



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110769820 A

(43)申请公布日 2020.02.07

(21)申请号 201880032348.5

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2018.03.16

代理人 罗文锋 彭昶

(30)优先权数据

62/472185 2017.03.16 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/395(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

G01N 33/574(2006.01)

2019.11.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/022833 2018.03.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/170381 EN 2018.09.20

(71)申请人 阿雷生物药品公司

地址 美国科罗拉多州

(72)发明人 S.W.安德鲁斯 J.F.布莱克

J.哈斯 G.R.科拉科夫斯基

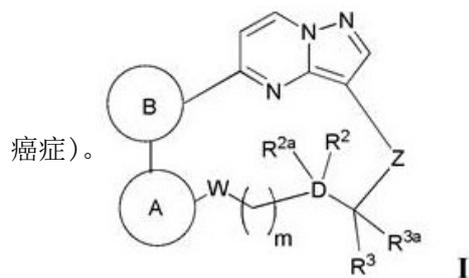
权利要求书26页 说明书89页
序列表13页

(54)发明名称

作为ROS1激酶抑制剂的大环化合物

(57)摘要

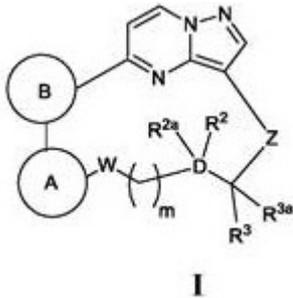
用式I的化合物和其药学上可接受的盐抑制ROS1激酶的方法,其中环A、环B、W、m、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和Z如本文定义。本文提供的化合物和方法可用于治疗癌症(例如,如本文定义的ROS1相关



1. 一种用于治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:

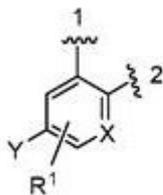
(a) 检测所述患者的癌症与ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关;和

(b) 给予所述患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中所述ROS1抑制剂是式I的化合物

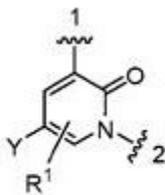


或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

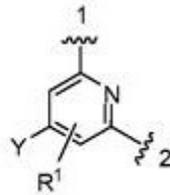
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

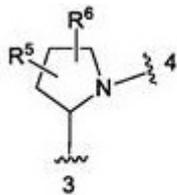
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

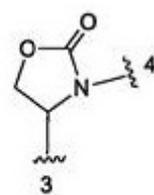
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳

的连接点；

R^{4a} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基)；

R^{4b} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(0)-、(3-6C环烷基)C(0)-、 $Ar^1C(0)-$ 、 $HOCH_2C(0)-$ 、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、 $Ar^2(SO_2)-$ 、 HO_2CCH_2- 或(1-6C烷基)NH(CO)-；

Ar^1 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基；

Ar^2 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基；和

R^5 和 R^6 独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

2. 权利要求1的方法，其中所述方法进一步包括给予第二种ROS1抑制剂。

3. 权利要求2的方法，其中所述第二种ROS1抑制剂在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之前给予。

4. 权利要求2的方法，其中所述第二种ROS1抑制剂在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之后给予。

5. 权利要求2的方法，其中所述第二种ROS1抑制剂与式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物一起给予。

6. 权利要求5的方法，其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和所述第二种ROS1抑制剂作为分开的剂量同时给予。

7. 权利要求1-6中任一项的方法，其中所述方法进一步包括给予ALK抑制剂。

8. 权利要求7的方法，其中所述ALK抑制剂在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之前给予。

9. 权利要求7的方法，其中所述ALK抑制剂在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之后给予。

10. 权利要求7的方法，其中所述ALK抑制剂与式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物一起给予。

11. 权利要求10的方法，其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和ALK抑制剂作为分开的剂量同时给予。

12. 权利要求1-11中任一项的方法，其中所述方法进一步包括给予TRK抑制剂。

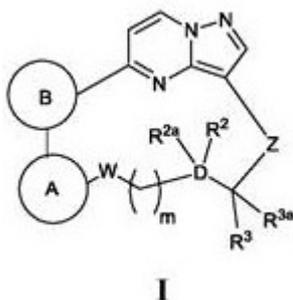
13. 权利要求12的方法，其中所述TRK抑制剂在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之前给予。

14. 权利要求12的方法，其中所述TRK抑制剂在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之后给予。

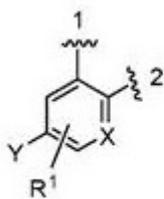
15. 权利要求12的方法，其中所述TRK抑制剂与式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物一起给予。

16. 权利要求12的方法，其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和TRK抑制剂作为分开的剂量同时给予。

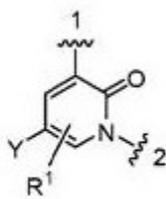
17. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法, 所述方法包括给予经鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者治疗有效量的ROS1抑制剂, 其中所述ROS1抑制剂是式I的化合物



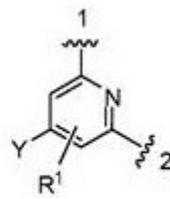
或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

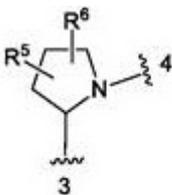
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点, 和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

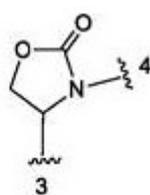
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点, 和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂, 其中当环A是A-2时, 则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳, R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH), 以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基, 或者

D是碳或氮, R²和R³不存在, 以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-, 其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基)、二羟基(2-6C)烷基)、(1-6C)烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、 Ar^1 C(O)-、 $HOCH_2C(O)-$ 、(1-6C)烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、 $Ar^2(SO_2)-$ 、 HO_2CCH_2- 或(1-6C)烷基)NH(CO)-;

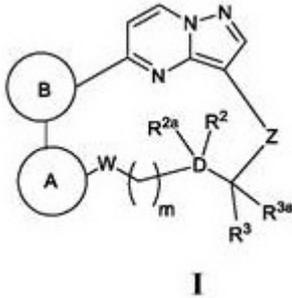
Ar^1 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar^2 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

R^5 和 R^6 独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

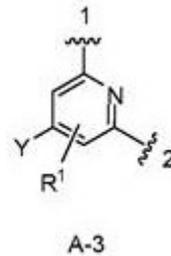
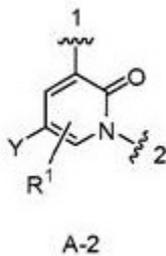
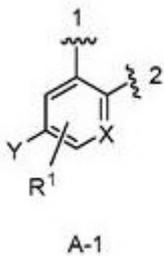
18. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:

- (a) 检测患者的癌症是ROS1相关癌症;和
 (b) 给予经确定具有ROS1相关癌症的患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中所述ROS1抑制剂是式I的化合物



或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



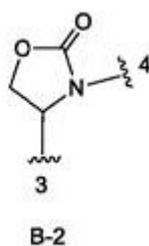
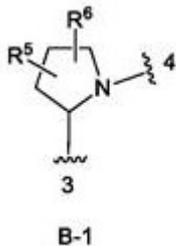
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

Y是H或F;

R^1 是H、(1-3C)烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C)烷基或OH(条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C)烷基或羟基(1-3 C)烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基或二羟基(2-6C)烷基);

R^{4b}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基、二羟基(2-6C)烷基)、(1-6C)烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C)烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C)烷基)NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

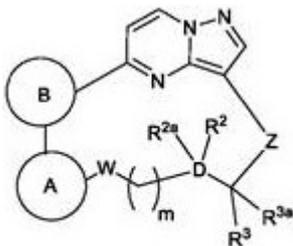
R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

19.一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 给予所述受试者第一种ROS1抑制剂;

(b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

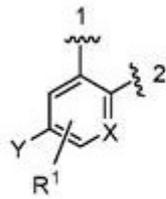
(c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者,其中所述第二种ROS1抑制剂是式I的化合物



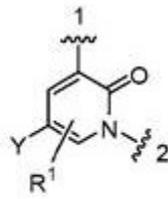
I

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

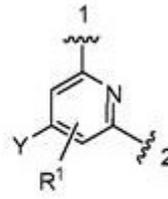
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

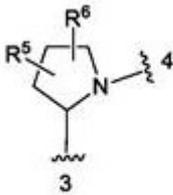
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

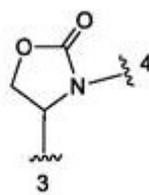
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基、二羟基(2-6C) 烷基、(1-6C) 烷基C(0)-、(3-6C) 环烷基C(0)-、Ar¹C(0)-、HOCH₂C(0)-、(1-6C) 烷基磺酰基、(3-6C) 环烷基磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C) 烷基NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C) 烷基或羟基(1-6C) 烷基;或

(d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另

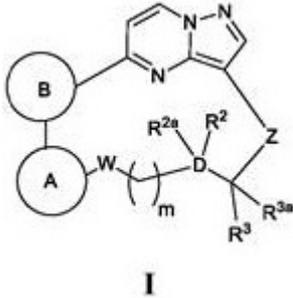
外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂。

20. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 给予受试者第一种ALK抑制剂;

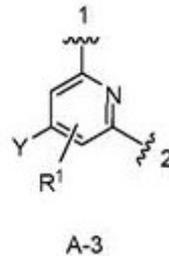
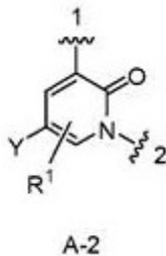
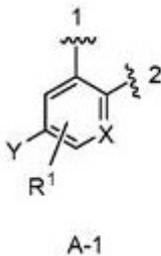
(b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

(c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物



或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



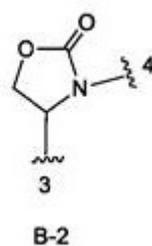
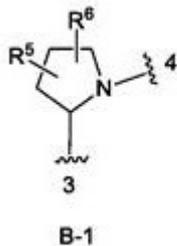
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原

子的5-6元杂芳基环；

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点；

R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基)；

R^{4b}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(=O)-、(3-6C环烷基)C(=O)-、Ar¹C(=O)-、HOCH₂C(=O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)₂-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(C=O)-；

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基；

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基；和

R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基；或

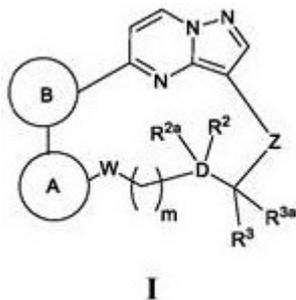
(d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ALK抑制剂。

21. 一种治疗具有癌症的受试者的方法，其中所述方法包括：

(a) 给予受试者第一种TRK抑制剂；

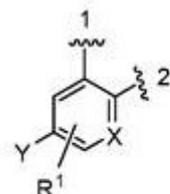
(b) 在(a)之后，确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变；和

(c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物

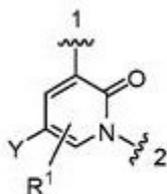


或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

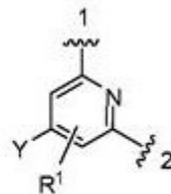
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3：



A-1



A-2



A-3

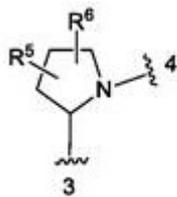
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点，和波浪线标记2指示环A与W的连接点；

X是N或CH；

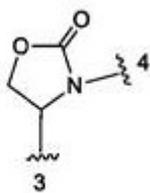
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基、二羟基(2-6C) 烷基、(1-6C) 烷基C(=O)-、(3-6C) 环烷基C(=O)-、Ar¹C(=O)-、HOCH₂C(=O)-、(1-6C) 烷基磺酰基、(3-6C) 环烷基磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C) 烷基NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

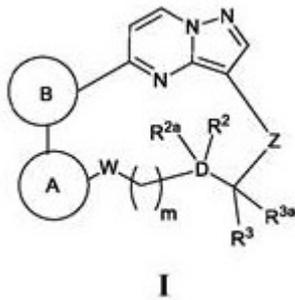
R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C) 烷基或羟基(1-6C) 烷基;或

(d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种TRK抑制剂。

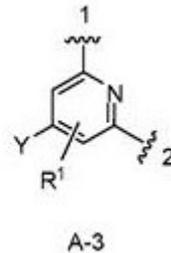
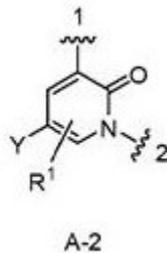
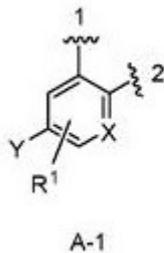
22. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加;和

(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物



或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



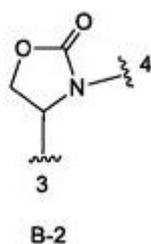
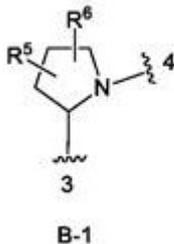
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-

6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

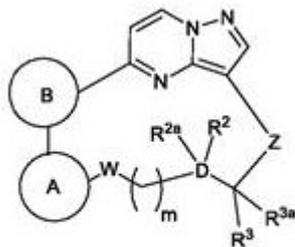
R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基;或

(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则给予受试者另外剂量的第一种ROS1抑制剂。

23. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

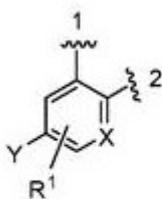
(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物



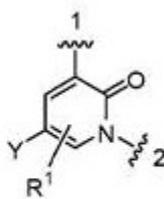
I

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

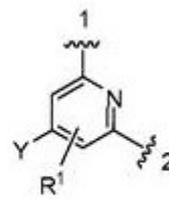
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

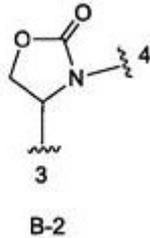
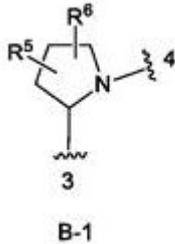
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

Y是H或F;

R¹是H、(1-3C)烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C)烷基或OH(条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C)烷基或羟基(1-3 C)烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基)或二羟基(2-6C)烷基);

R^{4b}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基)、二羟基(2-6C)烷基)、(1-6C)烷基)C(=O)-、(3-6C环烷基)C(=O)-、Ar¹C(=O)-、HOCH₂C(=O)-、(1-6C)烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C)烷基)NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

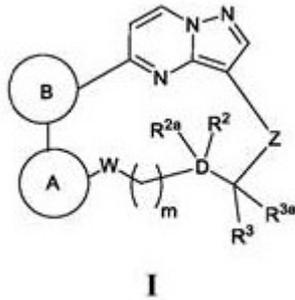
R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基;或

(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的第一种ALK抑制剂。

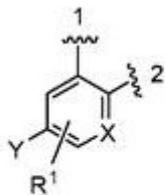
24. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

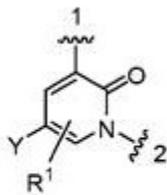
(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物



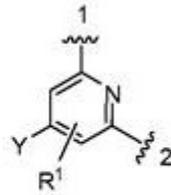
或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

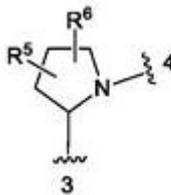
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

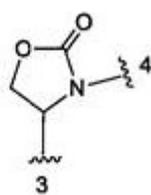
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-

6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基;或

(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的第一种TRK抑制剂。

25. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加;和

(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法给予受试者或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或

(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则给予另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂。

26. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 确定获自具有癌症和之前给予ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将ROS1抑制剂作为单一疗法给予受试者或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或

(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的ALK抑制剂。

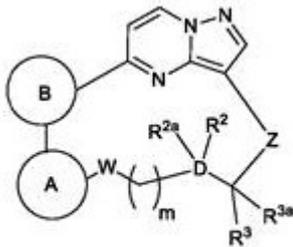
27. 一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

(a) 确定获自具有癌症和之前给予TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将ROS1抑制剂作为单一疗法给予受试者或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或

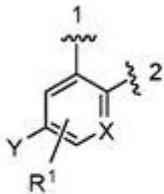
(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的TRK抑制剂。

28. 一种治疗患者的方法,所述方法包括给予具有指示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的患者治疗有效量的式I的化合物

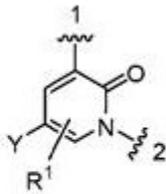


I

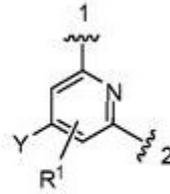
或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

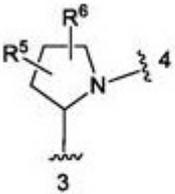
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

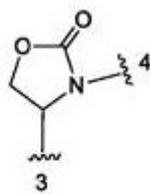
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-

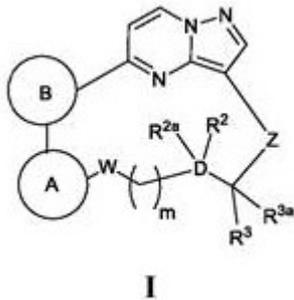
6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

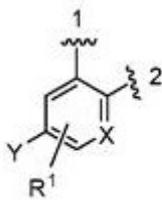
R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

29. 一种为患者选择治疗的方法,所述方法包括为经鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者选择治疗,所述治疗包括给予式I的化合物

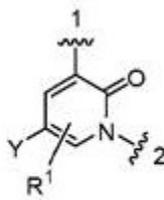


或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

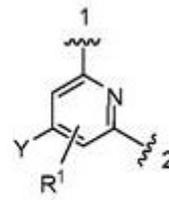
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

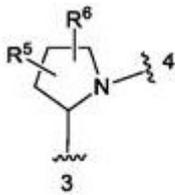
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

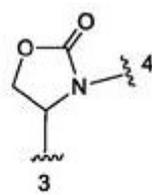
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C)烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2；

D是碳， R^2 和 R^{2a} 独立地是H、F、(1-3 C)烷基或OH（条件是 R^2 和 R^{2a} 不都是OH），以及 R^3 和 R^{3a} 独立地是H、(1-3 C)烷基或羟基(1-3 C)烷基，或者

D是碳或氮， R^2 和 R^3 不存在，以及 R^{2a} 和 R^{3a} 与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环；

Z是 $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $^*-\text{ONHC}(=\text{O})-$ 、 $^*-\text{NR}^{4b}\text{CH}_2-$ 或 $^*-\text{OC}(=\text{O})-$ ，其中星号指示Z与带有 R^3 的碳的连接点；

R^{4a} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基或二羟基(2-6C)烷基；

R^{4b} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基、二羟基(2-6C)烷基、(1-6C)烷基C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、 $\text{Ar}^1\text{C}(O)-$ 、 $\text{HOCH}_2\text{C}(O)-$ 、(1-6C)烷基磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、 $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ 、 HO_2CCH_2- 或(1-6C)烷基NH(CO)-；

Ar^1 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基；

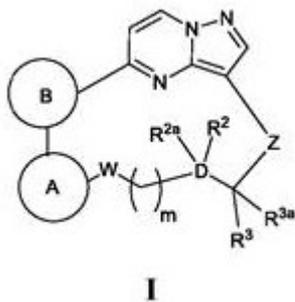
Ar^2 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基；和

R^5 和 R^6 独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

30. 一种为具有癌症的患者选择治疗的方法，所述方法包括：

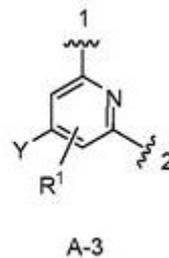
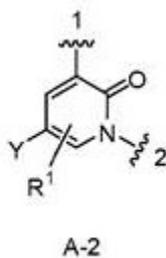
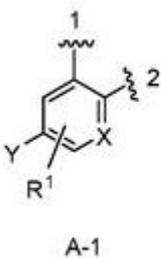
(a) 确定患者的癌症是否是ROS1相关癌症；和

(b) 为经确定具有ROS1相关癌症的患者选择治疗，所述治疗包括给予治疗有效量的式I的化合物



或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3：



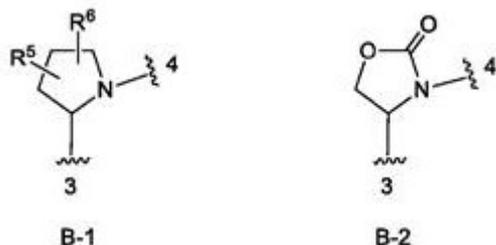
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点，和波浪线标记2指示环A与W的连接点；

X是N或CH；

Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基) 或二羟基(2-6C) 烷基);

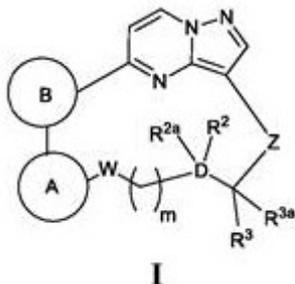
R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基)、二羟基(2-6C) 烷基)、(1-6C) 烷基) C(0)-、(3-6C) 环烷基) C(0)-、Ar¹C(0)-、HOCH₂C(0)-、(1-6C) 烷基) 磺酰基、(3-6C) 环烷基) 磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C) 烷基) NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

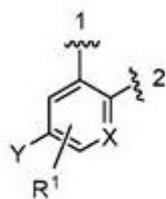
R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C) 烷基或羟基(1-6C) 烷基。

31. 一种为治疗选择患者的方法,所述治疗包括给予治疗有效量的式I的化合物

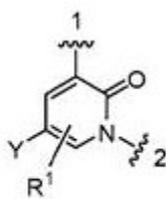


或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

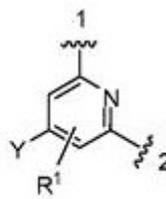
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

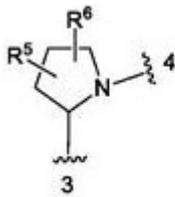
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

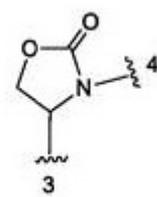
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基,或者

D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基或二羟基(2-6C) 烷基;

R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C) 烷基、二羟基(2-6C) 烷基、(1-6C) 烷基C(=O)-、(3-6C) 环烷基C(=O)-、Ar¹C(=O)-、HOCH₂C(=O)-、(1-6C) 烷基磺酰基、(3-6C) 环烷基磺酰基、Ar²(SO₂)₂-、HO₂CCH₂-或(1-6C) 烷基NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C) 烷基或羟基(1-6C) 烷基,

所述方法包括:

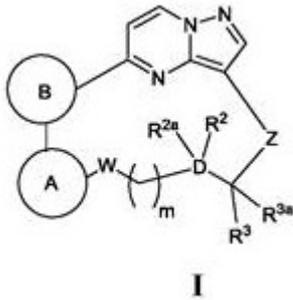
(c) 鉴定具有ROS1相关癌症的患者;和

(d) 为包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗选择所述患者。

32. 一种为治疗选择具有癌症的患者的方法,所述治疗包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述方法包括:

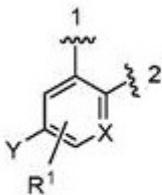
(a) 确定患者的癌症是否是ROS1相关癌症;和

(b) 为治疗选择经确定具有ROS1相关癌症的患者,所述治疗包括给予治疗有效量的式I的化合物

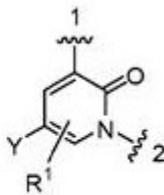


或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

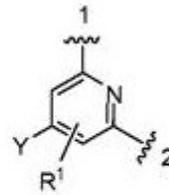
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

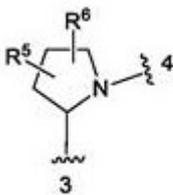
其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

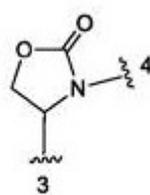
Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C) 烷基或OH (条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}

独立地是H、(1-3 C)烷基或羟基(1-3 C)烷基,或者

D是碳或氮, R^2 和 R^3 不存在,以及 R^{2a} 和 R^{3a} 与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

Z是 $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $^*-\text{ONHC}(=\text{O})-$ 、 $^*-\text{NR}^{4b}\text{CH}_2-$ 或 $^*-\text{OC}(=\text{O})-$,其中星号指示Z与带有 R^3 的碳的连接点;

R^{4a} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基);

R^{4b} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、 $\text{Ar}^1\text{C}(O)-$ 、 $\text{HOCH}_2\text{C}(O)-$ 、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、 $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ 、 HO_2CCH_2- 或(1-6C烷基)NH(CO)-;

Ar^1 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar^2 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

R^5 和 R^6 独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

33. 权利要求1、18和30-32中任一项的方法,其中检测患者的癌症是ROS1相关癌症或确定患者的癌症是否是ROS1相关癌症的步骤包括在来自患者的样品中进行测定以检测ROS1基因、ROS1激酶蛋白或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调。

34. 权利要求33的方法,进一步包括从患者获得样品。

35. 权利要求34的方法,其中所述样品是活组织检查样品。

36. 权利要求33-35中任一项的方法,其中所述测定选自测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和荧光原位杂交(FISH)。

37. 权利要求36的方法,其中所述测定是分裂FISH。

38. 权利要求36的方法,其中测定是双融合FISH。

39. 权利要求36的方法,其中所述测序是焦磷酸测序或下一代测序。

40. 权利要求33-39中任一项的方法,其中ROS1基因、ROS1激酶蛋白或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调是ROS1基因的一个或多个点突变。

41. 权利要求40的方法,其中ROS1基因的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置处具有一个或多个氨基酸取代的ROS1蛋白的翻译:15、118、1025、1735、1948或2072。

42. 权利要求41的方法,其中ROS1基因的一个或多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的ROS1蛋白的翻译:A15G、R118N、G1025R、T1735M、R1948H或R2072N。

43. 权利要求40的方法,其中ROS1基因的一个或多个点突变导致在一个或多个以下氨基酸位置处具有一个或多个氨基酸取代的ROS1蛋白的翻译:1935、1945、1946、1947、1948、1951、1958、1959、1961、1962、1971、1974、1981、1982、1986、1990、1993、1994、2000、2002、2004、2008、2009、2010、2011、2016、2019、2020、2022、2026、2028、2029、2030、2032、2033、2035、2036、2039、2040、2052、2059、2060、2075、2077、2078、2087、2091、2092、2094、2098、2099、2100、2101、2106、2107、2112、2113、2116、2125、2127、2128、2131、2134、2139、2141、

2142、2148、2151、2154、2155、2160、2165、2181、2184、2201、2202、2205、2207、2209、2212、2223或2224。

44. 权利要求43的方法,其中ROS1基因的一个或多个点突变导致具有一个或多个以下氨基酸取代的ROS1蛋白的翻译:E1935G、L1945Q、T1946S、L1947R、L1947M、R1948S、L1951R、L1951V、E1958V、V1959E、E1961K、G1962E、G1971E、E1974K、T1981M、L1982F、L1982R、S1986Y、S1986F、E1990G、E1990L、E1993K、F1994L、L2000V、S2002N、F2004L、F2004I、F2004V、F2004C、N2008H、I2009L、L2010M、K2011N、C2016G、N2019D、N2019Y、E2020k、Q2022H、L2026M、L2028M、M2029K、E2030K、G2032R、D2033G、D2033N、L2035I、T2036I、T2036N、R2039G、R2039H、R2039M、R2039N、R2039S、K2040E、K2040Q、T2052S、L2059P、C2060G、F2075C、F2075I、F2075V、H2077P、R2078W、V2087I、D2091N、Y2092N、S2094N、V2098I、K2099N、I2100V、G2101A、A2106P、R2107T、N2112K、D2113G、R2116T、R2116K、V2125G、V2125L、W2127G、W2127*、M2128T、E2131D、E2131K、M2134I、T2139I、T2139S、Q2141H、S2142Y、G2148E、I2151N、I2154M、L2155S、Q2160H、H2165D、E2181D、R2184T、E2201D、R2205I、T2207I、H2209P、Q2212H、Q2212P、L2223*或N2224K。

45. 权利要求33-39中任一项的方法,其中ROS1基因、ROS1激酶蛋白或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调是ROS1基因融合物。

46. 权利要求45的方法,其中ROS1基因融合物选自:CD74、SLC34A2、TPM3、SDC4、EZR、LRIG3、KDEL2、CCDC6、FIG、GOPC、PIST、TPD52L1、CEP85L、ZCCHC8、CCDC30、TFG、TMEM106B、YWHAE、MSN、PWWP2A、FYN、MKX、PPF1B1、ERC1、MYO5A、CLIP1、HLA-A、KIAA1598、CLTC、LIMA1、NFkB2和NCOR2。

47. 权利要求1、18和30-46中任一项的方法,其中ROS1相关癌症选自:肺癌、结肠直肠癌、胃癌、腺癌、小肠腺癌、胆管癌、成胶质细胞瘤、卵巢癌、血管癌、先天性多形性成胶质细胞瘤、乳头状甲状腺癌、炎性成肌纤维细胞性肿瘤、spitzoid赘瘤、间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和B细胞急性成淋巴细胞性白血病。

48. 权利要求1-47中任一项的方法,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物经口服给予。

49. 权利要求1-48中任一项的方法,进一步包括给予患者另外的疗法或治疗剂。

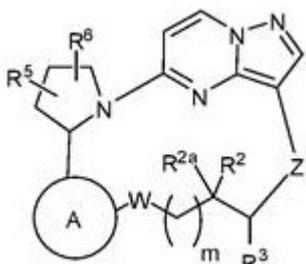
50. 权利要求49的方法,其中所述另外的疗法或治疗剂选自放射疗法、细胞毒性化疗剂、激酶靶向治疗剂、细胞凋亡调节剂、信号转导抑制剂、免疫靶向疗法和血管发生靶向疗法。

51. 权利要求50的方法,其中所述另外的治疗剂选自一种或多种激酶靶向治疗剂。

52. 权利要求49-51中任一项的方法,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和另外的治疗剂作为分开的剂量同时给予。

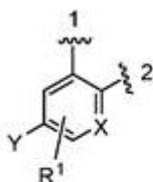
53. 权利要求49-51中任一项的方法,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和另外的治疗剂作为分开的剂量以任何顺序序贯给予。

54. 权利要求1-60中任一项的方法,其中式I的化合物是下式的化合物:

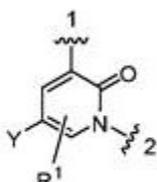


或其药学上可接受的盐,其中:

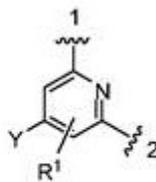
环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



A-1



A-2



A-3

其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

X是N或CH;

Y是H或F;

R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

m是0、1或2;

R²和R^{2a}独立地是H、F或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;

R³是H、(1-3 C) 烷基或羟基(1-3 C) 烷基;

Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

R^{4a}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基);

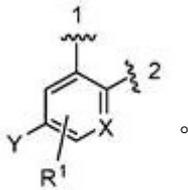
R^{4b}是H、(1-6C) 烷基、氟代(1-6C) 烷基、二氟代(1-6C) 烷基、三氟代(1-6C) 烷基、羟基(1-6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(0)-、(3-6C环烷基)C(0)-、Ar¹C(0)-、HOCH₂C(0)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-;

Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;

Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C) 烷基和(1-6C) 烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C) 烷基或羟基(1-6C) 烷基。

55. 权利要求1-54中任一项的方法,其中环A是具有以下结构的环A-1:

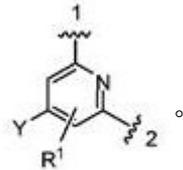


A-1

56. 权利要求1-55中任一项的方法,其中X是CH。

57. 权利要求1-55中任一项的方法,其中X是N。

58. 权利要求1-54中任一项的方法,其中环A是具有以下结构的环A-3:



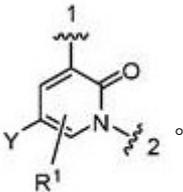
A-3

59. 权利要求1-58中任一项的方法,其中W是O。

60. 权利要求1-58中任一项的方法,其中W是NH。

61. 权利要求1-58中任一项的方法,其中W是CH₂。

62. 权利要求1-54中任一项的方法,其中环A是具有以下结构的环A-2:



A-2

63. 权利要求1-62中任一项的方法,其中Y是F。

64. 权利要求1-62中任一项的方法,其中Y是H。

65. 权利要求1-64中任一项的方法,其中R¹是H。

66. 权利要求1-64中任一项的方法,其中R¹是(1-3 C)烷基或(1-3C)烷氧基。

67. 权利要求66的方法,其中R¹是甲基或甲氧基。

68. 权利要求1-64中任一项的方法,其中R¹是卤素。

69. 权利要求68的方法,其中R¹是氟代。

70. 权利要求1-69中任一项的方法,其中Z是*-NR^{4a}C(=O)-。

71. 权利要求70的方法,其中R^{4a}是氢。

72. 权利要求70的方法,其中R^{4a}是(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基)。

73. 权利要求72的方法,其中R^{4a}是(1-6C)烷基。

74. 权利要求1-69中任一项的方法,其中Z是*-ONHC(=O)-。

75. 权利要求1-69中任一项的方法,其中Z是*-NR^{4b}CH₂-。

76. 权利要求75的方法,其中R^{4b}是H。

77. 权利要求75的方法,其中R^{4b}选自(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基

和三氟代(1-6C)烷基。

78. 权利要求77的方法,其中R^{4b}是(1-6C)烷基。

79. 权利要求77的方法,其中R^{4b}选自(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-和HOCH₂C(O)-。

80. 权利要求79的方法,其中R^{4b}是(1-6C烷基)C(O)-。

81. 权利要求75的方法,其中R^{4b}选自(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基和Ar²(SO₂)-。

82. 权利要求81的方法,其中R^{4b}是(1-6C烷基)磺酰基。

83. 权利要求75的方法,其中R^{4b}是HO₂CCH₂-。

84. 权利要求75的方法,其中R^{4b}是(1-6C烷基)NH(CO)-。

85. 权利要求1-60中任一项的方法,其中D是碳,R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3 C)烷基或OH(条件是R²和R^{2a}不都是OH),以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3 C)烷基或羟基(1-3 C)烷基。

86. 权利要求1-85中任一项的方法,其中R²和R^{2a}各自是氢。

87. 权利要求1-85中任一项的方法,其中R²和R^{2a}各自是氟代。

88. 权利要求1-85中任一项的方法,其中R²是氢和R^{2a}是氟代。

89. 权利要求1-85中任一项的方法,其中R²是氢和R^{2a}是OH。

90. 权利要求1-85中任一项的方法,其中R²是H和R^{2a}是甲基,或者R²和R^{2a}都是甲基。

91. 权利要求1-60中任一项的方法,其中:

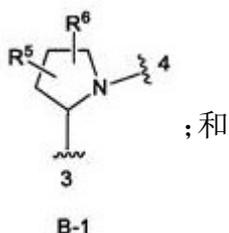
R³和R^{3a}是H;或

R^{3a}是甲基和R³是H;或

R³和R^{3a}都是甲基。

92. 权利要求1-60中任一项的方法,其中D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环。

93. 权利要求1-60中任一项的方法,其中环B是环B-1:

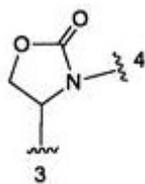


R⁵和R⁶独立地是H、F、OH、甲基、乙基、HOCH₂-或HOCH₂CH₂-。

94. 权利要求1-93中任一项的方法,其中R⁵是氢和R⁶是H、F、OH、甲基、乙基、HOCH₂-或HOCH₂CH₂-。

95. 权利要求1-93中任一项的方法,其中R⁶是H。

96. 权利要求1-60中任一项的方法,其中环B是环B-2:



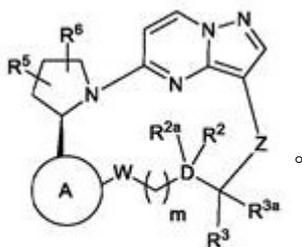
B-2

97. 权利要求1-96中任一项的方法,其中m是0。

98. 权利要求1-96中任一项的方法,其中m是1。

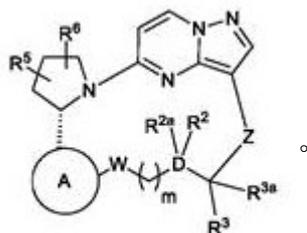
99. 权利要求1-96中任一项的方法,其中m是2。

100. 权利要求1-60中任一项的方法,其中所述化合物具有式1-a的绝对构型:



1-a

101. 权利要求1-60中任一项的方法,其中所述化合物具有式1-b的绝对构型:



1-b

102. 权利要求1-60中任一项的方法,其中所述化合物选自表1的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

103. 权利要求1-60中任一项的方法,其中所述化合物选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

作为ROS1激酶抑制剂的大环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月16日提交的美国临时申请号62/472,185的优先权,所述美国临时申请的内容通过引用以其整体结合到本文中。

技术领域

[0003] 本文提供了化合物和包含所述化合物的药物组合物以及所述化合物在疗法中的用途。更具体地,本文提供了显示ROS1蛋白激酶抑制和可用于治疗癌症的某些大环化合物。

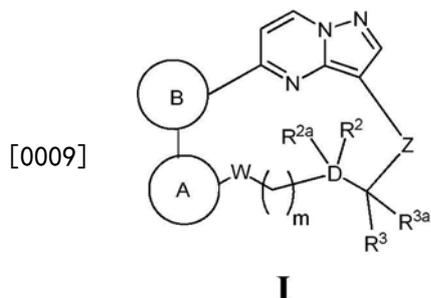
[0004] 背景

[0005] ROS1是一种与ALK密切相关的受体酪氨酸激酶,并且如同ALK一样,它在各种癌症中经历产生融合蛋白的基因组重排 (Davies KD和Doebele RC (2013) Clin Cancer Res 19: 4040-4045)。充分确立的是,这些融合蛋白作为致癌驱动物起作用,并且ROS1抑制在表达ROS1融合物的细胞中是抗增殖的 (Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL 等 (2012) Clin Cancer Res 18:4570-4579)。因此,似乎ROS1靶向疗法很可能不久将是这个患者群体的护理标准。然而,基于在各种癌症中用其它激酶抑制剂的经验,完全预期的是,将对ROS1抑制获得抗性,并且这将最终限制患者的治疗选项。

[0006] 简述

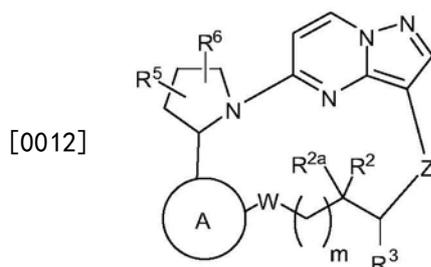
[0007] 目前已发现,大环化合物是ROS1激酶的抑制剂,并且可用于治疗各种癌症。作为ROS1的抑制剂的化合物可用于治疗多种类型的癌症,包括显示对ROS1抑制的抗性的癌症。

[0008] 因此,在本公开内容的一个方面,提供的方法包括给予ROS1抑制剂,其中ROS1抑制剂是式I的化合物



[0010] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中环A、环B、W、m、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和Z如本文定义。

[0011] 在一些实施方案中,式I的化合物具有通式:



[0013] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中环A、W、m、R²、R^{2a}、R³和Z如本文定义。

[0014] 在一些实施方案中,式I的化合物选自表1的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,式I的化合物选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0015] 本文提供了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:

[0016] (a) 确定癌症是否与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关;和

[0017] (b) 如果确定癌症与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关,给予所述患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中ROS1抑制剂是式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0018] 本文提供了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:

[0019] (a) 检测癌症与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关;和

[0020] (b) 给予所述患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中ROS1抑制剂是式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0021] 本文还提供了一种治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括给予经鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中ROS1抑制剂是式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0022] 在本公开内容的一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者的癌症的方法。所述方法包括:

[0023] (a) 确定患者的癌症是否是ROS1相关癌症;和

[0024] (b) 给予经确定具有ROS1相关癌症的患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中ROS1抑制剂是式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0025] 在本公开内容的一些实施方案中,提供了一种治疗有需要的患者的癌症的方法。所述方法包括:

[0026] (a) 检测患者的癌症是ROS1相关癌症;和

[0027] (b) 给予所述患者治疗有效量的ROS1抑制剂,其中ROS1抑制剂是式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0028] 本文进一步提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0029] (a) 给予受试者第一种ROS1抑制剂;

[0030] (b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0031] (c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者第二种ROS1抑制剂,其中第二种ROS1抑制剂是式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或

[0032] (d) 如果受试者具有不含一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂。

[0033] 本文还提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0034] (a) 给予受试者第一种ALK抑制剂;

[0035] (b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0036] (c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或

[0037] (d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ALK抑制剂。

[0038] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0039] (a) 给予受试者第一种TRK抑制剂;

[0040] (b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0041] (c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或

[0042] (d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种TRK抑制剂。

[0043] 本文还提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0044] (a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加;和

[0045] (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或

[0046] (c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则给予受试者另外剂量的第一种ROS1抑制剂。

[0047] 本文进一步提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0048] (a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0049] (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或

[0050] (c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的第一种ALK抑制剂。

[0051] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0052] (a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0053] (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或

[0054] (c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试

者另外剂量的第一种TRK抑制剂。

[0055] 本文还提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0056] (a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加;和

[0057] (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法给予受试者或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或

[0058] (c) 如果受试者具有不含一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,所述突变使癌细胞或肿瘤对用之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加,则给予另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂。

[0059] 本文进一步提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0060] (a) 确定获自具有癌症和之前给予ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0061] (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将ROS1抑制剂作为单一疗法给予受试者或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或

[0062] (c) 如果受试者具有不含一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的ALK抑制剂。

[0063] 在一些实施方案中,提供了一种治疗具有癌症的受试者的方法,其中所述方法包括:

[0064] (a) 确定获自具有癌症和之前给予TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和

[0065] (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将ROS1抑制剂作为单一疗法给予受试者或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或

[0066] (c) 如果受试者具有不含一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的TRK抑制剂。

[0067] 本文还提供了一种治疗患者的方法,所述方法包括给予具有指示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的临床记录的患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0068] 本文进一步提供了一种为患者选择治疗的方法,所述方法包括为经鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者选择包括给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗。

[0069] 在一些实施方案中,本文提供了一种为具有癌症的患者选择治疗的方法,所述方法包括:

[0070] (a) 确定患者的癌症是否是ROS1相关癌症;和

[0071] (b) 为经确定具有ROS1相关癌症的患者选择包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗。

[0072] 本文还提供了一种为治疗选择患者的方法,所述治疗包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述方法包括:

[0073] (a) 鉴定具有ROS1相关癌症的患者;和

[0074] (b) 为包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗选择所述患者。

[0075] 本文进一步提供了一种为治疗选择具有癌症的患者的方法,所述治疗包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述方法包括:

[0076] (a) 确定患者的癌症是否是ROS1相关癌症;和

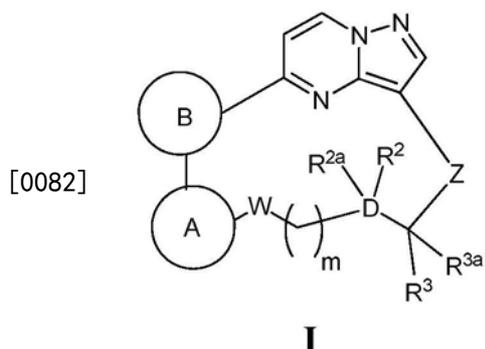
[0077] (b) 为包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗选择经确定具有ROS1相关癌症的患者。

[0078] 除非另外定义,本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。本文中描述了用于本发明的方法和材料;也可使用本领域已知的其它合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是说明性的,且不意图是限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考资料通过引用以其整体结合。在矛盾的情况下,将以本说明书(包括定义)为准。

[0079] 从以下详细描述和附图以及从权利要求书中,本发明的其它特征和优势将显而易见。

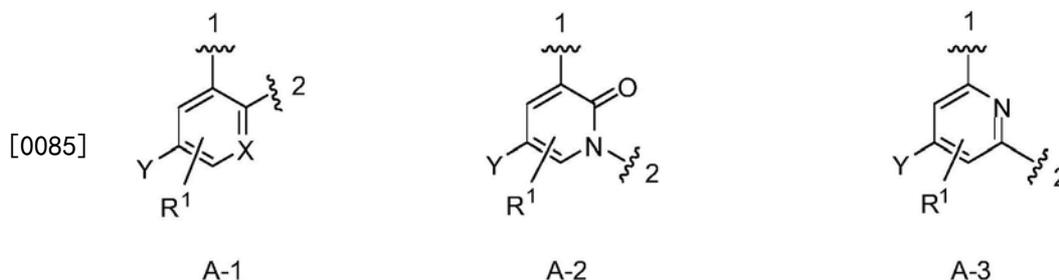
[0080] 详细描述

[0081] 本文提供了使用含有吡唑并[1,5-a]嘧啶环和具有以下结构的通式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法:



[0083] 其中:

[0084] 环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



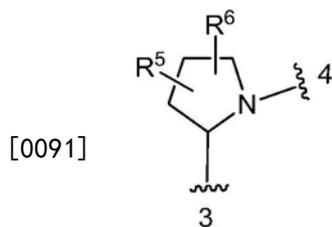
[0086] 其中波浪线标记1指示环A与环B的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0087] X是N或CH;

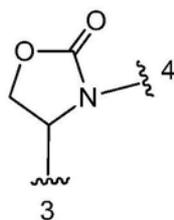
[0088] Y是H或F;

[0089] R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

[0090] 环B选自具有以下结构的环B-1和B-2:



B-1



B-2

[0092] 其中波浪线标记3指示与环A的连接点,和波浪线标记4指示与式I的吡唑并[1,5-a]嘧啶环的连接点;

[0093] W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

[0094] m是0、1或2;

[0095] D是碳;

[0096] R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3C)烷基或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;

[0097] R³和R^{3a}独立地是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;

[0098] 或者D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环;

[0099] Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;

[0100] R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基或二羟基(2-6C)烷基);

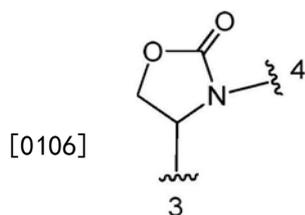
[0101] R^{4b}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基、二羟基(2-6C)烷基)、(1-6C)烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C)烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C)烷基)NH(CO)-;

[0102] Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

[0103] Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

[0104] R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

[0105] 在式I的一些实施方案中,环B是具有以下结构的环B-2:



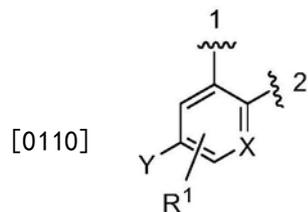
B-2

[0107] D是碳,R²和R^{2a}独立地是(1-3C)烷基,以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基,或者

[0108] D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环

杂原子的5-6元杂芳基环。

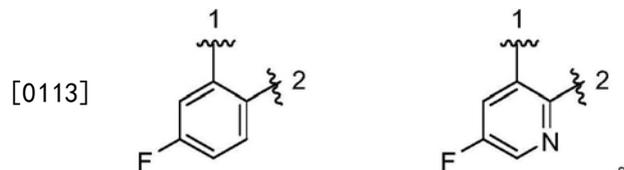
[0109] 在式I的一些实施方案中,环A是具有以下结构的环A-1:



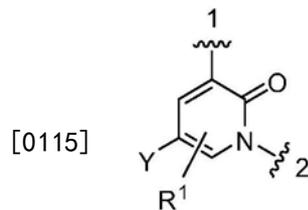
A-1

[0111] 其中X、Y和R¹如对于式I所定义。在式I的一些实施方案中,X是CH。在一些实施方案中,X是N。在式I的一些实施方案中,Y是F。在一些实施方案中,Y是H。在式I的一些实施方案中,R¹是H。在一些实施方案中,R¹是(1-3C)烷氧基。具体实例是甲氧基。在一些实施方案中,R¹是卤素。在一些实施方案中,R¹是F。

[0112] 当由结构A-1表示时,环A的具体实例包括以下结构:



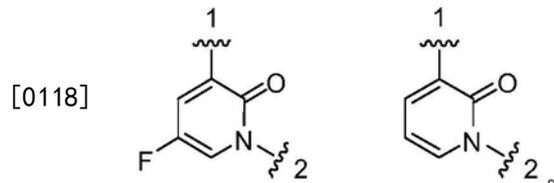
[0114] 在一些实施方案中,环A是具有以下结构的环A-2:



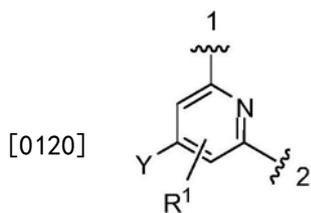
A-2

[0116] 其中Y是H或F。在一些实施方案中,Y是F。在一些实施方案中,Y是H。在一些实施方案中,R¹是H。在一些实施方案中,R¹是(1-3C)烷氧基。具体实例是甲氧基。在一些实施方案中,R¹是卤素。在一些实施方案中,R¹是F。

[0117] 当由环A-2表示时,环A的具体实例是以下结构:



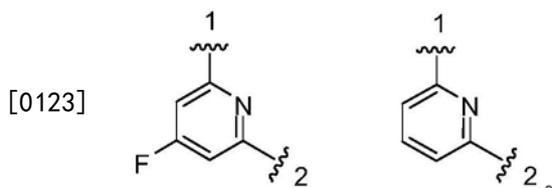
[0119] 在式I的一些实施方案中,环A是具有以下结构的环A-3:



A-3

[0121] 其中Y和R¹如对于式I所定义。在一些实施方案中，Y是F。在一些实施方案中，Y是H。在一些实施方案中，R¹是H。在一些实施方案中，R¹是(1-3C)烷氧基。具体实例是甲氧基。在一些实施方案中，R¹是卤素。在一些实施方案中，R¹是F。

[0122] 当由环A-3表示时，环A的具体实例是以下结构：



[0124] 在式I的一些实施方案中，W是O。

[0125] 在一些实施方案中，W是NH。

[0126] 在一些实施方案中，W是CH₂。

[0127] 在式I的一些实施方案中，D是碳，R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3C)烷基或OH(条件是R²和R^{2a}不都是OH)，以及R³和R^{3a}独立地是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基。

[0128] 在一些实施方案中，R²和R^{2a}独立地是H、F、甲基或OH，条件是R²和R^{2a}不都是OH。

[0129] 在一些实施方案中，R²和R^{2a}都是H。

[0130] 在一些实施方案中，R²是H和R^{2a}是F。

[0131] 在一些实施方案中，R²和R^{2a}都是F。

[0132] 在一些实施方案中，R²是H和R^{2a}是OH。

[0133] 在一些实施方案中，R²是H和R^{2a}是甲基。

[0134] 在一些实施方案中，R²和R^{2a}都是甲基。

[0135] 在一些实施方案中，R³和R^{3a}独立地是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基。

[0136] 在一些实施方案中，R^{3a}是H。在一些实施方案中，R³是H。在一些实施方案中，R³和R^{3a}都是H。

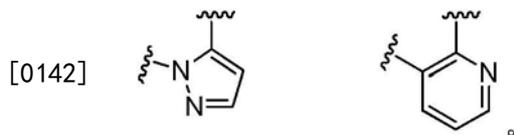
[0137] 在一些实施方案中，R^{3a}是(1-3C)烷基。实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些实施方案中，R³是(1-3C)烷基。实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0138] 在一些实施方案中，R^{3a}是(1-3C)烷基和R³是H。在一些实施方案中，R^{3a}是甲基和R³是H。

[0139] 在一些实施方案中，R^{3a}和R³都是(1-3C)烷基。在一些实施方案中，R^{3a}和R^{3a}都是甲基。

[0140] 在一些实施方案中，R³是羟基(1-3C)烷基。实例包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和3-羟基丙基。在一些实施方案中，R³是羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基或者3-羟基丙基，和R^{3a}是H。

[0141] 在式I的一些实施方案中,D是碳或氮,R²和R³不存在,以及R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环杂原子的5-6元杂芳基环。在一些实施方案中,R^{2a}和R^{3a}与它们连接的原子一起形成具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳基环。杂芳基环的实例包括吡啶基和吡唑基环。杂芳基环的具体实例包括以下结构:



[0143] 在一些实施方案中,Z是*-NR^{4a}C(=O)-。

[0144] 在一些实施方案中,R^{4a}是H。

[0145] 在一些实施方案中,R^{4a}是(1-6C)烷基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和异丁基。

[0146] 在一些实施方案中,R^{4a}是氟代(1-6C)烷基。实例包括氟代甲基和2-氟代乙基。

[0147] 在一些实施方案中,R^{4a}是二氟代(1-6C)烷基。实例包括二氟代甲基和2,2-二氟代乙基。

[0148] 在一些实施方案中,R^{4a}是三氟代(1-6C)烷基。实例包括三氟代甲基和2,2,2-三氟代乙基。

[0149] 在一些实施方案中,R^{4a}是羟基(1-6C烷基)。实例包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和3-羟基丙基。

[0150] 在一些实施方案中,R^{4a}是二羟基(2-6C烷基)。实例包括2,3-二羟基丙基。

[0151] 在一些实施方案中,R^{4a}是H或(1-6C)烷基。在一些实施方案中,R^{4a}是H或Me。

[0152] 当由*-NR^{4a}C(=O)-表示时,Z的实例是*-ONHC(=O)-。

[0153] 在一些实施方案中,Z是*-NR^{4b}CH₂-。

[0154] 在一些实施方案中,R^{4b}是H。

[0155] 在一些实施方案中,R^{4b}选自(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基和三氟代(1-6C)烷基。

[0156] 在一些实施方案中,R^{4b}是(1-6C)烷基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。在一些实施方案中,R^{4b}是甲基。

[0157] 在一些实施方案中,R^{4b}是氟代(1-6C)烷基。实例包括氟代甲基和2-氟代乙基。

[0158] 在一些实施方案中,R^{4b}是二氟代(1-6C)烷基。实例包括二氟代甲基和2,2-二氟代乙基。

[0159] 在一些实施方案中,R^{4b}是三氟代(1-6C)烷基。实例包括三氟代甲基和2,2,2-三氟代乙基。

[0160] 在一些实施方案中,R^{4b}选自(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-和HOCH₂C(O)-。

[0161] 在一些实施方案中,R^{4b}是(1-6C烷基)C(O)-。实例包括CH₃C(O)-、CH₃CH₂C(O)-、CH₃CH₂CH₂C(O)-和(CH₃)₂CHC(O)-。在一些实施方案中,R^{4b}是CH₃C(O)-。

[0162] 在一些实施方案中,R^{4b}是(3-6C环烷基)C(O)-。实例包括环丙基C(O)-、环丁基C(O)-、环戊基C(O)-和环己基C(O)-。

[0163] 在一些实施方案中,R^{4b}是Ar¹C(O)-。实例是苯基C(O)-。

[0164] 在一些实施方案中, R^{4b} 是 $\text{HOCH}_2\text{C}(O)-$ 。

[0165] 在一些实施方案中, R^{4b} 选自 (1-6C 烷基) 磺酰基、(3-6C 环烷基) 磺酰基和 $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ 。

[0166] 在一些实施方案中, R^{4b} 是 (1-6C 烷基) 磺酰基。实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基和丙基磺酰基。

[0167] 在一些实施方案中, R^{4b} 是 (3-6C 环烷基) 磺酰基。实例包括环丙基磺酰基、环丁基磺酰基、环戊基磺酰基和环己基磺酰基。在一些实施方案中, R^4 是甲基磺酰基。

[0168] 在一些实施方案中, R^{4b} 是 $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ 。实例是苯基磺酰基。

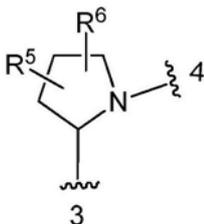
[0169] 在一些实施方案中, R^{4b} 是 HO_2CCH_2- 。

[0170] 在一些实施方案中, R^{4b} 是 (1-6C 烷基) $\text{NH}(\text{CO})-$ 。实例包括 $\text{CH}_3\text{NHC}(O)-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(O)-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(O)-$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHC}(O)-$ 。在一些实施方案中, R^4 是 $\text{CH}_3\text{NHC}(O)-$ 。

[0171] 在一些实施方案中, R^{4b} 选自 H、甲基、 $-\text{C}(O)\text{CH}_3$ 、甲基磺酰基、 $-\text{C}(O)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 和 $-\text{C}(O)\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0172] 在一些实施方案中, Z 是 $^*\text{-OC}(=\text{O})-$ 。

[0173] 在式 I 的一些实施方案中, 环 B 是环 B-1:



[0174]

B-1

[0175] 其中 R^5 和 R^6 独立地是 H、卤素、OH、(1-6C) 烷基或羟基 (1-6C) 烷基。

[0176] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地是 H、F、OH、(1-6C) 烷基或羟基 (1-6C) 烷基。在一些实施方案中, R^5 是 H 和 R^6 是 H、F、OH、(1-6C) 烷基或羟基 (1-6C) 烷基。

[0177] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地是 H、F、OH、(1-3C) 烷基或羟基 (1-3C) 烷基。在一些实施方案中, R^5 是 H 和 R^6 是 H、F、OH、(1-3C) 烷基或羟基 (1-3C) 烷基。

[0178] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地是 H、F、OH、甲基、乙基、 HOCH_2- 或 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, R^5 是 H 和 R^6 是 H、F、OH、甲基、乙基、 HOCH_2- 或 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0179] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 独立地是 H、F 或甲基。在一些实施方案中, R^5 是 H 和 R^6 是 H、F 或甲基。

[0180] 在一些实施方案中, R^5 是 H 和 R^6 是 F。

[0181] 在一些实施方案中, R^5 是 H 和 R^6 是甲基。

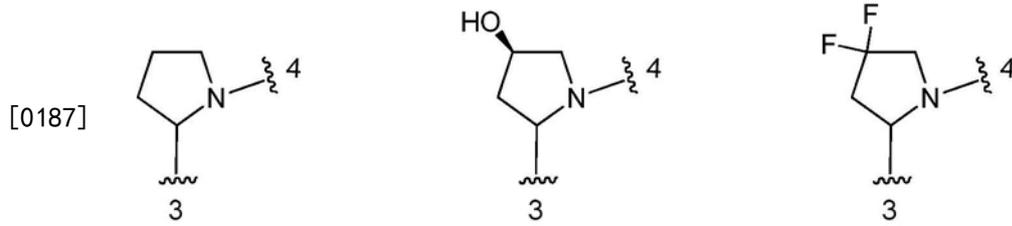
[0182] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 都是 H。

[0183] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 都是 F。

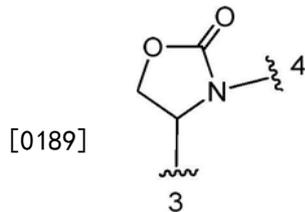
[0184] 在一些实施方案中, R^5 和 R^6 都是甲基。

[0185] 在一些实施方案中, 环 B 是环 B-1, 其被一个或两个独立选自 OH 和 F 的取代基任选取代, 条件是两个 OH 取代基不在相同的环碳原子上。

[0186] 当由环 B-1 表示时, 环 B 的具体实例包括以下结构:



[0188] 在式I的一些实施方案中,环B是具有下式的环B-2:



B-2

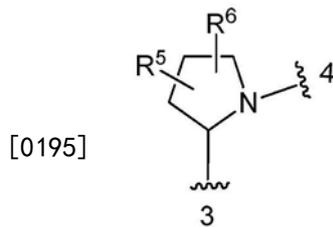
[0190] 在一些实施方案中,m是0。

[0191] 在一些实施方案中,m是1。

[0192] 在一些实施方案中,m是2。

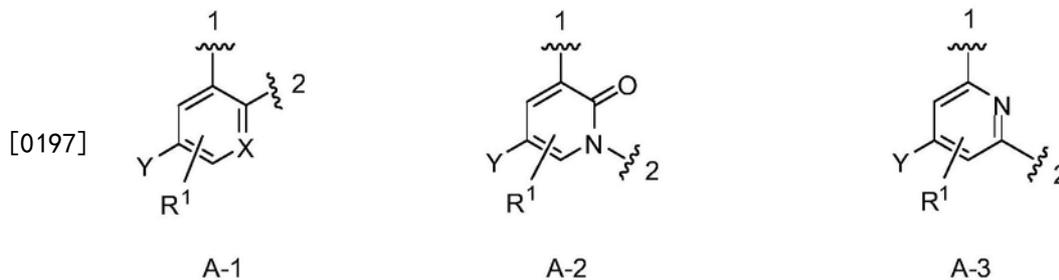
[0193] 本文提供了通式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0194] 环B是环B-1:



B-1

[0196] 环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



[0198] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0199] X是N或CH;

[0200] Y是H或F;

[0201] R¹是H、(1-3C) 烷氧基或卤素;

[0202] W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;

[0203] m是0、1或2;

[0204] D是碳;

[0205] R^2 和 R^{2a} 独立地是H、F、(1-3C)烷基或OH,条件是 R^2 和 R^{2a} 不都是OH;

[0206] R^3 和 R^{3a} 独立地是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;

[0207] 或者 R^2 和 R^3 不存在,以及 R^{2a} 和 R^{3a} 与它们连接的原子一起形成二价的具有1-2个环氮原子的5-6元杂芳基环;

[0208] Z是 $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $^*-\text{ONHC}(=\text{O})-$ 、 $^*-\text{NR}^{4b}\text{CH}_2-$ 或 $^*-\text{OC}(=\text{O})-$,其中星号指示Z与带有 R^3 的碳的连接点;

[0209] R^{4a} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基);

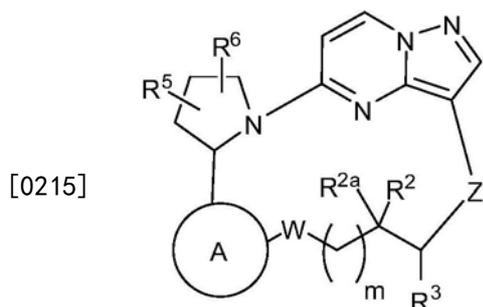
[0210] R^{4b} 是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、 $\text{Ar}^1\text{C}(O)-$ 、 $\text{HOCH}_2\text{C}(O)-$ 、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、 $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)-$ 、 HO_2CCH_2- 或(1-6C烷基)NH(CO)-;

[0211] Ar^1 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

[0212] Ar^2 是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

[0213] R^5 和 R^6 独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

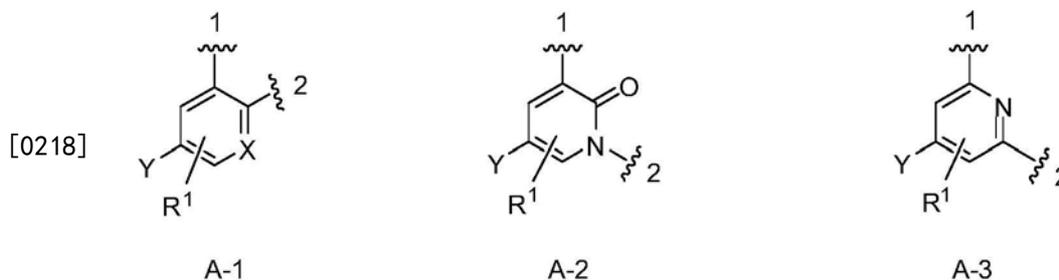
[0214] 本文还提供了通式IA的化合物



IA

[0216] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0217] 环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



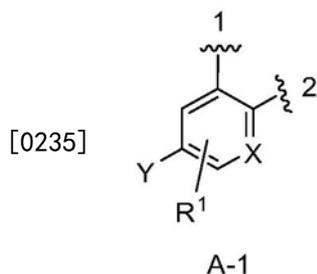
[0219] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0220] X是N或CH;

[0221] Y是H或F;

[0222] R^1 是H、(1-3C)烷氧基或卤素;

- [0223] W是O、NH或CH₂,其中当环A是A-2时,则W是CH₂;
- [0224] m是0、1或2;
- [0225] R²和R^{2a}独立地是H、F或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;
- [0226] R³是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;
- [0227] Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-,其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点;
- [0228] R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基);
- [0229] R^{4b}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)、二羟基(2-6C烷基)、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-;
- [0230] Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;
- [0231] Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和
- [0232] R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。
- [0233] 在一些实施方案中,式IA包括化合物,其中:
- [0234] 环A是由以下结构表示的环A-1:

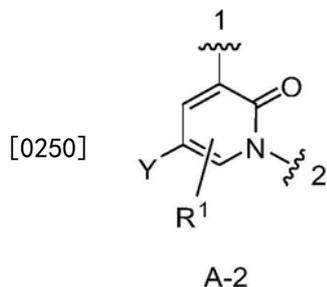


- [0236] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与的连接点;
- [0237] X是N或CH;
- [0238] Y是H或F;
- [0239] R¹是H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或卤素;
- [0240] W是O或NH;
- [0241] m是0、1或2;
- [0242] R²和R^{2a}独立地是H、F或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;
- [0243] R³是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;
- [0244] Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-ONHC(=O)-或*-OC(=O)-,其中星号指示与带有R³的碳的连接点;
- [0245] R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基);和
- [0246] R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

[0247] 在式IA的一些实施方案中,X是N。在一些实施方案中,X是CH。

[0248] 在一些实施方案中,式IA包括化合物,其中:

[0249] 环A是由以下结构表示的环A-2:



[0251] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0252] Y是H或F;

[0253] R¹是H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或卤素;

[0254] m是0、1或2;

[0255] W是CH₂;

[0256] m是0、1或2;

[0257] R²和R^{2a}独立地是H、F或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;

[0258] R³是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;

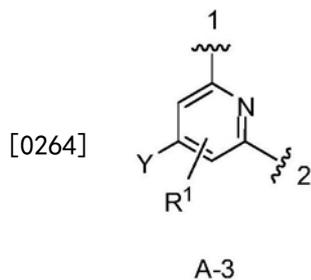
[0259] Z是*-NR^{4a}C(=O)-,其中星号指示与带有R³的碳的连接点;

[0260] R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基或二羟基(2-6C)烷基);和

[0261] R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

[0262] 在一些实施方案中,式IA包括化合物,其中:

[0263] 环A是由以下结构表示的环A-3:



[0265] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0266] Y是H或F;

[0267] R¹是H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或卤素;

[0268] W是O;

[0269] m是0、1或2;

[0270] R²和R^{2a}独立地是H、F或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;

[0271] R³是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;

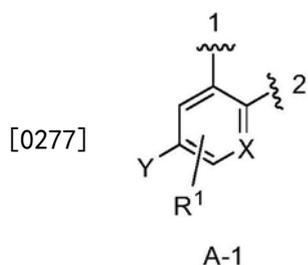
[0272] Z是*-OC(=O)-或*-NR^{4a}C(=O)-,其中星号指示与带有R³的碳的连接点;

[0273] R^{4a}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、羟基(1-6C烷基)或二羟基(2-6C烷基);和

[0274] R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

[0275] 在一些实施方案中,式IA包括化合物,其中:

[0276] 环A是由以下结构表示的环A-1:



[0278] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0279] X是N或CH;

[0280] Y是H或F;

[0281] R¹是H、(1-3C)烷基、(1-3C)烷氧基或卤素;

[0282] W是O;

[0283] m是0、1或2;

[0284] R²和R^{2a}独立地是H、F或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;

[0285] R³是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基;

[0286] Z是*-NR^{4b}CH₂-,其中星号指示与带有R³的碳的连接点;

[0287] R^{4b}是H、(1-6C)烷基、氟代(1-6C)烷基、二氟代(1-6C)烷基、三氟代(1-6C)烷基、(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、Ar²(SO₂)-、HO₂CCH₂-或(1-6C烷基)NH(CO)-;

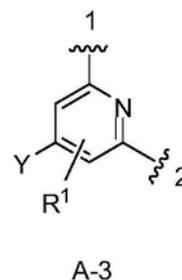
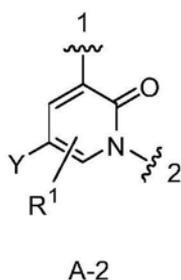
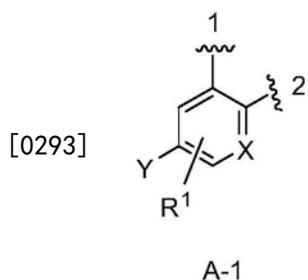
[0288] Ar¹是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;

[0289] Ar²是被一个或多个独立选自卤素、(1-6C)烷基和(1-6C)烷氧基的取代基任选取代的苯基;和

[0290] R⁵和R⁶独立地是H、卤素、OH、(1-6C)烷基或羟基(1-6C)烷基。

[0291] 在通式IA的一些实施方案中,

[0292] 环A选自具有以下结构的环A-1、A-2和A-3:



[0294] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W

的连接点；

[0295] X是N或CH；

[0296] Y是H或F；

[0297] R¹是H；

[0298] W是O或CH₂，其中当环A是A-2时，则W是CH₂；

[0299] m是0或1；

[0300] R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3C) 烷基或OH，条件是R²和R^{2a}不都是OH；

[0301] R³是H或(1-3C) 烷基；

[0302] Z是*-NR^{4a}C(=O)-、*-NR^{4b}CH₂-或*-OC(=O)-，其中星号指示Z与带有R³的碳的连接点；

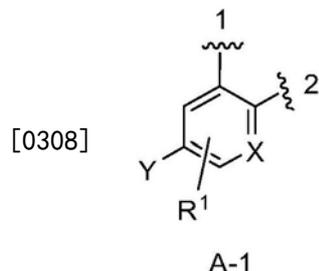
[0303] R^{4a}是H；

[0304] R^{4b}是(1-6C烷基)C(O)-；和

[0305] R⁵和R⁶独立地是H或卤素。

[0306] 在一些实施方案中，式IA包括化合物，其中：

[0307] 环A是由以下结构表示的环A-1：



[0309] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点，和波浪线标记2指示环A与的连接点；

[0310] X是N或CH；

[0311] Y是H或F；

[0312] R¹是H；

[0313] W是O或CH₂；

[0314] m是0或1；

[0315] R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3C) 烷基或OH，条件是R²和R^{2a}不都是OH；

[0316] R³是H或(1-3C) 烷基；

[0317] Z是*-NR^{4a}C(=O)-，其中星号指示与带有R³的碳的连接点；

[0318] R^{4a}是H；和

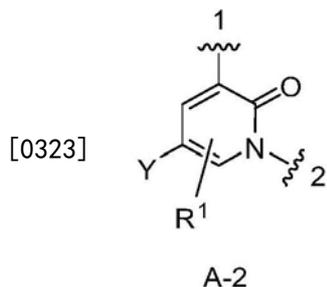
[0319] R⁵和R⁶独立地是H或卤素。

[0320] 在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，X是N。在其中环A是环A-1的式IA的一些这样的实施方案中，W是O。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，W是CH₂。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，R²和R^{2a}是H。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，R²和R^{2a}独立地是F、(1-3C) 烷基或OH。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，R³是(1-3C) 烷基。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，R³是H。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，Z是*-NR^{4a}C(=O)-。在其中环A是环A-1的式IA的一些实施方案中，

R⁵和R⁶是H。

[0321] 在一些实施方案中,式IA包括化合物,其中:

[0322] 环A是由以下结构表示的环A-2:



[0324] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0325] Y是H或F;

[0326] R¹是H;

[0327] W是CH₂;

[0328] m是0或1;

[0329] R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3C)烷基或OH,条件是R²和R^{2a}不都是OH;

[0330] R³是H或(1-3C)烷基;

[0331] Z是*-NR^{4a}C(=O)-,其中星号指示与带有R³的碳的连接点;

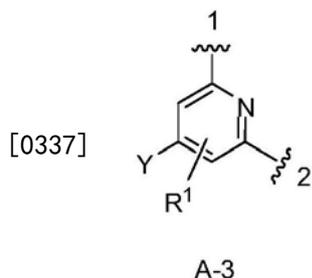
[0332] R^{4a}是H;和

[0333] R⁵和R⁶独立地是H或卤素。

[0334] 在其中环A是环A-2的式IA的一些实施方案中,Y是F。在其中环A是环A-2的式IA的一些实施方案中,R²和R^{2a}是H。在其中环A是环A-2的式IA的一些实施方案中,R²和R^{2a}独立地是H或(1-3C)烷基。在其中环A是环A-2的式IA的一些实施方案中,R³是(1-3C)烷基。在其中环A是环A-2的式IA的一些实施方案中,R³是H。在其中环A是环A-2的式IA的一些实施方案中,R⁵和R⁶是H。

[0335] 在一些实施方案中,式IA包括化合物,其中:

[0336] 环A是由以下结构表示的环A-3:



[0338] 其中波浪线标记1指示环A与式I的吡咯烷环的连接点,和波浪线标记2指示环A与W的连接点;

[0339] Y是H或F;

[0340] R¹是H;

[0341] W是O;

[0342] m是0或1;

[0343] R^2 和 R^{2a} 独立地是H、F、(1-3C)烷基或OH,条件是 R^2 和 R^{2a} 不都是OH;

[0344] R^3 是H或(1-3C)烷基;

[0345] Z是 $^*-\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})-$,其中星号指示与带有 R^3 的碳的连接点;

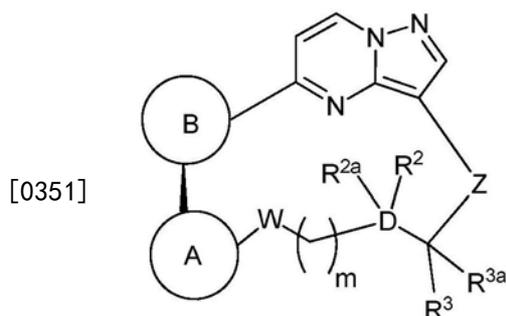
[0346] R^{4a} 是H;和

[0347] R^5 和 R^6 独立地是H或卤素。

[0348] 在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中,Y是F。在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中,Y是H。在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中, R^2 和 R^{2a} 是H。在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中, R^2 和 R^{2a} 独立地是H或(1-3C)烷基。在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中, R^3 是(1-3C)烷基。在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中, R^3 是H。在其中环A是环A-3的式IA的一些实施方案中, R^5 和 R^6 是H。

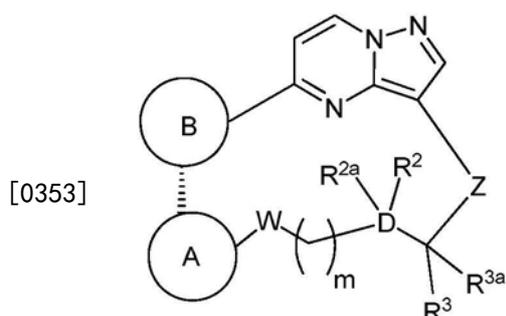
[0349] 将理解,本文提供的某些化合物可含有一个或多个不对称中心,因此可作为异构体的混合物,例如外消旋或非对映体混合物,或者以对映体或非对映体纯的形式制备和分离。预期本文提供的化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映体、对映体和阻转异构体,以及其混合物例如外消旋混合物,形成本公开内容的一部分。

[0350] 在一些实施方案中,其中环B是环B-1的通式I的化合物具有式1-a的绝对构型:



1-a

[0352] 在一些实施方案中,其中环B是环B-1的通式I的化合物具有式1-b的绝对构型:



1-b

[0354] 在本文显示的结构中,在未指定任何特定手性原子的立体化学时,则考虑所有立体异构体并作为本公开内容的化合物包括在内。在通过表示具体构型的实心楔形或虚线指定立体化学时,则该立体异构体被如此指定和定义。

[0355] 如本文使用的术语“(1-3C)烷基”和“(1-6C)烷基”是指分别1-3个碳原子和1-6个碳原子的饱和直链或支链单价烃基团。实例包括但不限于,甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基-2-丙基、戊基和己基。

[0356] 如本文使用的术语“氟代(1-6C)烷基”是指如本文定义的1-6个碳原子的饱和直链或支链单价烃基团,其中1个氢被氟原子替换。

[0357] 如本文使用的术语“二氟代(1-6C)烷基”是指如本文定义的1-6个碳原子的饱和直链或支链单价烃基团,其中2个氢被氟原子替换。

[0358] 如本文使用的术语“三氟代(1-6C)烷基”是指如本文定义的1-6个碳原子的饱和直链或支链单价烃基团,其中3个氢被氟原子替换。

[0359] 如本文使用的术语“羟基(1-6C烷基)”是指1-6个碳原子的饱和直链或支链单价烃基团,其中1个氢被羟基(OH)替换。

[0360] 如本文使用的术语“二羟基(2-6C烷基)”是指如本文定义的2-6个碳原子的饱和直链或支链单价烃基团,其中2个氢被羟基(OH)替换,条件是羟基不在相同的碳原子上。

[0361] 如本文使用的术语“(1-6C烷基)磺酰基”是指(1-6C烷基)SO₂-基团,其中基在硫原子上,和(1-6C烷基)部分如上文定义。实例包括甲基磺酰基(CH₃SO₂-)和乙基磺酰基(CH₃CH₂SO₂-)。

[0362] 如本文使用的术语“(3-6C环烷基)磺酰基”是指(3-6C环烷基)SO₂-基团,其中基在硫原子上。实例是环丙基磺酰基。

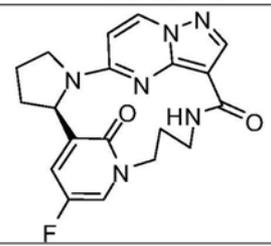
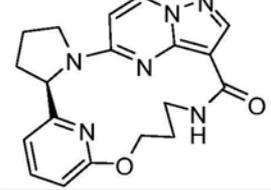
[0363] 如本文使用的术语“(1-3C)烷氧基”和“(1-6C)烷氧基”是指分别1-3个碳原子或1-6个碳原子的饱和直链或支链单价烷氧基基团,其中基在氧原子上。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0364] 术语“卤素”包括氟代、氯代、溴代和碘代。

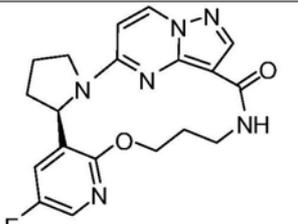
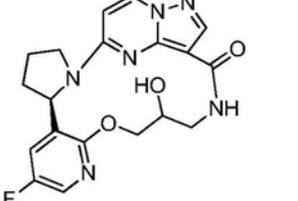
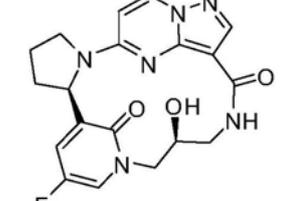
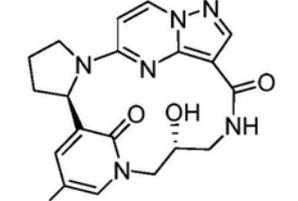
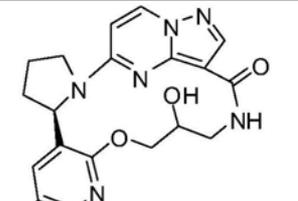
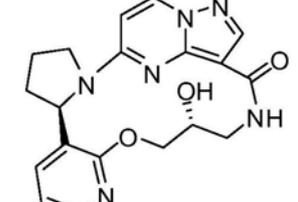
[0365] 式I的化合物的非限制性实例包括表1中的那些。

[0366] 表1

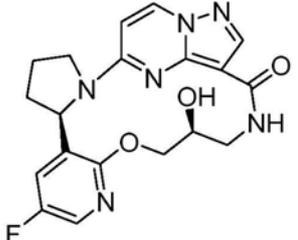
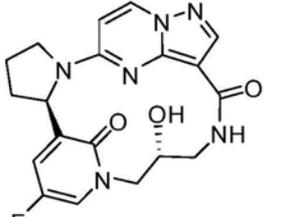
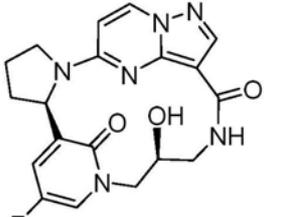
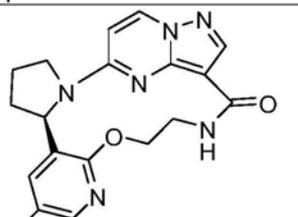
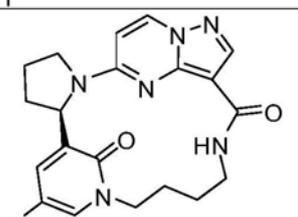
[0367]

化合物号	化合物结构	化合物名称
1		(6R)-9-氟代-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环 [15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五 -1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
2		(6R)-12-氧杂-2,16,20,21,24,26-六氮杂五环 [16.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]二十六 -1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-七烯-17-酮

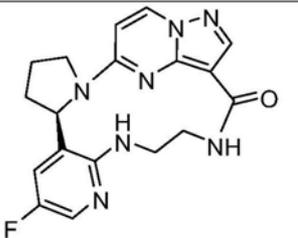
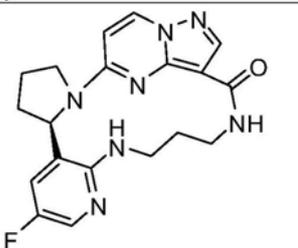
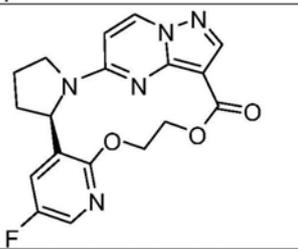
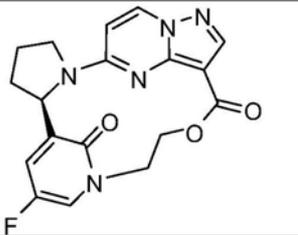
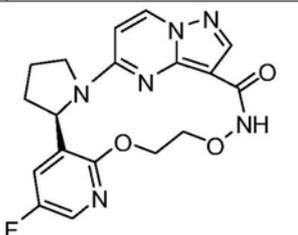
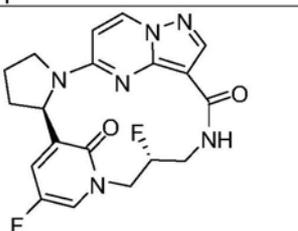
[0368]

3		(6R)-9-氟代-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
4		(6R)-9-氟代-15-羟基-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
5		(6R,13S)-9-氟代-13-羟基-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
5-B		(6R,13R)-9-氟代-13-羟基-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
6		(6R)-9-氟代-15-羟基-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
7		(6R,15R)-9-氟代-15-羟基-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮

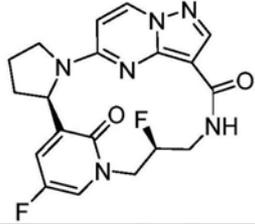
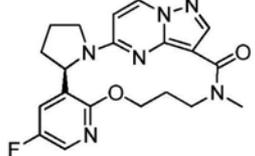
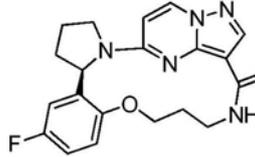
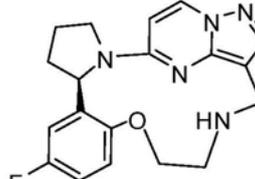
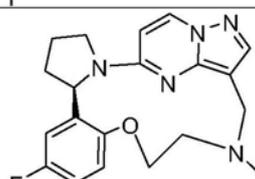
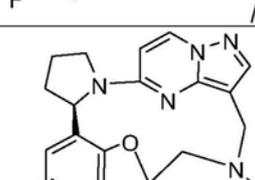
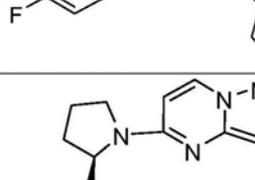
[0369]

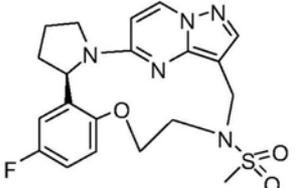
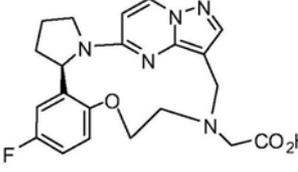
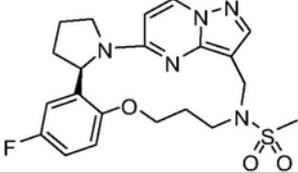
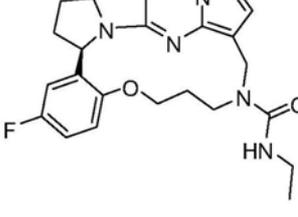
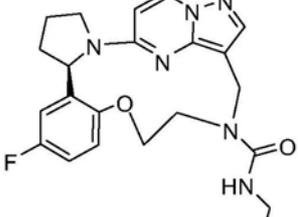
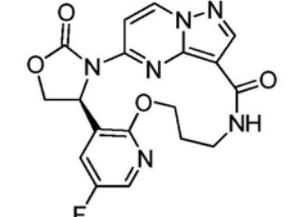
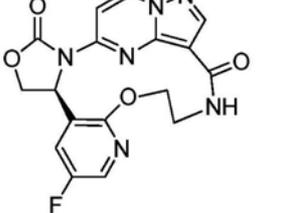
7-B		(6 <i>R</i> ,15 <i>S</i>)-9-氟代-15-羟基-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环-[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
8		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9-氟代-13-羟基-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
8-B		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9-氟代-13-羟基-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环-[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
9		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
10		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,11,18,22,23,26-六氮杂五环[18.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{23,27}]二十七-1(26),7,9,11,20(27),21,24-七烯-19-酮
11		(6 <i>R</i>)-9-氟代-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{21,25}]二十六-1(24),7,9,18(25),19,22-六烯-17,26-二酮

[0370]

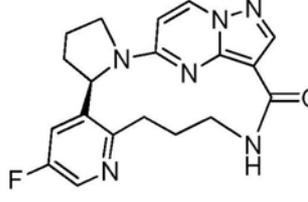
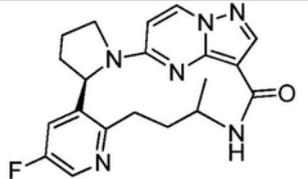
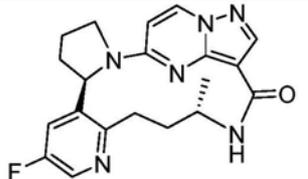
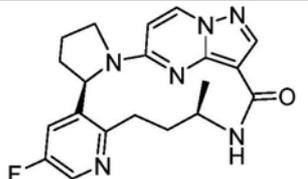
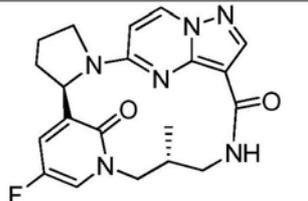
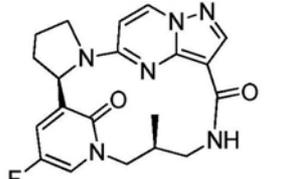
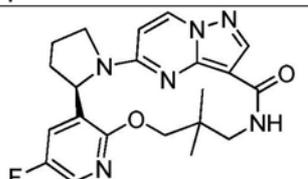
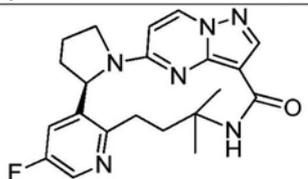
12		(6 <i>R</i>)-9-氟代-2,11,13,16,20,21,24-七氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]-二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
13		(6 <i>R</i>)-9-氟代-2,11,13,17,21,22,25-七氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
14		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13,16-二氧杂-2,11,20,21,24-五氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]-二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
15		(6 <i>R</i>)-9-氟代-14-氧杂-2,11,18,19,22-五氮杂五环[14.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{19,23}]-二十四-1(22),7,9,16(23),17,20-六烯-15,24-二酮
16		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13,16-二氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]-二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
17		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9,13-二氟代-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]-二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮

[0371]

17-B		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9,13-二氟代-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
18		(6 <i>R</i>)-9-氟代-17-甲基-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
19		(6 <i>R</i>)-9,15,15-三氟代-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
20		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
21		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯
22		1-[(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-16-基]乙-1-酮
23		1-[(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-16-基]-2-羟基乙-1-酮
24		(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯

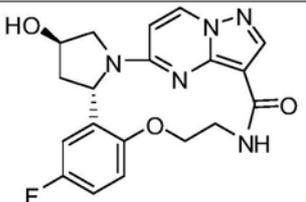
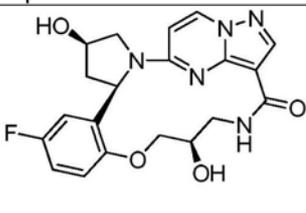
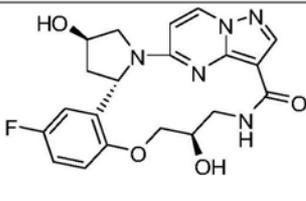
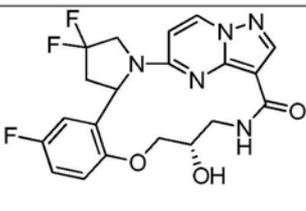
25		(6 <i>R</i>)-9-氟代-16-甲烷磺酰基-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯
26		2-[(6 <i>R</i>)-9-氟代-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-16-基]乙酸
27		(6 <i>R</i>)-9-氟代-17-甲烷磺酰基-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯
28		(6 <i>R</i>)- <i>N</i> -乙基-9-氟代-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-17-甲酰胺
29		(6 <i>R</i>)- <i>N</i> -乙基-9-氟代-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环-[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-16-甲酰胺
30		(6 <i>S</i>)-9-氟代-4,13-二氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-七烯-3,18-二酮
31		(6 <i>S</i>)-9-氟代-4,13-二氧杂-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-七烯-3,17-二酮

[0372]

32		(6 <i>R</i>)-9-氟代-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
33		(6 <i>R</i>)-9-氟代-15-甲基-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
33-A		(6 <i>R</i> ,15 <i>S</i>)-9-氟代-15-甲基-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
33-B		(6 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-9-氟代-15-甲基-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
34		(6 <i>R</i> ,13 <i>R</i>)-9-氟代-13-甲基-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
35		(6 <i>R</i> ,13 <i>S</i>)-9-氟代-13-甲基-2,11,15,19,20,23-六氮杂五环[15.5.2.1 ^{7,11} .0 ^{2,6} .0 ^{20,24}]二十五-1(23),7,9,17(24),18,21-六烯-16,25-二酮
36		(6 <i>R</i>)-9-氟代-15,15-二甲基-13-氧杂-2,11,17,21,22,25-六氮杂五环[17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7,9,11,19(26),20,23-七烯-18-酮
37		(6 <i>R</i>)-9-氟代-15,15-二甲基-2,11,16,20,21,24-六氮杂五环[16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮

[0373]

[0375]

43-B		(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-氟代-4-羟基-13-氧杂-2,16,20,21,24-五氮杂五环 [16.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{21,25}]二十五-1(24),7,9,11,18(25),19,22-七烯-17-酮
44		(4 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-9-氟代-4,15-二羟基-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-七烯-18-酮
44-B		(4 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,15 <i>R</i>)-9-氟代-4,15-二羟基-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-七烯-18-酮
45		(15 <i>S</i>)-4,4,9-三氟代-15-羟基-13-氧杂-2,17,21,22,25-五氮杂五环 [17.5.2.0 ^{2,6} .0 ^{7,12} .0 ^{22,26}]二十六-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-七烯-18-酮的非对映体 1 和非对映体 2

[0376] 还将理解,某些式I的化合物可用作中间体来制备其它式I的化合物。

[0377] 式I的化合物包括其盐。在某些实施方案中,盐是药学上可接受的盐。此外,式I的化合物包括这样的化合物的其它盐,其不一定是药学上可接受的盐,和可用作中间体来制备和/或纯化式I的化合物,和/或分离式I的化合物的对映体。

[0378] 术语“药学上可接受的”表明物质或组合物在化学和/或毒理学上与组成制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

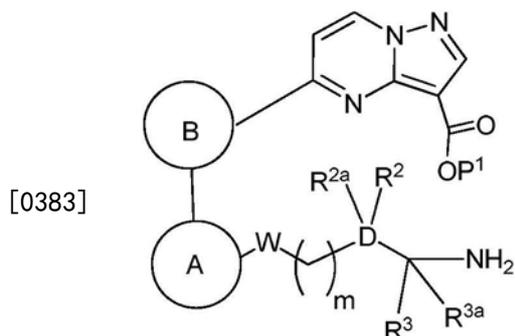
[0379] 将进一步理解,式I的化合物和其盐可以溶剂合物的形式分离,因此任何这样的溶剂合物包括在本公开内容的范围内。

[0380] 本文提供的化合物还可以在构成这类化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。即,特别是当关于根据式I的化合物提及原子时,原子包括天然存在或合成产生的所述原子的所有同位素和同位素混合物,具有天然丰度或呈同位素富集形式。举例来说,当提及氢时,应理解为是指¹H、²H、³H或其混合物;当提及碳时,应理解为是指¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C或其混合物;当提及氮时,应理解为是指¹³N、¹⁴N、¹⁵N或其混合物;当提及氧时,应理解为是指¹⁴O、¹⁵O、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O或其混合物;且当提及氟时,应理解为是指¹⁸F、¹⁹F或其混合物。因此,本文提供的化合物还包括具有一个或多个原子的一种或多种同位素的化合物和其混合物,包括放射性化合物,其中一个或多个非放射性原子已被其放射性富集同位素中的一种替换。放射性标记的化合物可用作治疗剂(例如癌症治疗剂)、研究试剂(例如测定试剂)和诊断剂(例如体内成像剂)。本公开内容的化合物的所有同位素变体,不论是否具有放射性,都意图涵盖在本公开内容的范围内。

[0381] 如本文定义的式I的化合物或其盐可如美国专利号8,933,084中所述制备,所述专利通过引用以其整体结合到本文中。例如,用于制备如本文定义的式I的化合物或其盐的方

法可包括:

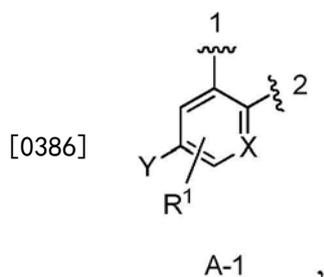
[0382] (a) 对于其中Z是*-NHC(=O)-和环A、环B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物,在偶联试剂和碱的存在下将具有式II的相应化合物环化



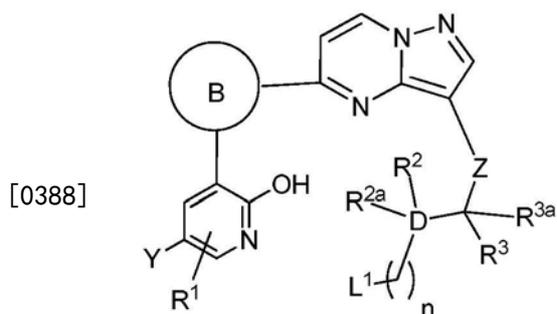
II

[0384] 其中P¹是H或羧基保护基团;或

[0385] (b) 对于其中W是O,环A是式A-1:



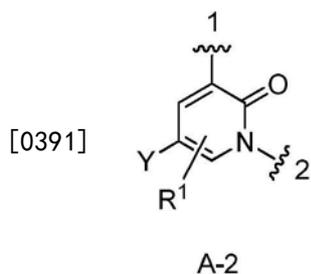
[0387] X是N和环B、D、Z、Y、R¹、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物,在碱的存在下将具有式III的相应化合物环化



III

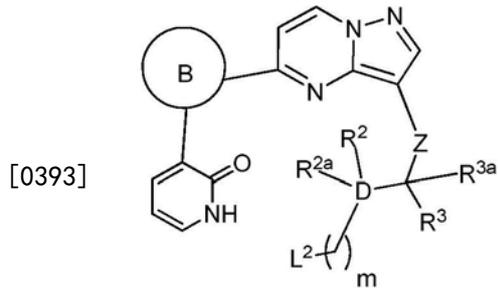
[0389] 其中n是1、2、3或4和L¹是离去基团或原子;或

[0390] (c) 对于其中W是CH₂,环A是式A-2:



[0392] 和环B、Z、D、Y、R¹、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物,在碱的存在

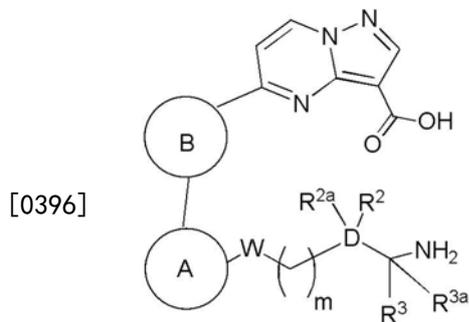
下将具有式IV的相应化合物环化



IV

[0394] 其中L²是离去基团或原子;或

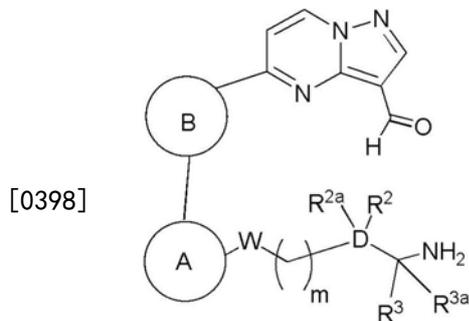
[0395] (d) 对于其中Z是*-NHC(=O)-和环A、环B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物,在碱和偶联试剂的存在下将具有式V的相应化合物环化



V

; 或

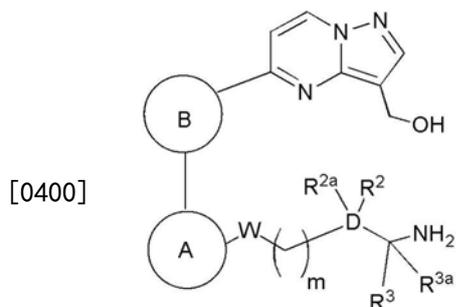
[0397] (e) 对于其中Z是*-NHCH₂-和环A、环B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物,在还原剂的存在下将具有式VI的相应化合物环化



VI

; 或

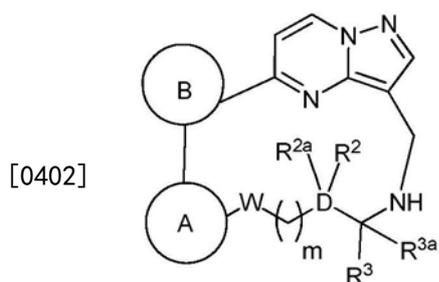
[0399] (f) 对于其中Z是*-NHCH₂-和环A、环B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物,在三苯基膦的存在下将具有式VII的相应化合物环化



VII

; 或

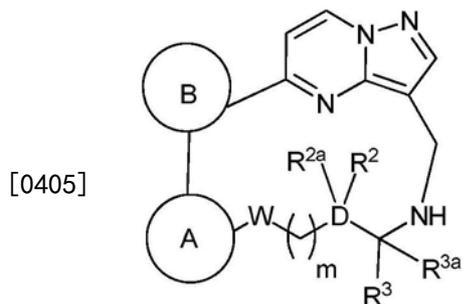
[0401] (g) 对于其中环A、环B、W、D、m、R²、R^{2a}、R³和R^{3a}如对于式I所定义，Z是*-NR^{4b}CH₂-和R^{4b}是(1-6C烷基)C(O)-、(3-6C环烷基)C(O)-、Ar¹C(O)-、HOCH₂C(O)-、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基、(1-6C烷基)磺酰基、(3-6C环烷基)磺酰基或Ar²(SO₂)-的式I的化合物，在碱的存在下将具有式VIII的相应化合物



VIII

[0403] 与分别具有式(1-6C烷基)C(O)-L³、(3-6C环烷基)C(O)-L³、Ar¹C(O)-L³、HOCH₂C(O)-L³、(1-6C烷基)(SO₂)-L³、(3-6C环烷基)(SO₂)-L³或Ar²(SO₂)-L³的试剂偶联，其中L³是离去原子；或

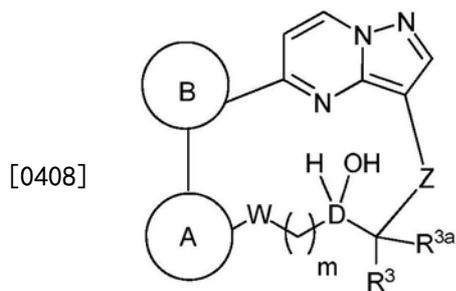
[0404] (h) 对于其中环A、环B、W、D、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义，Z是*-NR^{4b}CH₂-和R^{4b}是(1-6C烷基)NH(CO)-的式I的化合物，在碱的存在下使具有式VIII的化合物



VIII

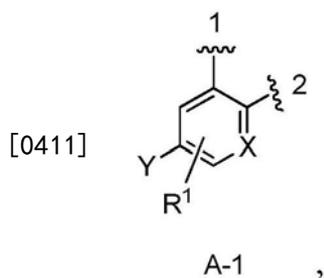
[0406] 与具有式(1-6C烷基)N=C=O的试剂反应；或

[0407] (i) 对于其中R²是F，R^{2a}是H和环A、环B、Z、W、D、R³、R^{3a}和m如对于式I所定义的式I的化合物，将具有式IX的相应化合物

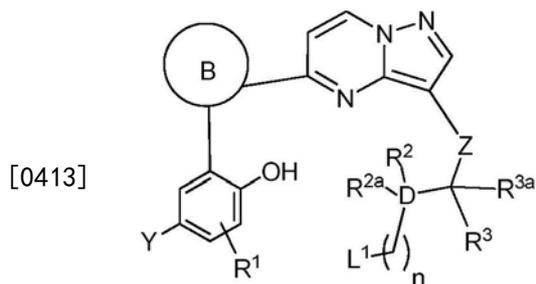
**IX**

[0409] 与氟化试剂反应;

[0410] (j) 对于其中W是O, 环A是式A-1



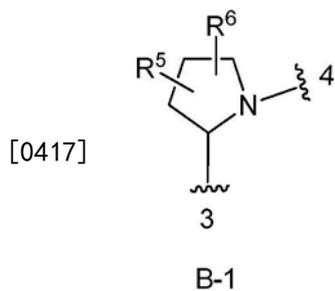
[0412] X是CH和Y、R¹、D、环B、Z、R²、R^{2a}、R³和m如对于式I所定义的式I的化合物, 在碱的存在下将具有式X的相应化合物环化

**X**

[0414] 其中n是1、2、3或4和L¹是离去基团或原子; 和

[0415] 任选地除去任何保护基团和任选地制备其盐。

[0416] 在上述方法(a) - (j)的一些实施方案中, 环B是具有以下结构的环B-1:



[0418] D是碳, R²和R^{2a}独立地是H、F、(1-3C)烷基或OH(条件是R²和R^{2a}不都是OH), R³是H、(1-3C)烷基或羟基(1-3C)烷基, 和环A、W、m、Z、Y、R^{3a}、R⁵和R⁶如对于式I所定义。

[0419] 提及方法(a), 环化可使用常规的酰胺键形成条件进行, 例如通过用活化剂处理羧酸, 接着在碱的存在下加入胺。合适的活化剂包括EDCI、草酰氯、亚硫酰氯、HATU和HOBt。合

适的碱包括胺碱,例如三乙基胺、二异丙基乙基胺、吡啶或过量的氨。合适的溶剂包括DCM、DCE、THF和DMF。

[0420] 提及方法(b)和(c),离去原子L¹和L²可以是例如卤素原子,例如Br、Cl或I。或者,L¹和L²可以是离去基团,例如芳基磺酰基氧基或烷基磺酰基氧基,例如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯基团。合适的碱包括碱金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。合适的溶剂包括非质子溶剂,例如醚(例如四氢呋喃或对-二氧杂环己烷)、DMF或丙酮。反应可适合在升高的温度(例如50-150°C,例如85°C)下进行。

[0421] 提及方法(d),合适的偶联试剂包括HATU、HBTU、TBTU、DCC、DIEC和本领域技术人员众所周知的任何其它酰胺偶联试剂。合适的碱包括叔胺碱,例如DIEA和三乙基胺。合适的溶剂包括DMF、THF、DCM和DCE。

[0422] 提及方法(e),合适的还原剂包括Me₄N(OAc)₃BH、Na(OAc)₃BH和NaCNBH₃。合适的溶剂包括中性溶剂,例如乙腈、THF和DCE。反应可合适在环境温度下进行。

[0423] 提及方法(f),在某些实施方案中三苯基膦试剂以聚苯乙烯-结合的PPh₃树脂(由Biotage Systems以PS-PPh₃销售)的形式使用。反应合适在环境温度下进行。合适的溶剂包括中性溶剂,例如DCM。

[0424] 提及方法(g),离去原子L³可以是卤素,例如Cl或Br。合适的碱包括叔胺碱,例如二异丙基乙基胺和三乙基胺。反应合适在环境温度下进行。

[0425] 提及方法(h),合适的碱包括叔胺碱,例如DIEA和三乙基胺。反应合适在环境温度下进行。

[0426] 提及方法(i),氟化试剂可以是例如,双(2-甲氧基乙基)氨基-三氟化硫(Deoxo-Fluor™)或二乙基氨基三氟化硫(DAST)。合适的溶剂包括二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷和甲苯。反应合适在环境温度下进行。

[0427] 提及方法(j),碱可以是例如,碱金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯。合适的溶剂包括非质子溶剂,例如醚(例如四氢呋喃或对-二氧杂环己烷)或甲苯。反应可合适在环境温度至回流的温度(例如85°C)下进行。

[0428] 任何上述方法中描述的化合物中的胺基团可用任何合适的胺保护基团保护,例如,如Greene&Wuts编辑,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,第2版,New York; John Wiley&Sons, Inc.,1991中所述。胺保护基团的实例包括酰基和烷氧基羰基,例如叔丁氧基羰基(BOC)和[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基(SEM)。同样,羧基可用任何合适的羧基保护基团保护,例如,如Greene&Wuts编辑,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,第2版,New York; John Wiley&Sons, Inc.,1991中所述。羧基保护基团的实例包括(1-6C)烷基,例如甲基、乙基和叔丁基。醇基团可用任何合适的醇保护基团保护,例如,如Greene&Wuts编辑,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,第2版,New York; John Wiley&Sons, Inc.,1991中所述。醇保护基团的实例包括苄基、三苯甲基、甲硅烷基醚等。

[0429] 试验化合物作为ROS1抑制剂的能力可通过实施例A中描述的测定得到证实。IC₅₀值在表17中显示。

[0430] 在一些实施方案中,L2026M的抑制类似于或者优于对于野生型ROS1观察到的抑制。例如,L2026M的抑制在野生型ROS1的抑制的约2倍(例如,约5倍、约7倍、约10倍)内(即,

所述化合物对野生型ROS1和L2026M具有类似效力)。在一些实施方案中,L2026M的抑制与野生型ROS1的抑制大约相同。在一些实施方案中,L2026M的抑制是野生型ROS1的抑制的约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更多。在一些实施方案中,对于野生型或L2026M ROS1激酶相对于另一种激酶的选择性用酶测定(例如,本文提供的酶测定)来测量。在一些实施方案中,本文提供的化合物显示对ROS1-突变体细胞的选择性细胞毒性。

[0431] 在一些实施方案中,D2033N的抑制类似于或者优于对于野生型ROS1观察到的抑制。在一些实施方案中,D2033N的抑制在野生型ROS1的抑制的约2倍(例如,约5倍、约7倍、约10倍)内(即,所述化合物对野生型ROS1和D2033N具有类似效力)。在一些实施方案中,D2033N的抑制与野生型ROS1的抑制大约相同。在一些实施方案中,D2033N的抑制是野生型ROS1的抑制的约2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或者更多。在一些实施方案中,对于野生型或D2033N ROS1激酶相对于另一种激酶的选择性用酶测定(例如,本文提供的酶测定)来测量。在一些实施方案中,本文提供的化合物显示对ROS1-突变体细胞的选择性细胞毒性。

[0432] 式I化合物可用于治疗可用ROS1激酶抑制剂治疗的疾病和病症,如ROS1相关疾病和病症,例如增殖性病症(如癌症,包括血液癌和实体肿瘤)。

[0433] 如本文所用,术语“治疗(treat/treatment)”是指治疗性或姑息性措施。有益或期望的临床结果包括(但不限于)完全或部分缓解与疾病或病症或病况相关的症状、减轻疾病程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态(例如,疾病的一种或多种症状)和缓解(无论是部分的还是完全的),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以指存活期相较于未接受治疗时的预期存活期延长。

[0434] 如本文所用,术语“受试者”、“个体”或“患者”可互换地使用,是指任何动物,包括哺乳动物,如小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人类。在一些实施方案中,患者是人类。在一些实施方案中,受试者已经历和/或呈现出待治疗和/或预防的疾病或病症的至少一种症状。在一些实施方案中,受试者已被鉴定或诊断为患有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的癌症(ROS1相关癌症)(例如,如使用管理机构批准例如FDA批准的测定或试剂盒测定)。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,受试者患有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调为阳性的肿瘤(例如,如使用管理机构批准的测定或试剂盒测定)。受试者可以是患有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调为阳性的肿瘤的受试者(例如,使用管理机构批准例如FDA批准的测定或试剂盒鉴定为阳性)。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。受试者可以是其肿瘤具有ROS1基因、ROS1蛋白或它们的表达或活性或水平的失调的受试者(例如,其中肿瘤使用管理机构批准例如FDA批准的试剂盒或测定鉴定为这样的肿瘤)。在一些实施方案中,怀疑受试者患有ROS1相关癌症。在一些实施方案中,受试者具有以下临床记录,其指示受试者患有具有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤(且任选地,临床记录指示所述受试者应该用本文所提供的组合物中的任一种来治疗)。在一些实施方案中,患者是儿科患者。

[0435] 如本文所用的术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时未满21岁的患者。术语“儿科”可进一步分为各种亚群,包含:新生儿(从出生到生命的第一个月);婴儿(1个月直到两岁);儿童(两岁直到12岁);和青少年(12岁到21岁(直到但不包含二十二岁生日))。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; 和 Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 第2版. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些实施方案中, 儿科患者是从出生到生命的首个28天、从29天龄到小于两岁、从两岁到小于12岁, 或12岁到21岁(直到但不包含二十二岁生日)。在一些实施方案中, 儿科患者是从出生到生命的首个28天、29天龄到小于1岁、一月龄到小于四月龄、三月龄到小于七月龄、六月龄到小于1岁、1岁到小于2岁、2岁到小于3岁、2岁到小于7岁、3岁到小于5岁、5岁到小于10岁、6岁到小于13岁、10岁到小于15岁或15岁到小于22岁。

[0436] 在某些实施方案中, 式I的化合物可用于预防如本文所定义的疾病和病症(例如, 癌症)。如本文所用的术语“预防”意指完全或部分地预防如本文所描述的疾病或病况或其症状的发作、复发或扩散。

[0437] 如本文所用的术语“ROS1相关疾病或病症”是指与ROS1基因、ROS1激酶(本文中也称为ROS1激酶蛋白)或它们任何一种(例如一种或多种)的表达或活性或水平的失调(例如, 本文所描述的ROS1基因、ROS1激酶、ROS1激酶结构域或它们任何一种的表达或活性或水平的失调中的任一种类型)相关或具有所述失调的疾病或病症。ROS1相关疾病或病症的非限制性实例包括癌症。

[0438] 如本文所用的术语“ROS1相关癌症”是指与ROS1基因、ROS1激酶(本文也称为ROS1激酶蛋白)或它们任何一种的表达或活性或水平的失调相关或具有所述失调的癌症。本文描述了ROS1相关癌症的非限制性实例。

[0439] 短语“ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调”是指基因突变(例如, 导致表达融合蛋白的ROS1基因易位, 导致表达相较于野生型ROS1蛋白包含至少一个氨基酸的缺失的ROS1蛋白的ROS1基因中的缺失, 导致表达具有一个或多个点突变的ROS1蛋白的ROS1基因中的突变, 或导致ROS1蛋白相较于野生型ROS1蛋白具有ROS1蛋白中的至少一个氨基酸的缺失的ROS1mRNA的可变剪接版本), 或导致ROS1蛋白的过表达或由在细胞中过表达ROS1基因引起的自分泌活性(其导致细胞中的ROS1蛋白的激酶结构域(例如ROS1蛋白的组成性活性激酶结构域)的活性病原性增加)的ROS1基因扩增。作为另一实例, ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 可以是编码ROS1蛋白的ROS1基因中的突变, 所述ROS1蛋白具有组成性活性或相较于由不包含所述突变的ROS1基因编码的蛋白质具有增加的活性。举例来说, ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 可能是基因或染色体易位的结果, 所述基因或染色体易位导致表达融合蛋白, 所述融合蛋白含有ROS1的第一部分(其包含功能性激酶结构域)和伴侣蛋白的第二部分(其不是ROS1)。在一些实例中, ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 可以是一个ROS1基因与另一个非ROS1基因的基因易位的结果。融合蛋白的非限制性实例描述于表2中。ROS1激酶蛋白点突变的非限制性实例描述于表3和表3a中。ROS1激酶蛋白突变(例如, 点突变)的其它实例是ROS1抑制剂抗性突变。ROS1抑制剂抗性突变的非限制性实例描述于表4中。

[0440] 当提及ROS1核酸或蛋白时, 术语“野生型(wildtype/wild-type)”描述在未患ROS1相关疾病(例如ROS1相关癌症)(且任选地也无发展ROS1相关疾病的增加的风险和/或未怀

疑患有ROS1相关疾病)的受试者中发现的核酸(例如,ROS1基因或ROS1mRNA)或蛋白质(例如,ROS1蛋白),或在来自未患ROS1相关疾病(例如ROS1相关癌症)(且任选地也无发展ROS1相关疾病的增加的风险和/或未怀疑患有ROS1相关疾病)的受试者的细胞或组织中发现的核酸(例如,ROS1基因或ROS1 mRNA)或蛋白质(例如,ROS1蛋白)。

[0441] 术语“管理机构”是指国家批准药物试剂的医学使用的国家机构。举例来说,管理机构的非限制性实例是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration;FDA)。

[0442] 本文提供一种治疗需要这类治疗的患者的癌症(例如ROS1相关癌症)的方法,所述方法包括给予患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。举例来说,本文提供用于治疗需要这类治疗的患者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括:a)检测来自所述患者的样品中的ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和b)给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包含一种或多种融合蛋白。ROS1基因融合蛋白的非限制性实例描述于表2中。在一些实施方案中,融合蛋白是SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1中的一种。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包含一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失。ROS1激酶蛋白点突变的非限制性实例描述于表3和表3a中。在一些实施方案中,ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失是选自A15G、R118N、G1025R、T1735M、R1948H和R2072N的点突变。在一些实施方案中,式I的化合物选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0443] 在本文所描述的任一方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如,ROS1相关癌症)是血液癌。在本文所描述的任一方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如,ROS1相关癌症)是实体肿瘤。在本文所描述的任一方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如ROS1相关癌症)是肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、复发性甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、肺腺癌、细支气管肺细胞癌、多发性内分泌瘤形成2A或2B型(分别地MEN2A或MEN2B)、嗜铬细胞瘤、甲状旁腺增生、乳腺癌、结肠直肠癌(例如转移性结肠直肠癌)、乳头状肾细胞癌、胃肠粘膜神经节细胞瘤、炎性成肌纤维细胞性肿瘤或宫颈癌。在本文所描述的任一方法或用途的一些实施方案中,癌症(例如ROS1相关癌症)选自:急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、青少年癌症、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、不明原发性癌、心脏肿瘤、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性赘瘤、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、胆管癌、原位管癌、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌、输卵管癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、妊娠滋养层细胞病、神经胶质瘤、毛细血管瘤、毛细血管瘤、头颈癌、心脏癌、肝细胞癌、组织细胞增多病、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、胰脏神经内分泌肿瘤、卡波西肉瘤、肾癌、兰格汉氏细胞组织细胞增多病、喉癌、白血病、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨恶性纤维组织细胞瘤、骨癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、转移性鳞状颈癌、中线癌、口腔

癌、多发性内分泌瘤形成综合征、多发性骨髓瘤、蕈样真菌病、骨髓发育不良综合征、骨髓发育不良/骨髓增生性赘瘤、骨髓性白血病、骨髓白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生性赘瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体癌、浆细胞赘瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠和乳腺癌、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞扎里综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、鳞状颈癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、不明原发性癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌和韦尔姆斯氏瘤。

[0444] 在一些实施方案中,血液癌(例如,是ROS1相关癌症的血液癌)选自白血病、淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金氏病(也称为霍奇金氏淋巴瘤)和骨髓瘤,例如,急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、慢性嗜中性白血病(CNL)、急性未分化型白血病(AUL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴细胞性白血病(PML)、幼年型骨髓单核细胞性白血病(JMML)、成人T细胞ALL、AML伴三系骨髓发育不良(AML/TMDS)、混合系白血病(MLL)、骨髓发育不良综合征(MDS)、骨髓增生性病征(MPD)和多发性骨髓瘤(MM)。血液癌的其它实例包括骨髓增生性病征(MPD),如真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板减少症(ET)和特发性原发性骨髓纤维化(IMF/IPF/PMF)。在一个实施方案中,血液癌(例如,是RET相关癌症的血液癌)是AML或CMML。

[0445] 在一些实施方案中,癌症(例如,ROS1相关癌症)是实体肿瘤。实体肿瘤(例如,是ROS1相关癌症的实体肿瘤)的实例包括例如甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌、甲状腺髓样癌)、肺癌(例如,肺腺癌、小细胞肺癌)、胰腺癌、胰脏导管癌、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肾细胞癌、头颈部肿瘤、神经母细胞瘤和黑素瘤。参见例如Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186。

[0446] 在一些实施方案中,癌症选自肺癌(包括例如,非小细胞肺癌)、结肠直肠癌、胃癌、腺癌(包括例如,小肠腺癌)、胆管癌、成胶质细胞瘤、卵巢癌、血管癌、先天性多形性成胶质细胞瘤、乳头状甲状腺癌、炎性成肌纤维细胞性肿瘤、spitzoid赘瘤、间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和B细胞急性成淋巴细胞性白血病。

[0447] 在一些实施方案中,患者是人类。

[0448] 式I的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂合物也可用于治疗ROS1相关癌症。

[0449] 因此,本文还提供一种用于治疗诊断患有或鉴定为患有ROS1相关癌症(例如,本文公开的任一示例性ROS1相关癌症)的患者的方法,其包括给予患者治疗有效量的如本文所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。

[0450] ROS1激酶、ROS1基因或它们任何一种(例如一种或多种)的表达或活性或水平的失调可促进肿瘤发生。举例来说,ROS1激酶、ROS1基因或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,可以是ROS1激酶、ROS1基因或ROS1激酶结构域的易位、过表达、活化、扩增或突变。易位可包括涉及ROS1激酶结构域的易位,突变可包括涉及ROS1配体结合位点的突变,且扩增可以是ROS1基因的扩增。

[0451] 在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的

失调,包括过表达野生型ROS1激酶(例如,导致自分泌活化)。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,包括染色体区段的过表达、活化、扩增或突变,所述染色体区段包括ROS1基因或其部分,包括例如激酶结构域部分,或能够呈现激酶活性的部分。

[0452] 在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,包括引起ROS1基因融合的一个或多个染色体易位或倒位。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是基因易位的结果,其中所表达的蛋白质是含有来自非ROS1伴侣蛋白的残基的融合蛋白,且包含至少功能性ROS1激酶结构域。

[0453] ROS1融合蛋白的非限制性实例显示于表2中。

[0454] 表2. 示例性ROS1融合蛋白

	CD74	非小细胞肺癌 ¹
[0455]	SLC34A2, 包括 SLC34A2-ROS(S) ²⁸ 、 SLC34A2-ROS(L) ²⁸ 和	非小细胞肺癌 ¹ 、结肠直肠癌 ¹⁴ 、胃癌 ¹⁵ 、肺腺癌 ²⁴

	SLC34A2-ROS(VS) ²⁸ 、 SLC34A2-ROS (在 chr6:117653720、 chr4:25678781 具有断 裂点) ²⁴	
	TPM3 非小细胞肺癌 ¹	
	SDC4 非小细胞肺癌 ¹ 、腺癌 ¹⁰	
	EZR 非小细胞肺癌 ¹	
	LRIG3 非小细胞肺癌 ¹	
	KDELR2 非小细胞肺癌 ¹	
	CCDC6 非小细胞肺癌 ¹	
	FIG (GOPC、PIST), 包 括 FIG-ROS1(L) ²⁹ 、 FIG-ROS1(S) ²⁹ 和 FIG-ROS1(VL) ²⁹ 、 FIG-ROS1 (XL) ³⁰	非小细胞肺癌 ² 、胆管癌 ⁵ 、成胶质细 胞瘤 ⁸ 、卵巢癌 ¹⁶ 、小肠腺癌(SBAs) ²² 、 肢端雀斑样黑素瘤(ALM) ²⁵
	TPD52L1 非小细胞肺癌 ³	
	CEP85L 血管肉瘤 ⁴ 儿科神经胶质瘤 ³¹	
	ZCCHC8 先天性多形性成胶质细胞瘤 ⁶	
	CCDC30 乳头状甲状腺癌 ⁷	
[0456]	TFG 炎症成肌纤维细胞性肿瘤 ⁹ 、肉瘤 ²⁶	
	TMEM106B 腺癌 ¹¹	
	YWHAE 炎症成肌纤维细胞性肿瘤 ¹²	
	MSN 肺癌 ¹³	
	PWWP2A Spitzoid 赘瘤 ¹⁷	
	FYN 非小细胞肺癌 ¹⁸	
	MKX 非小细胞肺癌 ¹⁸	
	PPFIBP1 Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	ERC1 Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	MY05A Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	CLIP1 Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	HLA-A Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	KIAA1598 (SHTN1) Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	ZCCHC8 Spitzoid 赘瘤 ¹⁹	
	CLTC 非小细胞肺癌 ²⁰	
	LIMA1 非小细胞肺癌 ²⁰	
	NFkB2 间变性大细胞淋巴瘤 ²¹	
	NCOR2 间变性大细胞淋巴瘤 ²¹	
	KLC1 儿科低级神经胶质瘤 ²⁴	
	TBL1XR1 幼年型骨髓单核细胞性白血病 (JMML) ²⁷	

[0457] ¹Davies和Dobele, Clin. Cancer Res, 19 (15) :4040-5, 2013.

[0458] ²Rimkunas等, Clin. Cancer Res., 18:4449-58, 2012.

[0459] ³Zhu等, LungCancer, 97:48-50, doi:10.1016/j.lungcan.2016.04.013, 2012.

[0460] ⁴Giacomini等, PLoSGene.t, 9 (4) :e1003464, 2013.

[0461] ⁵Saborowski等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 110 (48) :19513-19518, 2013.

- [0462] ⁶Cocce等, *Genes Chromosomes Cancer*, 55 (9) :677-87, 2016.
- [0463] ⁷Ritterhouse等, *Thyroid*, 26 (6) :794-7, 2016.
- [0464] ⁸Das等, *Cancer Growth Metastasis*, 8:51-60, doi:10.4137/CGM.S32801, 2015.
- [0465] ⁹Yamamoto等, *Histopathology*, 69 (1) :72-83, 2016.
- [0466] ¹⁰Fu等, *PLoS One*, 10 (4) :e0124354, 2015.
- [0467] ¹¹Ou等, *Lung Cancer*, 88 (3) :352-4, 2015.
- [0468] ¹²Hornick等, *Mod. Pathol.*, 28 (5) :732-9, 2015.
- [0469] ¹³Zheng等, *Nat Med.*, (12) :1479-84, 2014.
- [0470] ¹⁴Aisner等, *Mol. Cancer Res.*, 12 (1) :111-8, 2014.
- [0471] ¹⁵Lee等, *Cancer*, 119 (9) :1627-1635, 2013.
- [0472] ¹⁶Birch等, *PLoS One*, 6 (12) :e28250, 2011.
- [0473] ¹⁷Weisner等, *Nature Comm.*, 5:3116, doi:10.1038/ncomms4116, 2014.
- [0474] ¹⁸美国专利申请公开号2016/0032396A1.
- [0475] ¹⁹PCT专利申请公开号W0 2014/130975A1.
- [0476] ²⁰澳大利亚专利申请公开号AU 2015/101722A4
- [0477] ²¹Crescenzo等, *Cancer Cell.*, 27 (4) :516-32, 2015.
- [0478] ²²Schrock等, *Annals of Oncology. Vol. 27, Suppl_6*, 6130, 2016.
- [0479] ²⁴Nakano等, *Pediatr Blood Cancer. Vol. 64, S54-S55 Suppl. 4*. 013-1-7, 2017.
- [0480] ²⁵Couts等, *Pigment Cell Melanoma Res. Vol. 30, No. 5*, pp. e61, 2017.
- [0481] ²⁶Ikeda等, *Annals of Oncology. Vol. 28 (suppl_10) :x1-x6*. 10.1093/annonc/mdx652, 2017.
- [0482] ²⁷Murakami等, *Blood*, blood-2017-07-798157; DOI:10.1182/blood-2017-07-798157, 2018.
- [0483] ²⁸EP专利申请公开号EP3266795A1
- [0484] ²⁹美国专利申请号US9782400B2
- [0485] ³⁰PCT专利申请公开号W02010/093928
- [0486] ³¹Johnson等, *Oncologist*. 22 (12) :1478-1490, doi:10.1634/theoncologist.2017-0242, 2017.
- [0487] 在一些实施方案中, ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 包括ROS1激酶中的一个或多个缺失、插入或点突变。在一些实施方案中, ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 包括从ROS1激酶缺失一个或多个残基, 导致ROS1激酶结构域的组成性活性。
- [0488] 在一些实施方案中, ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 包括ROS1基因中的至少一个点突变, 其导致产生相较于野生型ROS1激酶具有一个或多个氨基酸取代、插入或缺失的ROS1激酶 (参见例如在表3中列出的点突变)。
- [0489] 表3. 示例性ROS1点突变

	ROS1 突变	ROS1 相关癌症
	氨基酸位置 15 (例如, A15G)	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ¹
	氨基酸位置 118 (例如, R118N)	B 细胞急性成淋巴细胞性白血病 ²
	氨基酸位置 122 (例如, A122T)	胃肠道间质瘤(GIST) ³
	氨基酸位置 245 (例如, R245I)	子宫体子宫内膜样癌 ⁴
	氨基酸位置 1025 (例如, G1025R)	B 细胞急性成淋巴细胞性白血病 ²
	氨基酸位置 1186 (例如, S1186F)	非小细胞肺癌 ⁵
[0490]	氨基酸位置 1539 (例如, P1539S)	皮肤黑素瘤 ⁷
	氨基酸位置 1735 (例如, T1735M)	B 细胞急性成淋巴细胞性白血病 ²
	氨基酸位置 1948 (例如, R1948H)	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ¹
	氨基酸位置 2033 (例如, D2033Y)	结肠直肠癌 ⁶
	氨基酸位置 2072 (例如, R2072N)	B 细胞急性成淋巴细胞性白血病 ²
	氨基酸位置 2126 (例如, R2126W、R2126Q、R2126L)	乳腺、黑素瘤 ⁶
	氨基酸位置 2308 (例如, E2308、E2308Q)	肾透明细胞癌、皮肤黑素瘤、头颈部鳞状细胞癌 ⁷

[0491] ¹美国专利申请公开号2016/0032404A1.

[0492] ²de Smith等,Oncotarget.,doi:10.18632/oncotarget.12238,2016.

[0493] ³Qiu等,J.Clin.Oncol.35:15_suppl,e22507-e22507,2017.

[0494] ⁴PCT专利申请公开号W0 2016/187508A2

[0495] ⁵Gainor等,JC0 Precis Oncol.10.1200/P0.17.00063,2017.

[0496] ⁶The Cancer Genome Atlas:http://cancergenome.nih.gov/

[0497] ⁷Wang,University of Hong Kong,Pokfulam,Hong Kong SAR (Thesis).检索自
http://dx.doi.org/10.5353/th_b5659723.

[0498] 其它示例性ROS1突变在表3a中提供。

[0499] 表3a. 示例性ROS1突变

	氨基酸位置1186 (例如, S1186F ¹¹)
	氨基酸位置1935 (例如, E1935G ¹⁰)
	氨基酸位置1945 (例如, L1945Q ⁷)
	氨基酸位置1946 (例如, T1946S ⁷)
	氨基酸位置1947 (例如, L1947R ^{6, 10} 、L1947M ⁷)
	氨基酸位置1948 (例如, R1948S ⁷)
	氨基酸位置1951 (例如, L1951R ⁵ 、L1951V ⁷)
[0500]	氨基酸位置1958 (例如, E1958V ⁷)
	氨基酸位置1959 (例如, V1959E ⁷)
	氨基酸位置1961 (例如, E1961K ⁷)
	氨基酸位置1962 (例如, G1962E ⁷)
	氨基酸位置1971 (例如, G1971E ^{6, 10})
	氨基酸位置1974 (例如, E1974K ⁹)
	氨基酸位置1981 (例如, T1981M ⁷)
	氨基酸位置1982 (例如, L1982F ^{5, 10} 、L1982R ⁶)
	氨基酸位置1986 (例如, S1986Y ¹ 、S1986F ¹)

[0501]

氨基酸位置1990 (例如, E1990G ⁵ 、E1990L ⁷)
氨基酸位置1993 (例如, E1993K ⁷)
氨基酸位置1994 (例如, F1994L ⁵)
氨基酸位置2000 (例如, L2000V ⁷)
氨基酸位置2002 (例如, S2002N ⁷)
氨基酸位置2004 (例如, F2004L ⁷ 、F2004I ⁹ 、F2004V ⁹ 、F2004C ⁹)
氨基酸位置2008 (例如, N2008H ⁷)
氨基酸位置2009 (例如, I2009L ⁷)
氨基酸位置2010 (例如, L2010M ⁷)
氨基酸位置2011 (例如, K2011N ⁷)
氨基酸位置2016 (例如, C2016G ⁷)
氨基酸位置2019 (例如, N2019D ⁷ 、N2019Y ⁷)
氨基酸位置2020 (例如, E2020k ⁹)
氨基酸位置2022 (例如, Q2022H ⁷)
氨基酸位置2026 (例如, L2026M ³)
氨基酸位置2028 (例如, L2028M ⁷)
氨基酸位置2029 (例如, M2029K ⁷)
氨基酸位置2030 (例如, E2030K ⁷)
氨基酸位置2032 (例如, G2032R ²)
氨基酸位置2033 (例如, D2033G ⁷ 、D2033N ⁸)
氨基酸位置2035 (例如, L2035I ⁷)
氨基酸位置2036 (例如, T2036I ⁷ 、T2036N ⁷)
氨基酸位置2039 (例如, R2039G ⁷ 、R2039H ⁷ 、R2039M ⁷ 、R2039N ⁷ 、R2039S ⁷)
氨基酸位置2040 (例如, K2040E ⁷ 、K2040Q ⁷)
氨基酸位置2052 (例如, T2052S ⁷)
氨基酸位置2059 (例如, L2059P ⁷)
氨基酸位置2060 (例如, C2060G ^{6, 10})
氨基酸位置2075 (例如, F2075C ⁹ 、F2075I ⁹ 、F2075V ⁹)
氨基酸位置2077 (例如, H2077P ⁷)
氨基酸位置2078 (例如, R2078W ⁷)
氨基酸位置2087 (例如, V2087I ⁷)
氨基酸位置2091 (例如, D2091N ⁷)
氨基酸位置2092 (例如, Y2092N ⁷)
氨基酸位置2094 (例如, S2094N ⁷)
氨基酸位置2098 (例如, V2098I ^{6, 10})
氨基酸位置2099 (例如, K2099N ⁷)
氨基酸位置2100 (例如, I2100V ⁷)
氨基酸位置2101 (例如, G2101A ⁷)
氨基酸位置2106 (例如, A2106P ⁷)
氨基酸位置2107 (例如, R2107T ⁷)
氨基酸位置2112 (例如, N2112K ⁹)
氨基酸位置2113 (例如, D2113N ⁹ D2113G ⁹)
氨基酸位置2116 (例如, R2116T ⁷ 、R2116K ⁹)
氨基酸位置2125 (例如, V2125G ⁷ 、V2125L ⁷)
氨基酸位置2127 (例如, W2127G ⁷ 、W2127 ⁹)

[0502]	氨基酸位置2128 (例如, M2128T ⁹)
	氨基酸位置2131 (例如, E2131D ⁷ 、E2131K ⁷)
	氨基酸位置2134 (例如, M2134I ⁷)
	氨基酸位置2139 (例如, T2139I ⁷ 、T2139S ⁷)
	氨基酸位置2141 (例如, Q2141H ⁷)
	氨基酸位置2142 (例如, S2142Y ⁷)
	氨基酸位置2148 (例如, G2148E ⁷)
	氨基酸位置2151 (例如, I2151N ⁷)
	氨基酸位置2154 (例如, I2154M ⁷)
	氨基酸位置2155 (例如, L2155S ⁴)
	氨基酸位置2160 (例如, Q2160H ⁷)
	氨基酸位置2165 (例如, H2165D ⁷)
	氨基酸位置2181 (例如, E2181D ⁷)
	氨基酸位置2184 (例如, R2184T ⁷)
	氨基酸位置2201 (例如, E2201D ⁷)
	氨基酸位置2205 (例如, R2205I ⁷)
	氨基酸位置2207 (例如, T2207I ⁷)
	氨基酸位置2209 (例如, H2209P ⁷)
	氨基酸位置2212 (例如, Q2212H ⁷ 、Q2212P ⁷)
	氨基酸位置2223 (例如, L2223 ⁹)
	氨基酸位置2224 (例如, N2224K ⁹)

[0503] ¹Facchinetti等, Clin.CancerRes., DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0917, 2016.

[0504] ²Awad等, N.Engl.J.Med., 368(25):2395-401, 2013.

[0505] ³Zou等, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 112(11):3493-8, 2015.

[0506] ⁴Song等, Clin.Cancer Res., 21(10):2379-87, 2015.

[0507] ⁵Katayama等, Clin.Cancer Res., 21(1):166-74, 2015.

[0508] ⁶PCT专利申请公开号W0 2014/134096A1.

[0509] ⁷PCT专利申请公开号W0 2014/152777A2.

[0510] ⁸Drilon等, Clin.Cancer Res., 22(10):2351-8, 2016.

[0511] ⁹Davare等, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 112(39):E5381-90, 2015.

[0512] ¹⁰Davare等, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 110(48):19519-24, 2013.

[0513] ¹¹Gainor等, JCO Precis Oncol.10.1200/P0.17.00063, 2017.

[0514] 在一些实施方案中, ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 包括ROS1 mRNA中的剪接变异, 其导致表达以下蛋白质, 所述蛋白质是缺失至少一个残基(相较于野生型ROS1激酶)的ROS1的可变剪接变体, 导致ROS1激酶结构域的组成性活性。在一些实施方案中, ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调, 包括ROS1 mRNA中的剪接变异, 其导致表达以下蛋白质, 所述蛋白质是添加至少一个残基(相较于野生型ROS1激酶)的ROS1的可变剪接变体, 导致ROS1激酶结构域的组成性活性。

[0515] 如本文所定义的“ROS1激酶抑制剂”包括呈现ROS1抑制活性的任何化合物。在一些实施方案中, ROS1激酶抑制剂对野生型和/或突变体ROS1激酶具有选择性。在一些实施方案中, ROS1激酶抑制剂可呈现针对ROS1激酶的抑制活性(IC₅₀), 所述抑制活性小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约10nM或小于约

1nM,如本文所描述的测定所测量。在一些实施方案中,ROS1激酶抑制剂可呈现针对ROS1激酶的抑制活性(IC_{50}),所述抑制活性小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或小于约1nM,如本文所提供的测定所测量。在一些实施方案中,ROS1激酶抑制剂是式I的化合物。

[0516] 如本文所用,“第一种ROS1激酶抑制剂”或“第一种ROS1抑制剂”是如本文所定义的ROS1激酶抑制剂,但其不包括如本文所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。如本文所用,“第二种ROS1激酶抑制剂”或“第二种ROS1抑制剂”是如本文所定义的ROS1激酶抑制剂。在一些实施方案中,第二种ROS1抑制剂不包括如本文所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。当超过一种ROS1抑制剂存在于本文提供的方法中时(例如,第一种和第二种ROS1抑制剂都存在于本文提供的方法中),两种ROS1抑制剂是不同的(例如,第一种和第二种ROS1激酶抑制剂是不同的)。如本文提供的,不同的ROS1抑制剂在结构上彼此不同。

[0517] 在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,包括ROS1基因中的至少一个点突变,其导致产生具有一个或多个氨基酸取代或插入或缺失(相较于野生型ROS1激酶)的ROS1激酶。在一些情况下,相较于野生型ROS1激酶或不包括相同突变的ROS1激酶,所得ROS1激酶对一种或多种第一种ROS1激酶抑制剂对其磷酸转移酶活性的抑制更具抗性。任选地,这类突变不会降低具有ROS1激酶的癌细胞或肿瘤对用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物治疗的敏感性(例如,相较于不包括特定ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤)。在这类实施方案中,当在存在第一种ROS1激酶抑制剂的情况下时,相较于在存在相同第一种ROS1激酶抑制剂的情况下的野生型ROS1激酶或不具有相同突变的ROS1激酶,ROS1抑制剂抗性突变可导致ROS1激酶具有以下中的一个或多个:增加的 V_{max} 、针对ATP降低的 K_m 和针对第一种ROS1激酶抑制剂增加的 K_D 。

[0518] 在其它实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,包括ROS1基因中的至少一个点突变,其导致产生相较于野生型ROS1激酶具有一个或多个氨基酸取代,且相较于野生型ROS1激酶或不包括相同突变的ROS1激酶对于式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物抗性增加的ROS1激酶。在这类实施方案中,相较于在存在相同式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的情况下的野生型ROS1激酶或不具有相同突变的ROS1激酶,在存在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的情况下,ROS1抑制剂抗性突变可导致ROS1激酶具有以下中的一个或多个:增加的 V_{max} 、降低的 K_m 和降低的 K_D 。

[0519] ROS1抑制剂抗性突变的实例可例如包括ROS1激酶的三级结构中ATP结合位点内和附近的点突变、插入或缺失,其包括(但不限于)看门(gatekeeper)残基、P-环残基、DFG基序内或附近的残基和ATP裂隙溶剂前沿氨基酸残基。这些类型的突变的其它实例包括可能影响酶活性和/或药物结合的残基的变化,所述残基包括但不限于活化环中的残基、活化环附近或与活化环相互作用的残基、有助于活性或无活性酶构象的残基,变化包括在C-螺旋之前的环中和在C-螺旋中的突变、缺失和插入。可改变(例如,ROS1抑制剂抗性突变)的特定残基或残基区包括(但不限于)基于人类野生型ROS1蛋白序列(例如SEQ ID NO:1)的表4中所列出的那些。这些残基的变化可包括单个或多个氨基酸变化、在序列内或侧翼的插入和在序列内或侧翼的缺失。

[0520] 在一些实施方案中,式I的化合物和药学上可接受的盐和溶剂合物通过作为现有

药物治疗(例如,ALK激酶抑制剂、TRK激酶抑制剂、其它ROS1激酶抑制剂,例如,第一种和/或第二种ROS1激酶抑制剂)的后续疗法或组合给药,可用于治疗发生癌症的患者,所述癌症具有ROS1抑制剂抗性突变(例如,其导致对第一种ROS1抑制剂的抗性增加,例如,在氨基酸位置2032(例如,G2032R)、氨基酸位置2026(例如,L2026M)、氨基酸位置2033(例如,D2033N)的取代,和/或表4所列的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变)。本文描述了示例性ALK激酶抑制剂。本文描述了示例性TRK激酶抑制剂。本文描述了示例性第一种和第二种ROS1激酶抑制剂。在一些实施方案中,第一种或第二种ROS1激酶抑制剂可选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib。

[0521] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂合物可用于治疗癌症,所述癌症已被鉴定为具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变(其导致对第一种或第二种ROS1抑制剂的抗性增加,例如,在氨基酸位置2032(例如,G2032R)、氨基酸位置2026(例如,L2026M)、氨基酸位置2033(例如,D2033N)的取代)。ROS1抑制剂抗性突变的非限制性实例在表4中列出。

[0522] 表4. 示例性ROS1抗性突变

	氨基酸位置1186(例如, S1186F ¹¹)
	氨基酸位置1935(例如, E1935G ¹⁰)
	氨基酸位置1945(例如, L1945Q ⁷)
	氨基酸位置1946(例如, T1946S ⁷)
	氨基酸位置1947(例如, L1947R ^{6, 10} 、L1947M ⁷)
	氨基酸位置1948(例如, R1948S ⁷)
	氨基酸位置1951(例如, L1951R ⁵ 、L1951V ⁷)
[0523]	氨基酸位置1958(例如, E1958V ⁷)
	氨基酸位置1959(例如, V1959E ⁷)
	氨基酸位置1961(例如, E1961K ⁷)
	氨基酸位置1962(例如, G1962E ⁷)
	氨基酸位置1971(例如, G1971E ^{6, 10})
	氨基酸位置1974(例如, E1974K ⁹)
	氨基酸位置1981(例如, T1981M ⁷)
	氨基酸位置1982(例如, L1982F ^{5, 10} 、L1982R ⁶)

[0524]

氨基酸位置1986 (例如, S1986Y ¹ 、S1986F ¹)
氨基酸位置1990 (例如, E1990G ⁵ 、E1990L ⁷)
氨基酸位置1993 (例如, E1993K ⁷)
氨基酸位置1994 (例如, F1994L ⁵)
氨基酸位置2000 (例如, L2000V ⁷)
氨基酸位置2002 (例如, S2002N ⁷)
氨基酸位置2004 (例如, F2004L ⁷ 、F2004I ⁹ 、F2004V ⁹ 、F2004C ⁹)
氨基酸位置2008 (例如, N2008H ⁷)
氨基酸位置2009 (例如, I2009L ⁷)
氨基酸位置2010 (例如, L2010M ⁷)
氨基酸位置2011 (例如, K2011N ⁷)
氨基酸位置2016 (例如, C2016G ⁷)
氨基酸位置2019 (例如, N2019D ⁷ 、N2019Y ⁷)
氨基酸位置2020 (例如, E2020k ⁹)
氨基酸位置2022 (例如, Q2022H ⁷)
氨基酸位置2026 (例如, L2026M ³)
氨基酸位置2028 (例如, L2028M ⁷)
氨基酸位置2029 (例如, M2029K ⁷)
氨基酸位置2030 (例如, E2030K ⁷)
氨基酸位置2032 (例如, G2032R ²)
氨基酸位置2033 (例如, D2033G ⁷ 、D2033N ⁸)
氨基酸位置2035 (例如, L2035I ⁷)
氨基酸位置2036 (例如, T2036I ⁷ 、T2036N ⁷)
氨基酸位置2039 (例如, R2039G ⁷ 、R2039H ⁷ 、R2039M ⁷ 、R2039N ⁷ 、R2039S ⁷)
氨基酸位置2040 (例如, K2040E ⁷ 、K2040Q ⁷)
氨基酸位置2052 (例如, T2052S ⁷)
氨基酸位置2059 (例如, L2059P ⁷)
氨基酸位置2060 (例如, C2060G ^{6、10})
氨基酸位置2075 (例如, F2075C ⁹ 、F2075I ⁹ 、F2075V ⁹)
氨基酸位置2077 (例如, H2077P ⁷)
氨基酸位置2078 (例如, R2078W ⁷)
氨基酸位置2087 (例如, V2087I ⁷)
氨基酸位置2091 (例如, D2091N ⁷)
氨基酸位置2092 (例如, Y2092N ⁷)
氨基酸位置2094 (例如, S2094N ⁷)
氨基酸位置2098 (例如, V2098I ^{6、10})
氨基酸位置2099 (例如, K2099N ⁷)
氨基酸位置2100 (例如, I2100V ⁷)
氨基酸位置2101 (例如, G2101A ⁷)
氨基酸位置2106 (例如, A2106P ⁷)
氨基酸位置2107 (例如, R2107T ⁷)
氨基酸位置2112 (例如, N2112K ⁹)
氨基酸位置2113 (例如, D2113N ⁹ D2113G ⁹)
氨基酸位置2116 (例如, R2116T ⁷ 、R2116K ⁹)
氨基酸位置2125 (例如, V2125G ⁷ 、V2125L ⁷)

[0525]	氨基酸位置2127 (例如, W2127G ⁷ 、W2127 ⁹)
	氨基酸位置2128 (例如, M2128T ⁹)
	氨基酸位置2131 (例如, E2131D ⁷ 、E2131K ⁷)
	氨基酸位置2134 (例如, M2134I ⁷)
	氨基酸位置2139 (例如, T2139I ⁷ 、T2139S ⁷)
	氨基酸位置2141 (例如, Q2141H ⁷)
	氨基酸位置2142 (例如, S2142Y ⁷)
	氨基酸位置2148 (例如, G2148E ⁷)
	氨基酸位置2151 (例如, I2151N ⁷)
	氨基酸位置2154 (例如, I2154M ⁷)
	氨基酸位置2155 (例如, L2155S ⁴)
	氨基酸位置2160 (例如, Q2160H ⁷)
	氨基酸位置2165 (例如, H2165D ⁷)
	氨基酸位置2181 (例如, E2181D ⁷)
	氨基酸位置2184 (例如, R2184T ⁷)
	氨基酸位置2201 (例如, E2201D ⁷)
	氨基酸位置2205 (例如, R2205I ⁷)
	氨基酸位置2207 (例如, T2207I ⁷)
	氨基酸位置2209 (例如, H2209P ⁷)
	氨基酸位置2212 (例如, Q2212H ⁷ 、Q2212P ⁷)
	氨基酸位置2223 (例如, L2223 ⁹)
	氨基酸位置2224 (例如, N2224K ⁹)

[0526] ¹Facchinetti等, Clin. Cancer Res., DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0917, 2016.

[0527] ²Awad等, N. Engl. J. Med., 368 (25) :2395-401, 2013.

[0528] ³Zou等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 112 (11) :3493-8, 2015.

[0529] ⁴Song等, Clin. Cancer Res., 21 (10) :2379-87, 2015.

[0530] ⁵Katayama等, Clin. Cancer Res., 21 (1) :166-74, 2015.

[0531] ⁶PCT专利申请公开号WO 2014/134096A1.

[0532] ⁷PCT专利申请公开号WO 2014/152777A2.

[0533] ⁸Drilon等, Clin. Cancer Res., 22 (10) :2351-8, 2016.

[0534] ⁹Davare等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 112 (39) :E5381-90, 2015.

[0535] ¹⁰Davare等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 110 (48) :19519-24, 2013.

[0536] ¹¹Gainor等, JCO Precis Oncol. 10.1200/PO.17.00063, 2017.

[0537] ROS1原癌基因在各种肿瘤类型中表达, 和属于酪氨酸激酶胰岛素受体基因的sevenless亚家族。由该基因编码的蛋白是具有酪氨酸激酶活性的I型膜整合蛋白。ROS1与间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 蛋白共有结构类似性。涉及ROS1的基因重排已在各种癌症中被鉴定。小分子酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼已被批准用于治疗具有转移性NSCLC的患者, 其肿瘤是ROS1-阳性的或ALK-阳性的。尽管ROS1基因融合物的大多数临床前和临床研究已在肺癌中进行, 但ROS1融合物已在多种其它肿瘤组织学中被检出, 包括卵巢癌、肉瘤、胆管癌等。

[0538] ALK是属于胰岛素生长因子受体超家族的受体酪氨酸激酶。ALK被认为在神经系统的发育中起作用。各种ALK基因融合物已被描述, 例如EML4、KIF5B、KLC1和TRK-融合基因 (TFG)。这样的融合产物导致激酶活化和肿瘤生成。携带间变性淋巴瘤激酶基因 (ALK) 重排

的非小细胞肺癌 (NSCLC) 对小分子酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼 (其是ALK和ROS1的抑制剂) 敏感。

[0539] 在一些实施方案中,另外的治疗剂包括作为癌症护理标准的上文列出的疗法或治疗剂的任何一种,其中所述癌症具有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调。在一些实施方案中,另外的治疗剂包括作为癌症护理标准的上文列出的疗法或治疗剂的任何一种,其中所述癌症具有ALK基因、ALK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调(例如,ALK相关癌症)。在一些实施方案中,另外的治疗剂包括作为癌症护理标准的上文列出的疗法或治疗剂的任何一种,其中所述癌症具有TRK基因、TRK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调(例如,TRK相关癌症)。

[0540] 如本文使用的术语“ALK相关癌症”是指与ALK基因、ALK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关或具有所述失调的癌症。本文提供了示例性ALK相关癌症。

[0541] 短语“ALK基因、ALK激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调”是指基因突变(例如,导致表达融合蛋白的ALK基因易位、导致表达包括与野生型ALK蛋白相比缺失至少一个氨基酸的ALK蛋白的ALK基因中的缺失、导致表达具有一个或多个点突变的ALK蛋白的ALK基因中的突变、或者导致与野生型ALK蛋白相比在ALK蛋白中具有至少一个氨基酸的缺失的ALK蛋白的ALKmRNA的可变剪接版本),或导致ALK蛋白的过表达或由在细胞中过表达ALK基因引起的自分泌活性(其导致细胞中的ALK蛋白的激酶结构域(例如ALK蛋白的组成性活性激酶结构域)的活性病原性增加)的ALK基因扩增。作为另一个实例,ALK基因、ALK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调可以是ALK基因中的突变,其编码具有组成性活性或与由不包括所述突变的ALK基因编码的蛋白相比具有增加的活性的ALK蛋白。例如,ALK基因、ALK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调可以是基因或染色体易位的结果,其导致表达融合蛋白,所述融合蛋白含有ALK的第一部分(其包括功能性激酶结构域)和伴侣蛋白的第二部分(其不是ALK)。在一些实例中,ALK基因、ALK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调可以是一个ALK基因与另一个非ALK基因的基因易位的结果。融合蛋白的非限制性实例描述于表5中。ALK激酶蛋白突变(例如,点突变)的其它实例是ALK抑制剂抗性突变。

[0542] 当提及ALK核酸或蛋白时,术语“野生型(wildtype/wild-type)”描述在未患ALK相关疾病(例如ALK相关癌症)(且任选地也无发展ALK相关疾病的增加的风险和/或未怀疑患有ALK相关疾病)的受试者中发现的核酸(例如,ALK基因或ALKmRNA)或蛋白质(例如,ALK蛋白),或在来自未患ALK相关疾病(例如ALK相关癌症)(且任选地也无发展ALK相关疾病的增加的风险和/或未怀疑患有ALK相关疾病)的受试者的细胞或组织中发现的核酸(例如,ALK基因或ALKmRNA)或蛋白质(例如,ALK蛋白)。

[0543] 在一些实施方案中,ALK基因、ALK激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括导致ALK基因融合物的一个或多个染色体易位或倒位。在一些实施方案中,ALK基因、ALK激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是基因易位的结果,其中表达的蛋白是含有来自非ALK伴侣蛋白的残基的融合蛋白,且包含至少功能性ALK激酶结构域。

[0544] ALK融合蛋白的非限制性实例显示于表5中。

[0545] 表5. 示例性ALK融合蛋白

[0546]

ALK 伴侣	ALK 相关癌症
NPM / NPM1	间变性大细胞淋巴瘤 ¹ 、弥漫性大 B 细
	胞淋巴瘤 ¹ 、神经母细胞瘤 ⁸ 、肺腺癌 ⁹
ALO17 / RNF213	间变性大细胞淋巴瘤 ¹
TFG (例如, TFG _S 、 TFG _L 、TFG _{XL}) ³⁸	间变性大细胞淋巴瘤 ¹ 、非小细胞肺癌 ¹ 、 间变性甲状腺癌 ¹
MSN (例如, MSNa 和 MSNb) ³⁸	间变性大细胞淋巴瘤 ¹
TPM3	间变性大细胞淋巴瘤 ¹ 、炎性成肌纤维 细胞性肿瘤 ¹ 、肾髓质癌/肾细胞癌 ¹ 、 Spitzoid 赘瘤 ⁵
TPM4 (例如, 1 型和 2 型) ³⁸	间变性大细胞淋巴瘤 ¹ 、炎性成肌纤维 细胞性肿瘤 ¹ 、食管鳞状细胞癌 ¹
ATIC	间变性大细胞淋巴瘤 ¹ 、炎性成肌纤维 细胞性肿瘤 ¹
MYH9	间变性大细胞淋巴瘤 ¹
CLTC	间变性大细胞淋巴瘤 ¹ 、炎性成肌纤维 细胞性肿瘤 ¹ 、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ¹
TRAF1	间变性大细胞淋巴瘤 ¹
EML4 [*]	非小细胞肺癌 ¹ 、肾髓质癌/肾细胞癌 ¹ 、 乳腺癌 ¹ 、结肠癌 ¹ 、间变性甲状腺癌 ¹ 、 鳞状细胞癌 ¹⁴ 、肺腺癌 ¹⁸ 、结肠直肠癌 癌 ¹⁹
KIF5B	非小细胞肺癌 ¹
KLC1	非小细胞肺癌 ¹
[0547] PTPN3	非小细胞肺癌 ¹
HIP1	非小细胞肺癌 ¹
TPR	非小细胞肺癌 ¹
STRN	非小细胞肺癌 ¹ 、间变性甲状腺癌 ¹ 、结 肠直肠癌 ¹⁹ 、肾细胞癌 ²⁰
SEC31A/SEC31L1 ³⁸ (例如, 1 型和 2 型) ³⁸	炎性成肌纤维细胞性肿瘤 ¹ 、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ¹ 、肺腺癌 ²¹
RANBP2	炎性成肌纤维细胞性肿瘤 ¹ 、儿科急性 骨髓性白血病 ¹¹
PPFIBP1	炎性成肌纤维细胞性肿瘤 ¹
CARS	炎性成肌纤维细胞性肿瘤 ¹
SQSTM1	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ¹
VCL	肾髓质癌/肾细胞癌 ¹
C2orf44	结肠癌 ¹
FN1	浆液性卵巢癌 ¹ 、胃肠平滑肌瘤 ³⁶
GFPT1	间变性甲状腺癌 ¹
KIAA1618	血液癌症 ²
MEL4	未指明 ³
ROS1	未指明 ⁴
DCTN1	Spitzoid 赘瘤 ⁵ 、肉瘤 ²⁶
MDCF2	肺腺癌 ⁶
STK32B	乳腺癌 ⁶
TPM1	未指明 ⁷

PRKAR1A	未指明 ⁷
NCOA1	未指明 ⁷
GTF2IRD1	未指明 ⁷
CLTCL1	神经母细胞瘤 ⁸
LMNA	神经母细胞瘤 ⁸
PRKAR1A	神经母细胞瘤 ⁸ 、非小细胞肺癌 ¹⁵ 、结肠直肠癌 ¹⁹
SPTBN1	肺腺癌 ¹⁰
EIF2AK3	肺腺癌 ¹² 、非小细胞肺癌 ¹⁵
EML4-EXOC6B	肺腺癌 ¹³
PPM1B	非小细胞肺癌 ¹⁵
MALAT1 (lncRNA 基因融合)	三阴性乳腺癌 ¹⁶
HOOK1	肾细胞癌 ¹⁷
CAD	结肠直肠癌 ¹⁹
PPP1T21	结肠直肠癌 ¹⁹
SENPF	结肠直肠癌 ¹⁹
MAPRE3	结肠直肠癌 ¹⁹
SPDYA	非小细胞肺癌 ²²
ASXL2	非小细胞肺癌 ²²
[0548] IGL@	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ²³
PPP1R21	结肠直肠癌 ²⁴
PRKAP1B	结肠直肠癌 ²⁴
BIRC6	非小细胞肺癌 ²⁵
PICALM	非小细胞肺癌 ²⁵
KCL	肺腺癌 ²⁷
CRIM1	非小细胞肺癌 ²⁸
EEF1G	间变性大细胞淋巴瘤 ²⁹
DCTN1	晚期肉瘤 ³⁰ 、炎性成肌纤维细胞性肿瘤 ³³ 、Spitzoid 肿瘤 ³³
GTF2IRD1	儿科、青少年和青壮年(PAYA)甲状腺癌 ³¹
BEND5	神经母细胞瘤 ³²
PPP1CB	星形细胞瘤 ³²
CUX	非小细胞肺癌 ³⁴
FAM179A	非小细胞肺癌 ³⁵
COL25A1	非小细胞肺癌 ³⁵
BIRC6	非小细胞肺癌 ³⁷
PICALM	非小细胞肺癌 ³⁷
GTF3C2	Spitz 肿瘤 ³⁹
IGFBP5	软组织肉瘤 ⁴⁰
MYO18A	腺肉瘤 ⁴¹

[0549] *存在许多不同的ALK-EML4融合变体:1、2、3a、3b、4、5a、5b、6、7、8a、8b、4'、5' (Ann.Oncol.,27(3):iii6-iii24,2016)

[0550] ¹Hallberg和Palmer,Ann.Oncology,27(Suppl3):iii4-iii15.doi:10.1093/annonc/mdw301,2016.

[0551] ²美国专利公开号9,469,876B2.

- [0552] ³美国专利申请公开号2016/0145237A1.
- [0553] ⁴美国专利申请公开号2016/0108123A1.
- [0554] ⁵美国专利申请公开号2016/0010068A1.
- [0555] ⁶美国专利申请公开号2016/00009785A1.
- [0556] ⁷欧洲专利申请公开号2986736A2.
- [0557] ⁸Katayama等Clin CancerRes,21(10):2227-35,May2015.
- [0558] ⁹Dacic等,Oncotarget,2016:doi:10.18632/oncotarget.12705.
- [0559] ¹⁰Gu等,J Hematol Oncol,9(1):66,2016.
- [0560] ¹¹Hayashi等,Blood Cancer J,6(8):e456,2016.
- [0561] ¹²Won等,BMC Cancer,16:568,2016.
- [0562] ¹³Ma等,Oncotarget,2016,doi:10.18632/oncotarget.10560.
- [0563] ¹⁴Yamamoto等,Mol Clin.Oncol.5(1):61-63,2016.
- [0564] ¹⁵Ali等,Oncologist,21(6):762-70,2016.
- [0565] ¹⁶Shaver等,Cancer Res,76(16):4850-60,2016.
- [0566] ¹⁷Cajaiba等,Genes Chromosomes Cancer,55(10):814-7,2016.
- [0567] ¹⁸Hainsworth等,Drugs Real World Outcomes,3:115-120,2016.
- [0568] ¹⁹Yakirevich等,Clin Cancer Res,22(15):3831-40,2016.
- [0569] ²⁰Kusano,Am J.Surg Pathol.40(6):761-9,2016.
- [0570] ²¹Kim等,Cancer Res Treat,48(1):298-402,2016.
- [0571] ²²Rosenbaum等,Laboratory Investigation,Vol.96,Supp.SUPPL.1,pp.481A-482A,Abstract Number:1914,105th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology,Seattle,WA,2016.
- [0572] ²³Pan等,Laboratory Investigation,Vol.96,Supp.SUPPL.1,pp.367A,Abstract Number:1450,105th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology,Seattle,WA,2016.
- [0573] ²⁴Yakirevich等,Laboratory Investigation,Vol.96,Supp.SUPPL.1,pp.209A,Abstract Number:827,105th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology,Seattle,WA,2016.
- [0574] ²⁵Ying等,J.Clin.Oncology,Vol.34,Supp.Supplement 15,Abstract Number:e20506,2016Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology,Chicago,IL,2016.
- [0575] ²⁶Groisberg等,J.Clin.Oncology,Vol.34,Supp.Supplement 15,Abstract Number:11046,2016Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology,Chicago,IL,2016.
- [0576] ²⁷Ihuegby等,J.Clin.Oncology,Vol.34,Supp.Supplement 15,Abstract Number:e20643,2016Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology,Chicago,IL,2016.
- [0577] ²⁸Tan等,J.Clin.Oncology,Vol.34,Supp.Supplement 15,Abstract Number:9064,2016Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology,Chicago,

IL, 2016.

[0578] ²⁹Wlodarska等, Blood, Vol. 126 (23): 3654, 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, CA, 2015.

[0579] ³⁰Groisberg等, Journal of Clinical Oncology, Vol. 34, Supp. Supplement 15; Abstract Number: 11046; 2016 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2016, Chicago, IL. 3-7 June 2016.

[0580] ³¹Vanden等, Annals of Oncology, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number: 427PD⁴¹ European Society for Medical Oncology Congress, ESMO 2016; Copenhagen, Denmark; 7-11 October 2016.

[0581] ³²Chmielecki等, Cancer Research, 2017 Jan 9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1106.

[0582] ³³Holla等, Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2017 Jan; 3(1): a001115. doi: 10.1101/mcs.a001115.

[0583] ³⁴Yu等, Oncotarget, 2016 Dec 10. doi: 10.18632/oncotarget.13886.

[0584] ³⁵Cui等, Oncotarget. 2016 Dec 1. doi: 10.18632/oncotarget.13741.

[0585] ³⁶Panagopoulos等, Modern Pathology 29: 1415-1423, 2016

[0586] ³⁷Li等, J. Thorac. Oncol. 2017 Jan; 12(1): 94-101. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.145.

[0587] ³⁸欧洲专利申请号 EP2558490B1.

[0588] ³⁹PCT申请号 W02017001491A2.

[0589] ⁴⁰Chmielecki等, Cancer Research, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: LB-178. 107th Annual meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. New Orleans, LA. 2016年4月16-20日.

[0590] ⁴¹Majweska等, Cancer Research, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: 3190. 107th Annual meeting of the American Association for Cancer Research, AACR. New Orleans, LA. 2016年4月16-20日.

[0591] 在一些实施方案中, ALK基因、ALK激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括ALK基因中的至少一个点突变, 其导致产生与野生型ALK激酶相比具有一个或多个氨基酸取代、插入或缺失的ALK激酶。

[0592] 在一些实施方案中, ALK相关癌症已被鉴定为具有一个或多个ALK抑制剂抗性突变(其导致对ALK抑制剂的抗性增加)。

[0593] 原肌球蛋白相关激酶(TRK)是在多种组织类型中发现的神经营养因子受体的受体酪氨酸激酶家族。已描述了TRK原癌基因家族三个成员: TrkA、TrkB和TrkC, 分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码。TRK受体家族参与神经元发育, 包括神经元突触的生长和功能, 记忆发展和维持, 以及在缺血或其它类型的损伤后神经元的保护(Nakagawara, Cancer Lett. 169: 107-114, 2001)。

[0594] TRK最初作为癌基因融合物从结肠直肠癌细胞系鉴定, 所述癌基因融合物含有来自原肌球蛋白-3(TPM3)基因的5'序列和由神经营养性酪氨酸激酶受体1型基因(NTRK1)的3'区编码的激酶结构域(Pulciani等, Nature 300: 539-542, 1982; Martin-Zanca等, Nature

319:743-748,1986)。TRK基因融合物遵循其它致癌融合物(例如涉及ALK和ROS1的那些)的充分建立的范例,已表明所述其它致癌融合物驱动肿瘤生长和可在临床上被靶向药物成功地抑制(Shaw等,New Engl.J.Med.371:1963-1971,2014;Shaw等,NewEngl.J.Med.370:1189-1197,2014)。致癌TRK融合物诱导癌细胞增殖和衔接关键的癌症相关下游信号传导途径,例如促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和AKT(Vaishnavi等,Cancer Discov.5:25-34,2015)。已描述了涉及NTRK1和它的相关TRK家族成员NTRK2和NTRK3的许多致癌重排(Vaishnavi等,Cancer Disc.5:25-34,2015;Vaishnavi等,Nature Med.19:1469-1472,2013)。尽管鉴定了许多不同的5'基因融合伴侣,但全部共有框内完整的TRK激酶结构域。已开发了各种不同的Trk抑制剂来治疗癌症(参见例如,美国专利申请公开号62/080,374、国际申请公开号WO 11/006074、WO 11/146336、WO 10/033941和WO 10/048314以及美国专利号8,933,084、8,791,123、8,637,516、8,513,263、8,450,322、7,615,383、7,384,632、6,153,189、6,027,927、6,025,166、5,910,574、5,877,016和5,844,092)。

[0595] 如本文使用的术语“TRK相关癌症”是指与TRK基因、TRK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关或具有所述失调的癌症。本文提供了示例性TRK相关癌症。

[0596] 短语“TRK基因、TRK激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调”是指基因突变(例如,导致表达融合蛋白的TRK基因易位、导致表达包括与野生型TRK蛋白相比缺失至少一个氨基酸的TRK蛋白的TRK基因中的缺失、导致表达具有一个或多个点突变的TRK蛋白的TRK基因中的突变、或者导致与野生型TRK蛋白相比在TRK蛋白中具有至少一个氨基酸的缺失的TRK蛋白的TRKmRNA的可变剪接版本),或导致TRK蛋白的过表达或由在细胞中过表达TRK基因引起的自分泌活性(其导致细胞中的TRK蛋白的激酶结构域(例如TRK蛋白的组成性活性激酶结构域)的活性病理性增加)的TRK基因扩增。作为另一个实例,TRK基因、TRK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调可以是TRK基因中的突变,其编码具有组成性活性或与由不包括所述突变的TRK基因编码的蛋白相比具有增加的活性的TRK蛋白。例如,TRK基因、TRK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调可以是基因或染色体易位的结果,其导致表达融合蛋白,所述融合蛋白含有TRK的第一部分(其包括功能性激酶结构域)和伴侣蛋白的第二部分(其不是TRK)。在一些实例中,TRK基因、TRK蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调可以是一个TRK基因与另一个非TRK基因的基因易位的结果。融合蛋白的非限制性实例描述于表6-8中。TRK激酶蛋白突变(例如,点突变)的其它实例是TRK抑制剂抗性突变。

[0597] 当提及TRK核酸或蛋白时,术语“野生型(wildtype/wild-type)”描述在未患TRK相关疾病(例如TRK相关癌症)(且任选地也无发展TRK相关疾病的增加的风险和/或未怀疑患有TRK相关疾病)的受试者中发现的核酸(例如,TRK基因或TRKmRNA)或蛋白质(例如,TRK蛋白),或在来自未患TRK相关疾病(例如TRK相关癌症)(且任选地也无发展TRK相关疾病的增加的风险和/或未怀疑患有TRK相关疾病)的受试者的细胞或组织中发现的核酸(例如,TRK基因或TRKmRNA)或蛋白质(例如,TRK蛋白)。

[0598] 在一些实施方案中,TRK基因、TRK激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括导致TRK基因融合物的一个或多个染色体易位或倒位。在一些实施方案中,TRK基因、TRK激酶蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是基因易位的结果,其中表达的蛋白是含有来自非TRK伴侣蛋白的残基的融合蛋白,且包含至少功能性TRK激酶结构

域。参见例如表6-8。

[0599] 表6. 示例性TrkA融合蛋白和癌症

[0600]

融合蛋白	非TrkA融合伴侣	非限制性示例性TrkA相关癌症和其 异名
TP53-TrkA ^{1,11}	肿瘤蛋白P53	Spitzoid黑素瘤、Spitz肿瘤
LMNA-TrkA ^{1, 12}	核纤层蛋白A/C	Spitzoid黑素瘤、Spitz肿瘤、未分化肉瘤、成人软组织肉瘤(例如, 转移至肺的软组织肉瘤)、软组织纤维肉瘤、梭形细胞肉瘤 ^G 、先天性婴儿纤维肉瘤 ^H 、儿科血管外皮细胞瘤-样肉瘤 ^I 、结肠直肠癌 ^K
CD74-TrkA ²	MHC II类不变链	非小细胞肺癌(NSCLC) 肺腺癌
TFG-TrkA (TRK-T3) ³	TRK-融合基因	乳头状甲状腺癌(PTC)、软组织孤立性纤维肿瘤
TPM3-TrkA ³	原肌球蛋白3	肺癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、急性骨髓性白血病(AML)、肉瘤、儿科神经胶质瘤、结肠直肠癌(CRC)、软组织神经鞘瘤、Spitzoid黑素细胞肿瘤 ^J
NFASC-TrkA ⁴	神经束蛋白	多形性成胶质细胞瘤(GBM); 成胶质细胞瘤
BCAN-TrkA ⁴	短小蛋白聚糖	多形性成胶质细胞瘤(GBM)
MPRIIP-TrkA ^{5, E}	肌球蛋白磷酸酶Rho相互作用蛋白或Rho相互作用蛋白3	非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌
TPR-TrkA (TRK-T1或 TRK-T2) ³	易位启动子区, 核篮蛋白	乳头状甲状腺癌(PTC)、结肠直肠癌(CRC) ^A 、非小细胞肺癌(NSCLC)
RFWD2-TrkA ⁶	环指和WD重复结构域2	大细胞神经内分泌癌症(LCNEC); NSCLC
IRF2BP2-TrkA ⁷	干扰素调节因子2结合蛋白2	甲状腺癌; 甲状腺癌症
SQSTM1-TrkA ⁷	Sequestosome 1	甲状腺癌(例如, 乳头状甲状腺癌)、甲状腺癌症、软组织纤维肉瘤、非小细胞肺癌 ^L
SSBP2-TrkA ⁷	单链DNA结合蛋白2	甲状腺癌(例如, 乳头状甲状腺癌); 甲状腺癌症
RABGAP1L-TrkA ⁸	RAB GTP酶活化蛋白1-样	肝内胆管癌(ICC)
C18ORF8-TrkA ⁹	染色体18开放阅读框8	非小细胞肺癌(NSCLC)
RNF213-TrkA ⁹	环指蛋白213	非小细胞肺癌(NSCLC)
TBC1D22A-TrkA ⁹	TBC1结构域家族, 成员22A	非小细胞肺癌(NSCLC)
C20ORF112-TrkA ⁹	染色体20开放阅读框112	非小细胞肺癌(NSCLC)
DNER-TrkA ⁹	含有Delta/Notch-样EGF重复序列	非小细胞肺癌(NSCLC)
ARHGEF2-TrkA ¹³	Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子2	成胶质细胞瘤
CHTOP-TrkA ¹³	PRMT1的染色质靶标	成胶质细胞瘤
PPL-TrkA ¹³	斑周蛋白	甲状腺癌
PLEKHA6-TrkA	含有普列克底物蛋白同源性结构域的家庭A成员6	
PEAR1-TrkA	血小板内皮聚集受体1	
MRPL24-TrkA	线粒体的39S核糖体蛋白L24	
MDM4-TrkA	小鼠双微体4的人同系物	

融合蛋白	非TrkA融合伴侣	非限制性示例性Trk相关癌症和其 异名
LRRC71-TrkA	含有富含亮氨酸重复序列71	
GRIPAPI-TrkA	GRIP1相关蛋白1	
EPS15-TrkA	表皮生长因子受体底物15	
DYNC2H1-TrkA ^B	动力蛋白, 细胞质2, 重链1	肉瘤
CEL-TrkA	羧基酯脂肪酶	胰脏腺癌样品 ^D
EPHB2-TrkA ^B	EPH受体B2	低级神经胶质瘤
[0601] TGF-TrkA ^C	转化生长因子	乳头状甲状腺癌
NELL1-TrkA ^F	含有表皮生长因子(Egf)-样重复序列的细胞质蛋白	非小细胞肺癌(NSCLC)
EPL4-TrkA ^F	EPH-相关受体酪氨酸激酶配体4/ 肝配蛋白-A4蛋白	非小细胞肺癌(NSCLC)
CTNND2-TrkA ^F	连环蛋白(钙粘蛋白相关蛋白), Delta 2	非小细胞肺癌(NSCLC)
TCEANC2-TrkA ^F	转录延伸因子A (SII) N-末端和中央结构域	非小细胞肺癌(NSCLC)

[0602] ^ACréancier等, Cancer Lett. 365 (1) :107-111, 2015. J

[0603] ^B美国专利公开申请号2015/0315657.

[0604] ^C美国专利公开申请号2015/0283132.

[0605] ^DEgren等, Cancer Res. 75 (15Supplement) :4793, 2015.

[0606] ^E美国专利公开申请号2015/0073036.

[0607] ^FPCT专利公开申请号W02015184443A1.

[0608] ^GHaller等, The Journal of pathology 238.5 (2016) :700-710.

[0609] ^HWong等, J Natl Cancer Inst 2016;108:djv307.

[0610] ^IHaller等, J. Pathol. 238 (5) :700-10.

[0611] ^JGang等, Mod Pathol. 2016年4月;29 (4) :359-69.

[0612] ^KKonicek等, Cancer research, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: 2647; 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans, LA; 2016年4月16-20日.

[0613] ^LDtilon等, Cancer research, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: CT007; 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans, LA; 2016年4月16-20日.

[0614] 表7. 示例性TrkB融合蛋白和癌症

融合蛋白	非TrkB融合伴侣	非限制性示例性Trk相关癌症和其 异名
[0615] NACC2-TrkB ¹⁰	NACC家族成员2, 含有BEN和BTB (POZ)结构域	毛细胞性星形细胞瘤
QKI-TrkB ¹⁰	QKI, 含有KH结构域, RNA结合	毛细胞性星形细胞瘤
AFAP1-TrkB ⁷	肌动蛋白纤丝相关蛋白1	低级神经胶质瘤、体外(鼠Ba/F3细胞) ^B 、间变性毛细胞性星形细胞瘤(PAA) ^E

	PAN3多聚(A)特异性核糖核酸酶亚基	头颈部鳞状细胞癌
	Sequestosome 1	低级神经胶质瘤
	含有三联基序24	肺腺癌
[0616]	粘着斑蛋白	儿科神经胶质瘤
	ATP/GTP结合蛋白-样4	儿科神经胶质瘤
	失能同系物2-相互作用蛋白	
	端粒酶反转录酶	甲状腺癌
	ETS变体6	体外(鼠Ba/F3细胞)
	蛋白质Quaking	星形细胞瘤

[0617] ^APCT专利公开申请号W0 2015/183836A1

[0618] ^BDrilon等,Ann Oncol.2016May;27(5):920-6.

[0619] ^CYuzugullu等,Cell Discov.2:16030,2016.

[0620] ^DNi等,Neuro Oncol.2017年1月;19(1):22-30.

[0621] ^ELin等,Neuro-Oncol,Vol.18,Supp.Supplement 3,pp.iii58,Abstract Number:HG-48;17thInternational Symposium on Pediatric Neuro-Oncology,ISPN0 2016.Liverpool,UK,2016年6月12日-2016年6月15日.

[0622] 表8. 示例性TrkC融合蛋白和癌症

融合蛋白	非TrkB融合伴侣	非限制性示例性Trk相关癌症和其 异名
[0623] ETV6-TrkC ^{II} (TEL; 或染色体易位t(12; 15)(p13; q25)) ^J	ETS变体6	唾液腺癌、分泌性乳腺癌、急性骨髓性白血病、纤维肉瘤、肾癌、黑色素瘤、结肠直肠癌(CRC)、乳腺癌、儿科神经胶质瘤、甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌)、婴儿纤维肉瘤、软组织血管瘤、胃肠道间质瘤(GIST)(例如,c-kit-阴性GIST)、乳房癌(例如,乳腺样分泌性癌、分泌性乳腺癌(SBSC) ^K 、先天性纤维肉瘤、急性骨髓性白血病、多形低级腺癌 ^D 、ALK-阴性炎性成肌纤维细胞性肿瘤(IMT) ^E 、婴儿纤维肉瘤(IFS) ^F 、腺泡细胞癌(AcCC) ^G 、细胞中胚层肾癌 ^H 、前髓细胞性白血病 ^I 、伯基特淋巴瘤 ^I 、B细胞淋巴瘤 ^I 、多发性骨髓瘤 ^I 、成神经管细胞瘤 ^I 、神经母细胞瘤 ^I 、卵巢癌 ^I 、肠癌 ^I
BTBD1-TrkC ^{II}	含有BTB (POZ)结构域1	儿科神经胶质瘤
LYN-TrkC ^I	V-Yes-1 Yamaguchi肉瘤病毒相关癌基因同系物(亦称为Lck/Yes-相关新型蛋白酪氨酸激酶)	头颈部鳞状细胞癌

	融合蛋白	非TrkB融合伴侣	非限制性示例性Trk相关癌症和其 异名
[0624]	RBPMS-TrkC ^J	多重剪接的RNA结合蛋白	甲状腺癌(例如, 乳头状甲状腺癌)
	EML4-TrkC ^A	棘皮微管相关蛋白-样4	纤维肉瘤(例如, 儿科纤维肉瘤 ^L)
	HOMER2-TrkC	Homer蛋白同系物2	软组织肉瘤
	TFG-TrkC	TRK-融合基因	软组织孤立性纤维肿瘤
	FAT1-TrkC	FAT非典型钙粘蛋白1	宫颈鳞状细胞癌 ^B
	MYO5A-TrkC	肌球蛋白VA	Spitz肿瘤 ^C
	MYH9-TrkC	肌球蛋白重链9	Spitz肿瘤 ^C

[0625] ^ATannenbaum等, Cold Spring Harb. Mol. Case Stud. 1:a000471, 2015.

[0626] ^B美国专利公开申请号2015/0315657.

[0627] ^CYeh等, J Pathol. 240 (3) : 282-90, 2016

[0628] ^DMontalli等, J Oral Pathol Med. doi:10.1111/jop.12491, 2016

[0629] ^EAlassiri等, Am J Surg Pathol. 2016年8月; 40 (8) : 1051-61.

[0630] ^FNagasubramanian等, Pediatr Blood Cancer. 2016Aug; 63 (8) : 1468-70.

[0631] ^GChintakuntlawar等, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016May; 121 (5) : 542-549. e1.

[0632] ^H美国专利公开申请号US15030713A.

[0633] ^I美国专利公开申请号US9447135B2.

[0634] ^JSkalova等, Modern Pathology 30, S27-S43, 2017.

[0635] ^KHyrca等, Vol. 469, Supp. Supplement 1, pp. S17. Abstract Number: OFP-1997-7; 31st International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, Cologne, Germany. 25-29 September 2016.

[0636] ^LSims等, Journal of Immunotherapy of Cancer, Vol. 4, Supp. Supplement 1; Abstract Number: P280; 31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC 2016. National Harbor, MD; 2016年11月9-13日.

[0637] 在一些实施方案中, TRK基因、TRK激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括TRK基因中的至少一个点突变, 其导致产生与野生型TRK激酶相比具有一个或多个氨基酸取代、插入或缺失的TRK激酶。

[0638] 在一些实施方案中, TRK相关癌症已被鉴定为具有一个或多个TRK抑制剂抗性突变(其导致对TRK抑制剂的抗性增加)。

[0639] 因此, 本文提供了用于治疗诊断有(或鉴定为具有)癌症患者的方法, 其包括给予所述患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。本文还提供了用于治疗鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症患者的方法, 其包括给予所述患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。在一些实施方案中, 通过在患者或来自患者的活组织检查样品中使用管理机构-批准、例如FDA-批准的用于鉴定ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的测试或测定, 或通过进行本文所述的测定的任何非限制性实例, 患者已被鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症。在一些实施方案中, 测试或测定作为试剂盒提供。在一些实施方案中, 测定为液体活组织检查。在一些实施方案中, 癌症是ROS1相关癌症。例如, ROS1相关癌症可以是包括一个或多个ROS1

抑制剂抗性突变的癌症。

[0640] 还提供了用于治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:(a) 确定患者的癌症是否与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关;和(b) 如果癌症被确定与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关,给予所述患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。这些方法的一些实施方案进一步包括给予受试者一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)。在一些实施方案中,一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之前给予。在一些实施方案中,一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之后给予。在一些实施方案中,一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)与式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物一起给予。在一些实施方案中,受试者之前用第一种ROS1抑制剂治疗,或之前用另一种抗癌疗法治疗例如用另一种抗癌剂进行的治疗、切除肿瘤或放射疗法治疗。在一些实施方案中,受试者之前用ALK抑制剂、TRK抑制剂或者二者治疗。在一些实施方案中,通过在患者或来自患者的活组织检查样品中使用管理机构-批准、例如FDA-批准的用于鉴定ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的测试或测定,或通过进行本文所述的测定的任何非限制性实例,患者被确定具有ROS1相关癌症。在一些实施方案中,测试或测定作为试剂盒提供。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,癌症是ROS1相关癌症。例如,ROS1相关癌症可以是包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌症。

[0641] 还提供了治疗患者的方法,其包括对获自患者的样品进行测定以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,和给予(例如,特异性或选择性给予)经确定具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。这些方法的一些实施方案进一步包括给予受试者一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)。在一些实施方案中,一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之前给予。在一些实施方案中,一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂(例如,第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)在式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物之后给予。在一些实施方案中,一种或多种另外的抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)与式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物一起给予。在这些方法的一些实施方案中,受试者之前用第一种ROS1抑制剂治疗,或之前用另一种抗癌治疗例如用另一种抗癌剂进行的治疗、切除肿瘤或放射疗法治疗。在一些实施方案中,受试者之前用ALK抑制剂、TRK抑制剂或二者治

疗。在一些实施方案中,患者是怀疑具有ROS1相关癌症的患者、呈现ROS1相关癌症的一种或多种症状的患者或者具有发展ROS1相关癌症的升高的风险的患者。在一些实施方案中,测定利用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH(break apart FISH)或双融合FISH(dual fusion FISH))。在一些实施方案中,测定是管理机构-批准的测定,例如,FDA-批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。本文描述了可用于这些方法的其它非限制性测定。其它测定也是本领域已知的。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。

[0642] 还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物,用于治疗患者的ROS1相关癌症,所述患者通过对获自患者的样品进行测定(例如,体外测定)以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的步骤,鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症,其中ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的存在鉴定患者具有ROS1相关癌症。还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗患者的ROS1相关癌症的药物中的用途,所述患者通过对获自患者的样品进行测定以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的步骤,鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症,其中ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的存在鉴定患者具有ROS1相关癌症。本文所述的任何方法或用途的一些实施方案进一步包括在患者的临床记录(例如,计算机可读介质)中记录通过进行测定,患者被确定具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,应给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。在一些实施方案中,测定利用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH或双融合FISH)。在一些实施方案中,测定是管理机构-批准的测定,例如FDA-批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。

[0643] 还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,用于治疗有需要的患者或鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者的癌症。还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者的癌症的药物中的用途。在一些实施方案中,癌症是ROS1相关癌症,例如具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的ROS1相关癌症。在一些实施方案中,通过在患者或来自患者的活组织检查样品中使用管理机构-批准、例如FDA-批准的用于鉴定ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的试剂盒,患者被鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症。如本文提供的,ROS1相关癌症包括本文所述的和本领域已知的那些。

[0644] 在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,患者已被鉴定或诊断为具有含有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的癌症。在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,患者具有肿瘤,其对于ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是阳性的。在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,患者可以是具有肿瘤的患者,所述肿瘤对于ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是阳性的。在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,患者可

以是其肿瘤具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的患者。在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,患者被怀疑具有ROS1相关癌症(例如,具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌症)。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的患者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括a)在来自患者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和b)给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一种或多种融合蛋白。ROS1基因融合蛋白的非限制性实例描述于表2中。在一些实施方案中,融合蛋白是SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失。ROS1激酶蛋白点突变的非限制性实例描述于表3和表3a中。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。ROS1抑制剂抗性突变的非限制性实例描述于表4中。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变选自L2026M、G2032R和D2033N。在一些实施方案中,具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的癌症使用管理机构-批准、例如FDA-批准的测定或试剂盒确定。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,对于ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是阳性的肿瘤是对于一个或多个ROS1抑制剂抗性突变是阳性的肿瘤。在一些实施方案中,具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤使用管理机构-批准、例如FDA-批准的测定或试剂盒确定。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。

[0645] 在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,患者具有临床记录,其指示患者具有肿瘤,所述肿瘤具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调(例如,具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的肿瘤)。在一些实施方案中,临床记录指示患者应该用本文提供的一种或多种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或组合物治疗。在一些实施方案中,具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的癌症是有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌症。在一些实施方案中,具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的癌症使用管理机构-批准、例如FDA-批准的测定或试剂盒确定。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,对于ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调是阳性的肿瘤是对于一个或多个ROS1抑制剂抗性突变是阳性的肿瘤。在一些实施方案中,具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的肿瘤使用管理机构-批准、例如FDA-批准的测定或试剂盒确定。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。

[0646] 还提供了治疗患者的方法,其包括给予患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述患者具有临床记录,其指示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调。还提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备用于治疗患者的ROS1相关癌症的药物中的用途,所述患者具有临床记录,其指示患者具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调。这些方法和用途的一些实施方案可进一步包括:对获自患者的样品进行测定以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调和在患者的临床文件

(例如,计算机可读介质)中记录患者已被鉴定具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的信息的步骤。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,测定利用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH或双融合FISH)。在一些实施方案中,测定是管理机构-批准、例如FDA-批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。

[0647] 本文还提供了治疗受试者的方法。该方法包括对获自受试者的样品进行测定以确定受试者是否具有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或水平的失调。该方法还包括给予经确定具有ROS1基因、ROS1蛋白或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的受试者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶蛋白或它们的表达或活性的失调是基因或染色体易位,其导致ROS1融合蛋白(例如,本文所述的任何ROS1融合蛋白)的表达。在一些实施方案中,ROS1融合物可选自SLC34A2融合物、CD74融合物、EZR融合物、TPM3融合物或SDC4融合物。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶蛋白或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调是ROS1基因中的一个或多个点突变(例如,本文所述的一个或多个ROS1点突变中的任何一个)。ROS1基因的一个或多个点突变可导致例如,具有一个或多个以下氨基酸取代的ROS1蛋白的翻译:A15G、R118N、G1025R、T1735M、R1948H和R2072N。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶蛋白或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调是一个或多个ROS1抑制剂抗性突变(例如,本文所述的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的任何组合)。ROS1基因的一个或多个点突变可导致例如,具有一个或多个以下氨基酸取代的ROS1蛋白的翻译:L2026M、G2032R和D2033N。这些方法的一些实施方案进一步包括给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、ALK抑制剂和/或TRK抑制剂)。

[0648] 还提供了为鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者选择治疗的方法(例如,体外方法)。一些实施方案可进一步包括给予鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者所选择的治疗。例如,所选择的治疗可包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。一些实施方案可进一步包括对获自患者的样品进行测定以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,并鉴定和诊断经确定具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的患者为具有ROS1相关癌症的步骤。在一些实施方案中,癌症是具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的ROS1相关癌症。在一些实施方案中,通过在患者或来自患者的活组织检查样品中使用管理机构-批准、例如FDA-批准的用于鉴定ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的试剂盒,患者已被鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,ROS1相关癌症是本文所述的或本领域已知的癌症。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,测定利用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH或双融合FISH)。在一些实施方案中,测定是管理机构-批准、例如FDA-批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。

[0649] 本文还提供了为患者选择治疗的方法,其中该方法包括对获自患者的样品进行测

定以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调(例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变),并鉴定或诊断经确定具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的患者为具有ROS1相关癌症的步骤。一些实施方案进一步包括给予经鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者所选择的治疗。例如,所选择的治疗可包括给予经鉴定或诊断为具有ROS1相关癌症的患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,测定利用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH或双融合FISH)。在一些实施方案中,测定是管理机构-批准、例如FDA-批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。

[0650] 还提供了为治疗选择患者的方法,其中该方法包括选择、鉴定或者诊断具有ROS1相关癌症的患者,和为包括给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗选择该患者。在一些实施方案中,鉴定或诊断患者为具有ROS1相关癌症可包括对获自患者的样品进行测定以确定患者是否具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,并鉴定或诊断经确定具有ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的患者为具有ROS1相关癌症的步骤。在一些实施方案中,选择治疗的方法可用作包括给予ROS1相关癌症的各种治疗的临床研究的一部分。在一些实施方案中,ROS1相关癌症是具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌症。在一些实施方案中,测定是体外测定。例如,测定利用下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH或双融合FISH)。在一些实施方案中,测定是管理机构-批准、例如FDA-批准的试剂盒。在一些实施方案中,测定为液体活组织检查。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。

[0651] 在本文所述的任何方法或用途的一些实施方案中,用于使用来自患者的样品确定患者是否具有ROS1基因或ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调的测定可包括例如,下一代测序、焦磷酸测序、免疫组织化学、酶联免疫吸附测定和/或荧光原位杂交(FISH)(例如,分裂FISH或双融合FISH)、荧光显微术、DNA印迹、蛋白质印迹、FACS分析、RNA印迹和基于PCR的扩增(例如,RT-PCR和定量实时RT-PCR)。如本领域众所周知的,测定通常例如用至少一种标记的核酸探针或至少一种标记的抗体或其抗原结合片段进行。测定可利用本领域已知的其它检测方法检测ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调(参见例如,本文引用的文献)。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,样品是来自患者的生物学样品或活组织检查样品(例如,石蜡包埋的活组织检查样品)。在一些实施方案中,患者是怀疑具有ROS1相关癌症的患者、具有ROS1相关癌症的一种或多种症状的患者和/或具有发展ROS1相关癌症的增加了的风险的患者。

[0652] 在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调可使用液体活组织检查(另外称为流体活组织检查或液相活组织检查)鉴定。参见例如,Karachialiou等,“Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”,*Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016。液体活组织检查方法可用于检测总肿瘤负荷和/或ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调。液体活组织检

查可对相对容易获自受试者(例如,通过简单抽血)的生物学样品进行,和通常比用于检测肿瘤负荷和/或ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调的传统方法更少侵入。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于在比传统方法更早的阶段检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调的存在。在一些实施方案中,用于液体活组织检查的生物学样品可包括血液、血浆、尿、脑脊液、唾液、痰、支气管肺泡灌洗液、胆汁、淋巴液、囊液、粪便、腹水和其组合。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于检测循环肿瘤细胞(CTC)。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于检测无细胞DNA。在一些实施方案中,使用液体活组织检查检测的无细胞DNA是源自肿瘤细胞的循环肿瘤DNA(ctDNA)。ctDNA的分析(例如,使用灵敏检测技术,例如但不限于下一代测序(NGS)、传统PCR、数字PCR或者微阵列分析)可用于鉴定RET基因、RET激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调。

[0653] 在一些实施方案中,源自单个基因的ctDNA可使用液体活组织检查检测。在一些实施方案中,源自多个基因(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多个,或者在这些数字之间的任何数量的基因)的ctDNA可使用液体活组织检查检测。在一些实施方案中,源自多个基因的ctDNA可使用各种市售可得的试验板(例如,经设计以检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调的市售可得的试验板)的任一种检测。液体活组织检查可用于检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调,包括但不限于点突变或单核苷酸变体(SNV)、拷贝数变体(CNV)、基因融合(例如,易位或重排)、插入、缺失或者其任何组合。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于检测种系突变。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于检测体细胞突变。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于检测原发基因突变(例如,与疾病例如癌症的初始发生有关的原发突变或原发融合)。在一些实施方案中,液体活组织检查可用于检测在发生原发基因突变后发生的基因突变(例如,响应给予受试者的治疗产生的抗性突变)。在一些实施方案中,使用液体活组织检查鉴定的ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调也存在于受试者中(例如,肿瘤中)存在的癌细胞中。在一些实施方案中,本文所述的ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调的任何类型可使用液体活组织检查检测。在一些实施方案中,通过液体活组织检查鉴定的基因突变可用于鉴定受试者为对于特定治疗的候选者。例如,在受试者中ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调的检测可指示受试者将对包括给予式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有响应。

[0654] 液体活组织检查可在诊断过程、监测过程和/或治疗过程中进行多次以测定一个或多个临床相关参数,包括但不限于,疾病进展、治疗功效或者在给予受试者治疗后抗性突变的发生。例如,在诊断过程、监测过程和/或治疗过程中,第一次液体活组织检查可在第一时间点进行,和第二次液体活组织检查可在第二时间点进行。在一些实施方案中,第一时间点可以是诊断受试者具有疾病之前的时间点(例如,当受试者是健康的时),和第二时间点可以是受试者已发生疾病之后时间点(例如,第二时间点可用于诊断受试者具有疾病)。在一些实施方案中,第一时间点可以是诊断受试者具有疾病之前的时间点(例如,当受试者是健康的时),之后监测受试者和第二时间点可以是监测受试者之后的时间点。在一些实施方案中,第一时间点可以是诊断受试者具有疾病之后的时间点,之后给予受试者治疗和第二

时间点可以是给予治疗之后的时间点；在这样的情况下，第二时间点可用于评价治疗的功效（例如，在第一时间点检测的基因突变在丰度方面是否减少，或是否是不可检测的），或确定因为治疗而产生的抗性突变的存在。在一些实施方案中，给予受试者的治疗可包括式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0655] 在医学肿瘤学领域中，实践中通常使用不同形式的治疗的组合来治疗每个患有癌症的患者。在医学肿瘤学中，除本文提供的组合物以外，这类联合治疗或疗法的其它组分可以是例如手术、放疗和化疗剂，如激酶抑制剂、信号转导抑制剂和/或单克隆抗体。因此，式I的化合物也可用作癌症治疗的助剂，即，其可与一种或多种另外的疗法或治疗剂，例如通过相同或不同的作用机制起作用的化疗剂组合使用。

[0656] 在本文所描述的任一方法的一些实施方案中，式I的化合物（或其药学上可接受的盐或溶剂合物）与治疗有效量的至少一种选自一种或多种另外的疗法或治疗剂（例如化疗剂）的另外的治疗剂组合给予。

[0657] 另外的治疗剂的非限制性实例包括：其它ROS1靶向治疗剂（即，第一种或第二种ROS1激酶抑制剂）、ALK靶向治疗剂（例如，ALK激酶抑制剂）、受体酪氨酸激酶靶向治疗剂（例如，TRK激酶抑制剂）、激酶靶向治疗剂、信号转导途径抑制剂、检查点抑制剂、细胞凋亡途径的调节剂（例如obataclax）、细胞毒性化疗剂、血管发生靶向疗法、免疫靶向剂（包括免疫疗法）和放射疗法。

[0658] 在一些实施方案中，其它ROS1靶向治疗剂是显示ROS1抑制活性的多激酶抑制剂。在一些实施方案中，其它ROS1靶向治疗抑制剂对ROS1激酶具有选择性。示例性ROS1激酶抑制剂可显示小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约10nM或者小于约1nM的对ROS1激酶的抑制活性（IC₅₀），如在本文所述的测定中测量的。在一些实施方案中，ROS1激酶抑制剂可显示小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或者小于约1nM的对ROS1激酶的抑制活性（IC₅₀），如在本文提供的测定中测量的。

[0659] ROS1靶向治疗剂的非限制性实例包括(E)-5-氯代-2-(2-(1-(4-氟代苯基)亚乙基)肼基)-N-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺(Eur. J. Org. Chem. 2016, 123, 80-89)；阿来替尼；布加替尼；卡博替尼；色瑞替尼；克唑替尼；恩曲替尼；弗雷替尼；除莠霉素A；劳拉替尼；劳拉替尼去甲基类似物；merestinib；ASP3026 (NCT01284192；Astellas Pharma)；AZD3634 (AstraZeneca)；和ASP3026 (Astellas Pharma)。

[0660] 在一些实施方案中，ALK靶向治疗剂是显示ALK抑制活性的多激酶抑制剂。在一些实施方案中，ALK靶向治疗抑制剂对ALK激酶具有选择性。示例性ALK激酶抑制剂可显示小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约10nM或者小于约1nM的对ALK激酶的抑制活性（IC₅₀），如在本文所述的测定中测量的。在一些实施方案中，ALK激酶抑制剂可显示小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或者小于约1nM的对ALK激酶的抑制活性（IC₅₀），如在测定中测量的。

[0661] ALK靶向治疗剂的非限制性实例包括“Amgen 36”；“Amgen 49”；“Cephalon 30”；“Chugai 13d”；4-芳基氨基嘧啶衍生物（参见例如，Eur. J. Med. Chem. 2016, 123, 80-99）；阿来替尼；抗-ALK单克隆抗体；布加替尼；色瑞替尼；克唑替尼；dorsomorphin；恩沙替尼；恩曲替尼；ganetespib；劳拉替尼；PF-02341066 (Pfizer)；IPI-504 (Infinity)；TSR-011 (Tesar, Inc.)；CT-707 (Centaurus Biopharma)；AUY922；TEW-7197 (Medpacto)；CEP-28122 (Teva

Pharmaceuticals); CEP-37440 (Teva Pharmaceuticals); ASP3026 (Astellas Pharma); 17-AAG; IPI-504; GSK 1838705 (GlaxoSmithKline); KRCA 0008; AZD3463 (AstraZeneca); NVP-TAE684 (Novartis); "3-39" (Novartis); LDN193189; SB 525334; SB 505124; 和TAE684。

[0662] 在一些实施方案中,受体酪氨酸激酶靶向治疗剂是显示TRK抑制活性的多激酶抑制剂(例如,TRK靶向治疗抑制剂)。在一些实施方案中,TRK靶向治疗抑制剂对TRK激酶具有选择性。示例性TRK激酶抑制剂可显示小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约10nM或者小于约1nM的对TRK激酶的抑制活性(IC₅₀),如在本文所述的测定中测量的。在一些实施方案中,TRK激酶抑制剂可显示小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或者小于约1nM的对TRK激酶的抑制活性(IC₅₀),如在测定中测量的。例如,TRK抑制剂测定可以是在美国专利号8,933,084(例如,实施例A或B)中提供的任何一种。

[0663] 受体酪氨酸激酶(例如Trk)靶向治疗剂的非限制性实例包括阿法替尼(afatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、克唑替尼(crizotinib)、达拉菲尼(dabrafenib)、恩曲替尼(entrectinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼(lestaurtinib)、尼罗替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、帕尼单抗(panitumumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、舒尼替尼(sunitinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、1-((3S,4R)-4-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-3-基)-3-(4-甲基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲、AG879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、**Gö6976**、GNF-5837、GTx-186、GW441756、LOXO-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、TPX-0005和TSR-011。额外Trk靶向治疗剂包括在以下中所描述的那些:美国专利号8,450,322;8,513,263;8,933,084;8,791,123;8,946,226;8,450,322;8,299,057;和8,912,194;美国公开号2016/0137654;2015/0166564;2015/0051222;2015/0283132;和2015/0306086;国际公开号WO 2010/033941;WO 2010/048314;WO 2016/077841;WO 2011/146336;WO 2011/006074;WO 2010/033941;WO 2012/158413;WO 2014078454;WO 2014078417;WO 2014078408;WO 2014078378;WO 2014078372;WO 2014078331;WO 2014078328;WO 2014078325;WO 2014078323;WO 2014078322;WO 2015175788;WO 2009/013126;WO 2013/174876;WO 2015/124697;WO 2010/058006;WO 2015/017533;WO 2015/112806;WO 2013/183578;和WO 2013/074518,其所有通过引用以其整体结合到本文中。

[0664] Trk抑制剂的其它实例可见于以下中:美国专利号8,637,516、国际公开号WO 2012/034091、美国专利号9,102,671、国际公开号WO 2012/116217、美国公开号2010/0297115、国际公开号WO 2009/053442、美国专利号8,642,035、国际公开号WO2009092049、美国专利号8,691,221、国际公开号WO2006131952,其所有通过引用以其整体结合到本文中。示例性Trk抑制剂包括:GNF-4256,描述于Cancer Chemother.Pharmacol.75(1):131-141,2015;和GNF-5837(N-[3-[[2,3-二氢-2-氧代-3-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-1H-吡唑-6-基]氨基]-4-甲基苯基]-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-脲),描述于ACS Med.Chem.Lett.3(2):140-145,2012,其各自通过引用以其整体结合到本文中。

[0665] Trk抑制剂的其它实例包括在以下中所公开的那些:美国公开号2010/0152219、美国专利号8,114,989和国际公开号WO 2006/123113,其所有通过引用以其整体结合到本文

中。示例性Trk抑制剂包括:AZ623,描述于Cancer 117(6):1321-1391,2011中;AZD6918,描述于Cancer Biol. Ther. 16(3):477-483,2015中;AZ64,描述于Cancer Chemother. Pharmacol. 70:477-486,2012中;AZ-23((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-异丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺),描述于Mol. Cancer Ther. 8:1818-1827,2009中;和AZD7451;其各自通过引用以其整体结合。

[0666] Trk抑制剂可包括以下中描述的那些:美国专利号7,615,383;7,384,632;6,153,189;6,027,927;6,025,166;5,910,574;5,877,016;和5,844,092,其各自通过引用以其整体结合。

[0667] Trk抑制剂的其它实例包括:CEP-751,描述于Int. J. Cancer 72:672-679,1997中;CT327,描述于Acta Derm. Venereol. 95:542-548,2015中;描述于国际公开号W0 2012/034095的化合物;描述于美国专利号8,673,347和国际公开号W0 2007/022999的化合物;描述于美国专利号8,338,417的化合物;描述于国际公开号W0 2016/027754的化合物;描述于美国专利号9,242,977的化合物;描述于美国公开号2016/0000783的化合物;舒尼替尼(N-(2-二乙氨基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-氧代-1H-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺),如PLoS One 9:e95628,2014中所描述;描述于国际公开号W0 2011/133637的化合物;描述于美国专利号8,637,256的化合物;描述于Expert. Opin. Ther. Pat. 24(7):731-744,2014中的化合物;描述于Expert Opin. Ther. Pat. 19(3):305-319,2009中的化合物;经(R)-2-苯基吡咯烷取代的咪唑并吡嗪,例如GNF-8625,(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)哌啶-4-醇,如ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567,2015中所描述;GTx-186等,如PLoS One 8(12):e83380,2013中所描述;K252a((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-六氢-10-羟基-10-(甲氧羰基)-9-甲基-9,12-环氧基-1H-二咪唑并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮杂芳辛-1-酮),如Mol. Cell Biochem. 339(1-2):201-213,2010中所描述;4-氨基吡啶基嘧啶,例如AZ-23(((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-异丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺)),如J. Med. Chem. 51(15):4672-4684,2008中所描述;PHA-739358(达鲁舍替(danusertib)),如Mol. Cancer Ther. 6:3158,2007中所描述;**Gö6976**(5,6,7,13-四氢-13-甲基-5-氧代-12H-咪唑并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]咪唑-12-丙腈),如J. Neurochem. 72:919-924,1999中所描述;GW441756((3Z)-3-[(1-甲基咪唑-3-基)亚甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮),如IJA 115:117,2010中所描述;米西西尼(milciclib)(PHA-848125AC),描述于J. Carcinog. 12:22,2013中;AG-879((2E)-3-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟苯基]-2-氰基-2-丙烯硫代酰胺);阿曲替尼(altiratinib)(N-(4-((2-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺);卡博替尼(cabozantinib)(N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺);来他替尼(lestaurtinib)((5S,6S,8R)-6-羟基-6-(羟甲基)-5-甲基-7,8,14,15-四氢-5H-16-氧杂-4b,8a,14-三氮杂-5,8-亚甲基二苯并[b,h]环辛[jkl]环戊[e]-as-吡啶生-13(6H)-酮);多瓦替尼(dovatinib)(4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮单2-羟基丙酸酯水合物);西他伐替尼(sitravatinib)(N-(3-氟-4-((2-(5-((2-甲氧基乙基)氨基)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)环丙烷-1,1-二甲酰胺);ONO-5390556;瑞格非

尼(regorafenib) (4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺水合物);和VSR-902A;上述所有参考文献通过引用以其整体结合到本文中。

[0668] Trk抑制剂充当TrkA、TrkB和/或TrkC抑制剂的能力可以使用美国专利号8,513,263中实施例A和B中描述的测定来进行测试,所述专利以引用的方式并入本文中。

[0669] 在一些实施方案中,信号转导途径抑制剂包括Ras-Raf-MEK-ERK途径抑制剂(例如贝美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、恩可非尼(encorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)和维罗非尼(vemurafenib))、PI3K-Akt-mTOR-S6K途径抑制剂(例如,依维莫司(everolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、哌立福辛(perifosine)、坦罗莫司(temsirolimus))和其它激酶抑制剂,如巴瑞替尼(baricitinib)、布加替尼(brigatinib)、卡玛替尼(capmatinib)、达鲁舍替(danuserib)、依鲁替尼(ibrutinib)、米西西尼(milciclib)、槲皮素(quercetin)、瑞格非尼(regorafenib)、鲁索替尼(ruxolitinib)、司马沙尼(semaxanib)、AP32788、BLU285、BLU554、INCB39110、INCB40093、INCB50465、INCB52793、INCB54828、MGCD265、NMS-088、NMS-1286937、PF477736((R)-氨基-N-[5,6-二氢-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氧代-1H吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮杂萘-8-基]-环己烷乙酰胺)、PLX3397、PLX7486、PLX8394、PLX9486、PRN1008、PRN1371、RXDX103、RXDX106、RXDX108和TG101209(N-叔丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯磺酰胺)。

[0670] 检查点抑制剂的非限制性实例包括伊匹单抗(ipilimumab)、曲美单抗(tremelimumab)、纳武单抗(nivolumab)、匹立珠单抗(pidilizumab)、MPDL3208A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559(MDX-1105)、AMP-224和帕博利珠单抗(pembrolizumab)。

[0671] 在一些实施方案中,细胞毒性化学治疗剂选自三氧化二砷、博莱霉素(bleomycin)、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、道诺霉素(daunorubicin)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、依托泊苷(etoposide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、洛莫司汀(lomustine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、丝裂霉素C(mitomycinC)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、替莫唑胺(temozolomide)和长春新碱(vincristine)。

[0672] 血管生成靶向疗法的非限制性实例包括阿柏西普(aflibercept)和贝伐单抗(bevacizumab)。

[0673] 术语“免疫疗法”是指调节免疫系统的药剂。在一些实施方案中,免疫疗法可增加免疫系统调节剂的表达和/或活性。在一些实施方案中,免疫疗法可降低免疫系统调节剂的表达和/或活性。在一些实施方案中,免疫疗法可以募集和/或增强免疫细胞的活性。

[0674] 在一些实施方案中,免疫疗法是细胞免疫疗法(例如,过继性T细胞疗法、树突状细胞疗法、自然杀伤细胞疗法)。在一些实施方案中,细胞免疫疗法是西普亮塞-T(APC8015; ProvengeTM; Plosker (2011) Drugs71 (1) :101-108)。在一些实施方案中,细胞免疫疗法包括

表达嵌合抗原受体 (CAR) 的细胞。在一些实施方案中,细胞免疫疗法是CAR-T细胞疗法。在一些实施方案中,CAR-T细胞疗法是tisagenlecleucel (Kymriah™)。

[0675] 在一些实施方案中,免疫疗法是抗体疗法(例如,单克隆抗体、缀合抗体)。在一些实施方案中,抗体疗法是贝伐单抗 (bevacizumab) (Mvasti™、Avastin®)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (Herceptin®)、阿维鲁单抗 (avelumab) (Bavencio®)、利妥昔单抗 (rituximab) (MabThera™、Rituxan®)、依决洛单抗 (edrecolomab) (Panorex)、达拉图单抗 (daratumumab) (Darzalex®)、奥拉单抗 (olaratumab) (Lartruvo™)、奥法木单抗 (ofatumumab) (Arzerra®)、阿仑单抗 (alemtuzumab) (Campath®)、西妥昔单抗 (cetuximab) (Erbix®)、奥戈伏单抗 (oregovomab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab) (Keytruda®)、地鲁西单抗 (dinutiximab) (Unituxin®)、奥必珠单抗 (obinutuzumab) (Gazyva®)、曲美单抗 (tremelimumab) (CP-675,206)、雷莫芦单抗 (ramucirumab) (Cyramza®)、乌布里图昔单抗 (ublituximab) (TG-1101)、帕尼单抗 (panitumumab) (Vectibix®)、埃罗妥珠单抗 (elotuzumab) (Empliciti™)、阿维鲁单抗 (avelumab) (Bavencio®)、耐昔妥珠单抗 (necitumumab) (Portrazza™)、次妥珠单抗 (cirtuzumab) (UC-961)、异贝莫单抗 (ibritumomab) (Zevalin®)、依莎西单抗 (isatuximab) (SAR650984)、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、夫苏木单抗 (fresolimumab) (GC1008)、利瑞鲁单抗 (lirilumab) (INN)、莫木丽珠单抗 (mogamulizumab) (Poteligeo®)、费拉妥珠单抗 (ficlatuzumab) (AV-299)、地诺单抗 (denosumab) (Xgeva®)、加尼图单抗 (ganitumab)、乌瑞鲁单抗 (urelumab)、匹立珠单抗 (pidilizumab) 或阿玛西单抗 (amatuximab)。

[0676] 在一些实施方案中,免疫疗法是抗体-药物缀合物。在一些实施方案中,抗体-药物缀合物是吉妥单抗 (gemtuzumab) 奥唑米星 (ozogamicin) (Mylotarg™)、伊珠单抗 (inotuzumab) 奥唑米星 (ozogamicin) (Besponsa®)、本妥昔单抗 (brentuximab) 维多汀 (vedotin) (Adcetris®)、阿多-曲妥珠单抗 (ado-trastuzumab) 恩他新 (emtansine) (TDM-1; Kadcyła®)、米妥昔单抗 (mirvetuximab) 索维坦星 (soravtansine) (IMGN853) 或安图单抗 (anetumab) 瑞维坦星 (ravtansine)。

[0677] 在一些实施方案中,免疫疗法包括布林莫单抗 (blinatumomab) (AMG103; Blincyto®) 或米哌妥林 (midostaurin) (Rydapt)。

[0678] 在一些实施方案中,免疫疗法包括毒素。在一些实施方案中,免疫疗法是地尼白介素 (denileukin diftitox) (Ontak®)。

[0679] 在一些实施方案中,免疫疗法是细胞因子疗法。在一些实施方案中,细胞因子疗法是白介素2 (IL-2) 疗法、干扰素 α (IFN α) 疗法、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 疗法、白介素12 (IL-12) 疗法、白介素15 (IL-15) 疗法、白介素7 (IL-7) 疗法或促红细胞生成素 α (EPO) 疗法。在一些实施方案中,IL-2疗法是阿地白介素 (aldesleukin) (Proleukin®)。在一些实施方案中,IFN α 疗法是IntronA®(Roferon-A®)。在一些实施方案中,G-CSF疗法是非格司亭

(filgrastim)(Neupogen®)。

[0680] 在一些实施方案中,免疫疗法是免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫疗法包括一种或多种免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是伊匹单抗(Yervoy®)或曲美单抗(CP-675,206)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是帕博利珠单抗(Keytruda®)或纳武单抗(Opdivo®)。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗(Tecentriq®)、阿维鲁单抗(Bavencio®)或度伐单抗(Imfinzi™)。

[0681] 在一些实施方案中,免疫疗法是基于mRNA的免疫疗法。在一些实施方案中,基于mRNA的免疫疗法是CV9104(参见例如Rausch等人(2014) Human Vaccin Immunother 10(11):3146-52;和Kubler等人(2015) J.Immunother Cancer 3:26)。

[0682] 在一些实施方案中,免疫疗法是卡介苗(BCG)疗法。

[0683] 在一些实施方案中,免疫疗法是溶瘤病毒疗法。在一些实施方案中,溶瘤病毒疗法是塔力莫拉帕普韦(talimogene alherparepvec)(T-VEC; Imlygic®)。

[0684] 在一些实施方案中,免疫疗法是癌症疫苗。在一些实施方案中,癌症疫苗是人乳头瘤病毒(HPV)疫苗。在一些实施方案中,HPV疫苗是Gardasil®、Gardasil9®或Cervarix®。在一些实施方案中,癌症疫苗是乙型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些实施方案中,HBV疫苗是Engerix-B®、RecombivaxHB®或GI-13020(Tarmogen®)。在一些实施方案中,癌症疫苗是Twinrix®或Pediarix®。在一些实施方案中,癌症疫苗是BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、Rindopepimut®、CimaVax-EGF、lapuleucel-T(APC8024; Neuvengé™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、hepcortespernlisimut-L(Hepko-V5)、DCVAX®、SCIB1、BMTCTN1401、PrCaVBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac或viagenpumatulcel-L(HS-110)。

[0685] 在一些实施方案中,免疫疗法是肽疫苗。在一些实施方案中,肽疫苗是耐利派姆-S(nelipepimut-S)(E75)(NeuVax™)、IMA901或SurVaxM(SVN53-67)。在一些实施方案中,癌症疫苗是免疫原性个性化新抗原疫苗(参见例如Ott等人(2017) Nature 547:217-221;Sahin等人(2017) Nature 547:222-226)。在一些实施方案中,癌症疫苗是RGS4K或NEO-PV-01。在一些实施方案中,癌症疫苗是基于DNA的疫苗。在一些实施方案中,基于DNA的疫苗是乳房珠蛋白-ADNA疫苗(参见例如Kim等人(2016) OncoImmunology 5(2):e1069940)。

[0686] 在一些实施方案中,免疫靶向药剂选自阿地白介素、干扰素 α -2b、伊匹单抗、拉立珠单抗、纳武单抗、泼尼松和西普亮塞-T。

[0687] 放疗的非限制性实例包括放射性碘疗法、外束放疗和镭223疗法。

[0688] 额外激酶抑制剂包括在例如以下中所描述的那些:美国专利号7,514,446;7,863,289;8,026,247;8,501,756;8,552,002;8,815,901;8,912,204;9,260,437;9,273,051;美国公开号US2015/0018336;国际公开号WO 2007/002325;WO 2007/002433;WO 2008/080001;WO 2008/079906;WO 2008/079903;WO 2008/079909;WO 2008/080015;WO 2009/

007748;WO 2009/012283;WO 2009/143018;WO 2009/143024;WO 2009/014637;2009/152083;WO 2010/111527;WO 2012/109075;WO 2014/194127;WO 2015/112806;WO 2007/110344;WO 2009/071480;WO 2009/118411;WO 2010/031816;WO 2010/145998;WO 2011/092120;WO 2012/101032;WO2012/139930;WO 2012/143248;WO 2012/152763;WO 2013/014039;WO 2013/102059;WO 2013/050448;WO 2013/050446;WO 2014/019908;WO 2014/072220;WO 2014/184069;和WO 2016/075224,其所有通过引用以其整体结合到本文中。

[0689] 激酶抑制剂的其它实例包括在例如以下中所描述的那些: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和WO 2014/011900,其各自通过引用以其整体结合到本文中。

[0690] 在一些实施方案中,本文提供的激酶抑制剂可对超过一种激酶具有活性(即,可以是多激酶抑制剂)。当在本文的方法中描述超过一种作用机制(例如,ROS1、ALK或者TRK激酶抑制)时,描述的每种化合物在结构上彼此不同(例如,ROS1抑制剂和TRK抑制剂不是相同的化合物)。

[0691] 因此,本文还提供一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者给予药物组合以治疗癌症,所述药物组合包括:(a)式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,(b)额外治疗剂,和(c)任选的至少一种药学上可接受的载体,以同时、单独或依序用于治疗癌症,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和额外治疗剂的量一起有效治疗癌症。

[0692] 这些额外治疗剂可以与一种或多种剂量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、或其药物组合物,作为同一剂型的一部分或单独剂型,根据本领域的技术人员已知的标准药物实践,通过相同或不同的给予途径和/或相同或不同的给予方案来给予。

[0693] 本文还提供:(i)一种用于治疗有需要的患者的癌症的药物组合,其包括(a)式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,(b)至少一种额外治疗剂(例如,本文所描述或本领域中已知的任何示例性额外治疗剂),和(c)任选的至少一种药学上可接受的载体,以同时、单独或依序用于治疗癌症,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的量和额外治疗剂的量一起有效治疗癌症;(ii)一种药物组合物,其包括这种组合;(iii)这种组合的用途,其用于制备用于治疗癌症的药物;和(iv)一种商业包装或产品,其包括呈组合制剂的这种组合以同时、单独或依序使用;和一种治疗有需要的患者的癌症的方法。在一些实施方案中,患者是人类。在一些实施方案中,癌症是ROS1相关癌症,例如,具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的ROS1相关癌症。

[0694] 如本文所用,术语“药物组合”是指由超过一种活性成分的混合或组合产生的药物疗法,且包括活性成分的固定和非固定组合两者。术语“固定组合”意指式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和至少一种额外治疗剂(例如,化疗剂),两者呈单一组合物或剂量的形式同时给予患者。术语“非固定组合”意指,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和至少一种额外治疗剂(例如,化疗剂)被配制为单独的组合物或剂量,使得其可以同时、并行或依次以可变的间隔时间限制(例如,1小时、1天、1周、2周、3周、1个月、2个月、

3个月)向有需要的患者给予,其中这种给予在患者体内提供有效水平的两种或更多种化合物。这些也可用于鸡尾酒疗法,例如给予三种或更多种活性成分。

[0695] 因此,本文还提供一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的患者给予药物组合以治疗癌症,所述药物组合包括:(a)式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,(b)额外治疗剂,和(c)任选的至少一种药学上可接受的载体,以同时、单独或依序用于治疗癌症,其中式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和额外治疗剂的量一起有效治疗癌症。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和额外治疗剂以单独剂量形式同时给予。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和额外治疗剂,以单独剂量形式,以联合治疗有效量,例如以每天一次或间歇剂量,按任何次序依序给予。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和额外治疗剂,以组合剂量形式同时给予。在一些实施方案中,癌症是ROS1相关癌症。举例来说,具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的ROS1相关癌症。

[0696] 本文还提供一种治疗需要这类治疗的患者中由ROS1介导的疾病或病症的方法,所述方法包括给予患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。在一些实施方案中,由ROS1介导的疾病或病症是ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调。举例来说,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调,包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。由ROS1介导的疾病或病症可包括与ROS1的表达或活性直接或间接相关的任何疾病、病症或病况,包括过表达和/或异常的活性水平。在一些实施方案中,疾病是癌症(例如,ROS1相关癌症)。在一些实施方案中,癌症是本文所描述的癌症或ROS1相关癌症中的任一种。

[0697] 尽管肿瘤发生的遗传基础可能因不同的癌症类型而不同,但转移所需的细胞和分子机制似乎对所有实体肿瘤类型都相似。在转移级联期间,癌细胞失去生长抑制反应,经历粘附性改变且产生可降解胞外基质组分的酶。这导致肿瘤细胞从原始肿瘤脱离,通过新形成的血管浸润入循环中,将肿瘤细胞迁移和外渗到其可形成集落的有利远位置处。已经鉴定出许多基因是转移的促进子或抑制子。

[0698] 因此,本文还提供用于抑制、预防、帮助预防或减少有需要的患者的癌症的转移症状的方法,所述方法包括给予患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。这类方法可用于治疗本文所描述的一种或多种癌症。参见例如美国公开号2013/0029925;国际公开号W0 2014/083567;和美国专利号8,568,998。在一些实施方案中,癌症是ROS1相关癌症。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与额外疗法或另一治疗剂(包括化疗剂,如激酶抑制剂,例如,第一种或第二种ROS1激酶抑制剂)组合使用。

[0699] 术语“转移”是所属领域已知的术语,且意指在远离受试者或患者的原发性肿瘤的位点处形成另外的肿瘤(例如,实体肿瘤),其中所述另外的肿瘤包括与原发性肿瘤相同或类似的癌细胞。

[0700] 还提供降低患有ROS1相关癌症的患者中发生转移或另外转移的风险的方法,所述方法包括:选择、鉴定或诊断患者为患有ROS1相关癌症,和向所选择、鉴定或诊断为患有ROS1相关癌症的患者给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。还提供降低患有ROS1相关癌症的患者中发生转移或另外转移的风险的方法,其包括向患有

ROS1相关癌症的患者给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂。可以将患有ROS1相关癌症的患者发生转移或另外转移的风险降低与治疗前患者发生转移或另外转移的风险相比较,或与未接受治疗或已接受不同治疗的患有类似或相同ROS1相关癌症的患者或患者群体相比较。在一些实施方案中,ROS1相关癌症是具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的ROS1相关癌症。

[0701] 短语“发生转移的风险”是指患有原发性肿瘤的受试者或患者在一段时间内在远离受试者或患者的原发性肿瘤的位点处发展另外的肿瘤(例如,实体肿瘤)的风险,其中所述另外的肿瘤包括与原发性肿瘤相同或类似的癌细胞。本文中描述用于降低患有癌症的受试者或患者中发生转移的风险的方法。

[0702] 短语“发生另外转移的风险”是指患有原发性肿瘤和在远离原发性肿瘤的位点处有一个或多个另外的肿瘤(其中所述一个或多个另外的肿瘤包括与原发性肿瘤相同或类似的癌细胞)的受试者或患者,将发展远离原发性肿瘤的一个或多个其它肿瘤的风险,其中所述其它肿瘤包括与原发性肿瘤相同或类似的癌细胞。本文中描述降低发生另外转移的风险的方法。

[0703] 在一些实施方案中,肿瘤中存在一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,导致肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗更具抗性。下文描述当ROS1抑制剂抗性突变导致肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗更具抗性时使用的方法。举例来说,本文提供治疗患有癌症的受试者的方法,其包括:鉴定具有癌细胞的受试者,所述癌细胞具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和向所鉴定的受试者给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与第一种ROS1抑制剂组合给予。还提供治疗被鉴定为具有癌细胞的受试者的方法,所述癌细胞具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,所述方法包括向受试者给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与第一种ROS1抑制剂组合给予。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变赋予癌细胞或肿瘤对于用第一种ROS1抑制剂的治疗增加的抗性。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。举例来说,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或2033处的取代,例如L2026M、G2032R或D2033N。

[0704] 例如,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将式I的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性

突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测表2的一种或多种融合蛋白和/或一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失(例如,表3或表3a的一个或多个点突变);和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有表4的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1的一种或多种;和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有ROS1抑制剂抗性突变L2026M、G2032R或D2033N的一个或多个;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。

[0705] 例如,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂,其中第一种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂,其中第一种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将选自实施例号2、3、7、9、14、19、

20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者；或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中，本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法，所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测表2的一种或多种融合蛋白和/或一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失(例如，表3或表3a的一个或多个点突变)；和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂，其中第一种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib。在一些实施方案中，该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有表4的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变；和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，将选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者；或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中，本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法，所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1的一种或多种；和(b)给予受试者治疗有效量的第一种ROS1抑制剂，其中第一种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib。在一些实施方案中，该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有ROS1抑制剂抗性突变L2026M、G2032R或D2033N的一个或多个；和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，将选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者；或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，给予受试者另外剂量的步骤(b)的第一种ROS1抑制剂。

[0706] 作为另一个实例，本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法，所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调；和(b)给予受试者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中，该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变；和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者；或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中，本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法，所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调；和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中，该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变；和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞，将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试

者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测表2的一种或多种融合蛋白和/或一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失(例如,表3或表3a的一个或多个点突变);和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有表4的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1的一种或多种;和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有ROS1抑制剂抗性突变L2026M、G2032R或D2033N的一个或多个;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0707] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者,其中第二种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesectinib;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者,其中第二种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesectinib;或(e)如

果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测表2的一种或多种融合蛋白和/或一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失(例如,表3或表3a的一个或多个点突变);和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有表4的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者,其中第二种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1的一种或多种;和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有ROS1抑制剂抗性突变L2026M、G2032R或D2033N的一个或多个;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者,其中第二种ROS1抑制剂选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib;或(e)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0708] 此外,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物、ALK抑制剂、TRK抑制剂或者其药学上可接受的盐)或抗癌疗法(例如,手术或放射)联合给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测ROS1基因、ROS1激酶或者它们任何一种的表达或活性或水平的失调;和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑

制剂、第二种式I的化合物、ALK抑制剂、TRK抑制剂或者其药学上可接受的盐)或抗癌疗法(例如,手术或放射)联合给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0709] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测表2的一种或多种ROS1融合蛋白和/或一个或多个ROS1激酶蛋白点突变、插入和/或缺失(例如,表3或表3a的一个或多个点突变);和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有表4的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物、ALK抑制剂、TRK抑制剂或者其药学上可接受的盐)或抗癌疗法(例如,手术或放射)联合给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib的第二种ROS1抑制剂在步骤(d)中给予。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗需要这样的治疗的受试者的ROS1相关癌症的方法,所述方法包括(a)在来自受试者的样品中检测融合蛋白SLC34A2-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、TPM3-ROS1或SDC4-ROS1的一种或多种;和(b)给予受试者治疗有效量的选自实施例号2、3、7、9、14、19、20、22、33-A、33-B、35、36和45的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,该方法进一步包括(在(b)之后)(c)确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有ROS1抑制剂抗性突变L2026M、G2032R或D2033N的一个或多个;和(d)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,作为单一疗法或与另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、第二种式I的化合物、ALK抑制剂、TRK抑制剂或者其药学上可接受的盐)或抗癌疗法(例如,手术或放射)联合给予受试者另外剂量的步骤(b)的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,选自阿来替尼、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼、克唑替尼、恩曲替尼、弗雷替尼、劳拉替尼和mesestininib的第二种ROS1抑制剂在步骤(d)中给予。

[0710] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法,其包括:鉴定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者;和选择包括给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物与第一种ROS1抑制剂组合给予。还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法,其包括:为鉴定为具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者选择包括给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗。还提供了为不包括第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗选择具有癌症的受试者的方法,其包括:鉴定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者;和为包括式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗选择所鉴定的受试者。还提供了为不包括第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗选择具有癌症的受试者的方法,其包括:为包括给予式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的治疗选择鉴定为具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包

括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。

[0711] 还提供了确定具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者将对第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和确定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者对第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性降低(即,具有消极反应的可能性增加)。还提供了确定具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者将对第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和确定与具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者相比,不具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者对第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性增加。还提供了在具有癌症的受试者中预测第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗的功效的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和确定第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗在具有获自受试者的样品中的癌细胞(其具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变)的受试者中更不可能有效。还提供了在具有癌症的受试者中预测第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗的功效的方法,其包括:确定第一种ROS1抑制剂作为单一疗法的治疗在具有获自受试者的样品中的癌细胞(其具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变)的受试者中更不可能有效。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。

[0712] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a)给予受试者第一种ROS1抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);(b)在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(c)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(d)如果受试者具有不含含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、ALK抑制剂、TRK抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂(例如,第二种ROS1抑制剂)。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2032的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。

[0713] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a) 给予受试者第一种ALK抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);(b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(c) 如果受试者具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ALK抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ALK抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种ALK抑制剂、第一种ROS1抑制剂、TRK抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ALK抑制剂(例如,第二种ALK抑制剂)。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ALK抑制剂。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。

[0714] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a) 给予受试者第一种TRK抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);(b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(c) 如果受试者具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种TRK抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种TRK抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种TRK抑制剂、第一种ROS1抑制剂、ALK抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种TRK抑制剂(例如,第二种TRK抑制剂)。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种TRK抑制剂。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调使癌细胞或肿瘤对用第一种TRK抑制剂治疗的抗性增加。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。

[0715] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a) 给予受试者第一种ROS1抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);(b) 在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种

ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。

[0716] 还提供了治疗具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种ROS1抑制剂、ALK抑制剂、TRK抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂(例如,第二种ROS1抑制剂)。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ROS1抑制剂。

[0717] 还提供了治疗具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的第一种ALK抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的之前给予受试者的第一种ALK抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种ALK抑制剂、TRK抑制剂、第一种ROS1抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ALK抑制剂(例如,第二种ALK抑制剂)。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ALK抑制剂。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。

[0718] 还提供了治疗具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关;和(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(c) 如果受试者具有不含有一个或

多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的第一种TRK抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的之前给予受试者的第一种TRK抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂(例如,第二种TRK抑制剂、ALK抑制剂、第一种ROS1抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种TRK抑制剂(例如,第二种TRK抑制剂)。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种TRK抑制剂。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。

[0719] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a)确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(b)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将第二种ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(c)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ROS1抑制剂。

[0720] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a)确定获自具有癌症和之前给予第一种ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(b)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,将ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(c)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的第一种ALK抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的之前给予受试者的第一种ALK抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是ROS1抑制剂(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ALK抑制剂。

[0721] 还提供了治疗具有癌症的受试者的方法,其包括:(a)确定获自具有癌症和之前给予第一种TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否与ROS1基因、ROS1激酶或它们任何一种的表达或活性或水平的失调有关;和(b)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗

性突变的癌细胞,将ROS1抑制剂作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合给予受试者;或(c)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,给予另外剂量的之前给予受试者的第一种TRK抑制剂。在一些实施方案中,在给予受试者另外剂量的之前给予受试者的第一种TRK抑制剂的情况下,还可给予受试者另一种抗癌剂。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是ROS1抑制剂(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种TRK抑制剂。

[0722] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法,其包括(a)给予受试者第一种ROS1抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);(b)在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(c)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或(d)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,当为受试者选择另外剂量的步骤(a)的第一种ROS1抑制剂时,该方法可进一步包括为受试者选择另一种抗癌剂的剂量。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂(例如,第二种ROS1抑制剂)。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种ROS1抑制剂可以是步骤(a)中给予的第一种ROS1抑制剂。

[0723] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法,其包括(a)给予受试者第一种ALK抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);(b)在(a)之后,确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(c)如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或(d)如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择另外剂量的步骤(a)的第一种ALK抑制剂。在一些实施方案中,当为受试者选择另外剂量的步骤(a)的第一种ALK抑制剂时,该方法可进一步包括为受试者选择另一种抗癌剂的剂量。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。在步骤(c)的一些实施方案中,另一种抗癌剂是步骤(a)中给予的第一种ALK抑制剂。

[0724] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法,其包括(a)给予受试者一个或多个剂量的第一种TRK抑制剂,持续一段时间(例如,1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年);

(b) 在 (a) 之后, 确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变; 和 (c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞, 为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物; 或 (d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞, 为受试者选择另外剂量的步骤 (a) 的第一种TRK抑制剂。在一些实施方案中, 当为受试者选择另外剂量的步骤 (a) 的第一种TRK抑制剂时, 该方法可进一步包括为受试者选择另一种抗癌剂的剂量。在一些实施方案中, ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如, ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代, 例如L2026M、G2032R或者D2033N。在步骤 (c) 的一些实施方案中, 另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如, 另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。在步骤 (c) 的一些实施方案中, 另一种抗癌剂是步骤 (a) 中给予的第一种TRK抑制剂。

[0725] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法, 其包括 (a) 给予受试者第一种ROS1抑制剂, 持续一段时间 (例如, 1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年); (b) 在 (a) 之后, 确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变; 和 (c) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞, 选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的第二种ROS1抑制剂; 或 (d) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞, 为受试者选择另外剂量的步骤 (a) 的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中, 当为受试者选择另外剂量的步骤 (a) 的第一种ROS1抑制剂时, 该方法可进一步包括为受试者选择另一种抗癌剂的剂量。在一些实施方案中, 一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中, 一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如, 一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代, 例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中, 另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如, 另一种抗癌剂是另一种ROS1抑制剂 (例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中, 另一种ROS1可以是步骤 (a) 中给予的第一种ROS1抑制剂。

[0726] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法, 其包括 (a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变; (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞, 为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物; 或 (c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞, 选择另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中, 当为受试者选择另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂时, 该方法可进一步包括为受试者选择另一种抗癌剂 (例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物) 的剂量。在一些实施方案中, 一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中, 一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如, 一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代, 例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中, 另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如, 另一种抗癌剂是另一种ROS1抑制剂 (例如, 第二种ROS1抑制剂)。在步骤 (c) 的一些实施方案中, 另一种ROS1抑制剂可以是步骤 (a) 中给予的

第一种ROS1抑制剂。

[0727] 还提供了为具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者选择治疗的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ALK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,选择另外剂量的之前给予受试者的第一种ALK抑制剂。在一些实施方案中,在为受试者选择另外剂量的之前给予受试者的第一种ALK抑制剂的情况下,该方法可进一步包括选择另一种抗癌剂(例如,第二种ALK抑制剂、TRK抑制剂、第一种ROS1抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)的剂量。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种ALK抑制剂(例如,第二种ALK抑制剂)。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种ALK抑制剂。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。

[0728] 还提供了为具有癌症(例如,ROS1相关癌症)的受试者选择治疗的方法,其包括:(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种TRK抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和(b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;或(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,选择另外剂量的之前给予受试者的第一种TRK抑制剂。在一些实施方案中,在为受试者选择另外剂量的之前给予受试者的第一种TRK抑制剂的情况下,该方法可进一步包括选择另一种抗癌剂(例如,第二种TRK抑制剂、ALK抑制剂、第一种ROS1抑制剂或者式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)的剂量。在一些实施方案中,ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂可以是另一种TRK抑制剂(例如,第二种TRK抑制剂)。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是步骤(a)中给予的第一种TRK抑制剂。在步骤(b)的一些实施方案中,另一种抗癌剂可以是另一种ROS1抑制剂。

[0729] 还提供了为具有癌症的受试者选择治疗的方法,其包括(a) 确定获自具有癌症和之前给予第一种ROS1抑制剂的受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变; (b) 如果受试者具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,为受试者选择作为单一疗法或与另一种抗癌剂联合的第二种ROS1抑制剂;或(c) 如果受试者具有不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞,选择另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂。在一些实施方案中,当为受试者选择另外剂量的之前给予受试者的第一种ROS1抑制剂时,该方法可进一步包括为受试者选择另一种抗癌剂(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)的剂量。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突

变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。在一些实施方案中,另一种抗癌剂是本领域已知的任何抗癌剂。例如,另一种抗癌剂是另一种ROS1抑制剂(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物)。在一些实施方案中,另一种ROS1可以是步骤(a)中给予的第一种ROS1抑制剂。

[0730] 还提供了确定受试者发生对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症的风险的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和鉴定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的细胞的受试者为发生对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症的可能性增加。还提供了确定受试者发生对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症的风险的方法,其包括:鉴定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的细胞的受试者为发生对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症的可能性增加。还提供了确定对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症的存在的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和确定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者具有对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症。还提供了确定受试者中对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症的存在的方法,其包括:确定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者具有对第一种ROS1抑制剂具有一定抗性的癌症。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加。在一些实施方案中,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变包括表4中列出的一个或多个ROS1抑制剂抗性突变。例如,一个或多个ROS1抑制剂抗性突变可包括在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N。

[0731] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,使癌细胞或肿瘤对用第一种ROS1抑制剂的治疗的抗性增加的ROS1抑制剂抗性突变可以是表4中列出的任何ROS1抑制剂抗性突变(例如,在氨基酸位置2026、2032或者2033的一个或多个处的取代,例如L2026M、G2032R或者D2033N)。

[0732] 还提供了确定具有癌症的受试者将对用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和确定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者对用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性增加。还提供了确定具有癌症的受试者将对用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性的方法,其包括:确定具有含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞的受试者对用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗具有积极反应的可能性增加。还提供了预测在具有癌症的受试者中用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗的功效的方法,其包括:确定获自受试者的样品中的癌细胞是否具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变;和确定用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗在具有获自受试者的样品中的癌细胞(其具有一个或多个ROS1

抑制剂抗性突变)的受试者中可能有效。还提供了预测在具有癌症的受试者中用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗的功效的方法,其包括:确定用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物作为单一疗法的治疗在具有获自受试者的样品中的癌细胞(其具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变)的受试者中可能有效。

[0733] 测定癌细胞或肿瘤对ROS1抑制剂(例如,本文所述或本领域已知的任何ROS1抑制剂)的抗性水平的方法可使用本领域已知的方法确定。例如,癌细胞对ROS1抑制剂的抗性水平可通过测定ROS1抑制剂(例如,本文所述或本领域已知的任何ROS1抑制剂)对癌细胞的成活力的IC₅₀评价。在其它实例中,癌细胞对ROS1抑制剂的抗性水平可通过测定在ROS1抑制剂(例如,本文所述的任何ROS1抑制剂)的存在下癌细胞的生长速率来评价。在其它实例中,肿瘤对ROS1抑制剂的抗性水平可通过测定在用ROS1抑制剂(例如,本文所述的任何ROS1抑制剂)治疗期间随时间进行在受试者中一个或多个肿瘤的质量或大小来评价。在其它实例中,癌细胞或肿瘤对ROS1抑制剂的抗性水平可通过测定包括一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的ROS1激酶(即,在受试者的癌细胞或肿瘤中表达的相同ROS1激酶)的活性间接评价。具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤对ROS1抑制剂的抗性水平是相对于不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤(例如,不具有相同ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤、不具有任何ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤或者表达野生型ROS1蛋白的癌细胞或肿瘤)的抗性水平的。例如,具有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤的测定抗性水平可以是不含有一个或多个ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤(例如,不具有相同ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤、不具有任何ROS1抑制剂抗性突变的癌细胞或肿瘤或者表达野生型ROS1蛋白的癌细胞或肿瘤)中抗性水平的大于约1%、大于约2%、大于约3%、大于约4%、大于约5%、大于约6%、大于约7%、大于约8%、大于约9%、大于约10%、大于约11%、大于约12%、大于约13%、大于约14%、大于约15%、大于约20%、大于约25%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约45%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%、大于约90%、大于约100%、大于约110%、大于约120%、大于约130%、大于约140%、大于约150%、大于约160%、大于约170%、大于约180%、大于约190%、大于约200%、大于约210%、大于约220%、大于约230%、大于约240%、大于约250%、大于约260%、大于约270%、大于约280%、大于约290%或者大于约300%。

[0734] 还提供了抑制细胞中ROS1激酶活性的方法,其包括使细胞与式I的化合物接触。在一些实施方案中,接触是体外的。在一些实施方案中,接触是体内的。在一些实施方案中,接触是体内的,其中所述方法包括给予具有含有ROS1激酶活性的细胞的受试者有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,癌细胞是本文所述的任何癌症。在一些实施方案中,癌细胞是ROS1-相关的癌细胞。

[0735] 还提供了抑制哺乳动物细胞中ROS1激酶活性的方法,其包括使细胞与式I的化合物接触。在一些实施方案中,接触是体外的。在一些实施方案中,接触是体内的。在一些实施方案中,接触是体内的,其中所述方法包括给予具有含有ROS1激酶活性的细胞的哺乳动物有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,哺乳动物细胞是哺乳动物癌细胞。在一些实施方案中,哺乳动物癌细胞是本文所述的任何癌症。在一些实施方案中,哺乳动物癌细胞是ROS1-相关的癌细胞。

[0736] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中将指定部分结合在一起。举例来说,将ROS1激酶与本文提供的化合物“接触”包括向具有ROS1激酶的个体或患者(如人类)给予本文提供的化合物,以及例如将本文提供的化合物引入到具有含有ROS1激酶的细胞或纯化制备物的样品中。

[0737] 本文还提供一种体外或体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物接触。

[0738] 短语“有效量”是指当向需要这类治疗的患者给予时,化合物的量足以(i)治疗ROS1激酶相关疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病况或病症的一种或多种症状,或(iii)延迟本文所描述的特定疾病、病况或病症的一种或多种症状的发作。与这种量对应的式I的化合物的量将视各种因素而变化,所述因素如特定化合物、疾病情况和其严重程度、需要治疗的患者的特性(例如体重),但是尽管如此,可由本领域的技术人员常规地确定。

[0739] 当用作药物时,式I的化合物可呈药物组合物形式给予。这些组合物可以以药物领域熟知的方式来制备,且可以通过各种途径给予,这取决于是需要局部还是全身治疗,以及取决于待治疗的区域。给予可以是局部(包括经皮、表皮、眼部和给予到粘膜,包括鼻内、经阴道和直肠传递)、肺(例如通过吸入或吹入粉剂或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、经口或胃肠外的。口服给予可包括配制成每天一次或每天两次(BID)给予的剂型。胃肠外给予包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内给予,例如鞘内或脑室内给予。可以以单次推注剂量的形式,或可以例如通过连续灌注泵进行胃肠外给予。用于局部给予的药物组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需的或所希望的。

[0740] 本文还提供药物组合物,其含有与一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)组合的作为活性成分的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,组合物适合于局部给予。在制备本文所提供的组合物中,活性成分通常与赋形剂混合,由赋形剂稀释或封入呈例如胶囊、药囊、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体材料,充当活性成分的媒剂、载体或介质。因此,组合物可以呈以下形式:片剂、丸剂、粉剂、糖锭、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌封装粉剂。在一些实施方案中,组合物被配制成用于口服给予。在一些实施方案中,组合物被配制成片剂或胶囊。

[0741] 包括式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物的组合物可以配制成单位剂型,每一剂量含有约5到约1,000mg(1g),更通常约100mg到约500mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适用作人类受试者和其它患者的单一剂量的物理离散单位,每一单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性物质(即,本文提供的式I的化合物)以及合适的药物赋形剂。

[0742] 在一些实施方案中,本文提供的组合物含有约5mg到约50mg的活性成分。本领域的普通技术人员应了解,这体现了含有约5mg到约10mg、约10mg到约15mg、约15mg到约20mg、约20mg到约25mg、约25mg到约30mg、约30mg到约35mg、约35mg到约40mg、约40mg到约45mg或约

45mg到约50mg的活性成分的化合物或组合物。

[0743] 在一些实施方案中,本文提供的组合物含有约50mg到约500mg的活性成分。本领域的普通技术人员应了解,这体现了含有约50mg到约100mg、约100mg到约150mg、约150mg到约200mg、约200mg到约250mg、约250mg到约300mg、约350mg到约400mg或约450mg到约500mg的活性成分的化合物或组合物。

[0744] 在一些实施方案中,本文提供的组合物含有约500mg到约1,000mg的活性成分。本领域的普通技术人员应了解,这体现了含有约500mg到约550mg、约550mg到约600mg、约600mg到约650mg、约650mg到约700mg、约700mg到约750mg、约750mg到约800mg、约800mg到约850mg、约850mg到约900mg、约900mg到约950mg或约950mg到约1,000mg的活性成分的化合物或组合物。

[0745] 活性化合物可在宽剂量范围内有效,且通常以药学有效量给予。然而,应理解,实际给予的化合物的量通常将由医生根据相关情况确定,所述情况包括待治疗的病况、所选择的给予途径、所给予的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[0746] 本文提供药物试剂盒,其例如可用于治疗RET相关疾病或病症,如癌症或肠易激综合征(IBS),其包括一个或多个容器,所述容器含有包括治疗有效量的本文提供的化合物的药物组合物。若需要,这类试剂盒可进一步包括各种常规药物试剂盒组分中的一种或多种,例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外容器等,这对于本领域的技术人员来说是显而易见的。试剂盒中还可以包括作为插入物或标签的说明书,其指示待给予的组分的量、给予指南和/或将组分混合的指南。

[0747] 本领域的技术人员应认识到,使用合适的、已知的和普遍接受的细胞和/或动物模型的体内和体外试验均可预测测试化合物治疗或预防给定病症的能力。

[0748] 本领域的技术人员将进一步认识到,可以根据临床和医学领域中熟知的方法来完成人体临床试验,所述人体临床试验包括在健康患者和/或罹患给定病症的患者中的首次人体、剂量范围和功效试验。

实施例

[0749] 实施例A. ROS1激酶的抑制

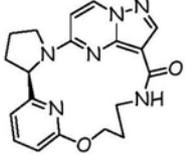
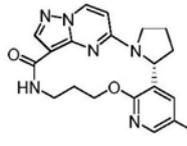
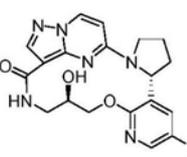
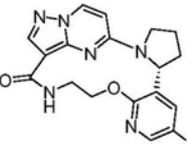
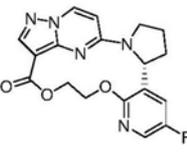
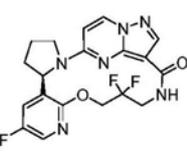
[0750] 化合物抑制野生型和示例性突变体ROS1激酶的效力使用CisBio的HTRF Kinase-TK测定技术测定。测定含有5nM野生型ROS1(SignalChem-目录号R14-11G)、5nM G2032R ROS1(SignalChem-目录号R14-12BG)、5nM L2026M ROS1(Array Biopharma,p1965)或者5nM D2033N ROS1(Array Biopharma,p1994)。各激酶与250nM TK-底物生物素(CisBio,目录号62TKOPEC)和1mM ATP以及试验化合物在由25mM MOPS[pH7.4]、5mM MgCl₂、0.005% Triton X-100和2%DMSO组成的缓冲液中以8μL的体积一起孵育。化合物以4倍连续稀释在DMSO中制备,并加入测定以得到合适的最终浓度。在22°C孵育120分钟后,通过加入8μL的含有在HTRF检测缓冲液中的31.3nM Sa-XL665和1X TK-Ab-Cryptate的淬灭溶液(CisBio,目录号62TKOPEC)淬灭反应。在22°C孵育1小时后,使用PerkinElmer EnVision多模式读板器通过HTRF双波长检测来测定反应程度,和使用比率型发射因子计算对照的百分比(POC)。100POC使用无试验化合物测定,和0POC在没有酶存在下测定。将POC值拟合至4参数逻辑斯谛曲线,

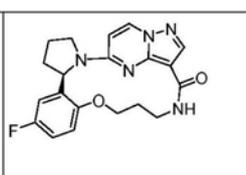
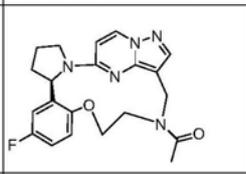
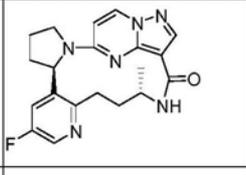
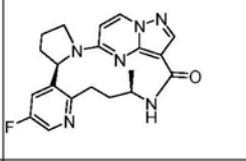
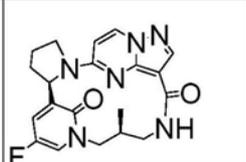
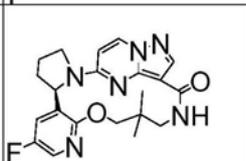
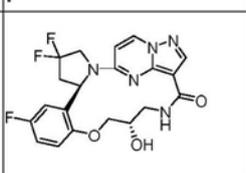
和IC₅₀值根据曲线交叉50POC的点计算。

[0751] 表9提供在该测定中测试的化合物的平均IC₅₀值。

[0752] 表9

[0753]

化合物号	结构	ROS1 wT IC ₅₀ (nM)	ROS1 G2032R IC ₅₀ (nM)	ROS1 L2026M IC ₅₀ (nM)	ROS1 D2033N IC ₅₀ (nM)
2		80.3	1062.2	67.0	11.9
3		1.2	9.4	1.2	0.3
7		3.1	29.2	2.9	0.6
9		9.2	98.6	10.2	1.7
14		28.9	107.3	30.3	7.6
19		2.4	14.4	2.4	1.2

20		2.5	21.6	2.2	2.8
22		330.6	3980.2	712.9	396.9
33-A		19.2	157.1	19.6	14.3
[0754] 33-B		2.7	20.4	3.6	0.5
35		779.1	4931.9	589.3	260.1
36		0.7	6.5	0.5	0.2
45		6.1	113.6	4.6	16.8

[0755] 其它实施方案

[0756] 应理解,尽管本公开内容已结合其详细描述进行了描述,但前文的描述意图说明而非限制本公开内容的范围,其由随附权利要求的范围来定义。其它方面、优点和修改在随附权利要求的范围内。

<110> 阿雷生物药品公司

<120> 作为 ROS1 激酶抑制剂的大环化合物

<130> 46040-0005W01

<150> 62/472, 185

<151> 2017-03-16

<160> 1

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 2347

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

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

[0001]

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Ile Ile Gln Trp Lys Tyr Ala Gln Leu Leu Gly Ser Trp Thr Tyr
 130 135 140

Thr Lys Thr Val Ser Arg Pro Ser Tyr Val Val Lys Pro Leu His Pro
 145 150 155 160

Phe Thr Glu Tyr Ile Phe Arg Val Val Trp Ile Phe Thr Ala Gln Leu
 165 170 175

Gln Leu Tyr Ser Pro Pro Ser Pro Ser Tyr Arg Thr His Pro His Gly
 180 185 190

Val Pro Glu Thr Ala Pro Leu Ile Arg Asn Ile Glu Ser Ser Ser Pro
 195 200 205

[0002] Asp Thr Val Glu Val Ser Trp Asp Pro Pro Gln Phe Pro Gly Gly Pro
 210 215 220

Ile Leu Gly Tyr Asn Leu Arg Leu Ile Ser Lys Asn Gln Lys Leu Asp
 225 230 235 240

Ala Gly Thr Gln Arg Thr Ser Phe Gln Phe Tyr Ser Thr Leu Pro Asn
 245 250 255

Thr Ile Tyr Arg Phe Ser Ile Ala Ala Val Asn Glu Val Gly Glu Gly
 260 265 270

Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ile Thr Thr Ser Ser Ser Ala Val Gln Gln
 275 280 285

Glu Glu Gln Trp Leu Phe Leu Ser Arg Lys Thr Ser Leu Arg Lys Arg
 290 295 300

Ser Leu Lys His Leu Val Asp Glu Ala His Cys Leu Arg Leu Asp Ala
 305 310 315 320

Ile Tyr His Asn Ile Thr Gly Ile Ser Val Asp Val His Gln Gln Ile
 325 330 335

Val Tyr Phe Ser Glu Gly Thr Leu Ile Trp Ala Lys Lys Ala Ala Asn
 340 345 350

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

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

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

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

[0003] Asp Ser Tyr Asn Gly Tyr Val Phe Tyr Leu Leu Arg Asp Gly Ile Tyr
 420 425 430

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0004] Ile Phe Leu Asn Ile Ser Gly Thr Met Leu Asn Val Pro Glu Leu Gln
 625 630 635 640

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0005] Val Ile Ala Leu Thr Leu Asp Leu Ser Asp Gly Leu Leu Tyr Trp Leu
 835 840 845

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Pro Tyr Ala Leu Phe Asn Leu Ser Val Thr Pro Tyr Thr Tyr
 1010 1015 1020

Trp Gly Lys Gly Pro Lys Thr Ser Leu Ser Leu Arg Ala Pro Glu
 1025 1030 1035

[0006] Thr Val Pro Ser Ala Pro Glu Asn Pro Arg Ile Phe Ile Leu Pro
 1040 1045 1050

Ser Gly Lys Cys Cys Asn Lys Asn Glu Val Val Val Glu Phe Arg
 1055 1060 1065

Trp Asn Lys Pro Lys His Glu Asn Gly Val Leu Thr Lys Phe Glu
 1070 1075 1080

Ile Phe Tyr Asn Ile Ser Asn Gln Ser Ile Thr Asn Lys Thr Cys
 1085 1090 1095

Glu Asp Trp Ile Ala Val Asn Val Thr Pro Ser Val Met Ser Phe
 1100 1105 1110

Gln Leu Glu Gly Met Ser Pro Arg Cys Phe Ile Ala Phe Gln Val
 1115 1120 1125

Arg Ala Phe Thr Ser Lys Gly Pro Gly Pro Tyr Ala Asp Val Val
 1130 1135 1140

	Lys	Ser	Thr	Thr	Ser	Glu	Ile	Asn	Pro	Phe	Pro	His	Leu	Ile	Thr
	1145						1150					1155			
	Leu	Leu	Gly	Asn	Lys	Ile	Val	Phe	Leu	Asp	Met	Asp	Gln	Asn	Gln
	1160						1165					1170			
	Val	Val	Trp	Thr	Phe	Ser	Ala	Glu	Arg	Val	Ile	Ser	Ala	Val	Cys
	1175						1180					1185			
	Tyr	Thr	Ala	Asp	Asn	Glu	Met	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Gly	Asp	Ser
	1190						1195					1200			
	Leu	Phe	Leu	Leu	His	Leu	His	Asn	Arg	Ser	Ser	Ser	Glu	Leu	Phe
	1205						1210					1215			
	Gln	Asp	Ser	Leu	Val	Phe	Asp	Ile	Thr	Val	Ile	Thr	Ile	Asp	Trp
	1220						1225					1230			
[0007]	Ile	Ser	Arg	His	Leu	Tyr	Phe	Ala	Leu	Lys	Glu	Ser	Gln	Asn	Gly
	1235						1240					1245			
	Met	Gln	Val	Phe	Asp	Val	Asp	Leu	Glu	His	Lys	Val	Lys	Tyr	Pro
	1250						1255					1260			
	Arg	Glu	Val	Lys	Ile	His	Asn	Arg	Asn	Ser	Thr	Ile	Ile	Ser	Phe
	1265						1270					1275			
	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Leu	Ser	Arg	Leu	Tyr	Trp	Thr	Glu	Val	Ser
	1280						1285					1290			
	Asn	Phe	Gly	Tyr	Gln	Met	Phe	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Ile	Ser	His	Thr
	1295						1300					1305			
	Leu	His	Arg	Ile	Leu	Gln	Pro	Thr	Ala	Thr	Asn	Gln	Gln	Asn	Lys
	1310						1315					1320			
	Arg	Asn	Gln	Cys	Ser	Cys	Asn	Val	Thr	Glu	Phe	Glu	Leu	Ser	Gly
	1325						1330					1335			

	Ala Met	Ala Ile Asp Thr Ser	Asn Leu Glu Lys Pro	Leu Ile Tyr
	1340		1345	1350
	Phe Ala	Lys Ala Gln Glu Ile	Trp Ala Met Asp	Leu Glu Gly Cys
	1355		1360	1365
	Gln Cys	Trp Arg Val Ile Thr	Val Pro Ala Met	Leu Ala Gly Lys
	1370		1375	1380
	Thr Leu	Val Ser Leu Thr Val	Asp Gly Asp Leu	Ile Tyr Trp Ile
	1385		1390	1395
	Ile Thr	Ala Lys Asp Ser Thr	Gln Ile Tyr Gln Ala	Lys Lys Gly
	1400		1405	1410
	Asn Gly	Ala Ile Val Ser Gln	Val Lys Ala Leu Arg	Ser Arg His
	1415		1420	1425
[0008]	Ile Leu	Ala Tyr Ser Ser Val	Met Gln Pro Phe Pro	Asp Lys Ala
	1430		1435	1440
	Phe Leu	Ser Leu Ala Ser Asp	Thr Val Glu Pro Thr	Ile Leu Asn
	1445		1450	1455
	Ala Thr	Asn Thr Ser Leu Thr	Ile Arg Leu Pro Leu	Ala Lys Thr
	1460		1465	1470
	Asn Leu	Thr Trp Tyr Gly Ile	Thr Ser Pro Thr Pro	Thr Tyr Leu
	1475		1480	1485
	Val Tyr	Tyr Ala Glu Val Asn	Asp Arg Lys Asn Ser	Ser Asp Leu
	1490		1495	1500
	Lys Tyr	Arg Ile Leu Glu Phe	Gln Asp Ser Ile Ala	Leu Ile Glu
	1505		1510	1515
	Asp Leu	Gln Pro Phe Ser Thr	Tyr Met Ile Gln Ile	Ala Val Lys
	1520		1525	1530

	Asn Tyr Tyr Ser Asp Pro Leu Glu His Leu Pro Pro Gly Lys Glu	
	1535	1540 1545
	Ile Trp Gly Lys Thr Lys Asn Gly Val Pro Glu Ala Val Gln Leu	
	1550	1555 1560
	Ile Asn Thr Thr Val Arg Ser Asp Thr Ser Leu Ile Ile Ser Trp	
	1565	1570 1575
	Arg Glu Ser His Lys Pro Asn Gly Pro Lys Glu Ser Val Arg Tyr	
	1580	1585 1590
	Gln Leu Ala Ile Ser His Leu Ala Leu Ile Pro Glu Thr Pro Leu	
	1595	1600 1605
	Arg Gln Ser Glu Phe Pro Asn Gly Arg Leu Thr Leu Leu Val Thr	
	1610	1615 1620
[0009]	Arg Leu Ser Gly Gly Asn Ile Tyr Val Leu Lys Val Leu Ala Cys	
	1625	1630 1635
	His Ser Glu Glu Met Trp Cys Thr Glu Ser His Pro Val Thr Val	
	1640	1645 1650
	Glu Met Phe Asn Thr Pro Glu Lys Pro Tyr Ser Leu Val Pro Glu	
	1655	1660 1665
	Asn Thr Ser Leu Gln Phe Asn Trp Lys Ala Pro Leu Asn Val Asn	
	1670	1675 1680
	Leu Ile Arg Phe Trp Val Glu Leu Gln Lys Trp Lys Tyr Asn Glu	
	1685	1690 1695
	Phe Tyr His Val Lys Thr Ser Cys Ser Gln Gly Pro Ala Tyr Val	
	1700	1705 1710
	Cys Asn Ile Thr Asn Leu Gln Pro Tyr Thr Ser Tyr Asn Val Arg	
	1715	1720 1725

	Val	Val	Val	Val	Tyr	Lys	Thr	Gly	Glu	Asn	Ser	Thr	Ser	Leu	Pro
	1730						1735					1740			
	Glu	Ser	Phe	Lys	Thr	Lys	Ala	Gly	Val	Pro	Asn	Lys	Pro	Gly	Ile
	1745						1750					1755			
	Pro	Lys	Leu	Leu	Glu	Gly	Ser	Lys	Asn	Ser	Ile	Gln	Trp	Glu	Lys
	1760						1765					1770			
	Ala	Glu	Asp	Asn	Gly	Cys	Arg	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Ile	Leu	Glu	Ile
	1775						1780					1785			
	Arg	Lys	Ser	Thr	Ser	Asn	Asn	Leu	Gln	Asn	Gln	Asn	Leu	Arg	Trp
	1790						1795					1800			
	Lys	Met	Thr	Phe	Asn	Gly	Ser	Cys	Ser	Ser	Val	Cys	Thr	Trp	Lys
	1805						1810					1815			
[0010]	Ser	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Ile	Phe	Gln	Phe	Arg	Val	Val	Ala	Ala
	1820						1825					1830			
	Asn	Asn	Leu	Gly	Phe	Gly	Glu	Tyr	Ser	Gly	Ile	Ser	Glu	Asn	Ile
	1835						1840					1845			
	Ile	Leu	Val	Gly	Asp	Asp	Phe	Trp	Ile	Pro	Glu	Thr	Ser	Phe	Ile
	1850						1855					1860			
	Leu	Thr	Ile	Ile	Val	Gly	Ile	Phe	Leu	Val	Val	Thr	Ile	Pro	Leu
	1865						1870					1875			
	Thr	Phe	Val	Trp	His	Arg	Arg	Leu	Lys	Asn	Gln	Lys	Ser	Ala	Lys
	1880						1885					1890			
	Glu	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ile	Asn	Glu	Asp	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu
	1895						1900					1905			
	Leu	Arg	Gly	Leu	Ala	Ala	Gly	Val	Gly	Leu	Ala	Asn	Ala	Cys	Tyr
	1910						1915					1920			

	Ala	Ile	His	Thr	Leu	Pro	Thr	Gln	Glu	Glu	Ile	Glu	Asn	Leu	Pro
	1925						1930					1935			
	Ala	Phe	Pro	Arg	Glu	Lys	Leu	Thr	Leu	Arg	Leu	Leu	Leu	Gly	Ser
	1940						1945					1950			
	Gly	Ala	Phe	Gly	Glu	Val	Tyr	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Asp	Ile	Leu
	1955						1960					1965			
	Gly	Val	Gly	Ser	Gly	Glu	Ile	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Leu	Lys
	1970						1975					1980			
	Lys	Gly	Ser	Thr	Asp	Gln	Glu	Lys	Ile	Glu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala
	1985						1990					1995			
	His	Leu	Met	Ser	Lys	Phe	Asn	His	Pro	Asn	Ile	Leu	Lys	Gln	Leu
	2000						2005					2010			
[0011]	Gly	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Glu	Pro	Gln	Tyr	Ile	Ile	Leu	Glu	Leu
	2015						2020					2025			
	Met	Glu	Gly	Gly	Asp	Leu	Leu	Thr	Tyr	Leu	Arg	Lys	Ala	Arg	Met
	2030						2035					2040			
	Ala	Thr	Phe	Tyr	Gly	Pro	Leu	Leu	Thr	Leu	Val	Asp	Leu	Val	Asp
	2045						2050					2055			
	Leu	Cys	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Gly	Cys	Val	Tyr	Leu	Glu	Arg	Met
	2060						2065					2070			
	His	Phe	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Leu	Val	Ser
	2075						2080					2085			
	Val	Lys	Asp	Tyr	Thr	Ser	Pro	Arg	Ile	Val	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe
	2090						2095					2100			
	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Tyr	Lys	Asn	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Arg
	2105						2110					2115			

	Gly	Glu	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Arg	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Leu
	2120						2125					2130			
	Met	Asp	Gly	Ile	Phe	Thr	Thr	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly
	2135						2140					2145			
	Ile	Leu	Ile	Trp	Glu	Ile	Leu	Thr	Leu	Gly	His	Gln	Pro	Tyr	Pro
	2150						2155					2160			
	Ala	His	Ser	Asn	Leu	Asp	Val	Leu	Asn	Tyr	Val	Gln	Thr	Gly	Gly
	2165						2170					2175			
	Arg	Leu	Glu	Pro	Pro	Arg	Asn	Cys	Pro	Asp	Asp	Leu	Trp	Asn	Leu
	2180						2185					2190			
	Met	Thr	Gln	Cys	Trp	Ala	Gln	Glu	Pro	Asp	Gln	Arg	Pro	Thr	Phe
	2195						2200					2205			
[0012]	His	Arg	Ile	Gln	Asp	Gln	Leu	Gln	Leu	Phe	Arg	Asn	Phe	Phe	Leu
	2210						2215					2220			
	Asn	Ser	Ile	Tyr	Lys	Ser	Arg	Asp	Glu	Ala	Asn	Asn	Ser	Gly	Val
	2225						2230					2235			
	Ile	Asn	Glu	Ser	Phe	Glu	Gly	Glu	Asp	Gly	Asp	Val	Ile	Cys	Leu
	2240						2245					2250			
	Asn	Ser	Asp	Asp	Ile	Met	Pro	Val	Ala	Leu	Met	Glu	Thr	Lys	Asn
	2255						2260					2265			
	Arg	Glu	Gly	Leu	Asn	Tyr	Met	Val	Leu	Ala	Thr	Glu	Cys	Gly	Gln
	2270						2275					2280			
	Gly	Glu	Glu	Lys	Ser	Glu	Gly	Pro	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Ser	Glu
	2285						2290					2295			
	Ser	Cys	Gly	Leu	Arg	Lys	Glu	Glu	Lys	Glu	Pro	His	Ala	Asp	Lys
	2300						2305					2310			

	Asp	Phe	Cys	Gln	Glu	Lys	Gln	Val	Ala	Tyr	Cys	Pro	Ser	Gly	Lys
	2315						2320					2325			
[0013]	Pro	Glu	Gly	Leu	Asn	Tyr	Ala	Cys	Leu	Thr	His	Ser	Gly	Tyr	Gly
	2330						2335					2340			
	Asp	Gly	Ser	Asp											
	2345														