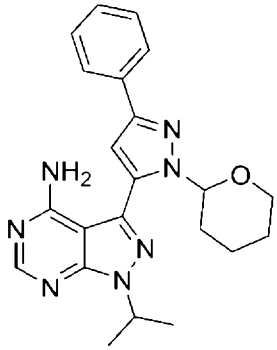
【0629】 1-異丙基-3-(3-異丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0630】 在壓力容器中，用2 N $K_2CO_{3(水溶液)}$(586 μL，1.2 mmol)處理3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**中間物1**；50 mg，0.20 mmol)、3-異丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(94 mg，0.29 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (5.6 mg，0.0049 mmol)於二噁烷(781 μL)中之混合物。接著，容器用$N_{2(氣體)}$吹掃且接著密封。在100℃下攪拌反應混合物22小時。在冷卻至室溫之後，分離兩相反應混合物且濃縮有機相。藉由逆相層析(5至60% ACN/水)純化所得殘餘物，得到標題化合物(56 mg，78%)。MS (apci) m/z = 370.3 (M+H)。

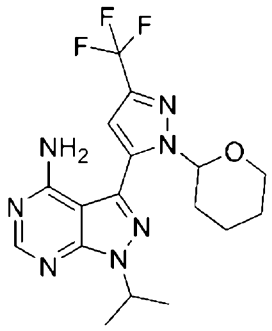
【0631】 用適合的硼酸酯置換3-異丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑，使用與1-異丙基-3-(3-異丙基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例20**)之合成中所描述類似的方法製備表**A**中之化合物。藉由LCMS監測反應完成，同樣，相應地調節反應持續時間。在使用適合的梯度溶離劑

進行層析純化之後，分離標題化合物。

【0632】 表A

實例編號	結構	化學名稱	MS apci (m/z)
21		1-異丙基-3-(3-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	342.3 (M+H)
22		1-異丙基-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	354.2 (M+H)
23		1-異丙基-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	328.2 (M+H)
24		1-異丙基-3-(3-苯基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	404.2 (M+H)

【0633】 實例25

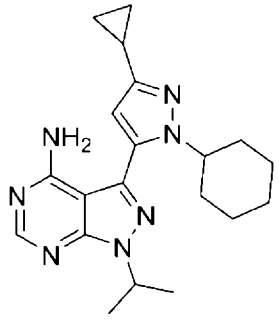


【0634】

【0635】 1-異丙基-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0636】 在壓力容器中，用2 N $K_2CO_{3(水溶液)}$(586 μL，1.2 mmol)處理3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**中間物1**；50 mg，0.20 mmol)、(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)硼酸(77 mg，0.29 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (5.6 mg，0.0049 mmol)於二噁烷(781 μL)中之混合物。接著，容器用$N_{2(氣體)}$吹掃且接著密封。在65℃下攪拌反應混合物24小時，且接著在100℃下攪拌2天。在冷卻至室溫之後，分離兩相反應混合物且藉由逆相層析(5至65% ACN/水)直接純化有機相，得到標題化合物(9.1 mg，12%)。MS (apci) m/z = 396.2 (M+H)。

【0637】 實例26



【0638】

【0639】 3-(1-環己基-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0640】 步驟1：**製備N-(3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)乙醯胺**。在100℃下攪拌3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

(5.2 g，20.3 mmol)於Ac_2O (25 mL，20.3 mmol)中之溶液30分鐘。接著，使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。使殘餘物懸浮於己烷(50 mL)中且進行簡單的音波處理，隨後過濾。保留所收集之固體且濃縮濾液。藉由二氧化矽層析(0-30% EtOAc/己烷)純化濾液殘餘物。自初始過濾收集固體，接著與來自層析純化之所需物質合併，得到標題化合物(5.50 g，91%)。MS (apci) m/z = 298.1 (M+1); 300.1 (M+1)。

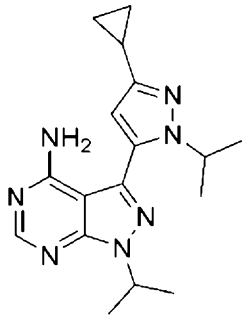
【0641】 步驟2：**製備(4-乙醯胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)硼酸氫鈉酯**。在$Ar_{(氣體)}$氛圍下，在90℃下攪拌N-(3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)乙醯胺(900 mg，3.02 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.53 g，6.04 mmol)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (221 mg，0.302 mmol)及KOAc (889 mg，9.06 mmol)於無水二噁烷(15.1 mL)中之混合物18小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc (30 mL)稀釋且過濾所得懸浮液。濾液用飽和$NaHCO_{3(水溶液)}$(10 mL)緩慢處理。在室溫下攪拌兩相混合物5分鐘且接著濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (20 mL)與水(15 mL)之間且過濾以移除不可溶物質。在相分離之後，濃縮水性萃取物。藉由C18逆相層析(0-90% ACN/水)純化殘餘物，得到標題化合物(243 mg，19%)。MS (apci) m/z = 264.0 (硼酸M+H)。

【0642】 步驟3：**製備1-環己基-3-環丙基-5-碘基-1H-吡唑及1-環己基-3-環丙基-3-碘基-1H-吡唑**。在壓力容器中，用60% NaH (19 mg，0.47 mmol)處理3-環丙基-5-碘基-1H-吡唑(73 mg，0.31 mmol)於DMF (1560 μL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物5分鐘，接著引入4-甲基苯磺酸環己酯(135 mg，0.53 mmol)。接著，密封反應容器。接著，在90℃下攪拌反應混合物18小時，接著在100℃下攪拌4小時。在冷卻至室溫之後，用額外

的60% NaH (13 mg，0.31 mmol)及4-甲基苯磺酸環己酯(79 mg，0.31 mmol)處理反應混合物。接著，在80℃下再攪拌混合物60小時。接著在冷卻至室溫之後，反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。濃縮有機萃取物且藉由二氧化矽層析(0-20% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物之1:1區位異構混合物(37 mg，37%)。MS (apci) m/z = 317.0 (M+H)。

【0643】 步驟4：**製備3-(1-環己基-3-環丙基-1H-吡唑-5-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在壓力容器中，1-環己基-3-環丙基-5-碘基-1H-吡唑及1-環己基-3-環丙基-3-碘基-1H-吡唑之1:1混合物(37 mg，0.12 mmol)與(4-乙醯胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)硼酸氫鈉(67 mg，0.23 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (14 mg，0.012 mmol)、1 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(468 μL，0.47 mmol)於二噁烷(585 μL)中之懸浮液組合。密封所得懸浮液且在90℃下攪拌18小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且藉由逆相層析(具有0.1% TFA之0至95% ACN/水)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。合併含有三氟乙酸鹽之溶離份且通過PL-HCO_3樹脂，以在移除溶劑之後以游離鹼形式溶離標題化合物(8 mg，19%)。MS (apci) m/z = 366.3 (M+H)。

【0644】 實例27

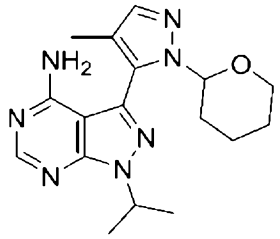
【0645】 

【0646】 3-(3-環丙基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0647】 步驟1：**製備3-環丙基-5-碘基-1-異丙基-1H-吡唑及3-環丙基-3-碘基-1-異丙基-1H-吡唑**。用NaH (60%，15 mg，0.37 mmol)處理3-環丙基-5-碘基-1H-吡唑(73 mg，0.31 mmol)於DMF (1560 μL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物5分鐘，接著引入2-溴丙烷(77 mg，0.62 mmol)。接著，在80℃下攪拌反應混合物40小時，且接著在100℃下攪拌3小時。在冷卻至室溫之後，用額外的NaH (60%，13 mg，0.31 mmol)及2-溴丙烷(38.5 mg，0.31 mmol)處理反應混合物。在90℃下再攪拌混合物16小時。接著在冷卻至室溫之後，反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。濃縮有機萃取物且藉由二氧化矽層析(0-3% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到標題化合物之1:1區位異構混合物(70 mg，81%)。MS (apci) m/z = 277.1 (M+H)。

【0648】 步驟2：**製備3-(3-環丙基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在壓力容器中，1-環己基-3-環丙基-5-碘基-1H-吡唑及1-環己基-3-環丙基-3-碘基-1H-吡唑之1:1混合物(110 mg，0.40 mmol)與(4-乙醯胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)硼酸氫鈉(**實例26**，步驟2；102 mg，0.36 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (23 mg，0.020 mmol)及1 M $Na_2CO_{3(水溶液)}$(598 μL，0.60 mmol)於二噁烷(996 μL)中之懸浮液組合。密封所得混合物且在90℃下攪拌18小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物且藉由逆相層析(具有0.1% TFA之0至95% ACN/水)純化，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。合併含有三氟乙酸鹽之溶離份且通過PI-HCO_3樹脂，以在移除溶劑之後溶離游離鹼產物(8 mg，12%)。MS (apci) m/z = 326.2 (M+H)。

【0649】 實例28

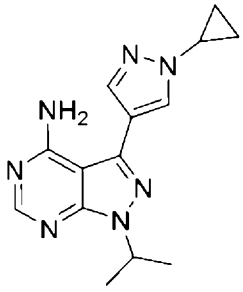


【0650】

【0651】 1-異丙基-3-(4-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0652】 在壓力容器中，3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**中間物1**，50 mg，0.20 mmol)、4-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(85.6 mg，0.29 mmol)、K_2CO_3 (2 N，水溶液)(586 μL，1.17 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$ (5.6 mg，0.0048 mmol)於二噁烷(781 μL)中之混合物用氮氣鼓泡，密封且在100℃下攪拌22小時。在冷卻至室溫及相分離之後，濃縮有機層且用逆相層析(5至50% MeCN/水)處理，得到呈白色固體之標題產物(20 mg，30%)。MS (apci) m/z = 342.2 (M+H)。

【0653】 實例29



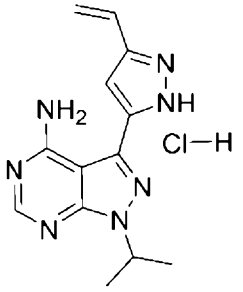
【0654】

【0655】 3-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0656】 在壓力容器中，用2 N $K_2CO_{3(水溶液)}$(586 μL，1.17 mmol)處理3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**中間物1**，50 mg，0.195 mmol)、1-環丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(50.3 mg，0.215 mmol)及$Pd(P\ Ph_3)_4$ (5.64 mg，0.00488 mmol)於二噁烷(781

μL，0.195 mmol)中之溶液。接著，容器用$N_{2(氣體)}$吹掃且接著密封。在100℃下攪拌反應混合物1小時。在冷卻至室溫之後，分離兩相混合物。濃縮有機層且相繼藉由逆相層析(5至40% ACN/水)及二氧化矽層析(50%丙酮/己烷)純化，得到呈白色固體之標題化合物(19 mg，34.0%)。MS (apci) m/z = 284.1 (M+H)。

【0657】 實例30

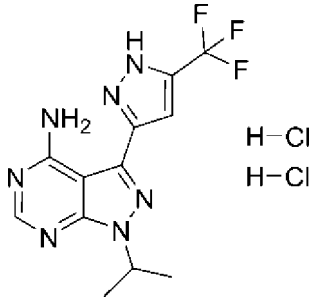


【0658】

【0659】 1-異丙基-3-(3-乙烯基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

【0660】 用6 N $HCl_{(水溶液)}$(75 μL，0.45 mmol)處理1-異丙基-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例22**，4.0 mg，0.011 mmol)，得到白色懸浮液。逐滴添加MeOH直至獲得澄清無色溶液。使混合物反應10分鐘。接著，用MeOH (0.5 mL)稀釋且濃縮，得到呈白色固體之標題產物(2.8 mg，81%)。MS (apci) m/z = 270.2 (M+H)。

【0661】 實例31



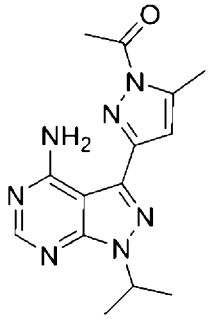
【0662】

【0663】 1-異丙基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-

d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

【0664】 向1-異丙基-3-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例25**，5.3 mg，0.013 mmol)於MeOH (67 μL，0.013 mmol)中之溶液中添加6 N $HCl_{(水溶液)}$(89 μL，0.54 mmol)。使混合物反應5分鐘。接著濃縮，得到呈白色固體狀之標題產物(5.1 mg，99%)。MS (apci) m/z = 312.1 (M+H)。

【0665】 實例32

【0666】 

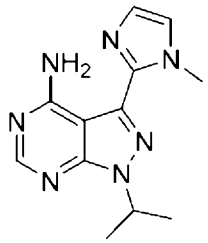
【0667】 1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

【0668】 步驟1：**製備1-異丙基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。向壓力容器中添加3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**中間物1**，102 mg，0.398 mmol)、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(99.4 mg，0.478 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (23.0 mg，0.0199 mmol)、$Na_2CO_{3(固體)}$ (127 mg，1.19 mmol)及二噁烷(1593 μL，0.398 mmol)。接著，密封容器且在100℃下加熱60小時。在冷卻至室溫之後，用水(5 mL)稀釋混合物。藉由過濾收集所得固體且用水(2 mL)及MTBE沖洗且乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(65 mg，63.4%)。MS (apci) m/z = 258.2 (M+H)。

【0669】 步驟2：**製備1-(3-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧**

啶-3-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮。向1-異丙基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(26 mg，0.101 mmol)於DCM (1010 μL，0.101 mmol)中之懸浮液中相繼添加乙酸酐(10.0 μL，0.106 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.23 mg，0.0101 mmol)。在室溫下攪拌混合物22小時且再添加乙酸酐(4.75 μL，0.0505 mmol)。在室溫下繼續攪拌3小時。濃縮混合物且藉由逆相層析(0至95% ACN/水)純化，得到呈白色固體之標題化合物(6.0 mg，19.8%)。MS (apci) m/z = 300.2 (M+H)。

【0670】 實例33



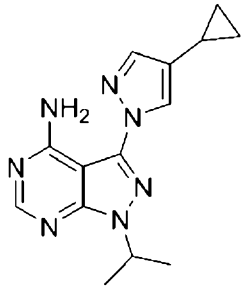
【0671】

【0672】 1-異丙基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0673】 步驟1：製備乙酸2-(4-乙醯胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2l4-二氧硼啉-2-基酯鈉鹽。向壓力容器中添加N-(3-溴-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)乙醯胺(**實例26**，步驟1，300 mg，1.01 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(511.0 mg，2.01 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (73.6 mg，0.101 mmol)、$KOAc_{(固體)}$(296.260 mg，3.02 mmol)及無水1,4-二噁烷(5031.13 μL，1.0 mmol)。接著，密封容器且在$N_{2(氣體)}$下，在90℃下加熱18小時。在冷卻至室溫之後，添加乙酸乙酯(10 mL)。繼續攪拌3分鐘且過濾所得懸浮液。用$Na_2CO_{3(水溶液)}$(2 M，5 mL)處理濾液。過濾所得混合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(243 mg，56.5%)。MS (apci) m/z = 264.1 (相應硼酸之M+H)。

【0674】 步驟2：**製備1-異丙基-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。向乙酸2-(4-乙醯胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2l4-二氧硼喃-2-基酯鈉鹽(36 mg，0.084 mmol)及2-溴-1-甲基-1H-咪唑(28 mg，0.17 mmol)於二噁烷(0.6 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$ (10 mg，0.0085 mmol)。所得混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡，用$K_3PO_{4(水溶液)}$(2 M，0.13 mL，0.25 mmol)處理且加熱至90℃保持20小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應物且藉由逆相層析(5至90% ACN/水)純化，得到標題化合物(0.6毫克，2.8%)。MS (apci) m/z = 258.1 (M+H)。

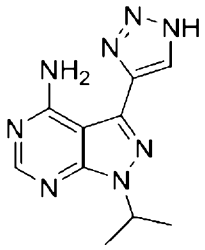
【0675】 實例34

【0676】 

【0677】 3-(4-環丙基-1H-吡唑-1-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0678】 3-碘基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例18**，步驟1，163 mg，0.54 mmol)、4-環丙基-1H-吡唑(116 mg，1.1 mmol)、$K_2CO_{3(固體)}$ (149 mg，1.1 mmol)、碘化銅(I)(21 mg，0.11 mmol)及(1R,2R)-N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(43 μL，0.27 mmol)於DMF (5.38 mL)中之混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡且在110℃下攪拌直至完成，如藉由層析(TLC或LC)監測測定。藉由二氧化矽層析(0至20% MeOH/DCM)純化所得混合物，得到標題化合物(115 mg，75.5%)。MS (apci) m/z = 284.1 [M+H]。

【0679】 實例35

【0680】 

【0681】 1-異丙基-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0682】 步驟1：**製備1-異丙基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。向9.0 mL可密封容器中添加3-碘基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(**實例18**，步驟1，500 mg，1.65 mmol)、碘化銅(I)(15.7 mg，0.0825 mmol)及反-二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(116 mg，0.165 mmol)。接著，進行三個將容器抽成真空且用$Ar_{(氣體)}$回填之循環。添加DMF (2.3 mL)及三乙胺(696 μL，4.95 mmol)。再進行兩個將反應容器抽成真空且用$Ar_{(氣體)}$回填之循環。接著添加乙炔基三甲基矽烷(2285 μL，16.5 mmol)且在室溫下攪拌反應物70小時。反應混合物用DCM稀釋，經由矽藻土墊過濾，用水洗滌且在真空中濃縮。藉由二氧化矽層析(0至10% MeOH/DCM)純化所得殘餘物，得到具有殘餘溶劑之標題化合物(523 mg，116%)。MS (apci) m/z = 274.1。

【0683】 步驟2：**製備3-乙炔基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。向1-異丙基-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(500 mg，1.8287 mmol)於MeOH (5.5 mL)中之溶液中添加無水K_2CO_3(126.37 mg，0.91436 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時。濃縮所得混合物且經由矽藻土塞過濾(0至5% MeOH/DCM)。濃縮合併之溶離份，溶解於DCM中且用水洗滌，得到標題化合物(287 mg，78.0%)。MS (apci) m/z = 202.1 (M+H)。

【0684】 步驟3：**製備1-異丙基-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺**。在0℃下，向3-乙炔基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(287 mg，1.43 mmol)於二噁烷中之溶液中添加疊氮基三甲基矽烷(322 μL，2.42 mmol)及碘化銅(I)(1.93 μL，0.0570 mmol)。在100℃下攪拌反應物隔夜。所得混合物用$Ar_{(氣體)}$鼓泡且在100℃下加熱直至LC/MS指示起始物質完全耗盡。過濾所得混合物。濃縮濾液且藉由二氧化矽層析(0至15% MeOH/DCM)純化，得到標題化合物(66.7 mg，19.1%)。MS (apci) m/z = 245.1。

【0685】 縮寫：

18-冠-6	1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
Ac_2O	乙酸酐
(±)-BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘
雙(頻哪醇根基)二硼	4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃)
Boc-酐	二碳酸二-第三丁酯
BTI	(雙(三氟乙醯氧基)碘基)苯
$BF_3•Et_2O$	三氟化硼合二乙醚
n-BuLi	正丁基鋰或1-丁基鋰
s-BuOH	第二丁醇或2-丁醇
t-BuOH	第三丁醇或2-甲基丙-2-醇
Celite®	矽藻土；SiO_2
CuI	碘化銅(I)
d	天
DBU	1,8-二氮雜雙環并[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)；1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3-(1H)-酮
DMSO	二甲亞碸
二噁烷	1,4-二噁烷

EDC-HCl	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
eq	當量
Et_2O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
GF/F紙	GF/F玻璃微纖維濾紙
h	小時
HATU	六氟磷酸3-氧化1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠或六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓
HBTU	六氟磷酸3-[雙(二甲基胺基)甲基鎓]-3H-苯并三唑-1-氧化物或六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓
氯甲酸異丁酯	氯甲酸異丁酯
異戊醯氯	3-甲基丁醯氯
iPrOH	異丙醇
KOAc	乙酸鉀
KOtBu	第三丁醇鉀
K_2HPO_4	磷酸氫二鉀
LCMS	液相層析-質譜法
LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰；或雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰
$Me_4N(AcO)_3BH$	三乙醯氧基硼氫化四甲基銨
$NaBH(AcO)_3$	三乙醯氧基硼氫化鈉
$NaBH_3CN$	氰基硼氫化鈉
MeOH	甲醇
MeMgBr	甲基溴化鎂
min	分鐘
MSH	鄰-(均三甲苯磺醯基)羥基胺
MsCl	甲磺醯氯
MTBE	甲基第三丁基醚
NaOAc	乙酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NIS	N-碘丁二醯亞胺
$NH_2OH·HCl$	羥基胺鹽酸鹽
NMO	4-甲基嗎啉-4-氧化物
P1-HCO_3樹脂	Stratospheres MP-HCO3
10% Pd/C	10重量%鈀(乾基)，活性碳，濕潤，Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯基膦)鈀(0)
$Pd_2(dba)_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
$Pd_2(dba)_3•CHCl_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)氯仿錯合物
$PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物
$PdCl_2(PPh_3)_2$	雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)
$PdCl_2[P(cy)_3]_2$	雙(三環己基膦)二氯化鈀(II)
PPTS	對甲苯磺酸吡錠
PS漏斗	Biotage® 「Isolute相分離器」

PS紙	Whatman®經聚矽氧處理之相分離器濾紙
PVDF (0.45 μm)盤	具有0.45微米孔徑之聚偏二氟乙烯膜
RT	室溫
$SOCl_2$	亞硫醯二氯
TBAF	氟化四-正丁基銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
Tf-O-Tf	三氟甲磺酸酐
THF	四氫呋喃
TMSCN	氰化三甲基矽烷
TsCl	4-甲苯磺醯氯
Triphosgene	(雙(三氯甲基)碳酸酯
X-phos	二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦

【補充序列表】

<110> 美商亞雷生物製藥股份有限公司

<120> 作為RET激酶抑制劑之經取代吡唑并[3,4-d]嘧啶化合物

<130> 40449-0091WO1

<150> 62/676,425
<151> 2018-05-25

<150> 62/669,317
<151> 2018-05-09

<150> 62/619,055
<151> 2018-01-18

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 1114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
            20                  25                  30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
        35                  40                  45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
    50                  55                  60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65                  70                  75                  80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
                85                  90                  95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
            100                 105                 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
        115                 120                 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145                 150                 155                 160
```

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
370 375 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385 390 395 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
405 410 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
420 425 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
435 440 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
450 455 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465 470 475 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
485 490 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
500 505 510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
515 520 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
530 535 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545 550 555 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
565 570 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
580 585 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
595 600 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
610 615 620

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val

690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705 710 715 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
725 730 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
740 745 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met
995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro
1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr
1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro
1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn
1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr
1070 1075 1080

Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn
1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp
1100 1105 1110

Ser

be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

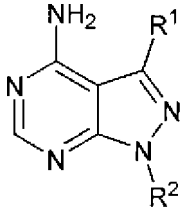
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

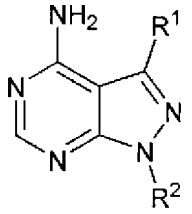


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物，



I

及其互變異構體、立體異構體及醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

R^1為具有2-3個獨立地選自N、O及S之環雜原子之5員雜芳基環，其中R^1視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、$(C1\text{-}C6烷基)_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2，

限制條件為當R^1為異噁唑基環時，則R^1經2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、$(C1\text{-}C6烷基)_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2；

Cyc^1為3-6員飽和或部分不飽和環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自羥基、C1-C6烷基及側氧基之取代基取代；

$hetCyc^1$為4-6員飽和或部分不飽和雜環，其具有1-2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷基、羥基

及側氧基之取代基取代；

Ar^1為視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、鹵素及羥基之取代基取代之苯基；

Cyc^2為視情況經羥基取代之C3-C6環烷基；

$hetAr^1$為5-6員雜芳基環，其具有1-3個環氮原子且視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、鹵素、羥基及苯甲基之取代基取代；及

R^2為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、氰基C1-C6烷基-、羥基C1-C6烷基、C3-C6環烷基或(C3-C6環烷基)C1-C6烷基-。

【第2項】

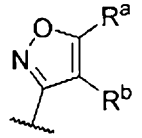
如請求項1之化合物，其中R^1為經2個獨立地選自以下之取代基取代之異噁唑基環：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$、(C1-C6烷基)C(=O)-、$(C1\text{-}C6烷基)_2$-P(=O)-及R'R''NC(=O)-，其中R'為氫且R''為氫、C1-C6烷基或Cyc^2。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中R^1為經2個獨立地選自以下之取代基取代之異噁唑基環：鹵素、羥基C1-C6烷基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1及$hetAr^1$。

【第4項】

如請求項3之化合物，其中R^1為



其中：

R^a為羥基C1-C6烷基或Cyc^1；及

R^b為鹵素、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1或$hetAr^1$。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中R^a為羥基C1-C6烷基。

【第6項】

如請求項4之化合物，其中R^a為Cyc^1。

【第7項】

如請求項4至6中任一項之化合物，其中R^b為鹵素。

【第8項】

如請求項4至6中任一項之化合物，其中R^b為Cyc^1。

【第9項】

如請求項4至6中任一項之化合物，其中R^b為$hetCyc^1$。

【第10項】

如請求項4至6中任一項之化合物，其中R^b為Ar^1。

【第11項】

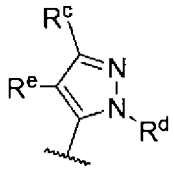
如請求項4至6中任一項之化合物，其中R^b為$hetAr^1$。

【第12項】

如請求項1之化合物，其中R^1為視情況經1-3個獨立地選自以下之取代基取代之吡唑基環：C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$及Ar^1。

【第13項】

如請求項12之化合物，其中R^1為



其中：

R^c為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C2-C6烯基、Cyc^1或Ar^1；

R^d為C1-C6烷基、Cyc^1或$hetCyc^1$；及

R^e為氫或C1-C6烷基。

【第14項】

如請求項13之化合物，其中R^c為氫。

【第15項】

如請求項13之化合物，其中R^c為C1-C6烷基。

【第16項】

如請求項13之化合物，其中R^c為氟C1-C6烷基。

【第17項】

如請求項13之化合物，其中R^c為C2-C6烯基。

【第18項】

如請求項13之化合物，其中R^c為Cyc^1。

【第19項】

如請求項13之化合物，其中R^c為Ar^1。

【第20項】

如請求項13至19中任一項之化合物，其中R^d為C1-C6烷基。

【第21項】

如請求項13至19中任一項之化合物，其中R^d為Cyc^1。

【第22項】

如請求項13至19中任一項之化合物，其中R^d為$hetCyc^1$。

【第23項】

如請求項13至19中任一項之化合物，其中R^e為氫。

【第24項】

如請求項13至19中任一項之化合物，其中R^e為C1-C6烷基。

【第25項】

如請求項1之化合物，其中R^2為C1-C6烷基。

【第26項】

如請求項1之化合物，其選自實例1-35。

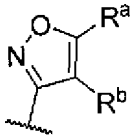
【第27項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之化合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑之混合物。

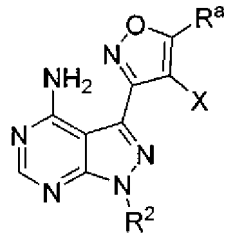
【第28項】

一種製備如請求項1之化合物之方法，其包含：

(a) 對於滿足以下條件之如請求項1之化合物：其中R^1為

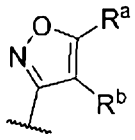


其中R^a為環丙基且R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如請求項1所定義，$hetCyc^1$係如請求項1所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如請求項1所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環，使具有下式之相應化合物



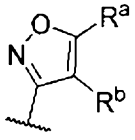
其中R^a為環丙基，R^2係如請求項1所定義，且X為鹵素，與具有式R^b-$B(OR')_2$之硼酸酯在鈀催化劑及視情況選用之配位體存在下，在無機鹼存在下反應，其中R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetAr^1$及Ar^1係如請求項1所定義，$hetCyc^1$係如請求項1所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環，Cyc^1係如請求項1所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環，且各R'獨立地為H或(1-6C)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環；或

(b) 對於滿足以下條件之如請求項1之化合物：其中R^1為

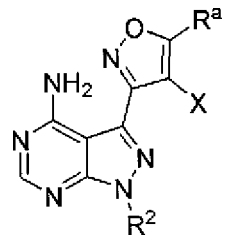


其中R^a為環丙基且R^b為$hetCyc^1$或Cyc^1，其中$hetCyc^1$係如請求項1所定義，限制條件為$hetCyc^1$為飽和雜環，且Cyc^1係如請求項1所定義，限制條件為Cyc^1為飽和C3-C6環烷基環，且R^2係如請求項1所定義，使如請求項1之化合物經歷烯烴還原條件，其中分別$hetCyc^1$係如請求項1所定義，限制條件為$hetCyc^1$為部分不飽和雜環或Cyc^1係如請求項1所定義，限制條件為Cyc^1為部分不飽和C3-C6環烷基環；或

(c) 對於滿足以下條件之如請求項1之化合物：其中R^1為

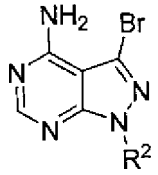


其中R^a為環丙基，R^b為$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1，且R^2係如請求項1所定義，使具有下式之相應化合物



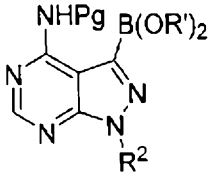
其中R^a為環丙基，R^2係如請求項1所定義，且X為鹵素，與具有式R^b-Sn(C1-C6烷基)$_3$之化合物在鈀催化劑及配位體存在下且視情況在氟化銫存在下反應，其中R^b為如請求項1所定義之$hetAr^1$、Ar^1、$hetCyc^1$或Cyc^1；或

(d) 對於其中R^1及R^2係如請求項1所定義之如請求項1之化合物，使具有下式之化合物



其中R^2係如請求項1所定義且X為鹵素，與具有式R^1-B(OR')$_2$之硼酸酯在鈀催化劑及視情況選用之配位體存在下，在無機鹼存在下反應，其中R^1係如請求項1所定義，且各R'獨立地為H或(1-6C)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環；或

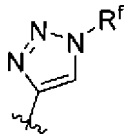
(e) 對於其中R^1及R^2係如請求項1所定義之如請求項1之化合物，使具有下式之化合物



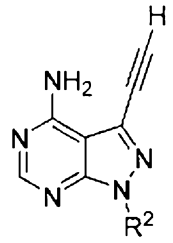
其中R^2係如請求項1所定義，且各R'獨立地為H或(C1-C6)烷基，或各R'與其所連接之原子共同形成視情況經1-4個獨立地選自(C1-C3烷基)之取代基取代之5-6員環，與式R^1-X之化合物在鈀催化劑及視情況選用之配位

體存在下，在無機鹼存在下反應，其中R^1係如請求項1所定義且X為鹵素；或

(f) 對於滿足以下條件之如請求項1之化合物：其中R^1為



其中R^2係如請求項1所定義；且R^f為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1或$hetAr^1$，使具有下式之相應化合物



其中R^2係如請求項1所定義，與式N_3-$R^{f'}$之化合物在銅催化劑存在下且在無機鹼存在下反應，其中$R^{f'}$為氫、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-、C2-C6烯基、Cyc^1、$hetCyc^1$、Ar^1、$hetAr^1$或-Si(C1-C6烷基)$_3$；及

移除任何可能存在之保護基，及視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

【第29項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療有需要之患者中之癌症之藥劑。

【第30項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶

劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療有需要之患者中之癌症之藥劑，該治療包含(a)測定該癌症是否與RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關；及(b)若測定癌症與RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關，則向該患者投與該藥劑。

【第31項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療患者中之RET相關癌症之藥劑。

【第32項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療患者中之RET相關癌症之藥劑，該治療包含：

測定該患者中之癌症是否為RET相關癌症；及

向測定為患有RET相關癌症之患者投與該藥劑。

【第33項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療患者之藥劑，其中該患者具有臨床記錄，該記錄指示該患者具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【第34項】

一種選擇用於患者之治療之方法，該方法包含對於鑑別或診斷為患有RET相關癌症之患者，選擇包括投與治療有效量之如請求項1至26中任

一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之治療。

【第35項】

一種選擇用於癌症患者之治療之方法，該方法包含：

測定該患者中之癌症是否為RET相關癌症；及

對於測定為患有RET相關癌症之患者，選擇包括投與治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之治療。

【第36項】

一種選擇患者進行治療之方法，該治療包括投與治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物，該方法包含：

鑑別患有RET相關癌症之患者；及

選擇該患者進行治療，該治療包括投與治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物。

【第37項】

一種選擇癌症患者進行治療之方法，該治療包括投與治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物，該方法包含：

測定該患者中之癌症是否為RET相關癌症；及

選擇測定為患有RET相關癌症之患者進行治療，該治療包括投與治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物。

【第38項】

如請求項32之用途，或如請求項35及37之方法，其中該測定該患者中之癌症是否為RET相關癌症之步驟包括進行分析法，以偵測來自該患者之樣本中RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【第39項】

如請求項38之用途，其進一步包含：獲得來自該患者之樣本。

【第40項】

如請求項39之用途，其中該樣本為活檢樣本。

【第41項】

如請求項40之用途，其中該分析法選自由以下組成之群：定序法、免疫組織化學、酶聯結免疫吸附分析法及螢光原位雜交(FISH)。

【第42項】

如請求項41之用途，其中該FISH為雙色分離FISH(break-apart FISH)分析。

【第43項】

如請求項41之用途，其中該定序法為焦磷酸定序法或次世代定序法。

【第44項】

如請求項38之用途，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為該RET基因中之一或多種點突變。

【第45項】

如請求項44之用途，其中RET基因中之該一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、45、56、64、67、77、114、136、145、177、180、200、270、278、292、294、321、330、338、360、365、373、393、423、428、432、446、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、639、640、641、644、648、649、650、661、664、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、802、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、866、867、870、873、876、881、882、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1062、1064、1096、1105及1109。

【第46項】

如請求項45之用途，其中RET基因中之該一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：32、34、40、45、56、64、67、77、114、145、177、270、278、292、321、330、338、360、365、393、423、428、446、510、511、513、

515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、634、635、636、637、639、640、641、648、649、650、664、661、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、870、873、876、881、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1064、1096、1105及1109。

【第47項】

如請求項46之用途，其中RET基因中之該一或多種點突變引起具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白質之轉譯：S32L、D34S、L40P、A45A、L56M、P64L、R67H、R77C、R114H、V145G、R177L、P270L、T278N、V292M、G321R、R330Q、T338I、R360W、S365L、F393L、G423R、E428K、G446R、A510V、E511K、G513D、C515S、C515W、R525W、C531R、G533C、G533S、L534L、G550E、V591I、G593E、E595D、E595A、R600Q、I602V、K603Q、K603E、Y606C、C609C、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609V、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、E616Q、C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、F619F、

C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A、P622L、E623K、D624N、P628N、L629P、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、E632K、E632G、E632V、L633R、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、V637R、A639G、A640G、A641S、A641T、A641R、T644M、V648I、S649L、V650M、H661H、A664D、H665Q、K666E、K666M、K666N、K666R、T675T、P679P、A680T、S686N、S689T、G691S、R694Q、M700L、V706M、V706A、E713K、D714Y、G727E、E732K、E734K、G736R、V738V、T742M、G748C、R749T、A750P、A750G、E762G、S765P、S765F、P766S、P766M、E768Q、E768D、E768N、E768G、L769L、R770Q、D771N、N777S、V778I、Q781R、I788I、I788N、L790F、Y791F、Y791N、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806H、Y806N、Y806Y、G810R、G810S、G810A、G810C、G810V、G810D、R817C、E818K、S819I、R820L、G823E、Y826M、Y826S、G828R、R833C、S836S、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、A845A、M848T、I852M、S853T、L865V、A866W、E867K、L870F、R873W、R873Q、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、A883Y、A883V、E884K、E884V、R886W、R886L、S891A、S891S、S891L、F893L、G894S、R897Q、R897P、D898V、D898Y、Y900F、E901K、S904F、S904S、S904T、S904C、Y905F、K907E、K907M、R908K、G911D、G911G、G911E、

R912P、R912Q、M918T、M918V、M918L、A919V、A919P、E921K、E921D、S922P、S922Y、F924S、F924L、T930M、F961L、R972G、R973T、S977R、Y981F、R982C、S1002N、M1009V、Y1015F、D1017N、S1024F、V1041G、P1047S、A1051T、M1064T、Y1096F、A1105V及M1109T。

【第48項】

如請求項44之用途，其中RET基因中之該一或多種點突變發生在人類RET基因之外顯子10、11、13、14、15及16中之一或多者中。

【第49項】

如請求項38之用途，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為RET基因融合物。

【第50項】

如請求項49之用途，其中該RET基因融合物選自由以下組成之群：BCR-RET、CLIP1-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET、ERC1-RET、FGFR1OP-RET、MBD1-RET、PRKAR1A-RET、TRIM24-RET、GOLGA5-RET、HOOK3-RET、RFG9-RET、KTN1-RET、TRIM27-RET、AKAP13-RET、FKBP15-RET、SPECC1L-RET、TBL1XR1-RET、CEP55-RET、CUX1-RET、KIAA1468-RET、RFG8-RET、ACBD5-RET、PTC1ex9-RET、MYH13-RET、PIBF1-RET、KIAA1217-RET、MPRIP-RET、HRH4-RET、Ria-RET、RET-PTC4、FRMD4A-RET、SQSTM1-RET、AFAP1L2-RET、PPFIBP2-RET、EML4-RET、PARD3-RET、MYH10-RET、HTIF1-RET、AFAP1-RET、RASGEF1A-RET、TEL-RET、RUFY1-RET、UEVLD-RET、

DLG5-RET、FOXP4-RET、TIF1G-RET、H4L-RET、OFLM4-RET、RRBP1-RET、ANK3-RET、PICALM-RET、MYO5C-RET、EPHA5-RET、RUFY2-RET、KIF13A-RET、TNIP1-RET、SNRNP70-RET、MRLN-RET、LMNA-RET、RUFY3-RET、TFG-RET、MYO5A-RET、ADD3-RET、JMJD1C-RET、RBPMS-RET、DOCK1-RET、TAF3-RET、NCOA1-RET、ZNF485-RET、VCL-RET、TSSK4-RET、SORBS1-RET、SIRT1-RET、PTPRK-RET、ADD3-AS1-RET、PRKG1-RET、IL2RA-RET、CCNYL2-RET、CCDC186-RET及ANKS1B-RET。

【第51項】

如請求項31之用途，其中該RET相關癌症選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸道黏膜之神經節瘤病及子宮頸癌。

【第52項】

如請求項51之用途，其中該肺癌為RET融合物肺癌或該癌症為髓質甲狀腺癌。

【第53項】

如請求項51之用途，其中該肺癌為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細支氣管肺細胞癌或肺腺癌。

【第54項】

如請求項29之用途，其中該式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係經口投與。

【第55項】

如請求項29之用途，其進一步包含向該患者投與其他療法或治療劑。

【第56項】

如請求項55之用途，其中該其他療法或治療劑選自放射療法、細胞毒性化學治療劑、靶向激酶之治療劑、細胞凋亡調節劑、信號轉導抑制劑、靶向免疫之療法及靶向血管生成之療法。

【第57項】

如請求項56之用途，其中該其他治療劑選自一或多種靶向激酶之治療劑。

【第58項】

如請求項55之用途，其中如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物係與該其他治療劑呈分開的劑量形式同時投與。

【第59項】

如請求項55之用途，其中如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物係與該其他治療劑呈分開的劑量形式，以任何順序依序投與。

【第60項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患者中之RET相關癌症之藥劑。

【第61項】

如請求項60之用途，其中該RET相關癌症為具有RET基因、RET激

酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調之癌症。

【第62項】

如請求項61之用途，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為該RET基因中之一或多種點突變。

【第63項】

如請求項62之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、45、56、64、67、77、114、136、145、177、180、200、270、278、292、294、321、330、338、360、365、373、393、423、428、432、446、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、639、640、641、644、648、649、650、661、664、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、802、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、866、867、870、873、876、881、882、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1062、1064、1096、1105及1109。

【第64項】

如請求項63之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：32、34、40、45、56、64、67、77、114、145、177、270、278、292、321、330、338、360、365、393、423、428、446、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、634、635、636、637、639、640、641、648、649、650、664、661、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、870、873、876、881、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1064、1096、1105及1109。

【第65項】

如請求項64之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變引起具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白質之轉譯：S32L、D34S、L40P、A45A、L56M、P64L、R67H、R77C、R114H、V145G、R177L、P270L、T278N、V292M、G321R、R330Q、T338I、R360W、S365L、F393L、G423R、E428K、G446R、A510V、E511K、G513D、

C515S、C515W、R525W、C531R、G533C、G533S、L534L、G550E、V591I、G593E、E595D、E595A、R600Q、I602V、K603Q、K603E、Y606C、C609C、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609V、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、E616Q、C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、F619F、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A、P622L、E623K、D624N、P628N、L629P、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、E632K、E632G、E632V、L633R、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、V637R、A639G、A640G、A641S、A641T、A641R、T644M、V648I、S649L、V650M、H661H、A664D、H665Q、K666E、K666M、K666N、K666R、T675T、P679P、A680T、S686N、S689T、G691S、R694Q、M700L、V706M、V706A、E713K、D714Y、G727E、E732K、E734K、G736R、V738V、T742M、G748C、R749T、A750P、A750G、E762G、S765P、S765F、P766S、P766M、E768Q、E768D、E768N、E768G、L769L、R770Q、D771N、N777S、V778I、Q781R、I788I、I788N、L790F、Y791F、Y791N、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806H、Y806N、Y806Y、G810R、G810S、G810A、G810C、G810V、G810D、R817C、E818K、S819I、R820L、G823E、Y826M、Y826S、G828R、R833C、S836S、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、A845A、M848T、I852M、S853T、

L865V、A866W、E867K、L870F、R873W、R873Q、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、A883Y、A883V、E884K、E884V、R886W、R886L、S891A、S891S、S891L、F893L、G894S、R897Q、R897P、D898V、D898Y、Y900F、E901K、S904F、S904S、S904T、S904C、Y905F、K907E、K907M、R908K、G911D、G911G、G911E、R912P、R912Q、M918T、M918V、M918L、A919V、A919P、E921K、E921D、S922P、S922Y、F924S、F924L、T930M、F961L、R972G、R973T、S977R、Y981F、R982C、S1002N、M1009V、Y1015F、D1017N、S1024F、V1041G、P1047S、A1051T、M1064T、Y1096F、A1105V及M1109T。

【第66項】

如請求項62之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變發生在人類RET基因之外顯子10、11、13、14、15及16中之一或多者中。

【第67項】

如請求項61之用途，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為RET基因融合物。

【第68項】

如請求項67之用途，其中該RET基因融合物選自由以下組成之群：BCR-RET、CLIP1-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET、ERC1-RET、FGFR1OP-RET、MBD1-RET、PRKAR1A-RET、TRIM24-RET、GOLGA5-RET、HOOK3-RET、RFG9-RET、KTN1-RET、TRIM27-RET、AKAP13-RET、FKBP15-RET、SPECC1L-RET、TBL1XR1-RET、CEP55-RET、CUX1-RET、KIAA1468-RET、

RFG8-RET、ACBD5-RET、PTC1ex9-RET、MYH13-RET、PIBF1-RET、KIAA1217-RET、MPRIP-RET、HRH4-RET、Ria-RET、RET-PTC4、FRMD4A-RET、SQSTM1-RET、AFAP1L2-RET、PPFIBP2-RET、EML4-RET、PARD3-RET、MYH10-RET、HTIF1-RET、AFAP1-RET、RASGEF1A-RET、TEL-RET、RUFY1-RET、UEVLD-RET、DLG5-RET、FOXP4-RET、TIF1G-RET、H4L-RET、OFLM4-RET、RRBP1-RET、ANK3-RET、PICALM-RET、MYO5C-RET、EPHA5-RET、RUFY2-RET、KIF13A-RET、TNIP1-RET、SNRNP70-RET、MRLN-RET、LMNA-RET、RUFY3-RET、TFG-RET、MYO5A-RET、ADD3-RET、JMJD1C-RET、RBPMS-RET、DOCK1-RET、TAF3-RET、NCOA1-RET、ZNF485-RET、VCL-RET、TSSK4-RET、SORBS1-RET、SIRT1-RET、PTPRK-RET、ADD3-AS1-RET、PRKG1-RET、IL2RA-RET、CCNYL2-RET、CCDC186-RET及ANKS1B-RET。

【第69項】

如請求項60至68中任一項之用途，其中該RET相關癌症選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸道黏膜之神經節瘤病及子宮頸癌。

【第70項】

如請求項69之用途，其中該肺癌為RET融合物肺癌或該癌症為髓質甲狀腺癌。

【第71項】

如請求項69之用途，其中該肺癌為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細支氣管肺細胞癌或肺腺癌。

【第72項】

如請求項60之用途，其中該藥劑經調配以用於口服投藥。

【第73項】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物，其係用於治療鑑別或診斷為患有RET相關癌症之患者。

【第74項】

如請求項73之化合物，其中該RET相關癌症為具有RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調之癌症。

【第75項】

如請求項74之化合物，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為該RET基因中之一或多種點突變。

【第76項】

如請求項75之化合物，其中該RET基因中之一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、45、56、64、67、77、114、136、145、177、180、200、270、278、292、294、321、330、338、360、365、373、393、423、428、432、446、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、633、634、635、636、

637、639、640、641、644、648、649、650、661、664、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、802、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、866、867、870、873、876、881、882、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1062、1064、1096、1105及1109。

【第77項】

如請求項76之化合物，其中該RET基因中之一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：32、34、40、45、56、64、67、77、114、145、177、270、278、292、321、330、338、360、365、393、423、428、446、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、634、635、636、637、639、640、641、648、649、650、664、661、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、870、

873、876、881、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1064、1096、1105及1109。

【第78項】

如請求項77之化合物，其中該RET基因中之一或多種點突變引起具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白質之轉譯：S32L、D34S、L40P、A45A、L56M、P64L、R67H、R77C、R114H、V145G、R177L、P270L、T278N、V292M、G321R、R330Q、T338I、R360W、S365L、F393L、G423R、E428K、G446R、A510V、E511K、G513D、C515S、C515W、R525W、C531R、G533C、G533S、L534L、G550E、V591I、G593E、E595D、E595A、R600Q、I602V、K603Q、K603E、Y606C、C609C、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609V、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、E616Q、C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、F619F、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A、P622L、E623K、D624N、P628N、L629P、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、E632K、E632G、E632V、L633R、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、V637R、A639G、A640G、A641S、A641T、A641R、T644M、V648I、S649L、V650M、H661H、A664D、H665Q、K666E、K666M、K666N、K666R、T675T、P679P、A680T、

S686N、S689T、G691S、R694Q、M700L、V706M、V706A、E713K、D714Y、G727E、E732K、E734K、G736R、V738V、T742M、G748C、R749T、A750P、A750G、E762G、S765P、S765F、P766S、P766M、E768Q、E768D、E768N、E768G、L769L、R770Q、D771N、N777S、V778I、Q781R、I788I、I788N、L790F、Y791F、Y791N、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806H、Y806N、Y806Y、G810R、G810S、G810A、G810C、G810V、G810D、R817C、E818K、S819I、R820L、G823E、Y826M、Y826S、G828R、R833C、S836S、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、A845A、M848T、I852M、S853T、L865V、A866W、E867K、L870F、R873W、R873Q、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、A883Y、A883V、E884K、E884V、R886W、R886L、S891A、S891S、S891L、F893L、G894S、R897Q、R897P、D898V、D898Y、Y900F、E901K、S904F、S904S、S904T、S904C、Y905F、K907E、K907M、R908K、G911D、G911G、G911E、R912P、R912Q、M918T、M918V、M918L、A919V、A919P、E921K、E921D、S922P、S922Y、F924S、F924L、T930M、F961L、R972G、R973T、S977R、Y981F、R982C、S1002N、M1009V、Y1015F、D1017N、S1024F、V1041G、P1047S、A1051T、M1064T、Y1096F、A1105V及M1109T。

【第79項】

如請求項75之化合物，其中該RET基因中之一或多種點突變發生在人類RET基因之外顯子10、11、13、14、15及16中之一或多者中。

【第80項】

如請求項74之化合物，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為RET基因融合物。

【第81項】

如請求項80之化合物，其中該RET基因融合物選自由以下組成之群：BCR-RET、CLIP1-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET、ERC1-RET、FGFR1OP-RET、MBD1-RET、PRKAR1A-RET、TRIM24-RET、GOLGA5-RET、HOOK3-RET、RFG9-RET、KTN1-RET、TRIM27-RET、AKAP13-RET、FKBP15-RET、SPECC1L-RET、TBL1XR1-RET、CEP55-RET、CUX1-RET、KIAA1468-RET、RFG8-RET、ACBD5-RET、PTC1ex9-RET、MYH13-RET、PIBF1-RET、KIAA1217-RET、MPRIP-RET、HRH4-RET、Ria-RET、RET-PTC4、FRMD4A-RET、SQSTM1-RET、AFAP1L2-RET、PPFIBP2-RET、EML4-RET、PARD3-RET、MYH10-RET、HTIF1-RET、AFAP1-RET、RASGEF1A-RET、TEL-RET、RUFY1-RET、UEVLD-RET、DLG5-RET、FOXP4-RET、TIF1G-RET、H4L-RET、OFLM4-RET、RRBP1-RET、ANK3-RET、PICALM-RET、MYO5C-RET、EPHA5-RET、RUFY2-RET、KIF13A-RET、TNIP1-RET、SNRNP70-RET、MRLN-RET、LMNA-RET、RUFY3-RET、TFG-RET、MYO5A-RET、ADD3-RET、JMJD1C-RET、RBPMS-RET、DOCK1-RET、TAF3-RET、NCOA1-RET、ZNF485-RET、VCL-RET、TSSK4-RET、SORBS1-RET、SIRT1-RET、PTPRK-RET、ADD3-AS1-RET、PRKG1-RET、IL2RA-RET、CCNYL2-RET、CCDC186-RET及

ANKS1B-RET。

【第82項】

如請求項73之化合物，其中該RET相關癌症選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸道黏膜之神經節瘤病及子宮頸癌。

【第83項】

如請求項82之化合物，其中該肺癌為RET融合物肺癌或該癌症為髓質甲狀腺癌。

【第84項】

如請求項82之化合物，其中該肺癌為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細支氣管肺細胞癌或肺腺癌。

【第85項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以抑制哺乳動物細胞中之RET激酶活性之藥劑。

【第86項】

如請求項85之用途，其中該接觸係在活體內進行。

【第87項】

如請求項85之用途，其中該接觸係在活體外進行。

【第88項】

如請求項85至87中任一項之用途，其中該哺乳動物細胞為哺乳動物

癌細胞。

【第89項】

如請求項88之用途，其中該哺乳動物癌細胞為哺乳動物RET相關癌細胞。

【第90項】

如請求項89之用途，其中該細胞具有RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調。

【第91項】

如請求項90之用途，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為該RET基因中之一或多種點突變。

【第92項】

如請求項91之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：2、3、4、5、6、7、8、11、12、13、20、32、34、40、45、56、64、67、77、114、136、145、177、180、200、270、278、292、294、321、330、338、360、365、373、393、423、428、432、446、505、506、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、639、640、641、644、648、649、650、661、664、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、802、804、805、

806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、866、867、870、873、876、881、882、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1062、1064、1096、1105及1109。

【第93項】

如請求項92之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變引起在一或多個以下胺基酸位置具有一或多個胺基酸取代之RET蛋白質之轉譯：32、34、40、45、56、64、67、77、114、145、177、270、278、292、321、330、338、360、365、393、423、428、446、510、511、513、515、525、531、532、533、534、550、591、593、595、600、602、603、606、609、611、616、618、619、620、622、623、624、628、629、630、631、632、634、635、636、637、639、640、641、648、649、650、664、661、665、666、675、679、680、686、689、691、694、700、706、713、714、727、732、734、736、738、742、748、749、750、762、765、766、768、769、770、771、777、778、781、788、790、791、804、805、806、810、817、818、819、820、823、826、828、833、836、841、843、844、848、852、853、865、870、873、876、881、883、884、886、891、893、894、897、898、900、901、904、905、907、908、911、912、918、919、921、922、924、930、961、972、973、977、981、982、1002、1009、1015、1017、1024、1041、1047、1051、1064、1096、1105及1109。

【第94項】

如請求項93之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變引起具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白質之轉譯：S32L、D34S、L40P、A45A、L56M、P64L、R67H、R77C、R114H、V145G、R177L、P270L、T278N、V292M、G321R、R330Q、T338I、R360W、S365L、F393L、G423R、E428K、G446R、A510V、E511K、G513D、C515S、C515W、R525W、C531R、G533C、G533S、L534L、G550E、V591I、G593E、E595D、E595A、R600Q、I602V、K603Q、K603E、Y606C、C609C、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609V、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W、E616Q、C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、F619F、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A、P622L、E623K、D624N、P628N、L629P、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、E632K、E632G、E632V、L633R、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、C634T、R635G、T636P、T636M、V637R、A639G、A640G、A641S、A641T、A641R、T644M、V648I、S649L、V650M、H661H、A664D、H665Q、K666E、K666M、K666N、K666R、T675T、P679P、A680T、S686N、S689T、G691S、R694Q、M700L、V706M、V706A、E713K、D714Y、G727E、E732K、E734K、G736R、V738V、T742M、G748C、R749T、A750P、A750G、E762G、S765P、S765F、P766S、P766M、E768Q、E768D、E768N、E768G、L769L、R770Q、

D771N、N777S、V778I、Q781R、I788I、I788N、L790F、Y791F、Y791N、V804L、V804M、V804E、E805K、Y806E、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806H、Y806N、Y806Y、G810R、G810S、G810A、G810C、G810V、G810D、R817C、E818K、S819I、R820L、G823E、Y826M、Y826S、G828R、R833C、S836S、P841L、P841P、E843D、R844W、R844Q、R844L、A845A、M848T、I852M、S853T、L865V、A866W、E867K、L870F、R873W、R873Q、A876V、L881V、A883F、A883S、A883T、A883Y、A883V、E884K、E884V、R886W、R886L、S891A、S891S、S891L、F893L、G894S、R897Q、R897P、D898V、D898Y、Y900F、E901K、S904F、S904S、S904T、S904C、Y905F、K907E、K907M、R908K、G911D、G911G、G911E、R912P、R912Q、M918T、M918V、M918L、A919V、A919P、E921K、E921D、S922P、S922Y、F924S、F924L、T930M、F961L、R972G、R973T、S977R、Y981F、R982C、S1002N、M1009V、Y1015F、D1017N、S1024F、V1041G、P1047S、A1051T、M1064T、Y1096F、A1105V及M1109T。

【第95項】

如請求項91之用途，其中該RET基因中之一或多種點突變發生在人類RET基因之外顯子10、11、13、14、15及16中之一或多者中。

【第96項】

如請求項90之用途，其中該RET基因、RET激酶蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調為RET基因融合物。

【第97項】

如請求項96之用途，其中該RET基因融合物選自由以下組成之群：BCR-RET、CLIP1-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET、ERC1-RET、FGFR1OP-RET、MBD1-RET、PRKAR1A-RET、TRIM24-RET、GOLGA5-RET、HOOK3-RET、RFG9-RET、KTN1-RET、TRIM27-RET、AKAP13-RET、FKBP15-RET、SPECC1L-RET、TBL1XR1-RET、CEP55-RET、CUX1-RET、KIAA1468-RET、RFG8-RET、ACBD5-RET、PTC1ex9-RET、MYH13-RET、PIBF1-RET、KIAA1217-RET、MPRIP-RET、HRH4-RET、Ria-RET、RET-PTC4、FRMD4A-RET、SQSTM1-RET、AFAP1L2-RET、PPFIBP2-RET、EML4-RET、PARD3-RET、MYH10-RET、HTIF1-RET、AFAP1-RET、RASGEF1A-RET、TEL-RET、RUFY1-RET、UEVLD-RET、DLG5-RET、FOXP4-RET、TIF1G-RET、H4L-RET、OFLM4-RET、RRBP1-RET、ANK3-RET、PICALM-RET、MYO5C-RET、EPHA5-RET、RUFY2-RET、KIF13A-RET、TNIP1-RET、SNRNP70-RET、MRLN-RET、LMNA-RET、RUFY3-RET、TFG-RET、MYO5A-RET、ADD3-RET、JMJD1C-RET、RBPMS-RET、DOCK1-RET、TAF3-RET、NCOA1-RET、ZNF485-RET、VCL-RET、TSSK4-RET、SORBS1-RET、SIRT1-RET、PTPRK-RET、ADD3-AS1-RET、PRKG1-RET、IL2RA-RET、CCNYL2-RET、CCDC186-RET及ANKS1B-RET。

【第98項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以治療患者中之大腸急躁症之藥劑。

【第99項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以減小有需要之患者中之與大腸急躁症相關之疼痛之藥劑。

【第100項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項27之醫藥組合物之用途，其係用於製造用以抑制有需要之患者中之癌症之轉移之藥劑。

【第101項】

如請求項100之用途，其中該藥劑係與另一種化學治療劑組合使用。

【第102項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之個體之藥劑，其中該治療包含：

(a) 向該個體投與一或多個劑量之第一RET抑制劑持續一段時間；

(b) 在(a)後，測定自該個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用第一RET抑制劑之治療提高抗性之至少一種RET抑制劑抗性突變；及

(c) 若該個體之癌細胞具有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用第一RET抑制劑之治療提高抗性之至少一種RET抑制劑抗性突變時，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向該個體投與該製劑；或

(d) 若該個體之癌細胞沒有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用第一RET抑制劑之治療提高抗性之RET抑制劑抗性突變時，則向該個體再投與額外劑

量之步驟(a)之該第一RET抑制劑。

【第103項】

如請求項102之用途，其中步驟(c)中之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第104項】

如請求項102之用途，其中步驟(c)中之該抗癌劑為在步驟(a)中投與之該第一RET抑制劑。

【第105項】

如請求項102之用途，其中向該個體再投與額外劑量之步驟(a)之該第一RET抑制劑，且該治療進一步包含(e)向該個體投與另一種抗癌劑。

【第106項】

如請求項105之用途，其中步驟(e)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第107項】

如請求項105之用途，其中步驟(e)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第108項】

一種第一RET抑制劑之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之個體之藥劑，其中該治療包含：

(a) 向該個體投與一或多個劑量之該藥劑持續一段時間；

(b) 在(a)之後，測定自該個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用藥劑之治療提高抗性之至少一種RET抑制劑抗性突變；及

(c) 若該個體之癌細胞具有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用藥劑之治療提高抗性之至少一種RET抑制劑抗性突變時，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向該個體投與第二RET抑制劑；或

(d) 若該個體之癌細胞沒有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用藥劑之治療提高抗性之RET抑制劑抗性突變時，則向該個體再投與額外劑量之步驟(a)之該藥劑；

其中該突變為胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E。

【第109項】

如請求項108之用途，其中步驟(c)之該抗癌劑為在步驟(a)中投與之該藥劑。

【第110項】

如請求項108之用途，其中向該個體再投與額外劑量之步驟(a)之該藥劑，且該治療進一步包含(e)投與另一種抗癌劑。

【第111項】

如請求項110之用途，其中步驟(e)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第112項】

如請求項110之用途，其中步驟(e)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第113項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之個體之藥劑，其中該治

療包含：

(a) 測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該第一RET抑制劑之治療提高抗性之一或多種RET抑制劑抗性突變；及

(b) 若該個體之癌細胞具有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該第一RET抑制劑之治療提高抗性之至少一種RET抑制劑抗性突變時，則以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式向該個體投與該藥劑；或

(c) 若該個體之癌細胞沒有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該第一RET抑制劑之治療提高抗性之RET抑制劑抗性突變時，則向該個體再投與額外劑量之該第一RET抑制劑。

【第114項】

如請求項113之用途，其中步驟(b)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第115項】

如請求項113之用途，其中步驟(b)之該抗癌劑為先前已投與該個體之該第一RET抑制劑。

【第116項】

如請求項115之用途，其中向該個體再投與額外劑量之先前已投與該個體之該第一RET抑制劑，且該治療進一步包含(d)向該個體投與另一種抗癌劑。

【第117項】

如請求項116之用途，其中步驟(d)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第118項】

如請求項116之用途，其中步驟(d)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第119項】

一種第一RET抑制劑之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之個體之藥劑，其中該治療包含：

(a) 測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之該藥劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該藥劑之治療提高抗性之一或多種RET抑制劑抗性突變；及

(b) 若該個體之癌細胞具有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該藥劑之治療提高抗性之至少一種RET抑制劑抗性突變時，則以單一療法或與另一種針對該個體之抗癌劑結合之形式向該個體投與第二RET抑制劑；或

(c) 若該個體之癌細胞沒有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該藥劑之治療提高抗性之RET抑制劑抗性突變時，則再投與額外劑量之先前已投與該個體之該藥劑。

【第120項】

如請求項119之用途，其中步驟(b)之該抗癌劑為先前已投與該個體之該藥劑。

【第121項】

如請求項119之用途，其中向該個體再投與額外劑量之先前已投與該個體之藥劑，且該治療進一步包含(d)向該個體投與另一種抗癌劑。

【第122項】

如請求項121之用途，其中步驟(d)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第123項】

如請求項121之用途，其中步驟(d)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第124項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之個體之藥劑，其中該治療包含：

(a) 投與一或多個劑量之該藥劑持續一段時間；

(b) 在(a)之後，測定自該個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用該藥劑之治療提高抗性之一或多種RET抑制劑抗性突變；及

(c) 以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式，向測定為具有該一或多種RET抑制劑抗性突變之個體投與第二RET抑制劑或如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該一或多種突變讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用該藥劑之治療提高抗性；或

(d) 向具有不含該RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體再投與額外劑量之步驟(a)之該藥劑，該突變讓癌細胞或腫瘤對步驟(a)使用該藥劑之治療提高抗性。

【第125項】

如請求項124之用途，其中該第二RET抑制劑係在步驟(c)中投與。

【第126項】

如請求項124之用途，其中該如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係在步驟(c)中投與。

【第127項】

如請求項124之用途，其中步驟(c)之該抗癌劑為第一RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第128項】

如請求項124之用途，其中步驟(c)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其與在步驟(a)中投與之藥劑不同。

【第129項】

如請求項124之用途，其中步驟(c)之該抗癌劑為在步驟(a)中投與之該藥劑。

【第130項】

如請求項124之用途，其中向該個體再投與額外劑量之步驟(a)之該藥劑，且該治療進一步包含(e)向該個體投與另一種抗癌劑。

【第131項】

如請求項130之用途，其中步驟(e)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第132項】

如請求項130之用途，其中步驟(e)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其與步驟(a)之該藥劑之化合物不同。

【第133項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療患有癌症之個體之藥劑，其中該治療包含：

(a) 測定自患有癌症且先前已投與一或多個劑量之該藥劑之個體獲得之樣本中之癌細胞是否具有讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之該藥劑之治療提高抗性之一或多種RET抑制劑抗性突變；及

(b) 以單一療法或與另一種抗癌劑結合之形式，向測定為具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體投與第二RET抑制劑或如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該一或多種突變讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之藥劑之治療提高抗性；或

(c) 向具有不含RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體再投與額外劑量之先前已投與之藥劑，該突變讓癌細胞或腫瘤對先前已投與該個體之藥劑之治療提高抗性。

【第134項】

如請求項133之用途，其中該第二RET抑制劑係在步驟(b)中投與。

【第135項】

如請求項133之用途，其中該如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係於步驟(b)中投與。

【第136項】

如請求項133之用途，其中步驟(b)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第137項】

如請求項133之用途，其中步驟(b)之該抗癌劑為如如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第138項】

如請求項133之用途，其中步驟(b)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其先前已投與該個體。

【第139項】

如請求項133之用途，其中向該個體再投與額外劑量之先前已投與該個體之藥劑，且該治療進一步包含(d)向該個體投與另一種抗癌劑。

【第140項】

如請求項139之用途，其中步驟(d)之該抗癌劑為第二RET抑制劑、免疫療法或其組合。

【第141項】

如請求項139之用途，其中步驟(d)之該抗癌劑為如請求項1至26中任一項之第二化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第142項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療個體中之RET相關癌症之藥劑，該治療包含：

(a) 向鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體投與一或多個劑量之第一RET激酶抑制劑；

(b) 在步驟(a)之後，測定自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量；

(c) 向鑑別為具有與參考循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量之個體投與治療有效量之該藥劑。

【第143項】

如請求項142之用途，其中該參考循環腫瘤DNA含量為在步驟(a)之前自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量。

【第144項】

如請求項142或143之用途，其中該第一RET抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、艾樂替尼(alectinib)、阿帕替尼(apatinib)、斯特替尼(sitravatinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)、普納替尼(ponatinib)、多韋替尼(dovitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、弗雷替尼(foretinib)、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【第145項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療個體中之RET相關癌症之藥劑，該治療包含：

向個體投與治療有效量之該藥劑，該個體係：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症，(ii)先前已投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑，及(iii)在先前投與一或多個劑量之該第二RET激酶抑制劑之後，鑑別為具有與參考循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。

【第146項】

如請求項145之用途，其中該參考循環腫瘤DNA含量為在投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之前自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤

DNA含量。

【第147項】

如請求項145或146之用途，其中該第二RET激酶抑制劑選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【第148項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療個體中之RET相關癌症之藥劑，該治療包含：

(a) 以單一療法形式向鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體投與一或多個劑量之該藥劑；

(b) 在步驟(a)之後，測定自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量；

(c) 向鑑別為具有與參考循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量之個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療劑或治療。

【第149項】

如請求項148之用途，其中該其他治療劑為第二RET激酶抑制劑。

【第150項】

如請求項149之用途，其中該第二RET激酶抑制劑選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、

BLU667及BLU6864。

【第151項】

如請求項148之用途，其中該其他治療劑或治療包含以下一或多者：放射療法、化學治療劑、檢查點抑制劑、手術及一或多種第二激酶抑制劑。

【第152項】

如請求項148之用途，其中該參考循環腫瘤DNA含量為在步驟(a)之前自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量。

【第153項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療個體中之RET相關癌症之藥劑，該治療包含：

向個體投與治療有效量之該藥劑及其他治療劑或治療，該個體係：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症，(ii)先前已以單一療法形式投與一或多個劑量之該藥劑，及(iii)在以單一療法形式投與該一或多個劑量之藥劑之後，鑑別為具有與參考循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。

【第154項】

如請求項153之用途，其中該參考循環腫瘤DNA含量為在以單一療法形式投與該一或多個劑量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量。

【第155項】

如請求項153之用途，其中該其他治療劑為第二RET激酶抑制劑。

【第156項】

如請求項155之用途，其中該第二RET激酶抑制劑選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【第157項】

如請求項153之用途，其中該其他治療劑或治療包含以下一或多者：放射療法、化學治療劑、檢查點抑制劑、手術及一或多種第二激酶抑制劑。

【第158項】

一種選擇用於個體之治療之方法，該方法包含：

選擇治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以下個體：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症，(ii)先前已投與一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑，及(iii)在投與該一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之後，鑑別為具有與參考循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。

【第159項】

如請求項158之方法，其中該參考循環腫瘤DNA含量為在投與該一或多個劑量之第二RET激酶抑制劑之前自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量。

【第160項】

如請求項158或159之方法，其中該第二RET激酶抑制劑選自由以下

組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【第161項】

一種選擇用於個體之治療之方法，該方法包含：

選擇治療有效量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及其他治療性處理用於以下個體：(i)鑑別或診斷為患有RET相關癌症，(ii)先前已以單一療法形式投與一或多個劑量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及(iii)在投與一或多個劑量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之後，鑑別為具有與參考循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之循環腫瘤DNA含量。

【第162項】

如請求項161之方法，其中該參考循環腫瘤DNA含量為在以單一療法形式投與該一或多個劑量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之前自該個體獲得之生物樣本中之循環腫瘤DNA含量。

【第163項】

如請求項161之方法，其中該其他治療性處理為第二RET激酶抑制劑。

【第164項】

如請求項163之方法，其中該第二RET激酶抑制劑選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、

樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、LOXO-292、BLU667及BLU6864。

【第165項】

如請求項161之方法，其中該其他治療性處理包含以下一或多者：放射療法、化學治療劑、檢查點抑制劑及一或多種第二激酶抑制劑。

【第166項】

一種測定個體中之治療之功效之方法，該方法包含：

(a) 測定在第一時間點自鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體獲得之生物樣本中之第一循環腫瘤DNA含量；

(b) 在該第一時間點之後且在第二時間點之前，向該個體投與包含一或多個劑量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療；

(c) 測定在該第二時間點自該個體獲得之生物樣本中之第二循環腫瘤DNA含量；及

(d)在測定具有與該第一循環腫瘤DNA含量相比降低之第二循環腫瘤DNA含量之個體中鑑別該治療有效；或

在測定具有與該第一循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之第二循環腫瘤DNA含量之個體中鑑別該治療無效。

【第167項】

如請求項166之方法，其中該第一時間點與該第二時間點相隔約1週至約1年。

【第168項】

一種測定個體是否已對治療產生抗性之方法，該方法包含：

(a) 測定在第一時間點自鑑別或診斷為患有RET相關癌症之個體獲得之生物樣本中之第一循環腫瘤DNA含量；

(b) 在該第一時間點之後且在第二時間點之前，向該個體投與包含一或多個劑量之如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療；

(c) 測定在該第二時間點自該個體獲得之生物樣本中之第二循環腫瘤DNA含量；及

(d) 測定具有與該第一循環腫瘤DNA含量相比降低之第二循環腫瘤DNA含量之個體未對該治療產生抗性；或

測定具有與該第一循環腫瘤DNA含量相比約相同或升高之第二循環腫瘤DNA含量之個體對該治療產生抗性。

【第169項】

如請求項168之方法，其中該第一時間點與該第二時間點相隔約1週至約1年。