



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I791053 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：107135667

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

G01N33/574 (2006.01)

(30)優先權：2017/10/10 美國 62/570,573

2018/03/16 美國 62/643,950

2018/04/12 美國 62/656,668

2018/05/09 美國 62/669,288

2018/05/25 美國 62/676,417

2018/07/31 美國 62/712,707

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

(72)發明人：麥特卡菲 安德魯 T METCALF, ANDREW T. (US)；佛萊 大衛 FRY, DAVID (US)；麥克法汀 伊麗莎貝斯 A MCFADDIN, ELIZABETH A. (US)；科拉柯斯基 蓋比爾 R KOLAKOWSKI, GABRIELLE R. (US)；哈斯 茱莉亞 HAAS, JULIA (US)；唐 湯尼 P TANG, TONY P. (US)；江 育童 JIANG, YUTONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201825488A

US 2017/0096425A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：66 共 495 頁

(54)名稱

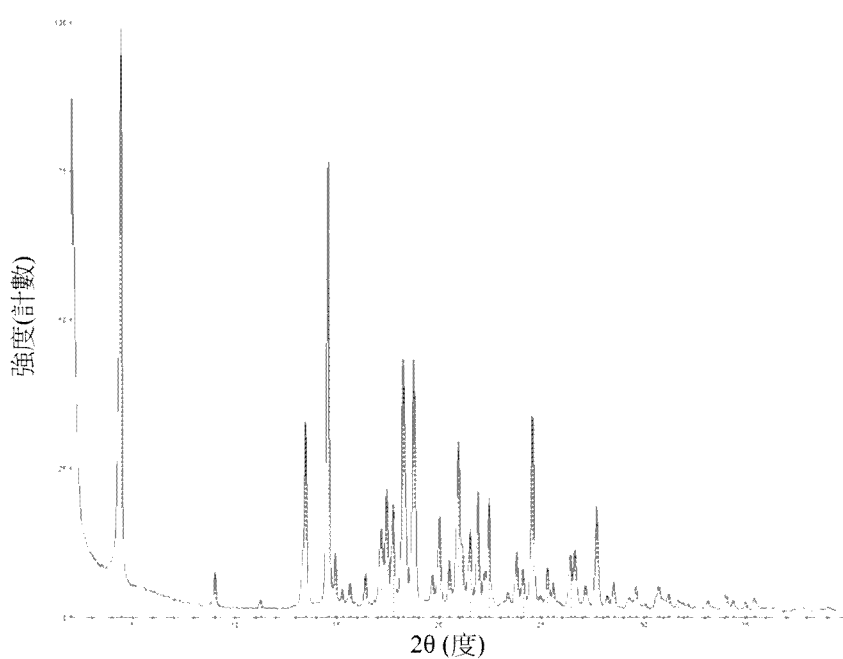
6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒之結晶形式及其醫藥組合物

(57)摘要

本文提供在轉染(RET)激酶抑制期間展現重排的式 I-IV 化合物及其醫藥學上可接受之鹽。特定言之，本文提供 4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(式 I)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(式 II)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(式 III)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(式 IV)及其醫藥學上可接受之鹽的新穎結晶形式；包含該等化合物的醫藥組合物；製備該等化合物的方法；及該等化合物用於療法中的用途。更特定言之，本申請案係關於式 I-IV 及其醫藥學上可接受之鹽的新穎結晶形式，其適用於治療及預防能夠用 RET 激酶抑制劑治療的疾病，包括 RET 相關疾病及病症。

Provided herein are compound of Formula I-IV and pharmaceutically acceptable salts thereof which exhibit rearranged during transfection (RET) kinase inhibition. In particular, provided herein are novel crystalline forms of 4-(6-(4-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula I), 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula II), 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-(6-methoxynicotinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula III), 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula IV), and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising the compounds, processes for making the compounds, and the use of the compounds in therapy. More particularly, the application relates to novel crystalline forms of Formula I-IV and pharmaceutically acceptable salts thereof useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

指定代表圖：

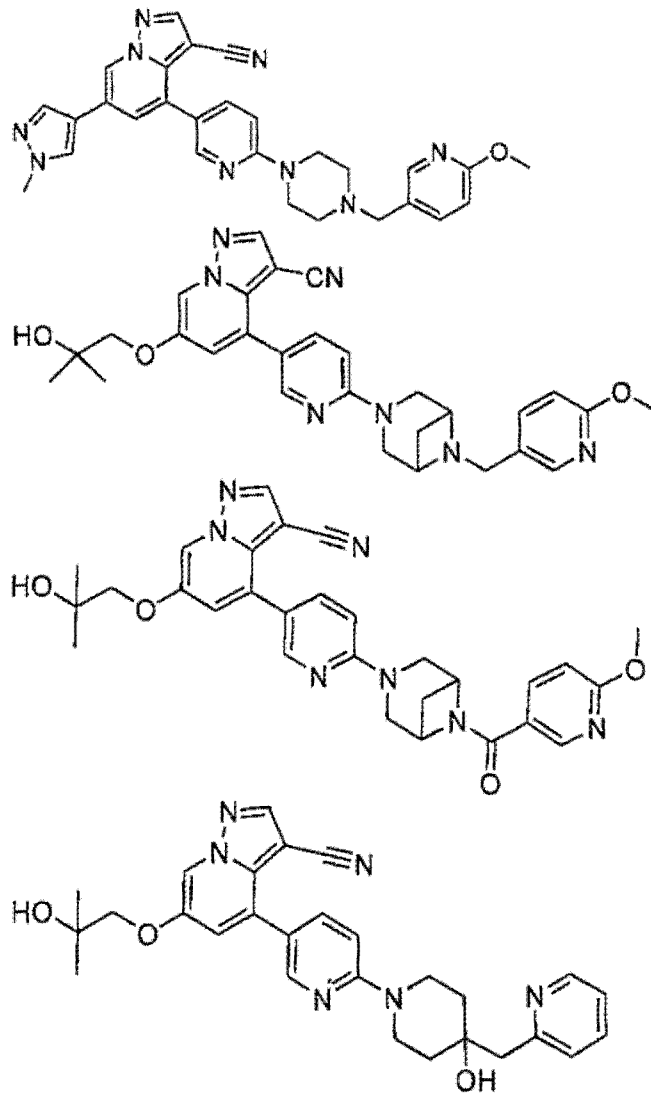


【圖2A】

特徵化學式：

I791053

TW I791053 B





公告本

I791053

【發明摘要】

【中文發明名稱】

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈之結晶形式及其醫藥組合物

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF 6-(2-HYDROXY-2-METHYLPROPOXY)-4-(6-(6-((6-METHOXYPYRIDIN-3-YL)METHYL)-3,6-DIAZABICYCLO[3.1.1]HEPTAN-3-YL)PYRIDIN-3-YL)PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE-3-CARBONITRILE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

【中文】

本文提供在轉染(RET)激酶抑制期間展現重排的式I-IV化合物及其醫藥學上可接受之鹽。特定言之，本文提供4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式I)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式II)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式III)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式IV)及其醫藥學上可接受之鹽的新穎結晶形式；包含該等化合物的醫藥組合物；製備該等化合物的方法；及該等化合物用於療法中的用途。更特定言之，本申請案係關於式I-IV及其醫藥學上可接受之鹽的新穎結晶形式，其適用於治療及預防能夠用RET激酶抑制劑治療的疾病，包括RET相關疾病及病症。

【英文】

Provided herein are compound of Formula I-IV and pharmaceutically acceptable salts thereof which exhibit rearranged during transfection (RET) kinase inhibition. In particular, provided

第1頁(發明摘要)

herein are novel crystalline forms of 4-(6-(4-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula I), 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula II), 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-(6-methoxynicotinoyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula III), 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (Formula IV), and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising the compounds, processes for making the compounds, and the use of the compounds in therapy. More particularly, the application relates to novel crystalline forms of Formula I-IV and pharmaceutically acceptable salts thereof useful in the treatment and prevention of diseases which can be treated with a RET kinase inhibitor, including RET-associated diseases and disorders.

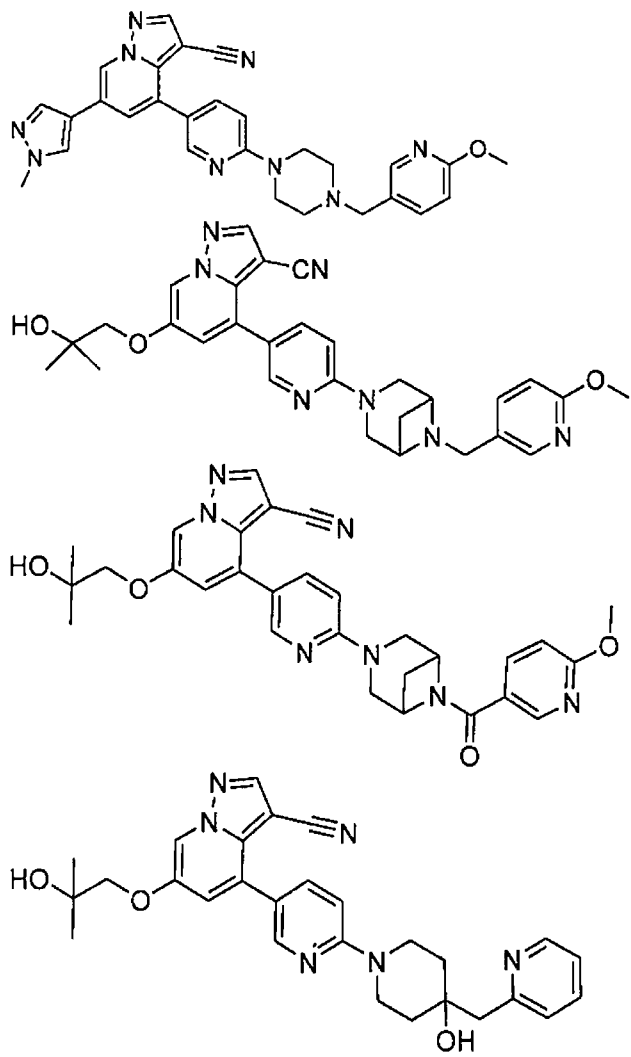
【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈之結晶形式及其醫藥組合物

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE FORMS OF 6-(2-HYDROXY-2-METHYLPROPOXY)-4-(6-(6-((6-METHOXYPYRIDIN-3-YL)METHYL)-3,6-DIAZABICYCLO[3.1.1]HEPTAN-3-YL)PYRIDIN-3-YL)PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE-3-CARBONITRILE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 RET為屬於酪胺酸激酶超家族的單次跨膜受體，其為若干組織及細胞類型正常發育、成熟及維持所必需的(Mulligan, L. M., *Nature Reviews Cancer* (2014) 14:173-186)。RET激酶之細胞外部分含有涉及配位體結合之四個鈣依賴性鈣黏素樣重複及RET胞外域正確摺疊所需之近膜富半胱胺酸區域，而該受體之細胞質部分包括兩個酪胺酸激酶子域。

【0002】 RET信號傳導藉由神經膠質細胞株源神經營養因子(GDNF)家族配位體(GFL)中之一組可溶蛋白質的結合來介導，該等蛋白質亦包括神經秩蛋白(neurturin, NTRN)、青蒿琥酯(artemin, ARTN)及珀瑟芬(persephin, PSPN)(Arighi等人, *Cytokine Growth Factor Rev.* (2005) 16:441-67)。不同於其他受體酪胺酸激酶，RET不直接結合至GFL且需要另一種共受體：亦即，四種GDNF家族受體- α (GFR α)家族成員之一，其藉由糖基化磷脂醯肌醇鍵聯繫栓至細胞表面。GFL與GFR α 家族成員形成二元複合物，該等複合物又結合至RET且將其募集至被稱為脂質筏的富膽固醇膜子域，其中發生RET信號傳導。

【0003】 配位體-共-受體複合物結合後，細胞內酪胺酸殘基上之RET二聚化及自體磷酸化募集接附子及信號傳導蛋白質刺激多個下游路

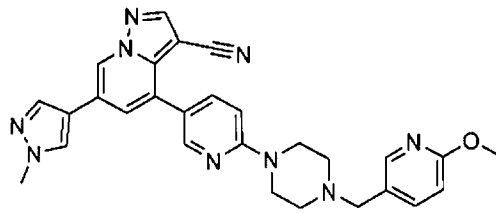
徑。接附蛋白結合至此等對接位點引起Ras-MAPK及PI3K-Akt/mTOR信號傳導路徑活化，或引起泛素連接酶之CBL家族募集，該等連接酶在RET介導功能之RET下調中起作用。

【0004】 異常RET表現及/或活性已展現於不同癌症及胃腸病症中，諸如大腸急躁症(IBS)。

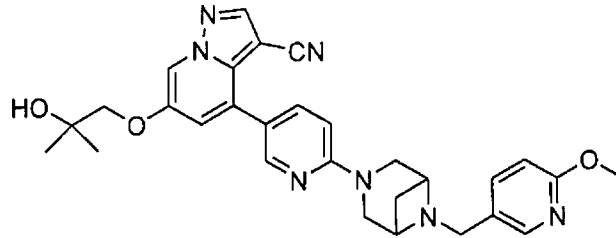
【發明內容】

【0005】 式I-IV化合物：4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式I)；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式II)；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼鹼基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式III)；及6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式IV)，為RET激酶抑制劑，且適用於治療疾病，諸如增殖性疾病，包括癌症。

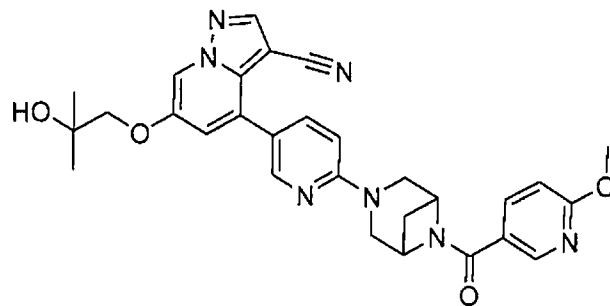
【0006】 相應地，本文提供式I-IV化合物：



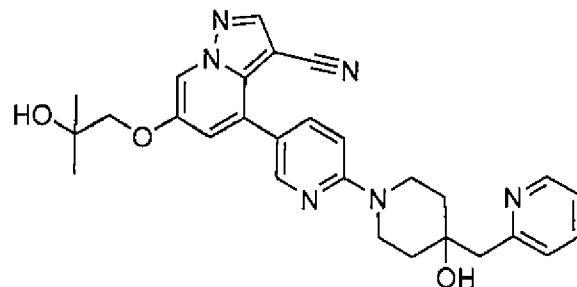
I



II



III



IV

及其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0007】 本文亦提供式I化合物之結晶形式，其中該結晶形式為形式A，且特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.4 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 及 18.3 ± 0.2 的峰。

【0008】 本文亦提供式II化合物之結晶形式，其中該結晶形式為形式1且特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 的峰。

【0009】 本文亦提供式III化合物之結晶形式，其中該結晶形式為形式A且特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 17.3 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 及 23.9 ± 0.2 的峰。

【0010】 本文亦提供式IV化合物之結晶形式，其中該結晶形式為形式A且特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 8.3 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 及 21.9 ± 0.2 的峰。

【0011】 本文亦提供固體口服醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及式I-IV化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0012】 本文亦提供一種液體醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及式I-IV化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0013】 本文亦提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含投與包含治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的醫藥組合物，或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0014】 本文亦提供一種抑制活體外或活體內細胞增殖的方法，該方法包含使細胞與以下接觸：有效量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，或如本文所定義的其醫藥組合物。

【0015】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之RET相關疾病或病症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或如本文所定義的其醫藥組合物。

【0016】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之癌症及/或抑制

與特定癌症相關之轉移的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，或如本文所定義的其醫藥組合物。

【0017】 本文亦提供一種治療有需要之個體之癌症及/或抑制與特定癌症相關之轉移的方法，該方法包含(a)確定該癌症是否與RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常相關；及(b)若該癌症經確定與RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量相關，則向該個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0018】 本文亦提供一種治療個體之RET相關癌症的方法，該方法包含向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0019】 本文亦提供一種治療個體之RET相關癌症的方法，該方法包含：確定該個體之癌症是否為RET相關癌症；及向經確定患有RET相關癌症的個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0020】 本文亦提供一種治療個體的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，

或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，該個體的臨床記錄指明該個體具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。

【0021】 本文亦提供一種為個體選擇療法的方法，該方法包含向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0022】 本文亦提供一種為患有癌症之個體選擇療法的方法，方法包含：確定該個體之癌症是否為RET相關癌症；及為經確定患有RET相關癌症的個體選擇療法，包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0023】 本文亦提供一種選擇個體進行療法的方法，療法包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，方法包含：鑑別患有RET相關癌症的個體；及選擇個體進行療法，療法包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0024】 本文亦提供一種選擇患有癌症之個體進行療法的方法，療法包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，該方法包含：確定該個體之癌症為RET相關癌症；及選擇經確定患有RET相關癌症之個體進行療法，包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0025】 本文亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式用於製造供治療個體之RET相關癌症之藥劑的用途。

【0026】 本文亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，其用於治療經鑑別或診斷患有RET相關癌症的個體。

【0027】 本文亦提供一種抑制哺乳動物細胞之RET激酶活性的方法，該方法包含使哺乳動物細胞與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式接觸。

【0028】 本文亦提供一種治療個體之大腸急躁症的方法，該方法包含向經鑑別或診斷患有大腸急躁症之個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或向個體投與包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0029】 本文亦提供一種減少有需要之個體之與大腸急躁症相關之疼痛的方法，該方法包含向經鑑別或診斷患有大腸急躁症的個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或向該個體投與包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0030】 亦提供一種為癌症患者提供支持照護(包括預防或最小化與治療(包括化學治療性治療)相關之胃腸病症，諸如腹瀉)的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，或如本文所定義的其醫藥組合物。

【0031】 本文亦提供一種抑制有需要之個體之癌症轉移(例如腦轉移)的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或包含式I-IV化合物的醫藥組合物，例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物，係與另一種化學治療劑組合使用。

【0032】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)之第一RET抑制劑治療的抗性；及(c)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的

癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)之第一RET抑制劑治療的抗性，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物的醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)之第一RET抑制劑治療的抗性，則向該個體投與額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑。

【0033】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之步驟(a)之第一RET抑制劑治療的抗性；(c)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之步驟(a)之第一RET抑制劑治療的抗性，則將第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)之第一RET抑制劑治療的抗性，則向個體投與額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑；其中該突變為胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E。

【0034】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之第一RET抑制劑治療的抗性；及(b)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細

胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之第一RET抑制劑治療的抗性，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物的醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(c)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之第一RET抑制劑治療的抗性，則向該個體投與額外劑量的第一RET抑制劑。

【0035】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之第一RET抑制劑治療的抗性；及(b)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之第一RET抑制劑治療的抗性，則將第二RET抑制劑作為單一療法投與個體或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(c)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之第一RET抑制劑治療的抗性，則投與額外劑量的先前投與該個體之第一RET抑制劑。

【0036】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含：(a)將一或多次劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物的醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)投與一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)

之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物之醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)治療的抗性；及(c)將第二RET抑制劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物的醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體，該等突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物之醫藥組合物治療(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)的抗性；或(d)將額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物之醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)投與含有不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或包含式I-IV化合物之醫藥組合物(例如使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物)治療的抗性。

【0037】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變，該等突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性；(b)將第二RET抑制劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可

接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體，該等突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性；或(c)投與額外劑量的先前投與個體之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，該突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對先前投與該個體之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。

【0038】 本文亦提供一種用於治療有需要之患者之癌症(例如RET相關癌症，諸如具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症)的醫藥組合，其包含(a)式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物；(b)另一種治療劑；及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及其他治療劑係作為同時、分開或依序使用的各別組合物或劑型調配以便治療癌症，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備之醫藥組合物與另一種治療劑的量一起有效治療該癌症。本文亦提供包含此類組合之醫藥組合物。本文亦提供此類組合用於製備供治療癌症用之藥劑的用途。本文亦提供包含此類組合作為同時、分開或依序使用之組合製劑的商業包裝或產品；及治療有需要之患者之癌症的方法。

【0039】 本文亦提供一種逆轉或防止針對抗癌藥物之後天抗性的方法，包含將治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或

多晶形式或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物投與患者，該患者處於對抗癌藥物產生或具有後天抗性的風險中。在一些實施例中，向患者投與一定劑量的抗癌藥物(例如時間與一定劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物投與患者基本相同)。

【0040】 本文亦提供一種延遲及/或防止個體產生針對抗癌藥物之癌症抗性的方法，包含在投與有效量的抗癌藥物之前、期間或之後向該個體投與有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。

【0041】 本文亦提供一種治療患有癌症之個體的方法，該個體產生抗癌藥物抗性的可能性增加，包含在投與(b)有效量的抗癌藥物之前、期間或之後向該個體投與(a)有效量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0042】 亦提供治療患有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症之個體的方法，該等突變使癌症對第一RET抑制劑的抗性增強(例如激酶域(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置700至1012)、守門基因胺基酸(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置804)、P環(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置730-737)、X-DFG殘基(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置891)、ATP裂隙溶劑前緣胺基酸(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置806-811)、活化環(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置891-916)、C螺旋及C螺旋之前的環(例如野生型RET蛋白質中的胺基

酸位置768-788)，及/或ATP結合位點(例如野生型RET蛋白質中的胺基酸位置730-733、738、756、758、804、805、807、811、881及892)中的一或多種胺基酸取代)(例如胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D，及/或表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變)，方法包括在投與另一種抗癌藥物(例如第二RET激酶抑制劑)之前、期間或之後，投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。參見例如J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, 及C. De Graaf, 「KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database,」 *Nucleic Acids Res.*, 第44卷, 第D1期, 第D365-D371頁, 2016；及O. P. J. Van Linden, A. J. Kooistra, R. Leurs, I. J. P. De Esch 及 C. De Graaf, 「KLIFS: A knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space,」 *J. Med. Chem.*, 第57卷, 第2期, 第249-277頁, 2014，兩者均以全文引用的方式併入本文中。在一些實施例中，野生型RET蛋白為本文所述之例示性野生型RET蛋白。

【0043】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解之含義相同的含義。本文描述用於本發明之方法及材料；亦可使用此項技術中已知之其他適合方法及材料。該等材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制性。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利、序列、資料庫項目及其他參考文獻均以全文引用之方式併入。在有衝突的情況下，將以本說明書(包括定義)為

準。

【0044】 本發明之其他特徵及優點將自以下實施方式及圖式及申請專利範圍顯而易知。

【圖式簡單說明】

【0045】 圖1A-1E為式I化合物(游離鹼)在不同溶劑系統中之溶解度的圖。圖1A為DCM/EtOH中之溶解度的圖。圖1B為DMSO/EtOH中之溶解度的圖。圖1C為DMSO/H₂O中之溶解度的圖。圖1D為THF/EtOH中之溶解度的圖。圖1E為THF/H₂O中之溶解度的圖。

【0046】 圖2A-2G為式I化合物之游離鹼的掃描。圖2A為式I化合物(游離鹼)之形式A的X射線粉末繞射掃描。圖2B為不同批次之游離鹼在DVS分析之前及之後之X射線粉末繞射掃描的重疊圖。圖2C為該游離鹼之差示量熱掃描。圖2D為該游離鹼之等溫(25°C)動態氣相吸附掃描。圖2E為該游離鹼之熱解重量分析掃描。圖2F為該游離鹼之FTIR頻譜。圖2G為游離鹼在DMSO-*d*⁶中的¹H NMR頻譜。

【0047】 圖3為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之順丁烯二酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描。

【0048】 圖4為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之乙酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描。

【0049】 圖5為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之D-蘋果酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描。

【0050】 圖6為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之苯甲酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描。

【0051】 圖7為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之L-酒石酸鹽之差

示掃描熱量測定法掃描。

【0052】 圖8為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之檸檬酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0053】 圖9為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之丙酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0054】 圖10為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之D-酒石酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0055】 圖11為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之L-蘋果酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0056】 圖12為初始鹽篩選時所鑑別之式I化合物之硫酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0057】 圖13為依約0.2 g規模所製備之式I化合物鹽酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0058】 圖14為依約0.2 g規模所製備之式I化合物氫溴酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。

【0059】 圖15為在最佳化製程期間所製備之式I化合物鹽酸鹽的差示掃描熱量測定法掃描。圖15A為該鹽酸鹽(使用DMA作為溶劑來製備)的差示掃描熱量測定法掃描。圖15B為該鹽酸鹽(使用DCM/EtOH混合物作為溶劑來製備)的差示掃描熱量測定法掃描。

【0060】 圖16A-16F為依2公克規模所製備之式I化合物鹽酸鹽的掃描。圖16A為該鹽酸鹽(使用DMA作為溶劑來製備)的差示掃描熱量測定法掃描。圖16B為該鹽酸鹽(使用DMA作為溶劑來製備)的等溫(25°C)動態氣相吸附掃描。圖16C為該鹽酸鹽的熱解重量分析掃描(使用DMA作為溶劑

來製備)。圖16D為該鹽酸鹽(使用DCM/EtOH混合物作為溶劑來製備)之差示掃描熱量測定法掃描與熱解重量分析掃描的重疊圖。圖16E為在DVS之前及之後使用DMA或DCM/EtOH混合物作為溶劑、依不同規模製備之鹽酸鹽之X射線粉末繞射掃描的重疊圖。圖16F為鹽酸鹽於DMSO- d^6 中的 ^1H NMR頻譜。

【0061】 圖17A-17C為依2公克規模所製備之式I化合物氫溴酸鹽的掃描。圖17A為該氫溴酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描與熱解重量分析掃描的重疊圖。圖17B為該氫溴酸鹽之X射線粉末繞射掃描。圖17C為該氫溴酸鹽之FTIR頻譜。圖17D為氫溴酸鹽於DMSO- d^6 中的 ^1H NMR頻譜。

【0062】 圖18A-18H為式I化合物之L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽的掃描。圖18A為L-蘋果酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描與熱解重量分析掃描的重疊圖。圖18B為D-蘋果酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描與熱解重量分析掃描的重疊圖。圖18C為L-蘋果酸鹽之等溫(25°C)動態氣相吸附掃描。圖18D為D-蘋果酸鹽之等溫(25°C)動態氣相吸附掃描。圖18E為L-蘋果酸鹽與D-蘋果酸鹽之X射線粉末繞射掃描的重疊圖。圖18F為L-蘋果酸鹽與D-蘋果酸鹽之FTIR光譜的重疊圖。圖18G為蘋果酸鹽於DMSO- d^6 中的 ^1H NMR頻譜。圖18H為蘋果酸鹽於DMSO- d^6 中的 ^1H NMR頻譜。圖18I-M為兩個批次之式I化合物L-蘋果酸鹽的掃描。圖18I為L-蘋果酸鹽(批次A)之差示掃描熱量測定法掃描。圖18J為L-蘋果酸鹽(批次A)之熱解重量分析掃描。圖18K為L-蘋果酸鹽(批次B)之差示掃描熱量測定法掃描。圖18L為L-蘋果酸鹽之熱解重量分析掃描(批次B)。圖18M為式I化合物之L-蘋果酸鹽(批次A及批次B)與游離鹼之X射線粉末繞射掃描的重疊圖。

【0063】 圖19A-19F為式II化合物之多晶形式1的掃描。圖19A為完

全乾燥形式1之X射線粉末繞射掃描。圖19B為形式1之差示掃描熱量測定法掃描。圖19C為形式1之熱解重量法/差熱分析掃描。圖19D為形式1之重量法氣相吸附等溫線。圖19E為形式1之動力學重量法氣相吸附掃描。圖19F為形式1於d₆-DMSO中的¹H NMR頻譜。

【0064】 圖20A-20E為式II化合物之多晶形式2的掃描。圖20A展示形式2 (小規模漿液、大規模漿液及完全乾燥)之X射線粉末繞射掃描。圖20B為形式2之差示掃描熱量測定法掃描。圖20C為形式2之熱解重量法/差熱分析掃描。圖20D為形式2之重量法氣相吸附等溫線。圖20E為形式2之動力學重量法氣相吸附掃描。

【0065】 圖21A-21F為式II化合物之多晶形式7的掃描。圖21A展示形式7 (小規模漿液、大規模漿液及完全乾燥)的X射線粉末繞射掃描。圖21B為形式7之差示掃描熱量測定法。圖21C為形式7之熱解重量法/差熱分析掃描。圖21D為形式7之重量法氣相吸附等溫線。圖21E為形式7之動力學重量法氣相吸附掃描。圖21F為形式7於d₆-DMSO中的¹H NMR頻譜。

【0066】 圖22A-22F為式II化合物之多晶形式8的掃描。圖22A展示形式8 (小規模漿液、大規模漿液及完全乾燥)的X射線粉末繞射掃描。圖22B為形式8之差示掃描熱量測定法掃描。圖22C為形式8之熱解重量法/差熱分析。圖22D為形式8之重量法氣相吸附等溫線。圖22E為形式8之動力學重量法氣相吸附掃描。圖22F為形式8於d₆-DMSO中的¹H NMR頻譜。

【0067】 圖23A-23F為式II化合物之磷酸鹽的掃描。圖23A為完全乾燥之磷酸鹽的X射線粉末繞射掃描。圖23B為磷酸鹽之差示掃描熱量測定法掃描。圖23C為磷酸鹽之熱解重量法/差熱分析掃描。圖23D為磷酸鹽之重量法氣相吸附等溫線。圖23E為磷酸鹽之動力學重量法氣相吸附掃

描。圖23F為形式I於 d_6 -DMSO中的 ^1H NMR頻譜。

【0068】 圖24A-24B為用鹽酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖24A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與 40°C 之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖24B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在 40°C 及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0069】 圖25A-25B為用硫酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖25A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與 40°C 之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖25B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在 40°C 及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0070】 圖26A-26B為用對甲苯磺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖26A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與 40°C 之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖26B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在 40°C 及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0071】 圖27A-27B為用對甲烷磺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖27A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與 40°C 之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖27B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在 40°C 及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0072】 圖28A-28B為用萘-2-磺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖28A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品

於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖28B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0073】 圖29A-29B為用苯磺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖29A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖29B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0074】 圖30A-30B為用乙二酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖30A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖30B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0075】 圖31A-31B為用2-羥基乙烷磺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖31A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖31B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0076】 圖32A-32B為用L-天冬胺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖32A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖32B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0077】 圖33A-33B為用順丁烯二酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖33A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖33B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0078】 圖34A-34B為用磷酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖34A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖34B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0079】 圖35A-35B為用乙烷磺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖35A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖35B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0080】 圖36A-36B為用L-麩胺酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖36A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖36B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0081】 圖37A-37B為用L-酒石酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖37A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測

試(循環後)。圖37B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0082】圖38A-38B為用反丁烯二酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖38A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖38B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0083】圖39A-39B為用檸檬酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖39A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖39B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0084】圖40A-40B為用D-葡萄糖醛酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖40A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖40B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0085】圖41A-41B為用L-蘋果酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖41A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖41B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0086】圖42A-42B為用馬尿酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線

粉末繞射掃描。**圖42A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖42B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0087】 **圖43A-43B**為用D-葡萄糖酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖43A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖43B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0088】 **圖44A-44B**為用L-乳酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖44A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖44B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0089】 **圖45A-45B**為用L-抗壞血酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖45A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖45B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0090】 **圖46A-46B**為用苯甲酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。**圖46A**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。**圖46B**展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱

中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0091】 圖47A-47B為用丁二酸對式II化合物進行鹽篩選的X射線粉末繞射掃描。圖47A展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於24小時期間、以4小時循環、在室溫與40°C之間進行溫度循環之後所測試(循環後)。圖47B展示式II化合物於各種溶劑中的掃描，此在樣品於烘箱中、在40°C及75%相對濕度下儲存隔夜之後所測試(穩定後)。

【0092】 圖48為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物硫酸鹽的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0093】 圖49為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之甲苯磺酸鹽的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0094】 圖50為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之萘-2-磺酸鹽的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0095】 圖51為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之乙二酸鹽(1,4-二噁烷/10%水)的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0096】 圖52為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之乙二酸鹽(蒸發)的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0097】 圖53為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之磷酸鹽(丙酮/10%水)的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0098】 圖54為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之磷酸鹽(IPA/10%水)的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0099】 圖55為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之酒石酸鹽的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0100】 圖56為初始鹽篩選中所鑑別之式II化合物之反丁烯二酸鹽

的熱解重量法/差熱分析掃描。

【0101】 圖57展示所觀測到之固體於溶劑中的X射線粉末繞射掃描，此在溶劑溶解性篩選中對式II之形式I所測試。

【0102】 圖58A-58D展示式II化合物在各種溶劑中進行溫度循環實驗且在40°C及75% RH儲存隔夜之後的X射線粉末繞射掃描。

【0103】 圖59展示式II化合物在使用各種溶劑進行蒸發實驗之後的X射線粉末繞射掃描。

【0104】 圖60展示式II化合物在使用各種溶劑進行驟冷實驗之後的X射線粉末繞射掃描。

【0105】 圖61展示式II化合物在使用各種溶劑進行反溶劑實驗之後的X射線粉末繞射掃描。

【0106】 圖62A-62F為式II化合物之掃描。圖62A為式II化合物之X射線粉末繞射掃描。圖62B為式II化合物之差示掃描熱量測定法掃描。圖62C為式II化合物之熱解重量法/差熱分析掃描。圖62D為式II化合物之動態氣相吸附等溫線。圖62E為式II化合物之動力學動態氣相吸附掃描。圖62F為式II化合物於d₆-DMSO中之¹H NMR頻譜。

【0107】 圖63A-63B為式III化合物之多晶形式A的掃描。圖63A為式III化合物之多晶形式A的X射線粉末繞射掃描。圖63B為式III化合物之多晶形式A之差示掃描熱量測定法掃描。

【0108】 圖64A-64B為式IV化合物之多晶形式A的掃描。圖64A為式IV化合物之多晶形式A的X射線粉末繞射掃描。圖64B為式IV化合物之多晶形式A之差示掃描熱量測定法掃描。

【0109】 圖65A-B為式IV化合物之多晶形式B的掃描。圖65A為式

IV化合物之多晶形式B的X射線粉末繞射掃描。圖65B為式IV化合物之多晶形式B的差示掃描熱量測定法掃描。

【0110】圖66為式IV化合物之多晶型A及B之X射線粉末繞射掃描的重疊圖。

【實施方式】

【0111】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張美國臨時申請案第62/570,573號(2017年10月10日申請)；第62/643,950號(2018年3月16日申請)；第62/656,668號(2018年4月12日申請)；第62/669,288號(2018年5月9日)；第62/676,417號(2018年5月25日申請)；及第62/712,707號(2018年7月31日申請)的優先權，該等臨時申請案中之每一者的內容以全文引用的方式併入本文中。

【0112】 1. 定義

【0113】如本文所用，術語「多晶型」係指相同化合物的晶體，其因分子在晶格中之次序而具有不同物理特性。單一化合物之不同多晶型具有彼此不同的一或多種化學、物理、力學、電學、熱力學及/或生物學特性。多晶型所展現之物理特性的差異可以影響醫藥參數，諸如儲存穩定性、可壓縮性、密度(在組合物及產物製造上具有重要作用)、溶解速率(決定生物可利用性的重要因素)、溶解度、熔點、化學穩定性、物理穩定性、粉末流動性、吸水性、緊密度及顆粒形態學。穩定性差異可以起因於化學反應性之變化(例如差異氧化，使得劑型當包含一種多晶型時比包含另一種多晶型時變色更快)或力學變化(例如晶體在儲存時發生變化，原因為動力學上有利的多晶型轉化為熱力學上更穩定的多晶型)或兩者(例如一

種多晶型的吸濕性比另一種更強)。由於溶解度/溶解差異，因此一些轉變影響效力及/或毒性。另外，晶體的物理特性對於處理而言可具有重要作用；例如，一種多晶型更可能形成溶劑合物或可能難以過濾及洗去雜質(亦即，顆粒形狀及尺寸分佈在一種多晶型相對於另一種之間可為不同的)。如本文所用，「多晶型」不包括化合物的非晶形式。如本文所用，「非晶型」係指化合物的非結晶形式，其可為化合物的固態形式或化合物的溶解形式。舉例而言，「非晶型」係指分子或外表面平面有規律地重複排列的化合物(例如化合物之固體形式)。

【0114】 如本文所用，術語「無水」係指式I-IV化合物的結晶形式，其含有1重量%或小於1重量%的水。舉例而言，0.5重量%或小於0.5重量%、0.25重量%或小於0.25重量%，或0.1重量%或小於0.1重量%的水。

【0115】 如本文所用，術語「溶劑合物」係指式I-IV化合物之結晶形式，諸如化合物之多晶形式，其中晶格包含結晶的一或多種溶劑。

【0116】 術語「水合物」或「水合多晶形式」係指式I-IV化合物之結晶形式，諸如化合物之多晶形式，其中晶格包含水。除非另外指定，否則如本文所用，術語「水合物」係指「化學計量的水合物」。化學計量的水合物含有水分子作為晶格的整體部分，其中水分子之移除將引起晶體網路不穩定。相比之下，非化學計量的水合物包含水，但水含量的變化不引起晶體結構發生顯著變化。在非化學計量水合物乾燥期間，可以移除大部分的水而不會顯著擾亂晶體網路，且晶體隨後可以復水而得到非化學計量的初始水合結晶形式。不同於化學計量水合物，非化學計量水合物的脫水及復水不伴隨相轉變，且因此非化學計量水合物的所有水合狀態代表相同

結晶形式。

【0117】 「純度」當結合組合物(包括式I-IV化合物的多晶型)使用時，係指在所提及之組合物中，式I-IV化合物之一種特定多晶形式相對於另一種多晶形式或非晶形式的百分比。舉例而言，包含純度為90%之多晶形式1的組合物將包含90重量份的形式1及10重量份的式I-IV化合物之另一種多晶及/或非晶形式。

【0118】 如本文所用，若化合物或組合物不含顯著量的此類其他組分，則該化合物或組合物「基本上不含」一或多種其他組分。舉例而言，組合物可以含有小於5重量%、4重量%、3重量%、2重量%或1重量%的其他組分。此類組分可以包括起始物質、殘餘溶劑，或可能因製備及/或分離本文所提供之化合物及組合物而產生的任何其他雜質。在一些實施例中，本文所提供之多晶形式基本上不含其他多晶形式。在一些實施例中，若式I-IV化合物之特定多晶型構成所存在之式I-IV化合物的至少約95重量%，則該特定多晶型「基本上不含」其他多晶型。在一些實施例中，若式I-IV化合物之特定多晶型構成所存在之式I-IV化合物的至少約97重量%、約98重量%、約99重量%或約99.5重量%，則該特定多晶型「基本上不含」其他多晶型。在某些實施例中，若水含量構成式I-IV化合物之特定多晶型的不超過約2重量%、約1重量%或約0.5重量%，則該特定多晶型「基本上不含」水。

【0119】 如本文所用，「基本上純」當結合式I-IV化合物之多晶形式使用時，意謂以化合物重量計，純度大於化合物之90% (包括大於90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%及99%，且亦包括等於約100%)的化合物多晶形式之樣品。剩餘物質包含化合物之其他形式，

及/或其製備所產生的反應雜質及/或處理雜質。舉例而言，式I-IV化合物之多晶形式可以視為基本上純的原因在於其純度大於式I-IV化合物之多晶形式的90%，如藉由此項技術中在此時已知且公認之方式所量測，其中剩餘小於10%的物質包含式I-IV化合物之其他形式及/或反應雜質及/或處理雜質。反應雜質及/或處理雜質之存在可藉由此項技術中已知之分析技術來確定，諸如層析、核磁共振譜、質譜或紅外光譜法。

【0120】 在DSC、TGA、TG或DTA中，位於數值(用攝氏度報導)之前的術語「約」具有 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之可允許變化。

【0121】 為了提供更簡潔的說明，本文中的一些定量表述係以約X量至約Y量的範圍敘述。應瞭解，當敘述範圍時，該範圍不限於所述上限及下限，而是包括約X量至約Y量的整個範圍，或其中的任何範圍。

【0122】 「室溫」或「RT」係指典型實驗室的環境溫度，其典型地為約 25°C 。

【0123】 如本文所用，可互換使用的術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現所治療及/或預防之疾病或病症的至少一種症狀。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷患有其中RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量出現調節異常的癌症(RET相關癌症)(例如如使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組所確定)。在一些實施例中，個體患有對RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤(例如使用管制機構批准的分析或套組所確定)。個體可為具有腫瘤

的個體，該腫瘤對RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性(例如使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組鑑別為陽性)。個體可為其腫瘤存在RET基因、RET蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常的個體(例如其中使用管制機構批准(例如FDA批准)的套組或分析鑑別該腫瘤如此)。在一些實施例中，個體被懷疑患有RET相關癌症。在一些實施例中，個體之臨床記錄表明，該個體患有其中RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量存在調節異常之腫瘤(且視情況，臨床記錄表明該個體應用本文提供之任何組合物治療)。在一些實施例中，該患者為兒科患者。

【0124】如本文所用，術語「兒科患者」係指診斷或治療時，年齡不到21歲的患者。術語「兒科」可進一步分成多個亞群，包括：新生兒(自出生至生命第一個月)；嬰兒(1個月直至兩歲)；兒童(兩歲直至12歲)；及青少年(12歲至21歲(直至但不包括第二十二個生日))。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, *Textbook of Pediatrics*, 第15版 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph AM 等人, *Rudolph's Pediatrics*, 第21版 New York: McGraw-Hill, 2002；及Avery MD, First LR, *Pediatric Medicine*, 第2版 Baltimore: Williams & Wilkins; 1994。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於兩歲、兩歲至小於12歲，或12歲至21歲(直至但不包括第二十二個生日)。在一些實施例中，兒科患者為出生至生命的前28天、29日齡至小於1歲、一月齡至小於四月齡、三月齡至小於七月齡、六月齡至小於1歲、1歲至小於2歲、2歲至小於3歲、2歲至小於七歲、3歲至小於5歲、5歲至小於10歲、6歲至小於13歲、10歲至小於15歲，或15歲齡至小於22

歲。

【0125】 如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性或姑息性措施。有益或所需臨床結果包括(但不限於)與疾病或病症或病狀相關之症狀的完全或部分緩解、疾病程度之減輕、疾病狀態穩定(亦即不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態(例如疾病之一或多種症狀)改善或緩和，以及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意謂存活期與未接受治療之預期存活期相比延長。

【0126】 術語「投藥」或「投與」係指一種將化合物或醫藥組合物之劑型給與脊椎動物或無脊椎動物(包括哺乳動物、鳥、魚或兩棲動物)的方法。較佳投藥方法可以視各種因素而變，例如醫藥組合物之組分、疾病位點及疾病嚴重程度。

【0127】 術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括在生物學上或在其他方面無不良作用的任何及所有溶劑、共溶劑、複合劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途在此項技術中已熟知。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於本文提供的治療組合物中。補充活性成分亦可併入組合物中。另外，可以包括各種賦形劑，諸如此項技術中常用的賦形劑。此等及其他此類化合物描述於文獻中，例如Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ。關於將各種組分納入醫藥組合物中的考量描述於例如Gilman等人(編)(2010)；Goodman及Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第12版, The McGraw-Hill Companies。

【0128】 如本文所提供之化合物的「治療有效量」或「醫藥學上有

效量」為足以達成所要作用且可以根據疾病狀況之性質及嚴重程度及化合物效力改變的量。治療作用為疾病之一或多種症狀在一定程度上之緩解，且可包括疾病治癒。「治癒」意謂活動性疾病之症狀消除。然而，即使治癒達成之後，疾病亦可能存在某些長期或持久性影響(諸如廣泛組織損傷)。

【0129】 如本文所用，術語「RET相關疾病或病症」係指與RET基因、RET激酶(本文亦稱為RET激酶蛋白或RET激酶)或其任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之調節異常(例如本文所述之RET基因、RET激酶、RET激酶域或其任一者之表現或活性或含量的任何類型之調節異常)相關或具有該調節異常的疾病或病症。RET相關疾病或病症之非限制性實例包括例如癌症及胃腸病症，諸如大腸急躁症(IBS)。

【0130】 如本文所用，術語「RET相關癌症」係指與RET基因、RET激酶(本文亦稱為RET激酶蛋白或RET激酶)或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關或具有該調節異常的癌症。RET相關癌症之非限制性實例描述於本文中。

【0131】 片語「RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如引起融合蛋白表現之RET基因易位；相較於野生型RET蛋白質，引起包括至少一個胺基酸缺失之RET蛋白質表現的RET基因中之缺失；引起具有一或多個點突變之RET蛋白質表現的RET基因中之突變，或RET mRNA之替代剪接形式，其產生的RET蛋白質相較於野生型RET蛋白質，在RET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失)或RET基因擴增，該RET基因擴增引起RET蛋白質過度表現或自分泌活性，該自分泌活性來源於RET基因在細胞中之過度表現，從而使RET蛋白

質之激酶域(例如RET蛋白質之組成型活性激酶域)在細胞中的活性出現病原性增強。作為另一實例，RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為編碼RET蛋白質之RET基因中的突變，該RET蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括突變之RET基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起含有包括功能性激酶域之RET第一部分與搭配物蛋白質(亦即，非RET)之第二部分的融合蛋白表現。在一些實例中，RET基因、RET蛋白質或表現或活性的調節異常可為一種RET基因與另一種非RET基因發生基因易位的結果。融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。RET激酶蛋白點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2中。RET激酶蛋白突變(例如點突變)之其他實例為RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。

【0132】 術語「野生型(wildtype)」或「野生型(wild-type)」描述一種核酸(例如RET基因或RET mRNA)或蛋白質(例如RET蛋白質)，其發現於不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦無出現RET相關疾病之增強風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)的個體中，或發現於來自不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦無出現RET相關疾病之增強風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)之個體的細胞或組織中。

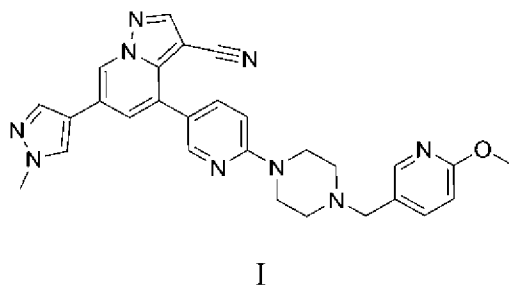
【0133】 術語「管制機構」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，管制機構之非限制性實例為美國食品和藥物管理局(FDA)。

【0134】 2. 多晶型及醫藥學上可接受之鹽

【0135】 本發明係關於式I-IV化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其在轉染(RET)激酶抑制期間展現重排。特定言之，本文提供4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式I)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式II)、6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式III)及6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(式IV)及其醫藥學上可接受之鹽的新穎結晶形式；包含該等化合物的醫藥組合物；製備該等化合物的方法；及該等化合物用於療法中的用途。更特定言之，其關於式I-IV及其醫藥學上可接受之鹽的新穎結晶形式，其適用於治療及預防能夠用RET激酶抑制劑治療的疾病，包括RET相關疾病及病症。

【0136】 式I

【0137】 本文中提供式I化合物：



包括其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0138】 本文所提供之式I化合物可以使用一般技術者已知及瞭解的方法製備。舉例而言，可以使用合成方法，諸如美國公開案第2017/0096425號中所述的彼等方法，且該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0139】 本文提供式I化合物之多晶形式。該等形式包括例如式I化合物的游離鹼、溶劑合物、水合物、鹽及非溶劑化形式，包括例如多晶形式A。在一些實施例中，式I化合物之多晶形式為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式I化合物為氯化物鹽。在一些實施例中，式I化合物為溴化物鹽。在一些實施例中，式I化合物為L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，式I化合物為D-蘋果酸鹽。

【0140】 形式A

【0141】 一種此類多晶型為稱為形式A的多晶型。形式A為式I化合物的多晶形式。在一些實施例中，形式A具有經由CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，其至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.4 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 及 18.3 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.4 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 及 18.8 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.4 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 及 24.6 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.4 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.6 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 24.6 ± 0.2 及 27.7 ± 0.2 的峰。

【0142】 在一些實施例中，本文提供一種包含多晶形式A的組合物。在一些實施例中，該組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%之純度。在一

些實施例中，組合物基本上不含其他形式之式I化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式I化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%之一或多種其他形式的式I化合物。舉例而言，組合物可以含有小於約15%的非晶形式。

【0143】 在一些實施例中，本文提供多晶形式A，其展現的吸熱係在約185-195°C之間(例如約192.8°C)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，本文提供多晶形式A，其展現的吸熱係在約220-230°C之間(例如約226.7°C)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。

【0144】 在一些實施例中，本文提供多晶形式A，其自加熱開始至約238°C展現約1.1%的重量損失，如藉由TGA所量測。

【0145】 本文提供製備多晶形式A的方法。在一些實施例中，式I化合物之多晶形式A係藉由使6-(-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈四鹽酸鹽、三乙醯氧基硼氫化鈉及三乙胺在極性非質子溶劑中接觸來製備。在一些實施例中，極性非質子溶劑為DMSO。在一些實施例中，方法進一步包含將漿液加熱至約30°C，該漿液包含6-(-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈四鹽酸鹽、三乙醯氧基硼氫化鈉、三甲胺及DMSO。在一些實施例中，該方法進一步包含將漿液加熱約10小時至約15小時，例如約13小時。在一些實施例中，方法進一步包含在約30°C加熱約13小時之後，冷卻漿液至約19°C。在一些實施例中，方法進一步包含添加水至漿液中。舉例而言，方法可以進一步包含添加2個體積的水至漿液中。在相同

實施例中，方法包含使包含漿液及水的組合物老化。在一些實施例中，方法包含使漿液及水的組合物老化約1小時至約10小時，例如約3.5小時。在一些實施例中，方法包含經由過濾分離固體。在一些實施例中，將固體乾燥。在一些實施例中，在真空下乾燥固體。在一些實施例中，在約45°C乾燥固體。

【0146】 式I之鹽

【0147】 在一些實施例中，式I化合物為醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，式I化合物之醫藥學上可接受之鹽可以包括(但不限於)氯化物、溴化物、硫酸鹽、檸檬酸鹽、L-酒石酸鹽、D-酒石酸鹽、乙酸鹽、L-蘋果酸鹽、D-蘋果酸鹽、苯甲酸鹽、丙酸鹽及順丁烯二酸鹽。在一些實施例中，式I化合物為氯化物鹽。在一些實施例中，該氯化物鹽係在溶劑混合物中製備。在一些實施例中，該溶劑為二氯甲烷與乙醇之混合物。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約1:1。在一些實施例中，氯化物鹽係在二甲基乙醯胺中製備。在一些實施例中，式I化合物為溴化物鹽。在一些實施例中，溴化物鹽係在溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷與乙醇之混合物。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，溴化物鹽係在二甲基乙醯胺中製備。在一些實施例中，式I化合物為硫酸鹽。在一些實施例中，硫酸鹽係在溶劑混合物中製備。在一些實施例中，硫酸鹽係在二氯甲烷與乙醇之混合物中製備。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約4:1。在一些實施例中，式I化合物為檸檬酸鹽。在一些實施例中，檸檬酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，式I化合物為L-酒石酸鹽。在

一些實施例中，L-酒石酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，式I化合物為D-酒石酸鹽。在一些實施例中，D-酒石酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，式I化合物為乙酸鹽。在一些實施例中，乙酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，式I化合物為L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，L-蘋果酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，L-蘋果酸鹽係在溶劑混合物中製備。在一些實施例中，L-蘋果酸鹽係在二氯甲烷與乙醇之混合物中製備。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約6:1。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.3:1。在一些實施例中，式I化合物為D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，D-蘋果酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，D-蘋果酸鹽係在溶劑混合物中製備。在一些實施例中，D-蘋果酸鹽係在二氯甲烷與乙醇之混合物中製備。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，式I化合物為苯甲酸鹽。在一些實施例中，苯甲酸鹽經在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，式I化合物為丙酸鹽。在一些實施例中，丙酸鹽係在二氯甲烷中製備。在一些實施例中，式I化合物為順丁烯二酸鹽。在一些實施例中，順丁烯二酸鹽係在二氯甲烷中製備。

【0148】 本文提供式I化合物之氯化物鹽。在一些實施例中，氯化物鹽具有約1.1:1 Cl:游離鹼之比率。

【0149】 在一些實施例中，本文提供一種包含式I化合物之氯化物鹽的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物

可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%之純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式之式I化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式I化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式I化合物。

【0150】 在一些實施例中，本文提供式I化合物之氯化物鹽，其展現在約230-245°C之間(例如約241°C或234°C)觀測到的吸熱，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，本文提供式I化合物之氯化物鹽，其展現約241°C之熔點，如藉由DSC所量測。

【0151】 在一些實施例中，式I化合物之氯化物鹽自加熱開始至約255°C經歷約7.4%的質量損失，如藉由TGA所量測。

【0152】 本文提供製備式I化合物之氯化物鹽的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式I化合物之組合物於二氯甲烷與乙醇之混合物中漿化及將鹽酸溶液添加至混合物中而產生呈殘餘固體狀之氯化物鹽。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約1:1。在一些實施例中，方法包含使包含式I化合物的組合物在二甲基乙醯胺中漿化及將鹽酸溶液添加至混合物中而產生呈殘餘固體狀之氯化物鹽。在一些實施例中，鹽酸以水溶液添加。在一些實施例中，使用約46個體積的溶劑。在一些實施例中，使用約50個體積的溶劑。在一些實施例中，使用約75個體積的溶劑。在一些實施例中，漿液在約0°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例

中，漿液在約30°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，漿液在約40°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，方法包含添加MTBE至漿液中。在一些實施例中，方法包含添加約125個體積的MTBE。在一些實施例中，方法包含使漿液老化。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約3小時。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約13小時。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約20小時至約40小時，例如約30小時。在一些實施例中，方法包含攪拌漿液。在一些實施例中，方法包含經由過濾分離出固體。

【0153】 本文提供式I化合物之溴化物鹽。在一些實施例中，溴化物鹽具有約1.1:1 Br:游離鹼之比率。

【0154】 在一些實施例中，本文提供一種包含式I化合物之溴化物鹽的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%之純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式之式I化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式I化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式I化合物。

【0155】 在一些實施例中，本文提供式I化合物之溴化物鹽，其展現在約235-250°C之間(例如約238°C)觀測到的吸熱，如藉由DSC、根據吸收

的水所量測。在一些實施例中，本文提供式I化合物之溴化物鹽，其展現在約220-235°C之間(例如約225°C)觀測到的吸熱，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，本文提供式I化合物之溴化物鹽，其展現約225°C之熔點，如藉由DSC所量測。在一些實施例中，本文提供式I化合物之溴化物鹽，其展現約238°C之熔點，如藉由DSC所量測。

【0156】 在一些實施例中，式I化合物之溴化物鹽自加熱開始至約255°C經歷約10.3%之質量損失，如藉由TGA所量測。

【0157】 本文提供製備式I化合物之溴化物鹽的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式I化合物的組合物在二氯甲烷與乙醇之混合物中漿化及添加氫溴酸溶液至混合物中而產生呈殘餘固體狀之溴化物鹽。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，方法包含使包含式I化合物的組合物於二甲基乙醯胺中漿化及添加氫溴酸溶液至混合物中而產生呈殘餘固體狀之溴化物鹽。在一些實施例中，氫溴酸以水溶液添加。在一些實施例中，使用46個體積的溶劑。在一些實施例中，使用約50個體積的溶劑。在一些實施例中，漿液在約0°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，漿液在約30°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，漿液在約40°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，方法進一步包含添加MTBE至漿液中。在一些實施例中，方法包含添加約150個體積的MTBE。在一些實施例中，方法包含使漿液老化。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約1小時。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約13小時。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約10小時至約30小時，例如約20小時。在一些實施例中，方法包含經由過濾分離出固體。

【0158】 本文提供式I化合物之L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，L-蘋果酸鹽具有約0.97:1蘋果酸鹽:游離鹼之比率。

【0159】 在一些實施例中，本文提供一種包含式I化合物之L-蘋果酸鹽的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%之純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式之式I化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式I化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式I化合物。

【0160】 在一些實施例中，本文提供式I化合物之L-蘋果酸鹽，其展現在約205-220°C之間(例如約208°C)觀測到的吸熱，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，本文提供式I化合物之L-蘋果酸鹽，其展現約208°C之熔點，如藉由DSC所量測。

【0161】 在一些實施例中，式I化合物之L-蘋果酸鹽自加熱開始至約253°C經歷約17.7%的質量損失，如藉由TGA所量測。

【0162】 本文提供製備式I化合物之L-蘋果酸鹽的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式I化合物的組合物在二氯甲烷與乙醇之混合物中漿化及添加L-蘋果酸溶液至混合物中而產生呈殘餘固體狀之L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實

施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.3:1。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約6:1。在一些實施例中，L-蘋果酸以乙醇溶液添加。在一些實施例中，使用約46個體積的溶劑。在一些實施例中，使用約26個體積的溶劑。在一些實施例中，漿液在約0°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，方法包含使漿液老化。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約5小時至約24小時，例如約13小時。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約10小時至約30小時，例如約20小時。在一些實施例中，方法包含攪拌漿液。在一些實施例中，方法包含經由過濾分離出固體。

【0163】 本文提供式I化合物之D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，D-蘋果酸鹽具有約0.97:1蘋果酸鹽:游離鹼之比率。

【0164】 在一些實施例中，本文提供一種包含式I化合物之D-蘋果酸鹽的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%的純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%的純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%的純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%的純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式的式I化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式I化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式I化合物。

【0165】 在一些實施例中，本文提供式I化合物之D-蘋果酸鹽，其

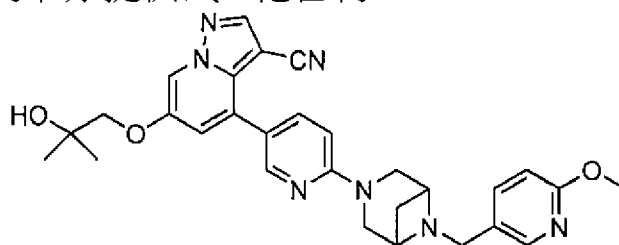
展現在約205-215°C之間(例如約208°C)觀測到的吸熱，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，本文提供式I化合物之D-蘋果酸鹽，其展現約209°C之熔點，如藉由DSC所量測。

【0166】 在一些實施例中，式I化合物之D-蘋果酸鹽自加熱開始至約250°C之前經歷約18.4%之質量損失，如藉由TGA所量測。

【0167】 本文提供製備式I化合物之D-蘋果酸鹽的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式I化合物的組合物在二氯甲烷與乙醇之混合物中漿化及添加D-蘋果酸溶液至混合物中而產生呈殘餘固體狀之D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為約3.6:1。在一些實施例中，二氯甲烷與乙醇之比率以體積計為3.3:1。在一些實施例中，D-蘋果酸以乙醇溶液添加。在一些實施例中，使用約46個體積的溶劑。在一些實施例中，漿液在約0°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，方法包含使漿液老化。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約13小時。在一些實施例中，方法包含使漿液老化約20小時。在一些實施例中，方法包含經由過濾分離出固體。

【0168】 式II

【0169】 本文中亦提供式II化合物：



II

包括其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0170】 本文提供的式II化合物可使用一般技術者已知及瞭解的方法製備。舉例而言，可以使用合成方法，諸如美國臨時申請案第

62/406,252號、第62/447,850號、第62/491,164號、第62/554,817號或第62/566,093號中所述的彼等方法，且此等申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0171】 本文提供式II化合物之多晶形式。形式包括例如式II化合物之游離鹼、溶劑合物、水合物、鹽及非溶劑化形式，包括例如多晶形式1、2、7及8。在一些實施例中，式II化合物之多晶形式為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式II化合物為磷酸鹽。

【0172】 形式1

【0173】 一種此類多晶型為稱為形式1的多晶型。形式1為式II化合物之無水多晶型。在一些實施例中，形式1具有利用CuK α 1輻射獲得的X射線粉末繞射(XRPD或XRD)圖案，該圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式1的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式1的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 及 28.3 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式1的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 9.8 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 25.6 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 及 28.3 ± 0.2 的峰。

【0174】 在一些實施例中，本文提供一種包含多晶形式1的組合物。在一些實施例中，該組合物可為基本上純的。舉例而言，該組合物具有至少約90%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約95%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約98%的純度。舉例而言，該組合物之純度為至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、

99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。在一些實施例中，該組合物基本上不含式II化合物之其他形式。舉例而言，在一些實施例中，該組合物基本上不含式II化合物之其他無水形式。在一些實施例中，該組合物含有小於約15重量%之式II化合物之其他形式。舉例而言，該組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或小於1%的式II化合物之一或多種其他形式。舉例而言，該組合物可以含有小於約15%之形式2、形式7、形式8，或其兩者或超過兩者之組合。

【0175】 在一些實施例中，本文提供多晶形式1，其展現的吸熱係在約185-200°C之間(例如約195°C)觀測到，如藉由與所吸收水有關的差示掃描熱量測定法(DSC)所量測。在一些實施例中，多晶形式1展現的吸熱事件係在約200-210°C之間(例如約207°C)觀測到。在一些實施例中，當使用10°C/分鐘的掃描速率時，觀測到吸熱。

【0176】 在一些實施例中，本文提供多晶形式1，其展現的吸熱事件係在約190°C開始時觀測到，如藉由熱解重量法/差熱分析(TG/DTA)所量測。在一些實施例中，多晶形式1在約200°C之前(例如約190°C至約200°C)經歷約0.4%的質量損失。在一些實施例中，多晶形式1展現的吸熱事件始於約204°C。在一些實施例中，吸熱事件伴隨著約0.2%之相應重量損失。

【0177】 本文提供製備多晶形式1的方法。在一些實施例中，該方法包含使含有式II化合物的組合物於溶劑中漿化，以產生呈殘餘固體狀之多晶形式1，該溶劑選自由以下組成之群：1,4-二噁烷、1-丁醇、1-丙醇、丙酮、苯甲醚、氯仿、環己烷、環己酮、二氯甲烷、DMSO、乙醇、乙酸

乙酯、異丙醇、甲基乙基酮、乙酸甲酯、2-乙氧基乙醇、2-甲基THF、甲基異丁基酮(MIBK)、硝基甲烷及THF。在一些實施例中，溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，溶劑處於與水之混合物中，例如溶劑可為水與丙酮或水與乙腈之混合物。在一些實施例中，水以約20重量%之量存在。在一些實施例中，水以約50重量%之量存在。在一些實施例中，漿液在約40°C與室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，溫度循環進行的時間介於約60小時與84小時之間，諸如約72小時。在一些實施例中，該方法進一步包含收集殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體藉由過濾收集。在一些實施例中，該方法進一步包含乾燥殘餘固體，例如在真空下乾燥殘餘固體。在一些實施例中，乾燥係在約30°C與50°C之間的溫度(諸如約40°C)下進行。

【0178】 在一些實施例中，提供一種製備形式1之多晶型的方法。該方法包含提供包含式II化合物於溶劑中的組合物。在一些實施例中，多晶形式1可以藉由將包含式II化合物之組合物中的溶劑蒸發以產生呈殘餘固體狀之多晶形式1來製備，其中該溶劑選自由以下組成之群：二氯甲烷、DMSO、乙酸甲酯、2-乙氧基乙醇、硝基甲烷，及乙腈與水(20%)之混合物。在一些實施例中，該方法包含將包含式II化合物之組合物中的溶劑蒸發以產生多晶形式1與另一種多晶形式之呈殘餘固體狀之混合物，其中該溶劑選自由丙酮、氯仿及THF組成之群。在一些實施例中，殘餘固體為形式1與形式8之混合物。

【0179】 在一些實施例中，多晶形式1可以藉由將包含式II化合物於丙酮中的溶液冷卻至約5°C之溫度以使多晶形式1以殘餘固體形式沈澱來製備。在一些實施例中，殘餘固體為形式1與形式8之混合物。

【0180】 在一些實施例中，多晶形式1可以藉由使包含式II化合物之組合物再結晶以產生多晶形式1來製備，其中再結晶溶劑選自由以下組成之群：DMSO與水之混合物及二氯甲烷與庚烷之混合物。

【0181】 形式2

【0182】 本文亦提供稱為形式2之多晶型。形式2為式II化合物之水合多晶形式。在一些實施例中，形式2具有利用CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，該XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式2的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式2的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 及 24.6 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式2的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 6.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 24.6 ± 0.2 及 31.2 ± 0.2 的峰。

【0183】 在一些實施例中，本文提供包含多晶形式2的組合物。在一些實施例中，該組合物可為基本上純的。舉例而言，該組合物具有至少約90%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約95%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約98%的純度。舉例而言，該組合物之純度為至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。在一些實施例中，該組合物基本上不含式II化合物之其他形式。在一些實施例中，該組合物含有小於約15重量%之式II化合物之其他形式。舉例而言，該組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、

8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的式II化合物之一或多種其他形式。舉例而言，該組合物可以含有小於約15%之形式1、形式7、形式8，或其兩者或超過兩者之組合。

【0184】 在一些實施例中，本文提供多晶形式2，其展現的吸熱係在約190-200°C之間(例如約197.5°C)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，多晶形式2展現的吸熱事件係在約200-210°C之間(例如約207.5°C)觀測到。在一些實施例中，當使用10°C/分鐘的掃描速率時，觀測到吸熱。

【0185】 在一些實施例中，本文提供多晶形式2，其自加熱開始至約165°C展現約0.7%的重量損失，如藉由TG/DTA所量測。在一些實施例中，多晶形式2展現的吸熱事件在約194°C開始時觀測到。在一些實施例中，多晶形式2在約200°C之前(例如約194°C至約200°C)經歷約0.2%的質量損失。在一些實施例中，多晶形式2展現的吸熱事件始於約205°C。

【0186】 本文提供製備多晶形式2的方法。在一些實施例中，該方法包含使包含式II化合物的組合物於乙醇與水之混合物中漿化以產生呈殘餘固體狀之多晶形式2。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，漿液在約40°C與室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，溫度循環進行的時間介於約60小時與84小時之間，諸如約72小時。在一些實施例中，該方法進一步包含收集殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體藉由過濾收集。在一些實施例中，將殘餘固體乾燥。在一些實施例中，殘餘固體係在過濾床上乾燥。

【0187】 形式7

【0188】 本文提供稱為形式7的多晶型。形式7為式II化合物之水合

多晶形式。在一些實施例中，形式7具有利用CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，該XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.6 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 及 19.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式7的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.6 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 及 23.3 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式7的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.6 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 及 25.1 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式7的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.8 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.91 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 及 25.1 ± 0.2 的峰。

【0189】 在一些實施例中，本文提供包含多晶形式7的組合物。在一些實施例中，該組合物可為基本上純的。舉例而言，該組合物具有至少約90%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約95%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約98%的純度。舉例而言，該組合物之純度為至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。在一些實施例中，該組合物基本上不含式II化合物之其他形式。在一些實施例中，該組合物含有小於約15重量%之式II化合物之其他形式。舉例而言，該組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的式II化合物之一或多種其他形式。舉例而言，該組合物可以含有小於約15%之形式1、形式2、形式8，或其兩者或超過兩者之組合。

【0190】 在一些實施例中，本文提供多晶形式7，其展現的吸熱係在約145-155 $^{\circ}\text{C}$ 之間(例如約150 $^{\circ}\text{C}$)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所

量測。在一些實施例中，多晶形式7展現的吸熱係在約190-205°C之間(例如約201°C)觀測到。在一些實施例中，多晶形式7展現的吸熱事件係在約205-210°C之間(例如約207°C)觀測到。在一些實施例中，當使用10°C/分鐘的掃描速率時，觀測到吸熱。

【0191】 在一些實施例中，本文提供多晶形式7，其展現的吸熱事件係在約147°C開始時觀測到，如藉由TG/DTA所量測。在一些實施例中，多晶形式7在約150°C之前(例如約145°C至約155°C)經歷約7%的重量損失。在一些實施例中，重量損失為溶劑損失。在一些實施例中，相較於存在於樣品中之化合物的量，重量損失等於約兩當量之溶劑。在一些實施例中，溶劑為水。在一些實施例中，多晶形式7展現的吸熱事件自約196°C開始時觀測到。在一些實施例中，多晶形式7在加熱後脫水而變成多晶形式1。在一些實施例中，吸熱事件涉及所觀測到之形式1的轉變。在一些實施例中，轉變涉及自約206°C開始時所觀測到之形式1的吸熱事件。

【0192】 本文提供製備多晶形式7的方法。在一些實施例中，該方法包含使包含式II化合物的組合物於1,4-二噁烷與水之混合物中漿化，以產生呈殘餘固體狀之多晶形式7。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，漿液在約40°C與室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，溫度循環進行的時間介於約60小時與84小時之間，諸如約72小時。在一些實施例中，該方法進一步包含收集殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體藉由過濾收集。在一些實施例中，將殘餘固體乾燥。在一些實施例中，殘餘固體係在過濾床上乾燥。

【0193】 形式8

【0194】 本文提供稱為形式8的多晶型。形式8為式II化合物之溶劑

化多晶形式。多晶形式8為式II化合物之異丙醇溶劑化多晶形式。在一些實施例中，形式8具有利用CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，該XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式8的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式8的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 及 24.6 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式8的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 6.2 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 24.6 ± 0.2 及 31.2 ± 0.2 的峰。

【0195】 在一些實施例中，本文提供包含多晶形式8的組合物。在一些實施例中，該組合物可為基本上純的。舉例而言，該組合物具有至少約90%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約95%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約98%的純度。舉例而言，該組合物之純度為至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。在一些實施例中，該組合物基本上不含式II化合物之其他形式。在一些實施例中，該組合物含有小於約15重量%之式II化合物之其他形式。舉例而言，該組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的式II化合物之一或多種其他形式。舉例而言，該組合物可以含有小於約15%之形式1、形式2、形式7，或其兩者或超過兩者之組合。

【0196】 在一些實施例中，本文提供多晶形式8，其展現的吸熱係在約165-175 $^{\circ}\text{C}$ 之間(例如約172 $^{\circ}\text{C}$)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所

量測。在一些實施例中，多晶形式8展現的吸熱係在約185-200°C之間(例如約196°C)觀測到。在一些實施例中，多晶形式8展現的吸熱事件係在約200-210°C之間(例如約206°C)觀測到。在一些實施例中，當使用10°C/分鐘的掃描速率時，觀測到吸熱。

【0197】 在一些實施例中，本文提供多晶形式8，其展現的吸熱事件係在約165°C時觀測到，如藉由TG/DTA所量測。在一些實施例中，多晶形式8在約165°C之前經歷約4%之重量損失。在一些實施例中，重量損失為溶劑損失。在一些實施例中，重量損失等於約0.5當量之溶劑。在一些實施例中，溶劑為IPA。在一些實施例中，多晶形式8展現的吸熱事件自約191°C開始時觀測到。在一些實施例中，吸熱事件涉及所觀測到之形式1的轉變。在一些實施例中，轉變涉及自約205°C開始時所觀測到之形式1的吸熱事件。

【0198】 本文提供製備多晶形式8的方法。在一些實施例中，該方法包含使包含式II化合物的組合物於選自由IPA及1-丙醇組成之群的溶劑中漿化，以產生呈殘餘固體狀之多晶形式8。在一些實施例中，漿液在約40°C與室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，溫度循環進行的時間介於約60小時與84小時之間，諸如約72小時。在一些實施例中，該方法進一步包含收集殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體藉由過濾收集。在一些實施例中，該方法進一步包含乾燥殘餘固體，例如在真空下乾燥殘餘固體。在一些實施例中，乾燥係在約30°C與50°C之間的溫度(諸如約40°C)下進行。

【0199】 在一些實施例中，提供一種製備形式8之多晶型的方法。該方法包含提供包含式II化合物於溶劑中的組合物。在一些實施例中，該

方法包含將包含式II化合物(包括其非晶及多晶形式)之組合物中的溶劑蒸發，以產生多晶形式8與另一種多晶形式之呈殘餘固體狀之混合物。在一些實施例中，殘餘固體為多晶形式8與多晶形式1之混合物。在一些實施例中，溶劑為丙酮。在一些實施例中，溶劑為氯仿。在一些實施例中，溶劑為THF。

【0200】 式II之鹽

【0201】 在一些實施例中，式II化合物為醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，式II化合物之醫藥學上可接受之鹽可以包括(但不限於)硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、乙二酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽及反丁烯二酸鹽。在一些實施例中，式II化合物為硫酸鹽。在一些實施例中，硫酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為IPA與水之混合物。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，式II化合物為甲苯磺酸鹽。在一些實施例中，甲苯磺酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為丙酮與水之混合物。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，式II化合物為萘-2-磺酸鹽。在一些實施例中，萘-2-磺酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為THF與水之混合物。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，式II化合物為乙二酸鹽。在一些實施例中，乙二酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為1,4-二噁烷與水之混合物。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，乙二酸鹽係藉由自溶劑混合物蒸發來製備。在一些實施例中，溶劑為THF與水之混合物。在一些實施例中，式II化合物為酒石酸鹽。在一些實施例中，酒石酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為IPA與水之混合物。在一些

實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，式II化合物為反丁烯二酸鹽。在一些實施例中，反丁烯二酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為THF與水之混合物。在一些實施例中，式II化合物為磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為丙酮與水之混合物。在一些實施例中，溶劑為IPA與水之混合物。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。

【0202】 本文提供式II化合物之磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽具有約1.4:1 PO₄:游離鹼之比率。在一些實施例中，磷酸鹽具有利用CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，該XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 3.6 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 及 18.2 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，磷酸鹽的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 3.6 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 及 18.2 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，磷酸鹽的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 3.6 ± 0.2 、 6.2 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 及 25.5 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，磷酸鹽的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 3.6 ± 0.2 、 6.2 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 及 25.5 ± 0.2 的峰。

【0203】 在一些實施例中，本文提供包含式II化合物之磷酸鹽的組合物。在一些實施例中，該組合物可為基本上純的。舉例而言，該組合物具有至少約90%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約95%的純度。在一些實施例中，該組合物具有至少約98%的純度。舉例而言，該組合物之純度為至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%。在一些實施例中，該組合物基本上不含式II化合物之其他形式。

在一些實施例中，該組合物含有小於約15重量%之式II化合物之其他形式。舉例而言，該組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的式II化合物之一或多種其他形式。

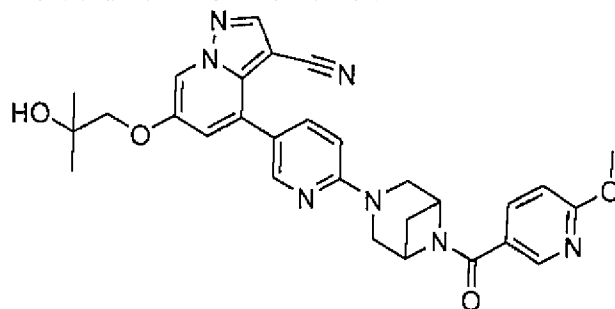
【0204】 在一些實施例中，本文提供式II化合物之磷酸鹽，其展現的吸熱在約165-175°C之間(例如約170°C)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。在一些實施例中，當使用10°C/分鐘的掃描速率時，觀測到吸熱。

【0205】 在一些實施例中，本文提供式II化合物之磷酸鹽，其展現約167°C之熔點，如藉由TG/DTA所量測。在一些實施例中，式II化合物之磷酸鹽自加熱開始至約150°C之前經歷約1.3%之質量損失。在一些實施例中，式II化合物之磷酸鹽自約167°C開始時展現約1.2%之第二重量損失。

【0206】 本文提供製備式II化合物之磷酸鹽的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式II化合物的組合物於水與IPA之混合物中漿化及向混合物中添加磷酸溶液以產生呈殘餘固體狀之磷酸鹽。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，酸為1 M磷酸溶液。在一些實施例中，漿液在約40°C與約室溫之間進行溫度循環。在一些實施例中，溫度循環進行的時間介於約12小時與約48小時之間，諸如約24小時。在一些實施例中，方法進一步包含將組合物離心及收集殘餘固體。在一些實施例中，用溶劑洗滌殘餘固體。在一些實施例中，溶劑為IPA。在一些實施例中，方法進一步包含乾燥殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體在真空下乾燥。在一些實施例中，乾燥係在約30°C與約50°C之間的溫度(諸如約40°C)下進行。

【0207】 式III

【0208】 本文中亦提供式III化合物：



III

包括其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0209】 本文提供的式III化合物可以使用一般技術者已知及瞭解的方法製備。舉例而言，可以使用合成方法，諸如美國臨時申請案第62/406,252號、第62/447,850號、第62/491,164號、第62/554,817號或第62/566,093號中所述的彼等方法，且此等申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0210】 本文提供式III化合物之多晶形式。形式包括例如式III化合物之游離鹼、溶劑合物、水合物、鹽及非溶劑化形式，包括例如多晶形式A。在一些實施例中，式III化合物之多晶形式為醫藥學上可接受之鹽。

【0211】 形式A

【0212】 一種此類多晶型為稱為形式A的多晶型。形式A為式III化合物之多晶形式。在一些實施例中，形式A具有經由CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，其至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 17.3 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 及 23.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.7 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 及 23.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.7 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 及 23.9 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施

例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 4.7 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 及 23.9 ± 0.2 的峰。

【0213】 在一些實施例中，本文提供一種包含多晶形式A的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%之純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式的式III化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式III化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式III化合物。舉例而言，組合物可以含有小於約15%的非晶形式。

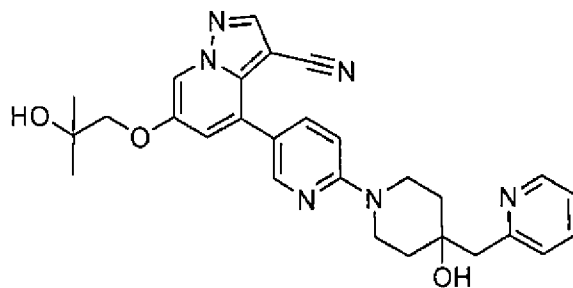
【0214】 在一些實施例中，本文提供多晶形式A，其展現的吸熱係在約135-150 $^{\circ}\text{C}$ 之間(例如約140.5 $^{\circ}\text{C}$ 或146.6 $^{\circ}\text{C}$)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。

【0215】 本文提供製備多晶形式A的方法。在一些實施例中，方法包含將式III化合物溶解於乙腈中及添加水以產生呈固體狀之多晶形式A。在一些實施例中，方法包含將包含式III化合物及乙腈的組合物加熱至回流。在一些實施例中，乙腈與水的比率以體積計為約2:3。在一些實施例中，殘餘固體藉由過濾收集。在一些實施例中，乾燥殘餘固體。在一些實施例中，在高真空下乾燥殘餘固體。在一些實施例中，在約40-45 $^{\circ}\text{C}$ 下乾

燥殘餘固體。在一些實施例中，將殘餘固體乾燥隔夜。

【0216】 式IV

【0217】 本文提供式IV化合物：



IV

包括其醫藥學上可接受之鹽、非晶及多晶形式。

【0218】 本文提供的式IV化合物可使用一般技術者已知及瞭解的方法製備。舉例而言，可以使用合成方法，諸如美國臨時申請案第62/406,275號、第62/447,849號、第62/491,180號、第62/531,690號或第62/566,030號中所述的彼等方法，且此等申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0219】 本文提供式IV化合物之多晶形式。該等形式包括例如式IV化合物之游離鹼、溶劑合物、水合物、鹽及非溶劑化形式，包括例如多晶形式A及B。在一些實施例中，式IV化合物之多晶形式為醫藥學上可接受之鹽。

【0220】 形式A

【0221】 一種此類多晶型為稱為形式A的多晶型。形式A為式IV化合物之多晶形式。在一些實施例中，形式A具有經由CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，其至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 8.3 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 及 21.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 8.3 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 及 21.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式A

的XRPD圖案至少具有 2θ 值為 8.3 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 及 21.9 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式A的XRPD圖案至少具有 2θ 值為 8.3 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 及 21.9 ± 0.2 的峰。

【0222】 在一些實施例中，本文提供一種包含多晶形式A的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%的純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式的式IV化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式IV化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式IV化合物。舉例而言，組合物可以含有小於約15%的形式B、非晶形式或其組合。

【0223】 在一些實施例中，本文提供多晶形式A，其展現的吸熱係在約145-155°C之間(例如約149.9°C)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。

【0224】 本文提供製備多晶形式A的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式IV化合物的組合物在選自由以下組成之群的溶劑中漿化以產生呈殘餘固體狀之多晶形式A：丙酮、乙腈、2-丁醇、氯仿、乙醇、乙酸乙酯、庚烷、己烷、異丙醇、MTBE、DMSO、THF、水及其組合。在一

些實施例中，溶劑為丙酮、2-丁醇或乙腈。在一些實施例中，溶劑為與水之混合物，例如溶劑可為水與丙酮、水與乙醇或水與DMSO之混合物。在一些實施例中，水以約50重量%之量存在。在一些實施例中，水以約40重量%之量存在。在一些實施例中，溶劑為與庚烷之混合物，例如溶劑可為氯仿與庚烷或庚烷與丙酮之混合物。在一些實施例中，庚烷以約50重量%之量存在。在一些實施例中，庚烷以約70重量%之量存在。在一些實施例中，形式A係藉由將反溶劑添加至式IV化合物於溶劑中之溶液中來製備。在一些實施例中，反溶劑為庚烷或水。在一些實施例中，溶劑為DMSO且反溶劑為水。在一些實施例中，反溶劑蒸氣擴散至式IV化合物溶液中。在一些實施例中，方法進一步包含收集殘餘固體。在一些實施例中，藉由過濾收集殘餘固體。在一些實施例中，方法包含洗滌固體。在一些實施例中，方法包含用水、MTBE或其組合洗滌固體。在一些實施例中，方法進一步包含乾燥殘餘固體，例如在真空下乾燥。

【0225】 形式B

【0226】 一種此類多晶型為稱為形式B的多晶型。形式B為式IV化合物之多晶形式。在一些實施例中，形式B具有經由CuK α 1輻射獲得的XRPD圖案，其至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 7.5 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 及 16.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式B的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 7.5 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 及 19.9 ± 0.2 的峰。在一些實施例中，形式B的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 7.5 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 及 21.3 ± 0.2 的峰。舉例而言，在一些實施例中，形式B的XRPD圖案至少具有 $^{\circ}2\theta$ 值為 7.5 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 及 27.4 ± 0.2 的峰。

【0227】 在一些實施例中，本文提供一種包含多晶形式B的組合物。在一些實施例中，組合物可為基本上純的。舉例而言，組合物具有至少約90%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約95%之純度。在一些實施例中，組合物具有至少約98%之純度。舉例而言，組合物可以具有至少98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%的純度。在一些實施例中，組合物基本上不含其他形式的式IV化合物。在一些實施例中，組合物含有小於約15重量%之其他形式的式IV化合物。舉例而言，組合物可以含有以重量計小於14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%的一或多種其他形式之式IV化合物。舉例而言，組合物可以含有小於約15%的形式A、非晶形式或其組合。

【0228】 在一些實施例中，本文提供多晶形式B，其展現的吸熱係在約160-170°C之間(例如約164.6°C)觀測到，如藉由DSC、根據吸收的水所量測。

【0229】 本文提供製備多晶形式B的方法。在一些實施例中，方法包含使包含式IV化合物的組合物在乙醇與水之混合物中漿化以產生呈殘餘固體狀之多晶形式B。在一些實施例中，水以約10重量%之量存在。在一些實施例中，漿液老化時間在約24與約72小時之間，例如約36小時。在一些實施例中，方法進一步包含收集殘餘固體。在一些實施例中，藉由過濾收集殘餘固體。在一些實施例中，乾燥殘餘固體。在一些實施例中，在真空烘箱中乾燥殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體經由氮氣放出來乾燥。在一些實施例中，在室溫下乾燥殘餘固體。在一些實施例中，殘餘固體乾燥時間在約10與約20小時之間，例如約18小時。

【0230】 應瞭解，式I-IV化合物之結晶形式(例如式I之形式A、式II

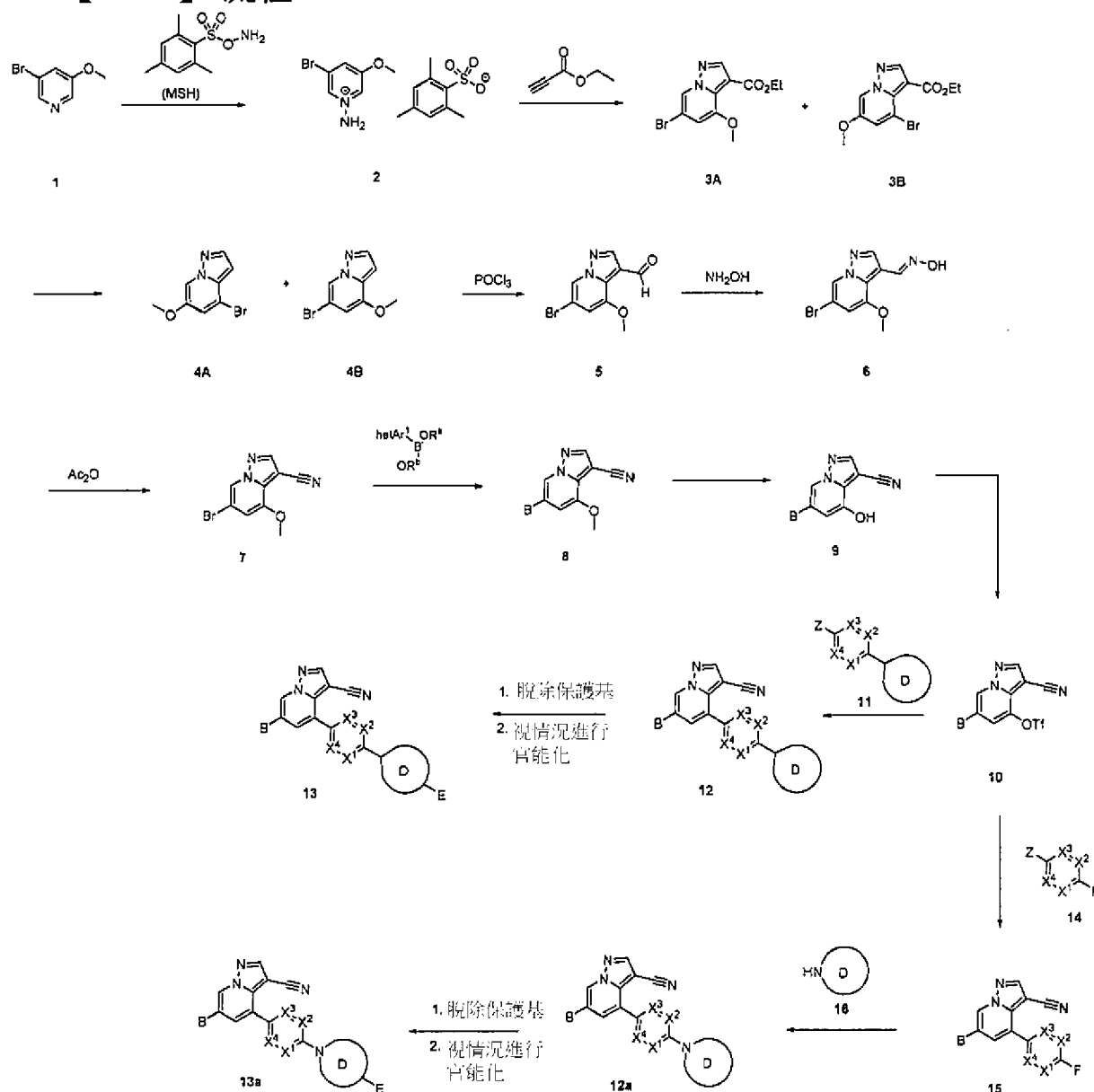
之形式1、2、7及8、式III之形式A，或式IV之形式A及B)及其醫藥學上可接受之鹽(例如氯化物鹽、溴化物鹽、蘋果酸鹽及磷酸鹽)之XRPD圖案中的 2θ 值可因儀器不同以及樣品製備的不同及批次不同而稍有差異，且因此，所引述的值不解釋為絕對的。應瞭解，XRPD圖案中的峰位置係依據角度位置(2θ)及 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 的可允許變化來報導。當比較兩個粉末XRPD圖案時，希望使用 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 的變化。實務上，若一種圖案的繞射圖案峰被指定角度位置(2θ)之範圍(所量測的峰位置 $\pm 0.2^\circ$)且若峰位置之彼等範圍重疊，則兩個峰視為具有相同角度位置。舉例而言，若一個圖案的峰經確定具有 11.0° 2θ 之位置，則可允許變化允許峰的位置以 10.8° - 11.2° 2θ 的範圍指定，以用於比較目的。亦應瞭解，峰的相對強度可根據取向效應而變，因此本文中所包括之XRPD跡線所示的強度具有說明性且不希望用於絕對的比較。另外應瞭解，為了比較目的，允許峰強度相對於XRPD跡線所示之峰強度存在一些變化。相應地，應瞭解，片語「與圖1中所示基本上相同的XRPD圖案」意謂為了比較目的，存在圖1中所示之峰的至少90%。

【0231】 本文所提供之化合物亦可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。亦即，一種原子，尤其當相對於式I-IV化合物提及時，包含該原子之所有同位素及同位素混合物，諸如具有天然豐度之天然存在之同位素。舉例而言，當提及氫時，應瞭解係指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 或其混合物；當提及碳時，應瞭解係指 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 或其混合物；當提及氮時，應瞭解係指 ^{14}N 、 ^{15}N 或其混合物；且當提及氧時，應瞭解係指 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 或其混合物。希望本發明範疇內涵蓋本文所提供之化合物的所有同位素變體。

【0232】 出於說明之目的，流程1-6展示用於製備本文所提供之化合物以及關鍵中間物的通用方法。關於個別反應步驟的較詳細描述，參見

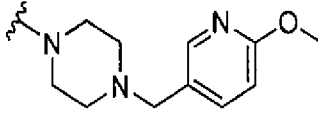
例如美國臨時申請案第62/329,895號、第62/406,252號、第62/447,850號、第62/566,093號及第62/566,030號，該等所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。熟習此項技術者將瞭解，可以利用其他合成途徑合成化合物。儘管特定起始物質及試劑描述於流程中且在下文論述，但可容易用其他起始物質及試劑取代以提供多種衍生物及/或反應條件。

【0233】 流程1



流程1

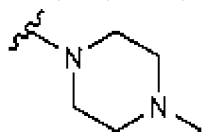
【0234】 流程1展示用於合成式I化合物(式I在流程1中展示為化合物

13及**13a**)的通用流程，其中**B**為1-甲基-1H-吡啶-4-基； X^1 為N； X^2 、 X^3 及 X^4 為CH；且D及E由  表示，其中波浪線表示連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點。

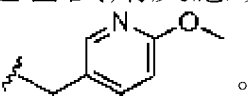
【0235】藉由用市購的3-溴-5-甲氧基吡啶處理MSH試劑來獲得化合物**2**。胺化試劑O-均三甲苯基磺醯基脛胺(MSH)可如Mendiola, J.等人, *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13(2), 263-267中所述製備。可使化合物**2**與丙炔酸乙酯反應以得到吡啶并[1,5-a]吡啶，化合物**3A**與**3B**之混合物，其典型地分別以約2:1至9:1之比率獲得。化合物**3A**與**3B**之混合物可在高溫下用48% HBr處理，隨後再結晶或層析純化，分離出作為次要異構體的化合物**4A**及作為主要異構體的化合物**4B**。

【0236】經分離之化合物**4B**可使用POCl₃官能化而具有甲醯基，隨後純化，得到化合物**5**。化合物**5**之甲醯基可使用NH₂OH轉化成肟基團，得到化合物**6**。化合物**6**之肟基團可使用乙酸酐轉化成脛基以得到化合物**7**。可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在例如Pd₂(dba)₃、X-phos及Na₂CO₃之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下))用具有式hetAr¹-B(OR^a)(OR^b)(其中hetAr¹為1-甲基-1H-吡啶-4-基，如式I所定義)的相應酉朋酸酯處理化合物**7**來安設B基團，得到化合物**8**，其中B為1-甲基-1H-吡啶-4-基，如式I所定義。化合物**8**之甲氧基可藉由用三氯化鋁處理化合物**8**而轉化成羥基，得到化合物**9**。可藉由用三氟甲磺酸化試劑(例如1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲烷磺醯胺)處理化合物**9**而將化合物**9**之自由羥基轉化成三氟甲磺酸酯基團，得到化合物**10**。化合物**12**可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑

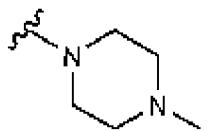
及視情況存在之配位體，在例如Pd₂(dba)₃、X-phos及Na₂CO₃之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下))使化合物**10**與相應的酉朋酸酯化合物**11**



(其中環D為 *，其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至P¹之連接點；X¹、X²、X³及X⁴如上文所定義；P¹為胺基保護基；Z為-B(OR^x)(OR^y)，Z為-B(OR^a)(OR^b)且R^a及R^b為H或C1-C6烷基，或R^a及R^b連同其所連接的原子一起形成視情況經一個至四個C1-C3烷基取代的5員至6員環)偶合來製備。化合物**12**之D環上的保護基可在標準條件下移除(例如Boc保護基可藉由在酸性條件下處理化合物**12**來移除，例如使用HCl)。脫除保護基的D環可在標準條件(諸如下文所述)下經官能化(亦即，與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團，得到化合物**13**，其中E為

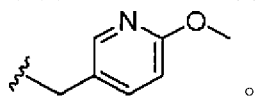


【0237】或者，可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃之無機鹼存在下)使化合物**10**與化合物**14**偶合，得到化合物**15**。化合物**15**可在適當S_NAr條件下(例如視情況在諸如K₂CO₃之鹼存在下及在高溫下)與化合物**16**反應，得到化合物**12a**，其中化合物**16**之D環為

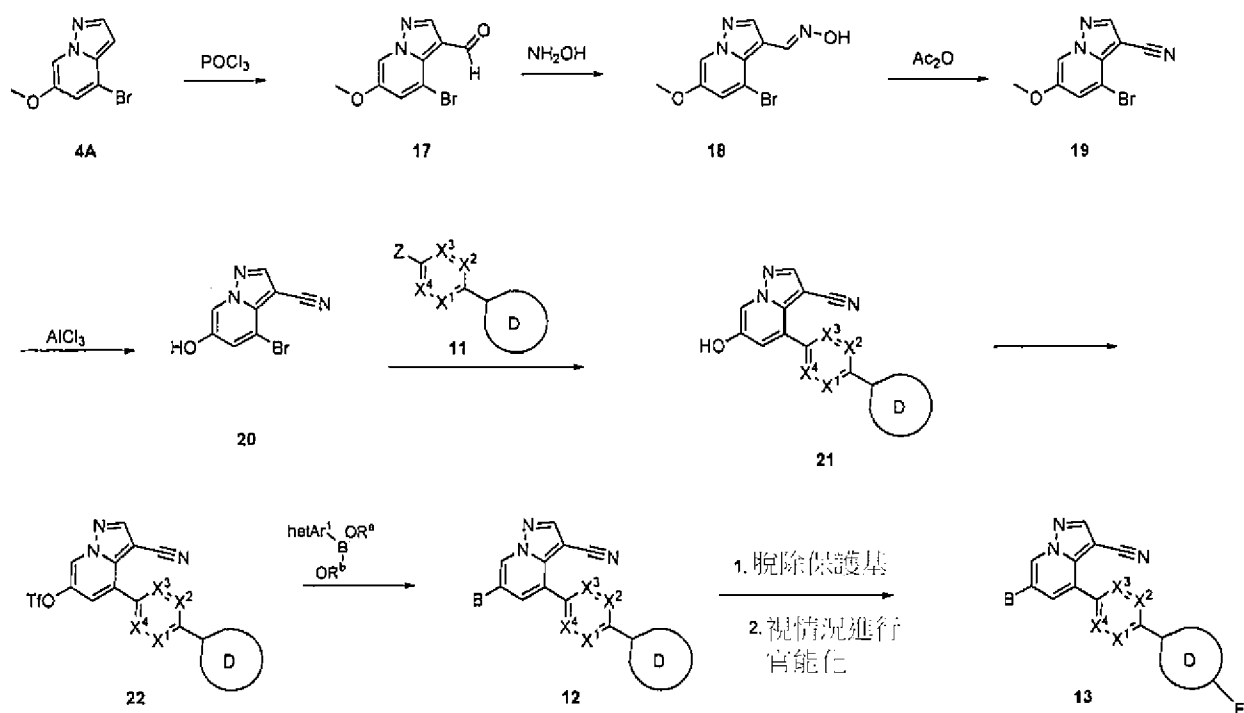


*，其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點，且星號表示連至P¹之連接點；X¹、X²、X³及X⁴如上文所定義；P¹為胺基保護基；Z為-B(OR^x)(OR^y)，在偶合之前用適當的胺保護基保護第二氮原子。化合物**12a**之D環上的保護基可在標準條件下移除(例如Boc保護基可藉由在酸性條件下處理化合物**12a**來移除，例如使用HCl)。脫除保

護基的D環可在標準條件下(諸如下文所述)官能化(亦即，與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團，得到化合物**13a**，其中E為



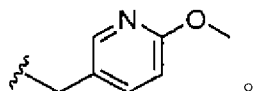
【0238】 流程2



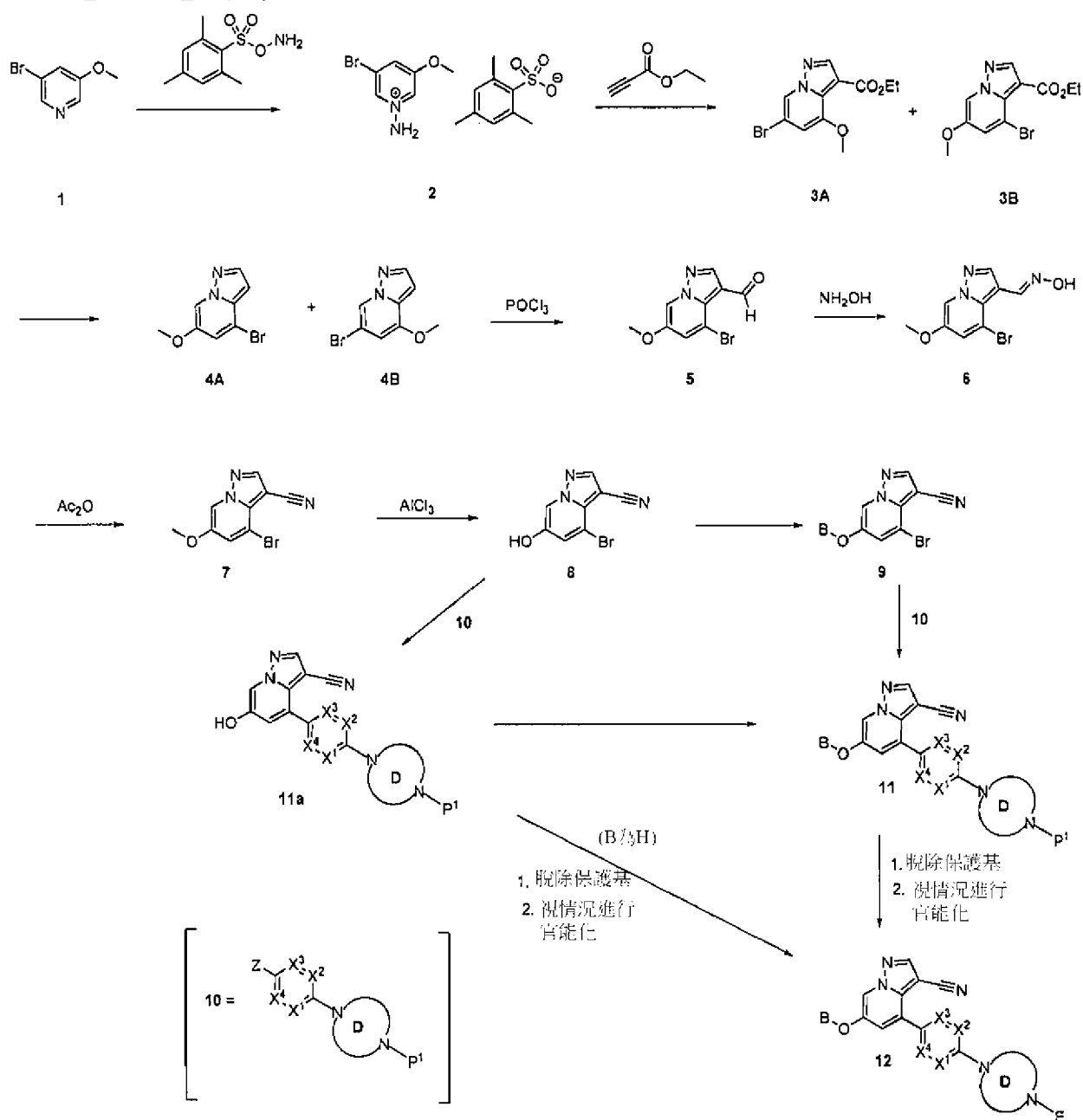
【0239】 流程2展示用於合成化合物**13** (其中B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、D及E如流程1所定義)的替代途徑。化合物**4A** (如流程1中所製備)可使用 POCl_3 官能化而具有甲醯基，得到化合物**17**。甲醯基可使用 NH_2OH 轉化成肟基團，得到化合物**18**。肟基團可使用乙酸酐轉化成腈基，得到化合物**19**。化合物**19**之甲氧基可藉由用三氯化鋁處理化合物**19**而轉化成羥基，得到化合物**20**。可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在的配位體，在例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 Na_2CO_3 之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下))，藉由使化合物**20**與相應的酉

朋酸酯化合物**11** (其中環D為 *，其中波浪線表示環D之連至包

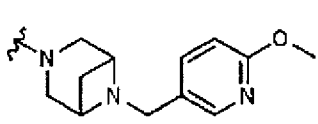
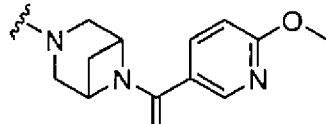
含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號表示連至 P^1 之連接點； X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如上文所定義； P^1 為胺基保護基； Z 為 $-B(OR^a)(OR^b)$ 且 R^a 及 R^b 為H或C1-C6烷基，或 R^a 及 R^b 連同其所連接的原子一起形成視情況經一個至四個C1-C3烷基取代的5員至6員環)偶合來製備化合物**21**。偶合之前，用適當的胺保護基保護D環之未經取代之氮原子。可藉由用三氟甲磺酸化試劑(例如1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲烷磺醯胺)處理化合物**21**而將化合物**21**之自由羥基轉化成三氟甲磺酸酯基團，得到化合物**22**。可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在的配位體，在例如 $Pd_2(dba)_3$ 、X-Phos及 Na_2CO_3 之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下))，藉由用具有式hetAr¹-B(OR^a)(OR^b)的相應酉朋酸酯(其中hetAr¹為1-甲基-1H-吡啶-4-基，如式I所定義，且 R^a 及 R^b 為H或C1-C6烷基，或 R^a 及 R^b 連同其所連接的原子一起形成視情況經一個至四個C1-C3烷基取代的5員至6員環)處理化合物**22**來安設B基團，得到化合物**12**，其中B為1-甲基-1H-吡啶-4-基，如式I所定義。化合物**12**之D環上的保護基可在標準條件下移除(例如Boc保護基可藉由在酸性條件下(例如含有HCl之丙-2-醇)處理化合物**12**來移除)。脫除保護基的D環可在標準條件下(諸如下文所述)官能化(亦即，與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團，得到化合物**13**，其中E為



【0240】 流程3




【0241】 流程3展示用於合成式II或式III化合物(式II或III在流程3中展示為化合物**12**)的通用流程，其中B為 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ； X^1 為N； X^2 、

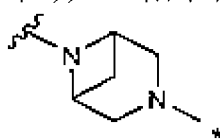
X^3 及 X^4 為CH；且D及E分別由  或  表示，其中波浪線表示連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點。

【0242】 化合物**2**係藉由O-(均三甲苯基磺醯基)脛胺處理市購3-溴-

5-甲氧基吡啶(化合物**1**)而獲得。O-均三甲苯基磺醯基羥胺可如Mendiola等人, *Org. Process Res. Dev.* (2009) 13(2):263-267中所述製備。化合物**2**可與丙炔酸乙酯反應以得到化合物**3A**與**3B**之混合物, 其典型地分別以約2:1至9:1之比率獲得。化合物**3A**與**3B**之混合物可在高溫下用48% HBr處理, 隨後再結晶或層析純化, 分離出作為次要異構體的化合物**4A**及作為主要異構體的化合物**4B**。分離之後, 化合物**4A**可用POCl₃處理以得到化合物**5**。甲醯基可使用NH₂OH轉化成肟基團, 以得到化合物**6**。肟基團可使用乙酸酐轉化成腈基以得到化合物**7**。化合物**7**之甲氧基可藉由用三氯化鋁處理化合物**7**而轉化成羥基, 以得到化合物**8**。

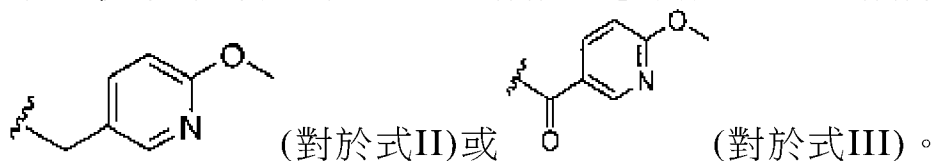
【0243】 為了製備化合物**9**, 可使化合物**8**與諸如  (其中X

為離去原子或基團(諸如鹵素或三氟甲磺酸酯))之試劑在適合的鹼(例如鹼金屬碳酸鹽, 諸如碳酸鉀)存在下反應。接著可以使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在的配位體, 在例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃之無機鹼存在下, 在二噁烷中, 在高溫下)), 藉由使化合物**9**與相應的西朋酸酯化合物**10** (其中環D為



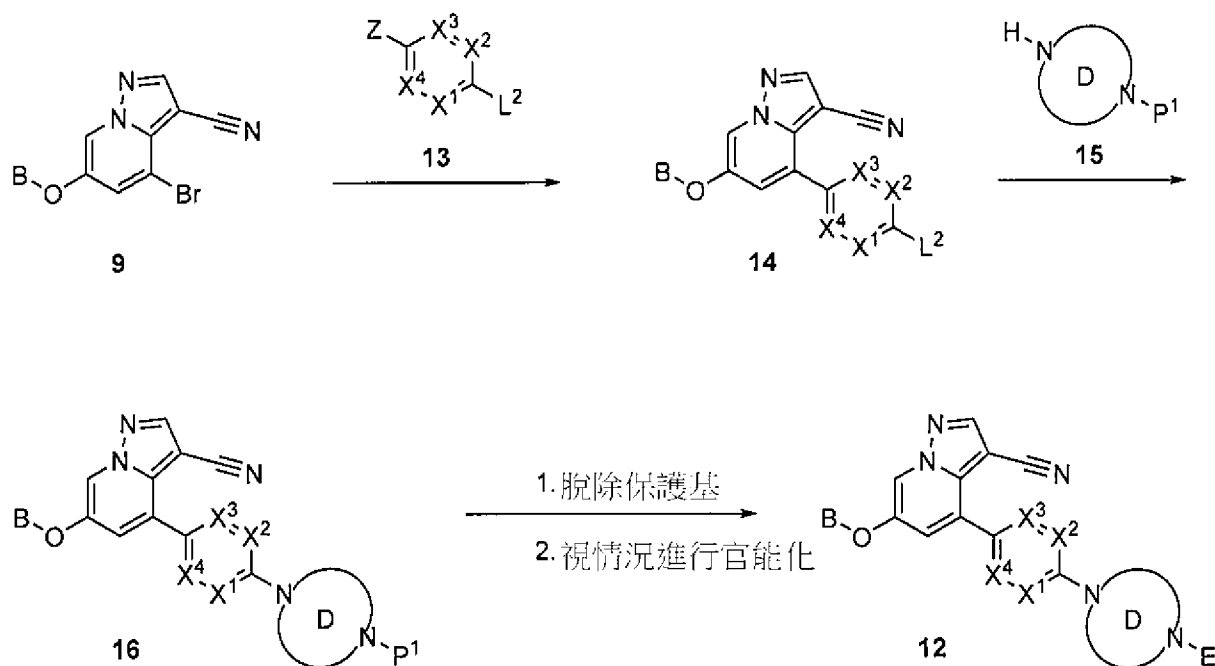
*, 其中波浪線表示環D之連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的連接點, 且星號表示連至P¹之連接點; X¹、X²、X³及X⁴如上文所定義; P¹為胺基保護基; Z為-B(OR^x)(OR^y)且R^z及R^y為H或(1-6C)烷基, 或R^x及R^y連同其所連接的原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代的5員至6員環)偶合來製備化合物**11**。接著可以由化合物**11**如下製備化合物**12**: 在標準條件下移除保護基P¹ (例如, 可藉由在例如HCl之酸性條件下處理化合物**11**來移除Boc基團), 隨後在標準條件下進行官能化(亦

即，使化合物**11**與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團



【0244】或者，可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**8**與相應西朋酸酯化合物**10**偶合以得到化合物**11a**。接著可以使化合物**11a**與諸如 (其中X為離去原子或基團(諸如鹵素或三氟甲磺酸酯))之試劑在光延反應條件(例如PPh₃及偶氮二甲酸二異丙酯)下反應，以得到化合物**11**。接著可如上文所述由化合物**11**製備化合物**12**。

【0245】 流程4



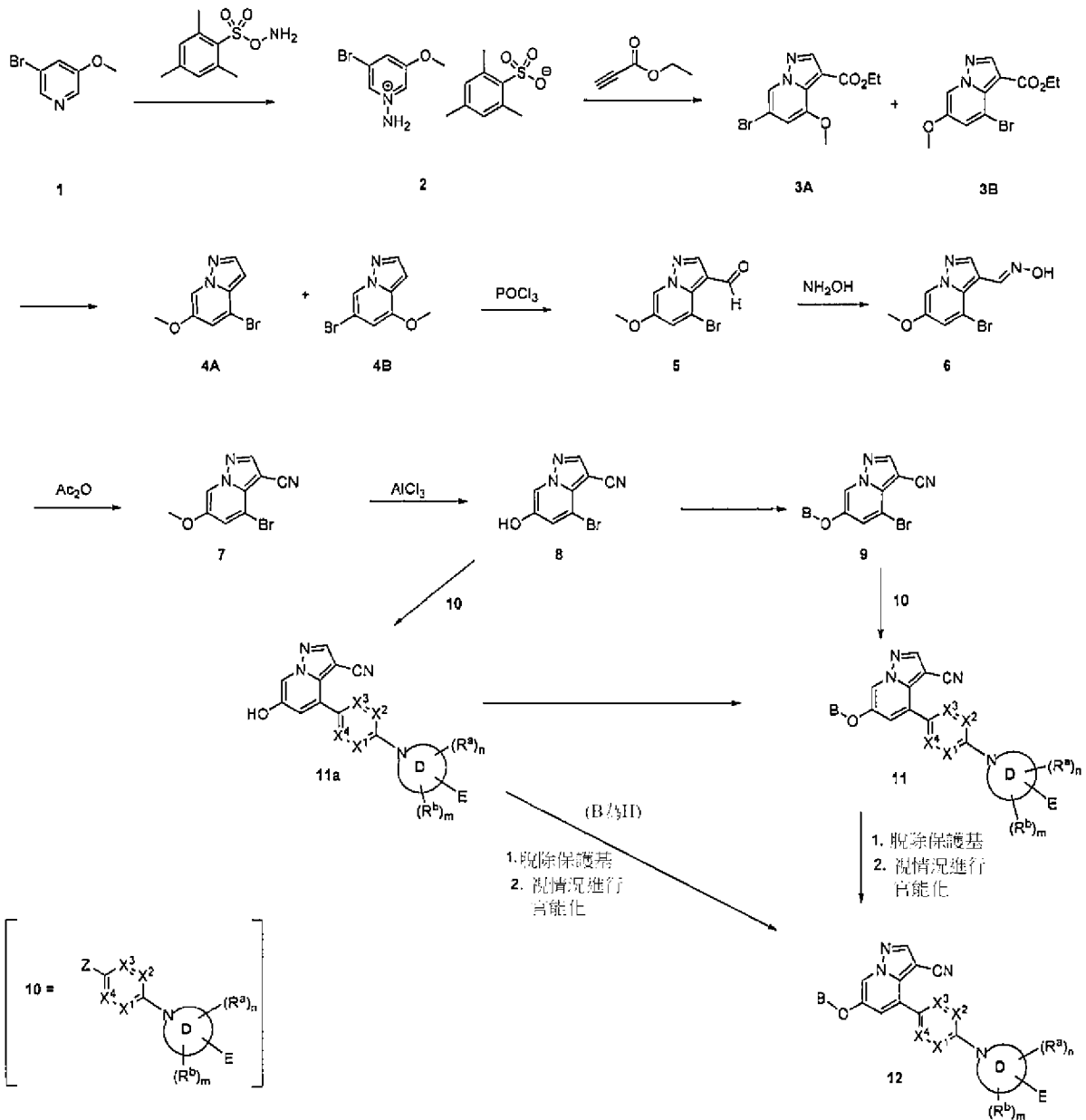
【0246】 流程4展示用於合成化合物**12**之另一種通用流程，其中B、X¹、X²、X³、X⁴、環D及E如上文針對**流程3**所定義。

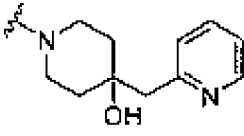
【0247】 可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件(例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在的配位體，在例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃之

無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**9** (例如如**流程3**中所述製備)(其中**B**如上文所定義)與相應的酉朋酸酯**13** (其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如上文所定義； L^2 為離去基，諸如三氟甲磺酸酯或鹵素； Z 為 $-B(OR^x)(OR^y)$ 且 R^z 及 R^y 為H或(1-6C)烷基，或 R^x 及 R^y 連同其所連接的原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代的5員至6員環)偶合，得到化合物**14**。化合物**16**可以藉由使化合物**14**與化合物**15** (其中環D如上文所定義且 P^1 為胺基保護基)在適當 S_NAr 條件下(例如視情況在諸如 K_2CO_3 之鹼存在下及在高溫下)偶合來製備。

【0248】 化合物**16**之環D上的保護基 P^1 可在標準條件下移除(例如Boc基團可藉由在例如HCl之酸性條件下處理化合物**16**來移除)，得到化合物**12**，其中E為H (亦即，環D脫除保護基)。接著可以使脫除保護基的環D在標準條件(諸如下文所述)下官能化(亦即，與適當試劑反應或用適當試劑處理)以引入E基團，得到化合物**12**，其中E如上文針對**流程3**所定義。


【0249】 流程5




【0250】 流程5展示用於合成式IV化合物(式IV在流程5中展示為化合物12)的通用流程，其中B為-CH₂C(CH₃)₂OH；X¹為N；X²、X³及X⁴為CH；且D、E、(R^a)_n及(R^b)_m由  表示，其中波浪線表示連至包含X¹、X²、X³及X⁴之環的连接點。

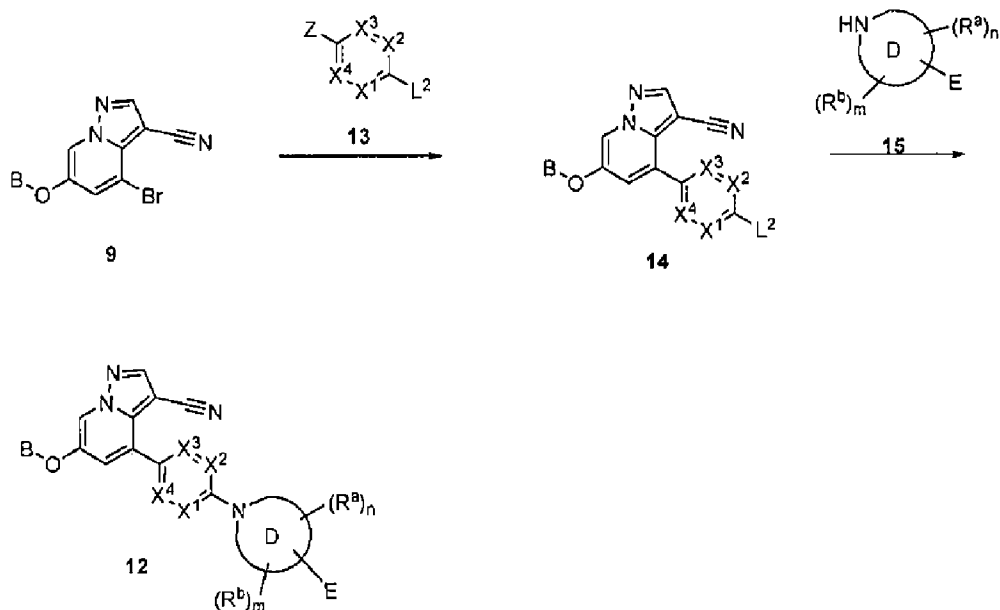
【0251】 化合物2係藉由用O-(均三甲苯磺醯基)脛胺處理可市購的3-溴-5-甲氧基吡啶(化合物1)來獲得。O-均三甲苯基磺醯基脛胺可如

Mendiola, J.等人, *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13(2), 263-267中所述製備。化合物**2**可與丙炔酸乙酯反應以得到化合物**3A**與**3B**之混合物，其典型地分別以約2:1至9:1之比率獲得。化合物**3A**與**3B**之混合物可在高溫下用48% HBr處理，隨後再結晶或層析純化，分離出作為次要異構體的化合物**4A**及作為主要異構體的化合物**4B**。分離之後，化合物**4A**可用POCl₃處理以得到化合物**5**。甲醯基可使用NH₂OH轉化成肟基團，以得到化合物**6**。肟基團可使用乙酸酐轉化成腈基以得到化合物**7**。化合物**7**之甲氧基可藉由用三氯化鋁處理化合物**7**而轉化成羥基，以得到化合物**8**。

【0252】 可使化合物**11a**與試劑(諸如  之試劑，其中X為離去原子或基團(諸如鹵素或三氟甲磺酸酯))在光延反應條件(Mitsunobu reaction conditions)(PPh₃及偶氮二甲酸二異丙酯)下反應，得到化合物**11**。接著可如上文所述由化合物**11**製備化合物**12**。

【0253】 或者，化合物**9**可藉由使化合物**8**與諸如  之試劑(X為離去原子或基團(諸如鹵素或三氟甲磺酸酯))在鹼(例如鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鉀)存在下反應來製備。接著可藉由使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在例如Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物**9**與相應酉朋酸酯化合物**10**偶合來製備化合物**11**。

【0254】 流程6



【0255】 流程6展示用於合成化合物12之另一種通用流程，其中B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、環D及E如上文針對流程5所定義。

【0256】 可使用適當的鈀催化交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在的配位體，在例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 Na_2CO_3 之無機鹼存在下，在二噁烷中，在高溫下)，使化合物9(例如如流程5中所述製備)(其中B如流程5所定義)與化合物13(其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如流程5所定義； L^2 為離去基，諸如三氟甲磺酸酯或鹵素；Z為 $-\text{B}(\text{OR}^x)(\text{OR}^y)$ 且 R^x 及 R^y 為H或(1-6C)烷基，或 R^x 及 R^y 連同其所連接的原子一起形成視情況經1-4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代的5員至6員環)偶合，得到化合物14。化合物12可藉由使化合物14與化合物15在適當 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 條件下(例如視情況在諸如 K_2CO_3 之鹼存在下及在高溫下)偶合來製備，其中化合物15如

或其鹽所定義，如式IV中所述。

【0257】 如本文所用，術語「胺基保護基」係指通常用於阻斷或保護胺基、同時使化合物之其他官能基發生反應的基團衍生物。適用於本文

所述任何方法中之保護基團實例包括胺基甲酸酯、醯胺、烷基及芳基、亞胺，以及多種N-雜原子衍生物，其可移除而使所需胺基再生。胺基保護基團之非限制性實例為乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基(「Boc」)、苯甲氧羰基(「CBz」)及9-芴基亞甲基氧基羰基(「Fmoc」)。此等基團之其他實例及其他保護基團見於T. W. Greene等人，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006中。

【0258】 羥基可以用例如如以下文獻中所述的任何適宜羥基保護基保護：T. W. Greene等人，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006。實例包括苯甲基、三苯甲基、矽烷基醚及其類似基團。

【0259】 任何上述方法中所述之化合物中的氮原子可用例如如以下文獻中所述的任何適宜氮保護基保護：Greene及Wuts編，「*Protecting Groups in Organic Synthesis*」，第2版，New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991。氮保護基團之實例包括醯基及烷氧基羰基，諸如第三丁氧羰基(BOC)、苯氧基羰基及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

【0260】 3. 治療方法

【0261】 式I-IV化合物(包括其多晶形式及醫藥學上可接受之鹽)充當RET抑制劑的能力可藉由**實例8**及**9**中所述的分析來證實。

【0262】 在一些實施例中，本文所提供之化合物展現有力的選擇性RET抑制。舉例而言，本文所提供之化合物針對野生型RET及RET基因所編碼之RET激酶展現奈莫耳濃度效力，該RET基因包括活化突變或RET激酶抑制劑抗性突變，包括例如KIF5B-RET融合、G810R及G810S ATP裂隙前緣突變、M918T活化突變，及V804M、V804L及V804E守門基因突

變，同時針對相關激酶的活性最小。

【0263】 在一些實施例中，本文所提供的化合物針對由RET基因編碼之變異RET融合蛋白展現奈莫耳濃度效力，該RET基因編碼之RET融合蛋白(例如本文所述之任一種RET融合蛋白，包括(但不限於) CCDC6-RET或KIF5B-RET)的RET基因包括RET激酶抑制劑抗性突變(例如本文所述之任一種RET突變，包括(但不限於) V804M、V804L或V804E)，因此該變異RET蛋白為RET融合蛋白，其因RET激酶抑制劑抗性胺基酸取代或缺失的存在而展現RET激酶抗性。非限制性實例包括CCDC6-RET-V804M及KIF5B-RET-V804M。在一些實施例中，本文所提供之化合物針對RET基因所編碼之變異RET蛋白展現奈莫耳濃度效力，該RET基因包括RET突變(例如本文所述之任一種RET突變，包括(但不限於) C634W或M918T)且包括RET激酶抑制劑抗性突變(例如本文所述之任一種RET激酶抑制劑抗性突變，包括(但不限於) V804M、V804L或V804E)，因此變異RET蛋白包括RET突變(例如RET初始突變)所引起的RET取代且變異RET蛋白因RET激酶抑制劑抗性胺基酸取代或缺失的存在而展現RET激酶抗性。

【0264】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式選擇性地靶向RET激酶。舉例而言，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式可以選擇性地靶向RET激酶而非另一種激酶或非激酶標靶。

【0265】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式針對RET激酶展現的選擇性為另一種激酶的至少30倍。舉例而言，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式針對RET激酶展現的選擇性為另一種激酶的至少40倍；至少50倍；至少

60倍；至少70倍；至少80倍；至少90倍；至少100倍；至少200倍；至少300倍；至少400倍；至少500倍；至少600倍；至少700倍；至少800倍；至少900倍；或至少1000倍。在一些實施例中，在細胞分析(例如如本文所提供的細胞分析)中，量測到針對RET激酶的選擇性大於另一種激酶。

【0266】 在一些實施例中，相對於KDR激酶，本文所提供之化合物可以展現針對RET激酶(例如VEGFR2)之選擇性。在一些實施例中，觀測到針對RET激酶的選擇性超過KDR激酶，而對包括活化突變或RET激酶抑制劑抗性突變(例如守門基因突變體)之RET基因所編碼的RET激酶無效力損失。在一些實施例中，與抑制KIF5B-RET相比，選擇性為KDR激酶之至少10倍(例如至少40倍選擇性；至少50倍選擇性；至少60倍選擇性；至少70倍選擇性；至少80倍選擇性；至少90倍選擇性；至少100倍選擇性；至少150倍選擇性；至少200倍選擇性；至少250倍選擇性；至少300倍選擇性；至少350倍選擇性；或至少400倍選擇性)(例如，化合物對KIF5B-RET的效力大於KDR)。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的約30倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少100倍。在一些實施例中，對RET激酶的選擇性為KDR激酶的至少150倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少400倍。不受任何理論束縛，咸信強效KDR激酶抑制為靶向RET之多重激酶抑制劑(MKI)之間共同特點且可為使用此類化合物所觀測到之劑量限制毒性之來源。

【0267】 在一些實施例中，V804M抑制類似於對野生型RET所觀測到之抑制。舉例而言，V804M抑制在野生型抑制之約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(亦即，化合物針對野生型RET及V804M之強力類似)。在

一些實施例中，在酶分析(例如如本文所提供的酶分析)中，量測到對野生型或V804M RET激酶的選擇性大於另一種激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變細胞展現選擇性細胞毒性。

【0268】 在一些實施例中，G810S及/或G810R抑制類似於對野生型RET所觀測到之抑制。舉例而言，G810S及/或G810R抑制在野生型RET抑制之約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(例如，化合物針對野生型RET及G810S及/或G810R的效力類似)。在一些實施例中，在酶分析(例如如本文所提供的酶分析)中，量測到對野生型或G810S及/或G810R RET激酶的選擇性大於另一種激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變細胞展現選擇性細胞毒性。

【0269】 在一些實施例中，本文所提供之化合物展現腦及/或中樞神經系統(CNS)通透性。此類化合物能夠穿越血腦障壁且抑制腦及/或其他CNS結構中之RET激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物在治療有效量下能夠穿越血腦障壁。舉例而言，治療癌症(例如RET相關癌症，諸如RET相關腦癌或CNS癌症)患者可以包括向患者投與(例如經口投與)化合物。在一些此類實施例中，本文所提供之化合物適用於治療原發腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。舉例而言，RET相關原發腦瘤或轉移腦腫瘤。

【0270】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式展現高GI吸收、低清除及藥物-藥物相互作用低可能性中之一或多者。

【0271】 式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式適用於治療能夠用RET激酶抑制劑治療的疾病及病症，諸如RET相關疾病及病症，例如增殖病症，諸如癌症，包括血液癌症及實體腫瘤(例如

晚期實體腫瘤及/或RET融合體陽性實體腫瘤)，及胃腸病症，諸如IBS。

【0272】 在某些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式適用於預防如本文所定義之疾病及病症(例如自體免疫疾病、發炎疾病及癌症)。如本文所用，術語「預防」意謂預防如本文所述之疾病或病狀之全部或部分發作、復發或擴散，或其症狀。

【0273】 如本文所用，術語「RET相關疾病或病症」係指與RET基因、RET激酶(本文亦稱為RET激酶蛋白)或其任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之調節異常(例如本文所述之RET基因、RET激酶、RET激酶域或其任一者之表現或活性或含量的任何類型之調節異常)相關或具有該調節異常的疾病或病症。RET相關疾病或病症之非限制性實例包括例如癌症及胃腸病症，諸如大腸急躁症(IBS)。

【0274】 如本文所用，術語「RET相關癌症」係指與RET基因、RET激酶(本文亦稱為RET激酶蛋白質)或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關或具有該調節異常的癌症。RET相關癌症之非限制性實例描述於本文中。

【0275】 片語「RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括RET激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現、引起包括至少一個胺基酸缺失(相較於野生型RET蛋白)之RET蛋白表現的RET基因突變、引起具有一或多個點突變(相較於野生型RET蛋白)之RET蛋白表現的RET基因突變、引起具有至少一個胺基酸插入(相較於野生型RET蛋白)之RET蛋白表現的RET基因突變、引起細胞中之RET蛋白含量增加的基因複製，或引起細胞中之RET蛋白含量增加的調控序列(例如啟動子及/或增強子)突變)、產生使RET蛋白

中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型RET蛋白)之RET蛋白的RET mRNA之替代剪接形式，或因異常細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導調節異常而引起的哺乳動物細胞中之野生型RET激酶表現增強(例如含量增加)(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為編碼RET蛋白質之RET基因中的突變，該RET蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括突變之RET基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起含有包括功能性激酶域之RET第一部分與搭配物蛋白質(亦即，非RET)之第二部分的融合蛋白表現。在一些實例中RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種RET基因與另一種非RET基因發生基因易位的結果。融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。RET激酶蛋白點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2及2a中。RET激酶蛋白質突變(例如點突變)之其他實例為RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。

【0276】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可由RET基因之活化突變引起(參見例如引起表1中所列之任一種融合蛋白表現的染色體易位)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可由基因突變引起，該基因突變導致對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)抑制具有增強之抗性的RET激酶表現，例如相較於野生型RET激酶(參見例如表3及4中之胺基酸取代)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可由編碼變異RET蛋白(例如RET融合蛋

白或具有突變(例如初始突變)的RET蛋白)之核酸突變引起，該突變導致對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)抑制具有增強之抗性的變異RET蛋白表現，例如相較於野生型RET激酶(參見例如表3及4中之胺基酸取代)。表2及2a中所示的例示性RET激酶點突變、插入及缺失可由活化突變引起且/或可導致對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)抑制具有增強之抗性的RET激酶表現。

【0277】 術語「活化突變」描述RET激酶基因中之突變，該突變導致具有增強之激酶活性的RET激酶表現，例如相較於野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。舉例而言，活化突變可導致包括RET激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因之突變，該突變導致具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸取代之RET激酶表現(例如本文所述之任何胺基酸取代之任何組合)，該RET激酶具有增強的激酶活性，例如相較於野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因之突變，該突變導致具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸缺失的RET激酶表現，例如相較於野生型RET激酶，例如在相同條件下分析時。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因之突變，相較於野生型RET激酶，例如本文所述之例示性野生型RET激酶，該突變導致具有至少一個(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個或至少20個)胺基酸插入之RET激酶表現，例如在相同條件下分析時。活化突變之其他實例在此項技術中已知。

【0278】術語「野生型(wildtype)」或「野生型(wild-type)」描述一種核酸(例如RET基因或RET mRNA)或蛋白質(例如RET蛋白質)，其發現於不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦無出現RET相關疾病之增強風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)的個體中，或發現於來自不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦無出現RET相關疾病之增強風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)之個體的細胞或組織中。

【0279】術語「管制機構」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，管制機構之非限制性實例為美國食品及藥物管理局(FDA)。

【0280】本文提供一種治療癌症(例如RET相關癌症)於需要此類治療之患者的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物。舉例而言，本文提供治療RET相關癌症於需要此類治療之患者的方法，該方法包含a)偵測該患者之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及b)投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種融合蛋白。RET基因融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。在一些實施例中，融合蛋白為KIF5B-RET。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2及2a中。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失係選自由M918T、M918V、C634W、V804L、V804M、G810S及G810R組成之群。在一些實施例

中，RET激酶蛋白點突變/插入/缺失發生於RET融合蛋白(例如表1中所述之任一種RET基因融合蛋白)。在一些實施例中，式I-IV化合物為多晶形式。在一些實施例中，化合物為式I化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式1。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式2。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式7。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式8。在一些實施例中，化合物為式III化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式B。

【0281】 在一些實施例中，式I-IV化合物為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之氯化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之溴化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式II化合物之磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽為倍半磷酸鹽(例如1.4:1 PO₄:游離鹼)。

【0282】 在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為血液癌症。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為實體腫瘤(例如晚期實體腫瘤及/或RET融合體陽性實體腫瘤)。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為肺癌(例如小細胞肺癌或非小細胞肺癌)、甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌(例如偶發性髓質甲狀腺癌或遺傳性髓質甲狀腺癌)、分化甲狀腺癌、復發甲狀腺癌或難治性分化甲狀腺癌)、甲狀腺腺瘤、內分泌腺贅生物、肺腺癌、細支氣管肺細胞癌、2A或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜

鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、乳腺癌症、乳腺癌瘤、乳腺贅瘤、結腸直腸癌(例如轉移性結腸直腸癌)、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之神經節瘤病、發炎肌纖維母細胞瘤，或子宮頸癌。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)選自以下群組：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、青少年癌症、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌瘤、未知原發癌、心臟腫瘤、子宮頸癌、幼年期癌症、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性贅生物、贅生物位點、贅生物、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚血管肉瘤、膽管癌、乳腺管原位癌、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、輸卵管癌、骨骼纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養細胞疾病、神經膠質瘤、毛細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、胸部贅生物、頭頸部贅生物、CNS腫瘤、原發CNS腫瘤、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增多症、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多症(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、唇及口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨骼惡性纖維組織細胞瘤、骨肉瘤、黑色素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、

中線癌、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅生物、贅生物位點、贅生物、骨髓性白血病、骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性贅生物、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、非小細胞肺癌、肺贅生物、肺癌、肺贅生物、呼吸道贅生物、支氣管癌、支氣管贅生物、口癌、口腔癌、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、腦垂體癌、漿細胞贅瘤、胸膜肺母細胞瘤、妊娠相關乳癌、原發中樞神經系統淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、直腸癌、結腸癌、結腸贅生物、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、塞紮萊症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、施皮茨腫瘤(Spitz tumors)、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、鱗狀頸癌、胃癌、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌症、未知原發癌瘤、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌及威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor)。

【0283】 在一些實施例中，血液癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)係選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤(非霍奇金氏淋巴瘤)、霍奇金氏疾病(亦稱為霍奇金氏淋巴瘤)，及骨髓瘤，例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴球性白血病(PML)、幼年

型骨髓單核球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、AML伴三系骨髓發育不良(AML/TMDS)、混合系白血病(MLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生病(MPD)及多發性骨髓瘤(MM)。血液癌症之其他實例包括骨髓增生病(MPD)，諸如真性紅血球增多症(PV)、原發血小板減少症(ET)及特發性原發骨髓纖維化(IMF/IPF/PMF)。在一個實施例中，血液癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)為AML或CMML。

【0284】 在一些實施例中，癌症(例如RET相關癌症)為實體腫瘤。實體腫瘤(例如作為RET相關癌症之實體腫瘤)之實例包括例如甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、甲狀腺髓質癌)、肺癌(例如肺腺癌、小細胞肺癌)、胰臟癌、胰管癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前列腺癌、腎細胞癌、頭頸腫瘤、神經母細胞瘤及黑色素瘤。參見例如Nature Reviews Cancer, 2014, 14, 173-186。

【0285】 在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、髓質甲狀腺癌、分化甲狀腺癌、復發性甲狀腺癌、難治性分化甲狀腺癌、2A或2B型多發性內分泌瘤(分別為MEN2A或MEN2B)、嗜鉻細胞瘤、副甲狀腺增生、乳癌、結腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之神經節瘤病，及子宮頸癌。

【0286】 在一些實施例中，患者為人類。

【0287】 式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式亦適用於治療RET相關癌症。

【0288】 相應地，本文亦提供一種治療患者的方法，該患者經診斷患有或經鑑別患有RET相關癌症，例如本文所揭示之任一種例示性RET相關癌症，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學

上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或如本文所定義之其醫藥組合物。

【0289】 RET激酶、RET基因或其任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量的調節異常可導致腫瘤發生。舉例而言，RET激酶、RET基因或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為RET激酶、RET基因或RET激酶域之易位、過度表現、活化、擴增或突變。易位可以包括引起融合蛋白表現的基因易位，該融合蛋白包括RET激酶域及融合搭配物。舉例而言，相較於野生型RET蛋白，融合蛋白可以具有增強的激酶活性。在一些實施例中，RET基因突變可以包括RET配位體結合位點、胞外域、激酶域中及涉及蛋白質:蛋白質相互作用及下游信號傳導之區域中的突變。在一些實施例中，RET基因突變(例如活化突變)可以引起RET激酶表現，該RET激酶具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸取代(例如一或多個胺基酸取代)於激酶域(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置723至1012)、守門因子胺基酸(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置804)、P環(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置730-737)、DFG基元(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置892-894)、ATP裂隙溶劑前緣胺基酸(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置758、811及892)、活化環(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置891-916)、C螺旋及C螺旋之前的環(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置768-788)，及/或ATP結合位點(例如野生型RET蛋白中之胺基酸位置730-733、738、756、758、804、805、807、811、881及892)。在一些實施例中，突變可為RET基因之基因擴增。在一些實施例中，RET基因突變(例如活化突變)可以引起RET激酶或RET受體表現，相較於野生型RET蛋白，該RET激酶或RET受體缺少至少一個胺基酸(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5

個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個或至少50個胺基酸)。在一些實施例中，RET激酶的調節異常可為哺乳動物細胞中之野生型RET激酶表現增強(例如含量增加)，其原因為細胞信號傳導異常及/或自分泌/旁分泌信號傳導的調節異常(例如相較於對照非癌細胞)。在一些實施例中，RET基因突變(例如活化突變)可以引起RET激酶或RET受體表現，相較於野生型RET蛋白，該RET激酶或RET受體具有至少一個胺基酸(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個或至少50個胺基酸)插入。在一些實施例中，RET激酶的調節異常可為哺乳動物細胞中之野生型RET激酶表現增強(例如含量增加)(例如相較於對照非癌細胞)，其原因為例如細胞信號傳導異常及/或自分泌/旁分泌信號傳導的調節異常。其他調節異常可以包括RET mRNA剪接變異體。在一些實施例中，野生型RET蛋白為本文所述之例示性野生型RET蛋白。

【0290】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括野生型RET激酶之過度表現(例如導致自分泌活化)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括染色體區段中之過度表現、活化、擴增或突變，該染色體區段包含RET基因或其一部分，包括例如激酶域部分，或能夠展現激酶活性之一部分。

【0291】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者

之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種染色體易位或倒位，從而產生RET基因融合體。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常為基因易位的結果，其中經表現之蛋白質為含有來自非RET搭配物蛋白質之殘基的融合蛋白，且包括最小的功能性RET激酶域。

【0292】 RET融合蛋白之非限制性實例展示於表1中。

【0293】 表1. 例示性RET融合搭配物及癌症

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
BCR	慢性骨髓單核球性白血病(CMML)
CLIP1	腺癌
KIF5B	NSCLC、卵巢癌、類施皮茨贅生物 (Spitzoid Neoplasms)；肺腺癌 ^{3, 4, 14, 28} ；腺鱗癌瘤 ¹⁵
CCDC6 (亦稱PTC1、D10S170或H4)	NSCLC、結腸癌、乳頭狀甲狀腺癌；腺癌；肺腺癌；轉移性結腸直腸癌 ⁵ ；腺鱗癌瘤 ¹⁵ 、乳癌 ³⁰
PTC1ex9 (一種新穎的CCDC6重排)	轉移性乳頭狀甲狀腺癌 ²
NCOA4 (亦稱PTC3、ELE1及RFG)	乳頭狀甲狀腺癌 ²¹ 、NSCLC、結腸癌、唾液腺癌、轉移性結腸直腸癌 ⁵ ；肺腺癌 ¹⁵ ；腺鱗癌瘤 ¹⁵ 、乳頭狀甲狀腺癌之彌漫性硬化性變型 ¹⁶ 、乳癌 ³⁰ 、腺泡細胞癌瘤 ³² 、乳腺類似物分泌性癌瘤 ³³
TRIM33 (亦稱PTC7、RFG7及TIF1G)	NSCLC、乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌 ⁴⁶ 、各種癌 ²²
ERC1 (亦稱ELKS及RAB61P2)	乳頭狀甲狀腺癌、乳癌
FGFR1OP	CMML、原發骨髓纖維化繼發急性骨髓性白血病
MBD1(亦稱為PCM1)	乳頭狀甲狀腺癌
PRKAR1A (亦稱PTC2)	乳頭狀甲狀腺癌
TRIM24 (亦稱PTC6)	乳頭狀甲狀腺癌
KTN1 (亦稱 PTC8)	乳頭狀甲狀腺癌
GOLGA5 (亦稱PTC5)	乳頭狀甲狀腺癌、類施皮茨贅生物
HOOK3	乳頭狀甲狀腺癌
KIAA1468 (亦稱PTC9及RFG9)	乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌 ^{8, 12}

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
TRIM27 (亦稱RFP)	乳頭狀甲狀腺癌
AKAP13	乳頭狀甲狀腺癌
FKBP15	乳頭狀甲狀腺癌、急性骨髓性白血病 ⁴⁶
SPECC1L	乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
TBL1XR1	乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌瘤
CEP55	彌漫性胃癌 ⁷
CUX1	肺腺癌
ACBD5	乳頭狀甲狀腺癌
MYH13	甲狀腺髓質癌 ¹
未表徵	發炎肌纖維母細胞瘤 ⁶
PIBF1	細支氣管肺細胞癌 ⁹
KIAA1217 (亦稱SKT)	乳頭狀甲狀腺癌 ^{10, 13} 肺腺癌 ¹⁴ NSCLC ¹⁴
MPRIP	NSCLC ¹¹
HRH4-RET	甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌 ¹⁷
Ria-RET	甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌 ¹⁷
RFG8	乳頭狀甲狀腺癌 ¹⁸
FOXP4	肺腺癌 ¹⁹
MYH10	嬰兒肌纖維瘤病 ²⁰
HTIF1	各種癌 ²²
H4L	各種癌 ²²
PTC4 (一種新穎的 NCO4/ELE1重排)	乳頭狀甲狀腺癌 ²³
FRMD4A	NSCLC ²⁴
SQSTM1	乳頭狀甲狀腺癌 ²⁵
AFAP1L2	乳頭狀甲狀腺癌 ²⁵
AFAP1	NSCLC ³¹
PPFIBP2	乳頭狀甲狀腺癌 ²⁵
EML4	NSCLC
PARD3	NSCLC ²⁷
RASGEF1A	乳癌 ³⁰
TEL (亦稱ETV6)	活體外 ³⁴ 、分泌性癌瘤 ⁵¹
RUFY1	結腸直腸癌 ³⁵
OLFM4	小腸癌 ³⁶

融合搭配物	非限制性例示性RET相關癌症
UEVLD	乳頭狀甲狀腺癌 ²⁹
DLG5	非退行性甲狀腺(NAT)癌症 ³⁷
RRBP1	結腸癌 ³⁸
ANK3	乳頭狀甲狀腺癌 ³⁹
PICALM	NSCLC ⁴⁰
MYO5C	NSCLC ⁴¹
EPHA5	NSCLC ⁴⁰
RUFY2	肺癌 ⁴²
KIF13A	肺腺癌 ⁴³ 、NSCLC ⁴⁵
TNIP1	結腸直腸癌 ⁴⁴
SNRNP70	結腸直腸癌 ⁴⁴
MRLN	甲狀腺癌 ⁴⁶
LMNA	類施皮茨黑色素瘤 ⁴⁷
RUFY3	乳頭狀甲狀腺癌
TFG	
MYO5A	里德(Reed)色素沉著紡錘體細胞痣(PSCN) ⁴⁸
ADD3	肺腺癌 ⁴⁹
JMJD1C	NSCLC ⁵⁰
RBPM5	
DOCK1	
TAF3	
NCOA1	NSCLC ⁵²

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

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

³ U.S. Patent No. 9,297,011

⁴ U.S. Patent No. 9,216,172

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

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

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

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

- ⁹ Japanese Patent Application Publication No. 2015/109806A.
- ¹⁰ Chinese Patent Application Publication No. 105255927A.
- ¹¹ Fang, et al. *Journal of Thoracic Oncology* 11.2 (2016): S21-S22.
- ¹² European Patent Application Publication No. EP3037547A1.
- ¹³ Lee et al., *Oncotarget*. DOI: 10.18632/oncotarget.9137, e-published ahead of printing, 2016.
- ¹⁴ Saito et al., *Cancer Science* 107:713-720, 2016.
- ¹⁵ Pirker et al., *Transl. Lung Cancer Res.* 4(6):797-800, 2015.
- ¹⁶ Joung et al., *Histopathology* 69(1):45-53, 2016.
- ¹⁷ PCT Patent Application Publication No. WO 2016/141169.
- ¹⁸ Klugbauer et al., *Cancer Res.*, 60(24):7028-32, 2000.
- ¹⁹ Bastien et al., *Journal of Molecular Diagnostics*, 18(6):1027, Abstract Number: S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016.
- ²⁰ Rosenzweig et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi:10.1002/pbc.26377, 2016.
- ²¹ Su et al., *PLoS One*, 11(111): e0165596, 2016.
- ²² U.S. Patent No. 9,487,491.
- ²³ Fugazzola et al., *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996.
- ²⁴ Velcheti et al., *J Thorac Oncol.*, 12(2):e15-e16. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.274, 2017.
- ²⁵ Kato et al, *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 15;23(8):1988-1997. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1679. Epub 2016 Sep 28.

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

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

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

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

³⁰ Hirshfield et al., *Cancer Research*, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number: P3-07-02. Meeting Info: 39th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016-10 Dec 2016.

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

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

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

- ³⁴ PCT Patent Application Publication No. WO 2017/146116.
- ³⁵ PCT Patent Application Publication No. WO 2017/122815.
- ³⁶ Reeser et al., *J. Mol. Diagn.*, 19(5):682-696, doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.006, 2017.
- ³⁷ Ibrahimasic et al., *Clin. Cancer Res.*, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183, 2017.
- ³⁸ Kloosterman et al., *Cancer Res.*, 77(14):3814-3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3563, 2017.
- ³⁹ Chai et al., *Oncology Reports*, 35(2): 962-970. doi: 10.3892/or.2015.4466, 2015.
- ⁴⁰ Gautschi et al. *Journal of Clinical Oncology*, 35(13) 1403-1410. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9352, 2017.
- ⁴¹ Lee et al. *Annals of Oncology*, 28(2), 292-297. doi: 10.1093/annonc/mdw559, 2016.
- ⁴² Zheng et al. *Nature Medicine*, 20(12), 1479-1484. doi: 10.1038/nm.3729, 2014.
- ⁴³ Zhang et al. *Lung Cancer*, 118, 27-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.019, 2018.
- ⁴⁴ Morano et al. *Molecular Cancer Therapeutics*, (January 2018) Vol. 17, No. 1, Supp. Supplement 1. Abstract Number: B049. Meeting Info: AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2017.
- ⁴⁵ Wang et al. *Journal of Thoracic Oncology*, (November 2017) Vol.

12, No. 11, Supp. Supplement 2, pp. S2105. Abstract Number: P2.02-018. Meeting Info: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Yokohama, Japan. 15 Oct 2017-18 Oct 2017.

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

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

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

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

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

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

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

【0294】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET激酶中之一或多種缺失(例如位置4之胺基酸缺失)、插入或點突變。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量的調節異常包括來自RET激酶之一或多個殘基的缺失，從而引起RET激酶域的組成型活性。

【0295】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現

或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一個點突變(參見例如表2中所列之點突變)，相較於野生型RET激酶，該點突變引起具有一或多個胺基酸取代、插入或缺失之RET激酶的產生。

【0296】 表2. RET激酶蛋白胺基酸取代/插入/缺失^A

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

胺基酸位置321 (例如G321R)
胺基酸位置330 (例如R330Q)
胺基酸位置338 (例如T338I)
胺基酸位置360 (例如R360W)
胺基酸位置373 (例如丙胺酸至讀框轉移)
具有一個胺基酸插入的 Δ 胺基酸位置378-385 (例如D378-G385>E)
胺基酸位置393 (例如F393L)
胺基酸位置423 (例如G423R) ²⁷
胺基酸位置428 (例如E428K) ⁵⁷
胺基酸位置432 (例如A432A) ³⁹
胺基酸位置446 (例如G446R) ²⁸
Δ 胺基酸位置505-506 (外顯子7中之6鹼基對同框生殖系缺失) ³
胺基酸位置510 (例如A510V)
胺基酸位置511 (例如E511K)
胺基酸位置513 (例如G513D) ^{7*}
胺基酸位置515 (例如C515S、C515W ⁴)
胺基酸位置525 (例如R525W) ^{7*}
胺基酸位置531 (例如C531R，或9鹼基對重複 ²)
胺基酸位置532 (例如重複) ²
胺基酸位置533 (例如G533C、G533S)
胺基酸位置534 (例如L534L) ⁶
胺基酸位置550 (例如G550E)
胺基酸位置591 (例如V591I)
胺基酸位置593 (例如G593E)
胺基酸位置595 (例如E595D及E595A) ¹⁸
胺基酸位置600 (例如R600Q)
胺基酸位置602 (例如I602V) ⁶
胺基酸位置603 (例如K603Q、K603E ²)
胺基酸位置606 (例如Y606C)
胺基酸位置609 (例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609C ³²)
胺基酸位置611 (例如C611R、C611S、C611G、C611Y、

C611F、C611W)
胺基酸位置616 (例如E616Q) ²³
Δ胺基酸位置616 ⁶⁴
胺基酸位置618 (例如C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W、終止子 ⁵⁶)
胺基酸位置619 (例如F619F)
胺基酸位置620 (例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F、C620A ⁴⁷)
Δ胺基酸位置612-620 ⁷⁴
胺基酸位置622 (例如P622L) ⁶⁸
胺基酸位置623 (例如E623K)
胺基酸位置624 (例如D624N)
胺基酸位置628 (例如P628N) ⁷³
胺基酸位置629-631 (例如L629-D631delinsH) ⁸⁰
胺基酸位置630 (例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W)
Δ胺基酸位置630 ⁵⁶
胺基酸位置631 (例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)
Δ胺基酸位置631 ⁶⁹
胺基酸位置631-633>V (亦即，殘基631-633經單一纈胺酸殘基置換)
胺基酸位置631-633>A (亦即，殘基631-633經單一丙胺酸殘基置換)
胺基酸位置631-633>E (亦即，殘基631-633經單一麩胺酸殘基置換)
Δ胺基酸位置631-633 (例如D631 - L633)
Δ胺基酸位置631-634 (例如D631-C634)
胺基酸位置632 (例如E632K、E632G ^{5, 11} 、E632V ⁶² 、632至讀框轉移 ⁴⁷)
胺基酸位置632-633>V (亦即，殘基632及633經單一纈胺酸殘基置換) ⁷⁴
Δ胺基酸位置632-633 (例如體細胞中或外顯子11 ⁹ 之6鹼基對同框生殖系缺失中的E632-L633)
胺基酸位置632-639>HR (亦即，殘基632-639經兩個殘基組

胺酸及精胺酸置換)
胺基酸位置 633 (例如 L633R ⁶² 、9 鹼基對重複 ² 、L633delinsLCR ⁷¹)
胺基酸位置 634 (例如 C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A 或 C634T、9 鹼基對缺失 ⁶² 、9 鹼基對重複 ⁵⁶ ，或 12 鹼基對重複 ²) (例如引起 MTC)
Δ 胺基酸位置 634 ⁵⁶
胺基酸位置 632/633/634 (E632V/L633R/634 9 鹼基對缺失) ⁶²
胺基酸位置 635 (例如 R635G 或插入 ELCR ²)
胺基酸位置 636 (例如 T636P ² 、T636M ⁴)
胺基酸位置 636-637 (例如 T636-V637insCRT) ⁸⁰
胺基酸位置 638 (例如 異白胺酸至讀框轉移 ⁴⁷)
胺基酸位置 640 (例如 A640G)
胺基酸位置 634/640 (例如 C634R/A640G) ⁵⁶
胺基酸位置 641 (例如 A641S、A641T ⁸)
胺基酸位置 634/641 (例如 C634S/A641S) ⁵⁶
胺基酸位置 639/641 (例如 A639G/A641R) ⁵⁶
胺基酸位置 644 (例如 T644M) ⁵⁹
胺基酸位置 648 (例如 V648I)
胺基酸位置 634/648 (例如 C634R/V648I) ⁷⁷
胺基酸位置 649 (例如 S649L) ²⁸
胺基酸位置 661 (例如 H661H) ⁶
胺基酸位置 664 (例如 A664D)
胺基酸位置 665 (例如 H665Q)
胺基酸位置 666 (例如 K666E、K666M、K666N、K666R)
胺基酸位置 675 (T675T，靜默核苷酸變化) ¹⁸
胺基酸位置 679 (例如 P679P) ⁶
胺基酸位置 680 (例如 A680T、丙胺酸至讀框轉移) ⁶
胺基酸位置 686 (例如 S686N)
胺基酸位置 689 (例如 S689T) ¹⁸
胺基酸位置 691 (例如 G691S)
胺基酸位置 694 (例如 R694Q)
胺基酸位置 700 (例如 M700L)
胺基酸位置 706 (例如 V706M、V706A)

胺基酸位置713剪接變異體(例如E713K (例如剪接變異體)) ⁶
胺基酸位置714 (例如D714Y) ⁵⁷
胺基酸位置727 (例如G727E) ⁶
胺基酸位置732 (例如E732K) ²⁰
胺基酸位置734 (例如E734K) ⁴⁸
胺基酸位置736 (例如G736R) ⁶
胺基酸位置738 (例如V738V) ⁶
胺基酸位置742 (例如T742M) ⁵¹
胺基酸位置748 (例如G748C)
胺基酸位置749 (例如R749T) ³⁶
胺基酸位置750 (例如A750P、A750G) ⁶
胺基酸位置752 (例如Y752Y) ⁶
胺基酸位置751 (例如G751G) ⁶
胺基酸位置762 (例如E762Q) ³⁶
胺基酸位置765 (例如S765P、S765F)
胺基酸位置766 (例如P766S、P766M) ⁶
胺基酸位置768 (例如E768Q、E768D、E768N ⁴⁶ 、E768G ⁷²)
胺基酸位置769 (例如L769L) ⁶
胺基酸位置770 (例如R770Q)
胺基酸位置771 (例如D771N)
胺基酸位置777 (例如N777S)
胺基酸位置778 (例如V778I)
胺基酸位置781 (例如Q781R)
胺基酸位置788 (例如I788I ³² 、I788N ⁷⁸)
胺基酸位置790 (例如L790F)
胺基酸位置768/790 (例如E768D/L790T) ⁴⁰
胺基酸位置791 (例如Y791F、Y791N ²⁴)
胺基酸位置634/791 (例如C634Y/Y791F) ⁵⁵
胺基酸位置790/791 (例如L790F/Y791F) ⁵⁵
胺基酸位置802
胺基酸位置804 (例如V804L ^{15, 16} 、V804M ^{15, 16} 、V804E ¹²) (例如引起MTC)
胺基酸位置778/804 ⁵⁰ (例如V778I/V804M ⁵⁴)

胺基酸位置781/804 (例如Q781R/V804M) ⁴¹
胺基酸位置805 (例如E805K)
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K) ¹⁷
胺基酸位置806 (例如Y806F、Y806S ¹² 、Y806G、Y806C ^{2, 12, 14} 、Y806E ¹⁴ 、Y806H ¹² 、Y806N ¹² 、Y806Y ³²)
胺基酸位置804/806 (例如V804M/Y806C) ³⁸
胺基酸位置810 (例如G810R ¹² 、G810S ¹² 、G810A ¹³ 、G810C、G810V及G810D)
胺基酸位置818 (例如E818K)
胺基酸位置819 (例如S819I)
胺基酸位置820 (例如R820L) ⁵⁷
胺基酸位置823 (例如G823E)
胺基酸位置826 (例如Y826M、Y826S) ¹⁰
胺基酸位置828 (例如G828R) ⁵⁷
胺基酸位置833 (例如R833C)
胺基酸位置836 (例如S836S) ¹⁹
胺基酸位置841 (例如P841L、P841P)
胺基酸位置843 (例如E843D)
胺基酸位置844 (例如R844W、R844Q、R844L)
胺基酸位置804/844 (例如V804M/R844L) ⁷⁶
胺基酸位置845 (例如A845A) ⁶³
胺基酸位置848 (例如M848T)
胺基酸位置852 (例如I852M)
胺基酸位置853 (例如S853T) ⁵⁷
胺基酸位置865 (例如L865V) ¹²
胺基酸位置866 (例如A866W) ³³
胺基酸位置867 (例如E867K) ³⁷
胺基酸位置870 (例如L870F) ¹²
胺基酸位置873 (例如R873W、R873Q ⁴²)
胺基酸位置876 (例如A876V)
胺基酸位置881 (例如L881V)
胺基酸位置882
胺基酸位置883 (例如A883F、A883S、A883T、A883Y ⁵³ 、A883V)

胺基酸位置884 (例如E884K、E884V ³⁵)
胺基酸位置886 (例如R886W)
胺基酸位置891 (例如S891A、S891S ³² 、S891L ³⁵)
胺基酸位置893 (例如F893L) ⁴²
胺基酸位置894 (例如G894S) ⁴³
胺基酸位置897 (例如R897Q、R897P)
胺基酸位置898 (例如D898V、D898Y ⁶⁶)
Δ胺基酸位置898
Δ胺基酸位置898-902 ⁵⁸
Δ胺基酸位置899-902 ⁴⁷
Δ胺基酸位置898-901 ⁴⁷
Δ胺基酸位置632-633/Δ胺基酸位置898-901 ⁴⁷
胺基酸位置900 (例如Y900F) ²²
胺基酸位置901 (例如E901K)
胺基酸位置904 (例如S904F、S904S、S904C ² 、S904T ⁵⁷)
胺基酸位置691/904 (例如G691S/S904S) ⁴⁹
胺基酸位置804/904 (例如V804M/S904C) ³⁸
胺基酸位置905 (例如Y905F) ²²
胺基酸位置907 (例如K907E、K907M)
胺基酸位置908 (例如R908K)
胺基酸位置911 (例如G911D、G911G (例如剪接變異體) ⁶)
胺基酸位置912 (例如R912P、R912Q)
胺基酸位置918 (例如M918T ² 、M918V、M918L ⁶) (例如引起MTC)
胺基酸位置591/918 (例如V591I/M918T) ⁶¹
胺基酸位置620/918 (例如C620F/M918T) ⁴⁷
胺基酸位置891/918 (例如S891A/M918T) ⁴⁷
Δ胺基酸位置898-901/M918T ⁴⁷
胺基酸位置919 (例如A919V、A919P ⁵²)
胺基酸位置768/919 ⁵⁴
胺基酸位置921 (例如E921K、E921D)
胺基酸位置911/918/921 (例如G911E/M918T/E921K) ⁶¹
胺基酸位置922 (例如S922P、S922Y)
胺基酸位置924 (例如F924S) ⁶

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

^A 所示RET激酶突變可為活化突變且/或向RET激酶賦予增強之針對RET激酶抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)的抗性，例如相較於野生型

RET激酶。

- ¹ U.S. Patent Application Publication No. 2014/0272951.
- ² Krampitz et al., *Cancer* 120:1920-1931, 2014.
- ³ Latteyer, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(3):1016-22, 2016.
- ⁴ Silva, et al. *Endocrine* 49.2:366-372, 2015.
- ⁵ Scollo, et al., *Endocr. J.* 63(1):87-91, 2016.
- ⁶ Jovanovic, et al., *Prilozi* 36(1):93-107, 2015.
- ⁷ Qi, et al., *Oncotarget.* 6(32):33993-4003, 2015. *R525W and G513D appear to act in combination with S891A to enhance oncogenic activity.
- ⁸ Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA-BUCHAREST 11.2, 189-194, 2015.
- ⁹ Cecchirini, et al. *Oncogene*, 14, 2609-2612, 1997.
- ¹⁰ Karrasch, et al. *Eur. Thyroid J.*, 5(1):73-7, 2016.
- ¹¹ Scollo et al., *Endocr. J.* 63:87-91, 2016.
- ¹² PCT Patent Application Publication No. WO 2016/127074.
- ¹³ Huang et al., *Mol. Cancer Ther.*, 2016 Aug 5. pii: molcanther.0258.2016. [Epub ahead of print].
- ¹⁴ Carlomagno, et al., *Endocr. Rel. Cancer* 16(1):233-41, 2009.
- ¹⁵ Yoon et al., *J. Med. Chem.* 59(1):358-73, 2016.
- ¹⁶ U.S. Patent No. 8,629,135.
- ¹⁷ Cranston, et al., *Cancer Res.* 66(20):10179-87, 2006.
- ¹⁸ Kheiroddin et al., *Clin. Lab.* 62(5):871-6, 2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³⁶ PCT Patent Application Publication No. WO 2017/197051

³⁷ European Patent Application Publication No. 3271848

³⁸ Roskoski and Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.*, 128, 1-17. doi:

10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

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

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

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

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

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

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

⁴⁵ Chen, et al. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 38.4 (2013): 308-312.

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

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

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

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

- ⁵⁰ Roy et al. *Oncologist*, 18(10): 1093-1100. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0053, 2013
- ⁵¹ U.S. Patent Application Publication No. 2017/0349953
- ⁵² Santoro, et al. *Endocrinology*, 145(12), 5448-5451, 2004. doi: 10.1210/en.2004-0922
- ⁵³ U.S. Patent No. 9,006,256
- ⁵⁴ Yeganeh, et al. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(6), 2107-17. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2107
- ⁵⁵ Mulligan, L. M, *Nature Reviews Cancer*, 14(3), 173, 2014, doi: 10.1038/nrc3680
- ⁵⁶ Arighi, et al, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(4-5), 441-467, 2005. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.05.010
- ⁵⁷ Dabir, et al, *Journal of Thoracic Oncology*, 9(9), 1316-1323, 2014. doi: 10.1097/JTO.0000000000000234
- ⁵⁸ Uchino, et al, *Cancer Science*, 90(11), 1231-1237, 1999. doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00701.x
- ⁵⁹ Krampitz. *Cancer*, 120(13), 1920-1931, 2014: 10.1002/cncr.28661
- ⁶⁰ Jhiang et al, *Thyroid* 6(2), 1996. doi: 10.1089/thy.1996.6.115
- ⁶¹ Dvořáková, et al, *Thyroid*, 16(3), 311-316, 2006. doi: 10.1089/thy.2006.16.311
- ⁶² Severskaya et al, *Genomics Transcriptomics Proteomics*, 40(3) 425-435.

- ⁶³ Elisei, et al, *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 5(1), 1, 2014. doi: 10.4172/2157-7412.1000214
- ⁶⁴ Ahmed et al, *The Journal of Molecular Diagnostics*, 7(2), 283-288, 2005. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60556-9
- ⁶⁵ Oliveira, et al. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 37(84), 2018. doi: 10.1186/s13046-018-0746-y
- ⁶⁶ Yi, et al. *Case Rep. Endocrinol.* 2018:8657314, 2018. doi: 10.1155/2018/8657914
- ⁶⁷ Huang, et al. *Cell.* 173(2): 355-370, 2018. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.039
- ⁶⁸ Bosic, et al. *Pathology.* 50(3):327-332, 2018. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.011
- ⁶⁹ Yao, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 87(28):1962-1965, 2007. PMID: 17923033
- ⁷⁰ Quintela-Fandino, et al. *Mol. Oncol.* 8(8):1719-1728, 2014. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.005
- ⁷¹ Urbini, et al. *Int J Genomics* 2018: 6582014. doi: 10.1155/2018/6582014
- ⁷² Yu, et al. *Clin Lung Cancer*, pii: S1525-7304(18)30204-3, 2018. doi: 10.1016/j.clc.2018.08.010
- ⁷³ Soca-Chafre, et al. *Oncotarget* 9(55):30499-30512, 2018. doi: 10.18632/oncotarget.25369
- ⁷⁴ Kim, et al. *BMC Urol* 18(1):68, 2018. doi: 10.1186/s12894-018-

0380-1

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

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

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

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

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

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

【0297】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一個點突變(參見例如表**2a**中所列的點突變)，相較於野生型RET激酶，該點突變引起具有一或多個胺基酸取代、插入或缺失之RET激酶的產生。

【0298】 表2a RET激酶蛋白胺基酸取代/插入/缺失^A

胺基酸位置20
胺基酸位置32 (例如S32L)

胺基酸位置34 (例如D34S)
胺基酸位置40 (例如L40P)
胺基酸位置64 (例如P64L)
胺基酸位置67 (例如R67H)
胺基酸位置114 (例如R114H)
胺基酸位置145 (例如V145G)
胺基酸位置200
胺基酸位置292 (例如V292M)
胺基酸位置294
胺基酸位置321 (例如G321R)
胺基酸位置330 (例如R330Q)
胺基酸位置338 (例如T338I)
胺基酸位置360 (例如R360W)
胺基酸位置393 (例如F393L)
胺基酸位置432
Δ胺基酸殘基505-506 (外顯子7中之6鹼基對同框生殖系缺失)
胺基酸位置510 (例如A510V)
胺基酸位置511 (例如E511K)
胺基酸位置513 (例如G513D)
胺基酸位置515 (例如C515S、C515W ⁴)
胺基酸位置525 (例如R525W)
胺基酸位置531 (例如C531R，或9個鹼基對重複)
胺基酸位置532 (例如重複)
胺基酸位置533 (例如G533C、G533S)
胺基酸位置550 (例如G550E)
胺基酸位置591 (例如V591I)
胺基酸位置593 (例如G593E)
胺基酸位置595 (例如E595D及E595A)
胺基酸位置600 (例如R600Q)
胺基酸位置602 (例如I602V)
胺基酸位置603 (例如K603Q、K603E)
胺基酸位置606 (例如Y606C)
胺基酸位置609 (例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W)

胺基酸位置611 (例如C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)
胺基酸位置616 (例如E616Q)
胺基酸位置618 (例如C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W)
胺基酸位置620 (例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F)
胺基酸位置623 (例如E623K)
胺基酸位置624 (例如D624N)
胺基酸位置630 (例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W)
胺基酸位置631 (例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)
胺基酸位置632 (例如E632K、E632G)
Δ胺基酸殘基632-633 (外顯子11中之6鹼基對同框生殖系缺失)
胺基酸位置633 (例如9鹼基對重複)
胺基酸位置634 (例如C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A或C634T，或插入ELCR，或12鹼基對重複)(例如引起MTC)
胺基酸位置635 (例如R635G)
胺基酸位置636 (例如T636P、T636M)
胺基酸位置640 (例如A640G)
胺基酸位置641 (例如A641S、A641T)
胺基酸位置648 (例如V648I)
胺基酸位置649 (例如S649L)
胺基酸位置664 (例如A664D)
胺基酸位置665 (例如H665Q)
胺基酸位置666 (例如K666E、K666M、K666N、K666R)
胺基酸位置686 (例如S686N)
胺基酸位置689 (例如S689T)
胺基酸位置691 (例如G691S)
胺基酸位置694 (例如R694Q)
胺基酸位置700 (例如M700L)
胺基酸位置706 (例如V706M、V706A)
胺基酸位置713剪接變異體(例如E713K)

胺基酸位置732 (例如E732K)
胺基酸位置736 (例如G736R)
胺基酸位置748 (例如G748C)
胺基酸位置750 (例如A750P)
胺基酸位置765 (例如S765P)
胺基酸位置766 (例如P766S、P766M)
胺基酸位置768 (例如E768Q、E768D)
胺基酸位置769 (例如L769L)
胺基酸位置770 (例如R770Q)
胺基酸位置771 (例如D771N)
胺基酸位置777 (例如N777S)
胺基酸位置778 (例如V778I)
胺基酸位置781 (例如Q781R)
胺基酸位置790 (例如L790F)
胺基酸位置791 (例如Y791F、Y791N)
胺基酸位置802
胺基酸位置804 (例如V804L、V804M、V804E) (例如引起MTC)
胺基酸位置805 (例如E805K)
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K)
胺基酸位置806 (例如Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806E、Y806H、Y806N)
胺基酸位置810 (例如G810R、G810S、G810A、G810C、G810V及G810D)
胺基酸位置818 (例如E818K)
胺基酸位置819 (例如S819I)
胺基酸位置823 (例如G823E)
胺基酸位置826 (例如Y826M、Y826S)
胺基酸位置833 (例如R833C)
胺基酸位置836 (例如S836S)
胺基酸位置841 (例如P841L、P841P)
胺基酸位置843 (例如E843D)
胺基酸位置844 (例如R844W、R844Q、R844L)
胺基酸位置848 (例如M848T)
胺基酸位置852 (例如I852M)

胺基酸位置865 (例如L865V)
胺基酸位置870 (例如L870F)
胺基酸位置873 (例如R873W)
胺基酸位置876 (例如A876V)
胺基酸位置881 (例如L881V)
胺基酸位置882
胺基酸位置883 (例如A883F、A883S、A883T)
胺基酸位置884 (例如E884K)
胺基酸位置886 (例如R886W)
胺基酸位置891 (例如S891A)
胺基酸位置897 (例如R897Q)
胺基酸位置898 (例如D898V)
胺基酸位置900 (例如Y900F)
胺基酸位置901 (例如E901K)
胺基酸位置904 (例如S904F、S904S、S904C)
胺基酸位置907 (例如K907E、K907M)
胺基酸位置908 (例如R908K)
胺基酸位置911 (例如G911D)
胺基酸位置912 (例如R912P、R912Q)
胺基酸位置918 (例如M918T、M918V、M918L) (例如引起MTC)
胺基酸位置919 (例如A919V)
胺基酸位置921 (例如E921K)
胺基酸位置922 (例如S922P、S922Y)
胺基酸位置930 (例如T930M)
胺基酸位置961 (例如F961L)
胺基酸位置972 (例如R972G)
胺基酸位置982 (例如R982C)
胺基酸位置1009 (例如M1009V)
胺基酸位置1015 (例如Y1015F)
胺基酸位置1017 (例如D1017N)
胺基酸位置1041 (例如V1041G)
胺基酸位置1064 (例如M1064T)
胺基酸位置1096 (例如Y1096F)
RET+3

(外顯子6及11中之同框缺失)
(外顯子15中之3 bp同框缺失)

^A 上文所示RET激酶突變可為活化突變且/或可向RET激酶賦予增強之針對RET抑制劑及/或多重激酶抑制劑(MKI)的抗性，例如相較於野生型RET激酶。

【0299】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET mRNA中之剪接變異，該剪接變異引起具有至少一個殘基缺失(相較於野生型RET激酶)之RET之替代剪接變異體的蛋白質表現，從而產生RET激酶域的組成型活性。

【0300】 如本文所定義之「RET激酶抑制劑」包括展現RET抑制活性之任何化合物。在一些實施例中，RET激酶抑制劑對RET激酶具選擇性。例示性RET激酶抑制劑可以展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所述之分析中所量測。在一些實施例中，RET激酶抑制劑可以展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所提供之分析中所量測。

【0301】 如本文所用，「第一RET激酶抑制劑」或「第一RET抑制劑」為如本文所定義的RET激酶抑制劑，但其不包括如本文所定義之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。如本文所用，「第二RET激酶抑制劑」或「第二RET抑制劑」為如本文所定義之RET激酶抑制劑，但其不包括如本文所定義之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。當第一RET抑制劑與第二RET抑制劑均存在於本文提供之方法中時，該第一與第二RET激酶抑制劑不相同。

【0302】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一個點突變，該點突變引起RET基因中具有一或多種胺基酸取代或插入或缺失之RET激酶的產生，相較於野生型RET激酶，該點突變引起具有一或多個胺基酸插入或移除之RET激酶的產生。在一些情況下，所得RET激酶對一或多種第一RET激酶抑制劑抑制其磷酸轉移酶活性的抗性大於野生型RET激酶或不包括相同突變之RET激酶。此類突變視情況不降低具有RET激酶之癌細胞或腫瘤對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的敏感性(例如相較於不包括特定RET抑制劑抗性突變的癌細胞或腫瘤)。在此類實施例中，相較於野生型RET激酶或在相同第一RET激酶抑制劑存在下不具有相同突變之RET激酶，當在第一RET激酶抑制劑存在下時，RET抑制劑抗性突變可以產生具有以下中之一或多者的RET激酶：對於ATP而言，增加之 V_{max} 、減小之 K_m ，及對於第一RET激酶抑制劑而言，增加之 K_D 。

【0303】 在其他實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括RET基因中之至少一個點突變，相較於野生型RET激酶，該點突變引起具有一或多個胺基酸取代之RET激酶的產生，且相較於野生型RET激酶或不包括該相同突變之RET激酶，該RET激酶對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的抗性增強。在此類實施例中，相較於野生型RET激酶或在式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式存在下不具有RET抑制劑抗性突變之RET激酶，RET抑制劑抗性突變可以使得RET激酶在相同式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式存在下具有以下中之一或多者：增加之 V_{max} 、降低之 K_m 及降低之 K_D 。

【0304】 RET抑制劑抗性突變之實例可以包括例如RET激酶之三級結構之ATP結合位點中及附近的點突變、插入或缺失(例如野生型RET激酶(例如本文所述之例示性野生型RET激酶)之胺基酸位置730-733、738、756、758、804、805、807、810、811、881及892)，包括(但不限於)守門基因殘基(例如野生型RET激酶中之胺基酸位置804)、P環殘基(例如野生型RET激酶中之胺基酸位置730-737)、DFG基元中或附近之殘基(例如野生型RET激酶中之胺基酸位置888-898)，及ATP裂隙溶劑前緣胺基酸殘基(例如野生型RET激酶之胺基酸位置758、811及892)。此等突變類型之其他實例包括可能影響酶活性及/或藥物結合的殘基變化，包括(但不限於)活化環中的殘基(例如野生型RET激酶之胺基酸位置891-916)、活化環附近或與活化環相互作用的殘基、促成活性或非活性酶構形的殘基、C螺旋之前之環中及C螺旋中的變化(包括突變、缺失及插入)(例如野生型RET蛋白中的胺基酸位置768-788)。在一些實施例中，野生型RET蛋白為本文所述之例示性野生型RET激酶。可以改變(且為RET抑制劑抗性突變)的特定殘基或殘基區域包括(但不限於)表3中所列的彼等殘基或殘基區域，其中編號係基於人類野生型RET蛋白序列(例如SEQ ID NO: 1)。如熟習此項技術者可瞭解，對應於SEQ ID NO: 1之特定胺基酸位置之參考蛋白質序列的胺基酸位置可以藉由將參考蛋白質序列與SEQ ID NO: 1比對來確定(例如使用軟體程式，諸如ClustalW2)。RET抑制劑抗性突變位置之其他實例展示於表4中。此等殘基之變化可以包括序列內或側翼之單個或多個胺基酸變化、插入，及序列內或側翼之之缺失。亦參見J. Kooistra, G. K. Kanev, O. P. J. Van Linden, R. Leurs, I. J. P. De Esch, 及C. De Graaf, 「KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database,」 *Nucleic*

Acids Res., 第44卷, 第D1期, 第D365-D371頁, 2016, 該文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0305】 成熟人類RET蛋白之例示性序列(SEQ ID NO: 1)

```

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ
HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP
GCARVYPSFF NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIREN RPPGTFHQFRL LPVQFLCPNI SVAYRLLEGE
GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR EEVVMVFPFV TVYDEDDSDAP TFPAGVDTAS
AVVVFKRKED TVVATLRVFD ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSQ FQGPAGVLL LHFNVSVLPV SLHLPSTYSL SVSRRARRFA
QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS TLGVVTS AED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ
QTSRQAQQL LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG ITRNFSTCSP
STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRCSI VGGHEPGEPR GIKAGYGTGN CFPBEEKCFC EPEDIQDPLC
DELCRTVIAA AVLFSFIVSV LLSAFCIHCV HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSST GARRPSLDMS
ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA GYTTVAVKML KENASPSELR
DLLSEFNVLK QVNHPhVIKL YGACSDGPL LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSLDH
PDERALTMGD LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY EEDSYVKRSQ
GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM
YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD ISKDLEKMMV KRRDYDLAA STPSDSLIIYD DGLSBEETPL VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM LSPSAAKLMD TFDS

```

【0306】 在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變可以包括MET基因、MET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。

【0307】 片語「MET基因、MET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如引起融合蛋白表現之RET基因易位；相較於野生型RET蛋白，引起包括至少一個胺基酸缺失之RET蛋白表現的MET基因中之缺失；或引起具有一或多個點突變之RET蛋白表現的MET基因中之突變，或MET mRNA之替代剪接形式，其產生的MET蛋白相較於野生型MET蛋白，在MET蛋白中具有至少一個胺基酸缺失)，或MET基因擴增，該MET基因擴增引起MET蛋白過度表現或MET基因在細胞中之過度表現引起自分泌活性，導致MET蛋白之激酶域(例如MET蛋白之組成型活性激酶域)在細胞中的活性出現病原性增強。作為另一實例，MET基因、MET蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為MET基因中的突變，含有該突變的MET基因編碼的MET蛋白具有組成型活性或相較於由不包括該突變之MET基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，MET基因、MET蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可

第 119 頁(發明說明書)

為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之MET的第一部分及搭配物蛋白質(亦即，非MET)之第二部分。在一些實例中，MET基因、MET蛋白或表現或活性的調節異常可為一種MET基因與另一種非MET基因的基因易位結果。

【0308】 術語「野生型MET(wildtype MET)」或「野生型MET(wild-type MET)」描述一種核酸(例如MET基因或MET mRNA)或蛋白質(例如MET蛋白)，其發現於未患MET相關癌症(且視情況亦無產生MET相關癌症之風險增強且/或未被懷疑患有MET相關癌症)的個體中，或發現於來自未患MET相關癌症(且視情況亦無產生MET相關癌症之風險增強且/或未被懷疑患有MET相關癌症)之個體的細胞或組織中。如本文所用，術語「MET相關癌症」係指與MET基因、MET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關或MET基因、MET激酶或其任一者之表現或活性或含量出現調節異常的癌症。

【0309】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式適用於治療出現具有RET抑制劑抗性突變(例如引起對第一RET抑制劑之抗性增強，例如胺基酸位置804之取代(例如V804M、V804L或V804E)、胺基酸位置810之取代(例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D)，及/或表3及4中所列的一或多個RET抑制劑抗性突變)之癌症的患者，其藉由組合給與或作為現有藥物療法(例如其他RET激酶抑制劑；例如第一及/或第二RET激酶抑制劑)的後續或額外(例如追蹤)療法給與來達成。例示性第一及第二RET激酶抑制劑描述於本文中。在一些實施例中，第一或第二RET激酶抑制劑可選自由以下組成之群：卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、艾樂替

尼(alectinib)、阿帕替尼(apatinib)、斯特替尼(sitravatinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)、普納替尼(ponatinib)、多韋替尼(dovitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、弗雷替尼(foretinib)、BLU667及BLU6864。

【0310】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式適用於治療已鑑別為具有一或多個RET抑制劑抗性突變的癌症(引起對第一或第二RET抑制劑的抗性增強，例如胺基酸位置804之取代，例如V804M、V804L或V804E，或例如胺基酸位置810之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D)。在一些實施例中，一或多個RET抑制劑抗性突變發生於編碼RET融合蛋白(例如表1中所述之任一種RET基因融合蛋白)的核酸序列中，從而得到展現RET激酶抑制劑抗性的RET融合蛋白。在一些實施例中，一或多個RET抑制劑抗性突變發生於編碼突變型RET蛋白(例如具有表2所述之任一種突變的突變型RET蛋白)的核酸序列中，從而得到展現RET激酶抗性的突變型RET蛋白。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例列舉於表3及4中。

【0311】 表3. RET抑制劑抗性突變

例示性RET抗性突變
胺基酸位置634 (例如C634W) ¹⁰
胺基酸位置732 (例如E732K) ⁷
胺基酸位置788 (例如I788N) ⁸
胺基酸位置790 (例如L790F) ⁹
胺基酸位置804 (例如V804M ^{1,2} 、V804L ^{1,2} 、V804E ⁶)
胺基酸位置778/804 ¹³
胺基酸位置804/805 (例如V804M/E805K) ³
胺基酸位置806 (例如Y806C ^{4,6} 、Y806E ⁴ 、Y806S ⁶ 、Y806H ⁶ 、Y806N ⁶)
胺基酸位置804/806 (例如V804M/Y806C) ¹¹
胺基酸位置810 (例如G810A ⁵ 、G810R ⁶ 、G810S ⁶ 、G810C、G810V及G810D)

例示性RET抗性突變
胺基酸位置865 (例如L865V) ⁶
胺基酸位置870 (例如L870F) ⁶
胺基酸位置891 (例如S891A) ¹⁰
胺基酸位置904 (例如S904F) ¹²
胺基酸位置804/904 (例如V804M/S904C) ¹¹
胺基酸位置918 (例如M918T) ¹⁰

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

² U.S. Patent No. 8,629,135.

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

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

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

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

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

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

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

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

¹¹ Roskoski and Sadeghi-Nejad, *Pharmacol. Res.*, 128, 1-17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021, 2018.

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

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

【0312】表4. RET抑制劑抗性突變之其他例示性胺基酸位置

RET胺基酸及位置	例示性突變	抗性機制基本原理
L730	P	空間位阻及/或活性構形效應
G731	V	空間位阻及/或活性構形效應
E732	K	空間位阻及/或活性構形效應
G733	V	空間位阻及/或活性構形效應
E734	K	空間位阻及/或活性構形效應
L760	M	活性構形效應
K761	E	活性構形效應
E762	K	活性構形效應
N763	D	活性構形效應
A764	V	活性構形效應
S765	N	活性構形效應
P766	A	活性構形效應
S767	C	活性構形效應
E768	K	活性構形效應
L779	M	空間位阻及/或活性構形效應
I788	M	空間位阻及/或活性構形效應
M868	R	空間位阻及/或活性構形效應
K869	E	空間位阻及/或活性構形效應
L870	Q	空間位阻及/或活性構形效應
V871	M	空間位阻及/或活性構形效應
H872	R	空間位阻及/或活性構形效應
R873	P	空間位阻及/或活性構形效應
D874	Y	空間位阻及/或活性構形效應
L881	R	空間位阻及/或活性構形效應
L895	M	活性構形效應
S896	N	活性構形效應

R897	C	活性構形效應
D898	Y	活性構形效應
V899	G	活性構形效應
Y900	D	活性構形效應
E901	K	活性構形效應
E902	K	活性構形效應
D903	Y	活性構形效應
S904	C	活性構形效應
Y905	D	活性構形效應
V906	M	活性構形效應
K907	E	活性構形效應
R908	P	活性構形效應
S909	C	活性構形效應
Q910	R	活性構形效應
G911	C	活性構形效應
R912	P	活性構形效應

【0313】 最先描述了RET導致乳頭狀甲狀腺癌瘤(PTC)之致癌作用 (Grieco等人, *Cell*, 1990, 60, 557-63), 該癌瘤由濾泡性甲狀腺細胞引起且為最常見的甲狀腺惡性疾病。約20-30%之PTC具有使啟動子及組成型表現之無關基因之5'部分與RET酪胺酸激酶域連接的體細胞染色體重排(易位或倒位)(Greco等人, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), 因此驅動其在甲狀腺細胞中之異位表現。此類重排產生的融合蛋白稱為「RET/PTC」蛋白。舉例而言, RET/PTC 1為CCDD6與RET之間的融合體, 該融合體通常發現於乳頭狀甲狀腺癌瘤中。類似地, RET/PTC3與RET/PTC4均為ELE1與RET之融合體, 其通常發現於乳頭狀甲狀腺癌瘤中, 但產生RET/PTC3及RET/PTC4的融合事件產生具有不同分子量的不同蛋白質(參見例如Fugazzola等人, *Oncogene*, 13(5):1093-7, 1996)。與PTC相關之一些RET融合體並非稱為「RET/PTC」, 而是稱為融合蛋白

本身。舉例而言，RET與ELKS及PCM1之間的融合體發現於PTC中，但該等融合蛋白稱為ELKS-RET及PCM1-RET（參見例如Romei及Elisei, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 3:54, doi: 10.3389/fendo.2012.00054, 2012)。RET-PTC重排在PTC發病機制中之作用已在轉殖基因小鼠中得到證實(Santoro等人, *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6)。迄今為止，已自PTC及其他癌症類型中鑑別出多種融合搭配物，所有搭配物均提供誘導配位體非依賴性RET二聚化及組成型激酶活性之蛋白質/蛋白質相互作用域(參見例如表1)。最近，已經在約2%肺腺癌患者中鑑別出其中RET基因定位之染色體10中之10.6 Mb臂間倒位，從而產生嵌合基因KIF5B-RET之不同變異體(Ju等人, *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45；Kohno等人, 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7；Takeuchi等人, *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81；Lipson等人, 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4)。融合體轉錄物受到高度表現且全部所得嵌合蛋白均含有介導均二聚之KIF5B之捲曲螺旋區域之N末端部分，及整個RET激酶域。RET陽性患者中無一者具有其他已知致癌變異(諸如EGFR或K-Ras突變、ALK易位)，從而支持KIF5B-RET融合體能為肺腺癌之驅動突變的可能性。KIF5B-RET之致癌潛在性已藉由將融合基因轉染至所培養細胞株中來證實：類似於對RET-PTC融合蛋白所觀測者，KIF5B-RET發生組成性磷酸化且誘導BA-F3細胞發生NIH-3T3轉型及IL-3非依賴性生長。然而，已在肺腺癌患者中鑑別出其他RET融合蛋白，諸如CCDC6-RET融合蛋白，已發現其在人類肺腺癌細胞株LC-2/ad增殖中起重要作用(*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876)。RET抑制劑已表明適用於治療涉及RET重排之肺癌(Drilon, A.E.等人 *J Clin Oncol* 33, 2015 (增刊；摘要8007))。RET融合蛋白亦已在結腸直腸癌患

者中鑑別出(Song Eun-Kee等人, *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975)。

【0314】除RET序列重排之外，RET原癌基因之功能獲得型點突變亦為驅動致癌事件，如甲狀腺髓質癌(MTC)所示，該甲狀腺髓質癌由旁濾泡性降鈣素產生細胞引起(de Groot等人, *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60；Wells及Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122)。約25% MTC與2型多發性內分泌瘤(MEN2)(一組影響神經內分泌器官之遺傳性癌症症候群，其由RET之生殖系活化點突變引起)相關。在MEN2亞型(MEN2A、MEN2B及家族性MTC/FMTC)中，RET基因突變具有限定不同MTC侵襲程度及該疾病之臨床表現的表型-基因型強相關度。MEN2A症候群突變涉及位於富半胱胺酸胞外區中之六個半胱胺酸殘基之一(主要為C634)，其引起配位體非依賴性均二聚及組成性RET活化。患者在幼齡時出現MTC(在5-25歲發作)且亦可能出現嗜鉻細胞瘤(50%)及副甲狀腺高能症。MEN2B主要由位於激酶域中的M918T突變引起。此突變組成性地活化處於單體狀態之RET且改變激酶對受質之識別。MEN2B症候群之特徵為早期發作(<1歲)及MTC之極具侵襲性形式、嗜鉻細胞瘤(50%患者)及神經節細胞瘤。在FMTC中，唯一的疾病表現形式為MTC，其通常在成年時出現。已偵測到跨越整個RET基因的許多不同突變。MTC個案之剩餘75%具偶發性且其中約50%具有RET體細胞突變：最頻繁的突變為M918T，如同MEN2B，該突變與最具侵襲性的表型相關。亦已描述其他腫瘤中之RET之體細胞點突變，諸如結腸直腸癌(Wood等人, *Science*, 2007, 318, 1108-13)及小細胞肺癌(*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30)。在一些實施例中，MTC為RET融合體陽性MTC。

【0315】 已發現RET信號傳導組分表現於原發乳房腫瘤中且與乳房腫瘤細胞株中之雌激素受體-cc路徑發生功能相互作用(Boulay等人, *Cancer Res.* 2008, 68, 3743-51 ; Plaza-Menacho等人, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-57) , 而GDNF家族配位體引起的RET表現及活化可在不同類型癌細胞之神經周侵入中起重要作用(Ito等人, *Surgery*, 2005, 138, 788-94 ; Gil等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010, 102, 107-18 ; Iwahashi等人, *Cancer*, 2002, 94, 167-74) 。

【0316】 RET亦表現於30-70%侵入性乳癌中，其中表現相對更頻繁地發生於雌激素受體陽性腫瘤中(Plaza-Menacho, I.等人, *Oncogene*, 2010, 29, 4648-4657 ; Esseghir, S.等人, *Cancer Res.*, 2007, 67, 11732-11741 ; Morandi, A.等人, *Cancer Res.*, 2013, 73, 3783-3795 ; Gattelli, A., *EMBO Mol. Med.*, 2013, 5, 1335-1350) 。

【0317】 據報導，已在自結腸直腸癌建立之一小群(患者源異種移植) PDX中鑑別出RET重排。雖然此類事件在結腸直腸癌患者中之頻率有待定義，但此等資料表明RET作為此適應症之標靶之作用(Gozgit等人, AACR 2014年年度會議)。研究已展示RET啟動子在結腸直腸癌中頻繁發生甲基化，且在5-10%個案中鑑別出經預測可減少RET表現的異型接合錯義突變，此表明RET在偶發性結腸癌中可能具有腫瘤抑制因子之一些特徵(Luo, Y.等人, *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047 ; Sjoblom, T.等人, *Science*, 2006, 268-274 ; 癌症基因組圖譜網(Cancer Genome Atlas Network), *Nature*, 2012, 487, 330-337) 。

【0318】 現正表明愈來愈多的腫瘤類型可表現實質性含量的野生型RET激酶，從而可以對腫瘤進展及擴散產生影響。RET表現於50-65%胰

管癌中，且表現較頻繁地發生於轉移性及更高級腫瘤中(Ito, Y等人, *Surgery*, 2005, 138, 788-794；Zeng, Q.等人, *J. Int. Med. Res.* 2008, 36, 656-664)。

【0319】在造血譜系之贅生物中，RET表現於單核球性分化的急性骨髓性白血病(AML)以及CMML中(Gattei, V.等人, *Blood*, 1997, 89, 2925-2937；Gattei, V.等人, *Ann. Hematol.*, 1998, 77, 207-210；Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954)。近期研究已鑑別出罕見的染色體重排，其涉及患有慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)之患者中的RET。CMML常常與若乾酪胺酸激酶的重排相關，其引起嵌合胞溶質腫瘤蛋白的表現，導致RAS路徑活化(Kohlmann, A.等人, *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865)。在RET的情況下，使RET與BCR連接(BCR-RET)或與纖維母細胞生長因子受體1癌基因搭配物連接(FGFR1OP-RET)的基因融合體在早期造血祖細胞中轉型且可使此等細胞之成熟向單核球性路徑轉移，此可能經由RET介導性RAS信號傳導之起始來達成(Ballerini, P.等人, *Leukemia*, 2012, 26, 2384-2389)。

【0320】RET表現亦已表明可發生於若干種其他腫瘤類型中，包括前列腺癌、小細胞肺癌、黑色素瘤、腎細胞癌及頭頸腫瘤(Narita, N.等人, *Oncogene*, 2009, 28, 3058-3068；Mulligan, L. M.等人, *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, 21, 326-332；Flavin, R.等人, *Urol. Oncol.*, 2012, 30, 900-905；Dawson, D. M., *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90, 519-523)。

【0321】在神經母細胞瘤中，GFL引起的RET表現及活化在腫瘤細胞分化中具有作用，其潛在地與其他神經營養因子受體協作以下調N-

Myc，N-Myc之表現為不良預後之標誌(Hofstra, R. M., W.等人, *Hum. Genet.* 1996, 97, 362-364；Petersen, S.及Bogenmann, E., *Oncogene*, 2004, 23, 213-225；Brodeur, G. M., *Nature Ref. Cancer*, 2003, 3, 203-216)。

【0322】與RET交叉反應的多靶向抑制劑已知(Borrello, M.G.等人, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2013, 17(4), 403-419；國際專利申請案第WO 2014/141187號、第WO 2014/184069號及第WO 2015/079251號)。此類多靶向抑制劑(或多重激酶抑制劑或MKI)亦可與RET抑制劑抗性突變之發展相關。參見例如Q. Huang等人, 「Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.,」*Mol. Cancer Ther.*, 第18期, 第2521-2529頁, 2016；Yasuyuki Kaneta等人, 摘要B173：Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS-5010, a highly potent and selective RET inhibitor, *Mol Cancer Ther* 2018年1月1日(17)(增刊1) B173; DOI:10.1158/1535-7163.TARG-17-B173，兩者均以全文引用之方式併入本文。

【0323】相應地，本文提供治療經診斷患有(或經鑑別患有)癌症之患者的方法，包括向患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。本文亦提供治療經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者的方法，包括向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物。在一些實施例中，已經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者中或來自患者之活體組織切片樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的測試或分析或藉由執行本文所述之任一個非限制性分析實

例鑑別或診斷出患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析係以套組形式提供。在一些實施例中癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

【0324】 亦提供用於治療有需要之患者之癌症的方法，該方法包含：(a)偵測患者之RET相關癌症；及(b)向患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)。在一些實施例中，個體先前用第一RET抑制劑治療或先前用另一種抗癌療法治療，例如腫瘤之至少部分切除術或輻射療法。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者中或來自患者之活體組織切片樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的測試或分析或藉由執行本文所述之任一個非限制性分析實例確定患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，測試或分析係以套組形式提供。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，RET相關癌症可為包括一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。

【0325】 亦提供治療患者之方法，其包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常，及向確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者投與(例如特定地或選擇性地投與)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如

第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)。在此等方法之一些實施例中，個體先前經第一RET抑制劑治療或先前經另一種抗癌療法(腫瘤之至少部分切除術或輻射療法)治療。在一些實施例中，患者為懷疑患有RET相關癌症之患者、呈現RET相關癌症之一或多種症狀的患者，或出現RET相關癌症之風險升高的患者。在一些實施例中，分析係使用下一代定序、焦磷酸根定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，分析為液體活體組織切片。本文描述此等方法中可使用的其他非限制性分析。其他分析在此項技術中亦已知。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0326】 亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式或醫藥組合物，其用於治療經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者的RET相關癌症，此鑑別或診斷係經由對獲自患者之樣品執行分析(例如活體外分析)以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的步驟，其中RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量存在調節異常鑑別該患者患有RET相關癌症。亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式用於製造供治療患者之RET相關癌症之藥劑的用途，該患者經鑑別或診斷患有RET相關癌症，此鑑別或診斷係經由對獲自該患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的步驟，其中RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量存在調節異常鑑別該患者患有RET相關

癌症。本文所述之任一種方法或用途之一些實施例進一步包括在患者臨床記錄(例如電腦可讀媒體)中記錄經由執行分析而確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者應投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物。在一些實施例中，分析係使用下一代定序、焦磷酸根定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，分析為液體活體組織切片。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0327】 亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，其用於治療有需要之患者或經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者的癌症。亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的用途，其用於製造供治療經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者之癌症的藥劑。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症，例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者中或來自患者之活體組織切片樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組，鑑別或診斷患者患有RET相關癌症。如本文所提供，RET相關癌症包括本文所述且此項技術中已知的彼等癌症。

【0328】 在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者已鑑別或診斷患有具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症。在本文所述之任一種方法或用途的一些實施例中，患者患有對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈

陽性的腫瘤。在本文所述之任一種方法或用途的一些實施例中，該患者可為患有對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性之腫瘤的患者。在本文所述之任一種方法或用途的一些實施例中，患者可為其腫瘤具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者。在本文所述之任一種方法或用途的一些實施例中，患者被懷疑患有RET相關癌症(例如具有一或多個RET抑制劑抗性突變的癌症)。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之患者之RET相關癌症的方法，該方法包含a)偵測患者樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及b)投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種融合蛋白。RET基因融合蛋白之非限制性實例描述於表1中。在一些實施例中，融合蛋白為KIF5B-RET。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入。RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失之非限制性實例描述於表2及2a中。在一些實施例中，RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失係選自由M918T、M918V、C634W、V804L、V804M、G810S及G810R組成之群。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。RET抑制劑抗性突變之非限制性實例描述於表3及4中。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為V804M。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為G810S。在一些實施例中，RET抑制劑抗性突變為G810R。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之

表現或活性或含量之調節異常的癌症。在一些實施例中，對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤為對一或多種RET抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的腫瘤。

【0329】 在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，患者之臨床記錄表明該患者患有具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的腫瘤(例如具有一或多種RET抑制劑抗性突變的腫瘤)。在一些實施例中，臨床記錄指明該患者應用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或醫藥組合物中之一或多者治療。在一些實施例中，具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌症。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症。在一些實施例中，對RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常呈陽性的腫瘤為對一或多種RET抑制劑抗性突變呈陽性的腫瘤。在一些實施例中，使用管制機構批准(例如FDA批准)的分析或套組確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的腫瘤。

【0330】 亦提供治療患者之方法，包括向患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，該患者的臨床記錄指明該患者具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。亦提供式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的用途，其用於製造供治療患者之RET相關癌症的藥劑，該患者的臨床

記錄指明該患者具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。此等方法及用途之一些實施例可進一步包括：對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常以及在患者臨床檔案(例如電腦可讀媒體)中記錄已鑑別出該患者具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常之資訊的步驟。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例而言，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，分析為液體活體組織切片。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0331】 本文亦提供一種治療個體的方法。在一些實施例中，方法包括對獲自個體的樣品執行分析以確定個體是否具有RET基因、RET蛋白或其任一者之表現或含量的調節異常。在一些此類實施例中，方法亦包括向經確定具有RET基因、RET蛋白或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法包括確定個體存在RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或含量的調節異常，此經由對獲自個體之樣品執行的分析達成。在此類實施例中，方法亦包括向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白或其表現或活性的調節異常為引起RET融合蛋白(例如本文所述之任一種RET融合蛋白)表現的基因或染色體易位。在一些實施例中，RET融合體可選自KIF5B-RET融合體及CCDC6-RET融合

體。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常為RET基因中之一或多種點突變(例如本文所述之一或多種RET點突變中的任一者)。RET基因中之一或多種點突變可以引起例如具有以下胺基酸取代中之一或多者之RET蛋白的轉譯：M918T、M918V、C634W、V804L、V804M、G810S及G810R。在一些實施例中，RET基因、RET激酶蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常為一或多種RET抑制劑抗性突變(例如本文所述之一或多種RET抑制劑抗性突變的任何組合)。此等方法之一些實施例進一步包括向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)。

【0332】 在一些實施例中，本文所提供之化合物展現腦及/或中樞神經系統(CNS)通透性。此類化合物能夠穿越血腦障壁且抑制腦及/或其他CNS結構中之RET激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物在治療有效量下能夠穿越血腦障壁。舉例而言，治療癌症(例如RET相關癌症，諸如RET相關腦癌或CNS癌症)患者可以包括向患者投與(例如經口投與)化合物。在一些此類實施例中，本文所提供之化合物適用於治療原發腦腫瘤或轉移性腦腫瘤。舉例而言，化合物可以用於治療以下中之一或多者：神經膠質瘤，諸如神經膠母細胞瘤(亦稱為多形性神經膠母細胞瘤)、星形細胞瘤、寡突神經膠質細胞瘤、室管膜瘤，及混合型神經膠質瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤、神經節神經膠質瘤、許旺細胞瘤(神經鞘瘤)，及顱咽管瘤(參見例如Louis, D.N.等人, *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (2016年6月)中所列的腫瘤)。在一些實施例中，腦腫瘤為原發腦腫瘤。在一些實施例中，患者先前已用另一種抗癌劑治療，例如另一種RET抑制劑(例如不

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

【0333】 亦提供為經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者選擇療法的方法(例如活體外方法)。一些實施例可進一步包括向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者投與所選療法。舉例而言，所選療法可以包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。一些實施例可進一步包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常以及鑑別及診斷經確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常之患者患有RET相關癌症的步驟。在一些實施例中，癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者中或來自患者之活體組織切片樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組，已鑑別或診斷出該患者患有RET相關癌症。在一些實施例中，RET相關癌症為本文所述或此項技術中已知之癌症。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例而言，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，分析為液體活體組織切片。

【0334】 本文亦提供為患者選擇療法的方法，其中該等方法包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常(例如一或多種RET抑制劑抗性突

變)以及鑑別或診斷經確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的患者患有RET相關癌症的步驟。一些實施例進一步包括向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者投與所選療法。舉例而言，所選療法可以包括向經鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例而言，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，分析為液體活體組織切片。

【0335】 亦提供為選擇患者進行治療的方法，其中方法包括選擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症之患者及選擇患者進行治療，包括投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，鑑別或診斷患者患有RET相關癌症可以包括對獲自患者之樣品執行分析以確定該患者是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常以及鑑別或診斷經確定具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常之患者患有RET相關癌症的步驟。在一些實施例中，選擇患者進行治療之方法可以用作臨床研究之一部分，包括投與RET相關癌症之各種療法。在一些實施例中，RET相關癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌症。在一些實施例中，分析為活體外分析。舉例而言，分析係使用下一代定序、免疫組織化學或分離FISH分析。在一些實施例中，分析為管制機構批准的分析，例如FDA批准的套組。在一些實施例中，分析為液體活體組織切片。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括

一或多種RET抑制劑抗性突變。

【0336】 在本文所述之任一方法或用途的一些實施例中，使用來自患者之樣品確定患者是否具有RET基因或RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常所用的分析可包括例如下二代定序、免疫組織化學、螢光顯微術、分離FISH分析、南方墨點法、西方墨點法、FACS分析、北方墨點法，及基於PCR之擴增(例如RT-PCR及定量即時RT-PCR)。如此項技術中所熟知，分析典型地使用例如至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記之抗體或其抗原結合片段進行。分析可使用此項技術中已知之其他偵測方法偵測RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常(參見例如本文引用的參考文獻)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。在一些實施例中，樣品為來自患者之生物樣品或活體組織切片樣品(例如石蠟包埋之活體組織切片樣品)。在一些實施例中，患者為懷疑患有RET相關癌症之患者、具有RET相關癌症之一或多種症狀的患者，及/或出現RET相關癌症之風險增強的患者。

【0337】 在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可以使用液體活體組織切片(凡此種種稱為流體活體組織切片或流體相活體組織切片)鑑別。參見例如Karachaliou等人，「Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment」, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016。液體活體組織切片方法可以用於偵測總腫瘤負荷及/或RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。液體活體組織切片可以對自個體相對容易獲得的生物樣品(例如經由簡單血液抽取)執行且侵入性通常小於用於偵測腫瘤負荷及/或RET基因、

RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的傳統方法。在一些實施例中，液體活體組織切片可以用於在比傳統方法更早的階段偵測RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的存在。在一些實施例中，用於液體活體組織切片的生物樣品可以包括血液、血漿、尿液、腦脊髓液、唾液、痰、支氣管肺泡灌洗、膽汁、淋巴液、囊內液、糞便、腹水及其組合。在一些實施例中，液體活體組織切片可以用於偵測循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，液體活體組織切片可以用於偵測游離DNA。在一些實施例中，使用液體活體組織切片所偵測的游離DNA為來源於腫瘤細胞的循環腫瘤DNA (ctDNA)。ctDNA分析(例如使用靈敏偵測技術，諸如(不限於)下一代定序(NGS)、傳統PCR、數位PCR，或微陣列分析)可以用於鑑別RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。

【0338】 在一些實施例中，來源於單一基因的ctDNA可以使用液體活體組織切片偵測。在一些實施例中，來源於多個基因(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或超過100個，或此等數目之間任何數目個基因)的ctDNA可以使用液體活體組織切片偵測。在一些實施例中，來源於多個基因的ctDNA可以使用多種市售測試組(例如為了偵測RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常而設計的市售測試組)中的任一者偵測。液體活體組織切片可以用於偵測RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常，包括(但不限於)點突變或單一核苷酸變異體(SNV)、複本數變異體(CNV)、基因融合體(例如易位或重排)、插入、缺失或其任何組合。在一些實施例中，液體活

體組織切片可以用於偵測生殖系突變。在一些實施例中，液體活體組織切片可以用於偵測體細胞突變。在一些實施例中，液體活體組織切片可以用於偵測原發基因突變(例如與疾病(例如癌症)之初始產生相關的原發突變或原發融合體)。在一些實施例中，液體活體組織切片可以用於偵測在原發基因突變產生之後而產生的基因突變(例如回應於投與個體之療法而出現的抗性突變)。在一些實施例中，使用液體活體組織切片所鑑別之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常亦存在於存在於個體中之癌細胞(例如腫瘤)中。在一些實施例中，本文所述之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的任一種類型可以使用液體活體組織切片偵測。在一些實施例中，經由液體活體組織切片鑑別的基因突變可以用於鑑別個體為特定療法之候選者。舉例而言，偵測個體中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可以表明個體對包括投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的療法有反應。

【0339】 液體活體組織切片可以在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間的多個時間執行以測定一或多種臨床相關參數，包括(但不限於)疾病進展、治療功效，或向個體投與療法之後的抗性突變產生。舉例而言，在診斷過程、監測過程及/或治療過程期間，第一液體活體組織切片可在第一時間點執行且第二液體活體組織切片可在第二時間點執行。在一些實施例中，第一時間點可為診斷個體患有疾病之前的時間點(例如當個體健康時)，且第二時間點可為個體已出現該疾病之後的時間點(例如第二時間點可以用於診斷該個體患有該疾病)。在一些實施例中，第一時間點可為診斷個體患有疾病之前的時間點(例如當個體健康時)，其後監測該個體，

且第二時間點可為監測該個體之後的時間點。在一些實施例中，第一時間點可為診斷個體患有疾病之後的時間點，其後向個體投與療法，且第二時間點可為投與療法之後的時間點；在此類情況下，第二時間點可以用於評估治療功效(例如在第一時間點偵測到的基因突變是否大量減少或偵測不到)或用於確定作為治療之結果而已出現之抗性突變的存在。在一些實施例中，待投與個體的療法可以包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0340】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的功效可以藉由評估在不同時間點自患者獲得之cfDNA (例如在第一時間點自患者獲得的cfDNA及在第二時間點自患者獲得的cfDNA)中之RET基因之調節異常的對偶基因頻率來確定，其中在第一與第二時間點之間向該患者投與至少一次劑量的式I-IV化合物。此等方法之一些實施例可以進一步包括在第一與第二時間點之間向該患者投與至少一次劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。舉例而言，相較於在第一時間點自患者獲得之cfDNA中之RET基因之調節異常之對偶基因頻率(AF)，在第二時間點自患者獲得之cfDNA中之RET基因之調節異常之對偶基因頻率(AF)減小(例如1%至約99%減幅、1%至約95%減幅、1%至約90%減幅、1%至約85%減幅、1%至約80%減幅、1%至約75%減幅、1%減幅至約70%減幅、1%減幅至約65%、1%減幅至約60%減幅、1%減幅至約55%減幅、1%減幅至約50%減幅、1%減幅至約45%減幅、1%減幅至約40%減幅、1%減幅至約35%減幅、1%減幅至約30%減幅、1%減幅至約25%減幅、1%減幅至約20%減幅、1%減幅至約15%減幅、1%減幅至約10%減幅、1%減幅至約5%減幅、約5%減幅至約

99%減幅、約10%減幅至約99%減幅、約15%減幅至約99%減幅、約20%減幅至約99%減幅、約25%減幅至約99%減幅、約30%減幅至約99%減幅、約35%減幅至約99%減幅、約40%減幅至約99%減幅、約45%減幅至約99%減幅、約50%減幅至約99%減幅、約55%減幅至約99%減幅、約60%減幅至約99%減幅、約65%減幅至約99%減幅、約70%減幅至約99%減幅、約75%減幅至約95%減幅、約80%減幅至約99%減幅、約90%減幅至約99%減幅、約95%減幅至約99%減幅、約5%減幅至約10%減幅、約5%減幅至約25%減幅、約10%減幅至約30%減幅、約20%減幅至約40%減幅、約25%減幅至約50%減幅、約35%減幅至約55%減幅、約40%減幅至約60%減幅、約50%減幅至約75%減幅、約60%減幅至約80%減幅，或約65%減幅至約85%減幅)表明式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式對個體有效。在一些實施例中，AF減小，使得該水準低於儀器之偵測極限。或者，相較於在第一時間點自患者獲得之cfDNA中之RET基因之調節異常的對偶基因頻率(AF)，在第二時間點自患者獲得之cfDNA中之RET基因之調節異常之對偶基因頻率(AF)的增加表明式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式對個體無效(例如個體已產生針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的抗性突變)。此等方法之一些實施例可以進一步包括向式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式已確定有效之患者投與額外劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。此等方法之一些實施例可以進一步包括向式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式已確定無效之患者投與不同療法(例如不包括投與式I-IV或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的療法，作為單一療法)。

【0341】 在此等方法之一些實例中，第一與第二時間點之間的時差可為約1天至約1年、約1天至約11個月、約1天至約10個月、約1天至約9個月、約1天至約8個月、約1天至約7個月、約1天至約6個月、約1天至約5個月、約1天至約4個月、約1天至約3個月、約1天至約10週、約1天至約2個月、約1天至約6週、約1天至約1個月、約1天至約25天、約1天至約20天、約1天至約15天、約1天至約10天、約1天至約5天、約2天至約1年、約5天至約1年、約10天至約1年、約15天至約1年、約20天至約1年、約25天至約1年、約1個月至約1年、約6週至約1年、約2個月至約1年、約3個月至約1年、約4個月至約1年、約5個月至約1年、約6個月至約1年、約7月至約1年、約8個月至約1年、約9個月至約1年、約10個月至約1年、約11個月至約1年、約1天至約7天、約1天至約14天、約5天至約10天、約5天至約20天、約10天至約20天、約15天至約1個月、約15天至約2個月、約1週至約1個月、約2週至約1個月、約1個月至約3個月、約3個月至約6個月、約4個月至約6個月、約5個月至約8個月，或約7個月至約9個月。在此等方法之一些實施例中，患者先前可經鑑別患有RET基因調節異常的癌症(例如本文所述之RET基因調節異常之任一個實例)。在此等方法之一些實施例中，患者先前可已診斷患有本文所述之任一類型的癌症。在此等方法之一些實施例中，患者可以具有一或多種轉移(例如一或多種腦轉移)。

【0342】 在一些上述實施例中，cfDNA包含ctDNA，諸如RET相關ctDNA。舉例而言，cfDNA為ctDNA，諸如RET相關ctDNA。在一些實施例中，cfDNA之至少某一部分經確定為RET相關ctDNA，例如經定序及/或經定量之量的總cfDNA經確定具有RET融合體及/或RET抗性突變。

【0343】 在醫學腫瘤學領域中，常規實務為使用不同治療形式之組合來治療各癌症患者。在醫學腫瘤學中，此類聯合治療或療法中之除本文所提供組合物之外的其他組分可為例如外科手術、放射療法及化學治療劑，諸如其他激酶抑制劑、信號轉導抑制劑及/或單株抗體。舉例而言，手術可為開放手術或最低限度侵入性手術。式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式因此亦可適用作癌症治療的佐劑，亦即，其可以與一或多種額外療法或治療劑(例如藉由相同或不同作用機制起作用的化學治療劑)組合使用。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式可以在其他治療劑或其他療法投與之前使用。舉例而言，可向有需要之患者投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式歷時一段時間且接著對腫瘤進行至少部分切除術。在一些實施例中，在對腫瘤進行至少部分切除術之前，用一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療使腫瘤尺寸(例如腫瘤負荷)減小。在一些實施例中，可在一或多輪輻射治療下向有需要之患者投與一或多次劑量之式I-IV化合物或醫藥學上可接受之鹽、其非晶或多晶形式歷時一段時間。在一些實施例中，在一或多輪輻射療法之前，用一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療使腫瘤尺寸(例如腫瘤負荷)減小。

【0344】 在一些實施例中，患者患有癌症(例如局部晚期或轉移腫瘤)，該癌症為標準療法(例如投與化學治療劑，諸如第一RET抑制劑或多重激酶抑制劑、免疫療法，或輻射(例如放射性碘))難治或不耐受的。在一些實施例中，患者患有癌症(例如局部晚期或轉移腫瘤)，該癌症為先前療法(例如投與化學治療劑，諸如第一RET抑制劑或多重激酶抑制劑、免

疫療法或輻射(例如放射性碘))難治或不耐受的。在一些實施例中，患者患有尚無標準療法的癌症(例如局部晚期或轉移腫瘤)。在一些實施例中，患者未經RET激酶抑制劑治療。舉例而言，患者未經選擇性RET激酶抑制劑治療。在一些實施例中，患者並非未經RET激酶抑制劑治療。

【0345】 在一些實施例中，患者已經歷先前療法。在一些實施例中，患有NSCLC (例如RET融合體陽性NSCLS)的患者在式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療之前，已接受鉑基化學療法、PD-1/PDL1免疫療法或兩種療法治療。在一些實施例中，患有甲狀腺癌(例如RET融合體陽性甲狀腺癌)的患者在式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療之前，已接受索拉非尼、樂伐替尼、及放射性碘中之一或多者治療。在一些實施例中，患有結腸直腸癌(例如RET融合體陽性結腸直腸癌)的患者已接受基於氟嘧啶之化學療法聯合或聯合抗VEGF定向療法或抗EGFR定向療法的治療，隨後用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療。在一些實施例中，患有胰臟癌(例如RET融合體陽性胰臟癌)之患者在式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療之前，已接受以下中之一或多者治療：基於氟嘧啶之化學療法、基於吉西他濱之化學療法，及S-1化學療法。在一些實施例中，患有乳癌(例如RET融合體陽性乳癌)之患者在式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療之前，已接受以下中之一或多者治療：蒽環黴素(anthracycline)、紫杉烷(taxane)、HER2定向療法及激素療法。在一些實施例中，患有MTC (例如RET融合體陽性MTC癌症)的患者在式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之前，已接受以下中之一或多者治療：卡博替尼(caboxantinib)及凡德他尼

(vandetanib)。

【0346】 在本文所述任一種方法的一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式係與治療有效量之至少一種其他治療劑組合投與，該其他治療劑選自一或多種其他療法或治療(例如化學治療)劑。

【0347】 其他治療劑之非限制性實例包括：靶向RET的其他治療劑(亦即，第一或第二RET激酶抑制劑)、其他激酶抑制劑(例如靶向受體酪氨酸激酶的治療劑(例如Trk抑制劑或EGFR抑制劑))、信號轉導路徑抑制劑、檢查點抑制劑、細胞凋亡路徑調節劑(例如奧巴塔拉(obataclax))；細胞毒性化學治療劑、血管生成靶向療法、免疫靶向劑(包括免疫療法)，及放射療法。

【0348】 在一些實施例中，靶向RET的其他治療劑為展現RET抑制活性之多激酶抑制劑。在一些實施例中，靶向RET的其他治療抑制劑對RET激酶具有選擇性。例示性RET激酶抑制劑可以展現小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所述之分析中所量測。在一些實施例中，RET激酶抑制劑可以展現小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM之針對RET激酶之抑制活性(IC₅₀)，如本文所提供之分析中所量測。

【0349】 靶向RET之治療劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)之非限制性實例包括艾樂替尼(alectinib)(9-乙基-6,6-二甲基-8-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-11-側氧基-6,11-二氫-5H-苯并[b]呋啶-3-甲腈)；阿姆替尼(amuvatinib)(MP470、HPK56)(N-(1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基甲

基)-4-([1]苯并呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-硫代甲醯胺)；阿帕替尼(apatinib)(YN968D1)(N-[4-(1-氰基環戊基)苯基-2-(4-吡啶甲基)胺基-3-菸鹼醯胺甲烷磺酸鹽)；卡博替尼(cabozantinib)(Cometriq XL-184)(N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；多韋替尼(dovitinib)(TKI258；GFKI-258；CHIR-258)((3Z)-4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-二氫苯并咪唑-2-亞基]喹啉-2-酮)；法米替尼(famitinib)(5-[2-(二乙基胺基)乙基]-2-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吡啶-3-亞基)甲基]-3-甲基-6,7-二氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酮)；非達替尼(fedratinib)(SAR302503、TG101348)(N-(2-甲基-2-丙烷基)-3-{{[5-甲基-2-{{4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基}胺基]-4-嘧啶基]胺基}苯磺醯胺)；弗雷替尼(foretinib)(XL880、EXEL-2880、GSK1363089、GSK089)(N1'-[3-氟-4-[[6-甲氧基-7-(3-嗎啉基丙氧基)-4-喹啉基]氧基]苯基]-N1-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；福滿替尼(fostamantinib)(R788)(6-[[5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)胺基]-4-嘧啶基]胺基]-2,2-二甲基-4-[(膦醯氧基)甲基]-2H-吡啶并[3,2-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮，鈉鹽(1:2))；艾羅瑟替(ilorasertib)(ABT-348)(1-(4-(4-胺基-7-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡啶-4-基)噁吩并[3,2-c]吡啶-3-基)苯基)-3-(3-氟苯基)脲)；樂伐替尼(lenvatinib)(E7080、冷韋納(Lenvima))(4-[3-氯-4-(環丙胺基羰基)胺基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲醯胺)；莫替沙尼(motesanib)(AMG 706)(N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]吡啶-3-甲醯胺)；尼達尼布(3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧基羰基-2-吡啶啉酮)；普納替尼(ponatinib)(AP24534)(3-(2-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基乙炔基)-4-甲基-N-[4-

[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺)；PP242 (托基尼布 (TORKinib))(2-[4-胺基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基]-1H-吡啶-5-醇)；喹雜替尼(quizartinib)(1-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-3-(4-(7-(2-(N-嗎啶基)乙氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)脲)；來高芬尼(regorfenib)(BAY 73-4506、斯蒂瓦加(stivarga))(4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺水合物)；RXDX-105 (CEP-32496、格拉芬尼(agerafenib))(1-(3-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)異噁唑-3-基)脲)；司馬沙尼(semaxanib)(SU5416)((3Z)-3-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亞甲基]-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮)；斯特替尼(sitravatinib)(MGCD516、MG516)(N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)胺基]甲基-2-吡啶基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)-1,1-環丙烷二甲醯胺)；索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)(4-[4-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺基]羰基]胺基]苯氧基]-N-甲基-2-吡啶甲醯胺)；凡德他尼(vandetanib)(N-(4-溴-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]喹啉-4-胺)；凡塔藍尼(vatalanib)(PTK787、PTK/ZK、ZK222584)(N-(4-氯苯基)-4-(吡啶-4-基甲基)酞嗪-1-胺)；AD-57 (N-[4-[4-胺基-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]-脲)；AD-80 (1-[4-(4-胺基-1-丙-2-基吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲)；AD-81 (1-(4-(4-胺基-1-異丙基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲)；ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)胺甲醯基)-2-甲基苯基)-5-(噻吩-2-基)菸鹼醯胺)；BPR1K871 (1-(3-氯苯基)-3-(5-(2-((7-(3-(二甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-

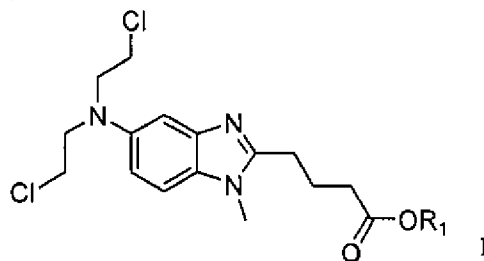
基)胺基)乙基)噻唑-2-基)脲)；CLM3 (1-苯乙基-N-(1-苯基乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)；EBI-907 (N-(2-氯-3-(1-環丙基-8-甲氧基-3H-吡唑并[3,4-c]異喹啉-7-基)-4-氟苯基)-3-氟丙烷-1-磺醯胺)；NVP-AST-487 (N-[4-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-N'-[4-[[6-(甲基胺基)-4-嘧啶基]氧基]苯基]-脲)；NVP-BBT594 (BBT594)(5-((6-乙醯胺基嘧啶-4-基)氧基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-1-甲醯胺)；PD173955 (6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(3-甲基硫基苯胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮)；PP2 (4-胺基-5-(4-氯苯基)-7-(二甲基乙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶)；PZ-1 (N-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-2-(4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯基)乙醯胺)；RPI-1 (1,3-二氫-5,6-二甲氧基-3-[(4-羥基苯基)亞甲基]-H-吡啶-2-酮)；(3E)-3-[(4-羥基苯基)亞甲基]-5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-酮)；SGI-7079 (3-[2-[[3-氟-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]胺基]-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-苯乙腈)；SPP86 (1-異丙基-3-(苯基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)；SU4984 (4-[4-[(E)-(2-側氧基-1H-吡啶-3-亞基)甲基]苯基]哌嗪-1-甲醛)；遜尼廷布 (sunitinb)(SU11248)(N-(2-二乙胺基乙基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吡啶-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺)；TG101209 (N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)苯磺醯胺)；醉茄素A (Withaferin A)((4 β ,5 β ,6 β ,22R)-4,27-二羥基-5,6:22,26-二乙氧基麥角甾-2,24-二烯烴-1,26-二酮)；XL-999 ((Z)-5-((1-乙基哌啶-4-基)胺基)-3-((3-氟苯基)(5-甲基-1H-咪唑-2-基)亞甲基)吡啶-2-酮)；BPR1J373 (5-苯基噻唑-2-基胺-嘧啶衍生物)；CG-806 (CG'806)；DCC-2157；GTX-186；HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基)乙烯基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲醯胺)；SW-01 (環苯紮平鹽酸鹽(Cyclobenzaprine hydrochloride))；XMD15-44 (N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-(吡啶-3-基乙炔基)苯甲醯胺(由結構產生))；Y078-DM1 (抗體藥物結合物，其由RET抗體(Y078)連接至細胞毒性劑美登素(maytansine)衍生物而構成)；Y078-DM4 (抗體藥物結合物，其由RET抗體(Y078)連接至細胞毒性劑美登素衍生物而構成)；ITRI-305 (D0N5TB、DIB003599)；BLU-667 (((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)；BLU6864；DS-5010；GSK3179106；GSK3352589；NMS-E668；及TAS0286/HM05。

【0350】 靶向RET之治療劑(例如第一RET激酶抑制劑或第二RET激酶抑制劑)之其他實例包括5-胺基-3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶-4-甲醯胺；3-(5-環丙基異噁唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺；3-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺基)-4-氟-2-甲基苯酚；N-(5-(第三丁基異噁唑-3-基)-2-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)乙醯胺)；N-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-2-(3-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基氧基)苯基)乙醯胺；N-(2-氟-5-三氟甲基苯基)-N'-{4'-[(2''-苯甲醯胺基)吡啶-4''-基胺基]苯基}脲；2-胺基-6-{{2-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基}磺醯基}-4-(3-噻吩基)吡啶-3,5-二甲腈；及3-芳基脲基苯亞甲基-吡啶-2-酮。

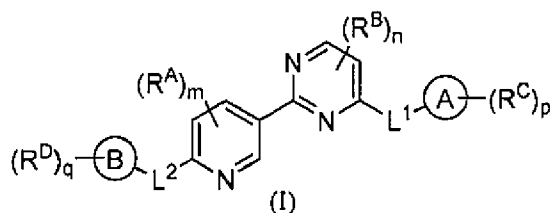
【0351】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括美國專利第9,150,517號及第9,149,464號及國際公開案第WO 2014075035號中所述的彼等物，該等文獻皆以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他

RET抑制劑為式I化合物：



其中 R_1 為 C_6 - C_{24} 烷基或聚乙二醇；或其醫藥學上可接受之鹽形式。
 在一些實施例中，其他RET抑制劑為4-{5-[雙-(氯乙基)-胺基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}丁酸十二烷酯。

【0352】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO 2016127074號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET抑制劑為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



其中環A及B各自獨立地選自芳基、雜芳基、環烷基及雜環基；

各 L^1 及 L^2 獨立地選自一鍵、-(C1-C6伸烷基)-、-(C2-C6伸烯基)-、-(C2-C6伸炔基)-、-(C1-C6伸鹵烷基)-、-(C1-C6伸雜烷基)-、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R¹)-、-O-(C1-C6伸烷基)-、-(C1-C6伸烷基)-O-、-N(R¹)-C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-(C1-C6伸烷基)-N(R¹)-、-N(R¹)-(C1-C6伸烷基)-、-N(R¹)-C(O)-(C1-C6伸烷基)-、-(C1-C6伸烷基)-N(R¹)-C(O)-、-C(O)-N(R¹)-(C1-C6伸烷基)-、-(C1-C6伸烷基)-C(O)-N(R¹)-、-N(R¹)-S(O)₂-、-S(O)₂-N(R¹)-、-N(R¹)-S(O)₂-(C1-C6伸烷基)-，及-S(O)₂-N(R¹)-(C1-C6伸烷基)-；其中各伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸鹵烷

基及伸雜烷基獨立地經出現0-5次之R'取代；

各R^A及R^B獨立地選自C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、鹵基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6雜烷基及-N(R¹)(R¹)；其中各烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基烷基及羥基烷基獨立地經出現0-5次之R^a取代；

各R^C及R^D獨立地選自C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C1-C6烷氧基、鹵基、C1-C6雜烷基、C1-C6鹵烷基、C1-C6鹵烷氧基、C1-C6羥基烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基氧基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、硝基、氰基、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)OR¹、-(C1-C6伸烷基)-C(O)R¹、-SR¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-(C1-C6伸烷基)-S(O)₂R¹、-(C1-C6伸烷基)-S(O)₂-N(R¹)(R¹)、-N(R¹)(R¹)-C(O)-N(R¹)(R¹)-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)-C(O)OR¹、-(C1-C6伸烷基)-N(R¹)-C(O)R¹、-N(R¹)S(O)₂R¹及-P(O)(R¹)(R¹)；其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、雜烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基氧基、芳烷基、雜環基及雜環基烷基中的每一者獨立地經出現0-5次之R^a取代；或2個R^C或2個R^D連同其所連接之碳原子一起形成獨立地經出現0-5次之R^a取代的環烷基或雜環；

各R¹獨立地選自氫、羥基、鹵基、硫醇、C1-C6烷基、C1-C6硫烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，其中烷基、硫烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基烷基、雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基中的每一者獨立地經出現0-5次之R^b取代，或2個R¹連同其所連接之原子一起形成獨立地經出現0-5次之R^b取代的環烷基或雜環；

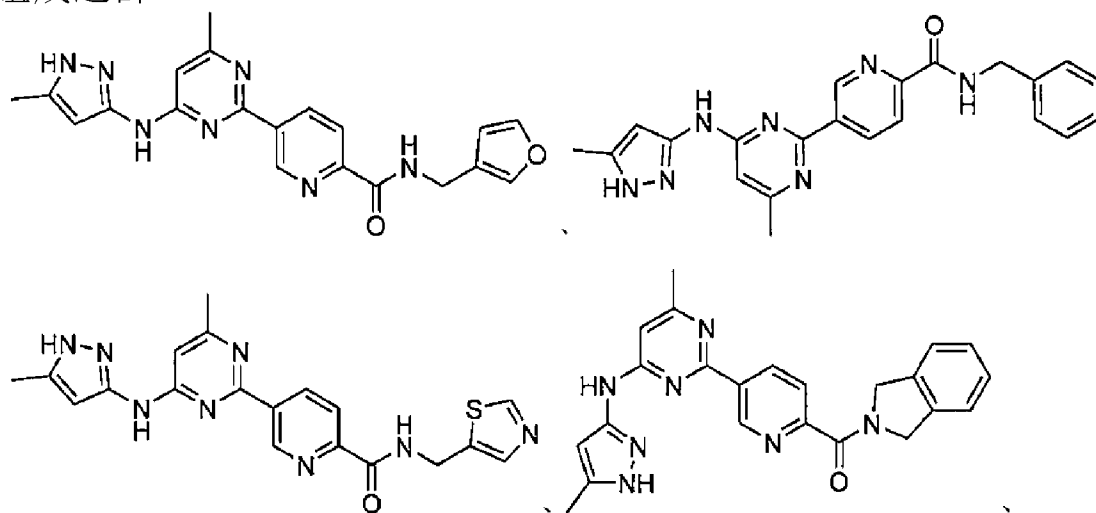
各 R^a 及 R^b 獨立地為C1-C6烷基、鹵基、羥基、C1-C6鹵烷基、C1-C6雜烷基、C1-C6羥基烷基、C1-C6烷氧基、環烷基、雜環基或氰基，其中烷基、鹵烷基、雜烷基、羥基烷基、烷氧基、環烷基及雜環基各獨立地經出現0-5次之 R' 取代；

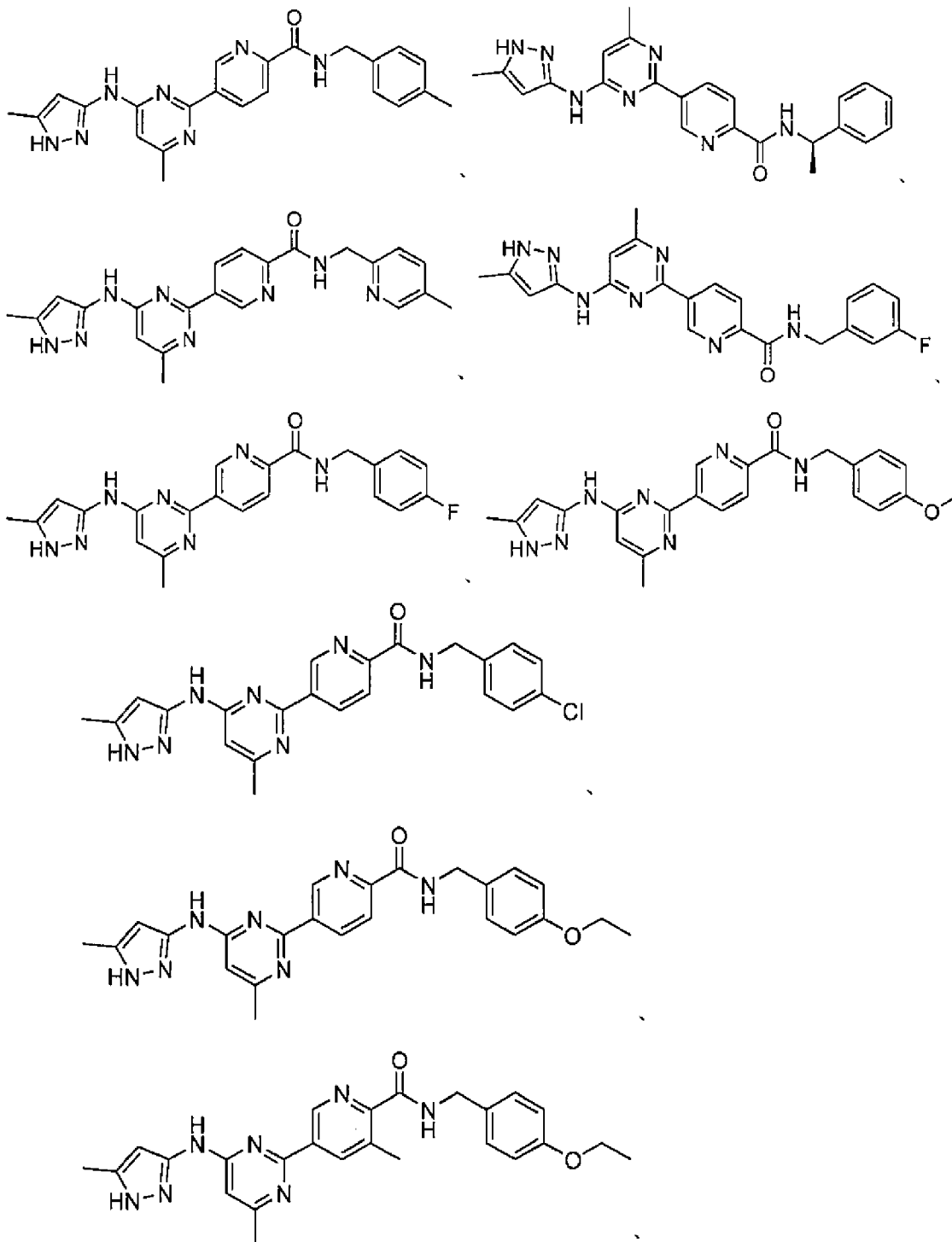
各 R' 為C1-C6烷基、C1-C6雜烷基、鹵基、羥基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基、環烷基或氰基；或2個 R' 連同其所連接之原子一起形成環烷基或雜環；

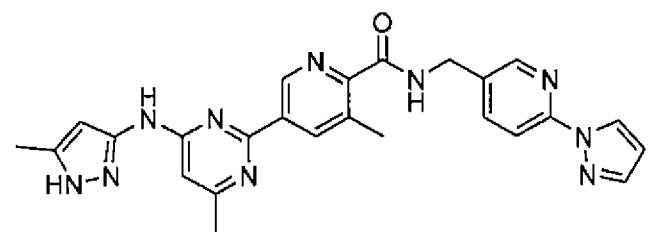
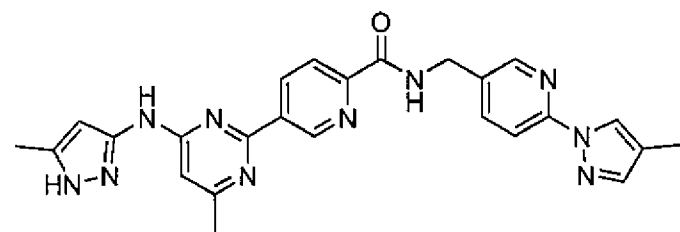
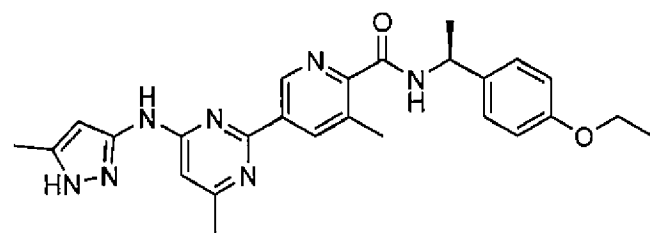
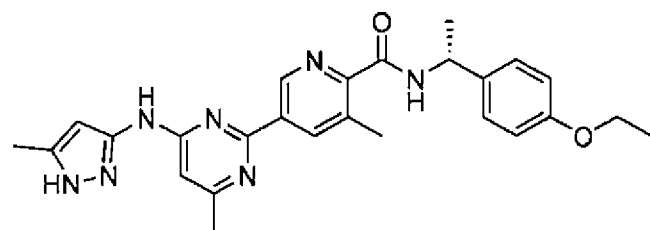
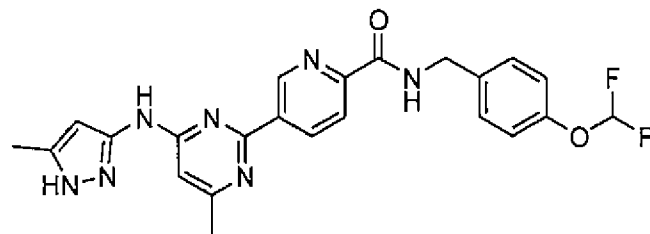
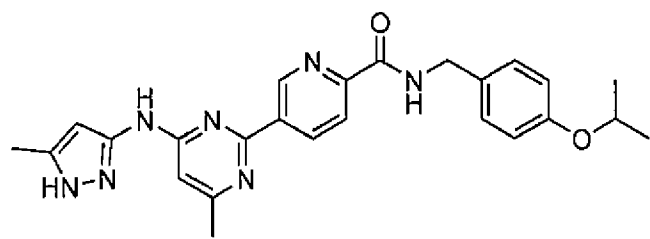
m 為0、1、2或3；

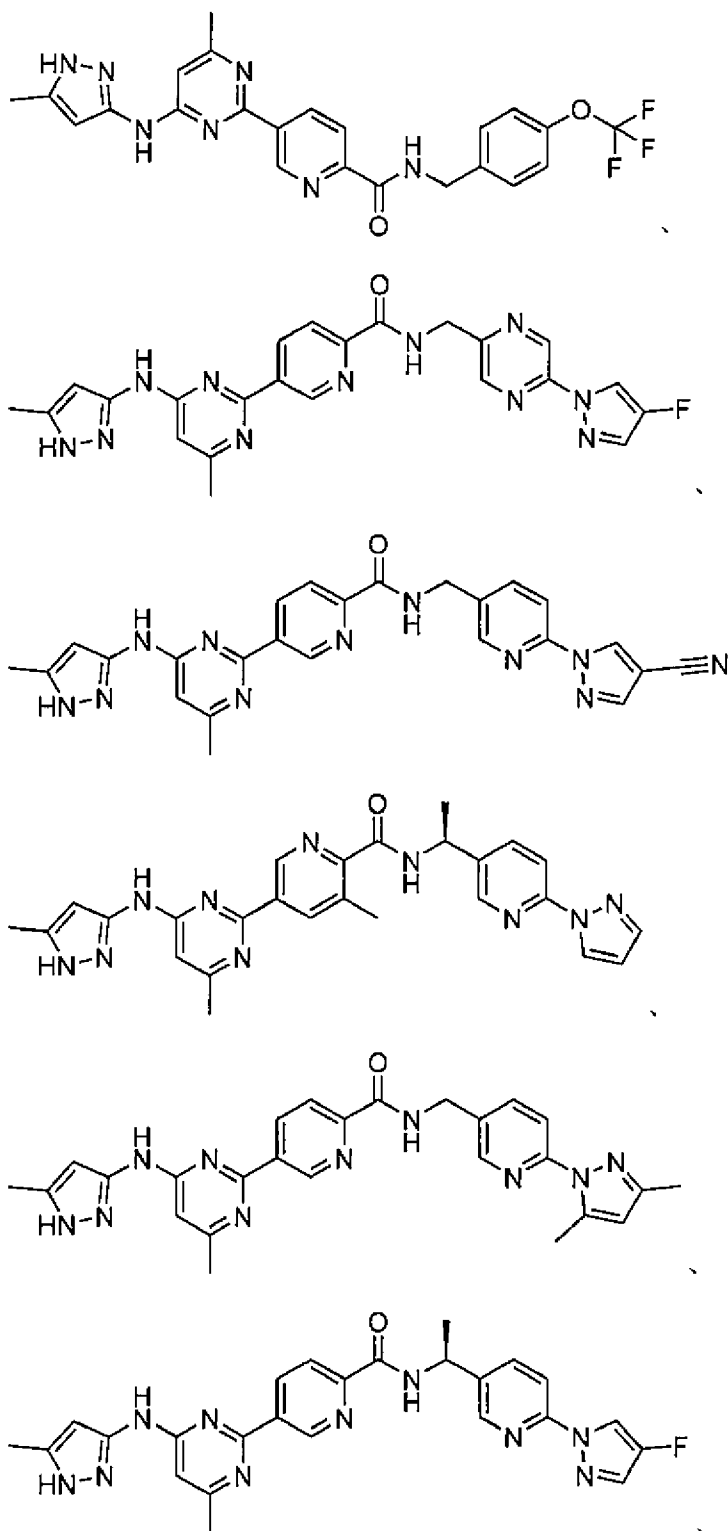
n 為0、1或2；且

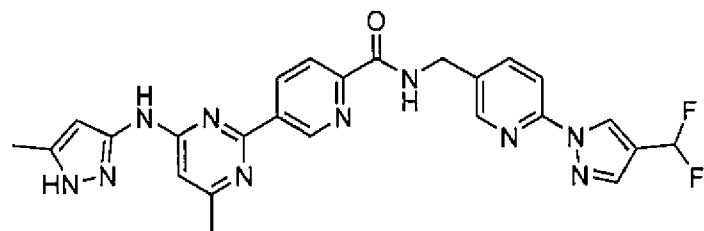
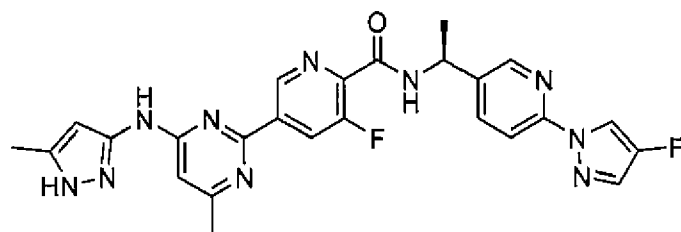
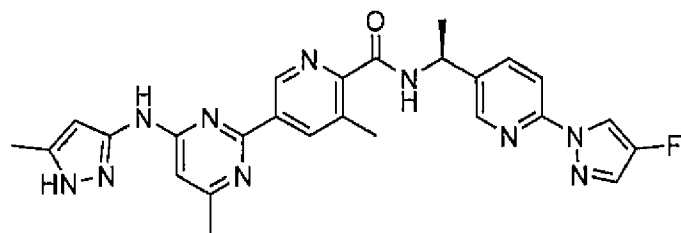
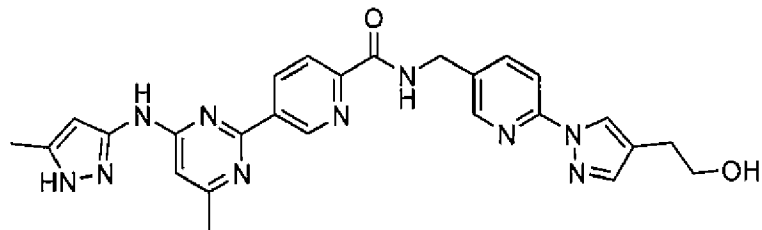
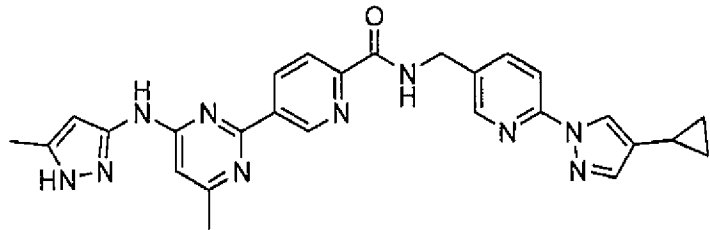
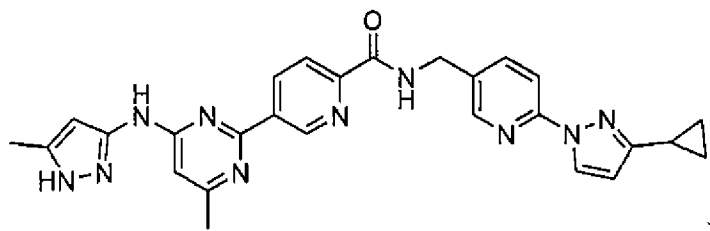
p 及 q 各自獨立地為0、1、2、3或4。舉例而言，RET抑制劑可選自由以下組成之群：

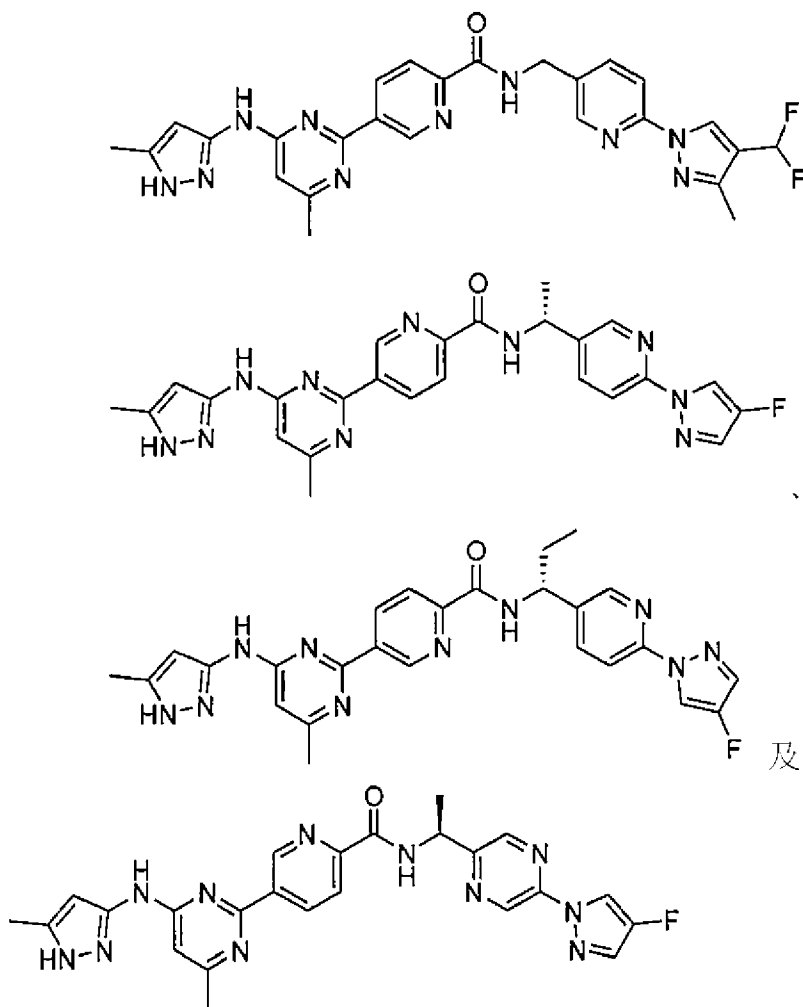






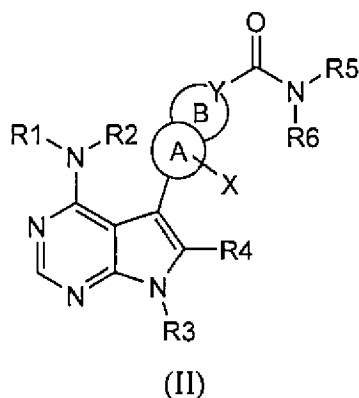






或其醫藥學上可接受之鹽。

【0353】其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO 2016075224號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET抑制劑為式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



R1及R2獨立地為氫或視情況經取代之選自以下的基團：直鏈或分支

鏈(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基及COR'，其中R'為視情況經取代之選自直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基及(C₃-C₆)環烷基的基團；

R₃為氫或視情況經取代之選自以下的基團：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基、芳基、雜芳基及3至7員雜環；

R₄為氫或視情況經取代之選自以下的基團：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、芳基、雜芳基或雜環基；

A為5或6員雜芳環或苯環；

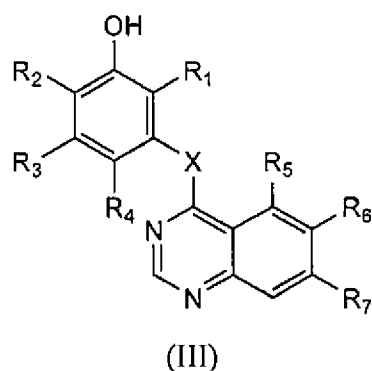
B為選自雜芳基、(C₅-C₆)環烷基及雜環或苯環的5或6員環；其中環A與環B稠合在一起形成雙環系統，其包含與6員芳族或5至6員雜芳族、(C₅-C₆)環烷基或雜環稠合的6員芳族或5至6員雜芳環；

Y為碳或氮；

X為氫、鹵素、羥基、氰基或視情況經取代之選自直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氧基的基團；且

R₅及R₆獨立地為氫或視情況經取代之選自直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、雜環基、芳基及雜芳基的基團。

【0354】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO 2015079251號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET抑制劑為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



X為NH、NR_x、O或S，其中R_x為(1-3C)烷基；

R₁選自鹵基(例如氟、氯或溴)、三氟甲基、(1-4C)烷基(例如甲基)、(1-4C)烷氧基或(3-6C)環烷基，其中烷基、烷氧基或環烷基視情況經一或多個氟取代；

R₂選自氫、鹵基(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基(例如甲基)、(3-8C)環烷基，或(1-4C)烷氧基(例如OMe)，其中烷基、環烷基或烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R₃選自氫、鹵基(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基(例如甲基)、(3-8C)環烷基，或(1-4C)烷氧基(例如OMe)，其中烷基、環烷基或烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R₄選自氫、鹵基(例如氟、氯或溴)、羥基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、(1-6C)烷基(例如甲基)、(3-8C)環烷基或(1-4C)烷氧基(例如OMe)，其中烷基、環烷基或烷氧基視情況經一或多個氟取代；

R₅選自氫或由下式定義的基團：

-O-L₅-X₅-Q₅；

其中

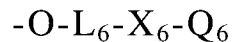
L₅不存在或為直鏈或分支鏈(1-4C)伸烷基；

X₅不存在或為-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-CH(QR_{5L})-、-N(R^j)-、-N(R_{5L})-C(O)-、-N(R_{5L})-C(O)O-、-C(O)-N(R_{5L})-、-S-、-SO-

$-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{5\text{L}})-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_{5\text{L}})\text{SO}_2-$ ，其中 $\text{R}_{5\text{L}}$ 選自氫或甲基；且

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

R_6 選自氫或由下式定義的基團：



其中

L_6 不存在或為直鏈或分支鏈(1-4C)伸烷基；

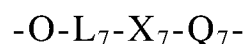
X_6 不存在或選自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}_{6\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{6\text{L}})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{6\text{L}})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{6\text{L}})-\text{C}(\text{O})\text{O}-$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

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

或 Q_6 與 $\text{R}_{\text{L}6}$ 連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成雜環；

其中 R_6 視情況經以下取代(例如在 L_6 及/或 Q_6 上取代)：一或多個(1-6C)烷基、(1-6C)烷醯基、 $\text{OR}_{6\text{X}}$ 、 $\text{SR}_{6\text{X}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{6\text{X}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{6\text{X}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{6\text{X}}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{6\text{X}}\text{R}'_{6\text{X}}$ ，其中 $\text{R}_{6\text{X}}$ 及 $\text{R}'_{6\text{X}}$ 獨立地為氫、(1-8C)烷基，或 $\text{R}_{6\text{X}}$ 與 $\text{R}'_{6\text{X}}$ 連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成雜環；且

R_7 選自氫、(1-6C)烷氧基，或由下式定義的基團：



其中

L_7 不存在或為直鏈或分支鏈(1-4C)伸烷基；

X_7 不存在或選自-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CH(OR_{6L})-、-N(R_{7L})-、-N(R_{7L})-C(O)-、-N(R_{7L})-C(O)O-、-C(O)-N(R_{7L})-、-S-、-SO-、-SO₂-、-S(O)₂N(R_{7L})-，或-N(R_{7L})SO₂-，其中R_{7L}選自氫或(1-3C)烷基；

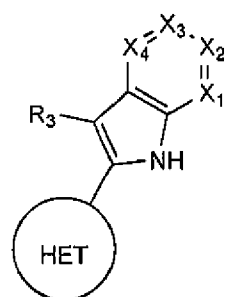
Q₇為氫、(1-8C)烷基、(2-8C)烯基、(2-8C)炔基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烷基-(1-6C)烷基、芳基、芳基-(1-6C)烷基、雜芳基、雜芳基-(1-6C)烷基、雜環基、雜環基-(1-6C)烷基，

或Q₇與R_{7L}連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成雜環；

其中R₇視情況經以下取代(例如在L₇及/或Q₇上取代)：一或多個鹵基、羥基、硝基、氰基、(1-8C)烷基、(1-8C)烷醯基、OR_{7X}、SR_{7X}、S(O)R_{7X}、S(O)₂R_{7X}、C(O)OR_{7X}或C(O)NR_{7X}R'_{7X}，其中R_{7X}及R'_{7X}獨立地為氫、(1-8C)烷基，或R_{7X}與R'_{7X}連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成雜環；或

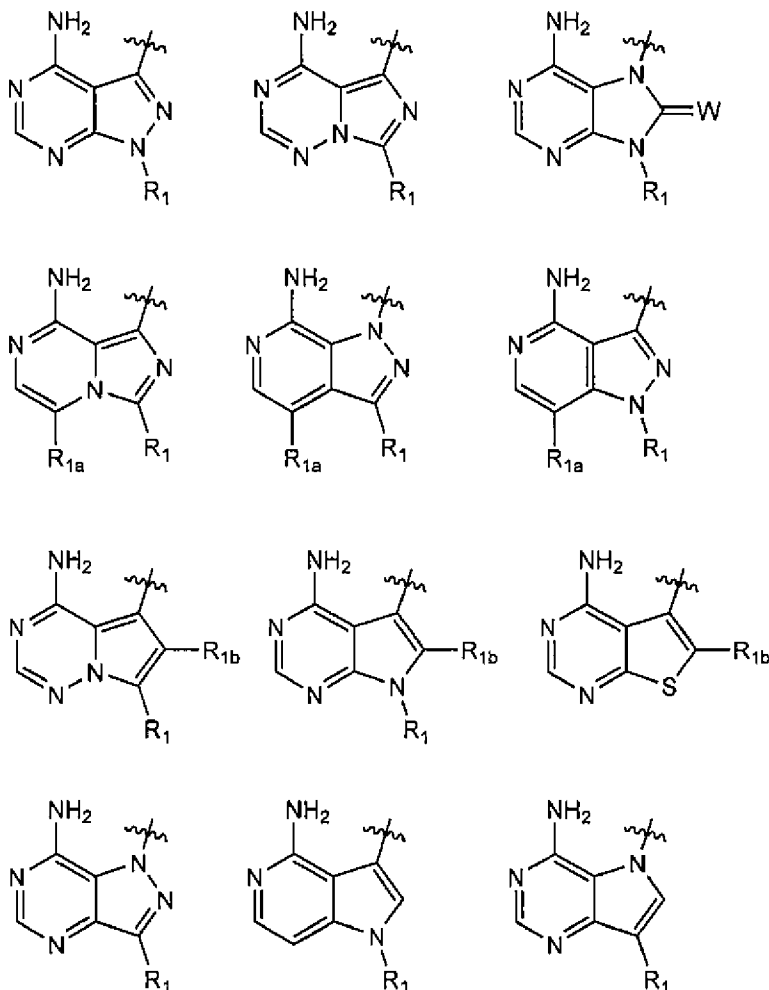
R₇視情況經一或多個選自以下的基團取代：側氧基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)羥基烷基、C(O)R_{7y}或NR_{7y}R'_{7y}，其中R_{7y}及R'_{7y}獨立地為氫或(1-8C)烷基。

【0355】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO WO2017178845號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET抑制劑為式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



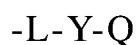
(IV)

HET選自以下中之一者：



其中  表示連接點；

R₁選自氫、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基或下式基團：



其中：

L不存在或為(1-5C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或

側氧基的取代基取代；

Y不存在或為O、S、SO、SO₂、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、N(R_a)C(O)N(R_b)、N(R_a)C(O)O、OC(O)N(R_a)、S(O)₂N(R_a)或N(R_a)SO₂，其中R_a及R_b各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；且

Q為氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)環烷基、(3-10C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、(1-4C)胺基烷基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、NR_cR_d、OR_c、C(O)R_c、C(O)OR_c、OC(O)R_c、C(O)N(R_d)R_c、N(R_d)C(O)R_c、S(O)_pR_c（其中p為0、1或2）、SO₂N(R_d)R_c、N(R_d)SO₂R_c、Si(Re)(R_d)R_c或(CH₂)_qNR_cR_d（其中q為1、2或3）；其中R_c、R_d及R_e各自獨立地選自氫、(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或R_c與R_d連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成視情況經一或多個選自以下之取代基取代的4至7員雜環：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基或羥基；或

Q視情況經下式基團取代：



其中：

L₁不存在或為(1-3C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基的取代基取代；

L_{Q1}不存在或選自O、S、SO、SO₂、N(R_f)、C(O)、C(O)O、

OC(O)、C(O)N(R_f)、N(R_f)C(O)、N(R_f)C(O)N(R_g)、N(R_f)C(O)O、OC(O)N(R_f)、S(O)₂N(R_f)，或N(R_f)SO₂，其中R_f及R_g各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；且

W₁為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中W₁視情況經一或多個選自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、NR_hR_i、OR_h、C(O)R_h、C(O)OR_h、OC(O)R_h、C(O)N(R_i)R_h、N(R_i)C(O)R_h、S(O)_rR_h (其中r為0、1或2)、SO₂N(R_i)R_h、N(R_i)SO₂R_h或(CH₂)_sNR_iR_h (其中s為1、2或3)；其中R_h及R_i各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

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

W選自O、S或NR_{w1}，其中R_{w1}選自H或(1-2C)烷基；

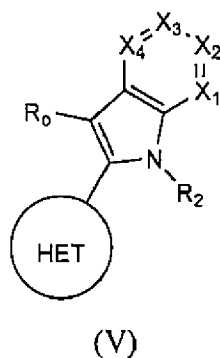
X₁、X₂、X₃及X₄獨立地選自CH、CR₂或N；

R₂選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、硝基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、(2-4C)炔基、NR_jR_k、OR_j、C(O)R_j、C(O)OR_j、OC(O)R_j、C(O)N(R_k)R_j、N(R_k)C(O)R_j、N(R_k)C(O)N(R_j)、S(O)_{r1}R_k (其中r₁為0、1或2)、SO₂N(R_j)R_k、N(R_j)SO₂R_k或(CH₂)_vNR_jR_k (其中v為1、2或3)；其中R_j及R_k各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；且其中該(1-4C)烷基、芳基、雜芳基、

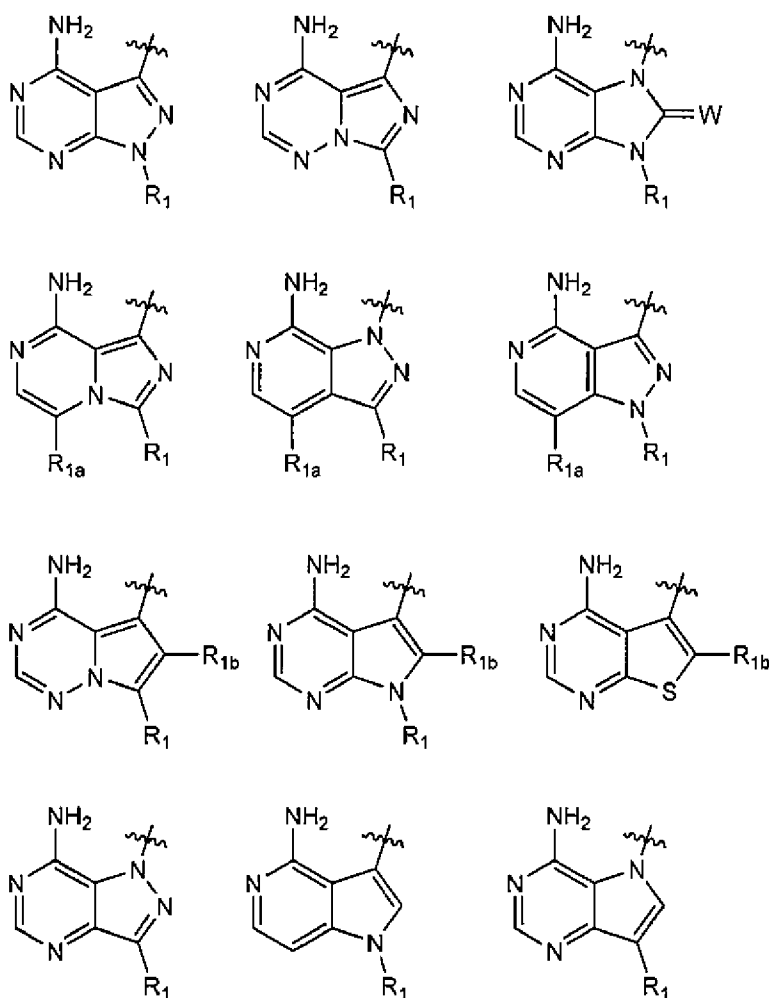
雜環基或環烷基視情況經一或多個選自以下的取代基取代：鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、硝基、苯基、(2-4C)炔基、 $\text{NR}_{j1}\text{R}_{k1}$ 、 OR_{j1} 、 $\text{C(O)}\text{R}_{j1}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}_{j1}$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}_{j1}$ 、 $\text{C(O)}\text{N}(\text{R}_{k1})\text{R}_{j1}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{k1})\text{C(O)}\text{R}_{j1}$ 、 $\text{S(O)}_{r2}\text{R}_h$ (其中 r_2 為0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{j1})\text{R}_{k1}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{j1})\text{SO}_2\text{R}_{k1}$ 或 $(\text{CH}_2)_{v1}\text{NR}_{j1}\text{R}_{k1}$ (其中 v_1 為1、2或3)；且其中 R_{j1} 及 R_{k1} 各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；且


R_3 選自鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、氰基、硝基、(2-4C)炔基、 NR_1R_m 、 OR_1 、 $\text{C(O)}\text{R}_1$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}_1$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}_1$ 、 $\text{C(O)}\text{N}(\text{R}_m)\text{R}_1$ 、 $\text{N}(\text{R}_m)\text{C(O)}\text{R}_1$ 或 $(\text{CH}_2)_y\text{NR}_1\text{R}_m$ (其中 y 為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基的取代基取代；且其中 R_1 及 R_m 各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基。

【0356】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO2017178844號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET抑制劑為式(V)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

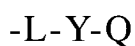


HET選自以下中之一者：



其中  表示連接點；

R₁選自氫、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基或下式基團：



其中：

L不存在或為(1-5C)伸烷基，其視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基的取代基取代；

Y不存在或為O、S、SO、SO₂、N(R_a)、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)N(R_a)、N(R_a)C(O)、N(R_a)C(O)N(R_b)、N(R_a)C(O)O、OC(O)N(R_a)、S(O)₂N(R_a)或N(R_a)SO₂，其中R_a及R_b各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；且

Q為氫、(1-6C)烷基、(2-6C)烯基、(2-6C)炔基、芳基、(3-10C)環烷

基、(3-10C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中Q視情況進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、胺基、(1-4C)胺基烷基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、 NR_cR_d 、 OR_c 、 C(O)R_c 、 C(O)OR_c 、 OC(O)R_c 、 $\text{C(O)N(R}_d\text{)R}_c$ 、 $\text{N(R}_d\text{)C(O)R}_c$ 、 $\text{S(O)}_y\text{R}_c$ (其中y為0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)R}_c$ 、 $\text{N(R}_d\text{)SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{Si(R}_d\text{)(R}_c\text{)R}_e$ 或 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_c\text{R}_d$ (其中z為1、2或3)；其中 R_c 、 R_d 及 R_e 各自獨立地選自氫、(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基；或 R_c 與 R_d 可連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成視情況經一或多個選自以下之取代基取代的4至7員雜環：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基或羥基；或

Q視情況經下式基團取代：



其中：

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

$\text{L}_{\text{Q}1}$ 不存在或選自O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N(R}_f\text{)}$ 、 C(O) 、 C(O)O 、 OC(O) 、 $\text{C(O)N(R}_f\text{)}$ 、 $\text{N(R}_f\text{)C(O)}$ 、 $\text{N(R}_g\text{)C(O)N(R}_f\text{)}$ 、 $\text{N(R}_f\text{)C(O)O}$ 、 $\text{OC(O)N(R}_f\text{)}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N(R}_f\text{)}$ ，或 $\text{N(R}_f\text{)SO}_2$ ，其中 R_f 及 R_g 各自獨立地選自氫或(1-2C)烷基；且

Z_1 為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中 Z_1 視情況經一或多個選自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷

氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巯基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、 NR_hR_i 、 OR_h 、 $\text{C(O)}\text{R}_h$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}_h$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}_h$ 、 $\text{C(O)}\text{N(R}_i\text{)}\text{R}_h$ 、 $\text{N(R}_i\text{)}\text{C(O)}\text{R}_h$ 、 $\text{S(O)}_{y^a}\text{R}_h$ (其中 y^a 為0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N(R}_i\text{)}\text{R}_h$ 、 $\text{N(R}_i\text{)}\text{SO}_2\text{R}_h$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^a}\text{NR}_i\text{R}_h$ (其中 z^a 為1、2或3)；其中 R_h 及 R_i 各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

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

W選自O、S或 NR_j ，其中 R_j 選自H或(1-2C)烷基；

X_1 及 X_2 各自獨立地選自N或 CR_k ；

其中

R_k 選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、 $\text{C(O)}\text{R}_{k1}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}_{k1}$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}_{k1}$ 、 $\text{C(O)}\text{N(R}_{k2}\text{)}\text{R}_{k1}$ 、 $\text{N(R}_{k2}\text{)}\text{C(O)}\text{R}_{k1}$ 、 $\text{S(O)}_{y^b}\text{R}_{k1}$ (其中 y^b 為0、1或2)、 $\text{SO}_2\text{N(R}_{k2}\text{)}\text{R}_{k1}$ 、 $\text{N(R}_{k2}\text{)}\text{SO}_2\text{R}_{k1}$ 或 $(\text{CH}_2)_{z^b}\text{NR}_{k1}\text{R}_{k2}$ (其中 z^b 為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基的取代基取代；且

R_{k1} 及 R_{k2} 各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

X_3 選自N或 CR_m ；

其中

R_m 選自氫、鹵基、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、(1-4C)二烷基胺基、氰基、(2C)炔基、 $\text{C(O)}\text{R}_{m1}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}_{m1}$ 、

$OC(O)R_{m1}$ 、 $C(O)N(R_{m2})R_{m1}$ 、 $N(R_{m2})C(O)R_{m1}$ 、 $S(O)_{y^c}R_{m1}$ (其中 y^c 為0、1或2)、 $SO_2N(R_{m2})R_{m1}$ 、 $N(R_{m2})SO_2R_{m1}$ 或 $(CH_2)_{z^c}NR_{m1}R_{m2}$ (其中 z^c 為1、2或3)；其中該(1-4C)烷基視情況經一或多個選自胺基、羥基、(1-2C)烷氧基或鹵基的取代基取代；且

R_{m1} 及 R_{m2} 各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

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

R_{o1} 及 R_{o2} 各自獨立地選自氫或(1-4C)烷基；

R_2 選自氫、(1-4C)烷基或下式基團：



其中：

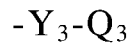
L_2 不存在或為視情況經一或多個選自(1-2C)烷基或側氧基之取代基取代的(1-3C)伸烷基；

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

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

地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；

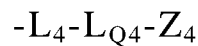
R_3 選自下式基團：



其中：

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

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



其中：

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

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

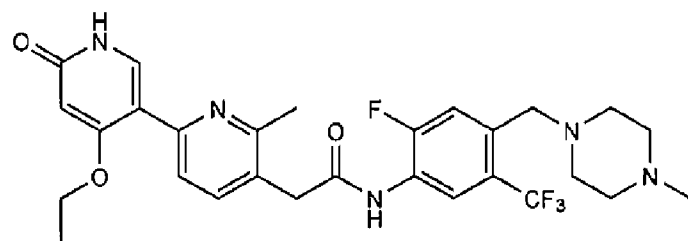
Z_4 為氫、(1-6C)烷基、芳基、芳基(1-2C)烷基、(3-8C)環烷基、(3-

8C)環烯基、雜芳基或雜環基；其中 Z_4 視情況經一或多個選自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基、羥基、羧基、胺甲醯基、胺磺醯基、巰基、脲基、芳基、雜芳基、雜環基、(3-6C)環烷基、 $NR_{ad}R_{ae}$ 、 OR_{ad} 、 $C(O)R_{ad}$ 、 $C(O)OR_{ad}$ 、 $OC(O)R_{ad}$ 、 $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ 、 $S(O)_{y^e}R_{ad}$ (其中 y^e 為0、1或2)、 $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ 、 $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 或 $(CH_2)_{z^e}NR_{ad}R_{ae}$ (其中 z^e 為1、2或3)；其中 R_{ad} 及 R_{ae} 各自獨立地選自氫、(1-4C)烷基或(3-6C)環烷基；或

Q_3 與 R_y 連接，以便其連同其所連接之氮原子一起形成視情況經一或多個選自以下之取代基取代的4至7員雜環：(1-4C)烷基、鹵基、(1-4C)鹵烷基、(1-4C)鹵烷氧基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基胺基、胺基、氰基或羥基；

其限制條件為 X_1 、 X_2 或 X_3 中僅一或兩者可為N。

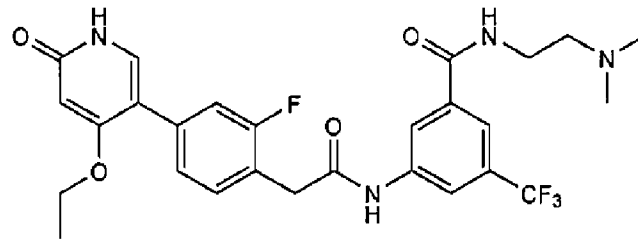
【0357】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO 2017145050號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET具有式(VI)或為其醫藥學上可接受之鹽。



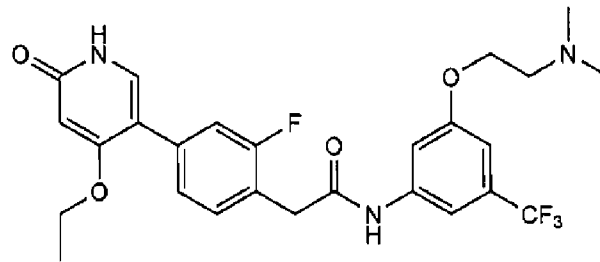
(VI)

【0358】 其他RET激酶抑制劑之其他實例包括國際公開案第WO 2016038552號中所述的彼等抑制劑，該文獻以引用的方式併入本文中。舉例而言，在一些實施例中，其他RET具有式(VII)或式(VIII)，或為其醫

藥學上可接受之鹽。



(VII)



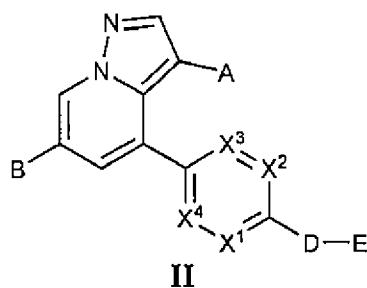
(VIII)

【0359】 又其他治療劑包括RET抑制劑，諸如描述於例如以下文獻中的彼等抑制劑：美國專利第10,030,005號；第9,738,660號；第9,801,880號；第9,682,083號；第9,789,100號；第9,550,772號；第9,493,455號；第9,758,508號；第9,604,980號；第9,321,772號；第9,522,910號；第9,669,028號；第9,186,318號；第8,933,230號；第9,505,784號；第8,754,209號；第8,895,744號；第8,629,135號；第8,815,906號；第8,354,526號；第8,741,849號；第8,461,161號；第8,524,709號；第8,129,374號；第8,686,005號；第9,006,256號；第8,399,442號；第7,795,273號；第7,863,288號；第7,465,726號；第8,552,002號；第8,067,434號；第8,198,298號；第8,106,069號；第6,861,509號；第8,299,057號；第9,150,517號；第9,149,464號；第8,299,057號；第及7,863,288號；美國公開案第2018/0009818號；第2018/0009817號；第2017/0283404號；第2017/0267661號；第2017/0298074號；第2017/0114032號；第2016/0009709號；第

2015/0272958 號 ; 第 2015/0238477 號 ; 第 2015/0099721 號 ; 第
2014/0371219 號 ; 第 2014/0137274 號 ; 第 2013/0079343 號 ; 第
2012/0283261 號 ; 第 2012/0225057 號 ; 第 2012/0065233 號 ; 第
2013/0053370 號 ; 第 2012/0302567 號 ; 第 2011/0189167 號 ; 第
2016/0046636 號 ; 第 2013/0012703 號 ; 第 2011/0281841 號 ; 第
2011/0269739 號 ; 第 2012/0271048 號 ; 第 2012/0277424 號 ; 第
2011/0053934 號 ; 第 2011/0046370 號 ; 第 2010/0280012 號 ; 第
2012/0070410 號 ; 第 2010/0081675 號 ; 第 2010/0075916 號 ; 第
2011/0212053 號 ; 第 2009/0227556 號 ; 第 2009/0209496 號 ; 第
2009/0099167 號 ; 第 2010/0209488 號 ; 第 2009/0012045 號 ; 第
2013/0303518 號 ; 第 2008/0234267 號 ; 第 2008/0199426 號 ; 第
2010/0069395 號 ; 第 2009/0312321 號 ; 第 2010/0173954 號 ; 第
2011/0195072 號 ; 第 2010/0004239 號 ; 第 2007/0149523 號 ; 第
2017/0281632 號 ; 第 2017/0226100 號 ; 第 2017/0121312 號 ; 第
2017/0096425 號 ; 第 2017/0044106 號 ; 第 2015/0065468 號 ; 第
2009/0069360 號 ; 第 2008/0275054 號 ; 第 2007/0117800 號 ; 第
2008/0234284 號 ; 第 2008/0234276 號 ; 第 2009/0048249 號 ; 第
2010/0048540 號 ; 第 2008/0319005 號 ; 第 2009/0215761 號 ; 第
2008/0287427 號 ; 第 2006/0183900 號 ; 第 2005/0222171 號 ; 第
2005/0209195 號 ; 第 2008/0262021 號 ; 第 2008/0312192 號 ; 第
2009/0143399 號 ; 第 2009/0130229 號 ; 第 2007/0265274 號 ; 第
2004/0185547 號及第2016/0176865號 ; 及國際公開案第WO2018/149382
號 ; 第 WO2018/136796 號 ; 第 WO2017/079140 號 ; 第 WO2017/145050

號；第 WO2017/097697 號；第 WO2017/049462 號；第 WO2017/043550 號；第 WO2017/027883 號；第 WO2017/013160 號；第 WO2017/009644 號；第 WO2016/168992 號；第 WO2016/137060 號；第 WO2016/127074 號；第 WO2016/075224 號；第 WO2016/038552 號；第 WO2015/079251 號；第 WO2014/086284 號；第 WO2013/042137 號；第 WO2013/036232 號；第 WO2013/016720 號；第 WO2012/053606 號；第 WO2012/047017 號；第 WO2007/109045 號；第 WO2009/042646 號；第 WO2009/023978 號；第 WO2009/017838 號；第 WO2017/178845 號；第 WO2017/178844 號；第 WO2017/146116 號；第 WO2017/026718 號；第 WO2016/096709 號；第 WO2007/057397 號；第 WO2007/057399 號；第 WO2007/054357 號；第 WO2006/130613 號；第 WO2006/089298 號；第 WO2005/070431 號；第 WO2003/020698 號；第 WO2001/062273 號；第 WO2001/016169 號；第 WO1997/044356 號；第 WO2007/087245 號；第 WO2005/044835 號；第 WO2014/075035 號；及第 WO2016/038519 號；及 *J. Med. Chem.* 2012, 55(10), 4872-4876，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0360】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式II化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

X¹為CH、CCH₃、CF、CCl或N；

X²為CH、CF或N；

X^3 為CH、CF或N；

X^4 為CH、CF或N；

其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A為H、Cl、CN、Br、 CH_3 、 CH_2CH_3 或環丙基；

B為hetAr¹；

hetAr¹為具有1至3個獨立地選自N、S及O之環雜原子的5員雜芳環，其中該雜芳環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、氰基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、(C1-C4烷氧基)CH₂C(=O)-、(C1-C4烷氧基)C(=O)C1-C3烷基、C3-C6環烷基、(R^aR^bN)C1-C6烷基、(R^aR^bN)C(=O)C1-C6烷基、(C1-C6烷基SO₂)C1-C6烷基、hetCyc^a及4-甲氧基苯甲基；

R^a及R^b獨立地為H或C1-C6烷基；

hetCyc^a為具有選自N及O之環雜原子的4至6員雜環，其中該雜環視情況經以下取代：鹵素、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、二(C1-C3烷基)NCH₂C(=O)、(C1-C6烷氧基)C(=O)或(C1-C6烷氧基)CH₂C(=O)；

D為hetCyc¹、hetCyc²、hetCyc³或hetCyc⁹；

hetCyc¹為具有1至2個選自N及O之環原子的4至6員雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C1-C3烷基、氟C1-C3烷基、二氟C1-C3烷基、三氟C1-C3烷基及OH，或該雜環經C3-C6亞環烷基環取代，或該雜環經側氧基取代；

hetCyc²為具有1至3個獨立地選自N及O之環雜原子的7至8員橋接雜

環，其中該雜環視情況經C1-C3烷基取代；

hetCyc³為具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子的7至11員螺雜環，其中該環視情況經C1-C3烷基取代；

hetCyc⁹為稠合之9至10員雜環，其具有1至3個環氮原子且視情況經側氧基取代；

E為

(a) 氫，

(b) OH，

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

(d) 視情況經一至三個氟取代的C1-C6烷基，

(e) 視情況經一至三個氟取代的羥基C1-C6烷基-，

(f) 視情況經一至三個氟取代的C1-C6烷氧基，

(g) 視情況經一至三個氟取代的羥基(C1-C6烷氧基)，

(h) 視情況經一至三個氟取代的(C1-C6烷氧基)羥基C1-C6烷基-，

(i) 視情況經一至三個氟取代的(C1-C6烷基)C(=O)-，

(j) 視情況經一至三個氟取代的(羥基C1-C6烷基)C(=O)-，

(k) (C1-C6烷氧基)C(=O)-，

(l) (C1-C6烷氧基)(C1-C6烷基)C(=O)-，

(m) HC(=O)-，

(n) Cyc¹，

(o) Cyc¹C(=O)-，

(p) Cyc¹(C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或多個獨

立地選自由以下組成之群的基團取代：OH、氟、C1-C3烷基及 R^cR^dN- ，其中 R^c 及 R^d 獨立地為H或C1-C6烷基，

- (q) hetCyc^4 ，
- (r) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})-$ ，
- (s) $\text{hetCyc}^4(\text{C1-C3烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，
- (t) $(\text{hetCyc}^4)\text{C}(=\text{O})\text{C1-C2烷基}-$ ，
- (u) $\text{hetCyc}^4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ，
- (v) Ar^2 ，
- (w) $\text{Ar}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，
- (x) $\text{Ar}^2\text{C1-C6烷基}-$ ，
- (y) $(\text{Ar}^2)\text{經基C2-C6烷基}-$ ，

(z) $\text{Ar}^2(\text{C1-C3烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、經基C1-C6烷基、C1-C6烷基及 R^eR^fN- ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基，或 R^e 及 R^f 與其所連接之氮一起形成視情況具有選自N及O之額外環雜原子的5至6員氮雜環，

- (aa) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$ ，
- (bb) $(\text{hetAr}^2)\text{經基C2-C6烷基}-$ ，

(cc) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C3烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：OH、C1-C6烷基、hydroxyC1-C6烷基、C1-C6烷基及 R^eR^fN- ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基或 R^e 及 R^f 與其所連接之氮一起形成視情況具有選自N及O之額外環雜原子的5至6員氮雜環，

- (dd) $R^1R^2NC(=O)-$,
- (ee) $R^1R^2N(C1-C3\text{烷基})C(=O)-$, 其中該烷基部分視情況經苯基取代 ,
- (ff) $R^1R^2NC(=O)C1-C2\text{烷基}-$,
- (gg) $R^1R^2NC(=O)NH-$,
- (hh) $CH_3SO_2(C1-C6\text{烷基})C(=O)-$,
- (ii) $(C1-C6\text{烷基})SO_2-$,
- (jj) $(C3-C6\text{環烷基})CH_2SO_2-$,
- (kk) $hetCyc^5-SO_2-$,
- (ll) $R^4R^5NSO_2-$,
- (mm) $R^6C(=O)NH-$,
- (nn) $hetCyc^6$,
- (oo) $hetAr^2C1-C6\text{烷基}-$,
- (pp) $(hetCyc^4)C1-C6\text{烷基}-$,
- (e)視情況經1至3個氟取代之 $(C1-C6\text{烷氧基})C1-C6\text{烷基}-$,
- (rr) $(C3-C6\text{環烷氧基})C1-C6\text{烷基}-$,
- (ss) $(C3-C6\text{環烷基})C1-C6\text{烷基}-$, 其中該環烷基視情況經1至2個氟取代 ,
- (tt) $(R^gR^hN)C1-C6\text{烷基}-$, 其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基 ,
- (uu) Ar^2-O- ,
- (vv) $(C1-C6\text{烷基}SO_2)C1-C6\text{烷基}-$,
- (ww) $(C1-C6\text{烷氧基})C(=O)NHC1-C6\text{烷基}-$,
- (xx) $(C3-C6\text{環烷氧基})C(=O)-$,

(yy) (C3-C6環烷基)SO₂-，其中該環烷基視情況經C1-C6烷基取代，

(zz) Ar⁴CH₂OC(=O)-，

(aaa) (N-(C1-C3烷基)吡啶酮基)C1-C3烷基-，及

(bbb) (Ar⁴SO₂)C1-C6烷基-；

Cyc¹為C3-C6環烷基，其中(a)該環烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：OH、鹵素、C1-C6烷氧基、CN、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基，及視情況經1至3個氟取代的C1-C6烷基；或(b)該環烷基經苯基取代，其中該苯基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基及CF；或(c)該環烷基經具有1至3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環取代，其中該雜芳基環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基及CF₃；

Ar²為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、CN、具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜環，及RⁱR^jN-，其中Rⁱ及R^j獨立地為H或C1-C6烷基；

hetAr²為5至6員雜芳基環，其具有1至3個獨立地選自N、O及S的環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、CN、OH及R'R"N-，其中R'及R"獨立地

為H或C1-C3烷基；

hetCyc⁴為(a)具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員雜環，其中該S視情況氧化成SO₂；(b)具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子的7至8員橋接雜環；(c)具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子且視情況獨立地經1至2個C1-C6烷基取代基取代的6至12員稠合雙環雜環；或(d)具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子的7至10員螺環雜環，其中該等雜環各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、OH、CN、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6烷基)C(=O)-、具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜環，及苯基，其中該苯基視情況經一或多個選自鹵素、C1-C6烷基及C1-C6烷氧基的取代基取代；

hetCyc⁵為具有選自O及N之環雜原子的5至6員雜環；

hetCyc⁶為具有一或兩個獨立地選自N及O之環雜原子的5員雜環，其中該環經側氧基取代且其中該環視情況進一步經一或多個獨立地選自由OH及C1-C6烷基組成之群的取代基取代；

R¹為H、C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基；

R²為H、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、Cyc³、羥基C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C(=O)、hetCyc⁷、Ar³、Ar³C1-C3烷基-、羥基C1-C6烷氧基或(3-6C環烷基)CH₂O-；

Cyc³為3至6員碳環，視情況經1至2個獨立地選自由C1-C6烷氧基、OH及鹵素組成之群的基團取代；

hetCyc⁷為具有選自O及N之環雜原子的5至6員雜環，其中該環視情況經C1-C6烷基取代；

Ar³為苯基，視情況經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：鹵素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、氟C1-C3烷基、二氟C1-C3烷基及三氟C1-C3烷基；

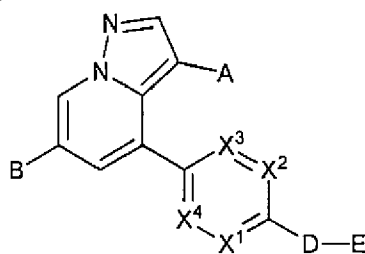
R⁴及R⁵獨立地為H或C1-C6烷基；

R⁶為C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、苯基或hetCyc⁸；

hetCyc⁸為具有選自O及N之環雜原子的5至6員雜環，其中該雜環視情況經C1-C6烷基取代；且

Ar⁴為視情況經一或多個鹵素取代的苯基。

【0361】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式III化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

X¹為CH或N；

X²為CH或N；

X³為CH或N；

X⁴為CH或N；

其中X¹、X²、X³及X⁴中之一或兩者為N；

A為CN；

B為hetAr¹；

hetAr¹為具有1至3個環氮原子的5員雜芳基環，其中該雜芳基環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、二氟C1-C6烷基、三氟C1-C6烷基、氰基C1-C6烷基、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基、(C1-C4烷氧基)CH₂C(=O)-、(C1-C4烷氧基)C(=O)C1-C3烷基、C3-C6環烷基、(R^aR^bN)C1-C6烷基、(R^aR^bN)C(=O)C1-C6烷基、(C1-C6烷基SO₂)C1-C6烷基及4-甲氧基苯甲基；

R^a及R^b獨立地為H或C1-C6烷基；

D為hetCyc¹；

hetCyc¹為具有1至2個環氮原子的4至6員雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C1-C3烷基、氟C1-C3烷基、二氟C1-C3烷基、三氟C1-C3烷基及OH，或該雜環經C3-C6亞環烷基環取代，或該雜環經側氧基取代；

E為

(w) Ar²C(=O)-，

(x) Ar²C1-C6烷基-，

(z) Ar²(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或兩個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：OH、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及R^eR^fN-，其中R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基，或R^e及R^f與其所連接之氮一起形成視情況具有選自N及O之額外環雜原子的5至6員氮雜環，

(cc) hetAr²(C1-C3烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經一或兩個

獨立地選自由以下組成之群的基團取代：OH、C1-C6烷基、羥基C1-C6烷基、C1-C6烷氧基及 R^eR^fN- ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基或 R^e 及 R^f 與其所連接之氮一起形成視情況具有選自N及O之額外環雜原子的5至6員氮雜環，

(dd) $R^1R^2NC(=O)-$ ，

(oo) $hetAr^2C1-C6$ 烷基-，

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

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

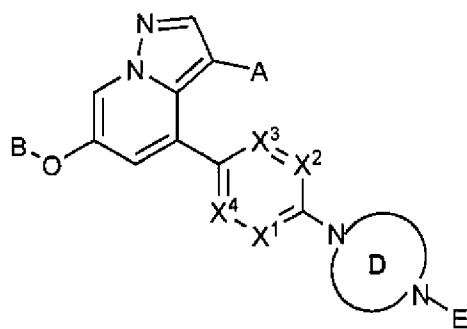
R^1 為H、C1-C6烷基或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基；且

R^2 為H、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、羥基C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C(=O)、羥基C1-C6烷氧基或(3-6C環烷基)CH₂O。

【0362】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二

RET抑制劑)選自由以下組成之群：((S)-4-(6-(4-(2-羥基-3-苯基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽；4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N,N-二乙基哌嗪-1-甲醯胺；1-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基-3-甲基丁基)哌啶-4-甲醯胺；4-(6-(4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)；4-(6-(4-(2,6-二氟苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-(2-甲氧基苯甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0363】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式IV化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、CF、 CCH_3 或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A 為 H、CN、Cl、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、環丙基、 $-CH_2CN$ 或 $-CH(CN)CH_3$ ；

B 為

(a) 氫，

(b) 視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基，

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

(d) 二經基C3-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(e) 視情況經1至3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，

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

(g) $hetAr^1C_1-C_3$ 烷基-，其中 $hetAr^1$ 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；

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

(i) (hetCyc^a)C1-C3烷基-，

(j) hetCyc^a-，

(k) C3-C6環烷基-，其中該環烷基視情況經OH取代，

(l) (C1-C4烷基)C(=O)O-C1-C6烷基-，其中C1-C4烷基及C1-C6烷基部分各視情況且獨立地經1至3個氟取代，或

(m) (R¹R²N)C(=O)C1-C6烷基-，其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)；

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

環D為(i)具有兩個環氮原子之飽和4至7員雜環；(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至8員飽和橋接雜環；(iii)具有兩個環氮原子的7至11員飽和螺雜環；或(iv)具有兩個環氮原子的9至10員飽和雙環稠合雜環，其中該等環各視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下的基團：鹵素、OH、視情況經1至3個氟取代之C1-C3烷基，或視情況經1至3個氟取代之C1-C3烷氧基，(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；

E為

(a)氫，

(b)視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基，

- (c) 視情況經1至3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-
- (d) (C1-C6烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經1至3個氟或 R^gR^hN -取代基取代，其中 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基，
- (e) 視情況經1至3個氟取代之(羥基C2-C6烷基)C(=O)-，
- (f) (C1-C6烷氧基)C(=O)-，
- (g) (C3-C6環烷基)C(=O)-，其中該環烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、OH及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-，或該環烷基經具有1至3個獨立地選自N及O之環雜原子的5至6員雜芳基環取代，
- (h) Ar^1C1-C6 烷基-
- (i) $Ar^1(C1-C6$ 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、 R^mR^nN -或 $R^mR^nN-CH_2$ -取代，其中各 R^m 及 R^n 獨立地為H或C1-C6烷基，
- (j) $hetAr^2C1-C6$ 烷基-，其中該烷基部分視情況經1至3個氟取代，
- (k) $hetAr^2(C1-C6$ 烷基)C(=O)-，其中該烷基部分視情況經OH、羥基C1-C6烷基-或C1-C6烷氧基取代，
- (l) $hetAr^2C(=O)$ -，
- (m) $hetCyc^1C(=O)$ -，
- (n) $hetCyc^1C1-C6$ 烷基-
- (o) $R^3R^4NC(=O)$ -，
- (p) $Ar^1N(R^3)C(=O)$ -，
- (q) $hetAr^2N(R^3)C(=O)$ -，
- (r) (C1-C6烷基)SO₂-，其中該烷基部分視情況經1至3個氟取代，

(s) Ar^1SO_2- ,

(t) $\text{hetAr}^2\text{SO}_2-$,

(u) N-(C1-C6烷基)吡啶酮基 ,

(v) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})-$;

(w) $\text{Ar}^1\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,

(x) (C3-C6環烷基)(C1-C6烷基) $\text{C}(=\text{O})-$,

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

(z) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$,

(aa) $\text{hetCyc}^1-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,

(bb) $\text{hetCyc}^1\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$,

(cc) hetAr^2 , 或

(dd) C3-C6環烷基 ;

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

hetAr^2 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環或具有1至3個環氮原子之9至10員雙環雜芳基環 , 其中 hetAr^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代 : 鹵素、CN、C1-

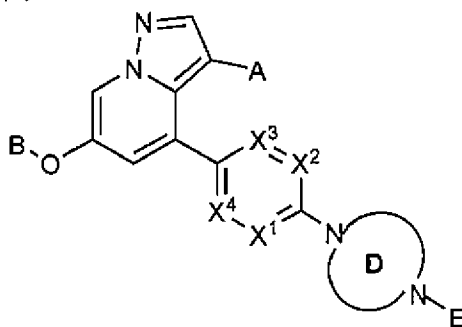
C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-(視情況經1至3個氟取代)、 $R^e R^f N-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、OH、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-及C3-C6環烷基；

hetCyc¹為具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基及鹵素的取代基取代；

R^3 為H或C1-C6烷基；及

R^4 為C1-C6烷基。

【0364】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式V化合物：



V

或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其中：

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

A為CN；

B為

(b)視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基，

(c)經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1至3個氟或C3-C6亞

環烷基環取代，

(e) 視情況經1至3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-

(f) (R¹R²N)C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經OH取代且其中R¹及R²獨立地為H或C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)；

(g) hetAr¹C1-C3烷基-，其中hetAr¹為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環且視情況經一或多個獨立地選擇之C1-C6烷基取代基取代；或

(i) (hetCyc^a)C1-C3烷基-

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

環D為(i)具有兩個環氮原子的4至7員飽和雜環，或(ii)具有兩個環氮原子且視情況具有第三個環雜原子氧的7至9員橋接飽和雜環，其中該等環各自視情況經以下取代：(a)一至四個獨立地選自以下之基團：鹵素、OH、視情況經1至3個氟取代的C1-C3烷基，或視情況經1至3個氟取代的C1-C3烷氧基，(b) C3-C6亞環烷基環，或(c)側氧基；

E為

(h) Ar¹C1-C6烷基-

(j) hetAr²C1-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經1至3個氟取代，或

(l) hetAr²C(=O)-，

Ar¹為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基

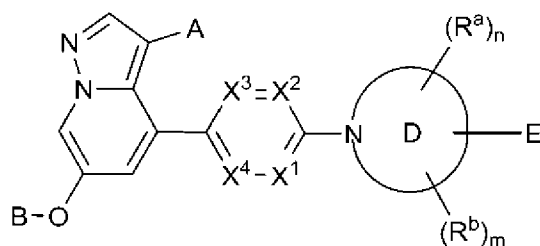
取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、 $R^e R^f N-$ ，其中 R^e 及 R^f 獨立地為H或C1-C6烷基、 $(R^p R^q N)C1-C6$ 烷氧基-，其中 R^p 及 R^q 獨立地為H或C1-C6烷基，及 $(hetAr^a)C1-C6$ 烷基-，其中 $hetAr^a$ 為具有1至2個環氮原子的5至6員雜芳基環，或 Ar^1 為與具有1至2個獨立地選自N及O之環雜原子之5至6員雜環稠合的苯環；且

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

【0365】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)選自由以下組成之群：4-(6-(4-苯甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；(R)-6-(2-羥基丙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-甲氧基乙氧基)-4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二

氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；4-(6-(6-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；及6-乙氧基-4-(5-(6-((5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0366】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式VI化合物：



VI

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 獨立地為CH、 CCH_3 、CF或N，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 中之零、一或兩者為N；

A為H、CN、Cl、甲基、乙基或環丙基；

B為：

(a)氫，

(b)視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基，

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

(d)二經基C3-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，

(e) 視情況經1至3個氟取代之(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-

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

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

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

(i) $(hetCyc^a)C1-C3$ 烷基-

(j) $hetCyc^a$ ，

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

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

(m) $hetCyc^aC(=O)C1-C6$ 烷基-；

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

環D為(i)具有一個環雜原子氮之飽和單環4至7員雜環，(ii)具有一個環雜原子氮之飽和7至8員橋接雜環，或(iii)具有一個環雜原子氮之飽和7至11員螺雜環系統；

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

R^b 為 (a) 羥基；(b) 環丙基；(c) $\text{hetCyc}^b\text{CH}_2-$ ；(d) $R^iR^j\text{NC(=O)CH}_2\text{OCH}_2-$ ，其中 R^i 及 R^j 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；(e) $R^cR^d\text{N}-$ ；(f) $R^cR^d\text{NCH}_2-$ ；(g) C1-C6 烷氧基-；(h) (C1-C4 烷基)- $\text{C(=O)NH}-$ ，其中該烷基部分視情況經 hetCyc^b 、 hetAr^a 、C1-C6 烷氧基-或 $R'R''\text{N}-$ 取代，或該烷基部分視情況經兩個獨立地選自 $R'R''\text{N}-$ 及 OH 之取代基取代，其中各 R' 及 R'' 獨立地為氫或 C1-C6 烷基；(i) $(R'R''\text{N})\text{C1-C6}$ 烷氧基 $(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 為 0 或 1 且 R' 及 R'' 獨立地為氫或 C1-C6 烷基；(j) $\text{hetCyc}^b(\text{C1-C3 烷基})\text{OCH}_2-$ ；(k) $\text{hetCyc}^b\text{C(=O)NH}-$ 或 (l) $\text{hetAr}^a\text{C(=O)NH}-$ ；

hetCyc^b 為 4 至 6 員雜環、7 至 8 員橋接雜環，或 7 至 10 員螺雜環，各環具有 1 至 2 個獨立地選自 N 及 O 的環雜原子，其中 hetCyc^b 視情況經一或多個獨立地選自以下的取代基取代：OH、氟、C1-C6 烷基(視情況經 1 至 3 個氟取代)、羥基 C1-C6 烷基- (視情況經 1 至 3 個氟取代)、(C1-C6 烷氧基)C1-C6 烷基-、(C1-C6 烷氧基)C(=O)-、C1-C6 烷氧基，及 $R'R''\text{N}-$ ，其中 R' 及 R'' 獨立地為氫或 C1-C6 烷基；

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

R^c 為氫或 C1-C6 烷基；

R^d 為氫、C1-C6 烷基(視情況經 1 至 3 個氟取代)、(C1-C6 烷氧基)C(=O)-、羥基 C1-C6 烷基(視情況經 1 至 3 個氟取代)、(羥基 C1-C6 烷基)C(=O)-、(C1-C6 烷基)C(=O)-、 $(R^kR^l\text{N})\text{C1-C6}$ 烷基- (其中 R^k 及 R^l 獨立

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

n為0、1、2、3、4、5或6；

m為0或1；

E為：

(a) 氫，

(b) 羥基，

(c) 視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基，

(d) Ar^1C1-C6 烷基-，其中該烷基部分視情況經1至3個氟取代，

(e) $hetAr^2C1-C6$ 烷基-，

(f) (C1-C6烷氧基)C1-C6烷氧基-，

(g) Ar^1O- ，

(h) $hetAr^2-O-$ ，

(i) Ar^1NR^g- ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，

(j) $hetAr^2NR^g-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，

(k) $R^3C(=O)NR^g-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基；

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

- (m) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g(\text{CH}_2)_p-$ ，其中 p 為0或1且 R^g 為H或C1-C6烷基，
- (n) $R^4R^5\text{NC}(=\text{O})-$ ，
- (o) $\text{Ar}^1\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，
- (p) $\text{hetAr}^2\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，
- (q) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})-$ ，其中該烷基部分視情況經OH、羥基(C1-C6烷基)、C1-C6烷氧基或 NH_2 取代，
- (r) $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$ ，
- (s) $R^4R^5\text{NC}(=\text{O})\text{NR}^g-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，或
- (t) (C1-C6烷基) SO_2- ；
- (u) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，
- (v) $\text{hetAr}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，
- (w) $\text{hetAr}^2-\text{S}(=\text{O})-$ ，
- (x) (C3-C6環烷基) CH_2SO_2- ，
- (y) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{SO}_2-$ ，
- (z) $\text{hetAr}^2\text{SO}_2-$ ，
- (aa) Ar^1 ，
- (bb) hetAr^2 ，
- (cc) hetCyc^5 ，
- (dd) C1-C6烷氧基，
- (ee) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})-\text{O}-$ ，
- (ff) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C6烷基})-\text{O}-$ ，
- (gg) $\text{hetAr}^2-\text{O}-\text{C1-C6烷基}-$ ，
- (hh) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6烷基})\text{NR}^g-$ ，其中 R^g 為H或C1-C6烷基，

(ii) $\text{hetAr}^2\text{-S-}$,

(jj) $\text{Ar}^2\text{SO}_2\text{NR}^g(\text{CH}_2)_p\text{-}$, 其中 p 為 0 或 1 且 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基 ,

(kk) (C1-C6 烷氧基)C(=O)- ,

(ll) (C1-C6 烷基)NR^gC(=O)O- , 其中 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基 ,

(mm) (C1-C6 烷基)NR^gSO₂- , 其中 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基 ,

(nn) $\text{hetCyc}^5\text{C(=O)NR}^g\text{-}$, 其中 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基 ,

(oo) $\text{Q-NR}^h(\text{C1-C3 烷基})\text{C(=O)NR}^g\text{-}$, 其中 R^g 及 R^h 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基且 Q 為 H、C1-C6 烷基或 (C1-C6 烷基)OC(=O)- ,

(pp)  , 其中 R^g 及 R^h 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基 , Q 為 H、

C1-C6 烷基或 (C1-C6 烷基)OC(=O)- 且 r 為 1、2、3 或 4 ,

(qq)  , 其中 R^g 及 R^h 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基且 Q 為 H、

C1-C6 烷基或 (C1-C6 烷基)OC(=O)- ,

(rr)  其中 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基且 Q 為 H、C1-C6 烷基或

(C1-C6 烷基)OC(=O)- , 或

(ss) $R^gR^h\text{N-}$, 其中 R^g 及 R^h 獨立地為 H 或 C1-C6 烷基 ,

(tt) (C3-C6 環烷基)C(=O)NR^g- , 其中該環烷基視情況且獨立地經一或多個鹵素取代 ,

(uu) (C1-C6 烷基)C(=O)NR^gCH₂- , 其中 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基 , 或

(vv) (C1-C6 烷基)SO₂NR^g- , 其中 R^g 為 H 或 C1-C6 烷基 ;

Ar^1 為苯基 , 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基- (視情況經1至3個氟取代)、C3-C6環烷基、羥基C1-C6烷基、(C1-C6烷基)SO₂-、R^eR^fN-及(R^eR^fN)C1-C6烷基-，其中各R^e及R^f獨立地為H或C1-C6烷基；

hetAr²為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜芳基環，或具有1至2個環氮原子的9至10員雙環雜芳基，其中hetAr²視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基- (視情況經1至3個氟取代)及羥基C1-C6烷氧基-；

hetCyc⁵為具有1至2個獨立地選自N、O及S之環雜原子的4至6員飽和雜環，其中該雜環視情況經一或多個獨立地選自C1-C6烷氧基及側氧基的取代基取代；

R³為C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、羥基C1-C6烷基-、C1-C6烷氧基、C3-C6環烷基、(C3-C6環烷基)CH₂-、(C3-C6環烷基)O-、(C3-C6環烷基)CH₂O-、hetCyc⁷O-、Ph-O-或(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基-；其中該等C3-C6環烷基部分中之每一者視情況經以下取代：C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基、OH或R'R"N-，其中R'及R"獨立地為氫或C1-C6烷基；

R⁴為H或C₁-C₆烷基；

R⁵為Ar²、hetAr³、Ar²CH₂-、hetCyc⁶-CH₂-、羥基C1-C6烷基-、(C3-C6環烷基)CH₂-，或視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基；

Ar²為苯基，視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基

取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)、(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基- (視情況經1至3個氟取代)、C3-C6環烷基，及 R^gR^hN- ，其中各 R^g 及 R^h 獨立地為H或C1-C6烷基，或 Ar^2 為與具有一個環氮原子之6員雜環稠合且視情況經C1-C6烷基取代的苯基；

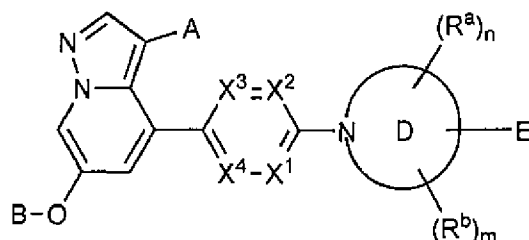
$hetAr^3$ 為5至6員雜芳基環，其具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子且視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)、C1-C6烷氧基(視情況經1至3個氟取代)，及(C1-C6烷氧基)C1-C6烷基- (視情況經1至3個氟取代)；

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

$hetCyc^6$ 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至7員雜環；且

$hetCyc^7$ 為具有1至3個獨立地選自N、O及S之環雜原子的5至7員雜環。

在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)為式VII化合物：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

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

A為CN；

B為：

(b)視情況經1至3個氟取代之C1-C6烷基，

(c)經基C2-C6烷基-，其中該烷基部分視情況經C3-C6亞環烷基環取代，或

(i) (hetCyc^a)C1-C3烷基-；

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

環D為具有一個環雜原子氮之飽和4至7員單環雜環；

各R^a獨立地為C1-C6烷基(視情況經1至3個氟取代)；

R^b為(a)經基；

n為0或1；

m為0或1；

E為：

(e) hetAr²C1-C6烷基-，

(h) hetAr²-O-，

(k) R³C(=O)NR^g-，其中R^g為H或C1-C6烷基；

(l) Ar¹C(=O)NR^g-，其中R^g為H或C1-C6烷基，或

(m) hetAr²C(=O)NR^g(CH₂)_p-，其中p為0或1且R^g為H或C1-C6烷基；

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

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

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

【0367】 在一些實施例中，RET抑制劑(例如第一RET抑制劑或第二RET抑制劑)選自由以下組成之群：N-(1-(5-(3-氟基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺；6-乙氧基-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)氮雜環丁-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-

4-(6-(4-((6-甲氧基噻嗪-3-基)氧基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒；(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(3-(吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒；N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；3-氯-N-(1-(5-(3-氰基-6-((3-氟-1-甲基氮雜環丁-3-基)甲氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-3-甲基丁醯胺；6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒；及3-氯-N-((3S,4S)-1-(5-(3-氰基-6-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)吡啶甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0368】 受體酪胺酸激酶(例如Trk)靶向治療劑之非限制性實例包括阿法替尼(afatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、克卓替尼(crizotinib)、達拉非尼(dabrafenib)、恩曲替尼(entrectinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕啞帕尼(pazopanib)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、舒尼替尼(sunitinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、1-((3S,4R)-4-(3-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯啶-3-基)-3-(4-甲基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-苯基-1H-吡啶-5-基)脲、AG 879、AR-772、AR-786、AR-256、AR-618、AZ-23、AZ623、DS-6051、Gö 6976、GNF-5837、GTx-186、GW 441756、LOXO-101、MGCD516、PLX7486、RXDX101、VM-902A、

TPX-0005及TSR-011。其他Trk靶向治療劑包括以下文獻中所述之彼等治療劑：美國專利第8,450,322號、第8,513,263號、第8,933,084號、第8,791,123號、第8,946,226號、第8,450,322號、第8,299,057號及第8,912,194號；美國公開案第2016/0137654號、第2015/0166564號、第2015/0051222號、第2015/0283132號及第2015/0306086號；國際公開案第WO 2010/033941號、第WO 2010/048314號、第WO 2016/077841號、第WO 2011/146336號、第WO 2011/006074號、第WO 2010/033941號、第WO 2012/158413號、第WO 2014078454號、第WO 2014078417號、第WO 2014078408號、第WO 2014078378號、第WO 2014078372號、第WO 2014078331號、第WO 2014078328號、第WO 2014078325號、第WO 2014078323號、第WO 2014078322號、第WO 2015175788號、第WO 2009/013126號、第WO 2013/174876號、第WO 2015/124697號、第WO 2010/058006號、第WO 2015/017533號、第WO 2015/112806號、第WO 2013/183578號及第WO 2013/074518號，所有該等文獻均以全文引用的方式併入本文中。

【0369】 Trk抑制劑之其他實例可發現於美國專利第8,637,516號、國際公開案第WO 2012/034091號、美國專利第9,102,671號、國際公開案第WO 2012/116217號、美國公開案第2010/0297115號、國際公開案第WO 2009/053442號、美國專利第8,642,035號、國際公開案第WO 2009092049號、美國專利第8,691,221號、國際公開案第WO2006131952號，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。例示性Trk抑制劑包括 *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015 中所述的GNF-4256；及 *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012中所述的GNF-5837

(N-[3-[[2,3-二氫-2-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基亞甲基)-1H-吡啶-6-基]胺基]-4-甲基苯基]-N'-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-脲)，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

【0370】 Trk 抑制劑之其他實例包括美國公開案第2010/0152219號、美國專利第8,114,989號及國際公開案第WO 2006/123113號中所揭示之彼等抑制劑，該等文獻均以全文引用的方式併入本文中。例示性Trk抑制劑包括 *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011中所述的AZ623；*Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015中所述的AZD6918；*Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012中所述的AZ64；*Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009中所述的AZ-23 ((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺)；及AZD7451；該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

【0371】 Trk 抑制劑可包括美國專利第7,615,383號、第7,384,632號、第6,153,189號、第6,027,927號、第6,025,166號、第5,910,574號、第5,877,016號及第5,844,092號中所述的彼等抑制劑，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

【0372】 Trk 抑制劑之其他實例包括 *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997中所述的CEP-751；*Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015中所述的CT327；國際公開案第WO 2012/034095號中所述的化合物；美國專利第8,673,347號及國際公開案第WO 2007/022999號中所述的化合物；美國專利第8,338,417號中所述的化合物；國際公開案第WO 2016/027754號中所述的化合物；美國專利第9,242,977號中所述的化合物；美國公開案第2016/0000783號中所述的化合物；舒尼替尼(sunitinib)(N-(2-二乙胺基乙

基)-5-[(Z)-(5-氟-2-側氧基-1H-吡啶-3-亞基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺)，如 *PLoS One* 9:e95628, 2014 中所述；國際公開案第 WO 2011/133637 號中所述的化合物；美國專利第 8,637,256 號中所述的化合物；*Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014 中所述的化合物；*Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009 中所述的化合物；經(R)-2-苯基吡咯啉取代之咪唑并噻嗪，例如 GNF-8625，(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)哌啶-4-醇，如 *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015 中所述；GTx-186 及其他，如 *PLoS One* 8(12):e83380, 2013 中所述；K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-六氫-10-羥基-10-(甲氧基羰基)-9-甲基-9,12-環氧基-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮吡-1-酮)，如 *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010 中所述；4-胺基吡啶基嘧啶，例如 AZ-23 (((S)-5-氯-N2-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-N4-(5-異丙氧基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2,4-二胺))，如 *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008 中所述；PHA-739358 (達魯舍替(danusertib))，如 *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007 中所述；Gö 6976 (5,6,7,13-四氫-13-甲基-5-側氧基-12H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡啶-12-丙腈)，如 *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999 中所述；GW441756 ((3Z)-3-[(1-甲基吡啶-3-基)亞甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮)，如 *IJAE* 115:117, 2010 中所述；米西西尼(milciclib)(PHA-848125AC)，如 *J. Carcinog.* 12:22, 2013 中所述；AG-879 ((2E)-3-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥基苯基]-2-氰基-2-丙烯硫代醯胺)；艾替替尼(altiratinib)(N-(4-((2-(環丙烷甲醯胺基)吡啶-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；卡博替尼(cabozantinib)(N-(4-((6,7-

二甲氧喹啉-4-基)氧基)苯基)-N'-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；來他替尼(lestaurtinib)(5S,6S,8R)-6-羥基-6-(羥基甲基)-5-甲基-7,8,14,15-四氫-5H-16-氧雜-4b,8a,14-三氮雜-5,8-亞甲基二苯并[b,h]環辛并[jkl]環戊并[e]-as-二環戊二烯并苯-13(6H)-酮)；多瓦替尼(dovatinib)(4-胺基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮單2-羥基丙酸鹽水合物)；斯特替尼(sitravatinib)(N-(3-氟-4-((2-(5-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)環丙烷-1,1-二甲醯胺)；ONO-5390556；瑞戈非尼(regorafenib)(4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲醯胺水合物)；及VSR-902A；上述所有參考文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0373】 Trk抑制劑充當TrkA、TrkB及/或Trk C抑制劑的能力可使用美國專利第8,513,263號之實例A及B中所述的分析加以測試，該等文獻以引用之方式併入本文中。

【0374】 在一些實施例中，受體酪胺酸激酶抑制劑為表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(EGFR)。舉例而言，EGFR抑制劑可以包括奧希替尼(osimertinib)(默來替尼(merelectinib)，泰格莎(Tagrisso))、埃羅替尼(erlotinib)(得舒(Tarceva))、吉非替尼(gefitinib)(艾瑞莎)、西妥昔單抗(cetuximab)(艾必妥(Erbitux))、萊西單抗(necitumumab)(泊特納(Portrazza))、來那替尼(neratinib)(樂寧克斯(Nerlynx))、拉帕替尼(lapatinib)(泰克泊(Tykerb))、帕尼單抗(panitumumab)(維必施(Vectibix))及凡德他尼(vandetanib)(卡普瑞沙(Caprelsa))。在一些實施例中，EGFR抑制劑為奧希替尼。

【0375】 在一些實施例中，信號轉導路徑抑制劑包括Ras-Raf-

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

【0376】檢查點抑制劑之非限制性實例包括伊匹單抗 (ipilimumab)、曲美單抗 (tremelimumab)、納武單抗 (nivolumab)、皮立珠單抗 (pidilizumab)、MPDL3208A、MEDI4736、MSB0010718C、BMS-936559、BMS-956559、BMS-935559 (MDX-1105)、AMP-224 及派立珠單抗 (pembrolizumab)。

【0377】在一些實施例中，細胞毒性化學治療劑係選自三氧化二砷、博萊黴素 (bleomycin)、卡巴利他索 (cabazitaxel)、卡培他濱 (capecitabine)、卡鉑 (carboplatin)、順鉑 (cisplatin)、環磷醯胺

(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、道諾黴素(daunorubicin)、多烯紫杉醇(docetaxel)、小紅莓(doxorubicin)、依託泊苷(etoposide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、洛莫司汀(lomustine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素 C (mitomycin C)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、替莫唑胺(temozolomide)及長春新鹼(vincristine)。

【0378】 靶向血管生成之療法之非限制性實例包括阿柏西普(aflibercept)及貝伐單抗(bevacizumab)。

【0379】 術語「免疫療法」係指調節免疫系統之藥劑。在一些實施例中，免疫療法可增強免疫系統之調節因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可降低免疫系統之調節因子之表現及/或活性。在一些實施例中，免疫療法可募集及/或增強免疫細胞之活性。

【0380】 在一些實施例中，免疫療法為細胞免疫療法(例如授受性T細胞療法、樹突狀細胞療法、自然殺手細胞療法)。在一些實施例中，細胞免疫療法為西普亮塞-T (sipuleucel-T)(APC8015 ; Provenge™ ; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108)。在一些實施例中，細胞免疫療法包括表現嵌合抗原受體(CAR)之細胞。在一些實施例中，細胞免疫療法為CAR-T細胞療法。在一些實施例中，CAR-T細胞療法為替沙津魯(tisagenlecleucel)(Kymriah™)。

【0381】 在一些實施例中，免疫療法為抗體療法(例如單株抗體、結合抗體)。在一些實施例中，抗體療法為貝伐單抗(bevacizumab)(Mvasti™ 、 Avastin®) 、 曲妥珠單抗

(trastuzumab)(Herceptin®)、阿維魯單抗(avelumab)(Bavencio®)、利妥昔單抗(rituximab)(MabThera™、Rituxan®)、依決洛單抗(edrecolomab)(Panorex)、達拉單抗(daratumuab)(Darzalex®)、奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo™)、奧伐木單抗(ofatumumab)(Arzerra®)、阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath®)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbix®)、奧戈伏單抗(oregovomab)、派立珠單抗(pembrolizumab)(Keytruda®)、迪盧替單抗(dinutiximab)(Unituxin®)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)(Gazyva®)、曲美單抗(tremelimumab)(CP-675,206)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®)、烏妥昔單抗(ublrituximab)(TG-1101)、帕尼單抗(panitumumab)(Vectibix®)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(Empliciti™)、阿維魯單抗(avelumab)(Bavencio®)、萊西單抗(necitumumab)(Portrazza™)、瑟吐珠單抗(cirmtuzumab)(UC-961)、異貝莫單抗(ibritumomab)(Zevalin®)、伊薩土西單抗(isatuximab)(SAR650984)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、福萊索單抗(fresolimumab)(GC1008)、利瑞路單抗(lirilumab)(INN)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)(Poteligeo®)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)(AV-299)、德諾單抗(denosumab)(Xgeva®)、加尼圖單抗(ganitumab)、烏瑞魯單抗(urelumab)、皮立珠單抗(pidilizumab)或阿瑪西單抗(amatuximab)。

【0382】 在一些實施例中，免疫療法為抗體-藥物結合物。在一些實施例中，抗體-藥物結合物為吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg™)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)(Besponsa®)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)(Adcetris®)、阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab

emtansine)(TDM-1 ; Kadcyła®)、唯土單抗索拉夫坦辛(mirvetuximab soravtansine)(IMGN853)或阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)。

【0383】 在一些實施例中，免疫療法包括布林莫單抗(blinatumomab)(AMG103 ; Blincyto®) 或米喏妥林(midostaurin)(Rydapt)。

【0384】 在一些實施例中，免疫療法包括毒素。在一些實施例中，免疫療法為地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)(Ontak®)。

【0385】 在一些實施例中，免疫療法為細胞介素療法。在一些實施例中，細胞介素療法為介白素2 (IL-2)療法、干擾素 α (IFN α)、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)療法、介白素12 (IL-12)療法、介白素15 (IL-15)療法、介白素7 (IL-7)療法或紅血球生成素- α (EPO)療法。在一些實施例中，IL-2療法為阿地介白素(aldesleukin)(Proleukin®)。在一些實施例中，IFN α 療法為IntronA® (Roferon-A®)。在一些實施例中，G-CSF療法為非格司亭(filgrastim)(Neupogen®)。

【0386】 在一些實施例中，免疫療法為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫療法包括一或多種免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為CTLA-4抑制劑、PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在一些實施例中，CTLA-4抑制劑為伊匹單抗(Yervoy®)或曲美單抗(CP-675,206)。在一些實施例中，PD-1抑制劑為派立珠單抗(pembrolizumab)(Keytruda®)或納武單抗(nivolumab)(Opdivo®)。在一些實施例中，PD-L1抑制劑為阿特珠單抗(atezolizumab)(Tecentriq®)、阿維魯單抗(avelumab)(Bavencio®)或德瓦魯單抗(durvalumab)(Imfinzi™)。

【0387】 在一些實施例中，免疫療法為基於mRNA之免疫療法。在

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

【0388】 在一些實施例中，免疫療法為卡介苗(bacillus Calmette-Guerin, BCG)療法。

【0389】 在一些實施例中，免疫療法為溶瘤病毒療法。在一些實施例中，溶瘤病毒療法為塔利赫帕(talimogene alherparepvec)(T-VEC；Imlygic®)。

【0390】 在一些實施例中，免疫療法為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗為人類乳突狀瘤病毒(HPV)疫苗。在一些實施例中，HPV疫苗為Gardasil®、Gardasil9®或Cervarix®。在一些實施例中，癌症疫苗為B型肝炎病毒(HBV)疫苗。在一些實施例中，HBV疫苗為Engerix-B®、Recombivax HB®或GI-13020 (Tarmogen®)。在一些實施例中，癌症疫苗為Twinrix®或Pediarix®。在一些實施例中，癌症疫苗為BiovaxID®、Oncophage®、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC®、Rindopepimut®、CimaVax-EGF、拉普亮賽-T (lapuleucel-T)(APC8024；Neuvence™)、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、赫普考朋-L (hepcortespenlisimut-L)(Hepko-V5)、DCVAX®、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstAtak®、DPX-Survivac，或韋津普瑪-L (viagenpumatucl-L)(HS-110)。

【0391】 在一些實施例中，免疫療法為肽疫苗。在一些實施例中，肽疫苗為萊尼哌嗎-S (nelipepimut-S)(E75)(NeuVax™)、IMA901或SurVaxM (SVN53-67)。在一些實施例中，癌症疫苗為免疫原性個人新抗原疫苗(參見例如Ott等人(2017) *Nature* 547: 217-221；Sahin等人(2017)

Nature 547: 222-226)。在一些實施例中，癌症疫苗為RGSH4K，或NEO-PV-01。在一些實施例中，癌症疫苗為基於DNA之疫苗。在一些實施例中，基於DNA之疫苗為乳腺球蛋白-A DNA疫苗(參見例如Kim等人(2016) OncoImmunology 5(2):e1069940)。

【0392】 在一些實施例中，免疫靶向劑係選自阿地介白素 (aldesleukin)、干擾素 α -2b、伊匹單抗 (ipilimumab)、拉立珠單抗 (lambrolizumab)、納武單抗 (nivolumab)、潑尼松 (prednisone) 及西普亮塞-T (sipuleucel-T)。

【0393】 放射療法之非限制性實例包括放射性碘療法、外束輻射及鐳223療法。

【0394】 其他激酶抑制劑包括例如以下文獻中所述之彼等抑制劑：美國專利第7,514,446號、第7,863,289號、第8,026,247號、第8,501,756號、第8,552,002號、第8,815,901號、第8,912,204號、第9,260,437號、第9,273,051號；美國公開案第US 2015/0018336號；國際公開案第WO 2007/002325號、第WO 2007/002433號、第WO 2008/080001號、第WO 2008/079906號、第WO 2008/079903號、第WO 2008/079909號、第WO 2008/080015號、第WO 2009/007748號、第WO 2009/012283號、第WO 2009/143018號、第WO 2009/143024號、第WO 2009/014637號、第WO 2009/152083號、第WO 2010/111527號、第WO 2012/109075號、第WO 2014/194127號、第WO 2015/112806號、第WO 2007/110344號、第WO 2009/071480號、第WO 2009/118411號、第WO 2010/031816號、第WO 2010/145998號、第WO 2011/092120號、第WO 2012/101032號、第WO 2012/139930號、第WO 2012/143248號、第WO 2012/152763號、第WO

2013/014039號、第WO 2013/102059號、第WO 2013/050448號、第WO 2013/050446號、第WO 2014/019908號、第WO 2014/072220號、第WO 2014/184069號及第WO 2016/075224號，該等所有文獻均以全文引用的方式併入本文中。

【0395】 激酶抑制劑之其他實例包括例如以下文獻中所述之彼等抑制劑：WO 2016/081450；WO 2016/022569；WO 2016/011141；WO 2016/011144；WO 2016/011147；WO 2015/191667；WO 2012/101029；WO 2012/113774；WO 2015/191666；WO 2015/161277；WO 2015/161274；WO 2015/108992；WO 2015/061572；WO 2015/058129；WO 2015/057873；WO 2015/017528；WO/2015/017533；WO 2014/160521；及 WO 2014/011900，該等文獻各以全文引用的方式併入本文中。

【0396】 激酶抑制劑之其他實例包括魯明斯匹(luminespib)(AUY-922、NVP-AUY922)(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)異噁唑-3-甲醯胺)及達馬莫德(doramapimod)(BIRB-796)(1-[5-第三丁基-2-(4-甲基苯基)吡唑-3-基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)萘-1-基]脲)。

【0397】 相應地，本文亦提供一種治療癌症的方法，包含向有需要之患者投與用於治療癌症的醫藥組合，該醫藥組合包含同時、分開或依序使用的(a)式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或醫藥組合物(例如本文所述之任一種固體或液體調配物)、(b)另一種治療劑，及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以便治療癌症，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑

的量在一起有效治療該癌症。

【0398】 在一些實施例中，另一種治療劑包括作為癌症標準照護療法之上列療法或治療劑中之任一者，其中該癌症具有RET基因、RET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量之調節異常。

【0399】 此等其他治療劑可與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物一起作為相同或各別劑型的一部分，經由相同或不同投藥途徑及/或依相同或不同投藥時程，根據熟習此項技術者已知的標準醫藥實務來投與。

【0400】 本文亦提供(i)治療有需要之患者之癌症的醫藥組合，該醫藥組合包含同時、分開或依序使用的(a)式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，(b)至少一種其他治療劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種例示性其他治療劑)，及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以便治療癌症，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑的量在一起有效治療癌症；(ii)包含此類組合的醫藥組合物；(iii)此類組合用於製備供治療癌症用之藥劑的用途；及(iv)商業包裝或產品，其包含此類組合作為同時、分開或依序使用的組合製劑；及治療有需要之患者之癌症的方法。在一個實施例中，患者為人類。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症。

【0401】 如本文所用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或合併超過一種活性成分而得到的醫藥療法且包括活性成分之固定組合與非固定組合。術語「固定組合」意謂式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)均以單一組合物或劑

量形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及至少一種其他治療劑(例如化學治療劑)作為單獨的組合物或劑型調配，以便其可同時、並行或以可變的中間時間界限依序投與有需要的患者，其中此類投藥提供兩種或超過兩種化合物在患者體內的有效含量。此等組合亦適用於混合療法，例如投與三種或超過三種活性成分。

【0402】 相應地，本文亦提供治療癌症之方法，包含向有需要之患者投與用於治療癌症之醫藥組合，其包含同時、分開或依序使用的(a)式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，(b)另一種治療劑，及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以便治療癌症，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑的量在一起有效治療該癌症。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑作為單獨的劑型同時投與。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑以聯合治療有效量、作為單獨的劑型、以任何次序依序投與，例如每日給藥或間歇給藥。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑作為組合劑型同時投與。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變的RET相關癌症。在一些實施例中，另一種治療劑為克卓替尼(crizotinib)。在一些實施例中，另一種治療劑為奧希替尼(osimertinib)。在一些實施例中，患者在醫藥組合物投與之前，已投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0403】 本文亦提供一種治療需要此類治療之患者之由RET介導之疾病或病症的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物。在一些實施例中，由RET介導的疾病或病症為RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。舉例而言，RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常包括一或多種RET抑制劑抗性突變。由RET介導的疾病或病症可包括與RET之表現或活性(包括過度表現及/或異常活性水準)直接或間接相關的任何疾病、病症或病狀。在一個實施例中，該疾病為癌症(例如RET相關癌症)。在一個實施例中，癌症為本文所述之癌症或RET相關癌症中之任一者。在一些實施例中，另一種治療劑為克卓替尼(crizotinib)。在一些實施例中，另一種治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，患者在醫藥組合物投與之前，已投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0404】 雖然腫瘤發生之遺傳基礎可因不同癌症類型而異，但轉移所需的細胞及分子機制對於所有實體腫瘤類型而言似乎類似。在轉移性級聯期間，癌細胞失去生長抑制反應，經歷黏著性之變化且產生可使細胞外基質組分降解的酶。由此引起腫瘤細胞脫離原始腫瘤，經由新形成的脈管滲入循環系統中，腫瘤細胞遷移且外滲於有利的遠端位點，在此處其可形成群落。已鑑別出多種基因為轉移之促進劑或抑制劑。舉例而言，神經膠質細胞源神經營養因子(GDNF)及其RET受體酪胺酸激酶之過度表現已與癌症增殖及轉移相關。參見e.g., Zeng, Q.等人 *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64。

【0405】 相應地，本文亦提供用於抑制、預防、有助於預防或減少有需要之患者之癌症轉移之症狀的方法，方法包含向患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。此類方法可以用於治療本文所述之一或多種癌症。參見例如美國公開案第2013/0029925號；國際公開案第WO 2014/083567號；及美國專利第8,568,998號。亦參見例如Hezam K等人, *Rev Neurosci* 2018年1月26日;29:93-98；Gao L等人, *Pancreas* 2015年1月;44:134-143；Ding K等人, *J Biol Chem* 2014年6月6日；289:16057-71；及Amit M等人, *Oncogene* 2017年6月8日; 36:3232-3239。在一些實施例中，癌症為RET相關癌症。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式係與另一種療法或另一種治療劑(包括化學治療劑，諸如激酶抑制劑)組合使用。舉例而言，第一或第二RET激酶抑制劑。在一些實施例中，另一種治療劑為克卓替尼。在一些實施例中，另一種治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，患者在醫藥組合物投與之前，已投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0406】 術語「轉移」為此項技術已知之術語且意謂在個體或患者之遠離原發腫瘤之位點形成另一腫瘤(例如實體腫瘤)，其中該另一腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。

【0407】 亦提供使患有RET相關癌症之患者出現轉移或另一轉移之風險降低的方法，包括：選擇、鑑別或診斷患者患有RET相關癌症，及向經選擇、鑑別或診斷患有RET相關癌症的該患者投與治療有效量之式I-IV或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。亦提供使患有RET相關癌症

之患者出現轉移或另一轉移之風險降低的方法，包括向具有RET相關癌症的患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。可將患有RET相關癌症之患者出現轉移或另一轉移之風險的降低與患者在治療之前出現轉移或另一轉移之風險進行比較，或與尚未接受治療或已接受不同治療之患有相似或相同RET相關癌症之患者或患者群進行比較。在一些實施例中，RET相關癌症為具有一或多種RET抑制劑抗性突變之RET相關癌症。在一些實施例中，另一種治療劑為克卓替尼。在一些實施例中，另一種治療劑為奧希替尼。在一些實施例中，患者在醫藥組合物投與之前，已投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如RET相關肺癌)。

【0408】 片語「出現轉移之風險」意謂患有原發腫瘤之個體或患者在設定的時間段期間、在個體或患者之遠離原發腫瘤之位點出現另一腫瘤(例如實體腫瘤)的風險，其中該另一腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使患有癌症之個體或患者出現轉移之風險降低的方法。

【0409】 片語「出現其他轉移之風險」意謂患有原發腫瘤及在遠離原發腫瘤之位點患有一或多個其他腫瘤(其中該一或多個其他腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞)之個體或患者將出現一或多個遠離原發腫瘤之其他腫瘤的風險，其中該等其他腫瘤包括與原發腫瘤相同或相似的癌細胞。本文描述使出現其他轉移之風險降低的方法。

【0410】 在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變使得該腫瘤對第一RET抑制劑治療的抗性更強。下文描述當RET抑制劑抗性突變使得腫瘤對第一RET抑制劑治療抗性更強時適用的方法。舉例而

言，本文提供治療患有癌症之個體的方法，包括：鑑別具有癌細胞的個體，該癌細胞具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及向經鑑別的該個體投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與第一RET抑制劑組合投與。亦提供治療經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，方法包括向該個體投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與第一RET抑制劑組合投與。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0411】 舉例而言，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼(alectinib)、卡博替尼(cabozantinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、尼達尼布(nintedanib)、普納替尼(ponatinib)、來高芬尼(regorfenib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡德他尼(vandetanib)、RXDX-105 (格拉芬尼(agerafenib))、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺

基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與該個體；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0412】 在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0413】 在一些實施例中，式I-IV化合物為多晶形式。在一些實施例中，化合物為式I化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式1。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式2。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式7。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式8。在一些實施例中，化合物為式III化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式B。

【0414】 在一些實施例中，式I-IV化合物為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之氯化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之溴化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式II化合物之磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽為倍半磷酸鹽(例如1.4:1 PO₄:游離鹼)。

【0415】 在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自該個體之樣品中偵測表1之融合蛋白及/或表2及2a之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX 105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得

之樣品中的癌細胞是否具有表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與該個體；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0416】 在一些實施例中，式I-IV化合物為多晶形式。在一些實施例中，化合物為式I化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式1。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式2。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式7。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式8。在一些實施例中，化合物為式III化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式B。

【0417】 在一些實施例中，式I-IV化合物為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之氯化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之溴化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式II化合物之磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽為倍半磷酸鹽(例如1.4:1 PO₄:游離鹼)。

【0418】 在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中的融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之第一RET抑制劑，其中該第一RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、

RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將選自由以下組成之群的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與該個體：式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之第一RET抑制劑。

【0419】 在一些實施例中，式I-IV化合物為多晶形式。在一些實施例中，化合物為式I化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式1。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式2。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式7。在一些實施例中，化合物為式II化合物之多晶形式8。在一些實施例中，化合物為式III化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式A。在一些實施例中，化合物為式IV化合物之多晶形式B。

【0420】 在一些實施例中，式I-IV化合物為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之氯化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之溴化物鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之L-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式I化合物之D-蘋果酸鹽。在一些實施例中，化合物為式II化合物之磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽為倍

半磷酸鹽(例如1.4:1 PO₄:游離鹼)。

【0421】 作為另一實例，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或

聯合另一種抗癌劑投與個體，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自個體之樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2及2a之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、

非晶或多晶形式。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中的融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體，其中該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0422】作為另一實例，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二治療劑作為單一療法或聯合式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或醫藥

組合物(例如本文所述之任一種固體或液體調配物)投與該個體，其中該第二治療劑選自由克卓替尼及奧希替尼組成之群；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自個體之樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二治療劑作為單一療法或聯合式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與個體，其中該第二治療劑選自由克卓替尼及奧希替尼組成之群；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量之步驟(b)的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在上述一些實施例中，RET相關癌症為肺癌。

【0423】 在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變使得該腫瘤對第一RET抑制劑治療的抗性更強。下文描述當RET抑制劑抗性突變使得腫瘤對第一RET抑制劑治療抗性更強時適用的方法。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體的方法，包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及向經鑑別的個體投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與第一RET抑制劑組合

投與。亦提供治療經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，包括向個體投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與第一RET抑制劑組合投與。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0424】 在本文提供的一些實施例中，可以利用循環腫瘤DNA監測患者對特定療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑，或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)的反應。舉例而言，在用本文所述之療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑，或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)開始治療之前，可自個體獲得生物樣品且測定該生物樣品中之循環腫瘤DNA含量。此樣品可視為基線樣品。接著可以向個體投與一或多次劑量的本文所述療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑，或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)且可監測循環腫瘤DNA含量(例如在第一劑量、第二劑量、第三劑量等之後或在一週、兩週、三週、四週等之後)。若循環腫瘤DNA含量低於基線樣品(例如1%至約99%減幅、1%至約95%減幅、1%至約90%減幅、1%至約85%減幅、1%至約80%減幅、1%至約75%減幅、1%減幅至約70%減幅、1%減幅至約65%減幅、1%減幅至約60%減幅、

1%減幅至約55%減幅、1%減幅至約50%減幅、1%減幅至約45%減幅、1%減幅至約40%減幅、1%減幅至約35%減幅、1%減幅至約30%減幅、1%減幅至約25%減幅、1%減幅至約20%減幅、1%減幅至約15%減幅、1%減幅至約10%減幅、1%至約5%減幅、約5%至約99%減幅、約10%至約99%減幅、約15%至約99%減幅、約20%至約99%減幅、約25%至約99%減幅、約30%至約99%減幅、約35%至約99%減幅、約40%至約99%減幅、約45%至約99%減幅、約50%至約99%減幅、約55%至約99%減幅、約60%至約99%減幅、約65%至約99%減幅、約70%至約99%減幅、約75%至約95%減幅、約80%至約99%減幅、約90%減幅至約99%減幅、約95%至約99%減幅、約5%至約10%減幅、約5%至約25%減幅、約10%至約30%減幅、約20%至約40%減幅、約25%至約50%減幅、約35%至約55%減幅、約40%至約60%減幅、約50%減幅至約75%減幅、約60%減幅至約80%減幅，或約65%至約85%減幅等)，則此表示對療法有反應。在一些實施例中，循環腫瘤DNA的含量減少，以致其低於儀器的偵測極限。在一些實施例中，將自患者獲得之生物樣品(n)中的循環腫瘤DNA含量與前一次獲取的樣品(n-1)加以比較。若第n個樣品中之循環腫瘤DNA含量低於第n-1個樣品(例如1%至約99%減幅、1%至約95%減幅、1%至約90%減幅、1%至約85%減幅、1%至約80%減幅、1%至約75%減幅、1%減幅至約70%減幅、1%減幅至約65%減幅、1%減幅至約60%減幅、1%減幅至約55%減幅、1%減幅至約50%減幅、1%減幅至約45%減幅、1%減幅至約40%減幅、1%減幅至約35%減幅、1%減幅至約30%減幅、1%減幅至約25%減幅、1%減幅至約20%減幅、1%減幅至約15%減幅、1%減幅至約10%減幅、1%至約5%減幅、約5%至約99%減幅、約10%至約99%減幅、

約15%至約99%減幅、約20%至約99%減幅、約25%至約99%減幅、約30%至約99%減幅、約35%至約99%減幅、約40%至約99%減幅、約45%至約99%減幅、約50%至約99%減幅、約55%至約99%減幅、約60%至約99%減幅、約65%至約99%減幅、約70%至約99%減幅、約75%至約95%減幅、約80%至約99%減幅、約90%減幅至約99%減幅、約95%至約99%減幅、約5%至約10%減幅、約5%至約25%減幅、約10%至約30%減幅、約20%至約40%減幅、約25%至約50%減幅、約35%至約55%減幅、約40%至約60%減幅、約50%減幅至約75%減幅、約60%減幅至約80%減幅，或約65%至約85%減幅等)，則此表示對療法有反應。在一些實施例中，循環腫瘤DNA的含量減少，以致其低於儀器的偵測極限。在對療法有反應的情況下，可以向個體投與一或多次劑量的療法且可以繼續監測循環腫瘤DNA。

【0425】 若樣品中之循環腫瘤DNA含量高於基線(例如1%至約99%增幅、1%至約95%增幅、1%至約90%增幅、1%至約85%增幅、1%至約80%增幅、1%至約75%增幅、1%增幅至約70%增幅、1%增幅至約65%增幅、1%增幅至約60%增幅、1%增幅至約55%增幅、1%增幅至約50%增幅、1%增幅至約45%增幅、1%增幅至約40%增幅、1%增幅至約35%增幅、1%增幅至約30%增幅、1%增幅至約25%增幅、1%增幅至約20%增幅、1%增幅至約15%增幅、1%增幅至約10%增幅、1%至約5%增幅、約5%至約99%增幅、約10%至約99%增幅、約15%至約99%增幅、約20%至約99%增幅、約25%至約99%增幅、約30%至約99%增幅、約35%至約99%增幅、約40%至約99%增幅、約45%至約99%增幅、約50%至約99%增幅、約55%至約99%增幅、約60%至約99%增幅、約65%至約99%增

幅、約70%至約99%增幅、約75%至約95%增幅、約80%至約99%增幅、約90%增幅至約99%增幅、約95%至約99%增幅、約5%至約10%增幅、約5%至約25%增幅、約10%至約30%增幅、約20%至約40%增幅、約25%至約50%增幅、約35%至約55%增幅、約40%至約60%增幅、約50%增幅至約75%增幅、約60%增幅至約80%增幅，或約65%至約85%增幅等)，則此可表示對療法有抗性。若第n個樣品中之循環腫瘤DNA含量高於第n-1個樣品(例如1%至約99%增幅、1%至約95%增幅、1%至約90%增幅、1%至約85%增幅、1%至約80%增幅、1%至約75%增幅、1%增幅至約70%增幅、1%增幅至約65%增幅、1%增幅至約60%增幅、1%增幅至約55%增幅、1%增幅至約50%增幅、1%增幅至約45%增幅、1%增幅至約40%增幅、1%增幅至約35%增幅、1%增幅至約30%增幅、1%增幅至約25%增幅、1%增幅至約20%增幅、1%增幅至約15%增幅、1%增幅至約10%增幅、1%至約5%增幅、約5%至約99%增幅、約10%至約99%增幅、約15%至約99%增幅、約20%至約99%增幅、約25%至約99%增幅、約30%至約99%增幅、約35%至約99%增幅、約40%至約99%增幅、約45%至約99%增幅、約50%至約99%增幅、約55%至約99%增幅、約60%至約99%增幅、約65%至約99%增幅、約70%至約99%增幅、約75%至約95%增幅、約80%至約99%增幅、約90%增幅至約99%增幅、約95%至約99%增幅、約5%至約10%增幅、約5%至約25%增幅、約10%至約30%增幅、約20%至約40%增幅、約25%至約50%增幅、約35%至約55%增幅、約40%至約60%增幅、約50%增幅至約75%增幅、約60%增幅至約80%增幅，或約65%至約85%增幅等)，則此可表示對療法有抗性。當懷疑對療法有抗性時，個體可以經歷成像、活體組織切片、手術或其他診斷測試中之一或多

者。在一些實施例中，當懷疑對療法有抗性時，可以向個體投與(作為單一療法或與前述療法組合)能夠治療RET抑制劑抗性的化合物(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，如本文所提供)。參見例如Cancer Discov; 7(12); 1368-70 (2017)；及Cancer Discov; 7(12); 1394-403 (2017)。

【0426】 在本文所提供的一些實施例中，可以利用蛋白質生物標記物監測患者對特定療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑，或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)的反應。舉例而言，在用本文所述之療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑，或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)開始治療之前，可自個體獲得生物樣品且可測定該生物樣品中之蛋白質生物標記物含量。此樣品可視為基線樣品。接著可以向個體投與一或多次劑量的本文所述療法(例如第一RET抑制劑、第二RET抑制劑，或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)且可監測蛋白質生物標記物含量(例如在第一劑量、第二劑量、第三劑量等之後或在一週、兩週、三週、四週等之後)。若蛋白質生物標記物含量低於基線樣品(例如1%至約99%減幅、1%至約95%減幅、1%至約90%減幅、1%至約85%減幅、1%至約80%減幅、1%至約75%減幅、1%減幅至約70%減幅、1%減幅至約65%減幅、1%減幅至約60%減幅、1%減幅至約55%減幅、1%減幅至約50%減幅、1%減幅至約45%減幅、1%減幅至約40%減幅、1%減幅至約35%減幅、1%減幅至約30%減幅、1%減幅至約25%減幅、1%減幅至約20%減幅、1%減幅至約15%減幅、1%減幅至約10%減幅、1%至約5%減幅、約5%至約99%減幅、約10%至約99%減幅、約15%至約99%減幅、約20%至約99%減幅、

約25%至約99%減幅、約30%至約99%減幅、約35%至約99%減幅、約40%至約99%減幅、約45%至約99%減幅、約50%至約99%減幅、約55%至約99%減幅、約60%至約99%減幅、約65%至約99%減幅、約70%至約99%減幅、約75%至約95%減幅、約80%至約99%減幅、約90%減幅至約99%減幅、約95%至約99%減幅、約5%至約10%減幅、約5%至約25%減幅、約10%至約30%減幅、約20%至約40%減幅、約25%至約50%減幅、約35%至約55%減幅、約40%至約60%減幅、約50%減幅至約75%減幅、約60%減幅至約80%減幅，或約65%至約85%減幅等)，則此表示對療法有反應。在一些實施例中，蛋白質生物標記物的含量減少，以致其低於儀器的偵測極限。在一些實施例中，將自患者獲得之生物樣品(n)中的蛋白質生物標記物含量與前一次獲取的樣品(n-1)加以比較。若第n個樣品中之蛋白質生物標記物含量低於第n-1個樣品(例如1%至約99%減幅、1%至約95%減幅、1%至約90%減幅、1%至約85%減幅、1%至約80%減幅、1%至約75%減幅、1%減幅至約70%減幅、1%減幅至約65%減幅、1%減幅至約60%減幅、1%減幅至約55%減幅、1%減幅至約50%減幅、1%減幅至約45%減幅、1%減幅至約40%減幅、1%減幅至約35%減幅、1%減幅至約30%減幅、1%減幅至約25%減幅、1%減幅至約20%減幅、1%減幅至約15%減幅、1%減幅至約10%減幅、1%至約5%減幅、約5%至約99%減幅、約10%至約99%減幅、約15%至約99%減幅、約20%至約99%減幅、約25%至約99%減幅、約30%至約99%減幅、約35%至約99%減幅、約40%至約99%減幅、約45%至約99%減幅、約50%至約99%減幅、約55%至約99%減幅、約60%至約99%減幅、約65%至約99%減幅、約70%至約99%減幅、約75%至約95%減幅、約80%至約99%減幅、約90%減幅至約

99%減幅、約95%至約99%減幅、約5%至約10%減幅、約5%至約25%減幅、約10%至約30%減幅、約20%至約40%減幅、約25%至約50%減幅、約35%至約55%減幅、約40%至約60%減幅、約50%減幅至約75%減幅、約60%減幅至約80%減幅，或約65%至約85%減幅等)，則此表示對療法有反應。在一些實施例中，蛋白質生物標記物的含量減少，以致其低於儀器的偵測極限。在對療法有反應的情況下，可以向個體投與一或多次劑量的療法且可以繼續監測蛋白質生物標記物。

【0427】 若樣品中之蛋白質生物標記物含量高於基線(例如1%至約99%增幅、1%至約95%增幅、1%至約90%增幅、1%至約85%增幅、1%至約80%增幅、1%至約75%增幅、1%增幅至約70%增幅、1%增幅至約65%增幅、1%增幅至約60%增幅、1%增幅至約55%增幅、1%增幅至約50%增幅、1%增幅至約45%增幅、1%增幅至約40%增幅、1%增幅至約35%增幅、1%增幅至約30%增幅、1%增幅至約25%增幅、1%增幅至約20%增幅、1%增幅至約15%增幅、1%增幅至約10%增幅、1%至約5%增幅、約5%至約99%增幅、約10%至約99%增幅、約15%至約99%增幅、約20%至約99%增幅、約25%至約99%增幅、約30%至約99%增幅、約35%至約99%增幅、約40%至約99%增幅、約45%至約99%增幅、約50%至約99%增幅、約55%至約99%增幅、約60%至約99%增幅、約65%至約99%增幅、約70%至約99%增幅、約75%至約95%增幅、約80%至約99%增幅、約90%增幅至約99%增幅、約95%至約99%增幅、約5%至約10%增幅、約5%至約25%增幅、約10%至約30%增幅、約20%至約40%增幅、約25%至約50%增幅、約35%至約55%增幅、約40%至約60%增幅、約50%增幅至約75%增幅、約60%增幅至約80%增幅，或約65%至約85%增幅

等)，則此可表示對療法有抗性。若第n個樣品中之蛋白質生物標記物含量高於第n-1個樣品(例如1%至約99%增幅、1%至約95%增幅、1%至約90%增幅、1%至約85%增幅、1%至約80%增幅、1%至約75%增幅、1%增幅至約70%增幅、1%增幅至約65%增幅、1%增幅至約60%增幅、1%增幅至約55%增幅、1%增幅至約50%增幅、1%增幅至約45%增幅、1%增幅至約40%增幅、1%增幅至約35%增幅、1%增幅至約30%增幅、1%增幅至約25%增幅、1%增幅至約20%增幅、1%增幅至約15%增幅、1%增幅至約10%增幅、1%至約5%增幅、約5%至約99%增幅、約10%至約99%增幅、約15%至約99%增幅、約20%至約99%增幅、約25%至約99%增幅、約30%至約99%增幅、約35%至約99%增幅、約40%至約99%增幅、約45%至約99%增幅、約50%至約99%增幅、約55%至約99%增幅、約60%至約99%增幅、約65%至約99%增幅、約70%至約99%增幅、約75%至約95%增幅、約80%至約99%增幅、約90%增幅至約99%增幅、約95%至約99%增幅、約5%至約10%增幅、約5%至約25%增幅、約10%至約30%增幅、約20%至約40%增幅、約25%至約50%增幅、約35%至約55%增幅、約40%至約60%增幅、約50%增幅至約75%增幅、約60%增幅至約80%增幅，或約65%至約85%增幅等)，則此可表示對療法有抗性。當懷疑對療法有抗性時，個體可以經歷成像、活體組織切片、手術或其他診斷測試中之一或多者。在一些實施例中，當懷疑對療法有抗性時，可向個體投與(作為單一療法或與前述療法組合)能夠治療RET抑制劑抗性的化合物(例如如本文所提供的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)。

【0428】 在一些實施例中，監測一或多種蛋白質生物標記物。待監

測的特定蛋白質生物標記物可以視癌症類型而定且可以容易由一般熟習此項技術者鑑別。蛋白質生物標記物之非限制性實例包括：CA 125、癌胚抗原(CEA)、降鈣素、甲狀腺球蛋白、促腎上腺皮質激素(ACTH)、皮質醇、CA 19-9、促乳素、肝細胞生長因子、骨橋蛋白、髓過氧化酶、金屬蛋白酶組織抑制因子1、血管生成素-1 (Ang-1)、細胞角蛋白19 (CK-19)、金屬蛋白酶組織抑制因子-1 (TIMP-1)、殼質酶3 (如殼質酶-1 (YKL-40))、半乳糖凝集素-3 (GAL-3)、CYFRA 21-1 (細胞角蛋白)、EPCAM (上皮細胞黏附分子)、ProGRP (促胃泌素釋放肽)，及CEACAM (癌胚抗原)。參見例如Cohen JD, Li L, Wang Y等人, Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*; 2018年1月18日線上出版. pii: eaar3247. DOI: 10.1126/science.aar3247 ; Fawaz M Makki等人 Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42(1): 16 ; 及Tatiana N. Zamay等人 Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017 Nov; 9(11): 155 。在一些實施例中，生物標記物包括CEA、降鈣素、甲狀腺球蛋白、ACTH及皮質醇中之一或多者。在一些實施例中，癌症為髓質甲狀腺癌且蛋白質生物標記物包括CEA及降鈣素。在一些實施例中，癌症為非髓質甲狀腺癌且蛋白質生物標記物包括甲狀腺球蛋白。在一些實施例中，生物標記物為ACTH及皮質醇(例如當患者患有與其癌症有關的庫欣氏病(Cushing's disease)時)。

【0429】 本文亦提供治療個體之RET相關癌症的方法，包括(a)向經鑑別或診斷患有RET相關癌症(例如本文所述之任一類型的RET相關癌症)(例如使用本文所述或此項技術中已知的任一種例示性方法鑑別或診斷

患有RET相關癌症)的個體投與一或多次(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)劑量的第一RET激酶抑制劑；(b)在步驟(a)之後，測定自個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿的生物樣品)中的循環腫瘤DNA含量；(c)將治療有效量之第二RET抑制劑或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體，相較於循環腫瘤DNA的參考含量(例如本文所述之循環腫瘤DNA的任一參考含量)，該個體經鑑別具有大約相同或升高的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA的參考含量為步驟(a)之前自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。此等方法的一些實施例進一步包括測定在步驟(a)之前自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體的循環腫瘤DNA平均含量，該個體群體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療；或個體的循環腫瘤DNA含量，該個體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療)。在此等方法的一些實例中，第一RET抑制劑選自以下群組：卡博替尼(cabozantinib)、凡德他尼(vandetanib)、艾樂替尼(alectinib)、阿帕替尼(apatinib)、斯特替尼(sitravatinib)、索拉非尼(sorafenib)、樂伐替尼(lenvatinib)、普納替尼(ponatinib)、多韋替尼(dovitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、弗雷替尼(foretinib)、BLU667及BLU6864。

【0430】 本文亦提供治療個體之RET相關癌症的方法，包括向個體

投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，該個體(i)經鑑別或診斷患有RET相關癌症(例如本文所述之任一類型的RET相關癌症)(例如使用本文所述或此項技術中已知的任一種例示性方法鑑別或診斷患有RET相關癌症)；(ii)先前投與一或多次(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)劑量的第二RET激酶抑制劑；及(ii)在先前投與一或多次劑量的第二RET激酶抑制劑之後，相較於循環腫瘤DNA的參考含量(例如本文所述或此項技術中已知之循環腫瘤DNA的任一種參考含量)，經鑑別具有大約相同或升高的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA的參考含量為在一或多次劑量之第二RET激酶抑制劑投與之前自個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血漿或血清)中的循環腫瘤DNA含量。此等方法之一些實施例進一步包括測定在一或多次劑量之第二RET激酶抑制劑投與之前自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體的循環腫瘤DNA平均含量，該個體群體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療；或個體的循環腫瘤DNA含量，該個體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療)。在此等方法之一些實施例中，第一或第二RET激酶抑制劑可選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。

【0431】 本文亦提供治療個體之RET相關癌症的方法，包括：(a)將

一或多次劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法投與個體，該個體經鑑別或診斷患有RET相關癌症(例如本文所述之任一類型的RET相關癌症)(例如使用本文所述或此項技術中已知之任一種方法鑑別或診斷患有RET相關癌症的個體)；(b)在步驟(a)之後，測定自個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿之生物樣品)中的循環腫瘤DNA含量；(c)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑或療法(例如本文所述或此項技術中已知之RET相關癌症的任一種其他治療劑或療法)，相較於循環腫瘤DNA的參考含量(例如本文所述或此項技術中已知之循環腫瘤DNA的任一種例示性參考含量)，該個體經鑑別具有大約相同或升高的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，另一種治療劑為第二RET激酶抑制劑(例如選自以下群組的RET激酶抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在此等方法之任一種的一些實例中，另一種治療劑或療法包含以下中之一或多者：輻射療法、化學治療劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種例示性化學治療劑)、檢查點抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種例示性檢查點抑制劑)、手術(例如腫瘤之至少部分切除術)及一或多種其他激酶抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種例示性激酶抑制劑)。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA的參考含量為步驟(a)之前自個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿的生物樣品)中的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體的循環腫瘤DNA平均含量，該個體群

體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療；或個體的循環腫瘤DNA含量，該個體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療)。

【0432】 本文亦提供治療個體之RET相關癌症的方法，包括：向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑或療法，該個體(i)經鑑別或診斷患有RET相關癌症(例如本文所述之任一類型的RET相關癌症)(例如使用本文所述或此項技術中已知之任一種方法鑑別或診斷患有RET相關癌症的個體)；(ii)先前投與一或多次劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法；及(ii)在一或多次(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法投與之後，相較於循環腫瘤DNA之參考含量(例如本文所述之循環腫瘤DNA的任一種例示性參考含量)，經鑑別具有大約相同或升高的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為一或多次(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法投與之前自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。此等方法之一些實施例進一步包括在一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法投與之前測定自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例

如個體群體的循環腫瘤DNA平均含量，該個體群體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療；或個體的循環腫瘤DNA含量，該個體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療)。在此方法之一些實施例中，另一種治療劑為第二RET激酶抑制劑(例如選自以下群組的第二RET激酶抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在此等方法之一些實施例中，另一種治療劑或療法包括以下中之一或多者：輻射療法、化學治療劑(例如本文所述或此項技術中已知的任一種例示性化學治療劑)、檢查點抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種例示性檢查點抑制劑)、手術(例如腫瘤之至少部分切除術)，及一或多種其他激酶抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種激酶抑制劑)。

【0433】 本文亦提供為個體選擇療法的方法，包括：為個體選擇治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，該個體(i)經鑑別或診斷患有RET相關癌症(例如本文所述之任一種RET相關癌症)(例如使用本文所述或此項技術中已知之任一種方法鑑別或診斷患有RET相關癌症的個體)；(ii)先前投與一或多次(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)劑量之第二RET激酶抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RET激酶抑制劑)；及(iii)在一或多次劑量之第二RET激酶抑制劑投與之後，相較於循環腫瘤DNA的參考含量，經鑑別具有大約相同或升高的循環腫瘤

DNA含量。在此等方法之任一者的一些實施例中，循環腫瘤DNA的參考含量為一或多次劑量之第二RET激酶抑制劑投與之前自個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿之生物樣品)中的循環腫瘤DNA含量。此等方法之一些實施例進一步包括測定在一或多次劑量之第二RET激酶抑制劑投與之前自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體的循環腫瘤DNA平均含量，該個體群體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療；或個體的循環腫瘤DNA含量，該個體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療)。在任一此等方法之一些實施例中，第二RET激酶抑制劑係選自由以下組成之群：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。

【0434】 本文亦提供為個體選擇療法的方法，包括為個體選擇治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，及另一種治療劑或療法，該個體(i)經鑑別或診斷患有RET相關癌症(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RET相關癌症)(例如使用本文所述或此項技術中已知之任一種方法診斷或鑑別患有RET相關癌症的個體)，(ii)先前投與一或多次劑量(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法；及(iii)在一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與之後，相較

於循環腫瘤DNA的參考含量，經鑑別具有大約相同或升高的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實施例中，循環腫瘤DNA的參考含量為一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法投與之前，自個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿之生物樣品)中的循環腫瘤DNA含量。一些實施例進一步包括在一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法投與之前，測定自個體獲得之生物樣品中的循環腫瘤DNA含量。在此等方法之一些實例中，循環腫瘤DNA之參考含量為循環腫瘤DNA之臨限含量(例如個體群體的循環腫瘤DNA平均含量，該個體群體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療；或個體的循環腫瘤DNA含量，該個體不僅患有類似的RET相關癌症且具有類似的RET相關癌症分期，而且接受無效的療法或安慰劑，或尚未接受治療性治療)。在任一此等方法之一些實施例中，另一種治療劑為第二RET激酶抑制劑(例如選自以下群組的第二RET激酶抑制劑：卡博替尼、凡德他尼、艾樂替尼、阿帕替尼、斯特替尼、索拉非尼、樂伐替尼、普納替尼、多韋替尼、舒尼替尼、弗雷替尼、BLU667及BLU6864。在本文所述任一方法之一些實施例中，另一種治療劑或療法包括以下中之一或多者：輻射療法、化學治療劑(例如本文所述或此項技術中已知之化學治療劑之任一實例)、檢查點抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一檢查點抑制劑)、手術(例如腫瘤之至少部分切除術)，及一或多種其他激酶抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一其他激酶抑制劑)。

【0435】 本文亦提供測定個體之治療功效的方法，包括：(a)在第一

時間點測定自經鑑別或診斷患有RET相關癌症之個體獲得之生物樣品(例如包括血液、血清或血漿之生物樣品)中之循環腫瘤DNA的第一含量；(b)在第一時間點之後且在第二時間點之前，向個體投與療法，包括一或多次劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式；(c)在第二時間點測定自該個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿之生物樣品)中之循環腫瘤DNA的第二含量；及(d)鑑別出該療法對個體有效，相較於循環腫瘤DNA的第一含量，其循環腫瘤DNA經測定具有降低的第二含量；或鑑別出該療法對個體無效，相較於循環腫瘤DNA的第一含量，其循環腫瘤DNA經測定具有大約相同或升高的第二含量。在此等方法之一些實施例中，第一時間點與第二時間點相隔約1週至約1年(例如約1週至約10個月、約1週至約8個月、約1週至約6個月、約1週至約4個月、約1週至約3個月、約1週至約2個月、約1週至約1個月，或約1週至約2週)。

【0436】 本文亦提供確定個體對療法是否已呈現抗性的方法，包括：(a)在第一時間點測定自經鑑別或診斷患有RET相關癌症之個體獲得之生物樣品(例如包含血液、血清或血漿之生物樣品)中之循環腫瘤DNA的第一含量；(b)在第一時間點之後且在第二時間點之前，向個體投與療法，包括一或多次(例如兩次或超過兩次、三次或超過三次、四次或超過四次、五次或超過五次，或十次或超過十次)劑量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式；(c)在第二時間點測定自個體獲得之生物樣品中之循環腫瘤DNA的第二含量；及(d)確定循環腫瘤DNA之第二含量相較於循環腫瘤DNA之第一含量降低的個體尚未對療法呈現抗性；或確定循環腫瘤DNA之第二含量相較於循環腫瘤DNA之第一含量大

約相同或升高的個體已對療法呈現抗性。在此等方法之一些實施例中，第一時間點與第二時間點相隔約1週至約1年(例如約1週至約10個月、約1週至約8個月、約1週至約6個月、約1週至約4個月、約1週至約3個月、約1週至約2個月、約1週至約1個月，或約1週至約2週)。

【0437】 用於偵測循環腫瘤DNA的例示性方法描述於Moati等人, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018年4月4日；Oussalah等人, *EBioMedicine* March 28, 2018；Moon等人, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018年4月4日；Solassaol等人, *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018年4月7日；Arriola等人, *Clin. Transl. Oncol.* 2018年4月5日；Song等人, *J. Circ. Biomark.* 2018年3月25日；Aslibekyan等人, *JAMA Cardiol.* 2018年4月4日；Isbell等人, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018年3月13日；Boeckx等人, *Clin. Colorectal Cancer* February 22, 2018；Anunobi等人, *J. Surg. Res.* 2018年3月28日；Tan等人, *Medicine* 97(13):e0197, 2018；Reithdorf等人, *Transl. Androl. Urol.* 6(6):1090-1110, 2017；Volckmar等人, *Genes Chromosomes Cancer* 57(3):123-139, 2018；及Lu等人, *Chronic Dis. Transl. Med.* 2(4):223-230, 2016。用於偵測循環腫瘤DNA的其他方法在此項技術中已知。

【0438】 在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有

至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0439】 在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之第一多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自由以下組成之群：凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0440】 在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自個體之樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2及2a之一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自由以下組成之群：凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突

變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0441】 在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中的融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之多重激酶抑制劑，其中該多重激酶抑制劑選自由以下組成之群：凡德他尼或卡博替尼；或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將選自由以下組成之群的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與該個體：式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(b)之多重激酶抑制劑。

【0442】 作為另一實例，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將多重激酶抑制劑(例如凡德他

尼或卡博替尼)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自個體的樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2及2a之一或多種RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施

例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中的融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將多重激酶抑制劑(例如凡德他尼或卡博替尼)作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(e)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0443】 又，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，該方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將步驟(b)的額外劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之

式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體含有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將步驟(b)的額外劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自個體的樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2及2a之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自由以下組成之群的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式：式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡

唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中的融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。

【0444】 又，本文提供用於治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣品中之癌細胞

的至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣品中之癌細胞的至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)在來自個體的樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2及2a之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入/缺失；及(b)向個體投與治療有效量之選自由以下組成之群的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式：式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)在自個體獲得之樣品的癌細胞中偵測表3或4之至少一種RET抑制劑抗性突變；及(d)將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)

或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。在一些實施例中，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自該個體之樣品中的融合蛋白KIF5B-RET；及(b)向個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)偵測自個體獲得之樣品之癌細胞中的RET抑制劑抗性突變V804M、G810S或G810R；及(d)將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑、第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)或抗癌療法(例如手術或輻射)投與個體。在一些實施例中，在步驟(d)中投與第二RET抑制劑，該第二RET抑制劑選自由以下組成之群：艾樂替尼、卡博替尼、樂伐替尼、尼達尼布、普納替尼、來高芬尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、RXDX-105 (格拉芬尼)、BLU-667 ((1S,4R)-N-((S)-1-(6-(4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)乙基)-1-甲氧基-4-(4-甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)嘧啶-2-基)環己烷-1-甲醯胺)、BLU6864、DS-5010、GSK3179106、GSK3352589及NMS-E668。

【0445】 本文進一步提供一種治療有需要之患者之肺癌的方法，方

法包含向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式、克卓替尼、奧希替尼或其任何組合。

【0446】 在一些實施例中，肺癌為RET相關癌症。舉例而言，該方法可包括：(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變(例如MET調節異常，諸如MET基因擴增)；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二治療劑作為單一療法或聯合式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與個體，其中第二治療劑為克卓替尼；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與個體。在一些此類實施例中，方法包含(a)在來自個體的樣品中偵測表1之一或多種融合蛋白及/或表2之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入；及(b)向該個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在其他實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變(例如MET調節異常，諸如MET基因擴增)；及(d)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變之癌細胞，則將第二治療劑作為單一療法或聯合式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與個體，其中該第二治療劑為克卓替尼；或(e)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將額外劑量的步驟(b)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多

晶形式投與個體。

【0447】 在一些實施例中，肺癌為EGFR相關癌症。舉例而言，方法可以包括：(a)偵測來自個體之樣品中之EGFR基因、EGFR激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之EGFR抑制劑(例如奧希替尼)。在一些實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的至少一種調節異常(例如RET基因融合體)；及(d)若該個體含有具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之至少一種調節異常(例如RET基因融合體)的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合EGFR抑制劑(例如奧希替尼)投與個體；或(e)若個體含有不具有RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常(例如RET基因融合體)的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之EGFR抑制劑(例如奧希替尼)。在一些此類實施例中，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之EGFR基因、EGFR激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量的奧希替尼。在其他實施例中，方法進一步包含(在(b)之後)(c)確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有表1之一或多種融合蛋白及/或表2之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入；及(d)若該個體含有具有表1之一或多種融合蛋白及/或表2之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合奧希替尼投與個體；或(e)若個體含有不具有表1之一或多種融合蛋白及/或表2之一或多種RET激酶蛋白點突變/插入的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(b)之奧希替尼。

【0448】如本文所用，術語「EGFR相關癌症」係指與EGFR基因、EGFR激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常相關或具有EGFR基因、EGFR激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的癌症。

【0449】片語「EGFR基因、EGFR激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如引起融合蛋白表現之EGFR基因易位；EGFR基因中之缺失，相較於野生型EGFR蛋白，其引起包括至少一個胺基酸缺失之EGFR蛋白表現；或MET基因突變，其引起具有一或多種點突變之RET蛋白表現；或EGFR mRNA之替代剪接形式，其產生的EGFR蛋白相較於野生型EGFR蛋白，在EGFR蛋白中具有至少一個胺基酸缺失)，或EGFR基因擴增，該EGFR基因擴增引起EGFR蛋白過度表現或EGFR基因在細胞中之過度表現引起自分泌活性，導致EGFR蛋白之激酶域(例如EGFR蛋白之組成型活性激酶域)在細胞中的活性出現病原性增強。作為另一實例，EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為編碼EGFR蛋白之EGFR基因中的突變，該EGFR蛋白具有組成型活性或相較於由不包括突變之EGFR基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之EGFR的第一部分及搭配物蛋白質(亦即，非EGFR)之第二部分。在一些實例中，EGFR基因、EGFR蛋白或表現或活性的調節異常可為一種EGFR基因與另一種非EGFR基因的基因易位結果。在一些實施例中，EGFR突變為T790M突變。在一些實施例中，EGFR突變為C797S突變。

【0450】術語「野生型EGFR (wildtype EGFR)」或「野生型EGFR

(wild-type EGFR)」描述一種核酸(例如EGFR基因或EGFR mRNA)或蛋白質(例如EGFR蛋白)，其發現於不患有EGFR相關癌症(且視情況亦不具有增強之產生EGFR相關癌症之風險且/或未被懷疑患有EGFR相關癌症)的個體中，或發現於來自不患有EGFR相關癌症(且視情況亦不具有增強之產生EGFR相關癌症之風險及/或未被懷疑患有EGFR相關癌症)之個體的細胞或組織中。

【0451】 亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及選擇療法，包括投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與第一RET抑制劑組合投與。亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：為經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體選擇療法，包括投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。亦提供選擇患有癌症之個體進行治療的方法，該治療不包括第一RET抑制劑作為單一療法，方法包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及選擇經鑑別之個體進行治療，該治療包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。亦提供選擇患有癌症之個體進行治療的方法，該治療不包括第一RET抑制劑作為單一療法，方法包括：選擇經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體進行治療，該治療包括投與式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。

在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0452】 亦提供確定患有癌症(例如RET相關癌症)之個體對第一RET抑制劑單一療法治療具有陽性反應之可能性的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對第一RET抑制劑單一療法治療具有陽性反應的可能性減小(亦即，具有陰性反應之可能性增加)。亦提供確定患有癌症(例如RET相關癌症)之個體對第一RET抑制劑單一療法之治療具有陽性反應的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定不含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體相較於含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對第一RET抑制劑單一療法治療具有增加的陽性反應可能性。亦提供預測第一RET抑制劑作為單一療法治療患有癌症之個體之功效的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定第一RET抑制劑單一療法治療對樣品中具有癌細胞之個體不大可能有效，該樣品自具有一或多種RET抑制劑抗性突變的個體獲得。亦提供預測第一RET抑制劑單一療法治療患有癌症之個體之功效的方法，包括：確定第一RET抑制劑單一療法治療對樣品中具有癌細胞的個體不大可能有效，該樣品自具有一或多種RET抑制劑抗性突變的個體獲得。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突

變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0453】 亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次劑量之第一RET抑制劑投與個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(d)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向個體投與額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑(例如第二RET抑制劑或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0454】 亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次

劑量的第一RET抑制劑投與該個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或結合另一種抗癌劑投與該個體；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則向該個體投與額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，額外抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。

【0455】 亦提供治療患有癌症(例如RET相關癌症)之個體的方法，包括：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與個體；或(c)若個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則投與額外劑量的先前投與個體之第一RET抑制劑。在一些實施例

中，在向個體投與額外劑量的先前投與個體之第一RET抑制劑的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或免疫療法)。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(b)之一些實施例中，另一種抗癌劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

【0456】 亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體獲得的樣品中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(b)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與該個體；或(c)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則投與額外劑量的先前投與個體之第一RET抑制劑。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量的先前投與個體之第一RET抑制劑的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突

變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(b)之一些實施例中，另一種抗癌劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

【0457】 在一些實施例中，個體中可能存在如本文所述的RET相關癌症以及另一種基因、另一種蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。

【0458】 舉例而言，個體中可能存在展現RET融合體的RET相關癌症以及以下中之一或多者：MET基因、MET蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；PIK3CA基因、PIK3CA蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；KRAS基因、KRAS蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如EGFR基因擴增)；FGFR2基因、FGFR2蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如FGFR2基因或FGFR2蛋白的融合體)；CDK4基因、CDK4蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如CDK4基因擴增)；mTOR基因、mTOR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；CDKN2A基因、CDKN2A蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如CDKN2A基因或CDKN2A蛋白中的缺失)；CDKN2B基因、CDKN2B蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如CDKN2B基因或CDKN2B蛋白中的缺失)；NF1基因、NF1蛋

白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；MYC基因、MYC蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如MYC基因的擴增)；MDM2基因、MDM2蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如MDM2基因的擴增)；GNAS基因、GNAS蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；BRCA2基因、BRCA2蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。

【0459】 在一些實施例中，個體中可能存在展現RET基因及/或RET蛋白突變的RET相關癌症以及以下中之一或多者：PIK3CA基因、PIK3CA蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；KRAS基因、KRAS蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；FGFR1基因、FGFR1蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如FGFR1基因的擴增)；FGFR2基因、FGFR2蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如FGFR2基因的擴增)；FGFR3基因、FGFR3蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如FGFR3基因或FGFR3蛋白的融合體)；ERBB2基因、ERBB2蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常(例如ERBB2基因的擴增)；及KIT基因、KIT蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常。

【0460】 在一些實施例中，患者中可能存在展現RET基因擴增的RET相關癌症以及一或多種其他激酶擴增。舉例而言，FGFR1基因的擴增；FGFR2基因的擴增；FGFR3基因的擴增；FGFR4基因的擴增；CDK4基因的擴增；及CDK6基因的擴增。

【0461】 在其中個體可能存在如本文所述之RET相關癌症以及另一

種激酶調節異常的一些實施例中，本文所述方法可以進一步包含投與靶向及/或治療該另一種激酶之調節異常的另一種治療劑。舉例而言，本文提供治療需要此類治療之個體之RET相關癌症的方法，方法包含(a)偵測來自個體之樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量的調節異常；及(b)向該個體投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，方法進一步包含(c)偵測來自個體之樣品中之另一種激酶的調節異常；及(d)向該個體投與靶向及/或治療該另一種激酶之調節異常的治療劑。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式係並行、依序或連續投與。在一些實施例中，偵測步驟(a)與(c)可同時或以任何次序依序進行。

【0462】 靶向及/或治療另一種激酶之調節異常的其他治療劑可以包括該另一種激酶之任何已知抑制劑。此類藥劑之實例如下：

【0463】 例示性PARP抑制劑包括：3-胺基苯甲醯胺(INO-1001)、5-胺基異喹啉、ABT472、ABT767、AG140361、AG14032、ANG2864、ANG3186、AZD2281、AZD2461、BGP-15、BSI101、BSI401、CEP6800、CEP8983、CK102、CEP9722 (CEP8983前藥)、CPH101 聯合 CPH102、DR2313、E7016 (GPI-21016)、E7449、GP16150、IMP4297、IMP04149、INO1002、INO1003、JPI283、JPI289、KU0687、KU58948、尼拉帕尼(niraparib)(MK-4827)、NT125、奧拉帕尼(olaparib)(AZD2281)、ONO-1924H、ONO2231、帕米帕里(pamiparib)(BGB-290)、PJ-34、如卡帕瑞(rucaparib)(AG014699)、SC10914、SOMCL9112、他拉帕瑞(talazoparib)(BMN-673)及維利帕尼(veliparib)(ABT-888)。

【0464】 例示性 CDK 4/6 抑制劑包括：帕泊昔布 (palbociclib)(PD0332991)、阿貝力布(abemaciclib)(LY2835219)、利伯西利(ribociclib)(LEE011)、曲拉西利(trilaciclib)(G1T28)、沃魯昔布(voruciclib)及G1T38。

【0465】 例示性 ERBB2 (HER2/neu) 抑制劑包括：阿法替尼 (afatinib)、阿法替尼、達可替尼(dacomitinib)(PF-00299804)、DS8201-a、俄隆替尼(ertotinib)、吉非替尼(gefitinib)、KU004、拉帕替尼(lapatinib)、拉帕替尼二甲苯磺酸鹽、MM-111、木利替尼(mubritinib)(TAK-165)、來那替尼(neratinib)、比咯替尼(pyrotinib)(HTI-1001)、圖卡替尼(tucatinib)(ONT-380、ARRY-380)、7C3、西妥昔單抗(cetuximab)、HER2-BsAb、赫辛單抗(hersintuzumab)、馬妥昔單抗(margetuximab)、MI130004、NeuVax、佩圖單抗(paitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、SYD985、曲妥珠單抗(trastuzumab)及曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)。

【0466】 經擴增之ERBB2 (HER2/neu)之例示性抑制劑包括達可替尼(PF-00299804)、拉帕替尼、來那替尼、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗及曲妥珠單抗恩他新。

【0467】 例示性EGFR抑制劑包括：AC0010、阿法替尼(afatinib)、AP26113、ASP8273、阿瓦替尼(avatinib)、阿維替尼(avitinib)、AZD3759、BMS-690514、布加替尼(brigatinib)、卡奈替尼(canertinib)、Cap-701、CHMFL-EGFR-202、CUDC-101、達可替尼(dacomitinib)、EAI045、EGF816、俄隆替尼(ertotinib)、埃羅替尼(ertotinib)、吉非替尼(gefitinib)、GNS-1481、GNS-1486、Gö6976、

HS-10296、埃克替尼(icotinib)、KU004、拉帕替尼(lapatinib)、納紮替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)、奧莫替尼(olmutinib)(HM61713、BI 1482694)、奧希替尼(osimertinib)、奧希替尼(AZD9291)、培利替尼(pelitinib)、PF-06747775、PKC412、比咯替尼(pyrotinib)(HTI-1001)、羅西替尼(rocilentinib)、凡德他尼(vandetanib)、瓦尼替尼(varlitinib)、XL647、7C3、西妥昔單抗(cetuximab)、德帕土西珠單抗馬佛多坦(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、馬妥珠單抗(matuzumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)及紮魯姆單抗(zalutumumab)。

【0468】 例示性野生型EGFR抑制劑包括：阿法替尼(afatinib)、BMS-690514、卡奈替尼(canertinib)、CUDC-101、達可替尼(dacomitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、培利替尼(pelitinib)、凡德他尼(vandetanib)、瓦尼替尼(varlitinib)、XL647、西妥昔單抗(cetuximab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)及紮魯姆單抗(zalutumumab)。

【0469】 突變EGFR之例示性抑制劑包括：AC0010、阿法替尼、AP26113、ASP8273、阿瓦替尼、阿維替尼、AZD3759、BMS-690514、布加替尼、卡奈替尼、Cap-701、CHMFL-EGFR-202、CUDC-101、達可替尼、EAI045、EGF816、GNS-1481、GNS-1486、Gö6976、HS-10296、埃克替尼、納紮替尼、來那替尼、奧莫替尼(HM61713、BI 1482694)、奧希替尼(AZD9291)、PF-06747775、PKC412、羅西替尼、凡德他尼、瓦尼替尼及西妥昔單抗。

【0470】 經擴增之EGFR之例示性抑制劑為德帕土西珠單抗馬佛多坦(ABT-414)。

【0471】 FGFR之例示性抑制劑包括：ASP5878、AZD4547、BGJ398、BLU9931、伯瓦替尼(brivatinib)、西地尼布(cediranib)、DEBIO 1347、德贊替尼(derazantinib)(ARQ-087)、多韋替尼(dovitinib)(CHIR258)、E7090、ENMD-2076、厄達替尼(erdafitinib)(JNJ-42756293)、FGF 401、FIIN-1、FRIN-1、INCB054828、L16H50、樂伐替尼(lenvatinib)、魯西坦布(lucitanib)、LY2874455、尼達尼布(nintedanib)、NP603、奧蘭替尼(orantinib)(SU6668)、帕啞帕尼(pazopanib)、PBI05204、PD173074、普納替尼(ponatinib)、PRN1371、瑞戈非尼(regorafenib)、羅伽替尼(rogaratinib)(BAY-1163877)、S49076、SOMCL-085、SU5402、舒尼替尼(sunitinib)、TAS-120、FP-1039、GAL-F2、GAL-FR21、GAL-FR22、GAL-FR23、GP369、hLD1.vb、LD1、MFGR1877S、MM-161、PRO-001及R3Mab。

【0472】 FGFR融合體之例示性抑制劑包括：BGJ398、DEBIO 1347、德贊替尼(derazantinib)(ARQ-087)、E7090、厄達替尼(erdafitinib)(JNJ-42756293)、魯西坦布(lucitanib)及TAS-120。

【0473】 FGFR1、FGFR2及FGFR3之例示性抑制劑包括：AZD4547、BGJ398、DEBIO 1347、E7090、INCB054828、S49076、SOMCL-085及TAS-120。

【0474】 FGF4之例示性抑制劑包括：BLU-554、BLU9931、NVP-FGF401及hLD1.vb。

【0475】經擴增之FGFR1之例示性抑制劑包括：AZD4547、BGJ398、DEBIO 1347、德贊替尼(ARQ-087)、厄達替尼(JNJ-42756293)、INCB054828及魯西坦布。

【0476】經擴增之FGFR2之例示性抑制劑包括：AZD4547、DEBIO 1347、德贊替尼(ARQ-087)、魯西坦布、瑞戈非尼及TAS-120。

【0477】經擴增之FGFR3之例示性抑制劑為AZD4547。

【0478】例示性MEK抑制劑包括：AZD8330 (ARRY-424704)、AZD6244 (ARRY-142866)、BI-847325、畢尼替尼(binimetinib)、BIX02188、BIX02189、CH4987655、CH5126766、CI-1040、考貝替尼(cobemetinib)(GDC-0973)、EBI-1051、G-573、G8935、GDC-0623、楊梅黃酮(Myricetin)、川皮昔(nobiletin)、PD0325901、PD184161、PD318088、PD98059、PD334581、皮馬瑟替(pimasertib)(AS-703026)、瑞法美替尼(refametinib)(RDEA119、BAY 869766)、賽侖替尼(selumetinib)(AZD6244)、SL-327、TAK-733、曲美替尼(trametinib)及U0126。

【0479】例示性KRAS抑制劑包括：0375-0604 (一種基於喹啉的共價開關II囊袋(SIIP)化合物)、ARS-1620、AZD4785及LP1。

【0480】例示性PI3K抑制劑包括：3-甲基腺嘌呤、A66、艾培昔布(alpelisib)(BYL719)、AMG319、阿托昔布(apitolisib)(GDC-0980、RG7422)、AS-252424、AS-604850、AS-605240、AZD6842、AZD8186、AZD8835、BGT226 (NVP-BGT226)、布帕昔布(buparlisib)(BKM120)、CAY10505、CH5132799、考班昔布(copanlisib)(BAY 80-6946)、CUDC-907、CZC24832、達妥昔布

(dactolisib)(BEZ235 、 NVP-BEZ235) 、 DS7423 、 杜維昔布 (duvelisib)(IPI-145 、 INK1197) 、 GDC-0032 、 GDC-0084 、 GDC-0326 、 吉達昔布 (gedatolisib)(PF-05212384 、 PKI-5587) 、 GNE-317 、 GS-9820 、 GSK1059615 、 GSK2292767 、 GSK2636771 、 HS-173 、 IC-87114 、 艾德昔布 (Idelalisib)(CAL-101 、 GS-1101) 、 IPI-145 、 IPI-3063 、 IPI-549 、 LY294002 、 LY3023414 、 奈米昔布 (nemiralisib)(GSK2269557) 、 奧米昔布 (omipalisib)(GSK2126458 、 GSK458) 、 PF-04691502 、 PF-4989216 、 PI-103 、 PI-3065 、 皮克昔布 (pictilisib)(GDC-0941) 、 PIK-293 、 PIK-294 、 PIK-75 、 PIK-90 、 PIK-93 、 PIK-III 、 皮拉昔布 (pilaralisib)(XL147) 、 PKI-587 、 PP-110 、 PQR309 、 PQR309 、 PW-12 、 PX-866 、 槲皮素 (quercetin) 、 S14161 、 SAR245409 (XL765) 、 SAR260301 、 SAR405 、 賽拉昔布 (serabelisib)(INK-1117 、 MLN-1117 、 TAK-1117) 、 SF-1126 、 SF-2523 、 SN32976 、 泰尼西布 (taselisib)(GDC-0032) 、 TB101110 、 TG100-115 、 TG100-713 、 TGR-1202 、 TGX-221 、 溫布昔布 (umbralisib)(TGR-1202) 、 沃塔昔布 (voxtalisib)(XL765 、 SAR245409) 、 VPS34-IN1 、 VS-5584 (SB2343) 、 WJD008 、 渥曼青黴素 (wortmannin) 及 ZSTK474 。

【0481】 例示性 KIT 抑制劑包括： AMG 706 、 阿姆替尼 (amuvatinib)(MP-470) 、 APcK110 、 阿西替尼 (axitinib)(AG-013736) 、 AZD2932 、 達沙替尼 (dasatinib)((BMS-354825) 、 多韋替尼 (dovitinib)(TKI-258 、 CHIR-258) 、 EXEL-0862 、 伊馬替尼 (imatinib) 、 KI-328 、 馬賽替尼 (masitinib)(AB1010) 、 米哌妥林 (midostaurin) 、 MLN518 、 莫替沙尼 (motesanib) 、 N3-(6-胺基吡啶-3-基)-N1-(2-環戊基乙

基)-4-甲基間苯二甲醯胺、尼羅替尼(nilotinib)、OSI-930、帕唑帕尼(pazopanib)(GW786034)、派西尼布(pexidartinib)(PLX3397)、PKC412、PLX647、PP1、喹雜替尼(quizartinib)(AC220)、瑞戈非尼(regorafenib)(BAY 73-4506)、司馬西尼(semaxinib)(SU 5416)、斯特替尼(sitravatinib)(MGCD516)、索拉非尼(sorafenib)、STI571、SU11248、SU9529、舒尼替尼(sunitinib)、特拉替尼(telatinib)、替沃紫尼(tivozanib)(AV-951)、泰福斯汀AG 1296 (tyrphostin AG 1296)、VX-322及WBZ_4。

【0482】例示性 MDM2 抑制劑包括：(-)-小白菊內酯(parthenolide)、ALRN6924、AM-8553、AMG232、CGM-097、DS-3032b、GEM240、HDM201、HLI98、伊達努素(idasanutlin)(RG-7338)、JapA、MI-219、MI-219、MI-319、MI-77301(SAR405838)、MK4828、MK-8242、MX69、NSC 207895 (XI-006)、努特林-3 (Nutlin-3)、努特林-3a、努特林-3b、NVP-CFC218、NVP-CGM097、PXn727/822、RG7112、RO2468、RO5353、RO5503781、賽德美坦(serdemetan)(JNJ-26854165)、SP-141及YH239-EE。

【0483】經擴增之MDM2之例示性抑制劑包括：AM-8553、AMG232、DS-3032b、MI-77301 (SAR405838)、NSC 207895 (XI-006)、努特林-3a、NVP-CFC218、NVP-CGM097，及RG7112。

【0484】MET之例示性抑制劑包括：(-)-橄欖油刺激醛(Oleocanthal)、ABBV-399、AMG-208、AMG-337、AMG-458、BAY-853474、BMS-754807、BMS-777607、BMS-794833、卡博替尼(cabozantinib)(XL184、BMS-907351)、卡普尼布

(capmatinib)(INCB28060)、克卓替尼 (crizotinib)(PF-02341066)、DE605、弗雷替尼 (foretinib)(GSK1363089、XL880)、格萊替尼 (glesatinib)(MGCD265)、格瓦替尼 (golvatinib)(E7050)、INCB028060、JNJ-38877605、KRC-408、默萊替尼 (merestinib)(LY2801653)、MK-2461、MK8033、NPS-1034、NVP-BVU972、PF-04217903、PHA-665752、S49076、薩沃替尼 (savolitinib)(AZD6094、HMPL-504)、SGX-523、SU11274、TAS-115、特潑替尼 (tepotinib)(EMD 1214063、MSC2156119J)、沃利替尼 (volitinib)、CE-355621 及奧那組單抗 (Onartuzumab)。

【0485】 mTOR之例示性抑制劑包括：炭疽毒素 (anthracimycin)、阿托昔布 (apitolisib)(GDC-0980、RG7422)、AZD-8055、BGT226 (NVP-BGT226)、CC-223、CZ415、達妥昔布 (dactolisib)(BEZ235、NVP-BEZ235)、DS7423、依維莫司 (everolimus)(RAD001)、GDC-0084、GDC-0349、吉達昔布 (gedatolisib)(PF-05212384、PKI-5587)、GSK1059615、INK128、KU-0063794、LY3023414、MLN0128、奧米昔布 (omipalisib)(GSK2126458、GSK458)、OSI-027、OSU-53、Palomid 529 (P529)、PF-04691502、PI-103、PKI-587、PP242、PQR309、力達莫司 (ridafarolimus)(AP-23573)、賽泮替布 (sapanisertib)(INK 128、MLN0128)、SAR245409 (XL765)、SF-1126、SF2523、西羅莫司 (sirolimus)(雷帕黴素 (rapamycin))、SN32976、TAK228、坦羅莫司 (temsirolimus)(CCI-779、NSC 683864)、托林 1 (Torin 1)、托林 2、托克尼布 (torkinib)(PP242)、烏米莫司 (umiroliimus)、維塞替布 (vistusertib)(AZD2014)、沃塔昔布 (voxtalisib)(XL765、

SAR245409)、VS-5584、VS-5584 (SB2343)、WAY-600、WYE-125132 (WYE-132)、WYE-354、WYE-687、XL388 及佐他莫司 (zotarolimus)(ABT-578)。

【0486】 MYC之例示性抑制劑包括：10058-F4、10074-G5及KSI-3716。

【0487】 片語「基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括激酶域及融合搭配物之融合蛋白的表現；相較於野生型蛋白質，引起包括至少一個胺基酸缺失之蛋白質表現的基因突變；相較於野生型蛋白質引起具有一或多種點突變之蛋白質表現的基因突變；相較於野生型蛋白質，引起具有至少一個插入胺基酸之蛋白質表現的基因突變；引起細胞中之蛋白質含量增加的基因複製；或引起細胞中之蛋白質含量增加的調控序列(例如啟動子及/或增強子)突變；mRNA之替代剪接形式，相較於野生型蛋白質，其產生在蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失的蛋白質)；或哺乳動物細胞中之野生型蛋白質表現增加(例如含量增加)，其歸因於異常的細胞信號傳導及/或自分泌/旁分泌信號傳導的調節異常(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因突變，該基因編碼的蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括該突變之基因所編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為初始蛋白質)之第二部分。在一些實例中，基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種基

因與不同基因發生基因易位的結果。

【0488】 用多重激酶抑制劑(MKI)或標靶特異性激酶抑制劑(例如 BRAF 抑制劑、EGFR 抑制劑、MEK 抑制劑、ALK 抑制劑、ROS1 抑制劑、MET 抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF 抑制劑或RAS 抑制劑)治療癌症患者可能引起RET 基因、RET 激酶或其表現或活性或含量的調節異常，及/或對RET 抑制劑的抗性。參見例如 Bhinge 等人, *Oncotarget* 8:27155-27165, 2017 ; Chang 等人, *Yonsei Med. J.* 58:9-18, 2017 ; 及 Lopez-Delisle 等人, doi: 10.1038/s41388-017-0039-5, *Oncogene* 2018 。

【0489】 相較於用RET 抑制劑作為單一療法或多重激酶抑制劑或標靶特異性激酶抑制劑作為單一療法治療癌症患者，用RET 抑制劑與多重激酶抑制劑或標靶特異性激酶抑制劑(例如 BRAF 抑制劑、EGFR 抑制劑、MEK 抑制劑、ALK 抑制劑、ROS1 抑制劑、MET 抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF 抑制劑或RAS 抑制劑)之組合治療相同患者或相似患者可以具有增強的治療功效。參見例如 Tang 等人, doi: 10.1038/modpathol.2017.109, *Mod. Pathol.* 2017 ; Andreucci 等人, *Oncotarget* 7:80543-80553, 2017 ; Nelson-Taylor 等人, *Mol. Cancer Ther.* 16:1623-1633, 2017 ; 及 Kato 等人, *Clin. Cancer Res.* 23:1988-1997, 2017 。

【0490】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)且先前投與多重激酶抑制劑(MKI)或標靶特異性激酶抑制劑(例如 BRAF 抑制劑、EGFR 抑制劑、MEK 抑制劑、ALK 抑制劑、ROS1 抑制劑、MET 抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF 抑制劑或RAS 抑制劑)(例如作為單一療法)之患者的方法，包括：向該患者投與(i)治療有效劑量之式I-IV 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法，或(ii)治療有效劑量之

式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，及治療有效劑量之先前投與的MKI或先前投與的標靶特異性激酶抑制劑。

【0491】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)、先前投與MKI或標靶特異性激酶抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)(例如作為單一療法)之患者的方法，包括：鑑別含有具有RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法，或(ii)治療有效劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，及治療有效劑量之先前投與的MKI或先前投與的標靶特異性激酶抑制劑。

【0492】 本文提供之治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：向患者投與治療有效劑量之MKI或標靶特異性激酶抑制劑(例如BRAF抑制劑、EGFR抑制劑、MEK抑制劑、ALK抑制劑、ROS1抑制劑、MET抑制劑、芳香酶抑制劑、RAF抑制劑或RAS抑制劑)(例如作為單一療法)歷時第一時間段；在該時間段之後，鑑別含有具有RET基因、RET激酶或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法，或(ii)治療有效劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，及治療有效劑量之先前投與的MKI或先前投與的標靶特異性激酶抑制劑。

【0493】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有BRAF基因、BRAF激酶或其表現或活性或含量之

調節異常，包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之BRAF抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種BRAF抑制劑)。

【0494】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有BRAF基因、BRAF激酶或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之BRAF抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種BRAF抑制劑)。

【0495】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有EGFR基因、EGFR蛋白或其表現或活性或含量之調節異常，包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之EGFR抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種EGFR抑制劑)。

【0496】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有EGFR基因、EGFR蛋白或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之EGFR抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種EGFR抑制劑)。

【0497】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有MEK基因、MEK蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常，包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之MEK抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種MEK抑制劑)。

【0498】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有MEK基因、MEK蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之MEK抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種MEK抑制劑)。

【0499】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有ALK基因、ALK蛋白質或其表現或活性或含量的調節異常，方法包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之ALK抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種ALK抑制劑)。

【0500】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有ALK基因、ALK蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之ALK抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種ALK抑制劑)。

【0501】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有ROS基因、ROS蛋白質或其表現或活性或含量的調節異常，方法包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之ROS抑制劑(例如本文

所述或此項技術中已知之任一種ROS抑制劑)。

【0502】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有ROS基因、ROS蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之ROS抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種ROS抑制劑)。

【0503】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有MET基因、MET蛋白質或其表現或活性或含量的調節異常，方法包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之MET抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種MET抑制劑)。

【0504】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有MET基因、MET蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之MET抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種MET抑制劑)。

【0505】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有芳香酶基因、芳香酶蛋白質或其表現或活性或含量的調節異常，方法包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之芳香酶抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種芳香酶抑制劑)。

【0506】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有芳香酶基因、芳香酶蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量的芳香酶抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種芳香酶抑制劑)。

【0507】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有RAF基因、RAF蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常，方法包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之RAF抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RAF抑制劑)。

【0508】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，包括：鑑別含有具有RAF基因、RAF蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量的RAF抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RAF抑制劑)。

【0509】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患者的方法，該癌症具有RAS基因、RAS蛋白質或其表現或活性或含量的調節異常，方法包括向該患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量之RAS抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RAS抑制劑)。

【0510】 本文提供治療患有癌症(例如本文所述之任一種癌症)之患

者的方法，包括：鑑別含有具有RAS基因、RAS蛋白質或其表現或活性或含量之調節異常之癌細胞的患者；及向該經鑑別之患者投與(i)治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及(ii)治療有效量的RAS抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RAS抑制劑)。

【0511】片語「BRAF基因、BRAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括BRAF激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現；BRAF基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之BRAF蛋白質(相較於野生型BRAF蛋白質)表現；BRAF基因突變，其引起具有一或多種點突變(相較於野生型BRAF蛋白質)之BRAF蛋白質表現；BRAF基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入(相較於野生型BRAF蛋白質)之BRAF蛋白質表現；引起細胞中之BRAF蛋白質含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之BRAF蛋白質含量增加)；BRAF mRNA之替代剪接形式，其產生的BRAF蛋白質在該BRAF蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型BRAF蛋白質)，或哺乳動物細胞中之野生型BRAF蛋白質表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，BRAF基因、BRAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為BRAF基因中的突變，含有該突變之BRAF基因編碼的BRAF蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括該突變之BRAF基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，BRAF基因、BRAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融

合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之BRAF蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為BRAF)之第二部分。在一些實例中，BRAF基因、BRAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種BRAF基因與另一種非BRAF基因發生基因易位的結果。

【0512】 BRAF抑制劑之非限制性實例包括達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)(亦稱為RG7204或PLX4032)、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate)、PLX-4720、GDC-0879、BMS-908662 (Bristol-Meyers Squibb)、LGX818 (Novartis)、PLX3603 (Hofmann-LaRoche)、RAF265 (Novartis)、RO5185426 (Hofmann-LaRoche)及GSK2118436 (GlaxoSmithKline)。BRAF抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0513】 片語「EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括EGFR激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現；EGFR基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之EGFR蛋白(相較於野生型EGFR蛋白)表現；EGFR基因突變，其引起具有一或多種點突變(相較於野生型EGFR蛋白)之EGFR蛋白表現；EGFR基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入(相較於野生型EGFR蛋白)之EGFR蛋白表現；引起細胞中之EGFR蛋白含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之EGFR蛋白含量增加)；EGFR mRNA之替代剪接形式，其產生的EGFR蛋白在該EGFR蛋白中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型EGFR蛋白)，或哺乳動物細胞中之野生型EGFR蛋白表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之

表現或活性或含量的調節異常可為EGFR基因中的突變，含有該突變之EGFR基因編碼的EGFR蛋白具有組成型活性或相較於由不包括該突變之EGFR基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之EGFR的第一部分及搭配物蛋白質(亦即，非EGFR)之第二部分。在一些實例中，EGFR基因、EGFR蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種EGFR基因與另一種非EGFR基因發生基因易位的結果。

【0514】 EGFR抑制劑之非限制性實例包括吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、布加替尼(brigatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、埃克替尼(icotinib)、阿法替尼(afatinib)、達可替尼(dacomitinib)、波齊奧替尼(pozotinib)、凡德他尼(vandetanib)、阿法替尼(afatinib)、AZD9291、CO-1686、HM61713、AP26113、CI-1033、PKI-166、GW-2016、EKB-569、PDI-168393、AG-1478、CGP-59326A。EGFR抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0515】 片語「MEK基因、MEK蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括MEK激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現；MEK基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之MEK蛋白質(相較於野生型MEK蛋白質)表現；MEK基因突變，其引起具有一或多種點突變之MEK蛋白質(相較於野生型MEK蛋白質)表現；MEK基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入之BRAF蛋白質(相較於野生型MEK蛋白質)表現；引起細胞中之MEK蛋白質含量增加

的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之MEK蛋白質含量增加)；MEK mRNA之替代剪接形式，其產生的MEK蛋白質在該MEK蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型MEK蛋白質)，或哺乳動物細胞中之野生型MEK蛋白質表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，MEK基因、MEK蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為MEK基因的突變，含有該突變之MEK基因編碼的MEK蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括該突變之MEK基因所編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，MEK基因、MEK蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之MEK蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為MEK)之第二部分。在一些實例中，MEK基因、MEK蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種MEK基因與另一種非MEK基因發生基因易位的結果。

【0516】 MEK抑制劑之非限制性實例包括美凱尼(mekinist)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、考比替尼(cobimetinib)(XL518)、畢尼替尼(binimetinib)(MEK162)、司美替尼(selumetinib)、PD-325901、CI-1040、PD035901、TAK-733、PD098059、U0126、AS703026/MSK1935369、XL-518/GDC-0973、BAY869766/RDEA119及GSK1120212。MEK抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0517】 片語「ALK基因、ALK蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括ALK激酶域

及融合搭配物之融合蛋白表現；ALK基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之ALK蛋白(相較於野生型ALK蛋白)表現；ALK基因突變，其引起具有一或多種點突變之ALK蛋白(相較於野生型ALK蛋白)表現；ALK基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入(相較於野生型ALK蛋白)之ALK蛋白表現；引起細胞中之ALK蛋白含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之ALK蛋白含量增加)；ALK mRNA之替代剪接形式，其產生的ALK蛋白在該ALK蛋白中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型ALK蛋白)，或哺乳動物細胞中之野生型ALK蛋白表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，ALK基因、ALK蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為ALK基因中的突變，含有該突變之ALK基因編碼的ALK蛋白具有組成型活性或相較於由不包括該突變之ALK基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，ALK基因、ALK蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之ALK蛋白的第一部分及搭配物蛋白質(亦即，非ALK)之第二部分。在一些實例中，ALK基因、ALK蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種ALK基因與另一種非ALK基因發生基因易位的結果。

【0518】 ALK抑制劑之非限制性實例包括克卓替尼(Xalkori)、色瑞替尼(Zykadia)、艾樂替尼(Alecensa)、達蘭賽普(dalantercept)、ACE-041 (布加替尼(Brigatinib))(AP26113)、恩曲替尼(entrectinib)(NMS-E628)、PF-06463922 (Pfizer)、TSR-011 (Tesaro)、CEP-37440 (Teva)、

CEP-37440 (Teva)、X-396 (Xcovery), 及ASP-3026 (Astellas)。ALK抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0519】 片語「ROS1基因、ROS1蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位, 其引起包括ROS1激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現; ROS1基因突變, 其引起包括至少一個胺基酸缺失之ROS1蛋白質(相較於野生型ROS1蛋白質)表現; ROS1基因突變, 其引起具有一或多種點突變之ROS1蛋白質(相較於野生型ROS1蛋白質)表現; ROS1基因突變, 其引起具有至少一個胺基酸插入之ROS1蛋白質(相較於野生型ROS1蛋白質)表現; 引起細胞中之ROS1蛋白質含量增加的基因複製; 或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變, 其引起細胞中之ROS1蛋白質含量增加); ROS1 mRNA之替代剪接形式, 其產生的ROS1蛋白質在該ROS1蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型ROS1蛋白質), 或哺乳動物細胞中之野生型ROS1蛋白質表現增加(例如含量增加), 此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例, ROS1基因、ROS1蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為ROS1基因的突變, 含有該突變的ROS1基因所編碼的ROS1蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括該突變之ROS1基因所編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言, ROS1基因、ROS1蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果, 該基因或染色體易位引起融合蛋白表現, 該融合蛋白含有包括功能激酶域之ROS1蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即, 不為ROS1)之第二部分。在一些實例中, ROS1基因、ROS1蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種ROS1基因與另一種非

ROS1基因發生基因易位的結果。

【0520】 ROS1抑制劑之非限制性實例包括克卓替尼(crizotinib)、恩曲替尼(entrectinib)(RXDX-101)、羅拉替尼(lorlatinib)(PF-06463922)、賽爾替尼(certinib)、TPX-0005、DS-605及卡博替尼(cabozantinib)。ROS1抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0521】 片語「MET基因、MET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括MET激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現；MET基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之MET蛋白質(相較於野生型MET蛋白質)表現；MET基因突變，其引起具有一或多種點突變之MET蛋白質(相較於野生型MET蛋白質)表現；MET基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入之MET蛋白質(相較於野生型MET蛋白質)表現；引起細胞中之MET蛋白質含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之MET蛋白質含量增加)；MET mRNA之替代剪接形式，其產生的MET蛋白質在該MET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型MET蛋白質)，或哺乳動物細胞中之野生型MET蛋白質表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，MET基因、MET蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為MET基因中的突變，含有該突變的MET基因編碼的MET蛋白具有組成型活性或相較於由不包括該突變之MET基因編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，MET基因、MET蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激

酶域之MET蛋白的第一部分及搭配物蛋白質(亦即，非MET)之第二部分。在一些實例中，MET基因、MET蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種MET基因與另一種非MET基因發生基因易位的結果。

【0522】 MET抑制劑之非限制性實例包括克卓替尼、卡博替尼、JNJ-38877605、PF-04217903 (Pfizer)、MK-2461、GSK 1363089、AMG 458 (Amgen)、提瓦替尼、INCB28060 (Incyte)、PF-02341066 (Pfizer)、E7050 (Eisai)、BMS-777607 (Bristol-Meyers Squibb)、JNJ-38877605 (Johnson & Johnson)、ARQ197 (ArQule)、GSK/1363089/XL880 (GSK/Exelixis)，及XL174 (BMS/Exelixis)。MET抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0523】 片語「芳香酶基因、芳香酶蛋白或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如芳香酶基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之芳香酶蛋白(相較於野生型芳香酶蛋白)表現；芳香酶基因突變，其引起具有一或多種點突變之芳香酶蛋白(相較於野生型芳香酶蛋白)表現；芳香酶基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入之芳香酶蛋白(相較於野生型芳香酶蛋白)表現；引起細胞中之芳香酶蛋白含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之芳香酶蛋白含量增加)；芳香酶mRNA之替代剪接形式，其產生的芳香酶蛋白在該芳香酶蛋白中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型芳香酶蛋白)，或哺乳動物細胞中之野生型芳香酶表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，芳香酶基因、芳香酶蛋白或其

任一者之表現或活性或含量的調節異常可為芳香酶基因的突變，含有該突變的芳香酶基因所編碼的芳香酶蛋白具有組成型活性或相較於由不包括該突變之芳香酶基因所編碼之蛋白質具有增強的活性。

【0524】芳香酶抑制劑之非限制性實例包括阿麗米克斯(Arimidex)(阿那曲唑(anastrozole))、阿諾新(Aromasin)(依西美坦(exemestane))、富馬樂(Femara)(來曲唑(letrozole))、泰斯納克(Teslac)(睪內酯(testolactone))及福美司坦(formestane)。芳香酶抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0525】片語「RAF基因、RAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括MET激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現；RAF基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之RAF蛋白質(相較於野生型RAF蛋白質)表現；RAF基因突變，其引起具有一或多種點突變之RAF蛋白質(相較於野生型RAF蛋白質)表現；RAF基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入之RAF蛋白質(相較於野生型RAF蛋白質)表現；引起細胞中之RAF蛋白質含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之RAF蛋白質含量增加)；RAF mRNA之替代剪接形式，其產生的RAF蛋白質在該RAF蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型RAF蛋白質)，或哺乳動物細胞中之野生型RAF蛋白質表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，RAF基因、RAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為RAF基因的突變，含有該突變的RAF基因所編碼的RAF蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括該突變之RAF基因所

編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，RAF基因、RAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之RAF蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為RAF)之第二部分。在一些實例中，RAF基因、RAF蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種RAF基因與另一種非RAF基因發生基因易位的結果。

【0526】 RAF抑制劑之非限制性實例包括索拉非尼、維羅非尼、達拉非尼、BMS-908662/XL281、GSK2118436、RAF265、RO5126766及RO4987655。RAF抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0527】 片語「RAS基因、RAS蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常」係指基因突變(例如染色體易位，其引起包括RAS激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現；RAS基因突變，其引起包括至少一個胺基酸缺失之RAS蛋白質(相較於野生型RAS蛋白質)表現；RAS基因突變，其引起具有一或多種點突變之RAS蛋白質(相較於野生型RAS蛋白質)表現；RAS基因突變，其引起具有至少一個胺基酸插入之RAS蛋白質(相較於野生型RAS蛋白質)表現；引起細胞中之RAS蛋白質含量增加的基因複製；或調控序列(例如啟動子及/或增強子)之突變，其引起細胞中之RAS蛋白質含量增加)；RAS mRNA之替代剪接形式，其產生的RAS蛋白質在該RAS蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(相較於野生型RAS蛋白質)，或哺乳動物細胞中之野生型RAS蛋白質表現增加(例如含量增加)，此歸因於異常的細胞信號傳導及/或調節異常的自分泌/旁分泌信號傳導(例如相較於對照非癌細胞)。作為另一實例，RAS基因、RAS蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為RAS基因的突變，含有該突變的RAS基因所

編碼的RAS蛋白質具有組成型活性或相較於由不包括該突變之RAS基因所編碼的蛋白質具有增強的活性。舉例而言，RAS基因、RAS蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起融合蛋白表現，該融合蛋白含有包括功能激酶域之RAS蛋白質之第一部分及搭配物蛋白質(亦即，不為RAS)之第二部分。在一些實例中，RAS基因、RAS蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的調節異常可為一種RAS基因與另一種非RAS基因發生基因易位的結果。

【0528】 RAS抑制劑之非限制性實例包括Kobe0065及Kobe2602。RAS抑制劑之其他實例在此項技術中已知。

【0529】 多重激酶抑制劑(MKI)之非限制性實例包括達沙替尼(dasatinib)及舒尼替尼(sunitinib)。

【0530】 在一些實施例中，本文提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次劑量之第一RET抑制劑或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的至少一種調節異常，其中該基因或蛋白質選自由以下組成之群：EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2；及(c)將1)第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與，2)將額外劑量之第一RET抑制劑或式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與靶向該基因或蛋白質之抑制劑(例如EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2之抑制劑)組合投與，或3)中止投與步驟a)之RET抑制劑且若該個體含有具有基因、蛋白質或其表現或活性或含量中之至少一種調節異常的癌細胞，則向該個

體投與靶向該基因或蛋白質之抑制劑(例如EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2之抑制劑)，其中該基因或蛋白質選自由以下組成之群：EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則將額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑投與個體。在一些實施例中，基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑或其式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式的抗性，其中該基因或蛋白質選自由以下組成之群：EGFR、MET、ALK、ROS1、KRAS、BRAF、RAS、PIK3CA及HER2。在一些實施例中，腫瘤為NSCLC腫瘤且基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常係選自EGFR或MET中的可靶向突變、涉及ALK或ROS1的可靶向重排，或KRAS中的活化突變。在一些實施例中，腫瘤為甲狀腺(非MTC)腫瘤且基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常係選自BRAF中的可靶向突變或RAS中的活化突變。在一些實施例中，腫瘤為MTC腫瘤且基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常係選自ALK中的可靶向突變或RAS中的活化突變。在一些實施例中，腫瘤為胰臟腫瘤且基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常為KRAS中的活化突變。在一些實施例中，腫瘤為結腸直腸腫瘤且基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常係選自BRAF或PIK3CA中的可靶向突變或RAS中的活化突變。在一些實施例中，腫瘤為乳房腫瘤且基因、蛋白質或其任一者之表現或活性或含量的一或多種調節失常係選自PIK3CA中的可靶向突變或HER2的變異。

【0531】亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括(a)將一或多次劑量之第一RET抑制劑投與個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為個體選擇式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為個體選擇額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當為個體選擇額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑時，方法可進一步包括為該個體選擇另一種抗癌劑的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

【0532】亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：(a)將一或多次劑量的第一RET抑制劑投與該個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有至少一種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇第

二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當為個體選擇額外劑量的步驟(a)之第一RET抑制劑時，方法可以進一步包括為個體選擇另一種抗癌劑的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中投與的第一RET抑制劑。

【0533】 亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑；或(c)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇額外劑量的先前投與該個體之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當為個體選擇額外劑量的先前投與該個體之第一RET抑制劑時，方法可以進一步包括為該個體選擇另一種抗癌劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受

之鹽、非晶或多晶形式或免疫療法)的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在步驟(c)之一些實施例中，另一種RET抑制劑可為步驟(a)中所投與的第一RET抑制劑。

【0534】 亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之第一RET抑制劑之個體獲得的樣品中之癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)若該個體含有具有至少一種RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇第二RET抑制劑作為單一療法或聯合另一種抗癌劑；或(c)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇額外劑量的先前投與該個體之第一RET抑制劑。在一些實施例中，當為個體選擇額外劑量的先前投與個體之第一RET抑制劑時，方法可以進一步包括為個體選擇另一種抗癌劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，或免疫療法)的劑量。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而

言，一或多種RET抑制劑抗性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中投與的第一RET抑制劑。

【0535】 亦提供確定個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之風險的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中的細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞的個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的可能性增強。亦提供確定個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之風險的方法，包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞的個體出現對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的可能性增強。亦提供確定對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症之存在的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對第一RET抑制劑具有一些抗性的癌症。亦提供確定個體中存在對第一RET抑制劑具有一些抗性之癌症的方法，包括：確定具有含有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對第一RET抑制劑具有一些抗性的癌症。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療的抗性。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變包括表3及4中所列的一或多種RET抑制劑抗性突變。舉例而言，一或多種RET抑制劑抗

性突變可以包括胺基酸位置804處的取代，例如V804M、V804L或V804E，或胺基酸位置810處的取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D。

【0536】 在本文所述之任一種方法的一些實施例中，賦予癌細胞或腫瘤增強之針對第一RET抑制劑治療之抗性的RET抑制劑抗性突變可為表3或4中所列之任一種RET抑制劑抗性突變(例如胺基酸位置804處之取代，例如V804M、V804L或V804E；或胺基酸位置810處之取代，例如G810S、G810R、G810C、G810A、G810V及G810D)。

【0537】 在一些實施例中，腫瘤中存在一或多種RET抑制劑抗性突變促使腫瘤對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療更具抗性。當RET抑制劑抗性突變促使腫瘤對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療更具抗性時適用的方法在下文描述。舉例而言，本文提供治療患有癌症之個體的方法，包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及向該經鑑別之個體投與療法，該療法不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供治療經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞之個體的方法，包括向該個體投與不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法(例如第二RET激酶抑制劑)的療法。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。

【0538】 亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及為經鑑別之個體

選擇不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法的療法(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：為經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體選擇不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法(例如第二RET激酶抑制劑)的療法。亦提供選擇患有癌症之個體進行療法的方法，該療法不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法(例如第二RET激酶抑制劑)，方法包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；及選擇經鑑別之個體進行療法，該療法不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法(例如第二RET激酶抑制劑)。亦提供選擇患有癌症之個體進行療法的方法，該療法不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法(例如第二RET激酶抑制劑)，方法包括：選擇經鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體進行療法，該療法不包括式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。

【0539】 亦提供確定患有癌症之個體對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法治療將具有陽性反應之可能性的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法治療具有陽性反應的可能性降低。亦提供確定患有癌症之個體對式

I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法治療將具有陽性反應之可能性的方法，包括：確定含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法治療具有陽性反應的可能性降低。亦提供預測式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法對患有癌症之個體之治療功效的方法，包括：確定自個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法對樣品中具有癌細胞之個體不大可能有效，該樣品自具有一或多種RET抑制劑抗性突變之個體獲得。亦提供預測式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法對患有癌症之個體之治療功效的方法，包括：確定式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法治療對樣品中具有癌細胞的個體不大可能有效，該樣品自具有一或多種RET抑制劑抗性突變之個體獲得。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。

【0540】 亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)將一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(c)將第二RET抑制劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；或(d)將額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶

形式投與含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體。在一些實施例中，在將額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與個體的情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0541】 亦提供治療患有癌症之個體的方法，包括：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；(b)將第二RET抑制劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑投與含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體；或(c)投與額外劑量的先前投與個體之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式，該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞。在一些實施例中，在向個體投與額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之情況下，亦可向個體投與另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種

抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0542】 亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：(a)將一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與該個體一段時間；(b)在(a)之後，確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及(c)若該個體含有具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇第二RET抑制劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑；或(d)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為個體選擇額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，在為個體選擇額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之情況下，方法亦可包括進一步選擇另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0543】 亦提供為患有癌症之個體選擇療法的方法，包括：(a)確定自患有癌症且先前投與一或多次劑量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種

RET抑制劑抗性突變；(b)若該個體含有具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則為該個體選擇第二RET抑制劑或第二式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為單一療法或聯合另一種抗癌劑；或(c)若該個體含有不具有RET抑制劑抗性突變的癌細胞，則選擇額外劑量的先前投與該個體之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，在為個體選擇額外劑量的步驟(a)之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之情況下，方法亦可包括進一步選擇另一種抗癌劑。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。在一些實施例中，另一種抗癌劑為此項技術中已知的任何抗癌劑。舉例而言，另一種抗癌劑為另一種RET抑制劑(例如第二RET抑制劑)。在一些實施例中，另一種抗癌劑為免疫療法。在一些實施例中，另一種RET可為步驟(a)中所投與的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0544】 亦提供確定個體出現癌症之風險的方法，該癌症對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性，方法包括：確定自該個體獲得之樣品中的細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及若個體含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變的細胞，則鑑別該個體出現癌症的可能性增加，該癌症對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性。亦提供確定個體出現癌症之風險的方法，該癌症對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性，方法包括：鑑別含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之細胞的個體出現癌症之可能性增加，該癌症對式I-IV化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性。亦提供確定對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性之癌症之存在的方法，包括：確定自該個體獲得之樣品中的癌細胞是否具有一或多種RET抑制劑抗性突變；及確定含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性的癌症。亦提供確定個體中存在對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性之癌症的方法，包括：確定含有具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞的個體患有對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式具有一些抗性的癌症。在一些實施例中，一或多種RET抑制劑抗性突變賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式治療的抗性。

【0545】 在本文所述之任一種方法的一些實施例中，賦予癌細胞或腫瘤增強之針對式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之抗性的RET抑制劑抗性突變可為表3或4中所列之RET抑制劑抗性突變中的任一者。

【0546】 測定癌細胞或腫瘤對RET抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RET抑制劑)之抗性水準的方法可使用此項技術中已知之方法確定。舉例而言，癌細胞對RET抑制劑之抗性水準可藉由測定RET抑制劑(例如本文所述或此項技術中已知之任一種RET抑制劑)之 IC_{50} 、根據癌細胞存活率來評估。在其他實例中，癌細胞對RET抑制劑之抗性水準可藉由在RET抑制劑(例如本文所述之任一種RET抑制劑)存在下測定癌細胞生長速率來評估。在其他實例中，腫瘤對RET抑制劑之抗性水準可藉由測定個體中之一或多個腫瘤在RET抑制劑(例如本文所述之任一種RET抑制劑)

劑)治療期間隨時間而變之質量或尺寸來評估。在其他實例中，癌細胞或腫瘤對RET抑制劑之抗性水準可間接地藉由測定包括一或多種RET抑制劑抗性突變之RET激酶(亦即，個體之癌細胞或腫瘤中所表現的相同RET激酶)之活性來評估。具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤對RET抑制劑的抗性水準係相對於不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤，或表現野生型RET蛋白質之癌細胞或腫瘤)的抗性水準而言。舉例而言，具有一或多種RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤的所測定抗性水準可比不具有RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤(例如不具有相同RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤、不具有任何RET抑制劑抗性突變之癌細胞或腫瘤，或表現野生型RET蛋白質之癌細胞或腫瘤)之抗性水準高約1%、高約2%、高約3%、高約4%、高約5%、高約6%、高約7%、高約8%、高約9%、高約10%、高約11%、高約12%、高約13%、高約14%、高約15%、高約20%、高約25%、高約30%、高約35%、高約40%、高約45%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%、高約90%、高約100%、高約110%、高約120%、高約130%、高約140%、高約150%、高約160%、高約170%、高約180%、高約190%、高約200%、高約210%、高約220%、高約230%、高約240%、高約250%、高約260%、高約270%、高約280%、高約290%或高約300%。

【0547】 RET被認為在皮膚及腸道之傳入疼痛感受器之發育及存活方面起重要作用。RET激酶基因剔除小鼠缺乏腸神經元且具有其他神經系統異常，此表明在發育期間需要功能性RET激酶蛋白質產物(Taraviras, S.

等人, *Development*, 1999, 126:2785-2797)。此外，在患有以結腸阻塞(因缺乏正常結腸無力)為特徵之赫希施普龍氏病(Hirschsprung's disease)之患者的群體研究中，家族性與偶發性功能喪失RET突變之比例均較高(Butler Tjaden N.等人, *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15)。大腸急躁症(IBS)為發達國家中影響10-20%個體之常見疾病且特徵為異常腸排便習慣、腹脹及內臟過敏(Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635)。雖然IBS病源學未知，但是認為其起因於腦與胃腸道之間的障礙、腸道微生物群落之紊亂或增強之炎症。所引起之胃腸變化影響正常的腸輸送，導致腹瀉或便秘。另外，在許多IBS患者中，周邊神經系統之敏感引起內臟過敏或觸摸痛(Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454)。參見例如美國公開案第2015/0099762號。

【0548】 相應地，本文提供治療經診斷患有(或經鑑別患有)大腸急躁症(IBS)之患者的方法，包括以腹瀉為主導、以便秘為主導或交替糞便模式、功能性腹脹、功能性便秘、功能性腹瀉、不明功能性腸道病症、功能性腹痛症候群、慢性特發性便秘、功能性食道病症、功能性胃與十二指腸病症、功能性肛門直腸疼痛，及發炎性腸病，方法包括向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0549】 本文亦提供治療患者之方法，該患者經鑑別或診斷患有RET相關大腸急躁症(IBS)(例如患者已經由使用管制機構批准(例如FDA批准)之用於鑑別患者或來自患者之活體組織切片樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組鑑別或診斷患有RET相關大腸急躁症(IBS))，方法包括向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0550】 本文亦提供治療IBS相關疼痛之方法，包括向患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。在一些實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與適用於治療IBS之一或多種症狀的另一種治療劑組合投與。

【0551】 亦提供用於治療有需要之患者之大腸急躁症(IBS)的方法，方法包含：(a)確定患者之大腸急躁症(IBS)是否為RET相關IBS（例如使用管制機構批准(例如FDA批准)之鑑別患者或來自患者之活體組織切片樣品中之RET基因、RET激酶或其任一者之表現或活性或含量之調節異常的套組，或藉由執行本文所述分析之任一個非限制性實例)；及(b)若IBS確定為RET相關IBS，則向該患者投與治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式。

【0552】 在一些實施例中，本發明之化合物適用於與一或多種藉由相同或不同作用機制發揮作用之有效治療大腸急躁症之其他治療劑或療法組合治療大腸急躁症(IBS)。至少一種其他治療劑可聯合式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式作為相同或各別劑型之一部分、經由相同或不同投藥途徑且依據相同或不同投藥時程、根據熟習此項技術者已知的標準醫藥實務來投與。

【0553】 用於治療大腸急躁症(IBS)之其他治療劑之非限制性實例包括益生菌、纖維增補劑(例如歐車前(psyllium)、甲基纖維素)、抗腹瀉藥物(例如洛哌丁胺(loperamide))、膽酸結合劑(例如消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)、考來維侖(colesevelam))、抗膽鹼激導性及鎮痙藥物(例如莨菪鹼(hyoscyamine)、雙環維林(dicyclomine))、抗憂鬱藥物(例如三環抗抑鬱劑，諸如丙咪嗪

(imipramine)或去甲替林(notriptyline)或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如氟西汀(flouxetine)或帕羅西汀(paroxetine)、抗生素(例如利福昔明(rifaximin))、阿洛司瓊(alosetron)及魯比前列酮(lubiprostone)。

【0554】 相應地，本文亦提供治療大腸急躁症(IBS)之方法，包含向有需要之患者投與用於治療IBS之醫藥組合，其包含(a)式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式；(b)另一種治療劑；及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，以便同時、分別或依序使用以治療IBS，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與另一種治療劑的量在一起有效治療IBS。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與另一種治療劑作為各別劑型同時投與。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與另一種治療劑作為各別劑型、以任何次序、以聯合治療有效量投與，例如每日或間歇性給藥。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與另一種治療劑作為組合劑型同時投與。

【0555】 本文亦提供(i)用於治療有需要之患者之大腸急躁症的醫藥組合，其包含(a)式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式、(b)至少一種其他治療劑(例如本文所述或此項技術中已知之用於治療大腸急躁症的任一種例示性其他治療劑)，及(c)視情況存在之至少一種醫藥學上可接受之載劑，其同時、分別或依序使用以治療大腸急躁症，其中式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與另一種治療劑的量在一起有效治療大腸急躁症；(ii)包含此類組合之醫藥組合物；(iii)

此類組合用於製備供治療大腸急躁症用之藥劑的用途；及(iv)商業包裝或產品，其包含同時、分別或依序使用之呈組合製劑形式的此類組合；及治療有需要之患者之大腸急躁症的方法。在一個實施例中，患者為人類。

【0556】 如本文所用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或合併超過一種活性成分而得到的醫藥療法且包括活性成分之固定組合與非固定組合。術語「固定組合」意謂式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式與至少一種其他治療劑(例如有效治療大腸急躁症的藥劑)均以單一組合物形式或劑型同時投與患者。術語「非固定組合」意謂式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及至少一種其他治療劑(例如有效治療大腸急躁症的藥劑)作為各別組合物或劑型調配，以便其可同時、並行或以可變中間時間界限依序投與有需要的患者，其中此類投藥提供兩種或超過兩種化合物在患者體內的有效含量。在一個實施例中，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式及另一種治療劑作為各別單位劑型調配，其中各別劑型適用於依序或同時投藥。此等組合亦適用於混合療法，例如投與三種或超過三種活性成分。

【0557】 在一些實施例中，本文提供之化合物可作為支持性照護藥劑用於經歷癌症治療之患者。舉例而言，式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式可適用於減少與一或多種癌症療法治療相關的一或多種症狀，諸如腹瀉或便秘併發症及/或腹痛。參見例如美國公開案第2015/0099762號及Hoffman, J.M.等人, *Gastroenterology* (2012) 142:844-854。相應地，可將本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物投與患者以解決與癌症療法相關之一或多種併發症(例如胃腸併發症，諸如腹瀉、便秘或腹痛)。

【0558】 在一些實施例中，治療有效量之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式可投與經歷癌症療法之患者(例如經歷與癌症療法相關之不良事件(諸如免疫相關不良事件)或胃腸併發症(包括腹瀉、便秘及腹痛)的患者)。舉例而言，本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以用於治療與投與檢查點抑制劑相關之結腸炎或IBS；參見例如 Postow, M.A. 等人, *Journal of Clinical Oncology* (2015)33: 1974-1982。在一些此類實施例中，本文提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經調配而展現低生物可用性及/或靶向在胃腸道中遞送。參見例如美國專利第6,531,152號。

【0559】 亦提供一種抑制細胞中之RET激酶活性的方法，包含使該細胞與式I化合物接觸。在一個實施例中，該接觸為活體外接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸。在一個實施例中，接觸為活體內接觸，其中該方法包含將有效量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與含有具有RET激酶活性之細胞的個體。在一些實施例中，該細胞為癌細胞。在一個實施例中，癌細胞為如本文所述之任何癌症。在一些實施例中，癌細胞為RET相關癌症細胞。在一些實施例中，細胞為胃腸細胞。

【0560】 亦提供一種抑制哺乳動物細胞中之RET激酶活性的方法，包含使該細胞與式I化合物接觸。在一個實施例中，該接觸為活體外接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸。在一個實施例中，該接觸為活體內接觸，其中該方法包含將有效量的式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式投與含有具有RET激酶活性之細胞的哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物細胞為哺乳動物癌細胞。在一個實施例中，哺

乳動物癌細胞為如本文所述之任何癌症。在一些實施例中，哺乳動物癌細胞為RET相關癌症細胞。在一些實施例中，哺乳動物細胞為胃腸細胞。

【0561】 如本文所用，術語「接觸」係指使指定部分在活體外系統或活體內系統中聚集在一起。舉例而言，使RET激酶與本文提供之化合物「接觸」包括將本文提供之化合物投與具有RET激酶之個體或患者，諸如人類，以及例如將本文提供之化合物引入含有含RET激酶之細胞或純化製劑之樣品中。

【0562】 本文亦提供一種抑制活體外或活體內細胞增殖的方法，該方法包含使細胞與有效量的如本文所定義之式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式或其醫藥組合物接觸。

【0563】 片語「有效量」意謂化合物的一種量，其當投與需要此類治療之患者時足以：**(i)**治療RET激酶相關疾病或病症；**(ii)**緩解、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀；或**(iii)**延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀的發作。式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式之與此量對應的量將視以下因素而變：諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重程度、需要治療之患者的身分標識(例如體重)，然而可以常規地由熟習此項技術者確定。

【0564】 4. 醫藥組合物及投藥

【0565】 式I-IV化合物，包括其多晶形式及醫藥學上可接受之鹽，當用作醫藥時，可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥技術方式熟知的方式製備，且可藉由多種路徑投與，此根據需要局部或全身治療及所治療之區域而定。投藥可為體表(包括經皮、表皮、眼用及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺(例如吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧

化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。經口投藥可包括針對每日一次或每日兩次(BID)投藥調配的劑型。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如鞘內或腦室內)投藥。非經腸投藥可呈單次快速給藥形式，或可為例如連續灌注泵浦。用於體表投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或所需的。

【0566】 本文亦提供醫藥組合物，該等醫藥組合物含有式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽作為活性成分，與一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)的組合。舉例而言，使用式I-IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶或多晶形式所製備的醫藥組合物。在一些實施例中，組合物適於體表投藥。製備本文提供之組合物時，典型地將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁膠劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。在一些實施例中，組合物經調配用於經口投與。在一些實施例中，組合物為固體口服調配物。在一個實施例中，組合物調配為錠劑或膠囊。

【0567】 本文進一步提供含有式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。含有式I-IV化合物

或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽作為活性成分的醫藥組合物可藉由將式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑根據習知醫藥混配技術緊密混合來製備。載劑可視所需投藥途徑(例如經口、非經腸)而呈多種形式。在一些實施例中，組合物為固體口服組合物。

【0568】 適合之醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知。一些此等醫藥學上可接受之載劑之描述可見於美國醫藥協會(American Pharmaceutical Association)及英國醫藥學會(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版的*The Handbook of Pharmaceutical Excipients*中。

【0569】 調配醫藥組合物之方法已描述於諸多出版物中，諸如Lieberman等人編輯的*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*，經修訂及擴增的第二版，第1-3卷；Avis等人編輯的*Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*，第1-2卷；及Lieberman等人編輯的*Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*，第1-2卷；Marcel Dekker, Inc出版。

【0570】 製備口服劑型的組合物時，可使用常用醫藥介質中之任一者。因此，對於液體口服製劑(諸如懸浮液、醃劑及溶液)而言，適合載劑及添加劑包括水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、穩定劑、著色劑及其類似物；對於固體口服製劑(諸如散劑、膠囊及錠劑)而言，適合載劑及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。適合的黏合劑包括(但不限於)澱粉、明膠、天然糖類(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠)或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似

物。固體口服製劑亦可用諸如糖之物質包覆或可包覆腸溶包衣以調節吸收之主要位點。對於非經腸投藥而言，載劑通常由無菌水組成，且可添加其他成分以增大溶解度或保藏。可注射懸浮液或溶液亦可利用水性載劑以及適當添加劑製備。本文中的醫藥組合物每個單位劑型(例如錠劑、膠囊、散劑、注射劑、茶匙及其類似物)將含有一定量的活性成分，其為遞送如本文所述之有效劑量所必需的。

【0571】 包含式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽的組合物可以調配成單位劑型，各劑型含有約5至約1,000 mg (1 g)、更通常約100 mg至約500 mg的活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為單位劑量用於人類個體及其他患者的實體不連續單元，各單元含有經計算以產生所要治療效果的預定量之活動物質(亦即，式I-IV化合物或其多晶形式或其醫藥學上可接受之鹽)以及適合的醫藥賦形劑。

【0572】 在一些實施例中，本文提供的組合物含有約5 mg至約50 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此表示化合物或組合物含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg，或約45 mg至約50 mg活性成分。

【0573】 在一些實施例中，本文提供的組合物含有約50 mg至約500 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此表示化合物或組合物含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg，或約450 mg至約500 mg活性成分。在一些實施例中，本文提供的組合物含有約10 mg、約20 mg、約80 mg或約160 mg活性成分。

【0574】 在一些實施例中，本文提供的組合物含有約500 mg至約1,000 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此表示化合物或組合物含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg，或約950 mg至約1,000 mg活性成分。

【0575】 式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽的日劑量可以在每個成人每天1.0至10,000 mg或更高的寬範圍內或其中的任何範圍內變化。對於經口投與而言，組合物較佳以錠劑形式提供，該等錠劑含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、160、200、250及500毫克活性成分，以便根據所治療之患者的症狀來調整劑量。有效量之藥物通常以每公斤體重每天約0.1 mg至約1000 mg的劑量水準或其中的任何範圍供應。較佳地，範圍為每公斤體重每天約0.5至約500 mg，或其中之任何範圍。更佳為每公斤體重每天約1.0至約250 mg，或其中之任何範圍。更佳為每公斤體重每天約0.1至約100 mg/kg，或其中之任何範圍。在一個實例中，範圍可為每公斤體重每天約0.1至約50.0 mg，或其中之任何量或範圍。在另一實例中，範圍可為每公斤體重每天約0.1至約15.0 mg，或其中之任何範圍。在另一實例中，範圍可為每公斤體重每天約0.5至約7.5 mg，或其中之任何量至範圍。含有式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可以每天1至4次之療法或以單次日劑量投與。

【0576】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且通常以醫藥學有效量投與。待投與的最佳劑量可容易由熟習此項技術者確定。因此應瞭解，

化合物的實際上投與量通常將由醫師確定，且根據相關情形而變，包括投藥模式、所投與的實際化合物、製備強度、所治療的病狀，及疾病狀況的進展。另外，與所治療之特定患者相關的因素，包括患者反應、年齡、體重、膳食、投藥時間及患者症狀的嚴重程度，引起調整劑量的需要。

【0577】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約1 mg/kg至約100 mg/kg範圍內的量投與。在一些實施例中，本文提供的化合物可以約1 mg/kg至約20 mg/kg、約5 mg/kg至約50 mg/kg、約10 mg/kg至約40 mg/kg、約15 mg/kg至約45 mg/kg、約20 mg/kg至約60 mg/kg或約40 mg/kg至約70 mg/kg之量投與。舉例而言，約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg或約100 mg/kg。在一些實施例中，此類投藥可為每日一次或每日兩次(BID)投藥。

【0578】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可以約10 mg一天兩次(BID)、20 mg BID、約40 mg BID、約60 mg BID、約80 mg BID、約120 mg BID、約160 mg BID及約240 mg BID之量投與。在一些實施例中，各劑量係在前一次劑量之後至少六個小時投與。在一些實施例中，各劑量係在前一次劑量之後至少十二個小時投與。

【0579】 在一些實施例中，式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽在較低pH值下展現pH依賴性溶解度。因此，亦接受質子泵浦抑制劑(PPI)及/或解酸劑的患者可能需要調整式I-IV化合物或其多晶形式或其醫藥學上可接受之鹽的劑型(例如增加式I-IV化合物或其多晶形式或

醫藥學上可接受之鹽的劑量)。在一些實施例中，使式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽代謝的細胞色素P450同功異型物(CYP)為CYP3A4。因此，亦接受抑制或誘導CYP3A4之藥劑的患者可能需要調整式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽的劑型(例如在CYP3A4誘導劑的情況下，增加式I-IV化合物或其多晶形式或其醫藥學上可接受之鹽的劑量，或在CYP3A4抑制劑的情況下，降低式I-IV化合物或其多晶形式或醫藥學上可接受之鹽的劑量)。

【0580】 熟習此項技術者將認識到，使用已知及公認的適合細胞及/或動物模型進行之活體內與活體外試驗均預測測試化合物治療或預防所指定病症之能力。

【0581】 熟習此項技術者將進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中熟知的方法完成人類臨床試驗，包括在健康患者及/或罹患所指定病症之彼等者中進行之首用於人類的劑量範圍及功效試驗。

【0582】 5. 套組

【0583】 本文提供醫藥套組，其適用於例如治療RET相關疾病或病症，諸如癌症或大腸急躁症(IBS)，該等套組包括一或多個含有包含治療有效量之本文所提供化合物之醫藥組合物的容器。如對熟習此項技術者顯而易見的是，必要時，此類套組可進一步包括多種習知醫藥套組組分之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、其他容器等。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形之指示所投與組分量、投藥指南及/或用於混合組分之指南的說明書。

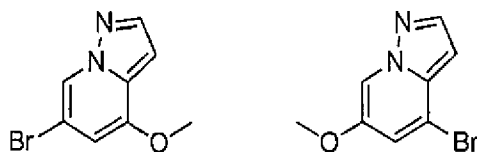
實例

【0584】 以下實例說明本發明。

【0585】 實例1：合成式I化合物

【0586】 中間物A1及A2

【0587】 6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(A1)及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(A2)



【0588】 部分A：製備O-(均三甲苯磺醯基)脛胺(中間物R1)

【0589】 步驟1：製備(均三甲苯磺醯基)氧基胺基甲酸第三丁酯 在攪拌的同時，向2,4,6-三甲苯-1-磺醯氯(10.0 g, 45.72 mmol)及脛基胺基甲酸第三丁酯(6.088 g, 45.72 mmol)於MTBE (100 mL)中的0°C溶液中逐滴添加TEA (14.46 mL, 48.01 mmol)。所得懸浮液在0°C再攪拌30分鐘且接著升溫至環境溫度。反應物接著用水(100 mL)稀釋且用1 N HCl_(aq)調節至pH 4。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮，產生最初呈淡黃色油狀之標題化合物，在高真空下乾燥隔夜後變成白色固體(12.89 g, 89%產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.66 (br s, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

【0590】 步驟2：製備O-(均三甲苯磺醯基)脛胺(中間物R1).在0°C，歷經25分鐘向TFA (117 mL, 1521 mmol)中緩慢添加(均三甲苯磺醯基)氧基胺基甲酸第三丁酯(39.0 g, 124 mmol)。反應混合物在0°C攪拌1.5小時且接著經由依序添加碎冰及水來淬滅。所得濃稠懸浮液在環境溫度下劇烈攪拌5分鐘。在不允許濾餅乾燥運作的情況下，藉由小心的真空過濾收集固體，隨後用水(4 L)連續沖洗，直至濾液達到pH 6 (注意：乾燥化合物在環境溫度下存在爆炸風險)。將濕濾餅溶解於二氯甲烷(150 mL)中且分離

所得兩相溶液。二氯甲烷層經MgSO₄乾燥30分鐘且接著過濾且用二氯甲烷(420 mL)沖洗，得到標題化合物於二氯甲烷中的0.22 M溶液。

【0591】 部分B：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(A1)及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(A2)

【0592】 步驟1：製備1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎗2,4,6-三甲基苯磺酸鹽. 將3-溴-5-甲氧基吡啶(22.1 g, 117 mmol)分數份添加至O-(均三甲苯磺醯基)脛胺(中間物R1)(26.6 g, 117 mmol)於DCM (570 mL)中之冷卻至0°C的溶液。在0°C攪拌反應混合物1小時，接著用額外3-溴-5-甲氧基吡啶(250 mg, 1.39 mmol)處理且在0°C再攪拌2小時。反應混合物用Et₂O (600 mL)稀釋，在0°C攪拌10分鐘且接著真空過濾，用Et₂O (3×250 mL)沖洗。體積減少約1/3後，濾液產生額外沈澱物，藉由過濾收集。兩個濾餅均真空乾燥，得到標題化合物(39.3 g, 83%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.25 (br s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.22 (s, 3H)。

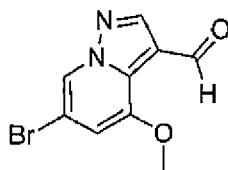
【0593】 步驟2：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯. 在環境溫度下，向1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎗2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(33.24 g, 82.42 mmol)於DMF (82 mL)中之經磁力攪拌之白色懸浮液中添加TEA (22.98 mL, 164.8 mmol)，隨後逐滴添加丙炔酸乙酯(16.71 mL, 164.8 mmol)。劇烈攪拌2天之後，經由逐份添加至快速攪拌的冰水(820 mL)中來緩慢淬滅反應。在環境溫度下攪拌混合物10分鐘且接著真空過濾。所收集之固體用水沖洗且風乾，產生呈橙色固體狀的標題化合物(21 g)，其中與6-Br異構體作為主要異構體的異構體比率為約4:1 (根據¹H NMR)。濕固體異構體混

合物(約75% w/w)不經進一步純化即直接用於步驟3。MS (apci) $m/z = 298.9, 300.9$ (M+H)。根據 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta 3.98$ (6-Br異構體)相對於 3.83 (4-Br異構體)的MeO化學位移來確定區位異構體比率。

【0594】 步驟3：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(A1)及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(A2)。 在攪拌的同時，將得自步驟2的6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯與4-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯之異構體混合物(15 g, 50.1 mmol)添加至48% HBr(114 mL)中，接著在 80°C 下加熱90分鐘，隨後在環境溫度下攪拌隔夜。所得懸浮液真空過濾且用水沖洗。獨立地處理含水濾液及濾餅。將濾餅溶解於MTBE中且真空過濾以移除不溶性雜質。MTBE濾液經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，產生呈米色固體狀之6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物A1)(約98:2 6-/4-Br；5.08 g)。MS (apci) $m/z = 226.9, 228.9$ (M+H)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta 8.26$ (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0595】 初始含水反應混合物濾液獨立地用EtOAc (2×500 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於DCM (50 mL)中且接著過濾以移除不溶性固體。在真空下濃縮DCM濾液，隨後進行二氧化矽層析(0至50% EtOAc/己烷)，產生第二批呈白色固體狀之6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物A1)(上部 R_f 斑點，2.06 g)，以及亦呈白色固體狀之次要異構體標題化合物4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物A2)(下部 R_f 斑點，1.32 g)。MS (apci) $m/z = 226.9, 228.9$ (M+H)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta 8.02$ (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。

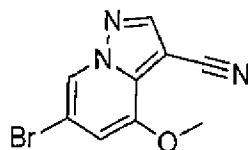
【0596】 中間物A3



【0597】 6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛

【0598】 向6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物A1, 0.75 g, 3.303 mmol)於DMF (33 mL)中的0°C溶液中緩慢添加POCl₃ (0.92 mL, 9.909 mmol)。使反應物升溫至環境溫度且攪拌4小時且接著用H₂O (30 mL)稀釋。所得懸浮液用1 M NaOH_(aq)鹼化至pH 9-10, 接著攪拌1小時且真空過濾, 接著依序用H₂O (25 mL)及MTBE (50 mL)沖洗, 產生標題化合物(0.76 g, 90%產率)。MS (apci) m/z = 256.9 (M+H)。

【0599】 中間物A4

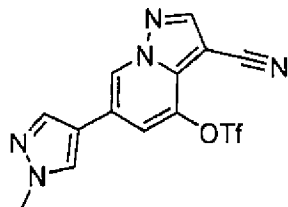


【0600】 步驟1：製備(E)-6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈肼。向6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物A3, 0.76 g, 3.0 mmol)及脛胺鹽酸鹽(0.31 g, 4.5 mmol)於EtOH (40 mL)中之懸浮液中添加水(20 mL), 且在50°C下攪拌反應物4小時。冷卻至環境溫度後, 真空濃縮反應混合物。將殘餘物懸浮於水中, 接著用飽和NaHCO_{3(aq)}處理且真空過濾。固體依序用H₂O (25 mL)及MTBE (50 mL)沖洗, 產生標題化合物(0.68 g, 84%產率)。MS (apci) m/z = 271.9 (M+H)。

【0601】 步驟2：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈肼。(E)-6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈肼(17.15 g, 63.50 mmol)於乙酸酐(707 mL, 7.49 mol)中的溶液在120°C下加熱隔夜。隨後蒸餾以移

除乙酸酐之後，將剩餘殘餘物真空乾燥，得到標題化合物(15.92 g，99.4%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H)。

【0602】 中間物A5



【0603】 三氟甲烷磺酸3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基酯

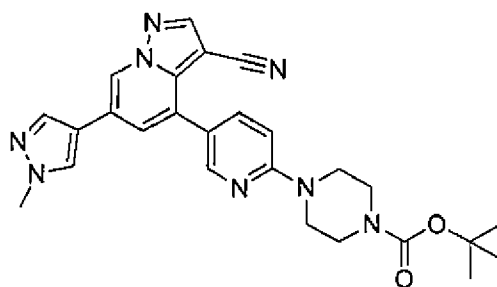
【0604】 步驟1：製備4-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。向6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物A4，50 g，198.4 mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(49.53 g，238.0 mmol)於二噁烷(660 mL)中的溶液中添加2 M Na₂CO_{3(aq)}(297.5 mL，595.1 mmol)。反應混合物用氮氣鼓泡20分鐘，隨後引入Pd(PPh₃)₄ (4.584 g，3.967 mmol)，隨後用氮氣再鼓泡5分鐘。反應物在80°C下加熱18小時，接著冷卻至環境溫度且劇烈攪拌2小時。真空過濾懸浮液，依序用H₂O (2×300 mL)及MTBE (3×300 mL)沖洗，接著真空乾燥隔夜，產生標題化合物(52.62 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (apci), m/z = 254.1 (M+H)。

【0605】 步驟2：製備4-羥基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。向4-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(52.62 g，207.8 mmol)於DCE (2 L)中之懸浮液中添加AlCl₃ (92.86 g，696.42 mmol)，且在80°C下攪拌反應混合物3小時。引入額外的AlCl₃ (2.5 g，18.75 mmol)且使反應物回流隔夜。冷卻至環境溫度後，

反應混合物用DCE (1 L)稀釋且接著用多份H₂O (5×500 mL)淬滅。在環境溫度下攪拌混合物3小時，隨後真空過濾所得懸浮液且在真空烘箱(40°C)中乾燥濾餅，得到標題化合物(43.69 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (apci) m/z = 239.9 (M+H)。¹H NMR (d⁶-DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.88 (s, 3H)。

【0606】 步驟3：製備三氟甲烷磺酸3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基酯。 向4-羥基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(43.69 g, 182.6 mmol)於DMA (365 mL)中之懸浮液中添加DIEA (63.6 mL, 365.3 mmol)，隨後添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲烷磺醯胺(71.77 g, 200.9 mmol)。所得溶液在環境溫度下攪拌2小時且接著緩慢傾入H₂O (4 L)中。所得懸浮液攪拌2小時，接著真空過濾。濾餅用H₂O (3×500 mL)沖洗且風乾隔夜。接著將濾餅溶解於DCM (1.6 L)中且對所得雙相混合物進行相分離。有機層經無水MgSO₄乾燥，經由Celite[®]過濾且用DCM沖洗。將合併之有機層濃縮，產生90%純度之呈褐色固體狀之標題化合物(64.3 g, 95%產率)。標題化合物的純度可經由二氧化矽層析(0-90%丙酮/己烷)進一步改良至>95%。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -72.0。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.66 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0607】 中間物A6

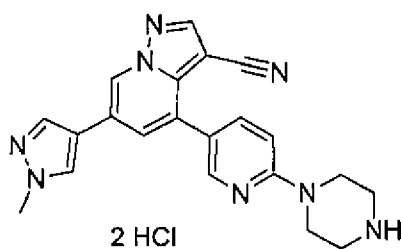


第 322 頁(發明說明書)

【0608】 4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯.

【0609】 向三氟甲烷磺酸3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基酯(中間物A5; 10.0 g, 26.9 mmol)及4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(12.6 g, 32.3 mmol)於二噁烷(250 mL)中之混合物中添加2 M Na₂CO_{3(aq)}(14.3 g, 135 mmol), 且反應混合物用氮氣鼓泡15分鐘, 隨後引入Pd₂(dba)₃(1.23 g, 1.35 mmol)及X-phos (2.57 g, 5.39 mmol)。混合物用氮氣再鼓泡5分鐘且接著在80°C下加熱隔夜。冷卻至環境溫度後, 將反應混合物傾入H₂O (1.5 L)中且攪拌2小時。將所得懸浮液過濾且依序用H₂O (3×200 mL)、MTBE (4×100 mL)及己烷(4×100 mL)沖洗, 真空乾燥隔夜之後, 產生呈固體狀之標題化合物(12 g, 92%產率)。MS (apci) m/z = 485.2 (M+H)。

【0610】 中間物A7

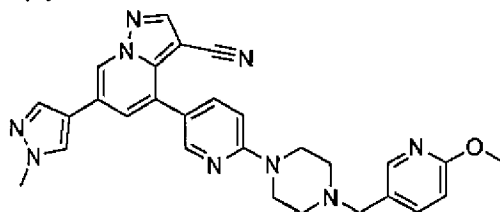


【0611】 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽

【0612】 向4-(5-(3-氰基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(A6, 12.0 g, 24.77 mmol)於MeOH (12 mL)及DCM (50 mL)中的溶液中添加HCl (5-6 M, 於iPrOH中, 49.53 mL, 247.7 mmol)。在環境溫度下攪拌21小時之後, 反應物用

MeOH (50 mL)及DCM (50 mL)稀釋。在環境溫度下攪拌懸浮液直至LCMS指示反應完成。過濾反應混合物，用Et₂O (5×50 mL)沖洗且接著在45°C真空烘箱中乾燥19小時，產生標題化合物(9.97 g，88%產率)。MS (apci) m/z = 385.1 (M+H)。

【0613】 式I化合物



【0614】 4-(6-(4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

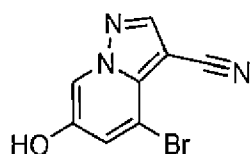
【0615】 程序1：6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(A7；0.125 g，0.273 mmol)於無水DMA (2.5 mL)的室溫溶液用TEA (114 μL，0.820 mmol)、Me₄N(AcO)₃BH (144 mg，0.547 mmol)及6-甲氧基菸鹼醛(0.0750 g，0.547 mmol)處理。所得混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用水及CHCl₃淬滅且攪拌30分鐘。所得雙相混合物經由PS玻璃料過濾，且水層用CHCl₃洗滌。真空濃縮有機濾液，且殘餘物藉由C18逆相層析(5-90% ACN/水作為梯度溶離劑)純化，得到標題化合物(56 mg，41%產率)。MS (apci) m/z = 506.0 (M+H)。

【0616】 程序2：將6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈四鹽酸鹽(A7；19.0 g)及6-甲氧基菸鹼醛(7.37 g)饋入反應容器中。添加DMSO(247 mL)，隨後添加三乙胺(15 mL)。在室溫下攪拌黃色漿液約2.5小時且接著一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(15.2 g)且將反應物加熱至30°C且攪拌隔夜。依據HPLC判斷反應

完成且混合物在冰/水浴中冷卻至19°C。緩慢添加水(550 mL)，保持溫度低於30°C。攪拌懸浮液3.5小時且接著過濾且用水(2×285 mL)洗滌濾餅。在真空烘箱中、在45°C乾燥固體，產生標題化合物(18.0 g，99.4%)。藉由XRPD分析結晶固體，其產生的繞射圖案與式I之形式A一致。

【0617】 實例2：合成式II-IV化合物

【0618】 中間物B1



【0619】 4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

【0620】 步驟1：製備1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎊-2,4,6-三甲基苯磺酸鹽. 將3-溴-5-甲氧基吡啶(22.1 g，117 mmol)分數份添加至O-(均三甲苯磺醯基)脛胺(中間物R1，26.6 g，117 mmol)於二氯甲烷(570 mL)中之冷卻至0°C的溶液中。在0°C攪拌反應混合物1小時，接著用額外3-溴-5-甲氧基吡啶(250 mg，1.39 mmol)處理且在0°C再攪拌2小時。反應混合物用Et₂O (600 mL)稀釋，在0°C攪拌10分鐘且接著真空過濾，用Et₂O (3×250 mL)沖洗。體積減少約1/3後，濾液產生額外沈澱物，藉由過濾收集。兩個濾餅均真空乾燥，得到標題化合物(39.3 g，83%產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 9.25 (br s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.22 (s, 3H)。

【0621】 步驟2：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯. 在環境溫度下，向1-胺基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎊-2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(33.24 g，82.42 mmol)於DMF (82 mL)中之經磁力攪拌之白色懸浮液中添加TEA (22.98 mL，164.8 mmol)，隨後逐滴添加丙炔酸乙酯(16.71 mL，164.8 mmol)。劇烈

第 325 頁(發明說明書)

攪拌2天之後，經由逐份添加至快速攪拌的冰水(820 mL)中來緩慢淬滅反應。在環境溫度下攪拌混合物10分鐘且接著真空過濾。所收集之固體用水沖洗且風乾，產生呈橙色固體狀的標題化合物(21 g)，其中與6-Br異構體作為主要異構體的異構體比率為約4:1 (根據¹H NMR)。濕固體異構體混合物(約75% w/w)不經進一步純化即直接用於步驟3。MS (apci) m/z = 298.9, 300.9 (M+H)。根據¹H NMR (CDCl₃) δ 3.98 (6-Br異構體)相對於3.83 (4-Br異構體)的MeO化學位移來確定區位異構體比率。

【0622】 步驟3：製備6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物b1)及4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶。 在攪拌的同時，將得自步驟2的6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯與4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯之異構體混合物(15 g, 50.1 mmol)添加至48% HBr(114 mL)中，接著在80°C下加熱90分鐘，隨後在環境溫度下攪拌隔夜。所得懸浮液真空過濾且用水沖洗。獨立地處理含水濾液及濾餅。將濾餅溶解於MTBE中且真空過濾以移除不溶性雜質。MTBE濾液經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，產生呈米色固體狀之6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(約98:2的6-/4- Br; 5.08 g)。MS (apci) m/z = 226.9, 228.9 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.26 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。初始含水反應混合物濾液獨立地用EtOAc (2×500 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，過濾且真空濃縮。將粗殘餘物溶解於DCM (50 mL)中且接著過濾以移除不溶性固體。在真空下濃縮DCM濾液，隨後進行二氧化矽層析(0至50% EtOAc/己烷)，產生第二批呈白色固體狀之6-溴-4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(中間物1)(上部R_f斑點, 2.06 g)，以及亦呈白色固體狀之次要異構體標題化合物4-溴-6-甲氧基吡啶并

[1,5-a]吡啶(下部 R_f 斑點, 1.32 g)。MS (apci) $m/z = 226.9, 228.9$ (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.02 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。

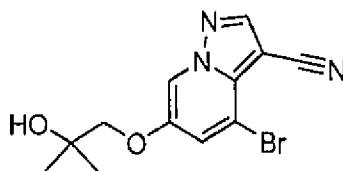
【0623】 步驟4：製備4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛：將4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶(5.0 g, 22 mmol)於DMF (220 mL)中的溶液冷卻至 0°C 且接著緩慢地用 POCl_3 (6.2 mL, 66 mmol)處理。使反應物升溫至環境溫度且攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 0°C ，用水(220 mL)淬滅，且用6 M $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 鹼化至pH 9-10。攪拌反應混合物1小時且接著真空過濾。固體依序用水(3×50 mL)及MTBE (3×50 mL)沖洗。將所收集之固體懸浮於DCM (500 mL)中且在音波處理浴中攪拌30分鐘且接著真空過濾。保留濾液，而將濾餅溶解於水(300 mL)中且用DCM萃取。將有機萃取物與所保留的DCM濾液合併在一起且經無水 Na_2SO_4 乾燥，接著過濾且真空濃縮，得到標題化合物(4.84 g, 86%產率)。MS (apci), $m/z = 256.9$ (M+H)。

【0624】 步驟5：製備4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛肟。在環境溫度下，向4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醛(4.84 g, 19.0 mmol)於EtOH (253 mL)中之懸浮液中添加水(127 mL)及脛胺鹽酸鹽(1.98 g, 28.5 mmol)。在 50°C 隔夜攪拌之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且真空濃縮。將殘餘物懸浮於水(150 mL)中且接著緩慢地用飽和 $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ (30 mL)淬滅。在環境溫度下攪拌1小時之後，將懸浮液真空過濾且濾餅依序用 H_2O (500 mL)及MTBE (100 mL)沖洗，產生呈2:1 E/Z混合物形式之標題化合物(5.13 g, 定量產量)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (apci) $m/z = 271.9$ (M+H)。

【0625】 步驟6：製備4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(4.95 g, 18.33 mmol)於乙酸酐(172.9 mL, 1833 mmol)中之E/Z混合物在140°C攪拌25小時，且接著冷卻至環境溫度。所得懸浮液在冰浴中進一步冷卻15分鐘且接著真空過濾且依序用水(200 mL)及MTBE (300 mL)沖洗，得到標題化合物(3.74 g, 81%產率)。¹H NMR (*d*⁶-DMSO): δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)。

【0626】 步驟7：製備4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈：4-溴-6-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(50.0 g, 198.4 mmol)於DCE (500 mL)中之漿液用AlCl₃ (79.34 g, 595.1 mmol)處理。在N_{2(g)}氛圍下，所得混合物在76°C攪拌19小時，隨後冷卻至室溫。使用THF (1750 mL)作為沖洗溶劑，將反應混合物傾入十水合硫酸鈉(10 eq, 639 g)於THF (1000 mL)中之機械攪拌懸浮液中。在環境溫度下攪拌隔夜之後，將所得懸浮液過濾，且固體用額外THF (2 x 250 mL)沖洗。真空濃縮濾液，且所得固體在高真空下乾燥3天，得到標題化合物(46.18 g, 98%產率)，其純度足以供隨後使用。¹H NMR (*d*⁶-DMSO): δ 10.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.64 (3, 1H)。

【0627】 中間物B2

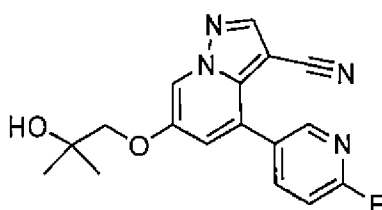


【0628】 4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

【0629】 在壓力容器中，用2,2-二甲基環氧乙烷(36.9 mL, 420 mmol)處理4-溴-6-羥基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物B1; 10.0 g,

42.0 mmol)與 $K_2CO_{3(s)}$ (17.4 g, 126 mmol)於DMF (50 mL)中的混合物。密封容器之後，反應混合物在60°C攪拌12小時，接著在85°C攪拌12小時。使混合物冷卻至環境溫度。將室溫混合物傾入水(400 mL)中，接著在環境溫度下攪拌1小時。真空過濾所得懸浮液且用水沖洗濾餅。收集固體且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(11 g, 84%產率)。

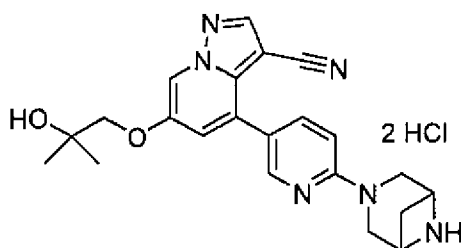
【0630】 中間物B3



【0631】 4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

【0632】 4-溴-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 (中間物**B2**; 10.0 g, 32.2 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(10.8 g, 48.4 mmol)與 $Pd(PPh_3)_4$ (1.12 g, 0.967 mmol)於二噁烷(200 mL)中的混合物用2 M $Na_2CO_{3(aq)}$ (64.5 mL, 129 mmol)處理。所得混合物用 $Ar_{(g)}$ 鼓泡，接著在85°C、在 $N_{2(g)}$ 氛圍下攪拌12小時。冷卻至環境溫度後，將所得混合物傾入冷水(1.5 L)中。經由添加10%檸檬酸將混合物pH調節至約pH 6。在環境溫度下攪拌1小時後，真空過濾所得懸浮液。收集固體且真空乾燥，純淨地得到標題化合物(10 g, 95%產率)。

【0633】 中間物B4



第 329 頁(發明說明書)

【0634】 4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞二鹽酸鹽

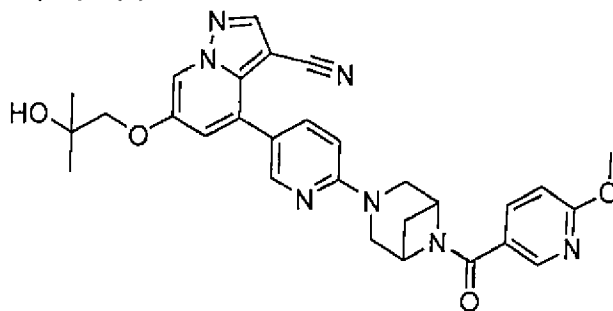
【0635】 步驟1：製備3-(5-(3-氟基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯·4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞(中間物B3；1.70 g，8.55 mmol)、3,6-二氮雜-雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(1.70 g，8.55 mmol)及K₂CO_{3(s)}(7.88 g，57.0 mmol)於DMSO (7 mL)中的混合物在90°C攪拌12小時。所得濃稠漿液用額外DMSO (2 mL)稀釋且在90°C攪拌12小時。將混合物冷卻至環境溫度且用水(100 mL)稀釋。用DCM洗滌水性混合物。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥，過濾且真空濃縮。藉由二氧化矽層析(30-80% EtOAc/己烷作為梯度溶離劑系統)純化粗殘餘物，純淨地得到標題化合物(2.87 g，100%產率)。MS (apci) m/z = 505.2 (M+H)。

【0636】 步驟2：製備4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脞二鹽酸鹽。 3-(5-(3-氟基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸第三丁酯(參見步驟1；3.05 g，6.04 mmol)於DCM (20 mL)中的溶液用4 N HCl之二噁烷溶液(15.1 mL，60.4 mmol)處理。所得混合物在環境溫度下攪拌12小時，且接著真空濃縮。粗殘餘物用DCM及甲苯稀釋，且接著加以音波處理，隨後真空濃縮，得到呈二鹽酸鹽形式之標題化合物(2.44 g，定量產量)。MS (apci) m/z = 405.2 (M+H)。

【0637】 式II化合物

式經由過濾器饋入。所得溶液加熱至45°C且緩慢添加水(5 mL)。攪拌混合物30分鐘且形成晶種床。經1個小時添加水(25 mL)且使漿液在45°C再老化1小時。接著使漿液冷卻至25°C且攪拌2小時。過濾漿液且濾餅用水(20 mL×3)、MeOH (20 mL×2)及MTBE (20 mL×2)洗滌。濾餅在室溫下、在真空烘箱中乾燥，得到9.35 g (74%)標題化合物。MS (apci) $m/z = 526.2$ (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.64 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.64 (dd, 1H, $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.67 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, $J=12.5$ Hz), 3.64 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 3.51 (br d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.55 (d, 1H), 1.20 (s, 6H)。

【0641】 式III化合物



【0642】 6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(6-(6-甲氧基菸鹼醯基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

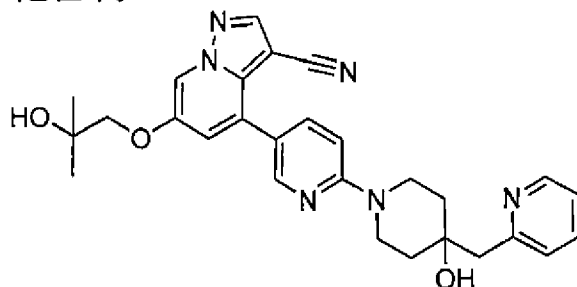
向4-(6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈二鹽酸鹽(中間物B4, 4.50 g, 9.43 mmol)於DMSO (63 mL)中之混合物中添加6-甲氧基菸鹼酸(1.73 g, 11.3 mmol)，隨後添加休尼格氏鹼(Hunig's base)(5.25 mL, 30.2 mmol)及HATU (4.30 g, 11.3 mmol)。此在室溫下攪拌1小時，隨後將其傾入水(500 mL)與飽和NaHCO₃ (50 mL)之混合物中，接著再攪拌4小時。對懸

第 332 頁(發明說明書)

浮液進行真空過濾，且所收集的固體首先用MTBE (100 mL)濕磨，接著用急驟二氧化矽層析(1-15% MeOH/具有1% NH₄OH的DCM)處理，產生標題產物。此產物如下再結晶：溶解於最少量的DCM中，隨後緩慢添加MTBE直至懸浮液出現。過濾，隨後在高真空下、在40-45°C乾燥2天，產生呈結晶白色粉末狀之標題產物(4.0 g, 78.6%)。

【0643】 標題產物於CH₃CN/水中之進一步再結晶如下進行。將標題產物(37 g)於CH₃CN (222 mL)中的混合物加熱至回流，獲得透明溶液。接著在攪拌的同時，在相同溫度下緩慢添加水(333 mL)。添加之後，停止加熱且允許混合物冷卻至室溫且攪拌隔夜。經由在40-45°C下、在高真空下真空過濾及乾燥隔夜來收集固體，產生呈結晶白色粉末狀之標題產物(24 g, 65%)。¹H NMR (DMSO-*d*⁶) δ 8.60-8.65 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.28-8.31 (d, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.65-6.69 (d, 1H), 4.84-4.94 (br.m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51-4.63 (br.m, 1H), 4.04-4.20 (br.m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.42-3.53 (br.m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.18 (s, 6H). MS (apci) m/z = 540.2 (M+H)。

【0644】 式IV化合物



【0645】 6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(6-(4-羥基-4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈

第 333 頁(發明說明書)

【0646】 向4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(中間物B3, 90 mg, 0.276 mmol)於DMSO (2 mL)中之懸浮液中添加DIEA (193 μ L, 1.10 mmol), 隨後添加4-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-醇鹽酸鹽(69 mg, 0.303 mmol)。在90°C下攪拌反應混合物60小時, 接著直接藉由C18逆相層析法(使用5-95%乙腈/具有0.1% TFA之水作為梯度溶離劑)純化。合併含有所要產物之溶離份, 在真空中部分濃縮以移除ACN, 接著分配於飽和NaHCO_{3(aq)}與DCM之間。兩相混合物用額外DCM (2 \times)萃取。合併之有機萃取物經無水MgSO_{4(s)}乾燥, 過濾且真空濃縮。殘餘物在Et₂O (2 mL)中音波處理, 且隨後在真空中濃縮, 得到標題化合物 (48 mg, 35%產率)。MS (apci) m/z = 499.2 (M+H)。

【0647】 形式A之進一步再結晶及分離: 向反應容器中添加式IV化合物(10 g), 添加DMSO (50 mL)且攪拌混合物。10分鐘之後, 將所有式IV化合物溶解且接著逐滴添加水(4 \times 5 mL, 總共20 mL)。攪拌10分鐘之後, 形成稀懸浮液。添加額外的水(3 \times 5 mL, 總共15 mL)且攪拌30-60分鐘之後, 過濾懸浮液。濾餅用水(10 mL)、MTBE (50 mL)洗滌且接著在環境溫度下、在真空下乾燥固體, 產生9.2 g式IV化合物。藉由DSC及XRPD分析結晶固體, 式IV化合物之形式A產生一致的吸熱及繞射圖案。

【0648】 實例3: 式I化合物之多晶型鹽篩選

【0649】 A.式I化合物之游離鹼的溶解度研究

【0650】 檢查式I化合物之游離鹼在25°C及60°C下、於13種溶劑中的溶解度。溶解度亦在混合溶劑系統(諸如DCM/EtOH、DMSO/EtOH、DMSO/水、THF/EtOH及THF/水)中測定。

【0651】 如下執行溶解度研究。將10-20 mg游離鹼在1 mL溶劑中在

室溫下攪拌隔夜；記錄25°C下的溶解度。接著將樣品加熱至60°C。若固體在加熱時溶解，則以3至5 mg部分再添加游離鹼。溶解度測試結果示於表5-10及圖1A-1E中。

【0652】 表5.式I化合物之游離鹼的大體溶解度

溶劑	25°C下的溶解度(mg/mL)	固體在60°C下溶解?
EtOAc	0.36	否
iPAc	0.25	否
MeOH	0.07	否
EtOH	0.04	否
甲苯	0.35	否
丙酮	0.44	否
IPA	0	否
MEK	0.69	否
THF	2.59	是(在10.2-13.0 mg/mL之間)
ACN	0.33	否
DMA	12.9	>40 mg/mL
DCE	4.6	未研究
DCM	15.5	N/A
水	0.07	N/A
0.1M HCl	1.5	未研究

【0653】 游離鹼在THF、DMA及DCM中分別展現2.59 mg/mL、12.9 mg/mL及15.5 mg/mL的溶解度。對於所檢查的大部分溶劑系統而言，游離鹼在加熱至60°C之後不溶解。10-13 mg游離鹼在60°C下溶解於THF中，但在13 mg的情況下，溶液變成乳白色。添加總共40 mg游離鹼之後，停止在DMA中、在60°C下進行的溶解度研究。

【0654】 表6. 式I化合物之游離鹼在室溫下於DCM/EtOH中的溶解度

% DCM/EtOH	溶解度(mg/mL)
0	0.05
10	0.06
20	0.26
30	0.87
40	2.53
50	7.42
60	16.6
70	22.7
80	29.0
90	34.2
100	17.3

【0655】 游離鹼於DCM/EtOH混合物中的溶解度示於圖1A及上述表6中。

【0656】 表7. 式I化合物之游離鹼在室溫下於DMSO/EtOH中的溶解度

% DMSO/EtOH	溶解度(mg/mL)
0	0.05
10	0.09
20	0.18
30	0.39
40	0.61
50	1.14
60	1.80
70	2.57
80	4.28
90	4.44
100	6.96

【0657】 游離鹼於DCM/EtOH混合物中的溶解度示於圖1B及上述表7中。

【0658】 表8. 式I化合物之游離鹼在室溫下於DMSO/H₂O中的溶解

度

% DMSO/H ₂ O	溶解度(mg/mL)
0	0
10	0.09
20	0.08
30	0.09
40	0.10
50	0.09
60	0.10
70	0.15
80	0.35
90	1.52
100	6.96

【0659】 游離鹼於DMSO/H₂O混合物中的溶解度示於圖1C及上述表8中。

【0660】 表9. 式I化合物之游離鹼在室溫下於THF/EtOH中的溶解度

% THF/EtOH	溶解度(mg/mL)
10	0.29
20	0.34
30	0.55
40	0.82
50	1.38
60	1.97
70	2.51
80	3.09
90	3.18
100	2.59

【0661】 游離鹼於THF/EtOH混合物中的溶解度示於圖1D及上述表9中。

【0662】 表10. 式I化合物之游離鹼在室溫下於THF/H₂O中的溶解

第 337 頁(發明說明書)

度

% THF/EtOH	溶解度(mg/mL)
10	0.15
20	0.13
30	0.35
40	1.36
50	2.50
60	3.76
70	6.17
80	6.65
90	6.56
100	2.59

【0663】 游離鹼於THF/H₂O混合物中的溶解度示於圖1E及上述表10中。

【0664】 進行研究以確定式I化合物之游離鹼的可能再結晶條件，如表11所示。

【0665】 表11.式I化合物之游離鹼的再結晶嘗試

規模(g)	溶劑(vol)// 反溶劑(vol)	溫度(°C)	時間(hr)	LTF(mg/mL)	註解
0.05	DMSO (18)// EtOH 200標準 酒精度(27)	70°C至 室溫	16	1.20	游離鹼在70°C下溶解於DMSO中。緩慢添加EtOH。冷卻開始後1小時緩慢出現固體。冷卻隔夜。過濾。回收78.6%
0.10	DMSO (18)// EtOH 200標準 酒精度(25)	70°C至 室溫	16	1.20	游離鹼在70°C下溶解於DMSO中。緩慢添加EtOH直至混濁。在70°C下快速出現固體。冷卻隔夜。過濾。回收83.6%。
0.10	DMSO (18)// EtOH 200標準 酒精度(18)	70°C至 室溫	16	2.26	游離鹼在70°C下溶解於DMSO中。緩慢添加EtOH直至混濁。冷卻隔夜。過濾。回收80.5%。
5.0	DMSO (20)// EtOH 200標準 酒精度(20)	70°C至 室溫	16	1.6	游離鹼在70°C溶解於DMSO中。緩慢添加EtOH直至混濁。冷卻隔夜。過濾，回收88%。
0.12	DMSO	70°C至	16	1.00	游離鹼在70°C下溶解於DMSO中。

第 338 頁(發明說明書)

	(18)//EtOH 200 標準酒精度 (33)	室溫			緩慢添加EtOH直至混濁。冷卻隔 夜。過濾。回收85%。
0.10	DMSO (18)//EtOH 200 標準酒精度 (28)	70°C至 室溫	16	1.03	游離鹼在70°C下溶解於DMSO中。 冷卻至40°C，變成混濁，緩慢添加 EtOH。立即出現固體。回收 78.2%。
0.10	DMSO (18)//EtOH 190 標準酒精度 (28)	70°C至 室溫	72	0.70	游離鹼在70°C下溶解於DMSO中。 緩慢添加EtOH直至混濁。冷卻隔 夜。不過濾。
0.10	90% DCM/EtOH (25)// EtOH 200 標準酒精度 (19)	40°C至 室溫	16	2.38	游離鹼在40°C下溶解於90% DCM/EtOH中。緩慢添加EtOH直至 混濁。固體在40°C下半緩慢地崩 潰。冷卻隔夜。
0.10	66% DCM/EtOH (30)// EtOH 200 標準酒精度 (20)	40°C至 室溫	16	3.70	游離鹼在40°C下溶解於66% DCM/EtOH中。緩慢添加EtOH，仍 然溶解。冷卻隔夜。早晨出現固體
1.0	DMSO (6)//H ₂ O(24)	100°C 至室溫	24	1.1	游離鹼在100°C下溶解於DMSO 中。緩慢添加H ₂ O而產生漿液。在 100°C下加熱10小時，接著冷卻隔 夜至室溫。用20體積的H ₂ O洗滌。 在烘箱中乾燥。回收率 - TBD
1.0	DMSO (10)//EtOH 200 標準酒精度 (20)	100°C 至室溫	24	0.9	游離鹼在100°C下溶解於DMSO 中。冷卻至75°C。緩慢添加EtOH 而產生漿液。在75°C攪拌10小時， 接著冷卻隔夜至室溫。過濾。用20 體積的H ₂ O洗滌。在烘箱中乾燥。 回收率 - TBD
1.0	EtOH 200標準 酒精度(20)	75°C至 室溫	24	0.6	游離鹼在75°C下在EtOH中漿化。 在75°C加熱24小時。冷卻至室溫且 過濾。用20體積的H ₂ O洗滌。在烘 箱中乾燥。回收率 - TBD

【0666】發現式I化合物之游離鹼在70°C下溶解於18個體積的DMSO中且在100°C下溶解於6個體積的DMSO中。在70°C下，將EtOH添

第 339 頁(發明說明書)

加至DMSO溶液中；約18個體積的EtOH之後(1:1 DMSO/EtOH)，溶液變得混濁。額外的EtOH迫使固體在70°C下崩潰。

【0667】 B.表徵式I化合物之游離鹼

【0668】 藉由PLM、XRPD、DSC、TGA、DVS、FTIR及¹H NMR分析如上述實例1中所述製備之式I化合物，且經鑑別為形式A (圖2A-2G)。X射線粉末繞射掃描示於圖2A中。X射線粉末繞射掃描之峰值示於下表12中。不同批次之式I化合物游離鹼的X射線粉末繞射掃描重疊圖示於圖2B中。藉由DSC觀測到始於約187°C的小吸熱事件，隨後觀測到始於約224°C的吸熱事件(圖2C)。等溫(25°C) DVS掃描示於圖2D中。TGA分析表明自加熱開始至約238°C出現1.1%的重量損失(圖2E)。FTIR頻譜示於圖2F中。NMR (於DMSO-*d*⁶中)頻譜示於圖2G中。

【0669】 表12. 式I化合物之形式A的XRPD峰

2θ	d(Å)	高度	H%
4.44	19.90	92.00	100.00
9.05	9.76	5.70	6.20
11.29	7.83	1.60	1.70
13.48	6.56	32.30	35.10
14.58	6.07	73.80	80.20
14.94	5.93	8.50	9.30
15.29	5.79	0.40	0.40
15.66	5.65	2.90	3.10
16.41	5.40	5.10	5.60
17.19	5.15	9.90	10.80
17.45	5.08	16.70	18.10
17.75	4.99	12.90	14.10
18.27	4.85	36.40	39.60
18.77	4.73	36.10	39.30
19.69	4.50	4.00	4.40
20.03	4.43	13.70	14.90
20.51	4.33	4.90	5.40
20.95	4.24	24.00	26.10

第 340 頁(發明說明書)

21.14	4.20	6.30	6.90
21.53	4.12	8.00	8.70
21.92	4.05	14.10	15.30
22.25	3.99	4.90	5.30
22.45	3.96	15.60	17.00
23.39	3.80	1.30	1.40
23.80	3.73	8.00	8.70
24.12	3.69	5.20	5.60
24.57	3.62	30.30	33.00
24.94	3.57	1.80	2.00
25.32	3.51	5.00	5.40
25.60	3.48	2.50	2.70
26.45	3.37	8.00	8.70
26.65	3.34	8.90	9.60
27.17	3.28	2.50	2.70
27.72	3.22	15.70	17.10
28.25	3.16	1.30	1.40
28.56	3.12	3.80	4.10
29.31	3.04	1.60	1.70
29.64	3.01	3.40	3.70
30.16	2.96	0.80	0.80
30.75	2.91	3.50	3.80
31.24	2.86	2.00	2.20
31.72	2.82	1.00	1.10
32.19	2.78	0.50	0.60
33.16	2.70	1.30	1.40
34.05	2.63	2.30	2.50
34.40	2.60	1.10	1.20
35.02	2.56	0.80	0.90
35.44	2.53	1.40	1.50

【0670】 C.初始鹽篩選

【0671】 使用無機及有機酸相對離子及DCM或DMA作為溶劑(式I化合物之游離鹼於DCM中的溶解度 = 15.5 mg/mL；式I化合物之游離鹼於DMA中的溶解度 = 12.9 mg/mL)，對式I化合物執行初始鹽篩選。酸與溶劑之組合示於下表13中。

【0672】表13.初始鹽篩選結果

酸	溶劑	外觀					
		初始 ³	13個小時後	加熱至40℃歷時4.5小時之後	加熱至40℃且冷卻隔夜之後	蒸發之後	用MTBE稀釋之後
順丁烯二酸 ¹	DCM	固體，粉色色澤	固體，微粉色色澤	N/A	N/A	N/A	N/A
L-乳酸	DCM	透明，無固體	透明，無固體，粉色色澤	N/A	N/A	棕色，乾燥時呈黏油狀	N/A
乙酸	DCM	透明，無固體	透明，無固體，黃色色澤	N/A	N/A	乾燥時為米色固體	N/A
己二酸	DCM	稍顯混濁，瓶壁上幾乎無「固體」	稍顯混濁，難辨是否存在固體	稍顯混濁，難辨是否存在固體	稍顯混濁，細顆粒浮動於溶液中	N/A	N/A
反丁烯二酸	DCM	混濁	混濁，細微固體	混濁，細微固體	混濁，細微固體	N/A	N/A
D-麩胺酸	DCM	混濁	稍顯混濁，難辨是否存在固體	混濁，乳白色	混濁，乳白色	N/A	N/A
D-蘋果酸 ¹	DCM	固體，微粉色	固體，微粉色	N/A	N/A	N/A	N/A
L-蘋果酸 ¹	DCM	固體，白色	固體，白色(粉色色澤)	N/A	N/A	N/A	N/A
MsOH	DCM	固體，白色	透明，壁上有棕色固體	透明，壁上有牛乳樣固體(鬆開蓋子，溶劑損失)	透明，壁上有牛乳樣固體	N/A	N/A
pTsOH. H ₂ O	DCM	混濁，乳白色	混濁，乳白色	混濁，乳白色	混濁，乳白色	N/A	N/A
苯磺酸	DCM	透明，淺黃色色澤	透明，淺粉色，幾乎無固體	壁上有一些固體，乳白色溶液	壁上有一些固體，乳白色溶液	N/A	N/A

苯甲酸	DCM	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色	N/A	N/A	乾燥時為米色固體	N/A
丙二酸	DCM	透明，淺黃色色澤	白色，混濁，瓶壁上幾乎無固體	壁上有一些固體，細微固體	壁上有一些固體，細微固體	N/A	N/A
HBr/H ₂ O	DCM	混濁，瓶壁上有粉色「黏性」固體	混濁，乳白色，瓶壁上有粉色「黏性」固體	混濁，乳白色，瓶壁上有粉色固體	混濁，乳白色，瓶壁上有粉色固體	N/A	N/A
丁二酸	DCM	透明，淺黃色色澤	極細微顆粒	細微顆粒，壁上有一些固體	極細微顆粒	N/A	N/A
L-酒石酸 ²	DCM	混濁，小顆粒	混濁，無法辨知固體是否可過濾	固體，粉色色澤	固體，粉色色澤	N/A	N/A
HCl/H ₂ O	DCM	混濁	混濁，乳白色	壁上有棕色「黏性」固體，乳白色	壁上有棕色「黏性」固體，乳白色	N/A	N/A
硫酸	DCM	透明，有一些固體黏附於瓶壁	透明，有一些固體黏附於瓶壁	瓶側面上有固體，一些固體浮動	透明溶液，瓶壁上有棕色/白色「固體」	N/A	N/A
磷酸	DCM	透明，黃色色澤	透明，黃色色澤	透明黃色溶液，有棕色固體黏附於小瓶	透明黃色溶液，有棕色固體黏附於小瓶	N/A	N/A
檸檬酸 ²	DCM	混濁，小顆粒	固體，白色	N/A	N/A	N/A	N/A
丙酸	DCM	透明	透明，黃色色澤	N/A	N/A	乾燥時為米色固體	N/A
D-酒石酸 ²	DCM	混濁，一些固體	固體，白色	N/A	N/A	N/A	N/A

L-麩胺酸	DCM	固體浮動於溶液中	稍顯混濁，難辨是否存在固體	稍顯混濁，難辨是否存在固體	混濁，乳白色	N/A	N/A
順丁烯二酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
L-乳酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
乙酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
己二酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
反丁烯二酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
D-麩胺酸	DMA	混濁	混濁乳液	混濁乳液	混濁乳液	N/A	混濁乳液
D-蘋果酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
L-蘋果酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
甲烷磺酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
pTsOH.H ₂ O	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
苯磺酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
苯甲酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
丙二酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
HBr/H ₂ O	DMA	固體 灰白色	過濾的白色固體 - 緩慢過濾	N/A	N/A	N/A	N/A
丁二酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
L-酒石酸3	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	透明溶液
丙酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
硫酸	DMA	透明，淺	透明，淺黃	透明，淺	透明，淺	N/A	混濁乳液

		黃色色澤	色色澤	黃色色澤	黃色色澤		
磷酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
檸檬酸	DMA	透明溶液	透明溶液	透明溶液	透明溶液	N/A	混濁乳液
HCl/H ₂ O	DMA	固體，白色	過濾的白色固體	N/A	N/A	N/A	N/A
丙酸	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
D-酒石酸 ²	DMA	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	透明，淺黃色色澤	N/A	混濁乳液
L-麩胺酸	DMA	混濁乳液	混濁乳液	混濁乳液	混濁乳液	N/A	混濁乳液
HCl/ 二噁烷	DMA	乳液	乳液	乳液	乳液	N/A	乳液

¹提供13小時之後能夠過濾之固體的酸。

²加熱及冷卻之後過濾固體。

³所有實驗配置之後(第一個小瓶之後約1小時)，記錄DCM實驗的觀測值。

【0673】 對在室溫下13小時之後提供固體的樣品加以過濾且分析。將攪拌隔夜之後未提供固體且為透明溶液的樣品蒸發至乾(DCM中之反應物)或饋入MTBE (DMA中之反應物)。分離且分析所得固體。對提供不可過濾之固體的樣品進行熱循環；加熱及冷卻之後，經由過濾分離固體(若存在)。固體外觀示於上表13中。

【0674】 對由以下酸形成的固體加以過濾及分析：順丁烯二酸、D-蘋果酸、L-蘋果酸、檸檬酸、L-酒石酸、D-酒石酸、HBr及HCl。對於以下酸而言，亦分析DCM蒸發之後所形成的固體：乙酸、苯甲酸及丙酸。

【0675】 此初始篩選提供十一種鹽供進一步分析(PLM、DSC等)。該等鹽由以下酸形成：順丁烯二酸、乙酸、D-蘋果酸、L-蘋果酸、檸檬酸、L-酒石酸、D-酒石酸、苯甲酸、丙酸、HCl及HBr。

【0676】 硫酸及磷酸鹽之額外篩選亦如下文**表14**所示進行。

【0677】 **表14. 硫酸及磷酸鹽之篩選條件**

規模	溶劑(Vol)	酸(當量)	溫度	時間(h)	註解
20mg	THF (100)	H ₂ SO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	未曾溶解，乳白色溶液隔夜，固體黏附於瓶壁
20mg	EtOH (100)	H ₂ SO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	添加酸後形成黏稠固體，變成固體凝膠，乳白色溶液隔夜
20mg	1:1 DCM/EtOH (100)	H ₂ SO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	添加酸後，大部分固體溶解。固體黏附於壁上。乳白色溶液隔夜
20mg	4:1 DCM/EtOH (100)	H ₂ SO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	添加酸之前，游離鹼完全溶解。幾乎立即形成酸。可過濾的固體隔夜
20mg	THF (100)	H ₃ PO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	未曾溶解，首先形成黏稠固體。乳白色溶液隔夜
20mg	EtOH (100)	H ₃ PO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	未曾溶解，形成黏稠固體。乳白色溶液隔夜
20mg	1:1 DCM/EtOH (100)	H ₃ PO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	瓶壁上之黏性固體，隨時間變得更厚。乳白色溶液隔夜
20mg	4:1 DCM/EtOH (100)	H ₃ PO ₄ /H ₂ O (1.1)	25°C	24	添加酸之前，游離鹼完全溶解。幾乎立即形成酸。凝膠隔夜

【0678】 發現式I化合物之游離鹼溶解於4:1 DCM/EtOH中，而在THF、EtOH及1:1 DCM/EtOH中展現有限的溶解度。上述**表14**中所列的條件未得到可過濾的磷酸鹽。將硫酸用於4:1 DCM/EtOH中，在攪拌隔夜之後得到可過濾的固體。

【0679】 由**表15**中所指定之酸形成的固體藉由PLM及DSC加以分析；此等固體之外觀及熔點(如藉由DSC所測定)示於**表15**中。DSC曲線示於**圖3-14**中。

【0680】 **表15. 所分離之鹽的外觀及熔點**

酸	過濾或溶劑蒸發之後的固體外觀	熔點(DSC)
N/A	游離鹼	229.23°C
順丁烯二酸	灰色/褐色固體	226.84°C

D-蘋果酸	灰色/褐色固體	212.69°C
L-蘋果酸	灰色/褐色固體	213.52°C
檸檬酸	灰色/褐色固體	197.53°C
L-酒石酸	灰色/褐色固體	222.66°C
D-酒石酸	灰色/褐色固體	219.24°C
乙酸	米色固體	229.06°C
苯甲酸	米色固體	229.16°C
丙酸	米色固體	228.77°C
HBr	米色固體	225.25°C
HCl	灰白色固體	241.25°C
H ₂ SO ₄	灰白色固體	285.95°C

【0681】 在初始鹽篩選期間所鑑別之順丁烯二酸鹽的DSC溫譜圖示於圖3中。藉由DSC觀測到始於約224°C的吸熱事件。藉由DSC觀測到始於約208°C的小吸熱事件。

【0682】 在初始鹽篩選期間所鑑別之乙酸鹽的DSC溫譜圖示於圖4中。藉由DSC觀測到始於約227°C的吸熱事件。

【0683】 在初始鹽篩選期間所鑑別之D-蘋果酸鹽的DSC溫譜圖示於圖5中。藉由DSC觀測到始於約211°C的吸熱事件。

【0684】 在初始鹽篩選期間所鑑別之苯甲酸鹽的DSC溫譜圖示於圖6中。藉由DSC觀測到始於約228°C的吸熱事件。

【0685】 在初始鹽篩選期間所鑑別之L-酒石酸鹽的DSC溫譜圖示於圖7中。藉由DSC觀測到始於約216°C的吸熱事件。

【0686】 在初始鹽篩選期間所鑑別之檸檬酸鹽的DSC溫譜圖示於圖8中。藉由DSC觀測到始於約190°C的吸熱事件。

【0687】 在初始鹽篩選期間所鑑別之丙酸鹽的DSC溫譜圖示於圖9中。藉由DSC觀測到始於約226°C的吸熱事件。藉由DSC觀測到始於約148°C的吸熱事件。

【0688】 在初始鹽篩選期間所鑑別之D-酒石酸鹽的DSC溫譜圖示於
第 347 頁(發明說明書)

圖10中。藉由DSC觀測到始於約210°C的吸熱事件。藉由DSC觀測到始於約159°C的小吸熱事件。

【0689】 在初始鹽篩選期間所鑑別之L-蘋果酸鹽的DSC溫譜圖示於圖11中。藉由DSC觀測到始於約211°C的吸熱事件。

【0690】 在初始鹽篩選期間所鑑別之硫酸鹽的DSC溫譜圖示於圖12中。藉由DSC觀測到始於277°C的吸熱事件。藉由DSC觀測到始於約35°C的小吸熱事件。

【0691】 C.所選鹽的規模擴大及最佳化

【0692】 在初始鹽篩選期間所製備之鹽酸(HCl)及氫溴酸(HBr)鹽如表16所示進行規模擴大以供進一步分析。

【0693】 表16. HCl及HBr鹽之規模擴大

規模(g)	酸(當量)	DMA體積	最高溫度(°C)	反溶劑體積(MTBE)	老化時間	分離的固體
0.2g	36% HCl (1.1)	75	28°C	125	攪拌隔夜	152 mg, 71%產率, 6.2% Cl - 實驗值(6.5%預期值)
0.2g	48% HBr (1.1)	50	40°C	150	攪拌隔夜	215 mg, 86%產率, 12% Br - 實驗值(13.5%預期值)

【0694】 得自約200 mg規模反應物之鹽酸鹽的DSC溫譜圖示於圖13中。藉由DSC觀測到始於約233°C的吸熱事件。

【0695】 得自約200 mg規模反應物之氫溴酸鹽的DSC溫譜圖示於圖14中。藉由DSC觀測到始於約195°C的吸熱事件。

【0696】 檢查HCl鹽形成的替代條件。舉例而言，將DMA體積減小至50個體積且將反應混合物加熱至40°C，如表17 (條目1)所示。在此溫度下添加HCl；接著將所得混合物冷卻至室溫。此方式所製備之鹽酸鹽的

DSC溫譜圖示於**圖15A**中。藉由DSC觀測到始於約230°C的吸熱事件。

【0697】 HCl鹽亦使用50 vol之1:1 DCM/EtOH混合溶劑系統在30°C下製備。此方式所製備之鹽酸鹽的DSC溫譜圖示於**圖15B**中。藉由DSC觀測到始於約224°C的吸熱事件。

【0698】 表17. 製備HCl鹽的替代條件

規模(g)	酸(當量)	DMA體積	最高溫度(°C)	反溶劑體積(MTBE/Vol)	老化時間	分離的固體
0.2g	36% HCl (1.1)	75	28°C	125	攪拌隔夜	152 mg, 71%產率, 6.2% Cl - 實驗值(6.5%預期值)
0.2g	48% HBr (1.1)	50	40°C	150	攪拌隔夜	215 mg, 86%產率, 12% Br - 實驗值(13.5%預期值)

【0699】 式I化合物之四種鹽(HCl、HBr、L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽)及游離鹼按比例擴大至2公克(**表18**)。分析四種鹽且藉由PLM、DSC、TGA、DVS、XRPD、FTIR及¹H NMR表徵(**圖16A-16F**、**17A-17D**及**18A-18H**)。

【0700】 表18. HCl、HBr、L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽之按比例擴大

規模(g)	溶劑(Vol)	酸(當量)	時間(h)	溫度	熔點(DSC)	分離產率(%)	註解
2.0	DMA (50)	HCl (1.1)	3 hrs	40°C至溫度	240.61°C	1.88 g (87.8%)	在40°C添加HCl。過濾。白色固體
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	HCl (1.1)	20 hr	25°C	237.99°C	1.93g (90.1%)	氯分析展示1 eq. HCl
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	HBr (1.1)	20 hr	25°C	237.91°C	2.26g (97.4%)	溴分析展示1 eq. HBr

2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	L-蘋果酸(0.97)	20 hr	25°C	208.31°C	1.64g 66.8%	
2.0	3.6:1 DCM/EtOH (46)	D-蘋果酸 (0.97)	20 hr	25°C	208.25°C	1.60g 65.2%	
2.2	3.6:1 DCM/EtOH (46)	L-蘋果酸(0.97)	20 hr	25°C	N/A	2.11g 75.9%	
2.5	3.6:1 DCM/EtOH (46)	D-蘋果酸 (0.97)	20 hr	25°C	N/A	2.41g 76.2%	

【0701】 氯及溴分析證實形成相應的單-HX鹽。L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽係以75-78%產率提供；HCl鹽係以90%產率製備。

【0702】 對於HCl鹽(DMA)而言，藉由DSC觀測到始於約233°C的吸熱事件(圖16A)；藉由DSC觀測到始於約253°C的小放熱事件。對於HCl鹽(EtOH/DCM)而言，藉由DSC觀測到始於約223°C的吸熱事件；藉由DSC觀測到始於約71°C的小吸熱事件(圖16D)。等溫(25°C) DVS分析表明HCl鹽(DMA)具有吸濕性(圖16B)。在80%相對濕度下觀測到質量增加約5%。觀測到一些滯後。自腔室中移出後，HCl鹽樣品仍為自由流動粉末；未注意到可觀測的潮解。HCl鹽之TGA分析(DMA)表明自加熱開始至約255°C存在7.4%的重量損失(圖16C)。HCl鹽(EtOH/DCM混合溶劑系統)之TGA分析表明自加熱開始至約255°C存在8.2%的重量損失(圖16D)。HCl鹽(於DMA中製備，來自不同批次，DSV之前/之後)及HCl鹽(EtOH/DCM)之X射線粉末繞射掃描的重疊圖示於圖16E中。HCl鹽(於EtOH/DCM中製備)於DMSO-*d*₆中的¹H NMR頻譜示於圖16F中。

【0703】 對於HBr鹽而言，藉由DSC觀測到始於約215°C的吸熱事件；藉由DSC觀測到始於約34°C的小吸熱事件(圖17A)。HBr鹽之TGA分

析表明自加熱開始至約255°C存在約10.3%的重量損失(圖17A)。HBr鹽之X射線粉末繞射掃描示於圖17B中。HBr鹽之FTIR頻譜示於圖17C中。HBr鹽於DMSO-*d*₆中之¹H NMR頻譜示於圖17D中。

【0704】對於L-蘋果酸鹽而言，藉由DSC觀測到始於約205°C的吸熱事件(圖18A)。對於D-蘋果酸鹽而言，藉由DSC觀測到始於約206°C的吸熱事件(圖18B)。L-蘋果酸鹽之TGA分析表明自加熱開始至約253°C存在約17.7%的重量損失(圖18A)。D-蘋果酸鹽之TGA分析表明自加熱開始至約250°C存在約18.4%的重量損失(圖18B)。等溫(25°C) DVS分析表明L-蘋果酸鹽與D-蘋果酸鹽均具有吸濕性(圖18C及18D)。在80% RH下觀測到質量增加約2.8%。觀測到一些滯後。自腔室移除後，L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽之樣品各自仍為自由流動粉末；未注意到可觀測的潮解。L-蘋果酸鹽與D-蘋果酸鹽之X射線粉末繞射掃描的重疊圖示於圖18E中。L-蘋果酸鹽與D-蘋果酸鹽之FTIR光譜的重疊圖示於圖18F中。L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽於DMSO-*d*₆中的¹H NMR光譜分別示於圖18G-18H中。

【0705】對兩批L-蘋果酸鹽進行DSC、TGA及XRPD分析。對於L-蘋果酸鹽(批次A)而言，藉由DSC觀測到始於約210°C的吸熱事件(圖18I)。L-蘋果酸鹽(批次A)之TGA分析表明自加熱開始至約250°C存在約18.0%的重量損失(圖18J)。對於L-蘋果酸鹽(批次B)而言，藉由DSC觀測到始於約217°C的吸熱事件(圖18K)。L-蘋果酸鹽(批次B)之TGA分析表明自加熱開始至約250°C存在約17.7%的重量損失(圖18L)。式I化合物之L-蘋果酸鹽(批次A及B)及游離鹼之X射線粉末繞射掃描的重疊圖示於圖18M中。

【0706】研究式I化合物之HCl、HBr、L-蘋果酸及D-蘋果酸鹽於不

同溶劑系統中的溶解度。

【0707】 HCl鹽之溶解度測試如下執行。約10-20 mg HCl鹽於1 mL 溶劑中攪拌。兩小時之後，在各種溶劑系統中觀測到一些固體。隨後將樣品加熱至65°C 維持3小時，此時注意外觀。接著使所得混合物冷卻至室溫隔夜。溶解度測試結果示於表19中。

【0708】 表19. HCl鹽之溶解度

溶劑	2小時之後在25°C 下的外觀	固體在65°C 下溶解?	在25°C 下的溶解度(mg/mL)
水	固體	否	0.24
MeOH	固體	否	0.58
EtOH	固體	否	0.12
IPA	固體	否	0
EtOAc	固體	否	0
iPAc	固體	否	0
THF	固體	否	0
ACN	固體	否	0
甲苯	固體	否	0
DCM	固體	N/A	0.10
丙酮	固體	N/A	0
MEK	固體	否	0
MTBE	固體	否	0
2-甲基THF	固體	否	0
DCE	固體	否	0
DMSO	固體	接近於18.7 mg/mL	5.94
0.1M HCl	固體	未研究	2.18

【0709】 發現HCl鹽不溶於IPA、EtOAc、iPAc、THF、ACN、甲苯、丙酮、MEK、MTBE、2-甲基THF及DCE中。觀測到在水、MeOH、EtOH及DCM中的溶解度<1 mg/mL。觀測到在DMSO中的溶解度為約6 mg/mL。

【0710】 HBr鹽之溶解度測試如下執行。約10-20 mg HBr鹽於1 mL 溶劑中攪拌。兩小時之後，在各種溶劑系統中觀測到一些固體。隨後將樣品加熱至65°C 維持3小時，此時注意外觀。接著使所得混合物冷卻至室溫隔夜。溶解度測試結果示於表20中。

【0711】 表20. HBr鹽之溶解度

溶劑	2小時之後在25°C 下的外觀	固體在65°C下溶解?	25°C下的溶解度 (mg/mL)
水	固體	否	0
MeOH	固體	否	0
EtOH	固體	否	0
IPA	固體	否	0
EtOAc	固體	否	0
iPAc	固體	否	0
THF	固體	否	0
ACN	固體	否	0
DCM	固體	否	0
丙酮	固體	否	0
MEK	固體	否	0
MTBE	固體	否	0
2-甲基THF	固體	否	0
DCE	固體	否	0
DMSO	固體	否	1.95

【0712】 HBr鹽在所檢查的溶劑系統中展現低溶解度；固體在加熱至65°C後不溶解。觀測到在DMSO中的溶解度為1.95 mg/mL。

【0713】 L-蘋果酸鹽的溶解度測試如下執行。約10-20 mg之L-蘋果酸鹽於1 mL溶劑中在室溫下攪拌隔夜。溶解度測試結果示於表21中。

【0714】 表21. L-蘋果酸鹽之溶解度

溶劑	第1批：在25°C下的溶解度(mg/mL)	第2批：在25°C下的溶解度(mg/mL)
水	0.26	0.23
MeOH	0.52	0.58
EtOH	0.16	0.15
IPA	0	0
EtOAc	0.20	1.58
iPAc	0	0.33
THF	2.53	5.42
ACN	0.28	0.85
甲苯	0.29	0.62
DCM	0.24	5.50
丙酮	0.61	1.57
MEK	0.51	2.31
MTBE	0	0
2-甲基THF	0.61	1.21
DCE	0.13	4.97
DMSO	14.2	15.4
0.1M HCl	2.30	Not studied

【0715】 對兩批L-蘋果酸鹽執行溶解度測試。觀測到各批次之間存在在溶解度的一些變化。觀測到在DMSO中的溶解度為14-15 mg/mL。

【0716】 如下執行第二溶解度研究，以測定L-蘋果酸鹽在高溫下的溶解度。約10-20 mg的L-蘋果酸鹽在1 mL溶劑中、在室溫下攪拌30分鐘。將樣品加熱至60°C維持3.0小時；記錄溶解度。接著將樣品加熱至70°C維持約3.0小時；記錄溶解度。第二溶解度研究結果示於表22中。

【0717】 表22. L-蘋果酸鹽在高溫下的溶解度

溶劑	固體在60°C下溶解?	固體在70°C下溶解?
水	否	否
MeOH	否	N/A
EtOH	否	否

IPA	否	否
EtOAc	否	否
iPAc	否	否
THF	65°C，約12.3 mg/mL	N/A
ACN	否	否
甲苯	否	否
DCM	N/A	N/A
丙酮	否	N/A
MEK	否	否
MTBE	否	否
2-甲基THF	否	否
DCE	否	否
DMSO	是(>36 mg/mL)	是(>56 mg/mL)
0.1M HCl	是(>13.4 mg/mL)	N/A

【0718】 如下執行D-蘋果酸鹽的溶解度測試。約10-20 mg的D-蘋果酸鹽在1 mL溶劑中攪拌隔夜。對於高溫下的溶解度而言，約10-20 mg的D-蘋果酸鹽在1 mL溶劑中在室溫下攪拌30分鐘。將樣品加熱至60°C維持3.0小時；記錄溶解度。接著將樣品加熱至70°C維持約3.0小時；記錄溶解度。溶解度研究結果示於表23中。

【0719】 表23. D-蘋果酸鹽之溶解度

溶劑	在25°C下的溶解度(mg/mL)	固體在60°C下溶解?	固體在70°C下溶解?
水	0.35	否	否
MeOH	0.49	否	N/A
EtOH	0.14	否	否
IPA	0	否	否
EtOAc	0.21	否	否
iPAc	0.12	否	否
THF	2.65	在65°C下，約10 mg/mL	N/A
ACN	0.23	否	否
甲苯	0	否	否
DCM	0.17	N/A	N/A

第 355 頁(發明說明書)

丙酮	0.65	否	N/A
MEK	0.61	否	否
MTBE	0	否	否
2-甲基THF	0.62	否	否
DCE	0.14	否	否
DMSO	16.7	是(>40 mg/mL)	是(>56 mg/mL)
0.1M HCl	2.90	是(>15 mg/mL)	N/A

【0720】 L-蘋果酸鹽及HCl鹽之製備進一步按比例擴大。L-蘋果酸鹽係以77.7%產率製備且HCl鹽係以91%產率提供。接著對L-蘋果酸鹽之形成條件進行最佳化以增加產率，如表24所示。

【0721】 表24. HCl鹽及L-蘋果酸鹽按比例擴大

規模 (g)	溶劑 (Vol)	酸(eq.)	時間 (hr)	溫度	分離產率 (%)	註解
10	3.6:1 DCM/EtOH (46)	L-蘋果酸 (0.97)	20 hr	25°C	9.83 g (77.7%)	
10	3.6:1 DCM/EtOH (46)	HCl (1.1)	20 hr	25°C	10.05 g (91.4%)	
2.0	~3.3:1 DCM/EtOH (31)	L-蘋果酸 (0.97)	20 hr	25°C	2.01 g (79.4%)	游離鹼在室溫下溶解於30 vol 4:1 DCM/EtOH中。L-蘋果酸係作為EtOH溶液(1 vol)添加
1.5	~6:1 DCM/EtOH (26 vol)	L-蘋果酸 (1.05)	20 hr	25°C	1.64 g (86.2%)	游離鹼在室溫下溶解於30 vol 4:1 DCM/EtOH中。L-蘋果酸係作為EtOH溶液(1 vol)添加
8.0	~6:1 DCM/EtOH (26 vol)	L-蘋果酸 (1.05)	20 hr	25°C	8.70 g (86.0%)	游離鹼在室溫下溶解於25 vol 9:1 DCM/EtOH中。L-蘋果酸係作為EtOH溶液(1 vol)添加
8.0	~6:1 DCM/EtOH (26 vol)	L-蘋果酸 (1.05)	20 hr	25°C	8.86 g (87.5%)	游離鹼在室溫下溶解於25 vol 9:1 DCM/EtOH中。L-蘋果酸係作為EtOH溶液(1 vol)添加。接著將漿液冷卻至0°C維持1.5小時後過濾。

【0722】 使用DCM/EtOH之4:1比率，將溶劑體積降至30個體積。添加L-蘋果酸(0.97當量)/1個體積EtOH使總溶劑達成31個體積且使溶劑比率達成約3.3:1 DCM/EtOH。此等條件使L-蘋果酸鹽產率提高至79.4%。

【0723】 9:1 DCM/EtOH溶劑系統使體積減小至25個體積。將L-蘋果酸(1.05當量)溶解於1個體積的EtOH中，使溶劑總量達成26個體積且使最終溶劑比率達成約6:1 DCM/EtOH。此等條件使L-蘋果酸鹽產率提高至86.2%。當此等條件按比例調整至8公克時，蘋果酸鹽係以86%產率提供。在此等相同條件下配置第二次8公克反應物，但將漿液冷卻至0°C維持1.5小時後過濾。此反應獲得87.5%產率。

【0724】 D.游離鹼及所選鹽之穩定性篩選

【0725】 在4週期間，經由每週一次的HPLC分析來檢查式I之游離鹼及其HCl鹽、L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽的穩定性。樣品在40°C及75% RH下儲存。穩定性研究結果示於表25中。

【0726】 表25. 式I化合物之游離鹼、HCl鹽、L-蘋果酸鹽及D-蘋果酸鹽的穩定性

樣品	T=0	T=1週	T=2週	T=3週	T=4週	絕對變化%
HCl鹽	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%	0.0%
游離鹼I	97.3%	97.3%	97.1%	97.1%	96.9%	0.4%
L-蘋果酸鹽	97.8%	97.7%	97.4%	97.4%	97.3%	0.5%
D-蘋果酸鹽	97.7%	97.6%	97.4%	97.2%	97.1%	0.6%

【0727】 實例4：式II化合物之多晶型鹽篩選

【0728】 A.分析之儀器及方法

【0729】 下文實例2及3中所述之多晶型篩選中所用的分析儀器及方法如下。

【0730】 X射線粉末繞射(XRPD)

【0731】 XRPD分析係在Panalytical X'pert pro上進行，在3與35° 2θ之間掃描樣品。輕輕地研磨材料且裝載於以開普頓(Kapton)或邁勒(mylar)聚合物膜支撐樣品的多孔盤上。接著將多孔盤裝載於以透射模式運作的Panalytical繞射儀中且使用以下實驗條件加以分析。

- 原始資料來源：XRD量測(*.XRDML)
- 掃描軸：Gonio
- 起始位置[°2θ]：3.0066
- 最終位置[°2θ]：34.9866
- 步長[°2θ]：0.0130
- 掃描步進時間[s]：18.8700
- 掃描類型：連續
- PSD模式：掃描
- PSD長度[°2θ]：3.35
- 偏移[°2θ]：0.0000
- 發散狹縫類型：固定
- 發散狹縫尺寸[°]：1.0000
- 量測溫度[°C]：25.00
- 陽極材料：Cu
- K-α1[Å]：1.54060
- K-α2[Å]：1.54443
- K-β[Å]：1.39225
- K-A2 / K-A1比率：0.50000
- 產生器設定：40 mA，40 kV

- 測角器半徑[mm]：240.00
- 焦點-發散狹縫距離[mm]：91.00
- 入射光束單色器：無
- 旋轉：無

【0732】 偏光顯微術(PLM)

【0733】 使用裝備有Motic相機及影像擷取軟體(Motic Images Plus 2.0)的Olympus BX50偏光顯微鏡測定結晶的存在(雙折射率)。除非另外陳述，否則使用20倍物鏡記錄所有影像。

【0734】 熱解重量分析(TGA)

【0735】 稱取約5 mg材料置於敞口鋁盤中且裝載於同步熱解重量/差熱分析儀(TG/DTA)中且在室溫下保持。接著以10°C/min之速率將樣品自20°C加熱至300°C，在此期間，記錄樣品重量變化及任何差熱事件(DTA)。使用流量為300 cm³/min的氮氣作為淨化氣體。

【0736】 差示掃描熱量測定(DSC)

【0737】 稱取約5 mg材料置於DSC鋁盤中且用刺穿型鋁蓋非密閉地密封。接著將樣品盤裝載於Seiko DSC6200 (裝備有冷卻器)中，冷卻且在20°C下保持。一旦獲得穩定的熱流反應，則以10°C/min的掃描速率加熱樣品及參考物且監測所產生的熱流反應。

【0738】 核磁共振(NMR)

【0739】 在Bruker AVIIIHD光譜儀上進行NMR實驗，該光譜儀裝備有在500.12 MHz下針對質子操作的DCH低溫探針。在氘化溶劑中進行實驗且各樣品製備至約10 mM濃度。

【0740】 動態氣相吸附(DVS)

【0741】 將約10 mg 樣品置放於氣相吸附天平網狀盤中且裝載於 Surface Measurement Systems的DVS-1動態氣相吸附天平中。使樣品自40至90%相對濕度(RH)以10%增量經歷漸升式概況，使樣品在各步驟維持直至達成穩定重量(99.5%步驟完成)。吸附循環完成後，使用相同程序將樣品乾燥至0% RH且接著使用第二吸附循環恢復至40% RH。對吸附/解吸附循環期間之重量變化作圖，從而測定樣品之吸濕性質。接著對所保留的任何固體進行XRPD分析。

【0742】 重量法氣相吸附(GVS)

【0743】 將約10-20 mg 樣品置放於氣相吸附天平網狀盤中且裝載於 Hiden Analytical的IGASorp水分吸附分析儀天平中。使樣品自40至90% RH以10%增量經歷漸升式概況，使樣品在各步驟維持直至達成穩定重量(98%步驟完成)。吸附循環完成後，使用相同程序將樣品乾燥至0% RH，且最後恢復至40% RH之起點。對吸附/解吸附循環期間之重量變化作圖，從而測定樣品之吸濕性質。

【0744】 高效液相層析-紫外線偵測(HPLC-UV)

- 儀器：具有UV偵測器的HPLC
- 管柱：ACE Excel 3 Super C18 75 mm×4.6 mm管柱
- 管柱溫度：40°C
- 自動取樣器溫度：25°C
- UV波長：235 nm
- 注射體積：5.0 QL
- 流量：1.0 mL/min
- 移動相A：0.1% TFA/水

- 移動相B：0.1% TFA/乙腈
- 梯度程式：

時間(分鐘)	溶劑B (%)
0.00	10
15.00	90
15.10	10
20.00	10

【0745】帶電式氣溶膠偵測(CAD)

- 儀器：利用帶電式氣溶膠偵測的HPLC
- 管柱：Thermo Acclaim P2 50×2.1 mm 3.0 QL
- 溫度：30°C
- 自動取樣器溫度：環境
- 注射體積：10 QL
- 流量：0.5 mL/min
- 移動相A：去離子水
- 移動相B：100 mM，pH3.65甲酸銨緩衝液
- 梯度程式：

時間(分鐘)	溶劑B (%)
0.00	35
2	35
12	65
15.3	65
18.6	40
19.3	35
23	35

【0746】B.初始表徵

【0747】藉由XRPD、TG/DTA、DSC、DVS、PLM、¹H NMR及

HPLC分析如上文實例2所述製備之式II化合物且經鑑別為形式1。根據XRPD，材料呈現高結晶體(圖62A)。PLM分析顯示針樣小晶體之聚結物。藉由TG/DTA觀測到始於約189°C的小吸熱(圖62C)，隨後為始於約199°C的尖銳吸熱，此與熔融轉移有關。此事件後發生熱降解。初始吸熱潛在地為固體-固體轉移，隨後為更穩定的固體形式熔融。在DSC資料中觀測到始於約184°C的吸熱，隨後觀測到始於約199°C的尖銳吸熱(圖62B)。根據DVS，材料呈現中度吸濕性(圖62D及62E)，在90% RH下，重量增加約3.6%。DVS後未觀測到形式發生變化。根據HPLC，材料純度為99.2%。d₆-DMSO之¹H NMR顯示材料中存在痕量DCM (0.04 eq.)及MeOH (0.06 eq.)(圖62F)。

【0748】 C. 初始鹽篩選

【0749】 使用下表26及27中所示的酸相對離子及溶劑系統，對式II化合物執行初始鹽篩選。

【0750】 表26.所篩選的酸

鹽酸	硫酸	1,2-乙二磺酸
甲烷磺酸	萘-2-磺酸	苯磺酸
2-羥基乙烷磺酸	L-天冬胺酸	順丁烯二酸
乙烷磺酸	L-麩胺酸	L-酒石酸
檸檬酸	D-葡萄糖醛酸	L-蘋果酸
D-葡萄糖酸	L-乳酸	L-抗壞血酸
丁二酸	乙二酸	磷酸
對甲苯磺酸	反丁烯二酸	馬尿酸
苯甲酸		

【0751】 表27.溶劑系統

溶劑系統
THF/水(1%)
1,4-二噁烷/水(10%)

MeCN/水(20%)
丙酮/水(10%)
IPA/水(10%)
EtOH/水(10%)

【0752】 鹽篩選如下進行。將酸之水溶液儲備液添加至含有約30 mg式II化合物之上表27中所列之各種溶劑系統中。在不可能獲得儲備溶液的情況下，將酸純淨添加至式II化合物溶液中。製備儲備溶液時所用的酸重量及體積示於下表28中。

【0753】 表28.初始鹽篩選相對離子儲備溶液

酸	酸儲備溶液		已知的適合儲備液溶劑	每個小瓶/孔的酸儲備液添加量	其他
	酸之量	溶劑體積(mL)			
鹽酸	83.5 μ L	1	水	57.1 μ L	
硫酸	56.1 μ L	1	水	57.1 μ L	
1,2-乙烷二磺酸	234.2 mg	1	EtOH	57.1 μ L	添加1 eqv. HCl
對甲苯磺酸	190.2 mg	1	水	57.1 μ L	
甲烷磺酸	64.9 μ L	1	水	57.1 μ L	
萘-2-磺酸	255.8 mg	1	EtOH	57.1 μ L	添加1 eqv. HCl
苯磺酸	168.3 mg	1	水	57.1 μ L	
丁二酸	90.0 mg	1	水	57.1 μ L	
2-羥基乙烷磺酸	148.1 mg	1	水	57.1 μ L	添加1 eqv. HCl
L-天冬胺酸	N/A	N/A	N/A	7.7 mg	純淨添加
順丁烯二酸	116.1 mg	1	水	57.1 μ L	
磷酸	98.0 mg	1	水	57.1 μ L	
乙烷磺酸	81.6	1	水	57.1 μ L	
L-麩胺酸	N/A	N/A	N/A	8.5 mg	純淨添加
L-酒石酸	150.1 mg	1	水	57.1 μ L	
反丁烯二酸	N/A	N/A	N/A	6.5 mg	純淨添加
檸檬酸	192.1 mg	1	水	57.1 μ L	
D-葡糖醛酸	194.1 mg	1	水	57.1 μ L	
L-蘋果酸	134.1 mg	1	水	57.1 μ L	
馬尿酸	N/A	N/A	N/A	10.3 mg	純淨添加
D-葡萄糖酸	319.0 μ L	1	水	57.1 μ L	
L-乳酸	76.0 μ L	1	水	57.1 μ L	
L-抗壞血酸	176.1 mg	1	水	57.1 μ L	

酸	酸儲備溶液		已知的適合儲備液溶劑	每個小瓶/孔的酸儲備液添加量	其他
	酸之量	溶劑體積(mL)			
苯甲酸	122.1 mg	1	IPA	57.1 μ L	
丁二酸	118.1 mg	1	MeOH	57.1 μ L	

【0754】 接著使樣品在24小時期間、以4小時循環、在環境溫度(RT)與40°C之間進行溫度循環。過濾各種混合物且藉由XRPD分析(濕法)所分離之固體以測定結晶度及形式。未觀測到固體的樣品開蓋儲存以允許溶劑蒸發。剩餘樣品在烘箱中、在40°C及75% RH下置放隔夜。接著藉由XRPD對樣品再分析以測定形式或結晶度的任何變化。觀測值及結果，包括篩選期間所觀測到的不同繞射圖圖案，示於下表29-53中，及圖24A-24B至47A-47B中。

【0755】 表29.鹽酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	白色固體	淺橙色固體	白色固體	白色固體	白色固體	淺黃色固體
循環後的 XRPD	形式2	形式2	形式2	形式2	形式2	形式2
穩定後的 XRPD	形式2	形式2	形式2	形式2	形式2	形式2

【0756】 針對鹽酸的循環後及穩定後XRPD分別掃描示於圖24A及24B中。

【0757】 表30.硫酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色膠狀物	淺黃色溶液	無色溶液	淺黃色溶液	含有白色固體的黃色溶液	淺黃色溶液
循環後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	無固體	形式3	無固體

穩定後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	無固體	形式5	無固體
--------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

【0758】 針對硫酸的循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖25A及25B中。

【0759】 表31. 1,2-乙烷二磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	淺黃色溶液	淺黃色溶液	無色溶液	淺黃色溶液	無色溶液	淺黃色溶液
循環後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	無固體	無固體	無固體
穩定後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	無固體	無固體	無固體

【0760】 表32.對甲苯磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色溶液	黃色溶液	白色固體	含有白色固體的黃色溶液	含有白色固體的黃色溶液	含有白色固體的黃色溶液
循環後的 XRPD	弱繞射	無固體	無固體	形式4	非晶型	非晶型
穩定後的 XRPD	形式4	無固體	無固體	形式4	形式4	非晶型

【0761】 針對對甲苯磺酸之循環後及穩定後的XRPD掃描分別示於圖26A及26B中。

【0762】 表33.甲烷磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色溶液	黃色溶液	黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	非晶型	形式2	非晶型

穩定後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	非晶型	形式2	非晶型
--------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

【0763】 針對甲烷磺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖27A及27B中。

【0764】 表34. 萘-2-磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色溶液	黃色溶液	淺黃色溶液	白色固體	含有白色固體的黃色溶液	含有白色固體的黃色溶液
循環後的 XRPD	形式5	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2
穩定後的 XRPD	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2/ 形式5	形式2

【0765】 針對萘-2-磺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖28A及28B中。

【0766】 表35. 苯磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	淺黃色溶液	白色固體	淺黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	弱繞射	形式2	形式2
穩定後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	弱繞射	形式2	形式2

【0767】 針對苯磺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖29A及29B中。

【0768】 表36. 乙二酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液

循環後	淺黃色固體	含有白色固體的黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的XRPD	無固體	形式6	無固體	非晶型	非晶型	非晶型
穩定後的XRPD	無固體	形式6	無固體	形式2/形式6	形式6	形式6

【0769】 針對乙二酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖30A及30B中。

【0770】 表37. 2-羥基乙烷磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的XRPD	形式1 (游離鹼)/ 形式2	形式7	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式2/ 形式7	形式7
穩定後的XRPD	形式1 (游離鹼)/ 形式2	形式7	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式2/ 形式7	形式7

【0771】 針對2-羥基乙烷磺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖31A及31B中。

【0772】 表38. L-天冬胺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色固體	淺黃色溶液	無色溶液	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的XRPD	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8
穩定後的XRPD	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式8	形式14	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8

【0773】 針對L-天冬胺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖32A及32B中。

【0774】表39.順丁烯二酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色固體	無色溶液	無色溶液	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	弱繞射	無固體	無固體	非晶型	非晶型	非晶型
穩定後的 XRPD	形式15	無固體	無固體	非晶型	非晶型	非晶型

【0775】針對順丁烯二酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖33A及33B中。

【0776】表40.磷酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色膠狀物	黃色溶液	淺黃色膠狀物	淺黃色膠狀物	白色固體	黃色膠狀物
循環後的 XRPD	非晶型	無固體	無固體	形式9	形式10	弱繞射
穩定後的 XRPD	形式10	無固體	無固體	形式9/ 形式10	形式10	形式10

【0777】針對磷酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖34A及34B中。

【0778】表41.乙烷磺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色溶液	黃色膠狀物	淺黃色膠狀物	淺黃色膠狀物	白色固體	黃色溶液
循環後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	無固體	非晶型	無固體
穩定後的 XRPD	無固體	無固體	無固體	無固體	非晶型	無固體

【0779】針對乙烷磺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖35A及35B中。

【0780】表42. L-麩胺酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	含有白色固體 的黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	形式8	形式7	形式1 (游 離鹼)	形式1 (游 離鹼)	形式1 (游離 鹼)/ 形式2	形式1 (游離 鹼)/ 形式2
穩定後的 XRPD	形式8	形式7	形式1 (游 離鹼)	形式1 (游 離鹼)	形式1 (游離 鹼)/ 形式2	形式1 (游離 鹼)

【0781】針對L-麩胺酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖36A及36B中。

【0782】表43. L-酒石酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	含有白色固體 的黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	弱繞射	弱繞射	無固體	弱繞射	形式11	弱繞射
穩定後的 XRPD	弱繞射	弱繞射	無固體	弱繞射	形式11	弱繞射

【0783】針對L-酒石酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖37A及37B中。

【0784】表44.反丁烯二酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	淺黃色固體	白色固體	無色溶液	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	形式12	無固體	無固體	無固體	形式8	形式8
穩定後的 XRPD	形式12	無固體	無固體	無固體	形式8	形式8

【0785】 針對反丁烯二酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖38A及38B中。

【0786】 表45.檸檬酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色固體	淺黃色溶液	無色溶液	淺黃色膠狀物	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	弱繞射	無固體	無固體	弱繞射	形式1 (游離鹼)	無固體
穩定後的 XRPD	弱繞射	無固體	無固體	弱繞射	形式1 (游離鹼)	無固體

【0787】 針對檸檬酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖39A及39B中。

【0788】 表46. D-葡萄糖醛酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	淺黃色溶液	淺黃色溶液	淺黃色溶液	白色固體	白色固體	無色溶液
循環後的 XRPD	無固體	無固體	形式1 (游離鹼)	無固體	形式8	形式8
穩定後的 XRPD	無固體	無固體	形式1 (游離鹼)	無固體	形式8	形式1 (游離鹼)

【0789】 針對D-葡萄糖醛酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖40A及40B中。

【0790】 表47. L-蘋果酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色固體	淺黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	非晶型	無固體	無固體	形式1 (游離鹼)	形式8	形式8

穩定後的 XRPD	非晶型	無固體	無固體	形式1 (游離鹼)	形式8	形式1 (游離鹼)
--------------	-----	-----	-----	-----------	-----	-----------

【0791】 針對L-蘋果酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖41A及41B中。

【0792】 表48.馬尿酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	含有白色固體的黃色溶液	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式8	形式8
穩定後的 XRPD	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8

【0793】 針對馬尿酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖42A及42B中。

【0794】 表49. D-葡萄糖酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	形式13	形式7	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8
穩定後的 XRPD	形式13	形式7	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8

【0795】 針對D-葡萄糖酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖43A及43B中。

【0796】 表50. L-乳酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	淺黃色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體

循環後的 XRPD	形式13	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式8	形式8
穩定後的 XRPD	形式13	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8

【0797】 針對L-乳酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖44A及44B中。

【0798】 表51. L-抗壞血酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	黃色溶液	含有白色固體的黃色溶液	橙色固體	橙色固體	黃色固體	黃色固體
循環後的 XRPD	無固體	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8
穩定後的 XRPD	無固體	形式1 (游離鹼)/ 形式2	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)/ 形式2	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8

【0799】 針對L-抗壞血酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖45A及45B中。

【0800】 表52. 苯甲酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水(20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)	形式8	形式8
穩定後的 XRPD	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)	形式1 (游離鹼)/ 形式8	形式1 (游離鹼)/ 形式8

【0801】 針對苯甲酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖46A及46B中。

【0802】表53.丁二酸觀測值及XRPD結果

溶劑	THF/ 水(1%)	二噁烷/ 水(10%)	MeCN/ 水 (20%)	丙酮/ 水(10%)	IPA/ 水(10%)	EtOH/ 水(10%)
循環前	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液	漿液
循環後	含有白色固體 的黃色溶液	含有白色固體 的黃色溶液	白色固 體	白色固體	白色固體	白色固體
循環後的 XRPD	形式1 (游離 鹼)/ 形式8	形式1 (游離 鹼)/ 形式8	形式8	形式1 (游 離鹼)	形式8	弱繞射
穩定後的 XRPD	形式1 (游離 鹼)/ 形式8	形式1 (游離 鹼)	形式8	形式1 (游 離鹼)	形式1 (游離 鹼)	形式1 (游離 鹼)

【0803】針對丁二酸之循環後及穩定後XRPD掃描分別示於圖47A及47B中。

【0804】依據初始鹽篩選之XRPD結果，鑑別初始選中的鹽且顯示於下表54中。

【0805】表54. 依據XRPD初始選中的鹽

1	在IPA/水(10%)中製備的硫酸鹽
2	在丙酮/水(10%)中製備的甲苯磺酸鹽
3	在THF/水(10%)中製備的萘-2-磺酸鹽
4	在1,4-二噁烷/水(10%)中製備的乙二酸鹽
5	自THF/水中蒸發而製備的乙二酸鹽
6	在丙酮/水(10%)中製備的磷酸鹽
7	在IPA/水(10%)中製備的磷酸鹽
8	在IPA/水(10%)中製備的酒石酸鹽
9	在THF/水中製備的反丁烯二酸鹽

【0806】使用TG/DTA對各種鹽進行熱分析以鑑別可能的鹽形式。初始選中的九者中有八者經測定為溶劑合物或水合物。獲得以下結果。

【0807】• 硫酸鹽(IPA/水(10%))：觀測到相對於加熱開始時的重量損失。未觀測到各別的熱轉移。在約257℃觀測到熱降解。硫酸鹽之TG/DTA示於圖48中。

【0808】 • 甲苯磺酸鹽(丙酮/水(10%))：觀測到相對於加熱開始時約6%的重量損失，隨後因溶劑損失而引起3%的第二重量損失。觀測到始於約28°C的寬吸熱，隨後為始於約158°C的寬放熱峰。觀測到自約192°C發生熱降解。甲苯磺酸鹽之TG/DTA示於圖49中。

【0809】 • 萘-2-磺酸鹽(THF/水(10%))：觀測到相對於加熱開始時的重量損失。未觀測到各別的熱轉移。萘-2-磺酸鹽之TG/DTA掃描示於圖50中。

【0810】 • 乙二酸鹽(1,4-二噁烷/水(10%))：自加熱開始時觀測到約0.6%的重量損失。觀測到始於194°C、隨後發生熱降解的寬吸熱。乙二酸鹽之TG/DTA掃描示於圖51中。

【0811】 • 乙二酸鹽(自THF/水蒸發)：觀測到始於約31°C的寬吸熱，相應的重量損失為約6.2%。觀測到始於約100°C的寬吸熱，相應的重量損失為約1.6%。自約150°C觀測到熱降解。DSC分析顯示始於約27°C的寬吸熱。乙二酸鹽之TG/DTA掃描示於圖52中。

【0812】 • 磷酸鹽(丙酮/水(10%))：觀測到相對於加熱開始時約3%的重量損失。磷酸鹽之TG/DTA掃描示於圖53中。

【0813】 • 磷酸鹽(IPA/水(10%))：觀測到相對於加熱開始時約2.5%的重量損失。觀測到始於約162°C的小吸熱。200°C之後，觀測到熱降解。磷酸鹽之TG/DTA掃描示於圖54中。

【0814】 • 酒石酸鹽(IPA/水(10%))：觀測到相對於加熱開始時約3.7%的重量損失。觀測到始於約173°C、隨後發生熱降解的小吸熱。酒石酸鹽之TG/DTA掃描示於圖55中。

【0815】 • 反丁烯二酸鹽(THF/水)：觀測到相對於128°C開始時

5.2%的重量損失，與之對應的為在相同溫度下的小吸熱。觀測到始於約190°C的第二個小吸熱，相應的重量損失為2.2%。觀測到始於202°C(與形式2(游離鹼)的熔點有關)的尖銳熔融吸熱。反丁烯二酸鹽之TG/DTA掃描示於圖56中。

【0816】 D.二次鹽篩選

【0817】 在初始鹽篩選期間於IPA/水(10%)中所製備的磷酸鹽依比例擴大且進一步表徵。按比例擴大程序如下。將300 mg式II化合物懸浮於3 mL IPA/水(10%)(10 mL/g)中，接著添加1.0當量之1 M磷酸儲備溶液。振盪混合物且在40°C下依4小時遞增熱循環隔夜。過濾所得固體且用IPA洗滌。

【0818】 依據XRPD及PLM，按比例擴大的磷酸鹽材料呈現結晶體。磷酸鹽之XRPD峰示於下表55及圖23A中。繞射圖案與初始篩選期間所得的資料一致。熱分析鑑別約167°C之熔點(圖23C)。觀測到相對於加熱開始時約1.3%的重量損失。觀測到相對於約167°C開始時約1.2%的第二重量損失。依據GVS，材料呈現高吸濕性(圖23D及23E)，重量增加約14%，但在GVS後分析中未觀測到形式或結晶度發生變化。在¹H NMR頻譜中觀測到寬水峰，表明鹽形成(圖23F)。藉由HPLC測定鹽具有97.7%純度。CAD分析測定該鹽具有1.4:1 PO₄:游離鹼之比率。

【0819】 表55. 磷酸鹽之XRPD峰

位置 [°2θ]	左FWHM [°2θ]	面積 [cts*°2θ]	d-空間 [Å]	高度 [cts]	相對強度 [%]
3.61	0.10	151.75	24.51	1503.25	100.00
6.20	0.15	87.25	14.26	576.19	38.33
7.19	0.15	57.90	12.30	382.36	25.44
8.91	0.15	35.23	9.93	232.63	15.48
9.54	0.10	40.79	9.27	404.11	26.88

10.31	0.15	69.31	8.58	457.72	30.45
12.50	0.10	41.74	7.08	413.47	27.51
13.00	0.15	39.81	6.81	262.90	17.49
14.61	0.10	44.88	6.06	444.57	29.57
15.12	0.10	35.26	5.86	349.27	23.23
15.89	0.15	133.60	5.58	882.27	58.69
16.72	0.10	101.45	5.30	1004.92	66.85
17.84	0.10	92.25	4.97	913.84	60.79
18.22	0.10	108.09	4.87	1070.70	71.23
19.13	0.10	48.49	4.64	480.33	31.95
20.28	0.13	108.57	4.38	860.39	57.24
20.92	0.10	56.42	4.25	558.88	37.18
22.15	0.18	82.62	4.01	467.65	31.11
23.05	0.10	39.45	3.86	390.79	26.00
23.88	0.10	41.78	3.73	413.88	27.53
24.21	0.13	39.71	3.68	314.69	20.93
24.61	0.15	30.06	3.62	198.52	13.21
25.10	0.13	37.82	3.55	299.73	19.94
25.52	0.13	75.71	3.49	599.97	39.91
27.04	0.10	26.96	3.30	267.03	17.76
27.30	0.26	78.12	3.27	309.55	20.59
28.52	0.18	61.69	3.13	349.18	23.23
29.21	0.15	16.56	3.06	109.36	7.28
30.07	0.20	21.19	2.97	104.97	6.98
31.22	0.15	18.15	2.87	119.87	7.97
34.03	0.20	8.71	2.63	43.12	2.87

【0820】 稱取多磷酸鹽形式置於3個玻璃瓶中用於鹽穩定性研究。各小瓶在：1)環境溫度及光；40°C及75% RG；或3) 80°C下儲存7天。7天之後，藉由XRPD分析各樣品以測定結晶度及形式。材料在應力條件下呈現穩定性，在任何測試條件下進行7天穩定性測試之後未觀測到形式或結晶度發生變化。發現在室溫下儲存的材料具有98.03%純度。發現在40°C/75% RH下儲存的材料具有97.44%純度。發現在80°C儲存的材料具有64.96%純度。鑑別到一種主要雜質，很可能為降解物。

【0821】 研究磷酸鹽在pH 1、pH 4.5及pH 6.8下的熱力學溶解度。用於研究熱力學溶解度的程序如下。稱取約10 mg磷酸鹽置於2 mL玻璃瓶中。將2 mL所要緩衝溶液添加至小瓶中，且所得漿液在室溫下攪動隔夜。將各溶液離心且收集所觀測到的固體。所收集之固體的量不足以分析pH 1及pH 4.5緩衝液中的磷酸鹽。藉由XRPD分析pH 6.8緩衝液中之磷酸鹽且表明為形式1。藉由HPLC分析得自各實驗的母液以測定各種鹽在各種pH值下的溶解度。結果顯示於下表56中。

【0822】 表56.熱力學溶解度

鹽	緩衝液pH	濃度(mg/mL)	XRPD結果
磷酸鹽	1	4.1	固體不足
	4.5	0.97	固體不足
	6.8	<0.02	形式1

【0823】 實例5：式II化合物之多晶型篩選

【0824】 A.分析之儀器及方法

【0825】 實例5所述之多晶型篩選中所用的分析儀器及方法描述於上文實例4中。

【0826】 B.溶劑溶解度篩選

【0827】 溶劑溶解度篩選係在32種溶劑系統中如下執行。將約10 mg式II化合物置放於32個小瓶中之每一者中，且添加5體積等分試樣之適當溶劑系統至適當小瓶中。在各添加之間，檢查混合物之溶解。若溶解不明顯，則將混合物加熱至約40°C且再次檢查。繼續此程序直至觀測到溶解或直至已添加100體積溶劑。將溶解度篩選中未溶解的材料分離出來且藉由XRPD分析。溶劑系統及式II化合物於所測試之各溶劑系統中的大致溶解度顯示於下表57中，其中(p)表示100個體積時的部分溶解度。

【0828】 表57.溶解度篩選溶劑清單

第 377 頁(發明說明書)

	溶劑	大致溶解度(mg/mL)
1	1,4-二噁烷	<5 (P)
2	1-丁醇	<5
3	1-丙醇	<5
4	丙酮	<5
5	丙酮:水(50%)	<5
6	苯甲醚	<5 (P)
7	CHCl ₃	<5 (P)
8	環己烷	<5
9	環己酮	<5 (P)
10	DCM	<5 (P)
11	第三丁基甲基醚	N/A
12	DMSO	41
13	乙醇	<5
14	EtOAc	<5
15	庚烷	N/A
16	IPA	<5
17	乙酸異丙酯	N/A
18	異丙醚	N/A
19	MeCN	N/A
20	MeCN:水(20%)	5
21	MEK	<5
22	MeOAc	<5
23	MeOH	N/A
24	2-乙氧基乙醇	<5 (P)
25	2-甲基THF	<5 (P)
26	MIBK	<5
27	硝基甲烷	<5 (P)
28	NMP	17
29	THF	<5 (P)
30	THF:水(1%)	48
31	甲苯	N/A
32	水	<5

【0829】發現該材料在所研究的大部分溶劑系統中具有低溶解度，

第 378 頁(發明說明書)

僅在3種溶劑系統(DMSO、NMP及THF/水(1%))中觀測到中等溶解度。

【0830】 濾出所觀測到的固體且藉由XRPD分析以測定形式及結晶度。結果顯示於下表58中。圖57顯示所觀測到之固體的XRPD掃描。

【0831】 表58. 所觀測到之固體的XRPD結果

	溶劑	形式
1	1,4-二噁烷	固體不足
2	1-丁醇	形式7
3	1-丙醇	形式8
4	丙酮	非晶型
5	丙酮:水(50%)	非晶型
6	苯甲醚	固體不足
7	CHCl ₃	形式1/形式13
8	環己烷	形式1
9	環己酮	固體不足
10	DCM	固體不足
11	第三丁基甲基醚	形式1
12	DMSO	非晶型
13	乙醇	形式8
14	EtOAc	弱繞射
15	庚烷	形式1
16	IPA	形式2
17	乙酸異丙酯	形式1
18	異丙醚	形式1
19	MeCN	形式1
20	MeCN:水(20%)	形式2/形式13
21	MEK	固體不足
22	MeOAc	形式7
23	MeOH	形式1
24	2-乙氧基乙醇	固體不足
25	2-甲基THF	形式7
26	MIBK	形式1
27	硝基甲烷	形式1
28	NMP	固體不足

第 379 頁(發明說明書)

29	THF	形式13
30	THF:水(1%)	形式8
31	甲苯	形式1
32	水	形式2/形式13

【0832】 C.初始多晶型篩選

【0833】 使用下表59中所示的溶劑系統執行初始多晶型篩選，該等溶劑系統係利用上文所述的溶劑溶解度篩選資料選擇。

【0834】 表59.初始多晶型篩選溶劑清單

	溶劑
1	丙酮
2	丙酮/水(50%)
3	苯甲醚
4	1-丁醇
5	2-丁酮
6	氯仿
7	環己烷
8	環己酮
9	二氯甲烷
10	1,4-二噁烷
11	乙醇
12	乙酸乙酯
13	二甲亞砜
14	MeCN/水(20%)
15	乙酸甲酯
16	2-乙氧基乙醇
17	硝基甲烷
18	甲基異丁基酮
19	2-甲基THF
20	2-丙醇
21	1-丙醇
22	四氫呋喃
23	N-甲基吡咯啉酮
24	THF/水(1%)

第 380 頁(發明說明書)

	溶劑
25	水

【0835】 1. 溫度循環(成熟)實驗

【0836】 使用上表59的溶劑系統如下製備用於溫度循環(成熟)實驗的漿液。將約40 mg結晶體式II化合物懸浮於適當溶劑系統中。在發生溶解的任何情況下，添加額外材料直至獲得漿液。使所得漿液在40°C與室溫之間經歷連續的4小時熱-冷循環歷時72小時。

【0837】 溫度循環之後，過濾各混合物且藉由XRPD分析(濕法)所分離的固體以測定結晶度及形式。樣品接著在40°C及75% RH下儲存隔夜且藉由XRPD再分析以測定形式或結晶度的任何變化。結果示於下表60中及圖58A-58D。

【0838】 表60.溫度循環(成熟)實驗

溶劑	觀測	溫度循環後	穩定後測試
1,4-二噁烷	固體	弱繞射	形式1
1-丁醇	固體	弱繞射	形式1
1-丙醇	固體	形式8	形式1
丙酮	固體	弱繞射	形式1
丙酮:水(50%)	固體	形式1	形式1
苯甲醚	固體	形式1	形式1
CHCl ₃	固體	非晶型	形式1
環己烷	固體	形式1	形式1
環己酮	固體	弱繞射	形式1
DCM	固體	非晶型	形式1
DMSO	固體	形式1	形式1
乙醇	固體	弱繞射	形式1
EtOAc	固體	形式1	形式1
IPA	固體	形式8	形式1
MeCN:水(20%)	固體	弱繞射	形式1
MEK	固體	弱繞射	形式1
MeOAc	固體	弱繞射	形式1

2-乙氧基乙醇	固體	弱繞射	形式1
2-甲基THF	固體	弱繞射	形式1
MIBK	固體	形式1	形式1
硝基甲烷	固體	弱繞射	形式1
NMP	固體不足	固體不足	固體不足
THF	固體	弱繞射	形式1
THF:水(1%)	固體	弱繞射	形式1/形式8
水	固體	形式1	形式1

【0839】 得自各實驗的上清液等量分配至3個小瓶中用於蒸發、急速冷卻及反溶劑添加實驗(下文所述)。

【0840】 2. 蒸發實驗

【0841】 在蒸發實驗中，將得自含有式II化合物之漿液之上清液之子樣品轉移至小瓶中。接著將小瓶打開蓋子且允許在環境溫度下蒸發。藉由XRPD分析所回收的任何材料，而不預先乾燥。結果示於下表61及圖59中。

【0842】 表61.蒸發實驗

溶劑	固體	觀測	形式
1,4-二噁烷	是	淺黃色固體	形式17
1-丁醇	否	N/A	N/A
1-丙醇	否	N/A	N/A
丙酮	是	白色固體	形式1/形式8
丙酮:水(50%)	是	白色針樣晶體	N/A
苯甲醚	是	白色固體	N/A
CHCl ₃	是	黃色固體	形式1/形式8
環己烷	否	N/A	N/A
環己酮	否	N/A	N/A
DCM	是	白色固體	形式1
DMSO	是	白色固體	形式1
乙醇	是	白色固體	N/A
EtOAc	是	白色固體	非晶型
IPA	否	N/A	N/A

溶劑	固體	觀測	形式
MeCN:水(20%)	是	白色針樣晶體	形式1
MEK	是	白色固體	非晶型
MeOAc	是	白色固體	形式1
2-乙氧基乙醇	是	白色固體	形式1
2-甲基THF	是	白色固體	N/A
MIBK	否	N/A	N/A
硝基甲烷	是	淺黃色固體	形式1
NMP	否	N/A	N/A
THF	是	黃色固體	形式1/形式8
THF:水(1%)	否	N/A	N/A
水	否	N/A	N/A

【0843】 3.急速冷卻實驗

【0844】 急速冷卻實驗係在5°C及-20°C下進行。將得自含有式II化合物之漿液之上清液之子樣品轉移至小瓶中且在冰箱中在5°C冷卻。當獲得足夠材料(藉由沈澱)時，藉由XRPD分析材料，而不進行預先乾燥。對於未發生沈澱的樣品而言，將樣品轉移至冷凍器中且在-20°C冷卻。當獲得足夠材料時，藉由XRPD分析材料，而不進行預先乾燥。在5°C執行之急速冷卻實驗之結果示於下表62及圖60中。10天之後，在-20°C儲存之樣品中未觀測到固體。

【0845】 表62.急速冷卻實驗(5°C)

溶劑	固體	溫度	觀測	形式
1,4-二噁烷	是	2°C	白色固體	非晶型
1-丁醇	否	N/A	N/A	N/A
1-丙醇	否	N/A	N/A	N/A
丙酮	是	2°C	白色固體	形式1/形式8
丙酮:水(50%)	否			N/A
苯甲醚	是	2°C	白色固體	形式18
CHCl ₃	否	N/A	N/A	N/A
環己烷	否	N/A	N/A	N/A

溶劑	固體	溫度	觀測	形式
環己酮	是	2°C	白色固體	非晶型
DCM	是	2°C	白色固體	N/A
DMSO	N/A	N/A	N/A	N/A
乙醇	否	N/A	N/A	N/A
EtOAc	是	2°C	白色固體	非晶型
IPA	否	N/A	N/A	N/A
MeCN:水(20%)	是	2°C	白色針樣晶體	形式1
MEK	是	2°C	白色固體	非晶型
MeOAc	是	2°C	白色固體	非晶型
2-乙氧基乙醇	是	2°C	白色固體	非晶型
2-甲基THF	否	N/A	N/A	N/A
MIBK	否	N/A	N/A	N/A
硝基甲烷	是	2°C	白色針樣晶體	非晶型
NMP	否	N/A	N/A	N/A
THF	否	N/A	N/A	N/A
THF:水(1%)	否	N/A	N/A	N/A
水	否	N/A	N/A	N/A

【0846】 4. 反溶劑添加實驗

【0847】 藉由將得自含有式II化合物之漿液之上清液之子樣品轉移至小瓶中且將反溶劑逐步添加至飽和溶液中來進行反溶劑添加實驗。當獲得足夠材料時，藉由XRPD分析材料，而不進行預先乾燥。反溶劑添加實驗中所用的溶劑示於下表63中。反溶劑添加實驗之結果示於下表64及圖61中。

【0848】 表63.反溶劑添加實驗溶劑及反溶劑

樣品	溶劑	反溶劑
1	丙酮	MTBE
2	丙酮/水(50%)	MTBE
3	苯甲醚	MTBE
4	1-丁醇	MTBE
5	2-丁酮	MTBE

樣品	溶劑	反溶劑
6	氯仿	MTBE
7	環己烷	MTBE
8	環己酮	庚烷
9	二氯甲烷	MTBE
10	1,4-二噁烷	DIPE
11	乙醇	DIPE
12	乙酸乙酯	MTBE
13	二甲亞砜	N/A
14	MeCN/水(20%)	MTBE
15	乙酸甲酯	MTBE
16	2-乙氧基乙醇	水
17	硝基甲烷	MTBE
18	甲基異丁基酮	DIPE
19	2-甲基THF	水
20	2-丙醇	MTBE
21	1-丙醇	MTBE
22	四氫呋喃	MTBE
23	N-甲基吡咯啉酮	水
24	THF/水(1%)	MTBE
25	水	MTBE

【0849】表64.反溶劑添加實驗

溶劑	反溶劑	反溶劑體積	固體	觀測	形式
1,4-二噁烷	DIPE	0.5	是	白色固體	形式1
1-丁醇	MTBE	1	是	白色固體	N/A
1-丙醇	MTBE	1.5	否	N/A	N/A
丙酮	MTBE	1	是	白色固體	形式1/形式8
丙酮:水(50%)	MTBE	1	是	白色針樣晶體	N/A
苯甲醚	水	1	是	白色固體	N/A
CHCl ₃	MTBE	1.5	是	白色固體	形式1/形式8
環己烷	MTBE	1	否	N/A	N/A
環己酮	庚烷	1	是	白色固體	非晶型
DCM	MTBE	1	是	白色固體	N/A
DMSO	N/A	N/A	否	N/A	N/A

溶劑	反溶劑	反溶劑體積	固體	觀測	形式
乙醇	DIPE	1	否	N/A	N/A
EtOAc	MTBE	1	否	N/A	N/A
IPA	MTBE	1	否	N/A	N/A
MeCN:水(20%)	MTBE	1	否	N/A	N/A
MEK	MTBE	1	是	白色固體	N/A
MeOAc	MTBE	1	是	白色固體	非晶型
2-乙氧基乙醇	水	1	是	白色固體	非晶型
2-甲基THF	水	1	否	N/A	N/A
MIBK	DIPE	1	否	N/A	N/A
硝基甲烷	MTBE	1	否	N/A	N/A
NMP	水	1	是	黃色針樣晶體	形式1
THF	MTBE	1	是	白色固體	非晶型
THF:水(1%)	MTBE	1	否	N/A	N/A
水	MTBE	1	否	N/A	N/A

【0850】 D.二次多晶型篩選

【0851】 在初始多晶型溶劑篩選期間鑑別四種形式：形式1、形式2、形式7及形式8。依300 mg規模製備各種形式且藉由XRPD、TG/DTA、DSC、GVS聯合GVS後XRPD、¹H NMR光譜法、HPLC-UV及PLM充分表徵。

【0852】 七天穩定性測試亦如下執行。稱取各種多晶形式的一部分置於3個玻璃瓶中。各小瓶在：1)環境溫度及光；40°C及75% RH；或3)80°C下儲存7天。7天之後，藉由XRPD分析各種樣品以測定結晶度及形式。此等額外研究表明形式1為在多晶型篩選期間經鑑別之式II化合物的最穩定形式。形式2及7經測定為式II化合物的水合形式，其在加熱後脫水成形式1。形式8經鑑別為IPA溶劑合物，其在加熱後脫水成形式1。7天之後，未觀測到任何樣品的外觀發生變化且7天之後，藉由XRPD未觀測到任何樣品的形式發生變化，但在40°C/75% RH下儲存的形式8之樣品似乎

具有更高的非晶型含量。

【0853】 1.形式1

【0854】 形式1為在多晶型篩選期間經鑑別之式II化合物的最穩定形式。依300 mg規模如下製備形式1。稱取約500 mg式II化合物游離鹼置於20 mL閃爍瓶中。將乙酸乙酯(4 mL)添加至小瓶中且所得漿液在40°C與室溫之間進行溫度循環歷時72小時。過濾樣品且所收集的材料在真空下、在40°C乾燥隔夜。

材料之乾燥後XRPD (40°C，在真空下)顯示為形式1。形式1之XRPD峰示於下表65及圖19A中。材料為結晶體。藉由PLM觀測到高雙折射性顆粒聚結物。藉由DSC觀測到始於約190°C的小吸熱事件(圖19B)。觀測到始於約203°C的熔融轉移。藉由TG/DTA觀測到始於約190°C的小吸熱事件(圖19C)，相應重量損失為0.4%。觀測到始於約204°C的熔融轉移，相應重量損失為0.2%。熔融轉移之後觀測到降解。依據GVS，材料呈現中度吸濕性(圖19D及19E)，在90% RH下，重量增加2.6%。藉由GVS後XRPD分析，未觀測到形式發生變化。藉由¹H NMR觀測到痕量溶劑(圖19F)。所得光譜與所接收材料(式II化合物)之光譜一致。

【0855】 表65. 形式1之XRPD峰

位置 [°2θ]	左FWHM [°2θ]	面積 [cts*°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度 [%]
4.95	0.19	24.33	17.84	97.48	6.05
8.23	0.19	61.56	10.74	246.62	15.32
9.75	0.19	82.45	9.07	330.34	20.52
12.77	0.19	41.33	6.93	165.59	10.28
13.80	0.19	35.96	6.41	144.06	8.95
14.77	0.19	46.81	5.99	187.52	11.65
15.51	0.19	79.80	5.71	319.71	19.86
16.53	0.12	267.93	5.36	1610.16	100.00

第 387 頁(發明說明書)

17.11	0.19	44.95	5.18	180.08	11.18
17.82	0.12	93.39	4.97	561.24	34.86
18.86	0.16	220.48	4.70	1060.02	65.83
22.34	0.19	29.93	3.98	119.89	7.45
22.81	0.19	29.57	3.89	118.47	7.36
23.75	0.19	145.46	3.74	582.78	36.19
24.99	0.12	52.20	3.56	313.71	19.48
25.32	0.12	99.61	3.52	598.63	37.18
25.59	0.19	132.87	3.48	532.35	33.06
25.96	0.19	158.21	3.43	633.84	39.36
26.56	0.12	46.49	3.35	279.36	17.35
27.07	0.37	96.42	3.29	193.14	12.00
28.28	0.12	55.67	3.15	334.57	20.78
28.86	0.19	64.48	3.09	258.35	16.04
32.32	0.31	26.00	2.77	62.49	3.88
33.33	0.37	32.74	2.69	65.59	4.07

【0856】 2. 形式2

【0857】 將形式2與形式7分離且形式2被視為式II化合物之水合形式，其在加熱後脫水成形式1。依300 mg規模如下製備形式2。稱取約500 mg式II化合物游離鹼置於20 mL閃爍瓶中。將乙醇/水(4 mL, 10%)添加至小瓶中且所得漿液在40°C與室溫之間進行溫度循環歷時72小時。過濾樣品且所收集的材料在過濾床上乾燥隔夜。

【0858】 漿液材料之XRPD分析(依比例擴大)與初始鹽篩選中所觀測到的小規模材料不一致，繞射圖與形式7圖案一致。對該材料乾燥後(在過濾床上)執行的XRPD分析顯示為形式1。形式2之XRPD峰示於下表66及圖20A中。材料為結晶體。藉由PLM觀測到高雙折射性顆粒聚結物。藉由DSC觀測到始於約192°C的小吸熱事件(圖20B)。觀測到形式1始於約204°C的熔融轉移。藉由TG/DTA觀測到相對於加熱開始時0.7%的重量損失

(圖20C)。觀測到始於約194°C的小吸熱事件，相應重量損失為0.2%。觀測到形式1始於約205°C的固體-固體轉移及熔融轉移。熔融轉移之後觀測到降解。依據GVS，材料呈現中度吸濕性(圖20D及20E)，在90% RH下，重量增加2%。藉由GVS後XRPD分析，未觀測到形式發生變化。藉由¹H NMR觀測到痕量的溶劑(未示出)。所得光譜與所接收材料(式II化合物)的光譜一致。

【0859】 表66.形式2之XRPD峰

位置 [°2θ]	左FWHM [°2θ]	面積 [cts*°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度 [%]
6.19	0.15	92.45	14.28	610.55	9.20
8.91	0.10	34.21	9.93	338.85	5.11
10.29	0.15	65.01	8.60	429.31	6.47
13.43	0.41	18.88	6.59	46.76	0.70
13.87	0.15	11.28	6.38	74.48	1.12
14.68	0.15	76.40	6.03	504.57	7.60
15.12	0.10	194.68	5.86	1928.53	29.06
15.87	0.15	16.00	5.58	105.68	1.59
16.50	0.15	76.75	5.37	506.86	7.64
16.79	0.10	39.53	5.28	391.55	5.90
17.14	0.10	28.80	5.17	285.27	4.30
17.42	0.13	43.66	5.09	346.03	5.21
17.82	0.10	669.86	4.98	6635.61	100.00
18.14	0.10	64.77	4.89	641.58	9.67
18.72	0.15	11.62	4.74	76.73	1.16
19.09	0.15	11.11	4.65	73.40	1.11
20.38	0.10	80.18	4.36	794.26	11.97
21.08	0.15	100.83	4.21	665.90	10.04
22.10	0.15	85.85	4.02	566.98	8.54
22.81	0.10	44.29	3.90	438.70	6.61
23.37	0.10	62.75	3.81	621.59	9.37
24.20	0.10	182.81	3.68	1810.90	27.29

24.61	0.10	61.83	3.62	612.45	9.23
25.00	0.13	45.50	3.56	360.61	5.43
25.48	0.10	27.06	3.50	268.10	4.04
26.14	0.10	10.42	3.41	103.22	1.56
27.21	0.10	49.21	3.28	487.46	7.35
27.40	0.10	29.76	3.26	294.85	4.44
27.97	0.13	22.74	3.19	180.20	2.72
29.03	0.15	32.60	3.08	215.30	3.24
29.36	0.13	49.11	3.04	389.19	5.87
29.63	0.13	56.71	3.01	449.38	6.77
29.98	0.13	44.37	2.98	351.62	5.30
30.50	0.10	13.45	2.93	133.23	2.01
31.20	0.10	58.94	2.87	583.89	8.80
31.66	0.10	19.31	2.83	191.32	2.88
32.22	0.13	43.31	2.78	343.20	5.17
32.61	0.20	9.60	2.75	47.53	0.72
34.09	0.13	20.42	2.63	161.81	2.44
34.46	0.10	25.96	2.60	257.14	3.88

【0860】 3. 形式7

形式7被視為式II化合物之水合形式，其在加熱後脫水成形式1。依300 mg規模如下製備形式7。稱取約500 mg式II化合物游離鹼置於20 mL閃爍瓶中。將4 mL 1,4-二噁烷/水(10%)添加至小瓶中且所得漿液在40°C與室溫之間進行溫度循環歷時72小時。過濾樣品且所收集材料在過濾床上乾燥隔夜。

【0861】 漿液材料之XRPD分析與初始鹽篩選中所鑑別的小規模材料一致。材料之乾燥(在過濾床上)後XRPD顯示為形式1。形式7之XRPD峰示於下表67及圖21A中。材料為結晶體。藉由PLM觀測到高雙折射性顆粒聚結物。藉由DSC觀測到始於約147°C的吸熱(圖21B)。觀測到始於約196°C的小吸熱，其與所觀測到之形式1的轉移有關。觀測到形式1始於約

205°C的熔融轉移。藉由TG/DTA觀測到始於約147°C的吸熱(圖21C)，相應的重量損失為約7%，此與溶劑的損失有關。重量損失等於所存在的約2個當量之水。觀測到始於約196°C的小吸熱，此與所觀測到之形式1的轉移有關。觀測到形式1始於約206°C的熔融轉移。依據GVS，材料顯示輕微的吸濕性(圖21D及21E)，在90% RH下，重量增加0.8%，且藉由GVS後XRPD分析未觀測到形式發生變化。藉由¹H NMR觀測到痕量的溶劑(圖21F)。

【0862】表67.形式7之XRPD峰

位置 [°2θ]	左FWHM [°2θ]	面積 [cts*°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度 [%]
4.88	0.15	124.64	18.10	823.10	14.40
6.19	0.15	19.85	14.28	131.10	2.29
8.59	0.15	142.39	10.30	940.35	16.45
9.87	0.15	176.65	8.96	1166.58	20.41
10.31	0.15	28.54	8.58	188.50	3.30
11.62	0.10	34.57	7.62	342.41	5.99
12.58	0.10	36.56	7.03	362.18	6.34
14.14	0.15	140.39	6.27	927.13	16.22
14.84	0.15	143.38	5.97	946.87	16.57
15.77	0.26	452.10	5.62	1791.38	31.34
16.58	0.15	865.48	5.35	5715.58	100.00
17.26	0.10	199.94	5.14	1980.57	34.65
18.04	0.10	290.40	4.92	2876.67	50.33
18.97	0.10	237.60	4.68	2353.62	41.18
19.34	0.15	399.14	4.59	2635.93	46.12
19.91	0.10	334.71	4.46	3315.58	58.01
21.35	0.10	180.69	4.16	1789.93	31.32
21.84	0.10	138.81	4.07	1375.00	24.06
23.34	0.10	258.86	3.81	2564.23	44.86
24.28	0.13	108.82	3.67	862.39	15.09
25.12	0.10	217.06	3.55	2150.16	37.62

25.73	0.10	158.86	3.46	1573.65	27.53
26.04	0.10	95.40	3.42	945.00	16.53
27.11	0.10	121.21	3.29	1200.73	21.01
27.51	0.15	243.26	3.24	1606.48	28.11
28.47	0.20	64.59	3.14	319.91	5.60
28.84	0.13	73.98	3.10	586.26	10.26
30.18	0.15	26.71	2.96	176.40	3.09
31.17	0.15	38.53	2.87	254.43	4.45
31.61	0.10	27.96	2.83	276.98	4.85
32.81	0.15	32.51	2.73	214.67	3.76
33.58	0.20	21.74	2.67	107.69	1.88

【0863】 4. 形式8

【0864】 形式8經鑑別為異丙醇(IPA)溶劑合物，其在加熱後脫水成形式1。依300 mg規模如下製備形式8。稱取約500 mg式II化合物游離鹼置於20 mL閃爍瓶中。將4 mL IPA添加至小瓶中且所得漿液在40°C與室溫之間進行溫度循環歷時72小時。過濾樣品且所收集的材料在真空下、在40°C乾燥隔夜。

【0865】 漿液材料之XRPD分析與初始多晶型及鹽篩選中所觀測到的小規模材料一致。材料之乾燥(40°C，在真空下)後XRPD分析顯示為形式8。形式8之XRPD峰示於下表68及圖22A中。材料為結晶體。藉由PLM觀測到高雙折射性顆粒聚結物。藉由DSC觀測到始於約168°C的吸熱(圖22B)。觀測到始於約190°C的小吸熱，此與所觀測到之形式1的轉移有關。觀測到形式1始於約203°C的熔融轉移。藉由TG/DTA觀測到始於約165°C的吸熱(圖22C)，相應的重量損失為約4%，此與溶劑的損失有關。重量損失等於存在於樣品中之約0.5當量的IPA。觀測到始於約191°C的小吸熱，此與所觀測到之形式1的轉移有關。觀測到形式1始於約205°C的熔融轉移。依據GVS，材料呈現中度吸濕性(圖22D及22E)，在90% RH下，

重量增加2.6%。藉由GVS後XRPD分析觀測到較高非晶型含量。藉由¹H NMR觀測到0.5當量的IPA (圖22F)。

【0866】 表68. 形式8之XRPD峰

位置 [°2θ]	左FWHM [°2θ]	面積 [cts*°2θ]	d-間距[Å]	高度[cts]	相對強度 [%]
6.19	0.15	92.45	14.28	610.55	9.20
8.91	0.10	34.21	9.93	338.85	5.11
10.29	0.15	65.01	8.60	429.31	6.47
13.43	0.41	18.88	6.59	46.76	0.70
13.87	0.15	11.28	6.38	74.48	1.12
14.68	0.15	76.40	6.03	504.57	7.60
15.12	0.10	194.68	5.86	1928.53	29.06
15.87	0.15	16.00	5.58	105.68	1.59
16.50	0.15	76.75	5.37	506.86	7.64
16.79	0.10	39.53	5.28	391.55	5.90
17.14	0.10	28.80	5.17	285.27	4.30
17.42	0.13	43.66	5.09	346.03	5.21
17.82	0.10	669.86	4.98	6635.61	100.00
18.14	0.10	64.77	4.89	641.58	9.67
18.72	0.15	11.62	4.74	76.73	1.16
19.09	0.15	11.11	4.65	73.40	1.11
20.38	0.10	80.18	4.36	794.26	11.97
21.08	0.15	100.83	4.21	665.90	10.04
22.10	0.15	85.85	4.02	566.98	8.54
22.81	0.10	44.29	3.90	438.70	6.61
23.37	0.10	62.75	3.81	621.59	9.37
24.20	0.10	182.81	3.68	1810.90	27.29
24.61	0.10	61.83	3.62	612.45	9.23
25.00	0.13	45.50	3.56	360.61	5.43
25.48	0.10	27.06	3.50	268.10	4.04
26.14	0.10	10.42	3.41	103.22	1.56
27.21	0.10	49.21	3.28	487.46	7.35
27.40	0.10	29.76	3.26	294.85	4.44

27.97	0.13	22.74	3.19	180.20	2.72
29.03	0.15	32.60	3.08	215.30	3.24
29.36	0.13	49.11	3.04	389.19	5.87
29.63	0.13	56.71	3.01	449.38	6.77
29.98	0.13	44.37	2.98	351.62	5.30
30.50	0.10	13.45	2.93	133.23	2.01
31.20	0.10	58.94	2.87	583.89	8.80
31.66	0.10	19.31	2.83	191.32	2.88
32.22	0.13	43.31	2.78	343.20	5.17
32.61	0.20	9.60	2.75	47.53	0.72
34.09	0.13	20.42	2.63	161.81	2.44
34.46	0.10	25.96	2.60	257.14	3.88

【0867】 實例6：式III化合物之多晶型

【0868】 如實例2中所述製備之式III化合物係藉由XRPD、DSC及¹H NMR分析且經鑑別為形式A。形式A之X射線粉末繞射掃描示於圖63A中。形式A之X射線粉末繞射峰值示於表69中。藉由DSC觀測到始於約83°C的吸熱事件(圖63B)。

【0869】 表69. 式III化合物之形式A的XRPD峰

2θ	強度	2θ	強度
2.02	4930	13.42	3244
2.74	2840	14	1121
3.12	2219	14.5	1495
4.24	2468	15.24	3953
4.66	5782	15.86	2721
5.1	1247	16.68	1776
6.24	1061	17.3	9498
6.76	3997	17.72	1523
7.16	905	18.76	5838
7.74	827	19.2	9152
8.7	811	20.24	3605
9.22	1144	20.96	1217
9.34	1419	21.92	2319

第 394 頁(發明說明書)

9.72	815	22.1	1894
10.2	776	23.2	1306
10.56	755	23.86	5921
11.5	740	24.1	2517
11.86	715	25.24	1657
12.66	1246	25.48	2717
13.24	1713	25.7	1941

【0870】 實例7：式IV化合物之多晶型

【0871】 A.初始表徵

【0872】 如實例2中所述製備之式IV化合物係藉由XRPD、DSC及¹H NMR分析且經鑑別為形式A。形式A之X射線粉末繞射掃描示於圖64A中。形式A之X射線粉末繞射峰值示於表70中。藉由DSC觀測到始於約149°C的吸熱事件(圖64B)。

【0873】 表70. 式IV化合物之形式A的XRPD峰

2θ	d(Å)	高度	H%
8.32	10.62	373.20	100.00
9.05	9.77	8.90	2.40
10.11	8.74	0.90	0.20
10.65	8.30	1.20	0.30
11.49	7.70	30.90	8.30
12.25	7.22	27.50	7.40
13.03	6.79	24.40	6.50
13.51	6.55	3.30	0.90
14.08	6.29	0.70	0.20
14.38	6.16	1.40	0.40
14.68	6.03	4.30	1.20
15.60	5.68	3.00	0.80
16.27	5.44	265.60	71.20
16.64	5.32	94.40	25.30
16.89	5.25	5.00	1.40
17.57	5.04	24.40	6.50

18.08	4.90	42.00	11.30
18.61	4.76	39.00	10.50
18.85	4.70	41.00	11.00
19.15	4.63	23.80	6.40
19.35	4.58	92.10	24.70
19.80	4.48	3.60	1.00
20.04	4.43	49.20	13.20
20.28	4.37	30.50	8.20
20.45	4.34	59.60	16.00
20.90	4.25	0.30	0.10
21.59	4.11	68.30	18.30
21.92	4.05	120.80	32.40
22.69	3.92	13.90	3.70
23.01	3.86	4.10	1.10
23.34	3.81	6.80	1.80
23.81	3.73	11.40	3.10
24.41	3.64	26.50	7.10
25.19	3.53	11.20	3.00
25.71	3.46	7.30	2.00
26.06	3.42	17.40	4.70
27.04	3.29	12.40	3.30
28.21	3.16	3.40	0.90
28.78	3.10	1.10	0.30
29.56	3.02	1.20	0.30
30.41	2.94	17.90	4.80
31.04	2.88	3.00	0.80
31.87	2.81	8.40	2.20
32.10	2.79	21.40	5.70
33.12	2.70	1.30	0.40
33.61	2.66	3.60	1.00
34.16	2.62	5.80	1.50
34.81	2.58	4.10	1.10
35.11	2.55	6.20	1.60
36.76	2.44	2.40	0.60

37.00	2.43	2.40	0.60
37.42	2.40	1.80	0.50
37.84	2.38	2.10	0.60
39.36	2.29	2.00	0.50

【0874】 B.溶解度篩選

【0875】 測試式IV化合物(游離鹼)於如表71所示之不同溶劑混合物中的溶解度。

【0876】 表71.式IV化合物(游離鹼)在約25°C下的溶解度

溶劑	mg/mL
丙酮	42.9
丙酮:水(1:1)	45.8
丙酮:庚烷(1:1)	6.1
丁醇	16.6
MTBE	5.5
乙醇	5.2
EtOH:水(1:1)	51
EtOH:水(90:10)	55
乙酸乙酯	21.0
庚烷	0.0
MEK	30.7
IPA	7.0
ACN	21.2
氯仿	>59
氯仿:庚烷(1:1)	11.7
DCM	>70
對二噁烷	>62
己烷	0.0
甲醇	>74
THF	>37
THF:庚烷(30:70)	0.6
水	0.007

【0877】 C.多晶型篩選

【0878】 利用擴增結晶技術(諸如冷卻及溶劑/反溶劑沈澱)執行進一步的多晶型篩選。結果示於表72中。

【0879】 表72. 式IV化合物之多晶型篩選

溶劑	結晶技術	XRPD結果
丙酮	在約25°C漿化約3天	形式A
丙酮/水	在室溫下氣相擴散	形式A
丙酮:水(1:1)	在約25°C漿化約3天	形式A
丙酮/庚烷	在室溫下氣相擴散	形式A
丙酮:庚烷(2:1)	在約55°C溶解API，在不攪拌的情況下緩慢冷卻至室溫	形式A
丙酮:庚烷(1:1)	在約25°C漿化約3天	形式A
CAN	在約25°C漿化約3天	形式A
2-丁醇	在約25°C漿化約3天	形式A
2-丁醇	在約5°C漿化約3天	形式A
氯仿	在室溫下緩慢蒸發	--
氯仿/庚烷	在室溫下氣相擴散	形式A
氯仿:庚烷(1:1)	在約25°C漿化約3天	形式A
DCM	在室溫下緩慢蒸發	--
對二噁烷	在室溫下快速蒸發	--
EtOH	在約25°C漿化約3天	形式A
EtOH:水(1:1)	在約25°C漿化約3天	形式A
EtOH:水(90:10)	在約25°C漿化約3天	形式B
EtOAc	在約25°C漿化約3天	形式A
EtOAc	在約5°C漿化約3天	形式A
EtOAc	在約70°C溶解API，緩慢冷卻至室溫	形式A
庚烷	在約25°C漿化約3天	形式A
己烷	在約25°C漿化約3天	形式A
IPA	在約25°C漿化約3天	形式A
IPA	在約70°C溶解API，在不攪拌的情況下緩慢冷卻至室溫	形式A
MeOH	在室溫下緩慢蒸發	--
MeOH/水	在室溫下氣相擴散，油狀	--

MEK	在約25°C漿化約3天，固體不足	--
MTBE	在約25°C漿化約3天	形式A
THF	在室溫下緩慢蒸發	--
THF:庚烷(30:70)	在約25°C漿化約3天	形式A
THF:庚烷(1:4)	溶劑/反溶劑沈澱，觀測到沈澱及油，在室溫下攪拌約1天	形式A
THF:水(1:4)	溶劑/反溶劑沈澱，觀測到沈澱及少量油，在約5°C下攪拌，油持久存在	--
THF/庚烷	在室溫下氣相擴散	形式A
水	在約25°C漿化約3天	形式A

【0880】形式B：觀測到乙醇/水(90:10)中的漿液出現新XRPD圖案，如上表72所示。此新圖案已指定為形式B。

【0881】形式B係以約65 mg規模如下製備：使包含形式A及1 mL 9:1 EtOH:H₂O的組合物在25°C下漿化約36小時。藉由離心機過濾(尼龍過濾器，實驗台小型離心機，8000 rpm，五分鐘)分離出固體且接著在XRPD及DSC之前，在室溫下、在放出N₂的情況下真空烘箱中乾燥隔夜(約18個小時)。

【0882】藉由XRPD及DSC進一步分析形式B。XRPD資料示於圖65A及表73中。形式B之DSC溫譜圖示於圖65B中。藉由DSC觀測到始於約162°C (比形式A的吸熱事件高約12°C)的吸熱事件。式IV化合物之多晶型A及B之X射線粉末繞射掃描的重疊圖示於圖66中。

【0883】表73 式IV化合物之形式B的XRPD峰

2θ	d(Å)	高度	H%
4.85	18.19	20.60	5.30
7.45	11.86	390.20	100.00
7.69	11.48	24.90	6.40
9.70	9.11	127.30	32.60
9.94	8.89	88.80	22.80

13.74	6.44	142.80	36.60
14.54	6.09	94.00	24.10
14.89	5.94	1.90	0.50
15.43	5.74	19.40	5.00
15.76	5.62	3.30	0.90
16.31	5.43	20.70	5.30
16.89	5.24	149.00	38.20
17.15	5.17	14.30	3.70
17.39	5.09	10.60	2.70
17.79	4.98	10.80	2.80
18.08	4.90	25.60	6.60
18.48	4.80	20.60	5.30
19.44	4.56	126.00	32.30
19.90	4.46	127.60	32.70
20.80	4.27	2.50	0.60
21.31	4.17	100.00	25.60
21.31	4.17	100.00	25.60
21.44	4.14	62.10	15.90
22.21	4.00	2.60	0.70
22.41	3.96	15.80	4.00
22.80	3.90	27.70	7.10
23.05	3.86	9.80	2.50
23.53	3.78	9.50	2.40
24.25	3.67	23.30	6.00
24.50	3.63	27.00	6.90
24.91	3.57	10.00	2.60
25.35	3.51	3.80	1.00
25.71	3.46	0.90	0.20
26.31	3.39	15.70	4.00
26.74	3.33	2.60	0.70
26.94	3.31	4.20	1.10
27.39	3.25	31.00	7.90
28.24	3.16	13.10	3.40
28.92	3.08	9.20	2.40

29.56	3.02	0.70	0.20
30.04	2.97	3.70	0.90
31.12	2.87	2.10	0.50
31.76	2.82	5.70	1.50
31.99	2.80	2.10	0.50
32.27	2.77	1.00	0.30
32.98	2.71	2.80	0.70
33.61	2.66	10.20	2.60
34.19	2.62	2.00	0.50
34.68	2.58	1.20	0.30
35.11	2.55	1.70	0.40
35.66	2.52	1.70	0.40
35.84	2.50	2.80	0.70
36.32	2.47	1.30	0.30
38.05	2.36	2.90	0.70
39.00	2.31	1.80	0.50
39.21	2.30	3.00	0.80

【0884】 實例8：RET酶分析

【0885】 利用CisBio的HTRF® KinEASE™-TK分析技術，根據抑制野生型及V804M突變型RET激酶的能力來篩選式I-IV化合物。簡言之，將得自Eurofins的N末端GST標記重組人類RET細胞質域(aa 658 - 終止)(0.25 nM RET；目錄號14-570M)或N末端GST標記重組人類V804M突變RET細胞質域(aa 658 - 終止)(0.25 nM酶；目錄號14-760)與250 nM TK-受質生物素(CisBio，目錄號62TK0PEC的一部分)及1 mM ATP、連同測試化合物一起在由25 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100及2% DMSO組成的8 μL體積緩衝液中培育。化合物典型地在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當最終濃度。在22°C培育30分鐘之後，藉由添加8 μL淬滅溶液淬滅反應，該淬滅溶液在HTRF偵測緩衝液中含有31.25 nM Sa-XL665及1X TK-ab-穴狀化合物

(皆來自CisBio，目錄號62TK0PEC的一部分)。在22°C培育1小時之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由HTRF雙波長偵測來測定反應程度，且使用比例測量發射因子計算對照百分比(POC)。100 POC不使用測試化合物測定且0 POC係使用淬滅前的對照反應測定。將POC值與4參數對數曲線擬合，且IC₅₀定義為抑制劑在POC等於50 (根據所擬合的曲線)時的濃度。發現式I化合物對於抑制野生型RET酶及V804M突變型RET激酶的IC₅₀值分別為4.5 nM及18.9 nM。發現式II化合物對於抑制野生型RET酶及V804M突變型RET激酶的IC₅₀值分別為14.0 nM及24.1 nM。發現式III化合物對於抑制野生型RET酶及V804M突變型RET激酶的IC₅₀值分別為29.9 nM及59.0 nM。發現式IV化合物對於抑制野生型RET酶及V804M突變型RET激酶的IC₅₀值分別為17.0 nM及121.7 nM。

【0886】 實例9：RET細胞分析

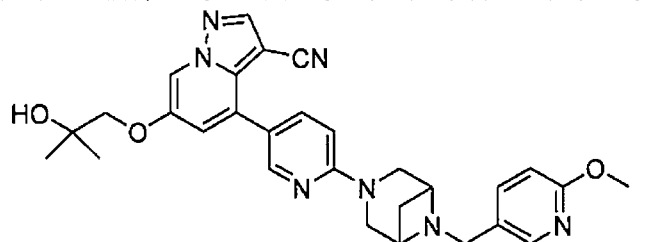
【0887】 測定化合物在表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞中抑制RET激酶之細胞效能。簡言之，分析前當天，將表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞以50K個細胞/孔塗鋪於經聚-D-離胺酸塗佈之96孔盤中。細胞在DMEM (杜爾貝科氏修改之伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))中用測試化合物培育1小時，最終DMSO濃度為0.5%。式I-IV化合物在DMSO中典型地以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中以得到適當的最終濃度。1小時之後，移除培養基，細胞用3.8%甲醛固定20分鐘，用PBS洗滌且用100%甲醇滲透10分鐘。培養盤接著用PBS - 0.05% Tween20洗滌且用LI-COR阻斷溶液(LI-COR目錄號927-40000)阻斷1小時。培養盤用PBS-0.05% Tween20洗滌，接著與抗磷酸化RET (Tyr1062)(Santa Cruz目錄號sc-20252-R)抗體及抗GAPDH (Millipore目

錄號MAB374)抗體一起培育2小時。培養盤用PBS - 0.05% Tween20洗滌，且與抗兔680 (分子探針目錄號A21109)及抗小鼠800 (LI-COR目錄號926-32210)二級抗體一起培育1小時。所有抗體在含有0.05% Tween的LI-COR阻斷液中稀釋。培養盤用PBS - 0.05% Tween20洗滌，向各孔中添加100 μ L PBS，且在LI-COR Aeries螢光讀盤器上讀盤。磷酸化RET信號相對於GAPDH信號標準化。100 POC (對照百分比)係使用非測試化合物確定且0 POC係使用1 μ M對照抑制劑確定。將POC值與4參數對數曲線擬合。IC₅₀值為曲線與50 POC相交之點。發現式I化合物在表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞中抑制RET激酶的IC₅₀值為4.0 nM。發現式II化合物在表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞中抑制RET激酶的IC₅₀值為4.2 nM。發現式III化合物在表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞中抑制RET激酶的IC₅₀值為10.9 nM。發現式IV化合物在表現Kif5b-RET融合蛋白之HEK-293細胞中抑制RET激酶的IC₅₀值為16.5 nM。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式II化合物的結晶形式，該式II化合物具有下式



其中該結晶形式係選自由形式1、形式2、形式7及異丙醇溶劑合物形式8所組成之群；

其中形式1之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 之峰；

其中形式2之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 之峰；

其中形式7之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.6 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 及 19.9 ± 0.2 之峰；

其中異丙醇溶劑合物形式8之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 之峰。

【請求項2】

如請求項1之結晶形式，其中形式1之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 23.8 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 及 26.0 ± 0.2 之峰。

【請求項3】

如請求項1之結晶形式，其中該形式1之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.5 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 23.8 ± 0.2 ,

25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.0±0.2及28.3±0.2之峰。

【請求項4】

如請求項1之結晶形式，其中該形式1之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為9.8±0.2, 16.5±0.2, 17.8±0.2, 18.9±0.2, 23.8±0.2, 25.0±0.2, 25.3±0.2, 25.6±0.2, 26.0±0.2及28.3±0.2之峰。

【請求項5】

如請求項1之結晶形式，其中該形式2之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為15.1±0.2, 17.8±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, and 24.2±0.2之峰。

【請求項6】

如請求項1之結晶形式，其中該形式2之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2及24.6±0.2之峰。

【請求項7】

如請求項1之結晶形式，其中該形式2之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為6.2±0.2, 15.1±0.2, 17.8±0.2, 18.1±0.2, 20.4±0.2, 21.1±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2, 24.6±0.2及31.2±0.2之峰。

【請求項8】

如請求項1之結晶形式，其中該形式7之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為16.6±0.2, 18.0±0.2, 19.3±0.2, 19.9±0.2及23.3±0.2之峰。

【請求項9】

如請求項1之結晶形式，其中該形式7之特徵在於X射線粉末繞射

(XRPD) 圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 16.6 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 及 25.1 ± 0.2 之峰。

【請求項10】

如請求項1之結晶形式，其中該形式7之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.8 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 18.0 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.91 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 及 25.1 ± 0.2 之峰。

【請求項11】

如請求項1之結晶形式，其中該異丙醇溶劑合物形式8之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 及 24.2 ± 0.2 之峰。

【請求項12】

如請求項1之結晶形式，其中該異丙醇溶劑合物形式8之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 15.1 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 及 24.6 ± 0.2 。

【請求項13】

如請求項1之結晶形式，其中該異丙醇溶劑合物形式8之特徵在於X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含 $^{\circ}2\theta$ 值為 6.2 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 24.6 ± 0.2 及 31.2 ± 0.2 之峰。

【請求項14】

一種固體口服醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1至13中任一項之結晶形式。

【請求項15】

如請求項14之固體口服醫藥組合物，其中該式II化合物之結晶形式係形式1及該組合物包含小於約15重量%之其他形式之該化合物。

【請求項16】

如請求項14之固體口服醫藥組合物，其中該式II化合物之結晶形式係形式2及該組合物包含小於約15重量%之其他形式之該化合物。

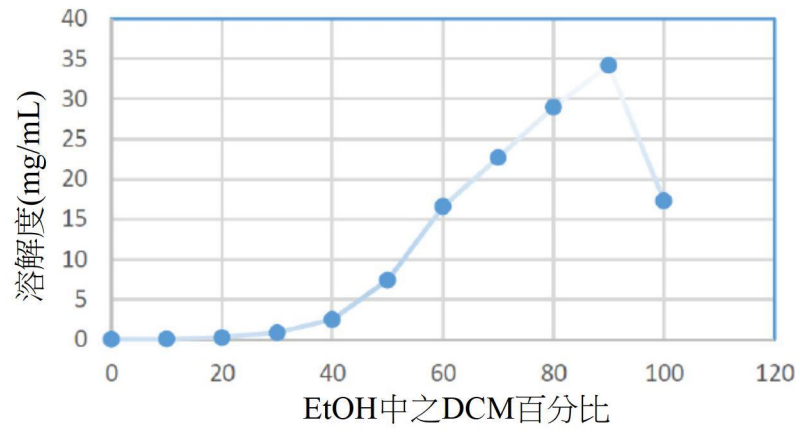
【請求項17】

如請求項14之固體口服醫藥組合物，其中該式II化合物之結晶形式係形式7及該組合物包含小於約15重量%之其他形式之該化合物。

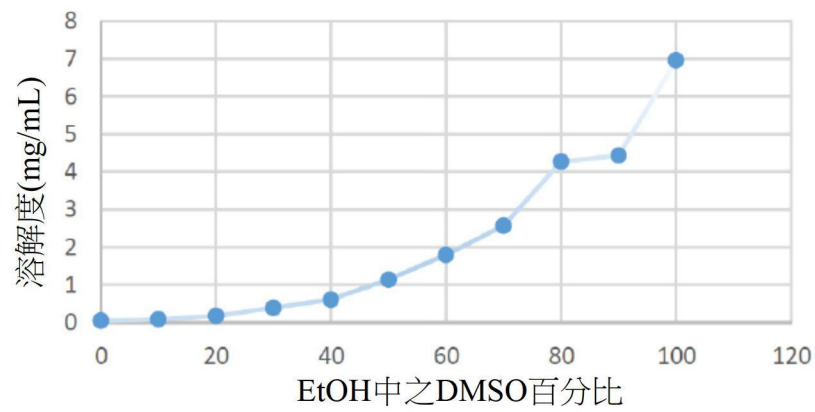
【請求項18】

如請求項14之固體口服醫藥組合物，其中該式II化合物之結晶形式係形式8及該組合物包含小於約15重量%之其他形式之該化合物。

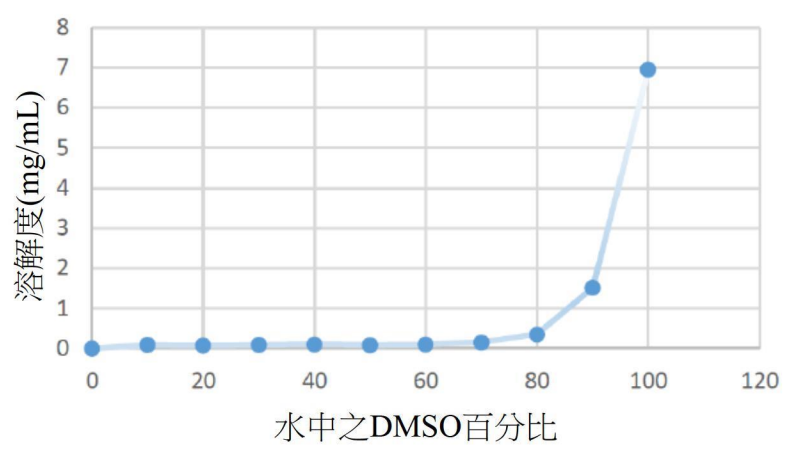
【發明圖式】



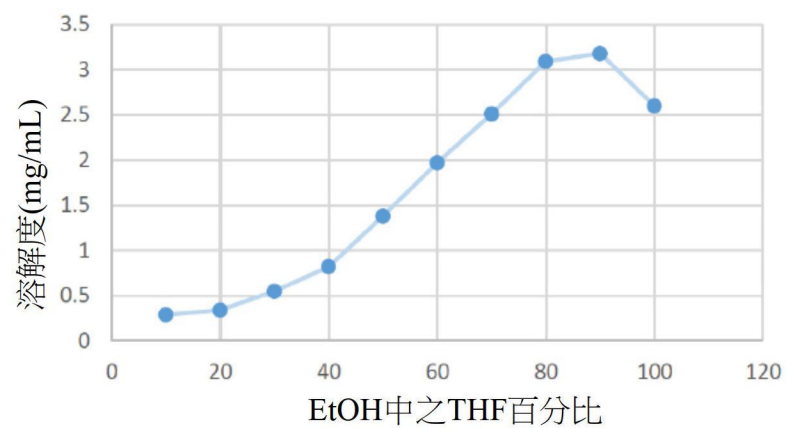
【圖1A】



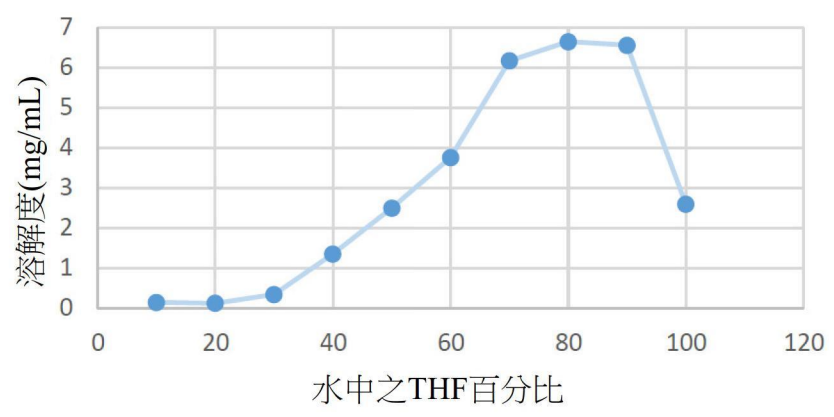
【圖1B】



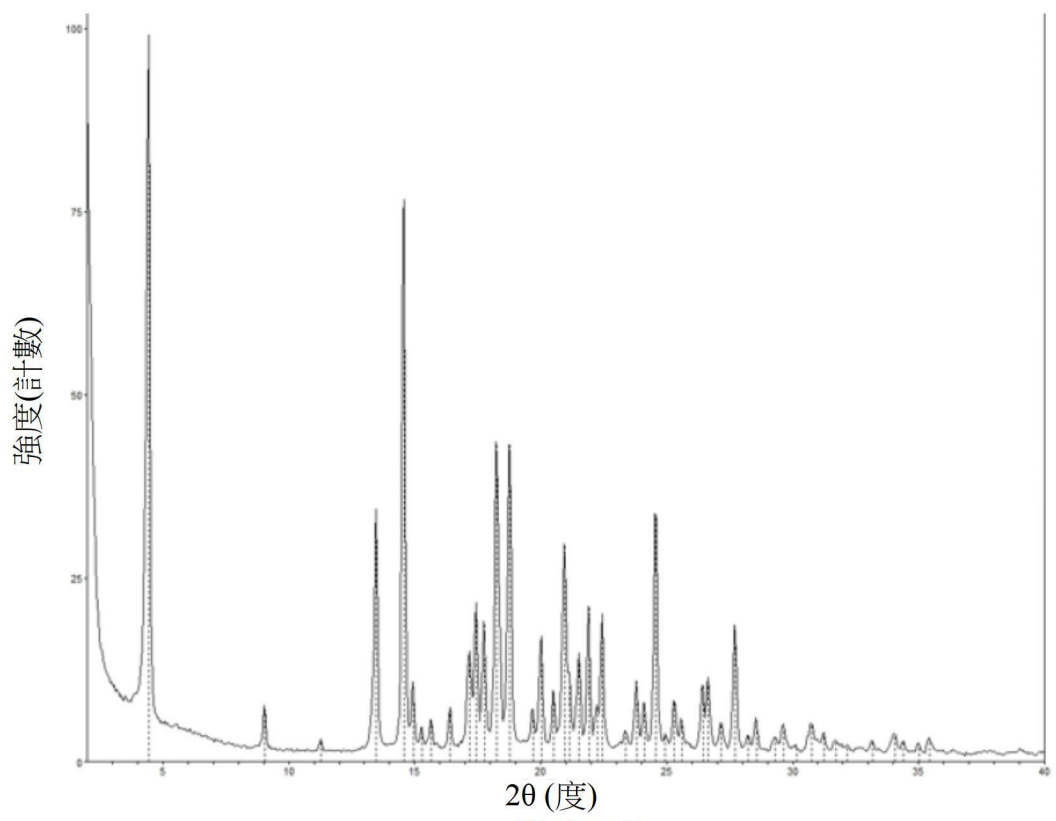
【圖1C】



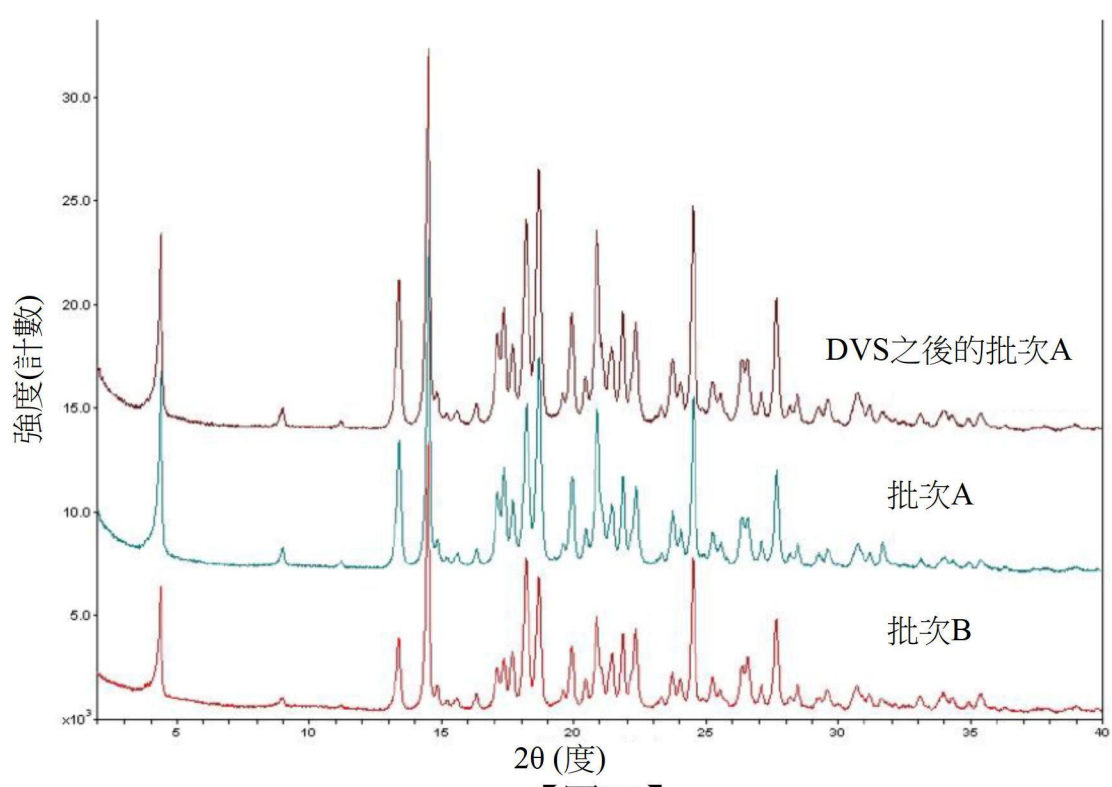
【圖1D】



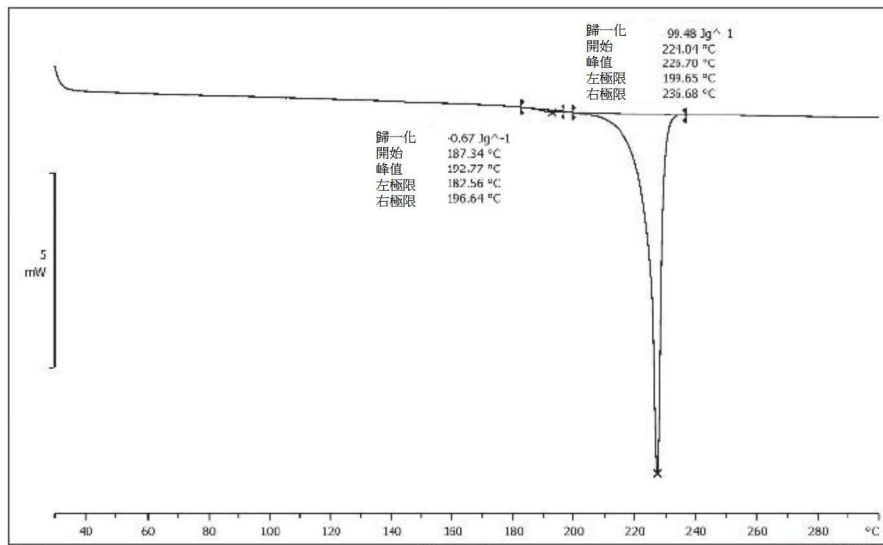
【圖1E】



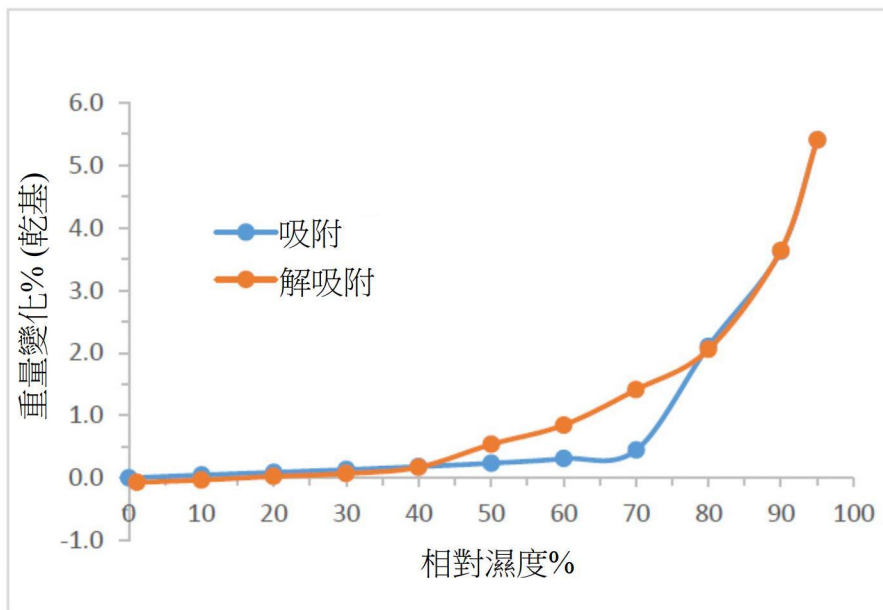
【圖2A】



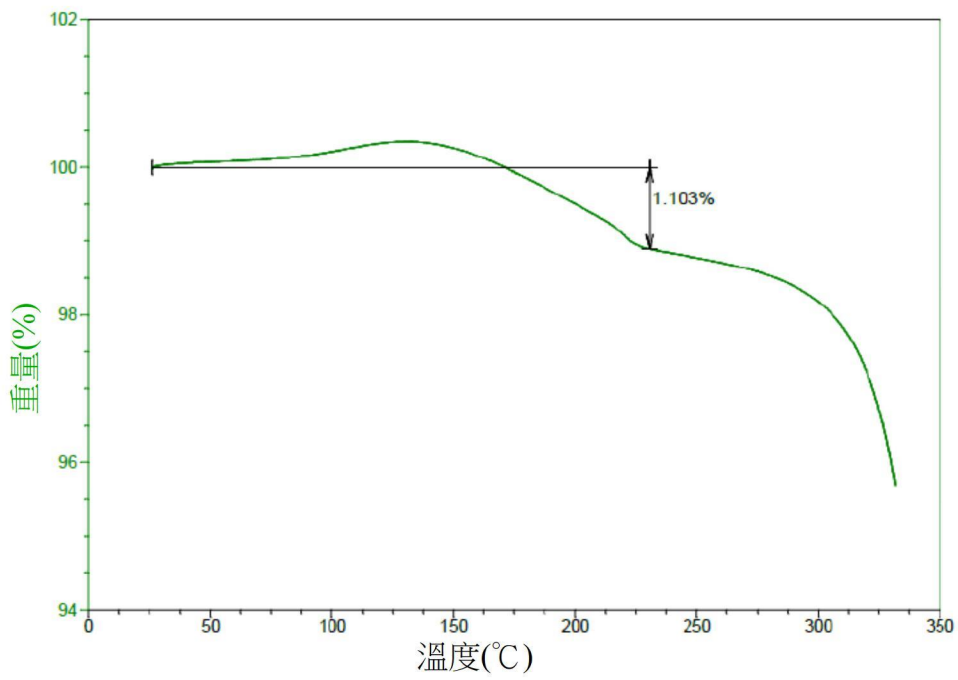
【圖2B】



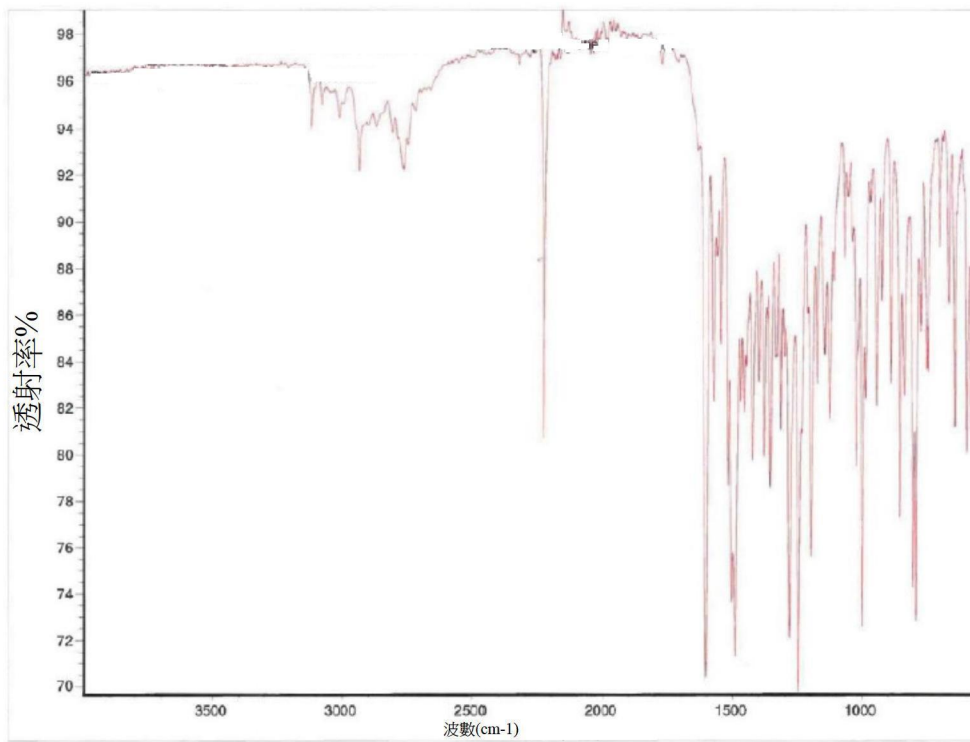
【圖2C】



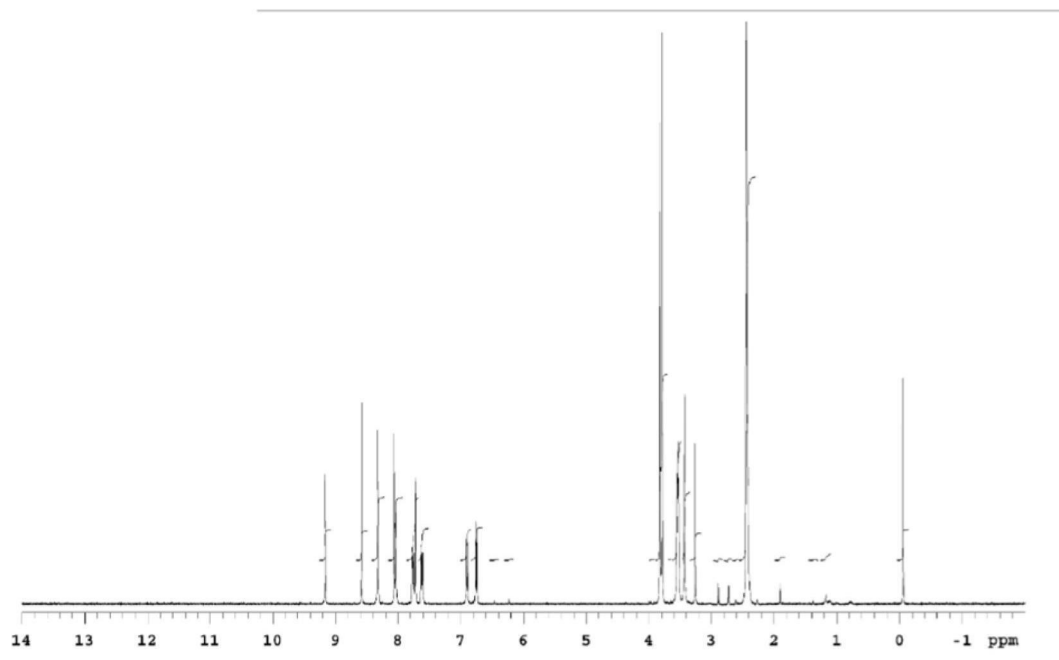
【圖2D】



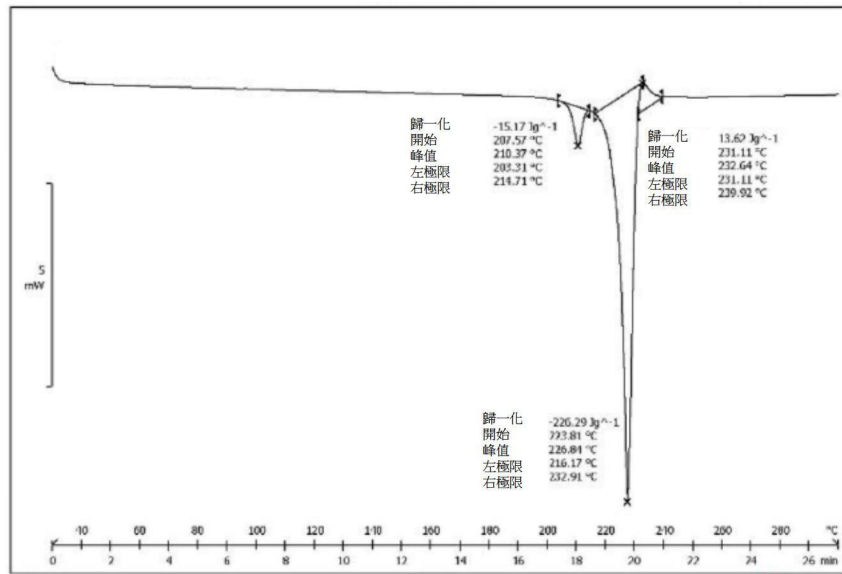
【圖2E】



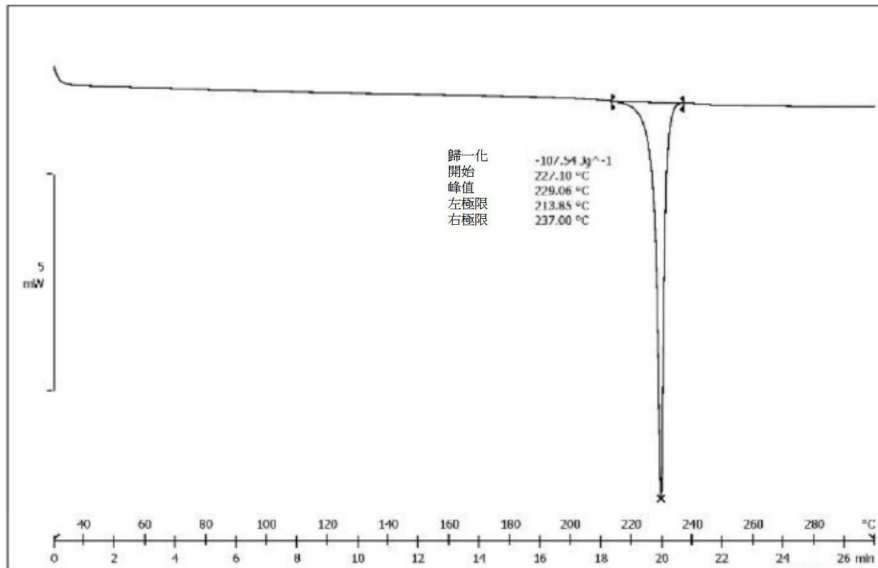
【圖2F】



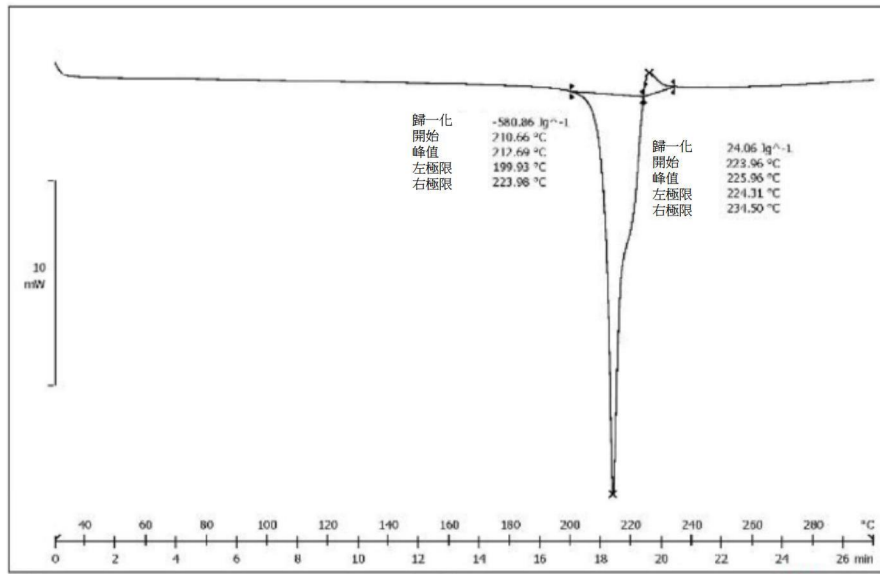
【圖2G】



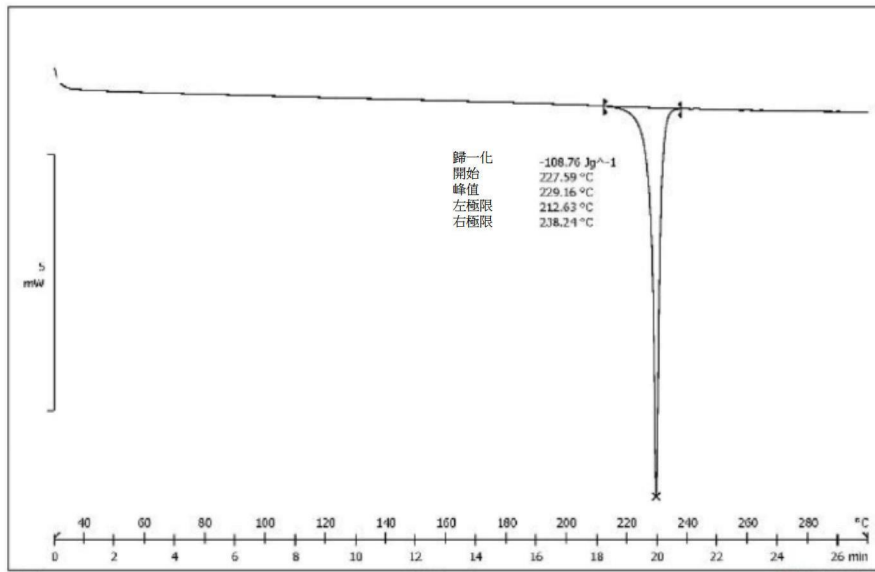
【圖3】



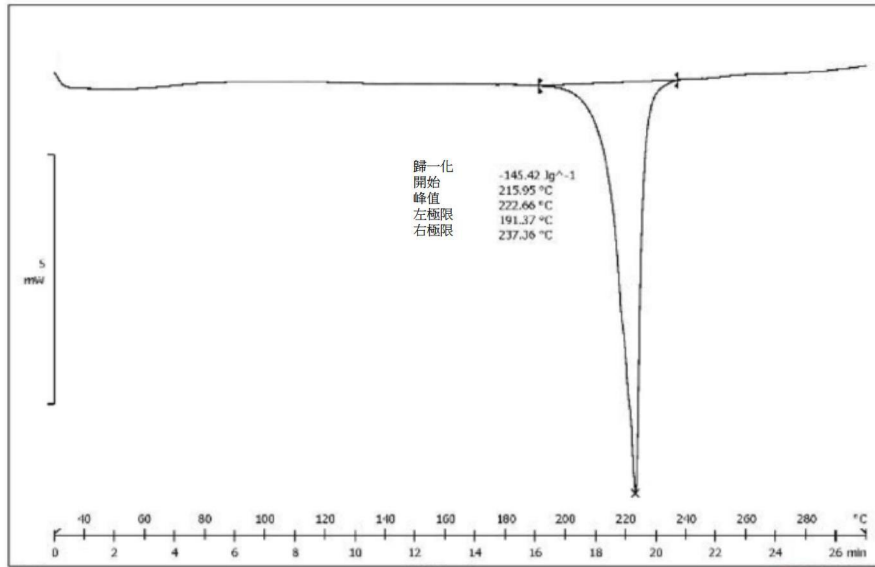
【圖4】



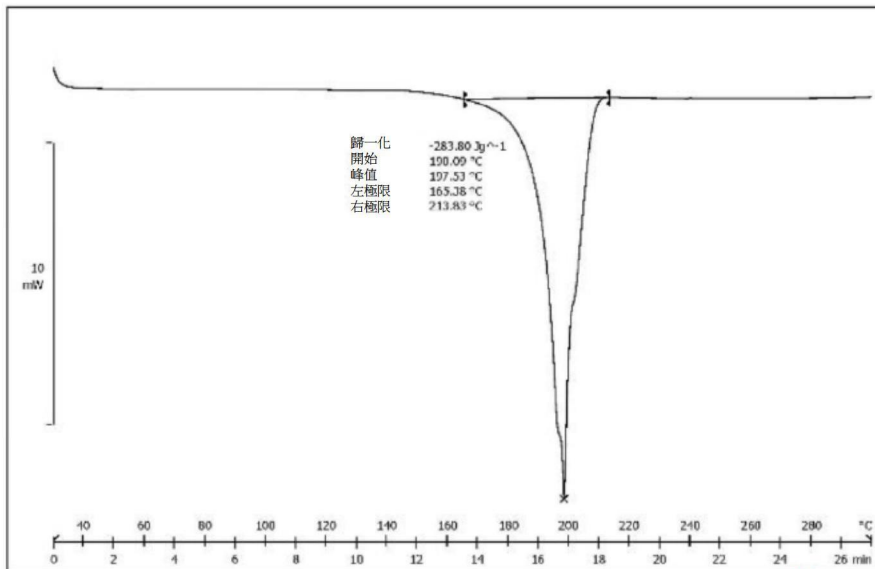
【圖5】



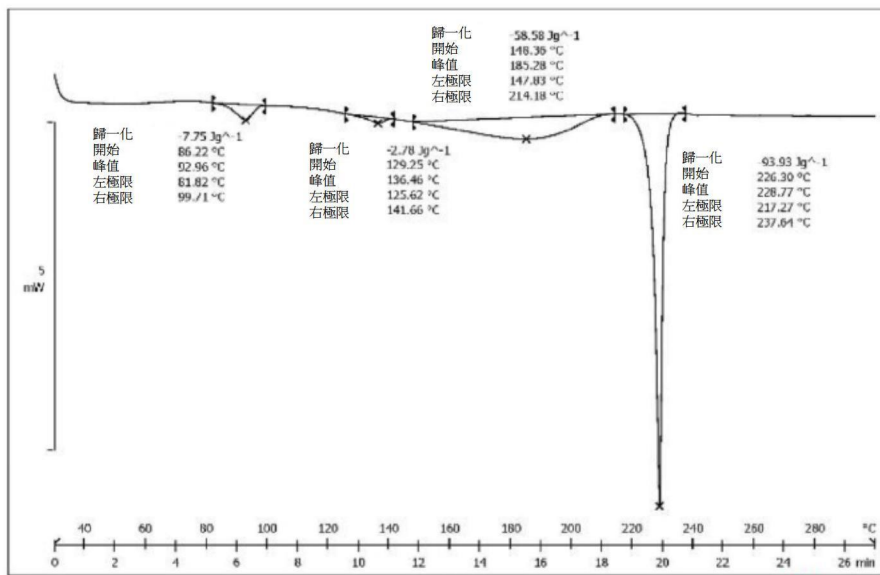
【圖6】



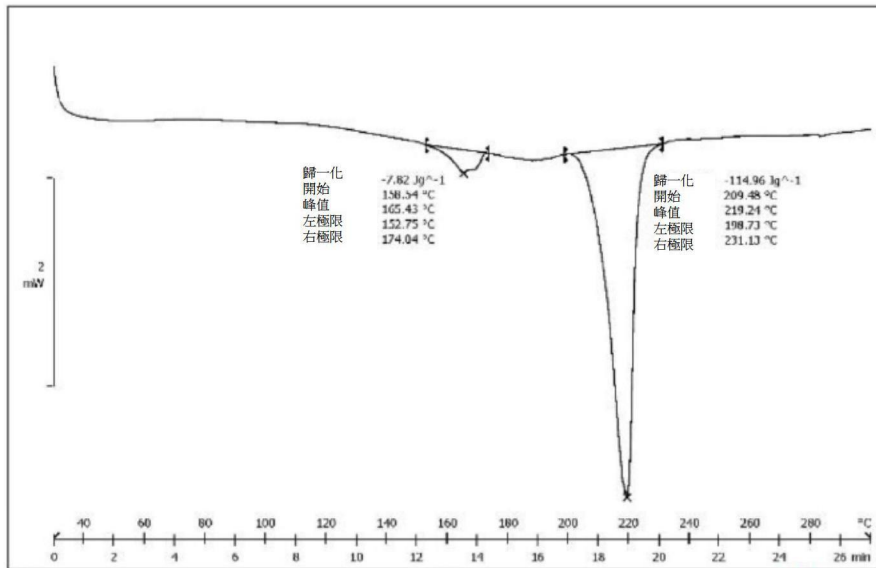
【圖7】



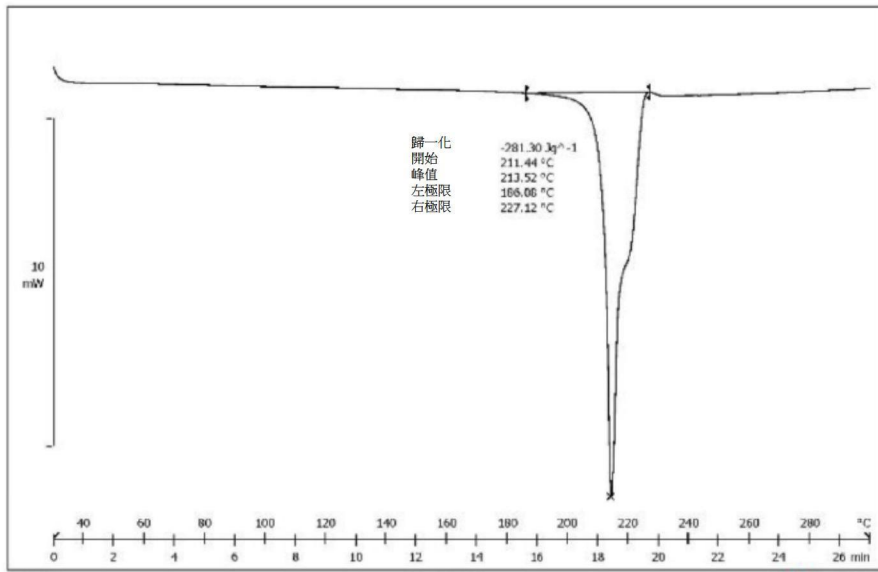
【圖8】



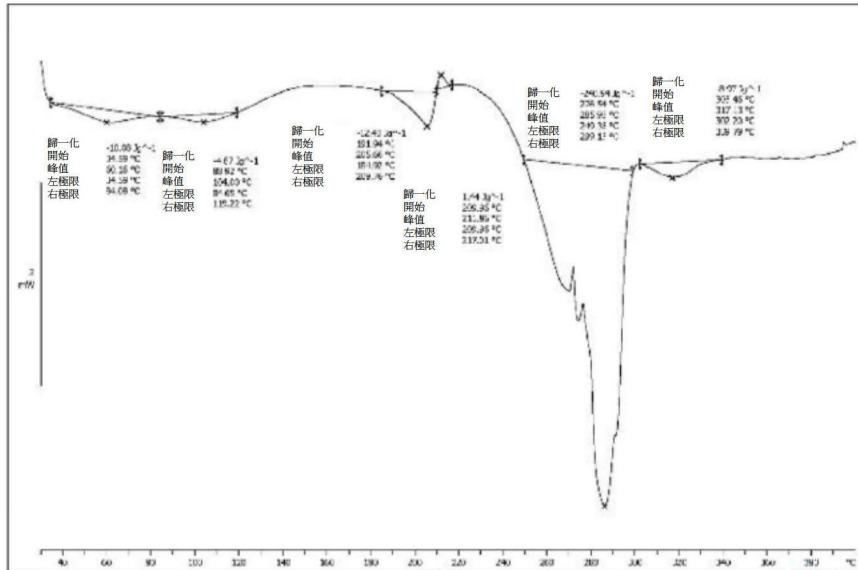
【圖9】



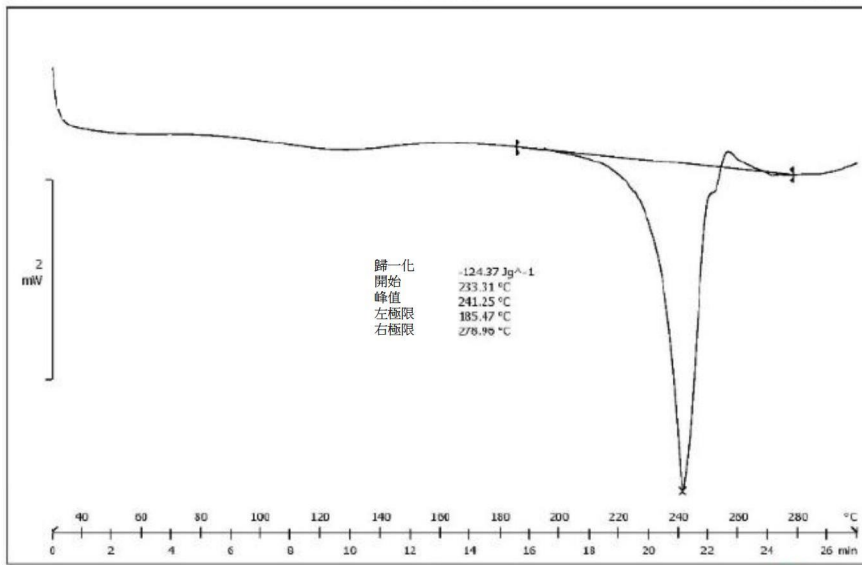
【圖10】



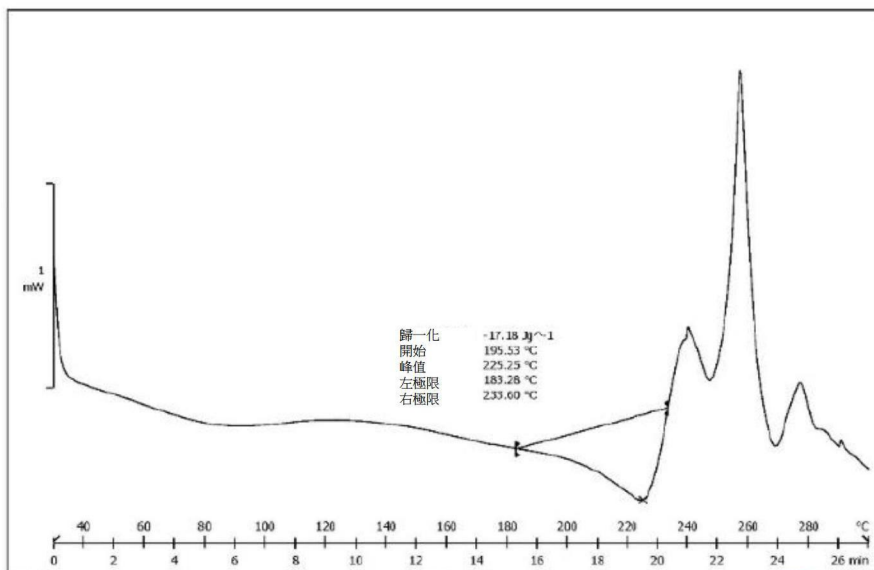
【圖11】



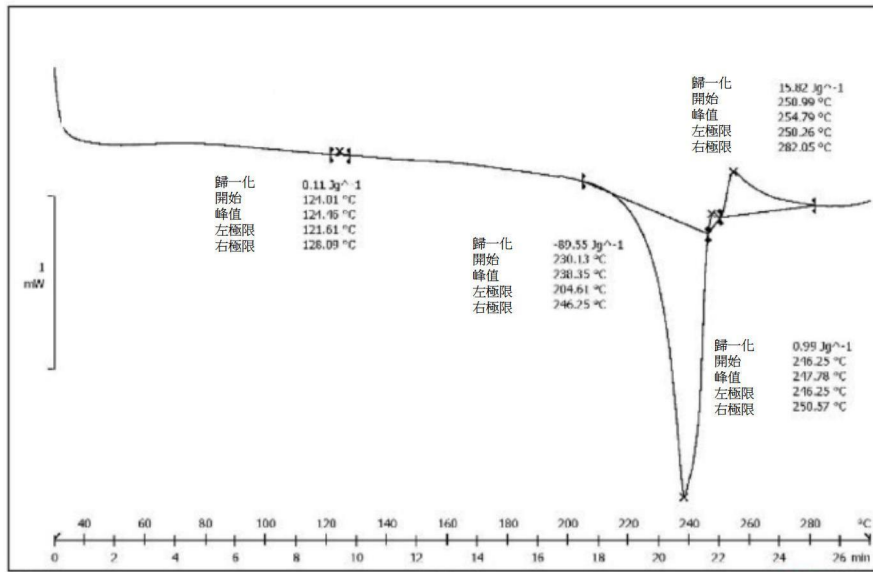
【圖12】



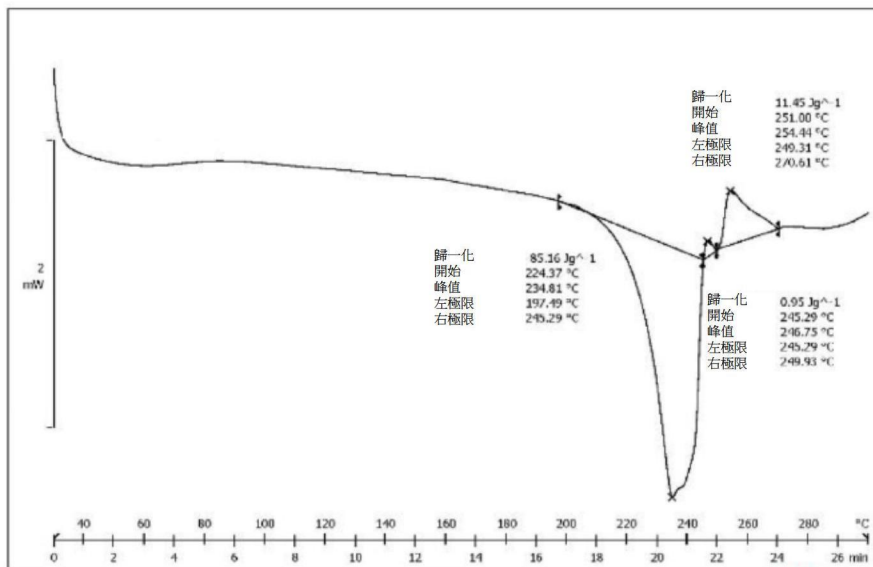
【圖13】



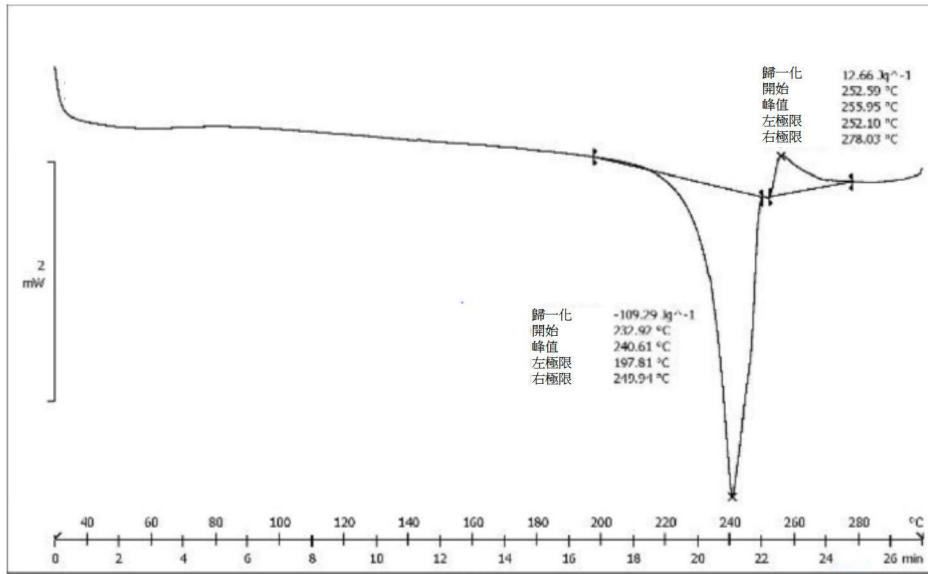
【圖14】



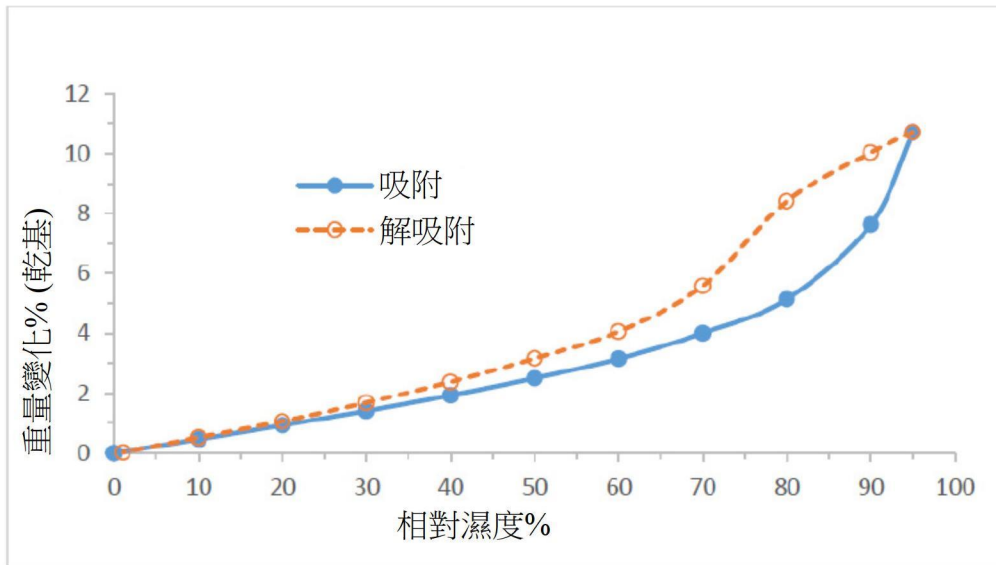
【圖15A】



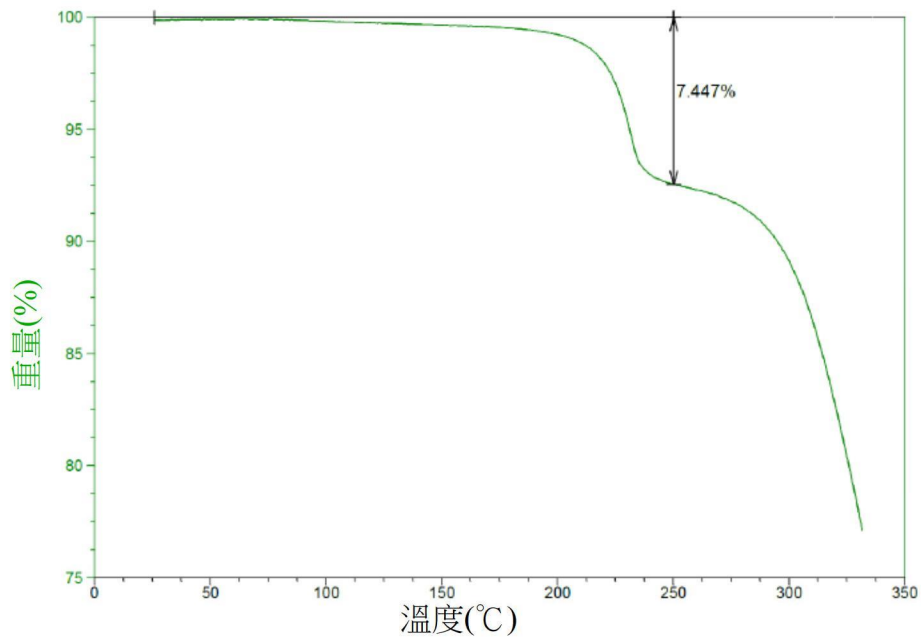
【圖15B】



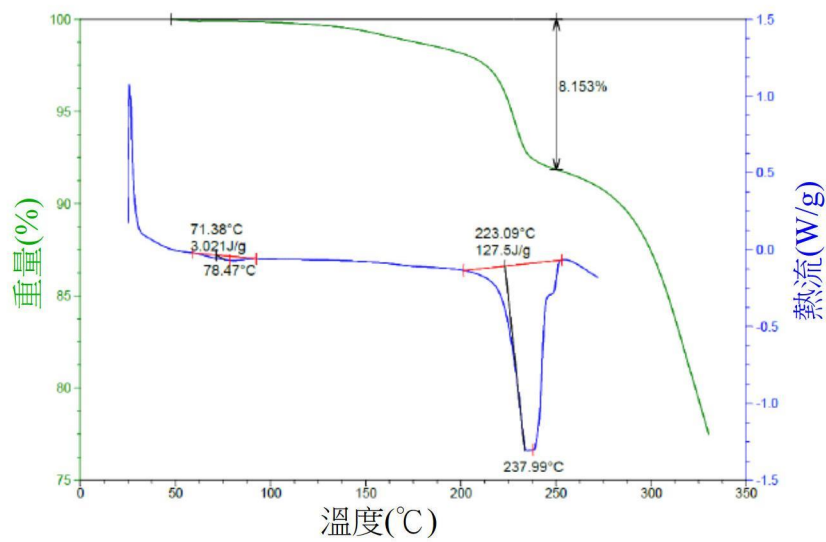
【圖16A】



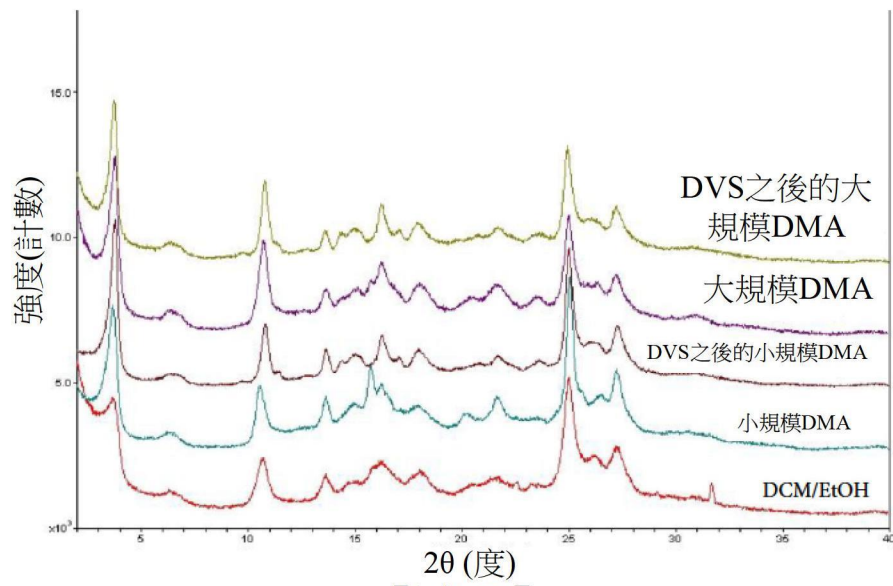
【圖16B】



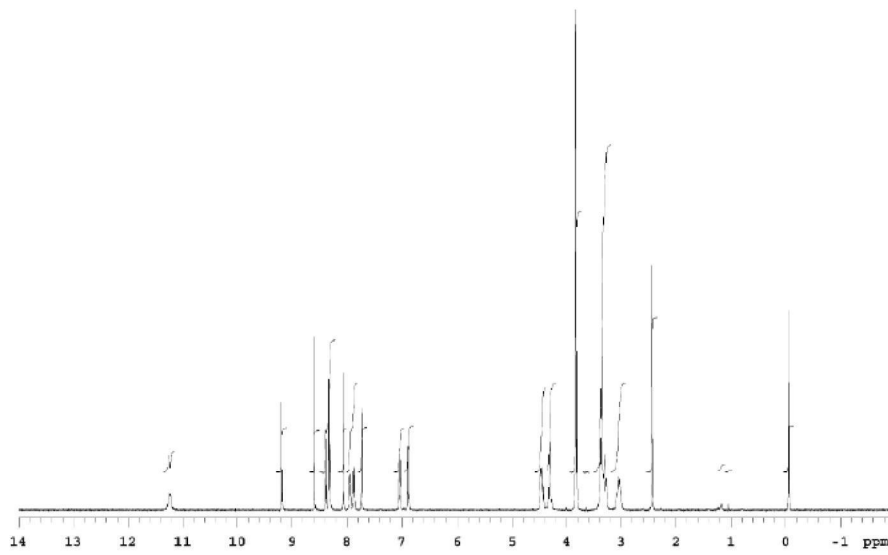
【圖16C】



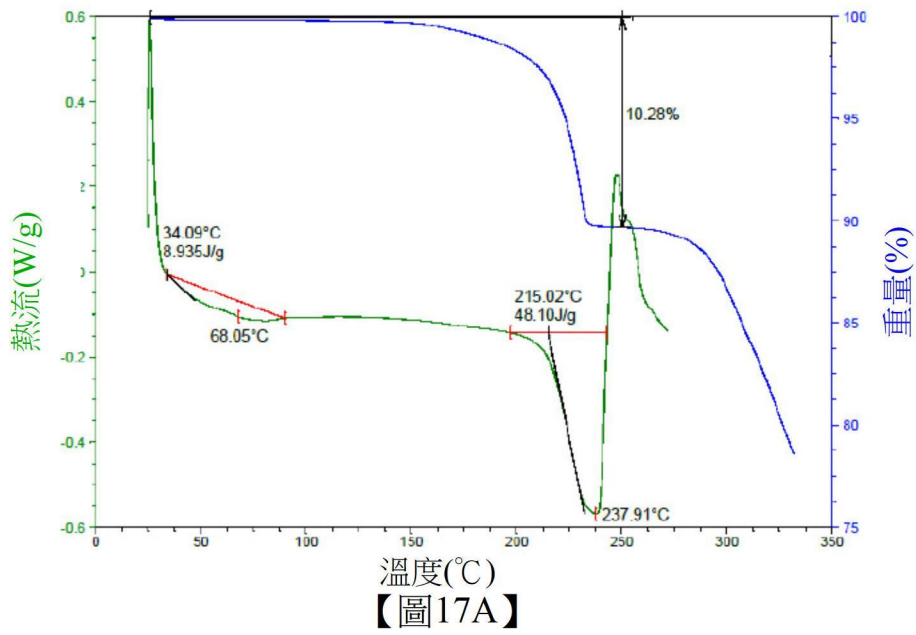
【圖16D】



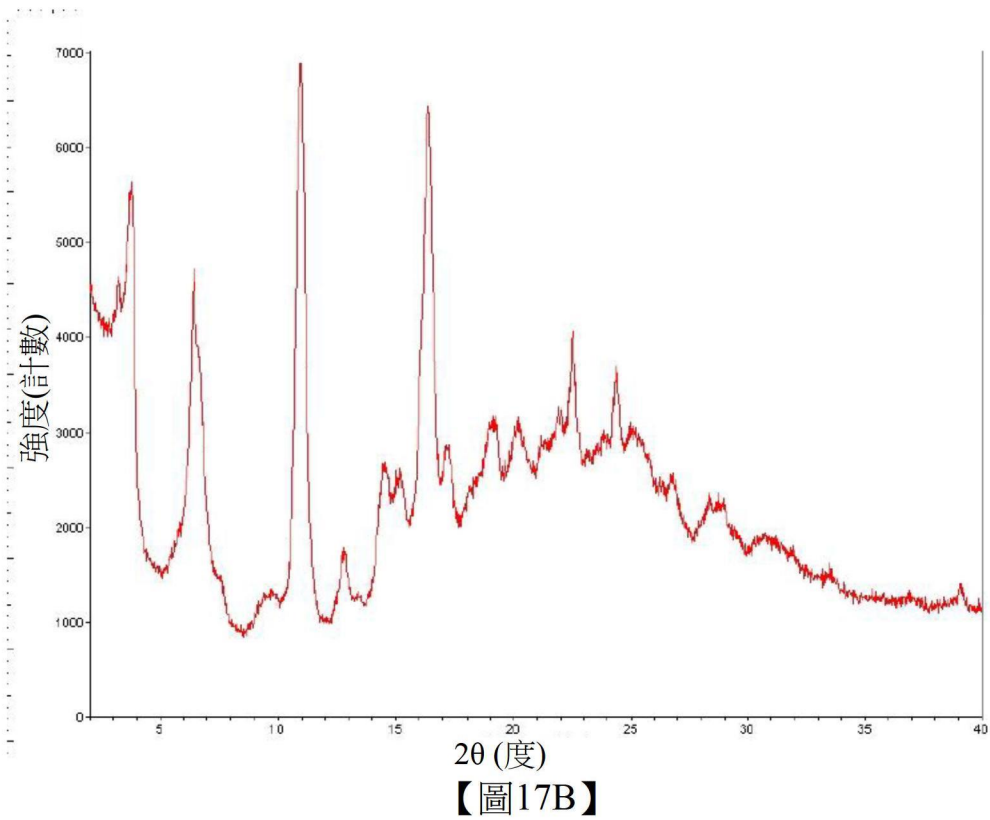
【圖16E】



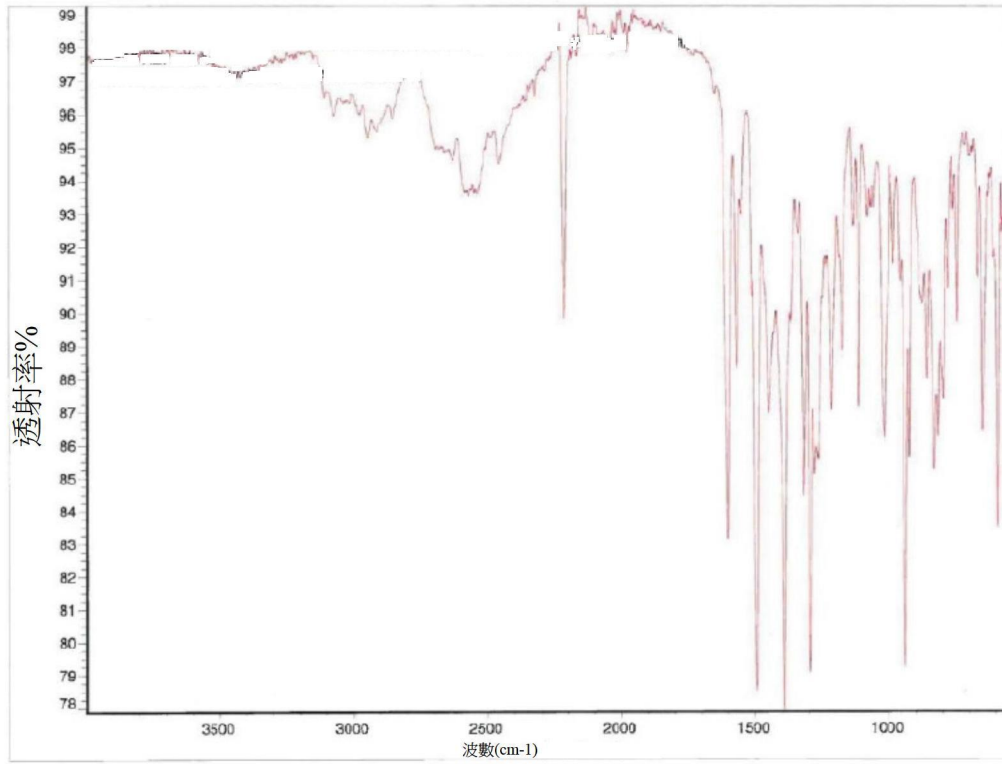
【圖16F】



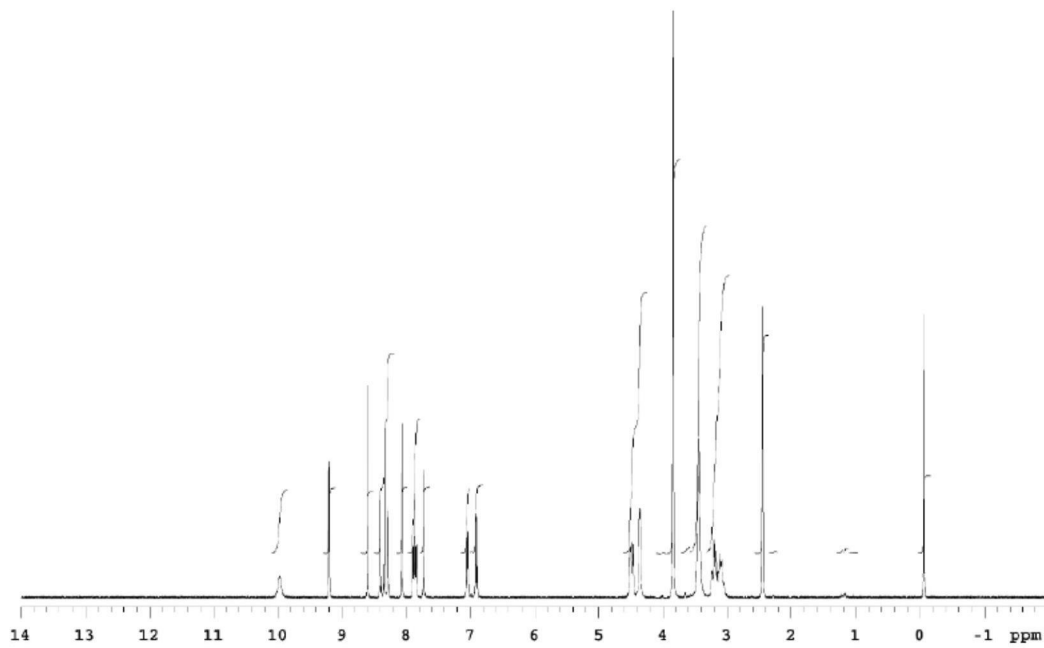
【圖17A】



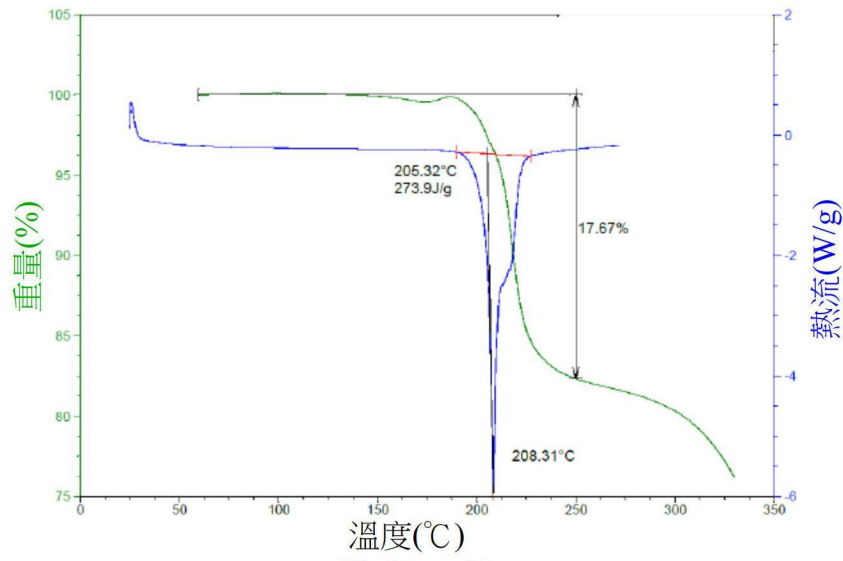
【圖17B】



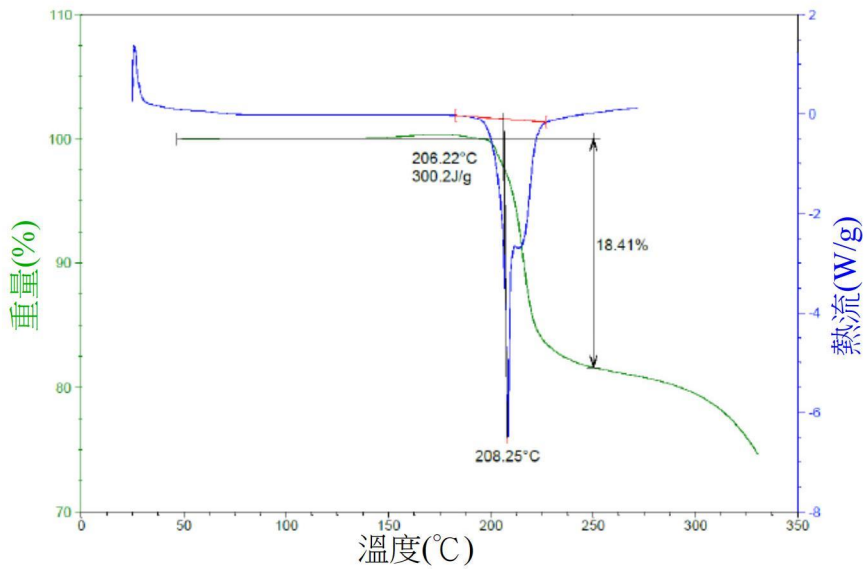
【圖17C】



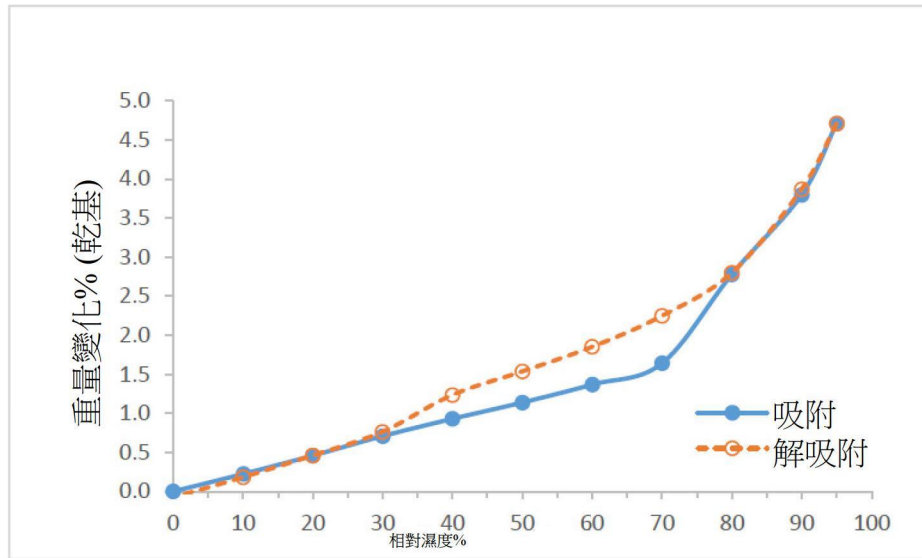
【圖17D】



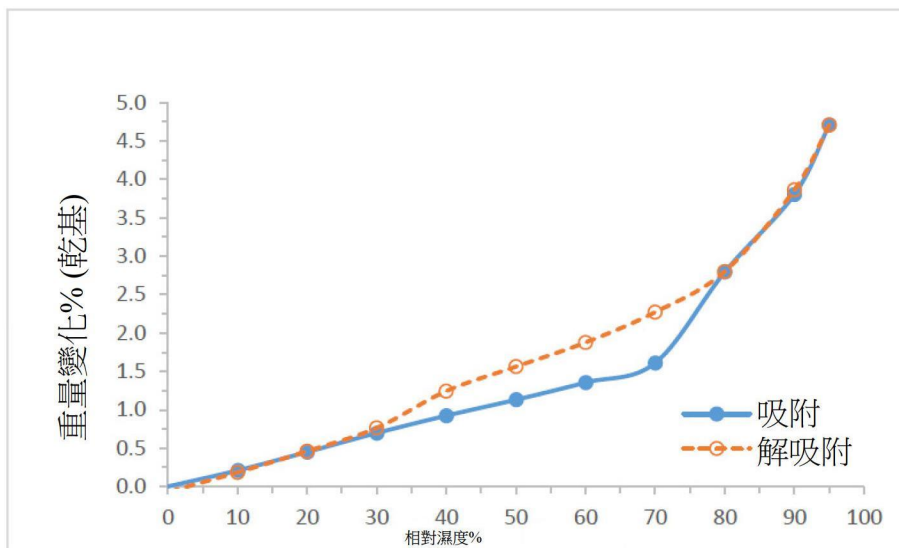
【圖18A】



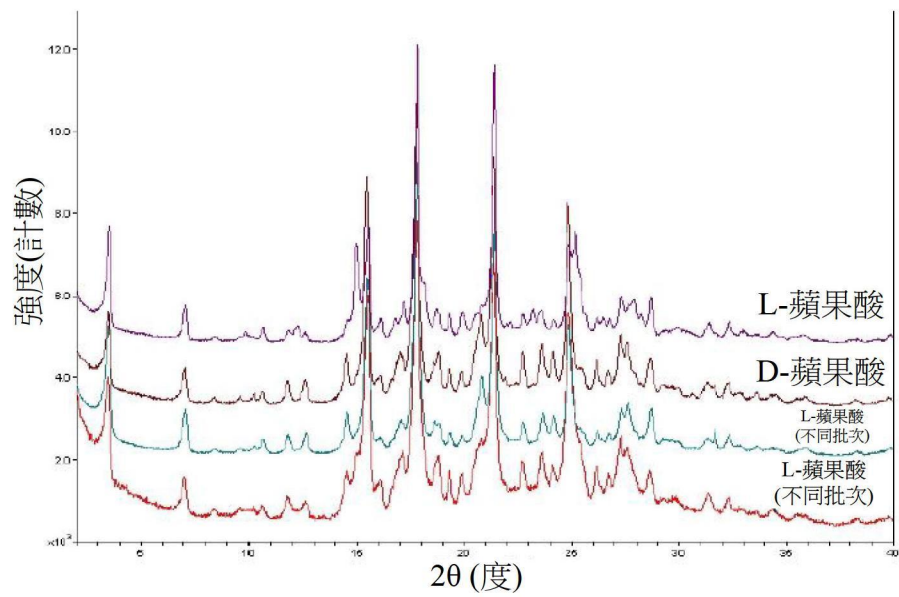
【圖18B】



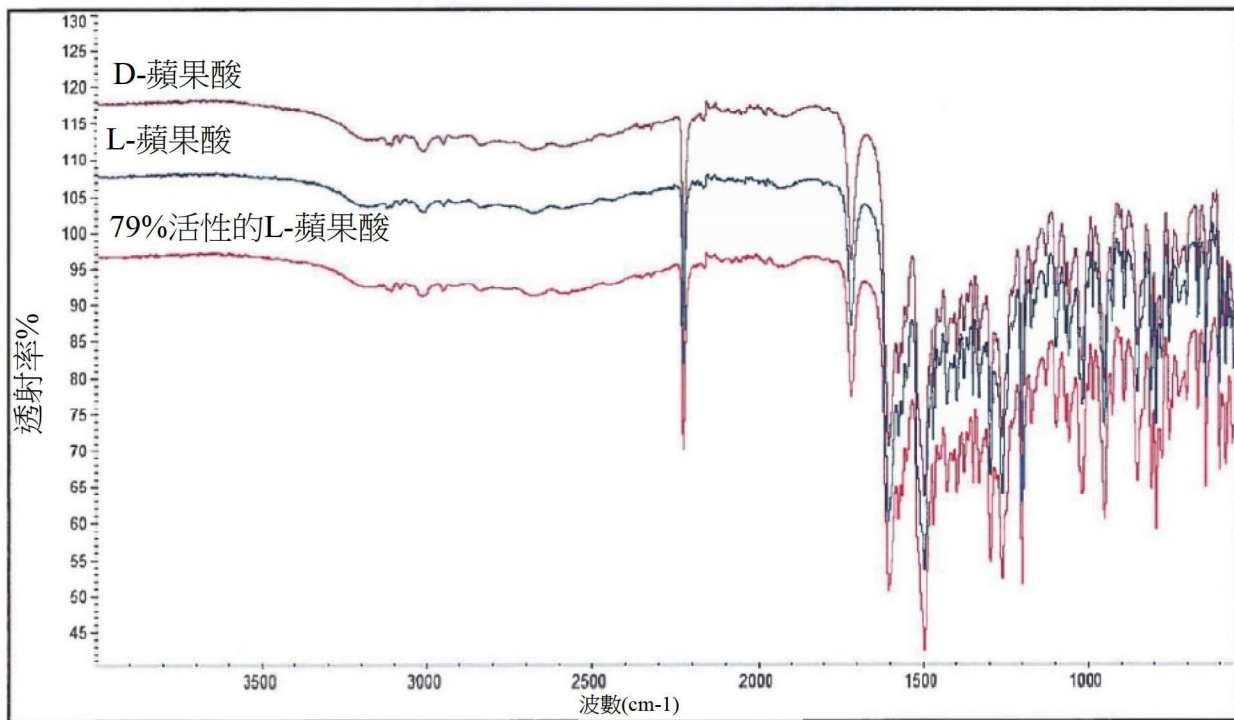
【圖18C】



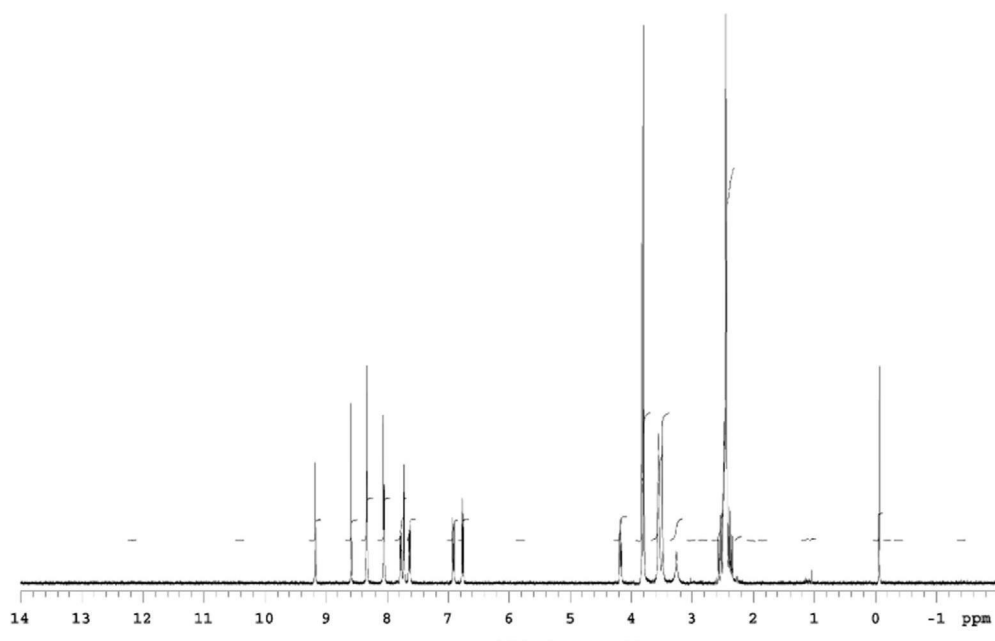
【圖18D】



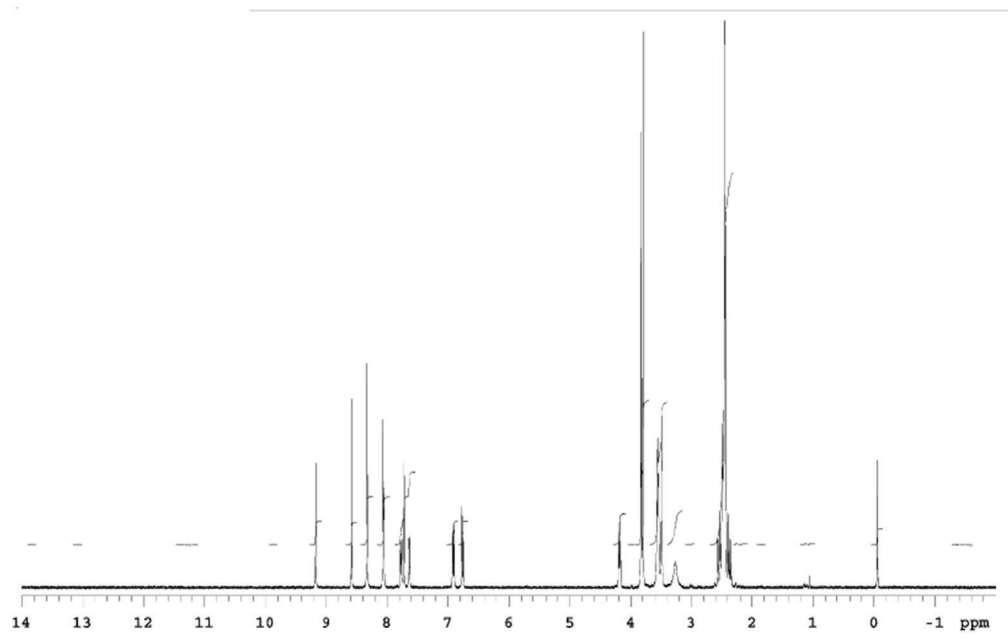
【圖18E】



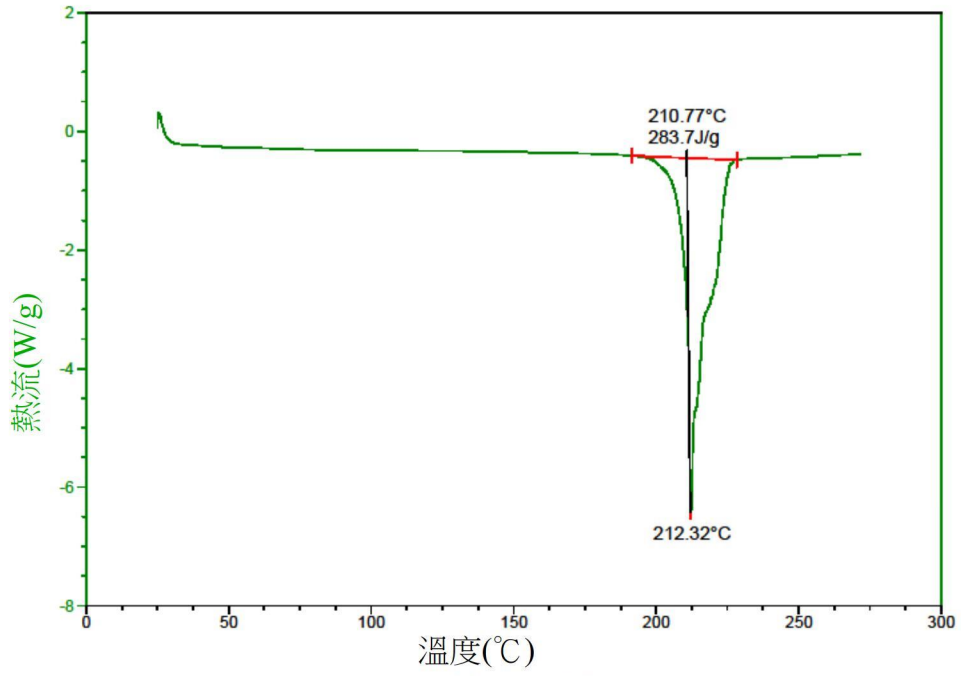
【圖18F】



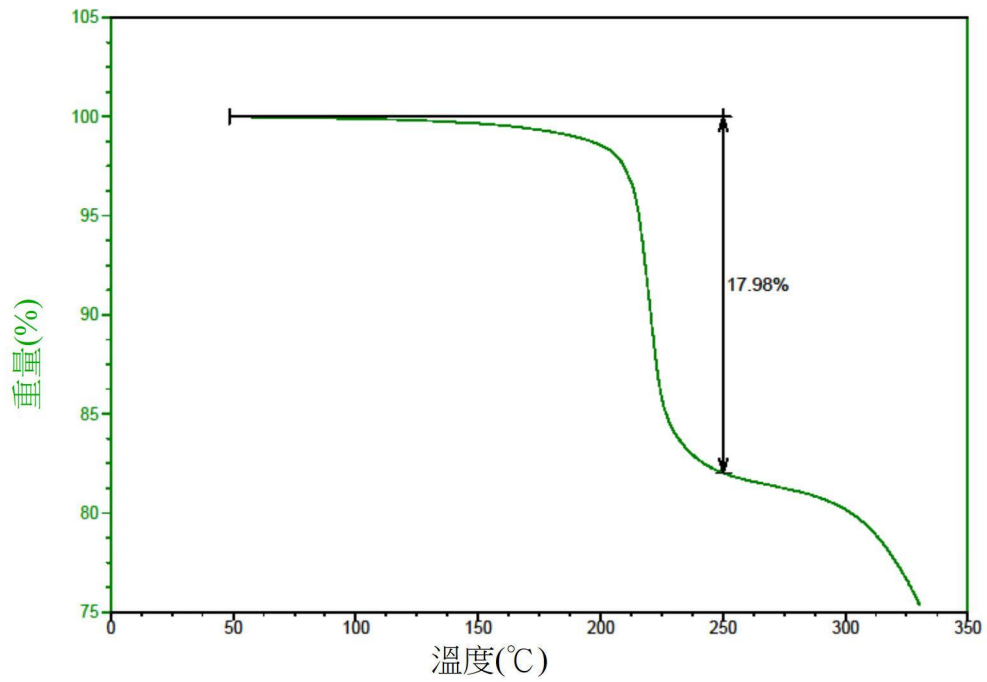
【圖18G】



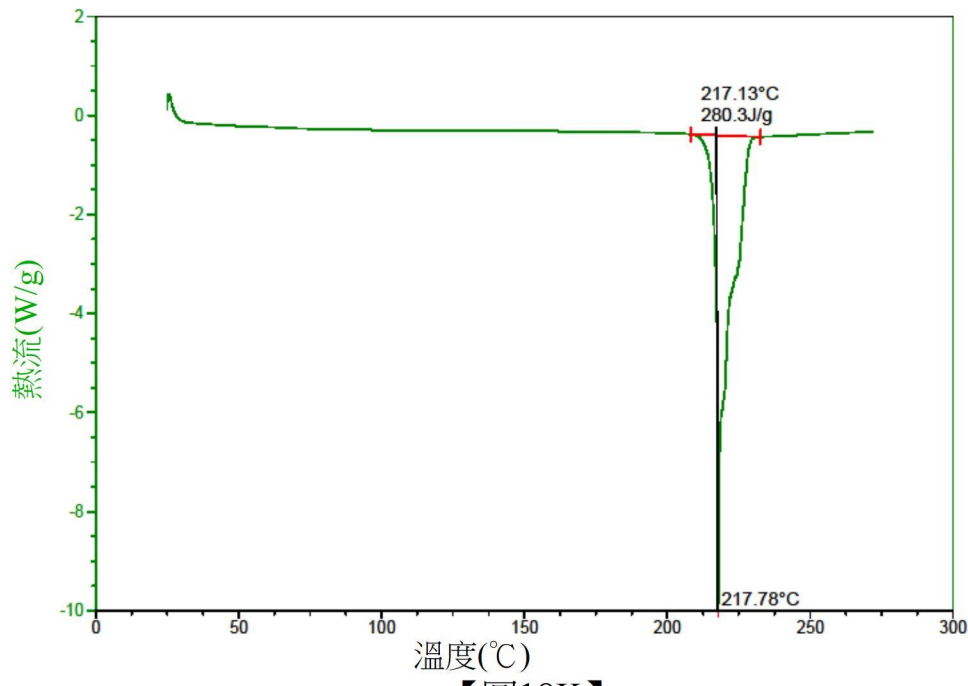
【圖18H】



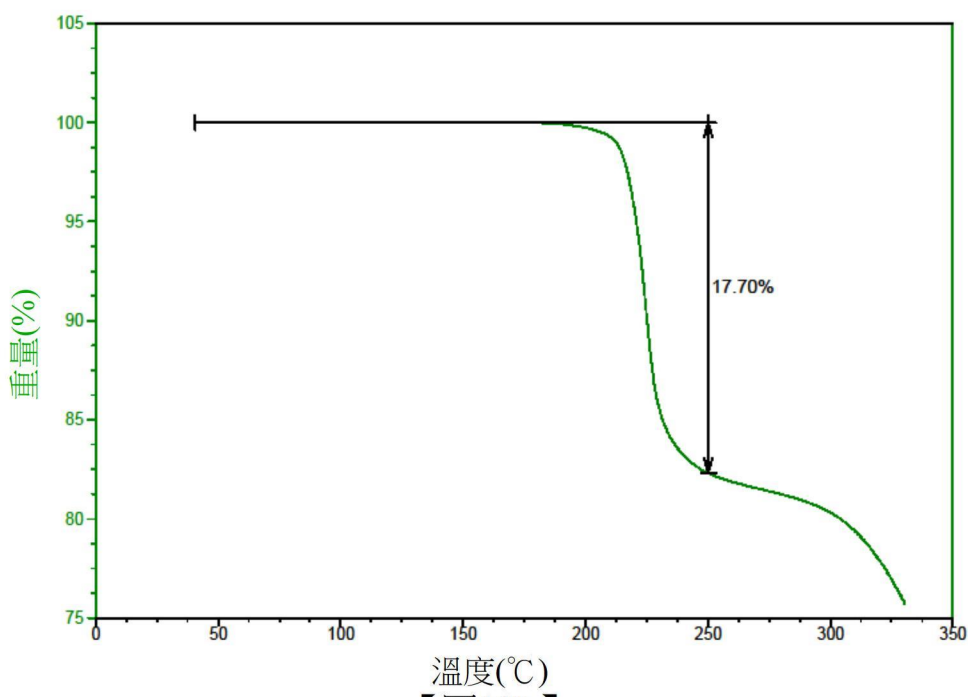
【圖18I】



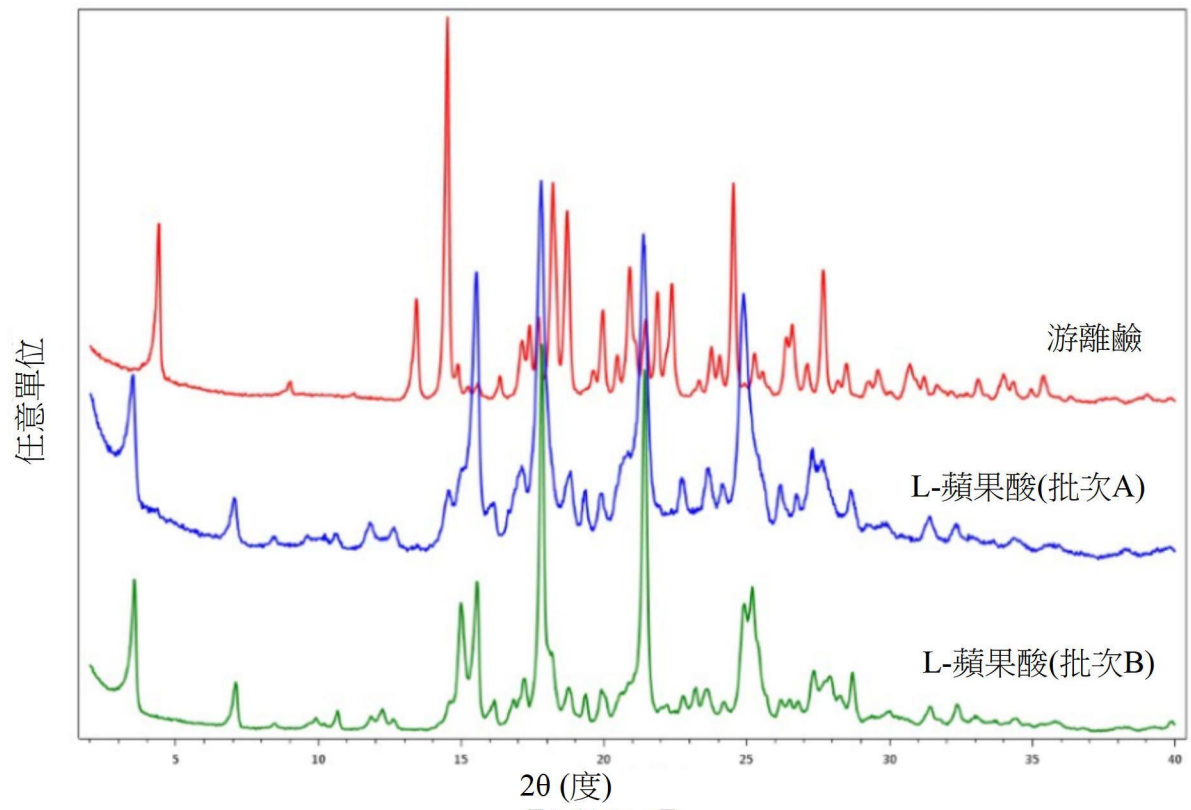
【圖18J】



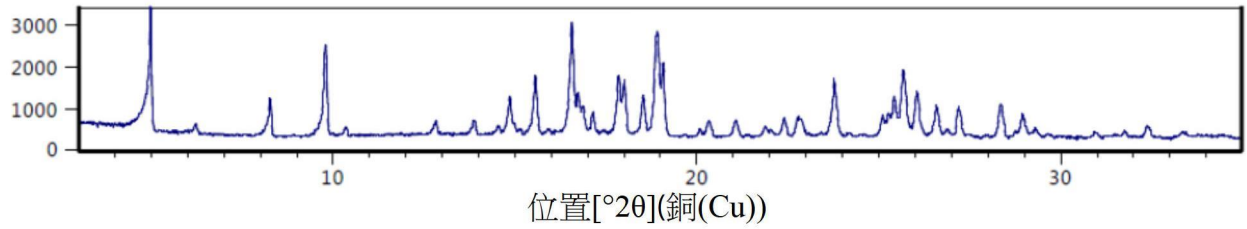
【圖18K】



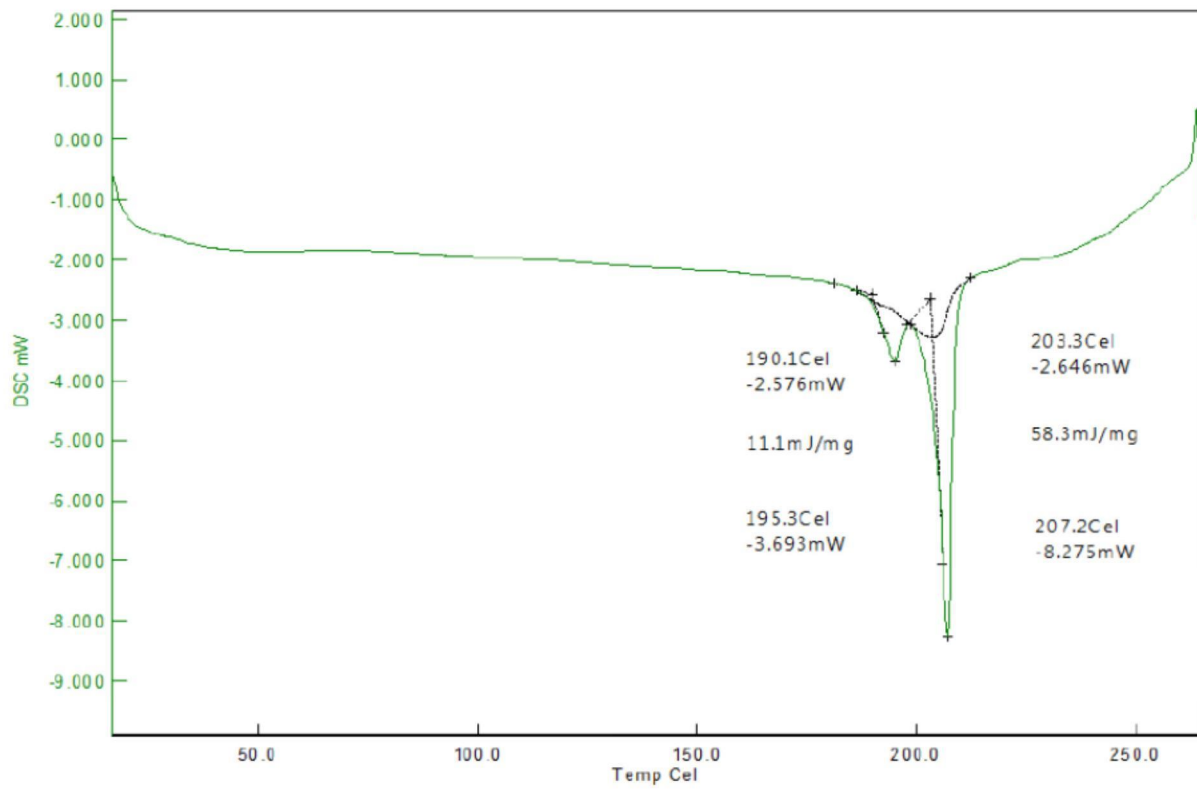
【圖18L】



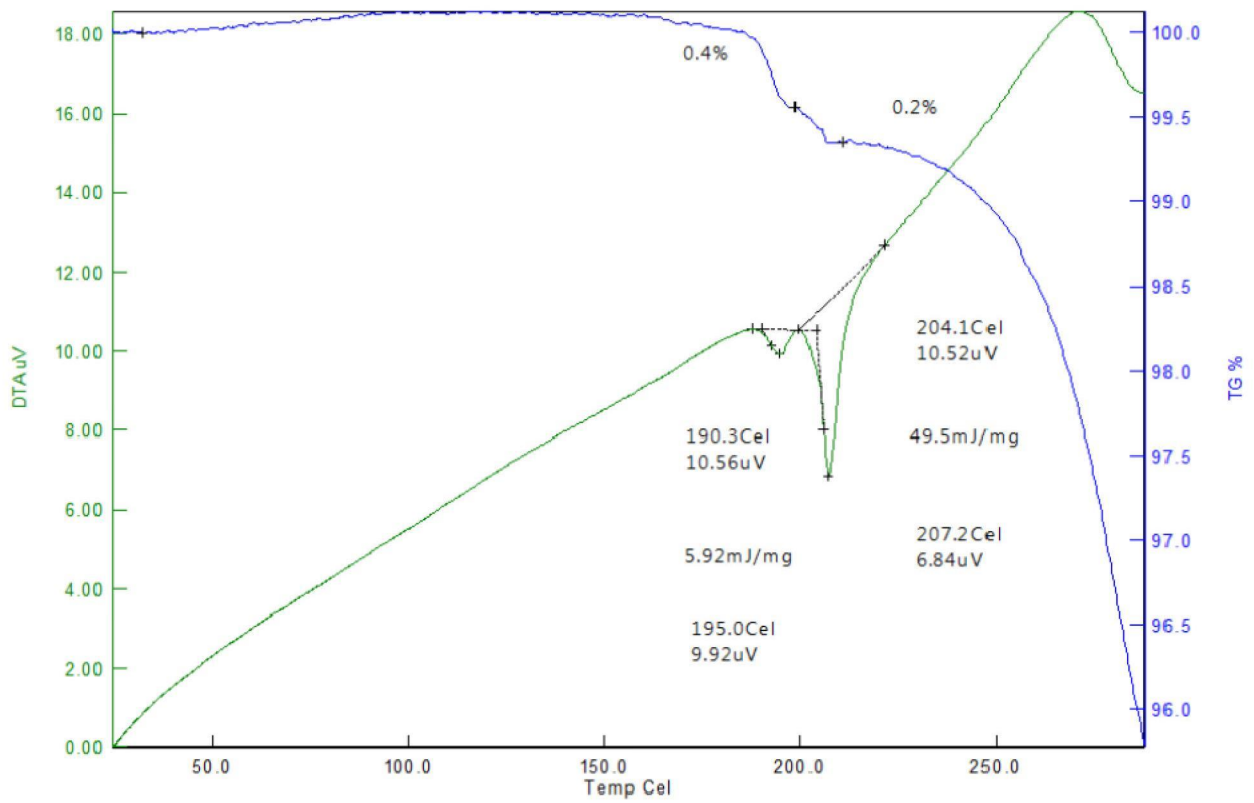
【圖18M】



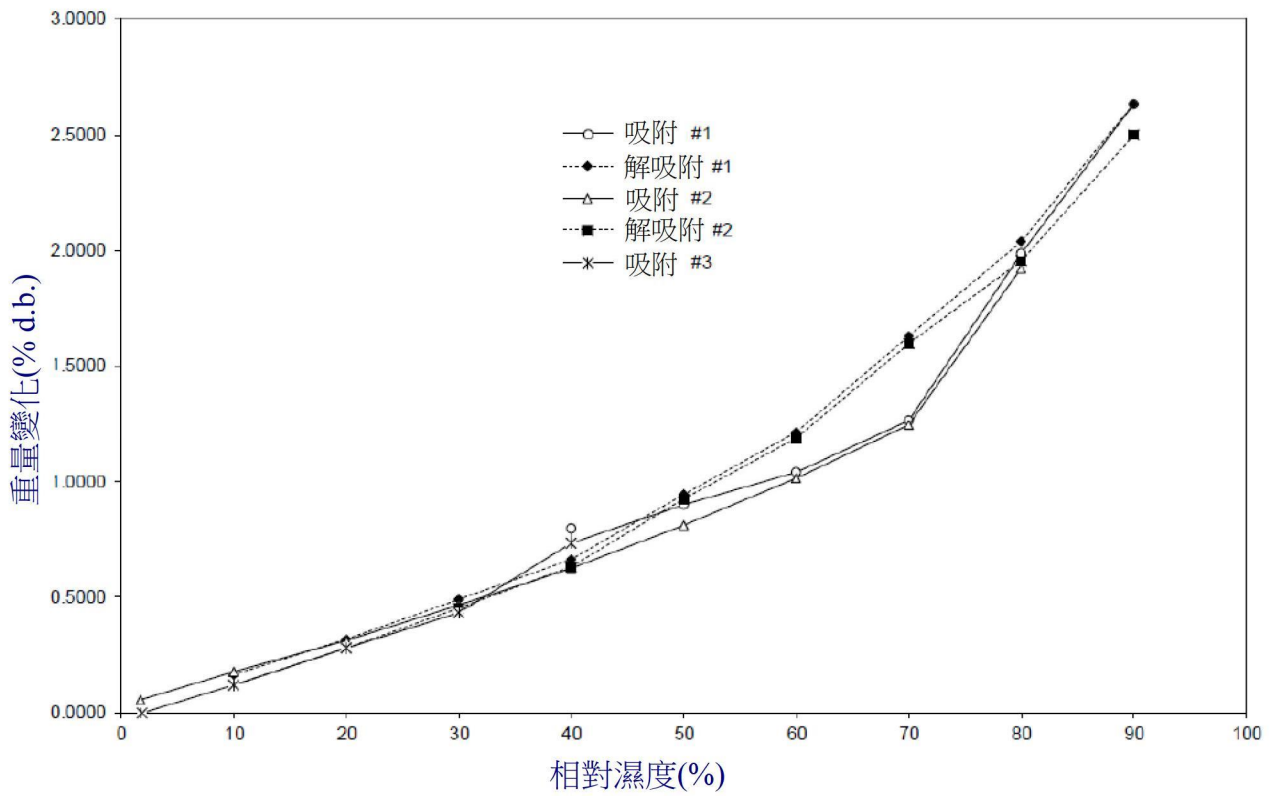
【圖19A】



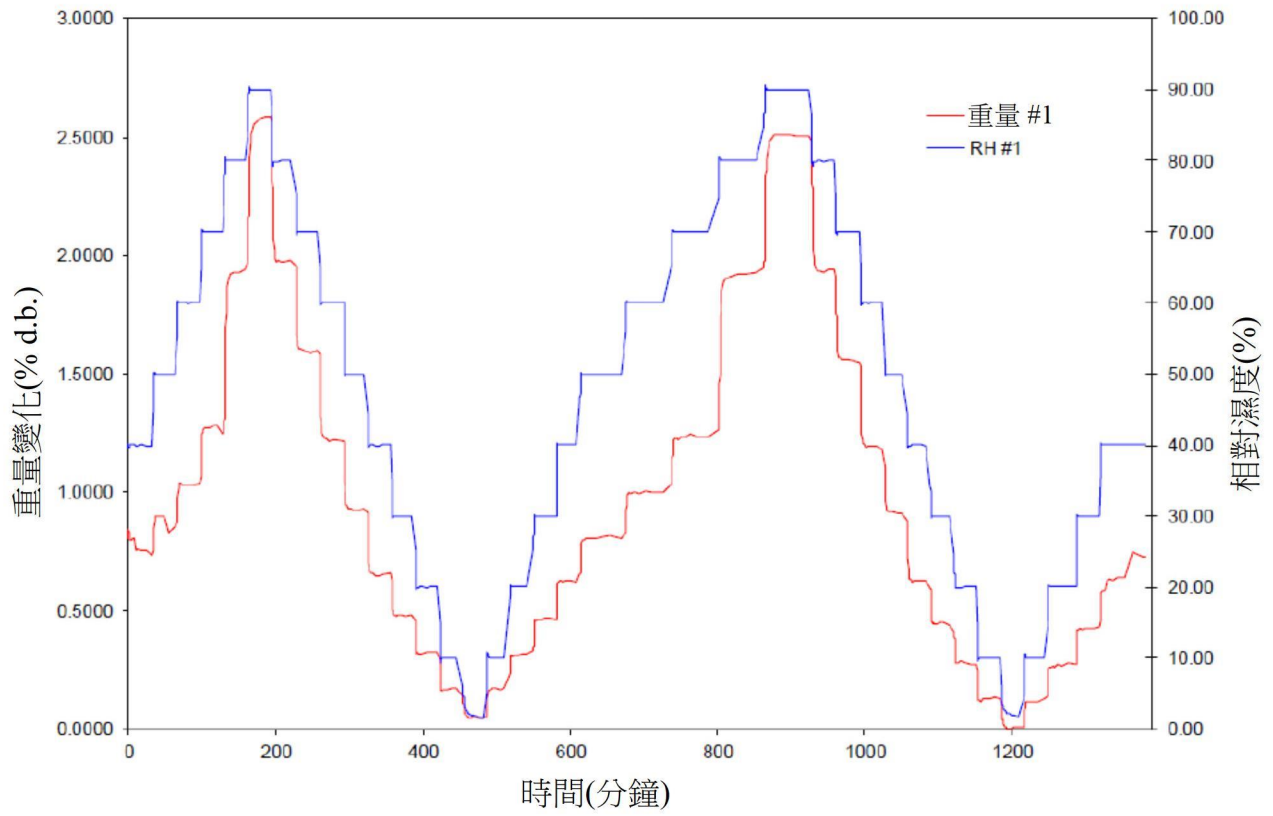
【圖19B】



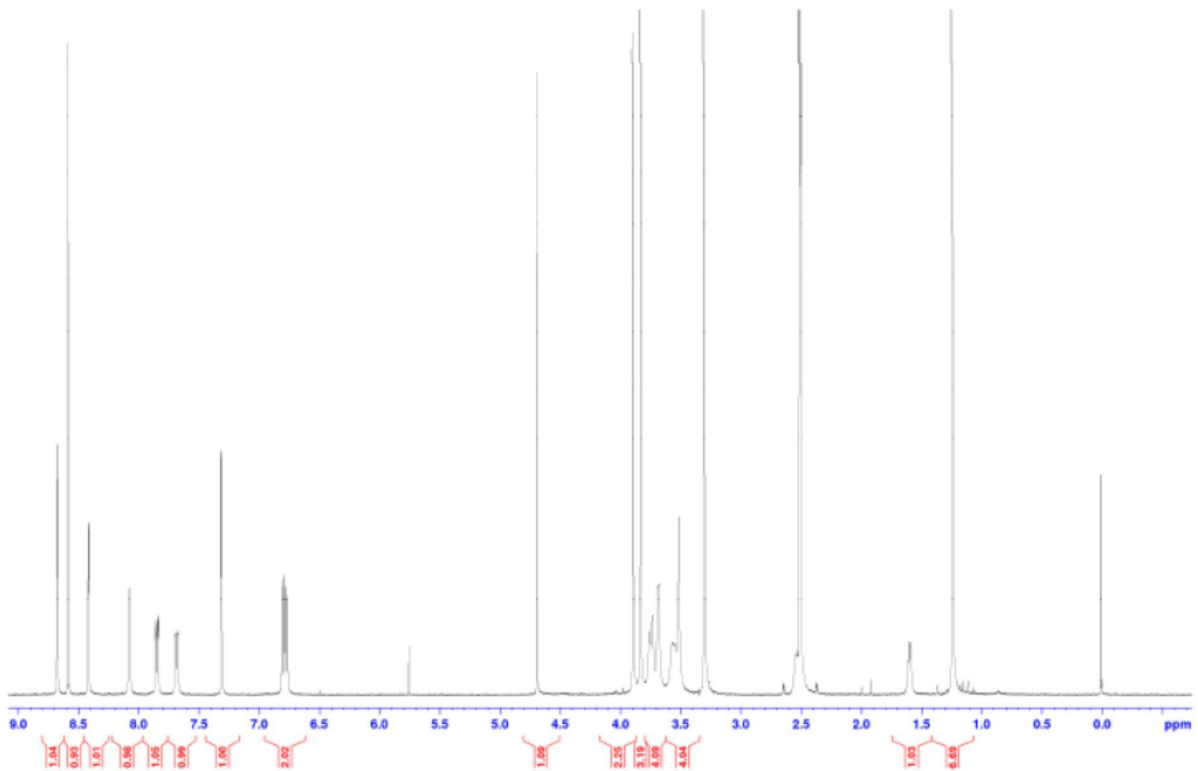
【圖19C】



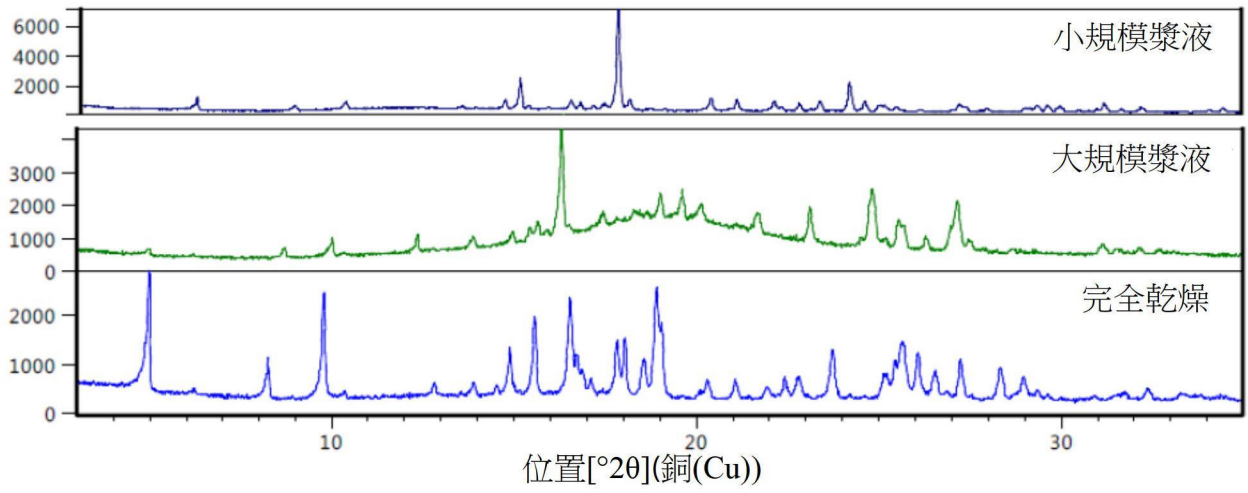
【圖19D】



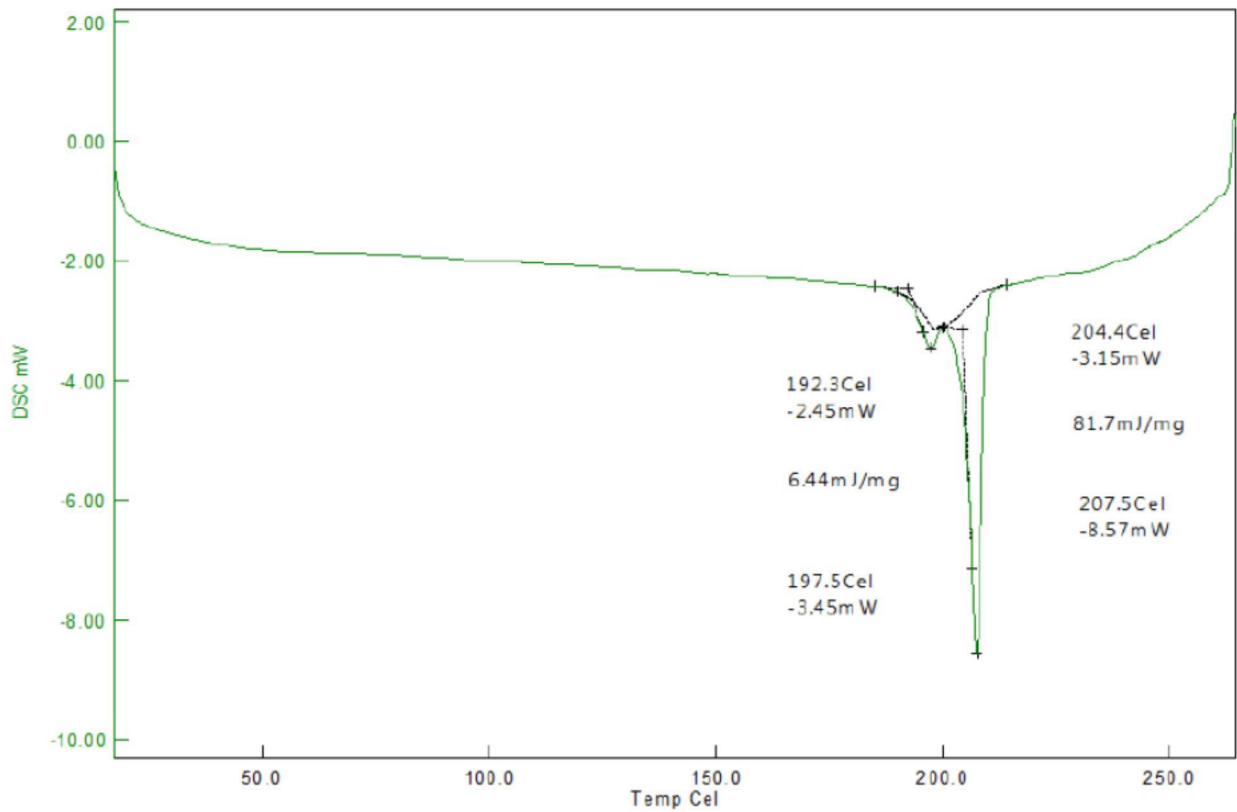
【圖19E】



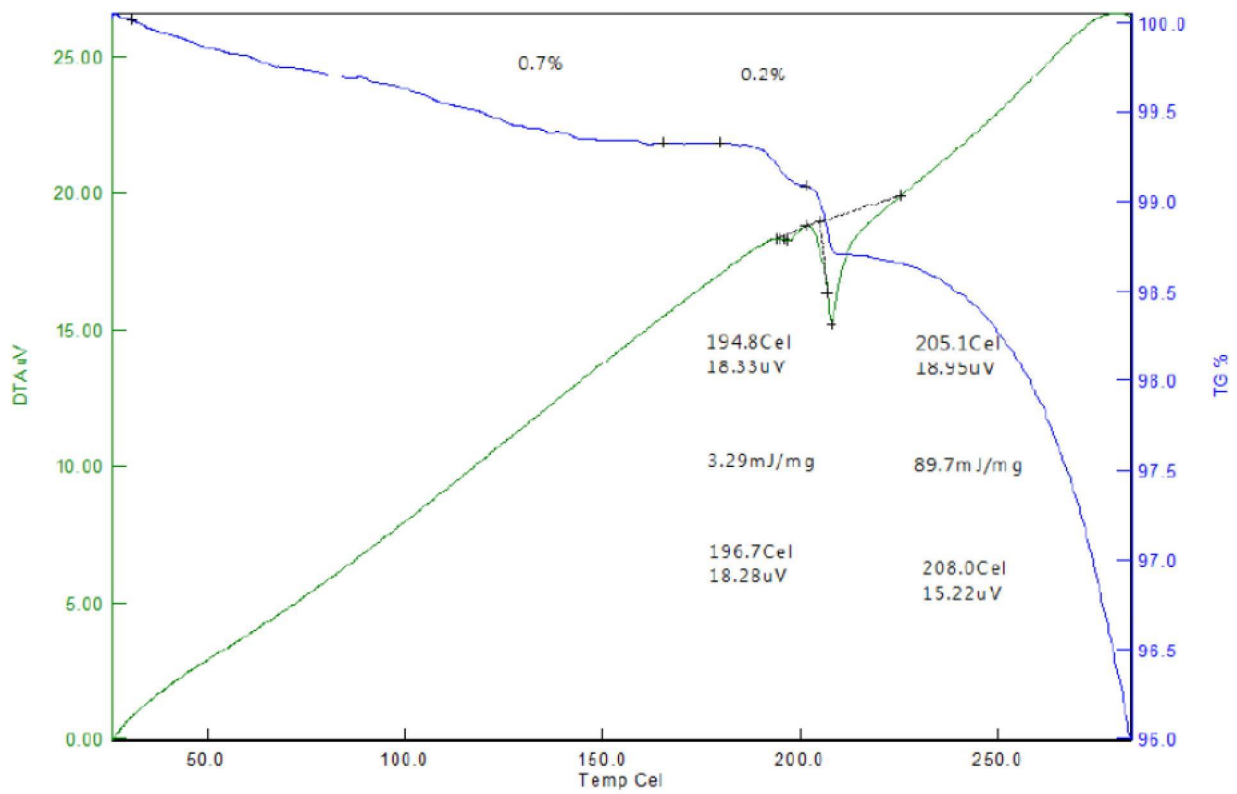
【圖19F】



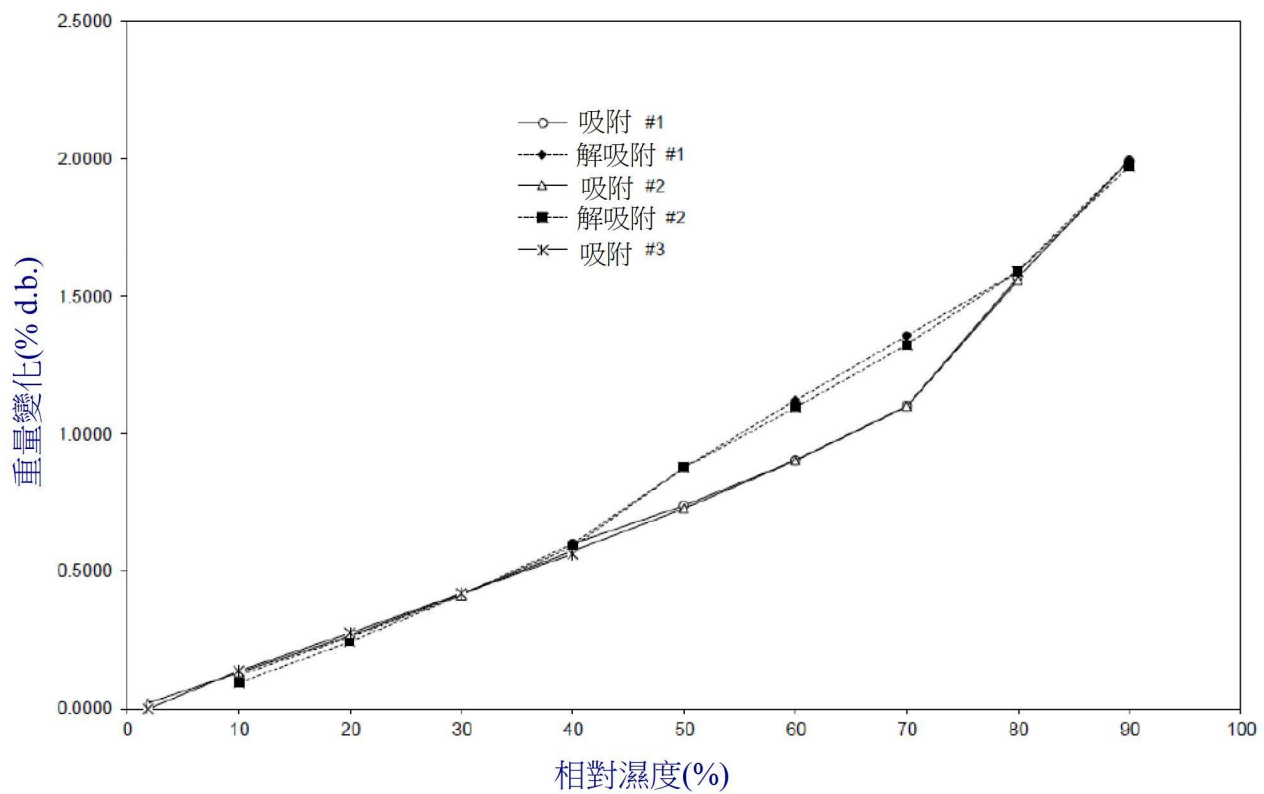
【圖20A】



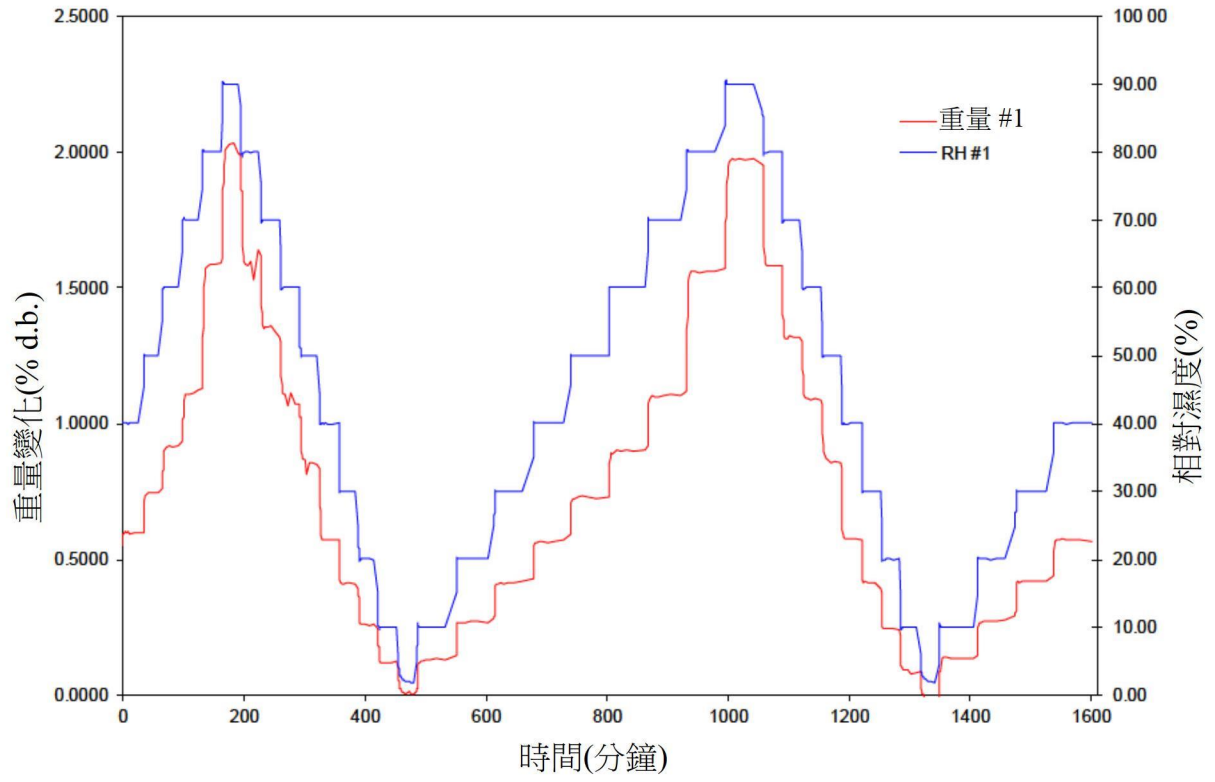
【圖20B】



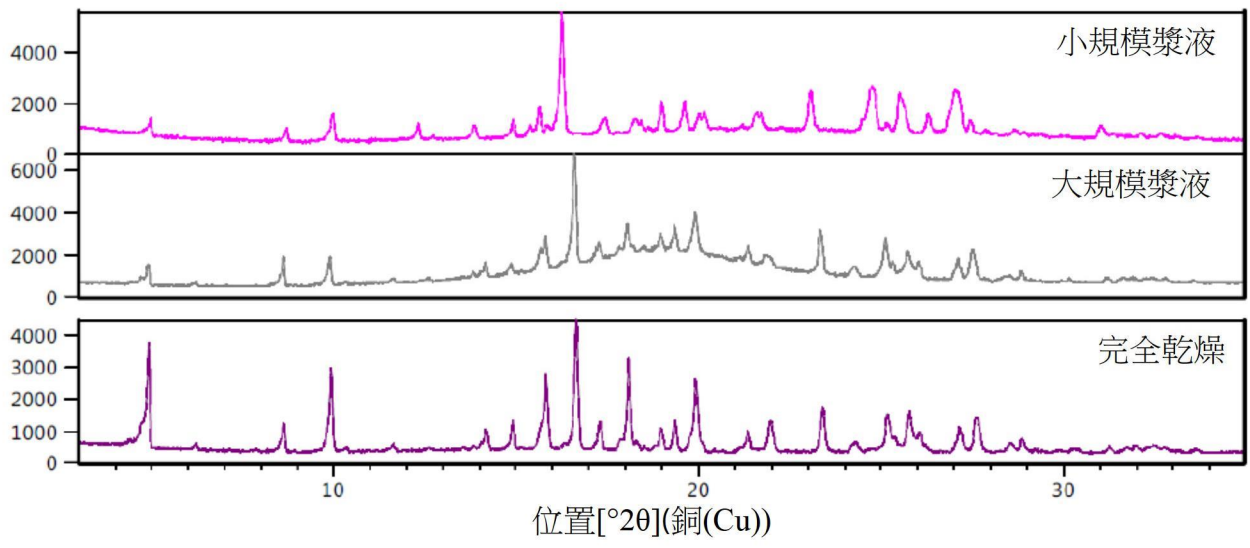
【圖20C】



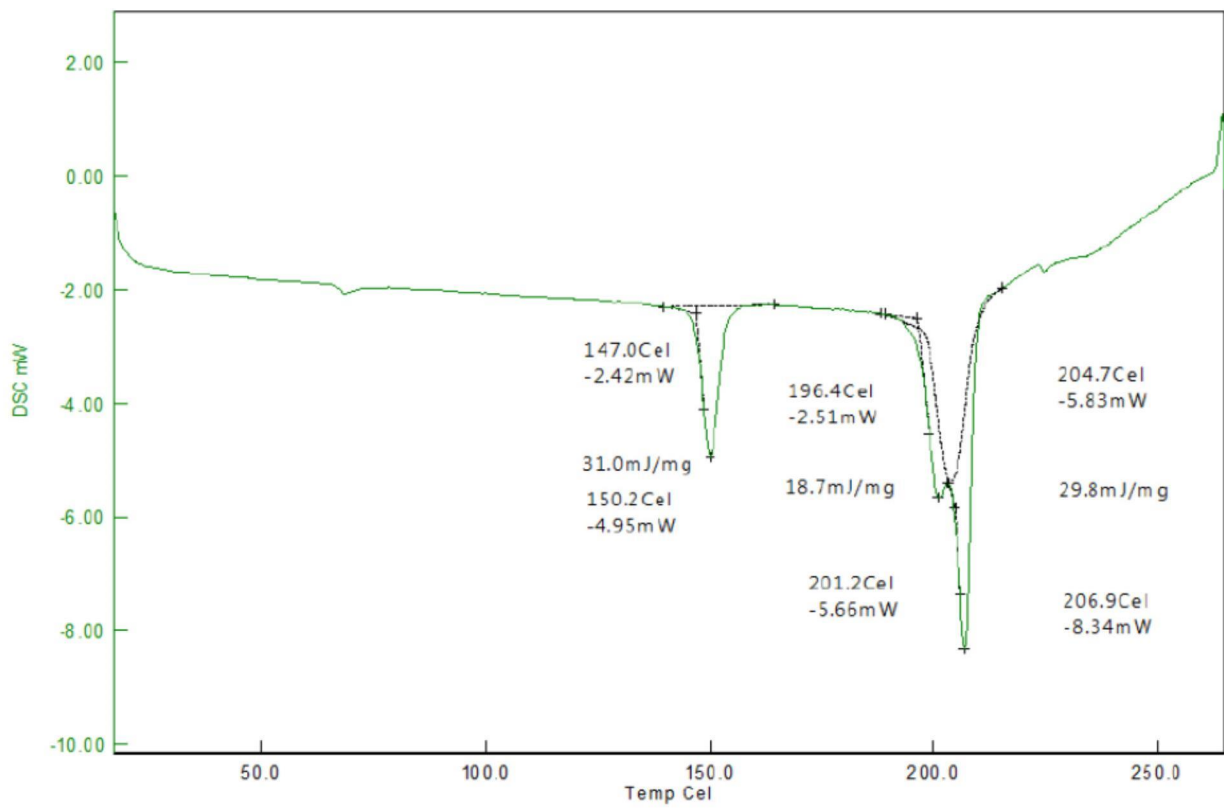
【圖20D】



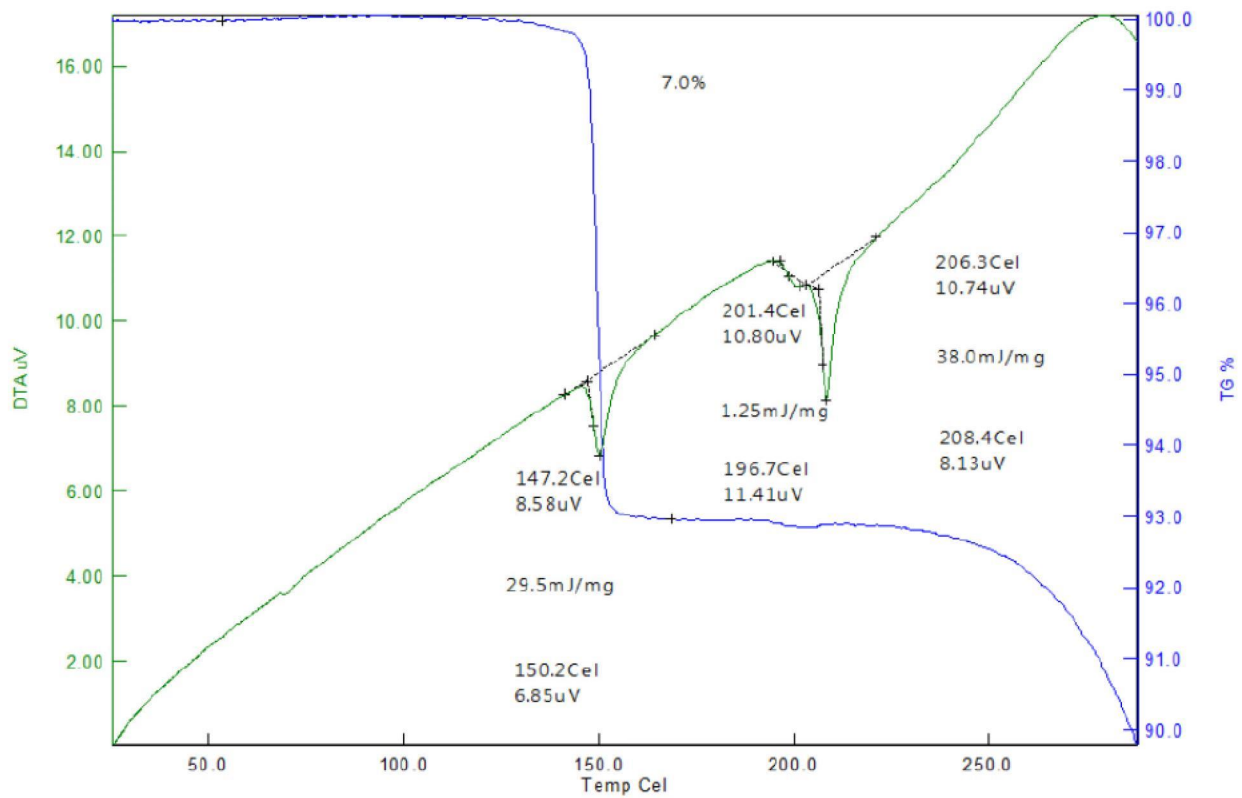
【圖20E】



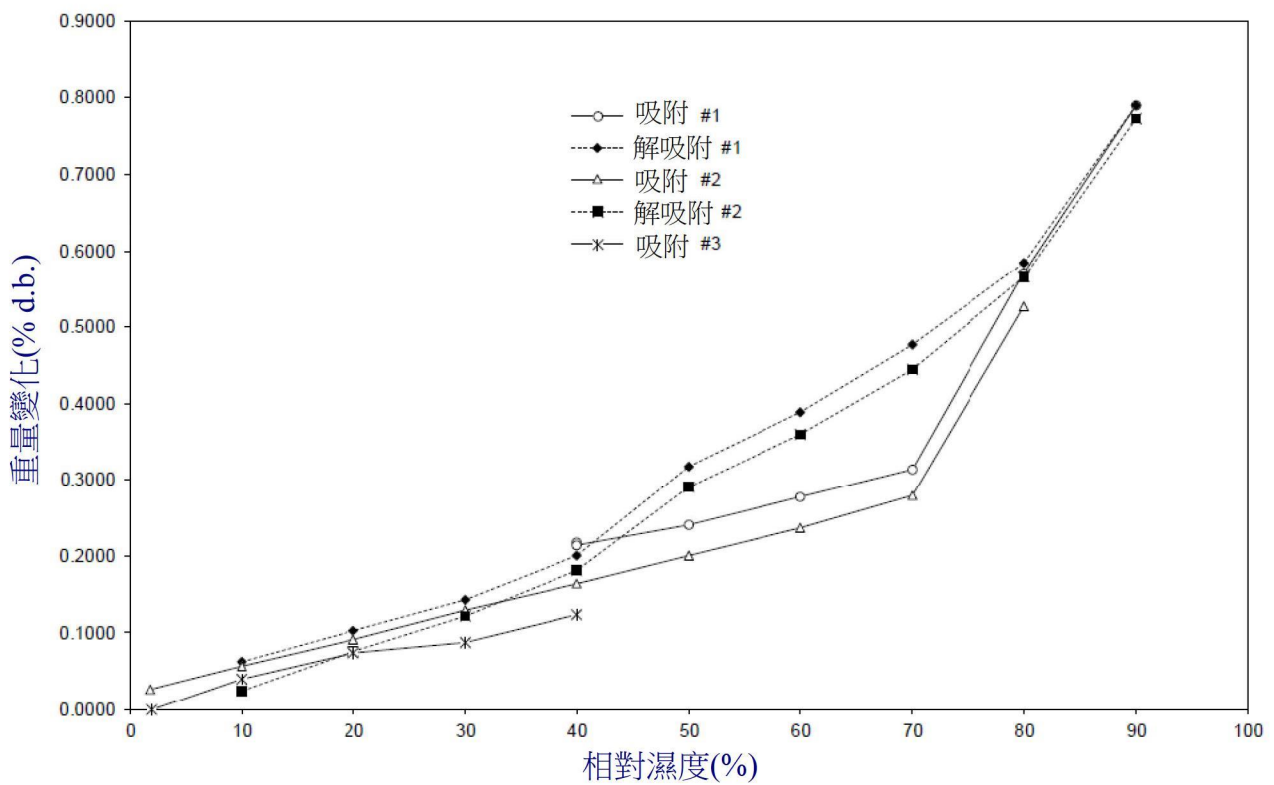
【圖21A】



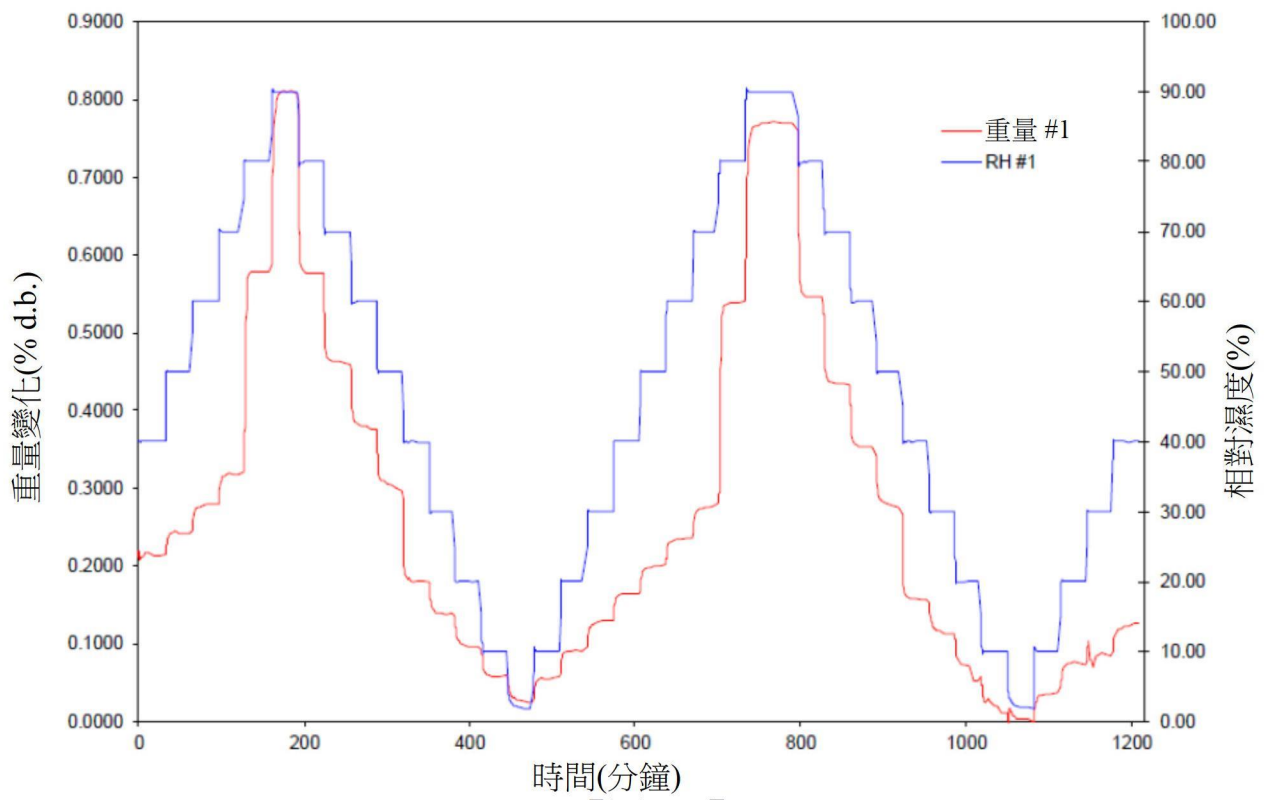
【圖21B】



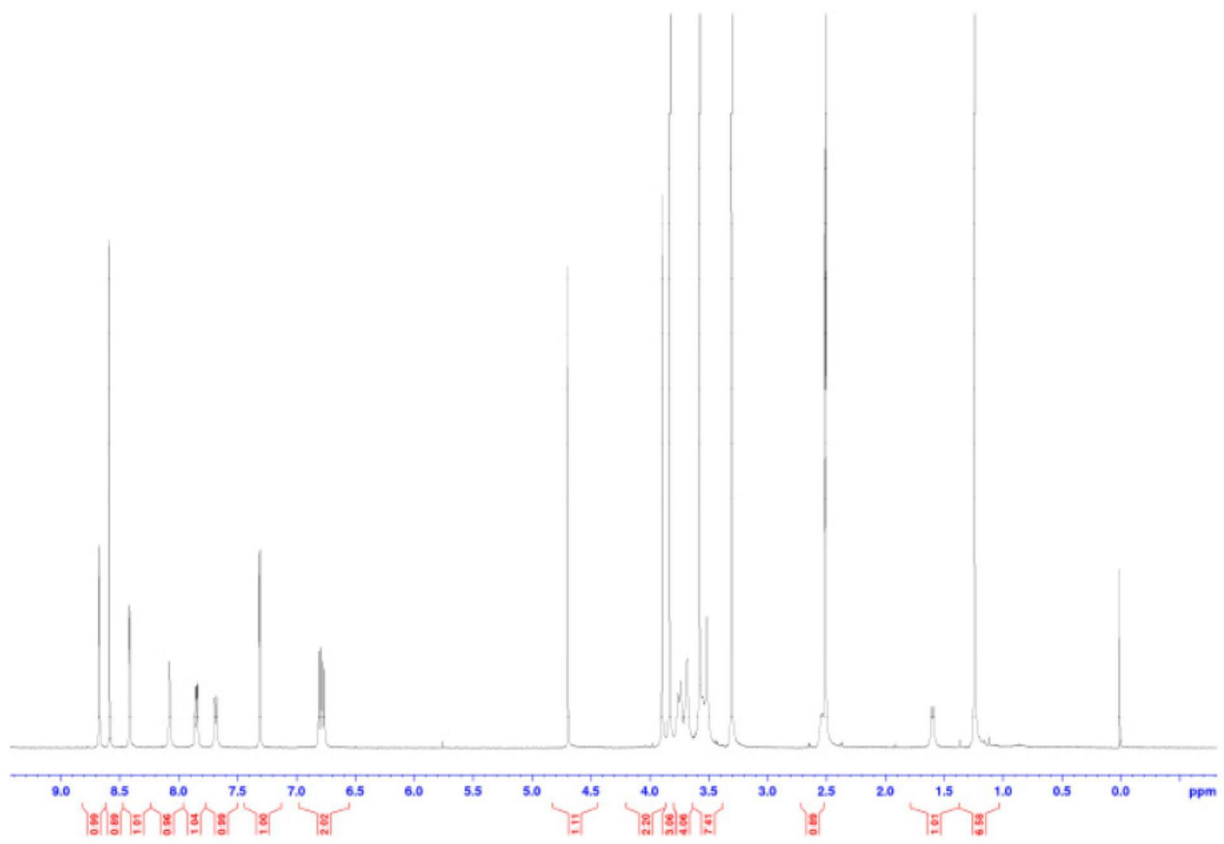
【圖21C】



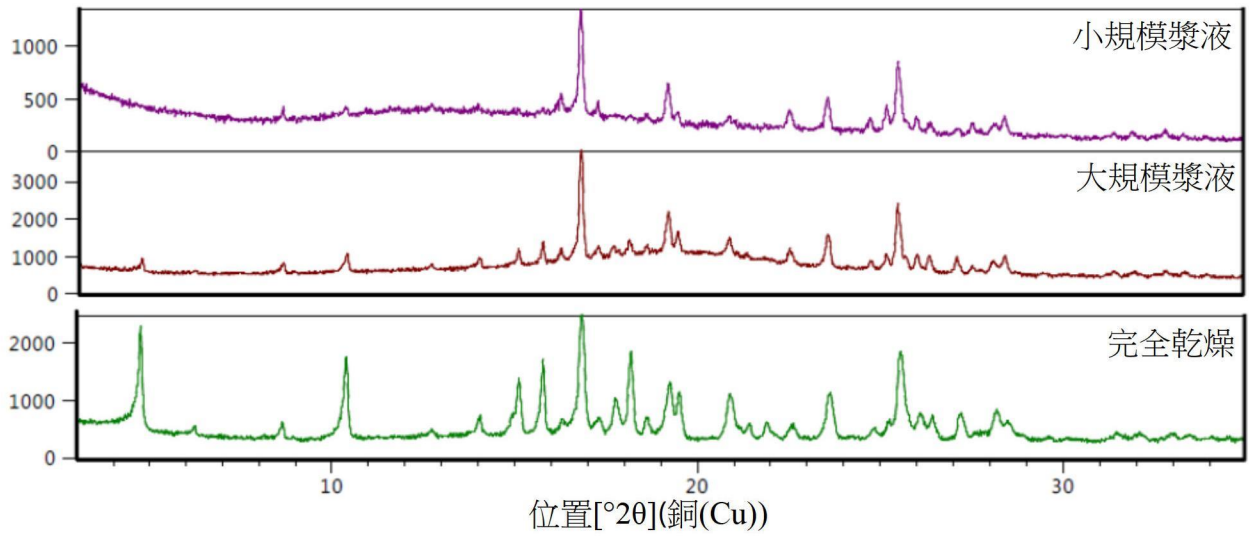
【圖21D】



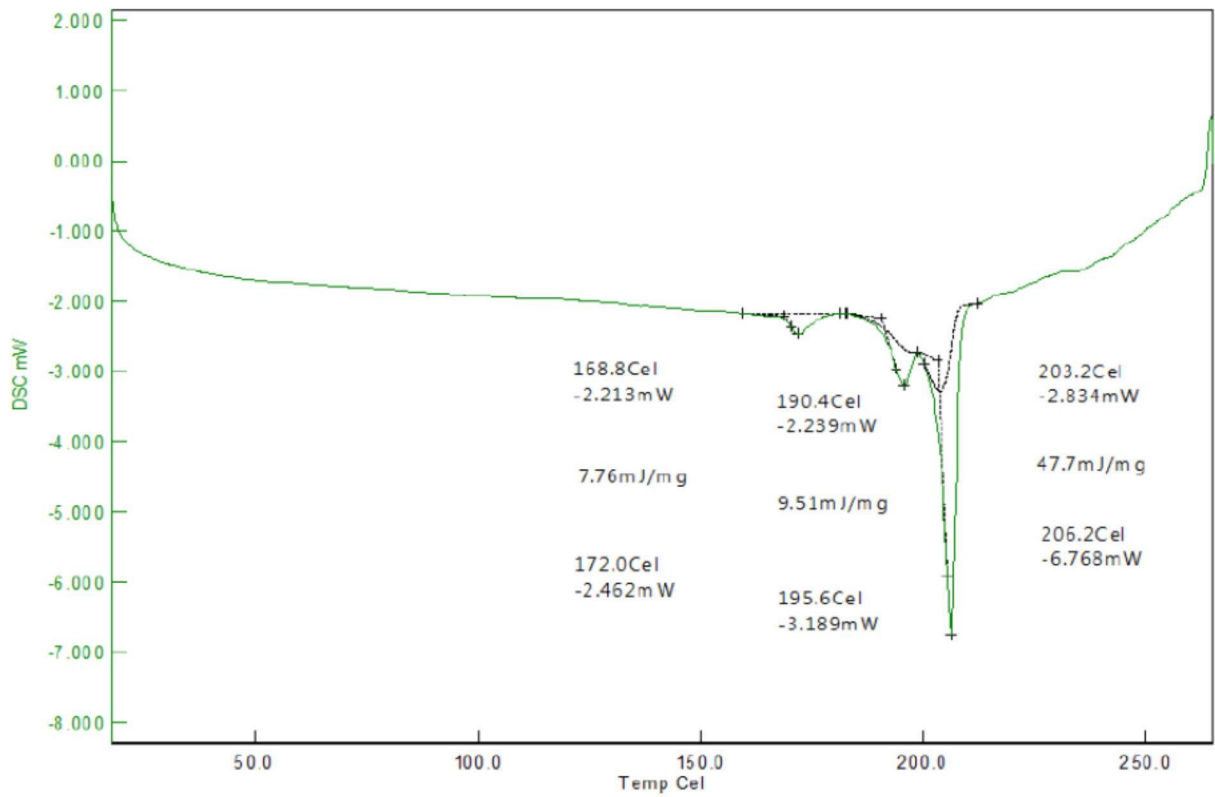
【圖21E】



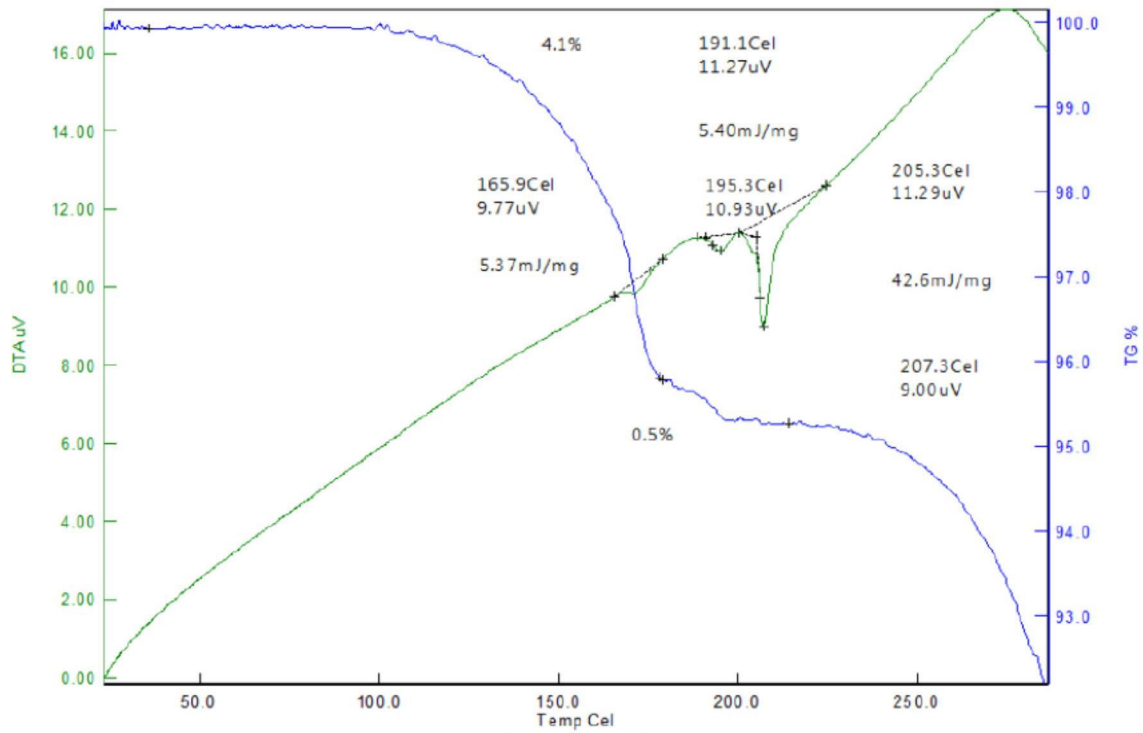
【圖21F】



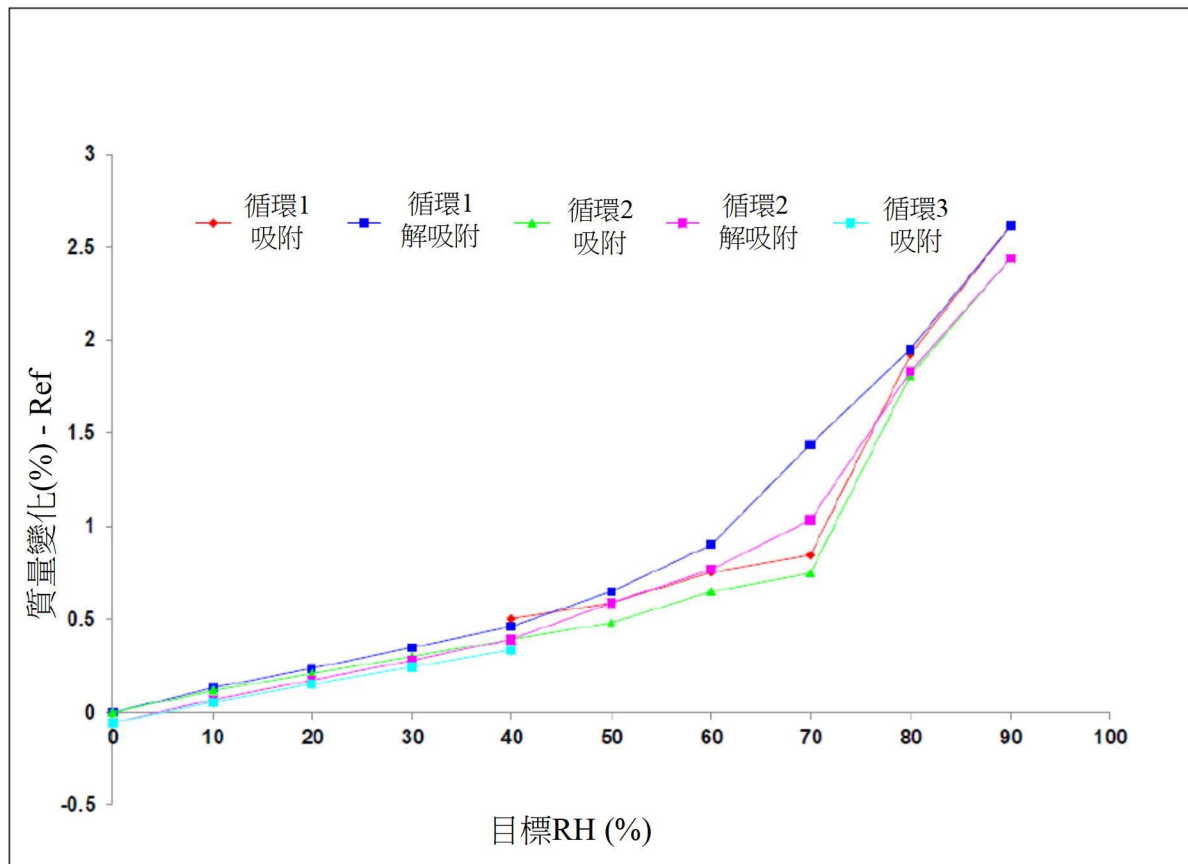
【圖22A】



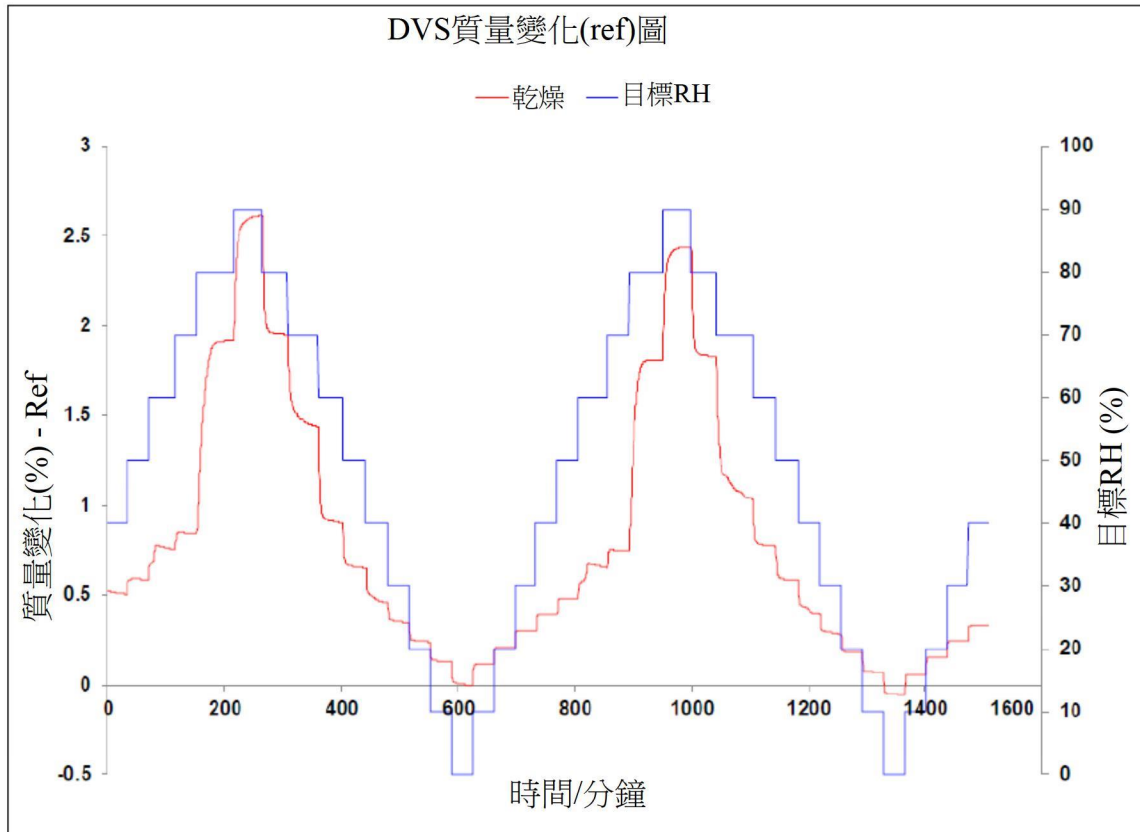
【圖22B】



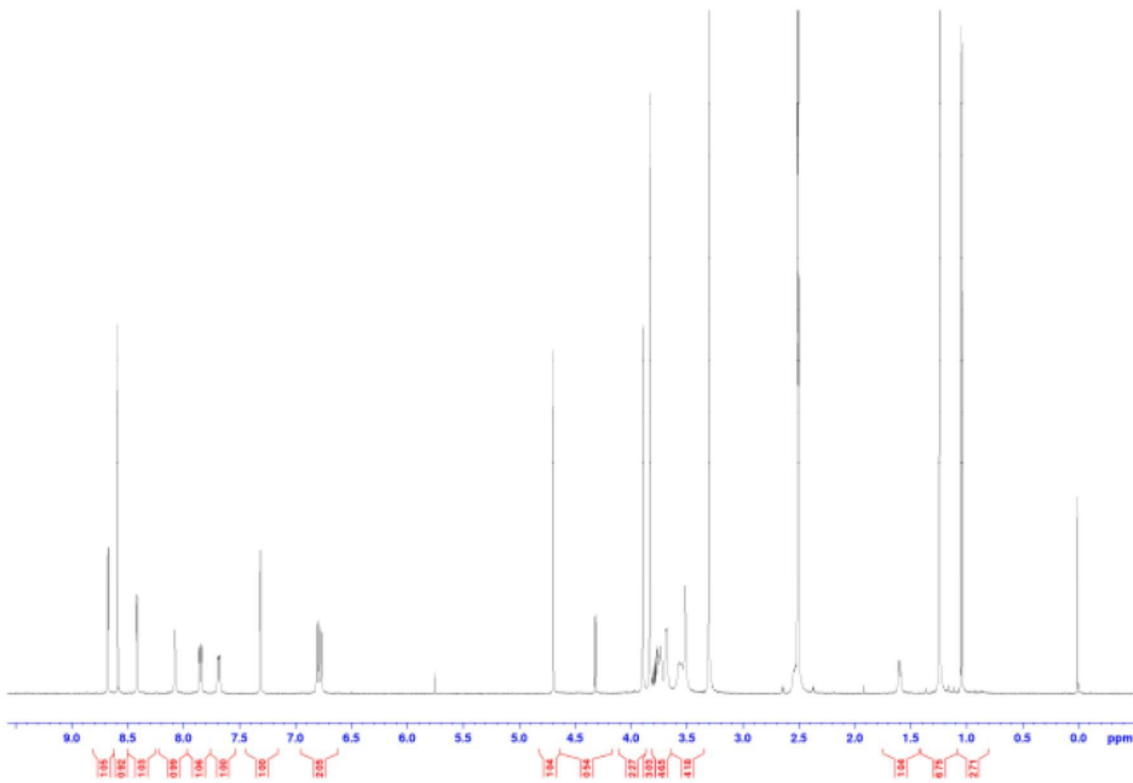
【圖22C】



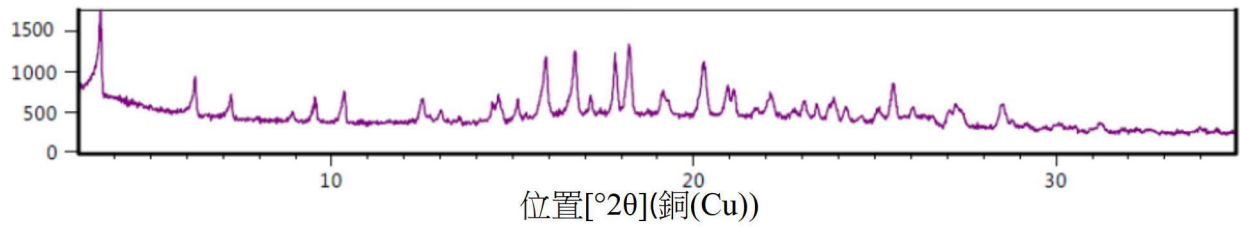
【圖22D】



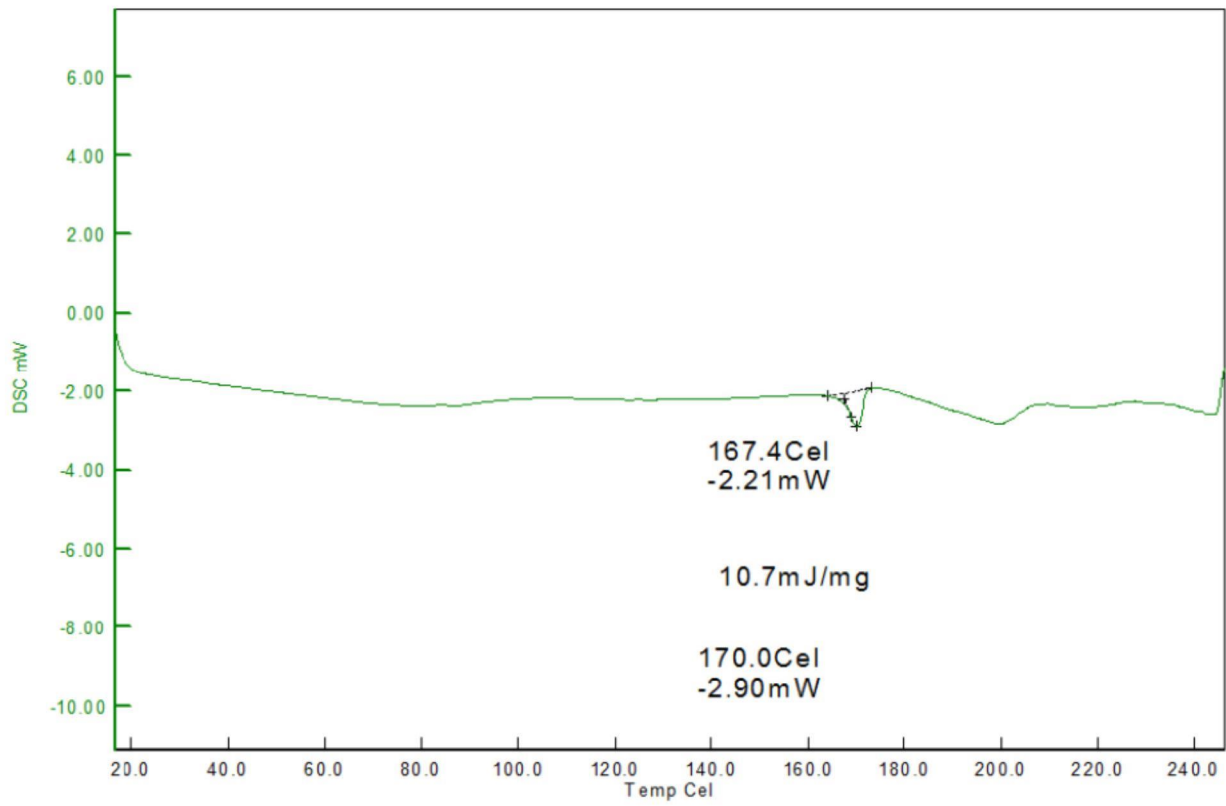
【圖22E】



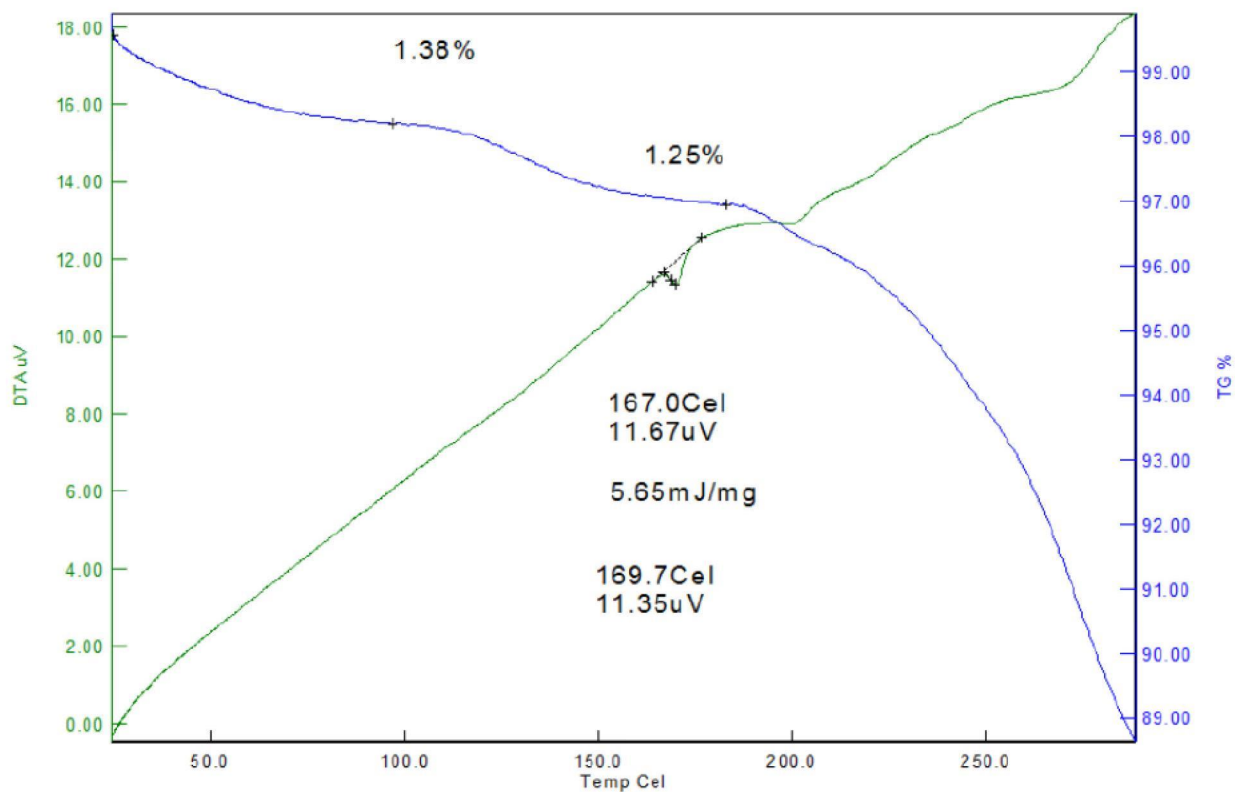
【圖22F】



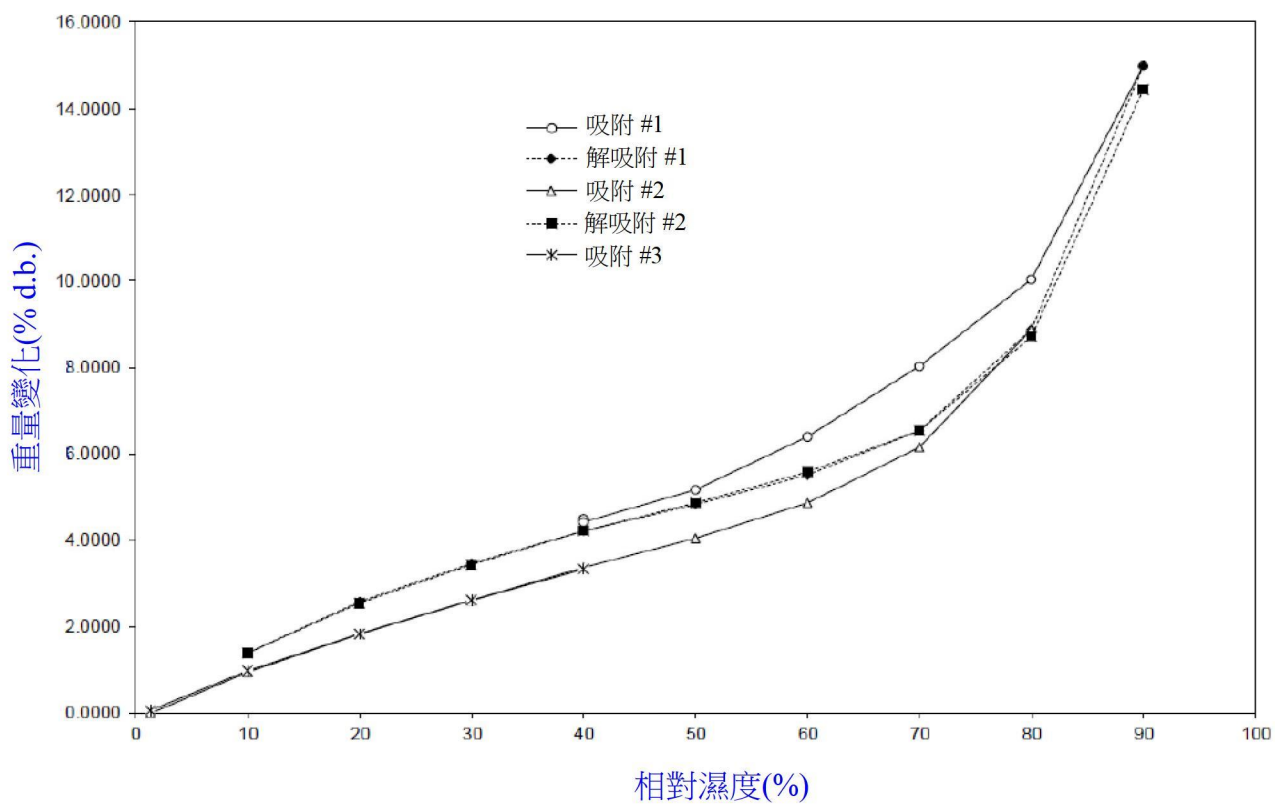
【圖23A】



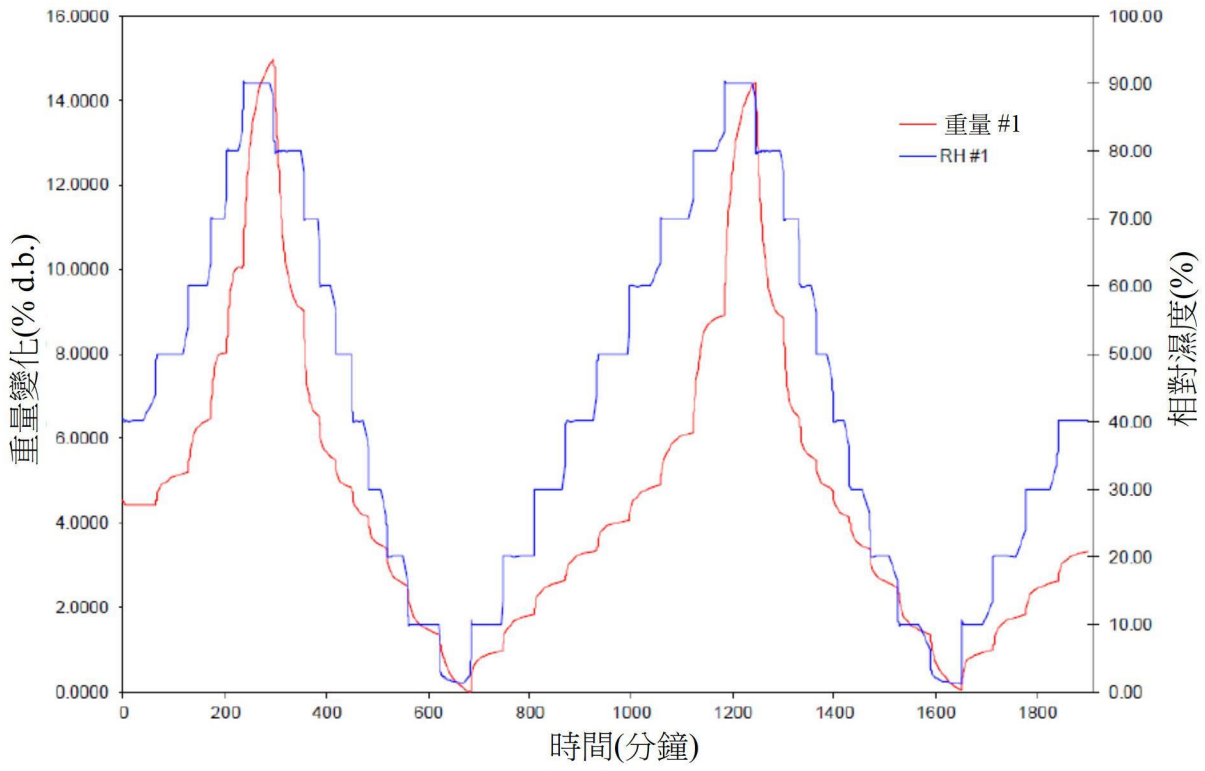
【圖23B】



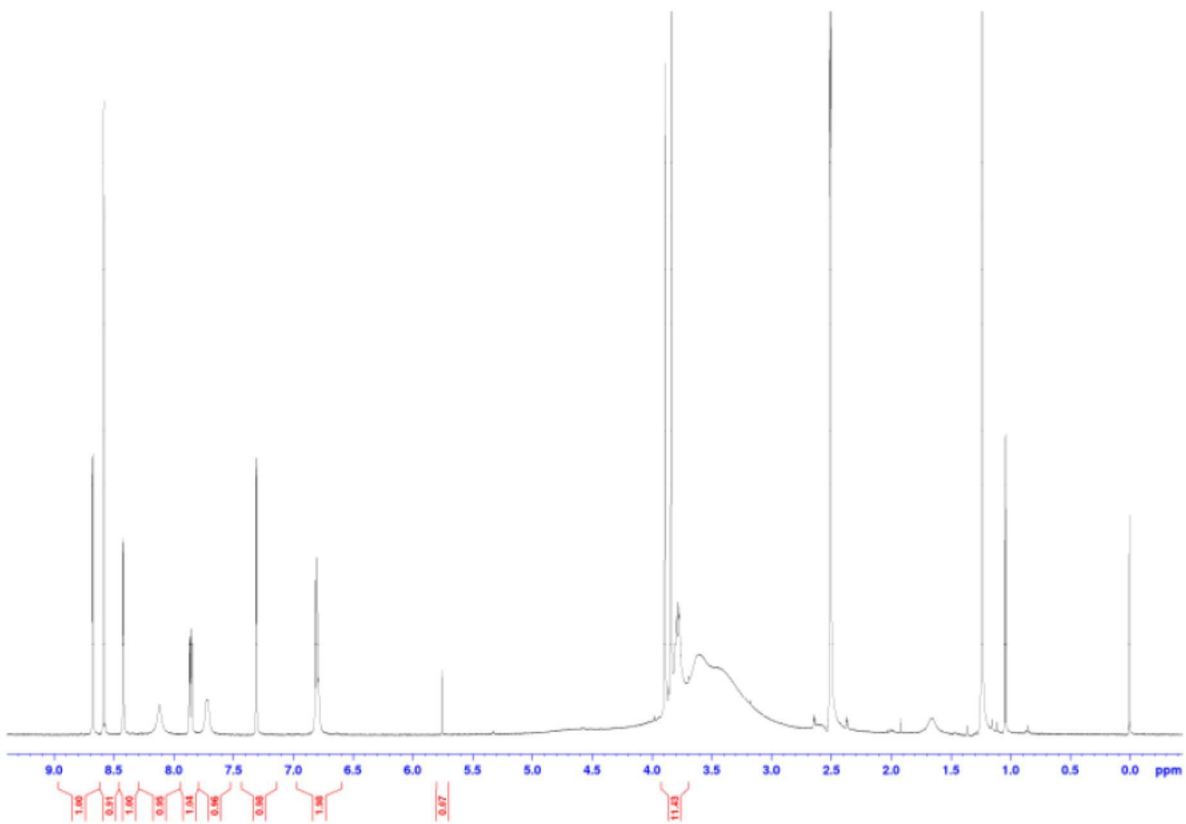
【圖23C】



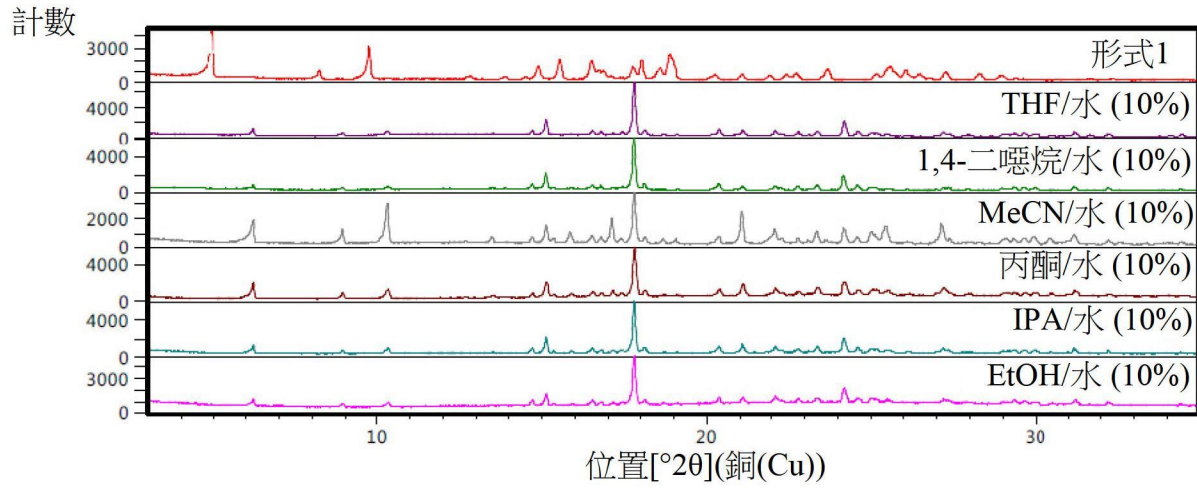
【圖23D】



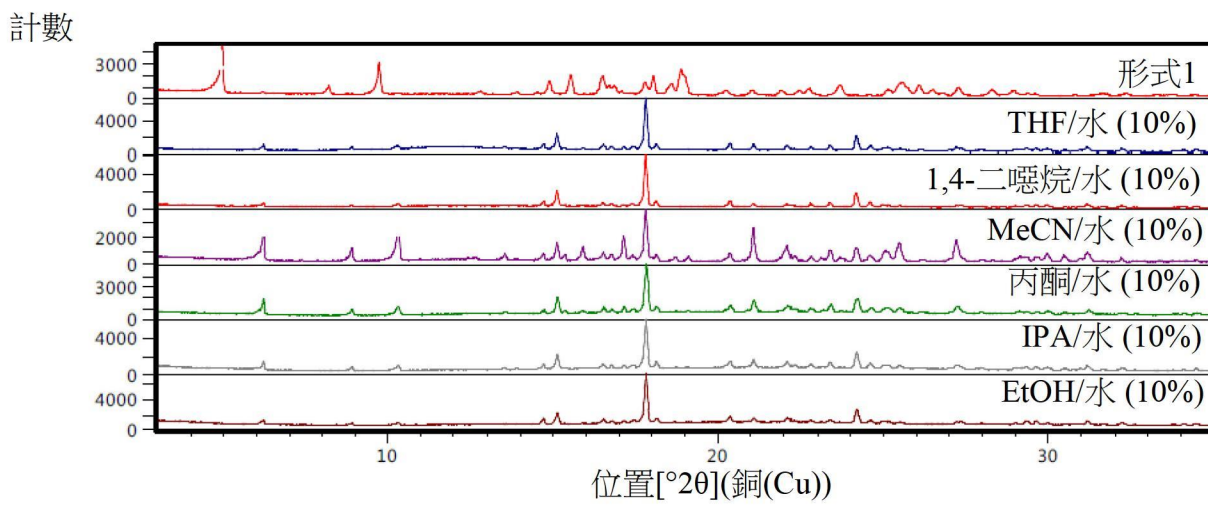
【圖23E】



【圖23F】

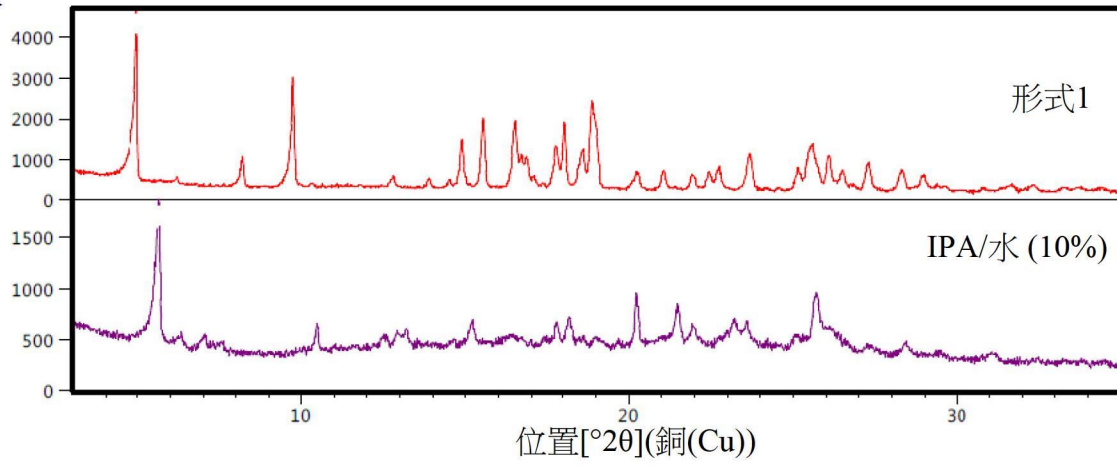


【圖24A】



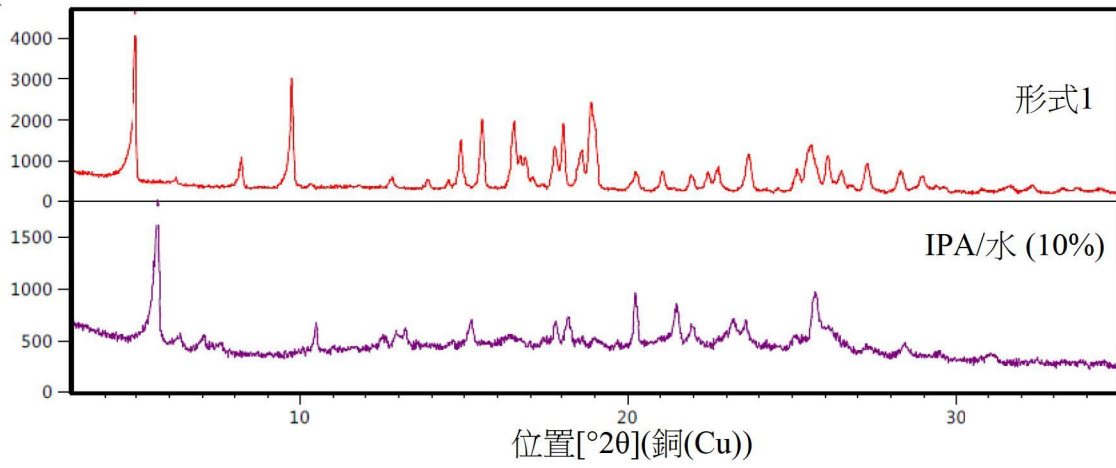
【圖24B】

計數



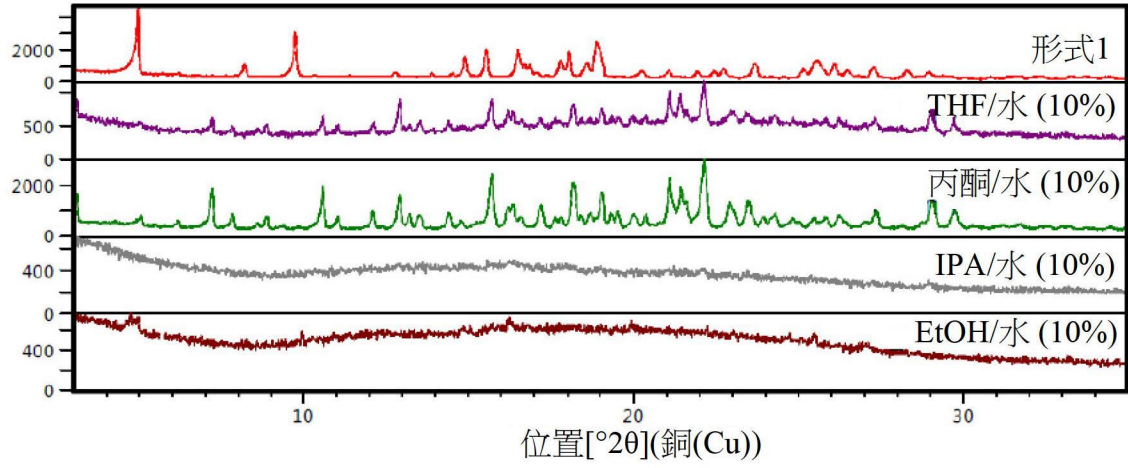
【圖25A】

計數



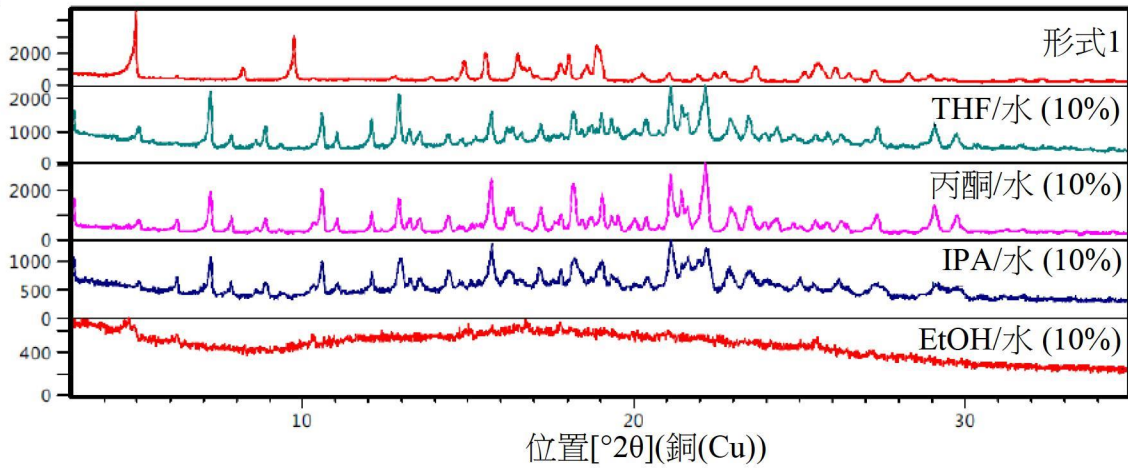
【圖25B】

計數



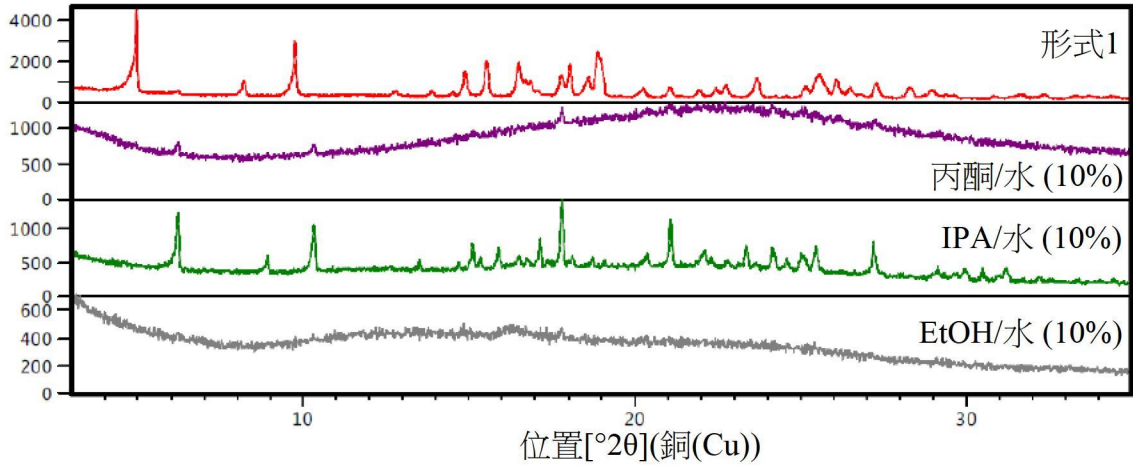
【圖26A】

計數



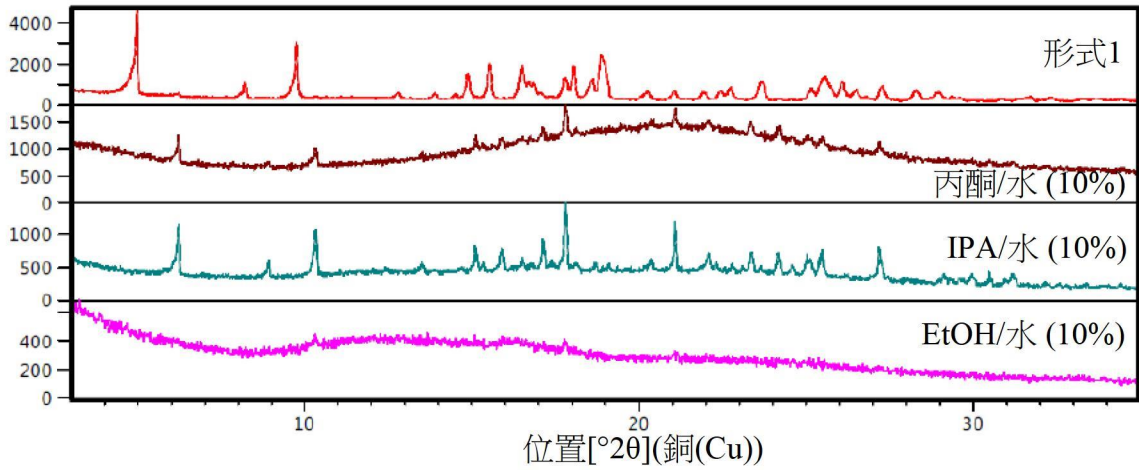
【圖26B】

計數



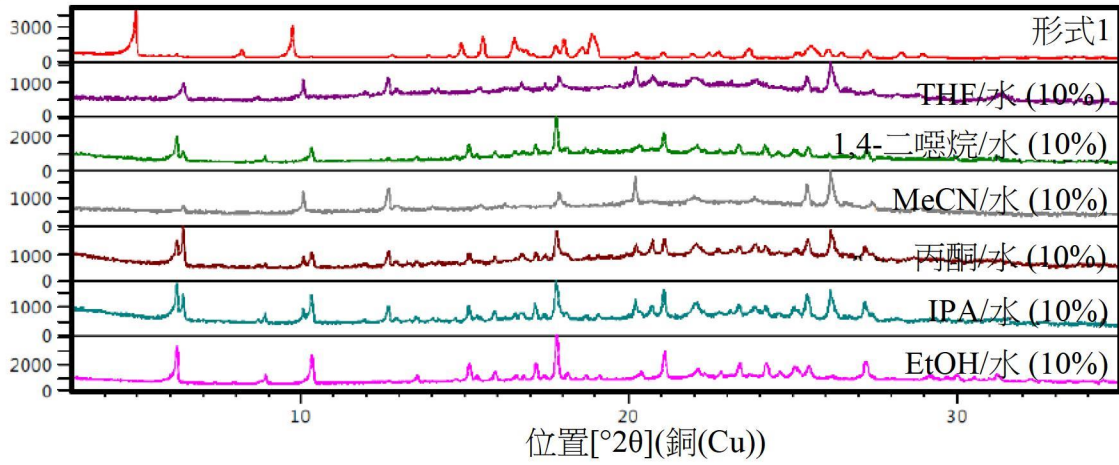
【圖27A】

計數



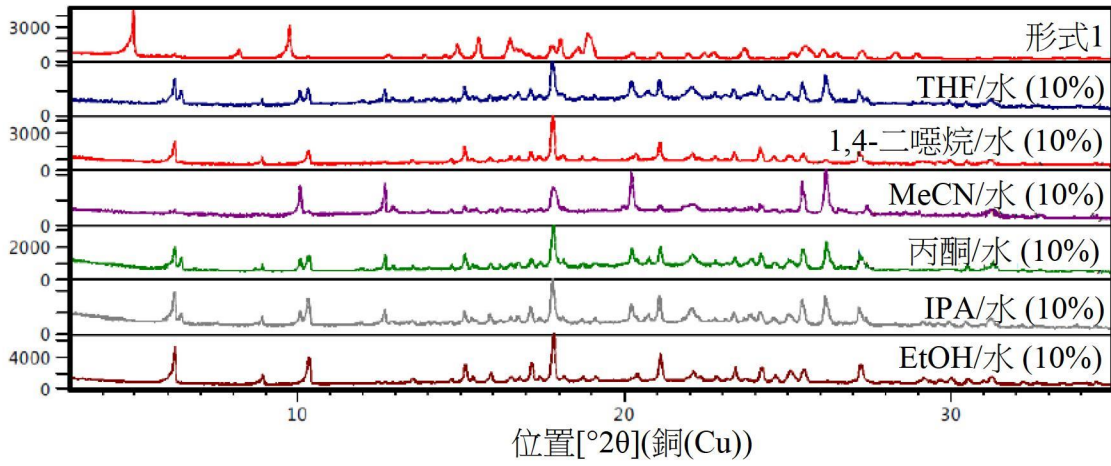
【圖27B】

計數



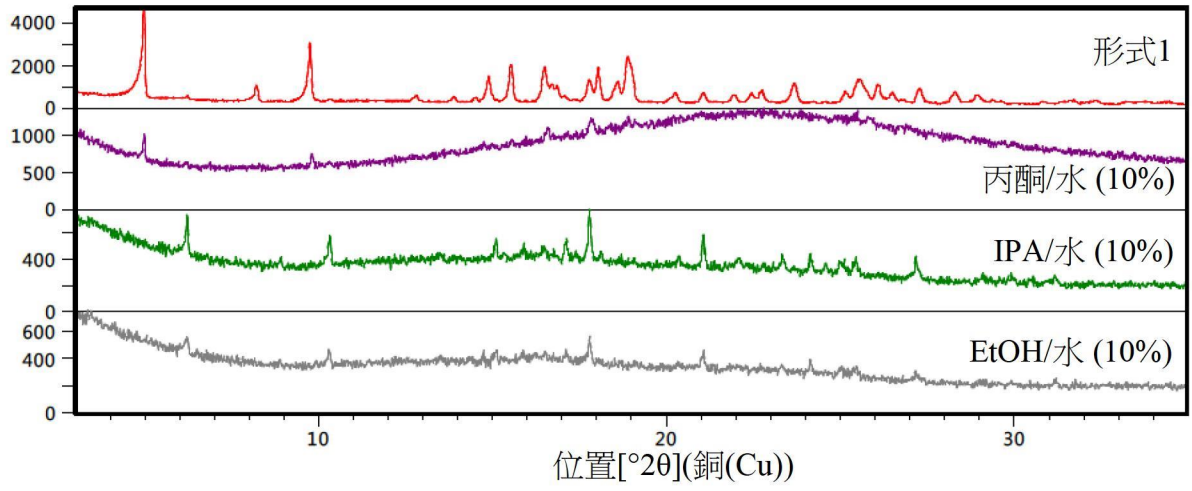
【圖28A】

計數



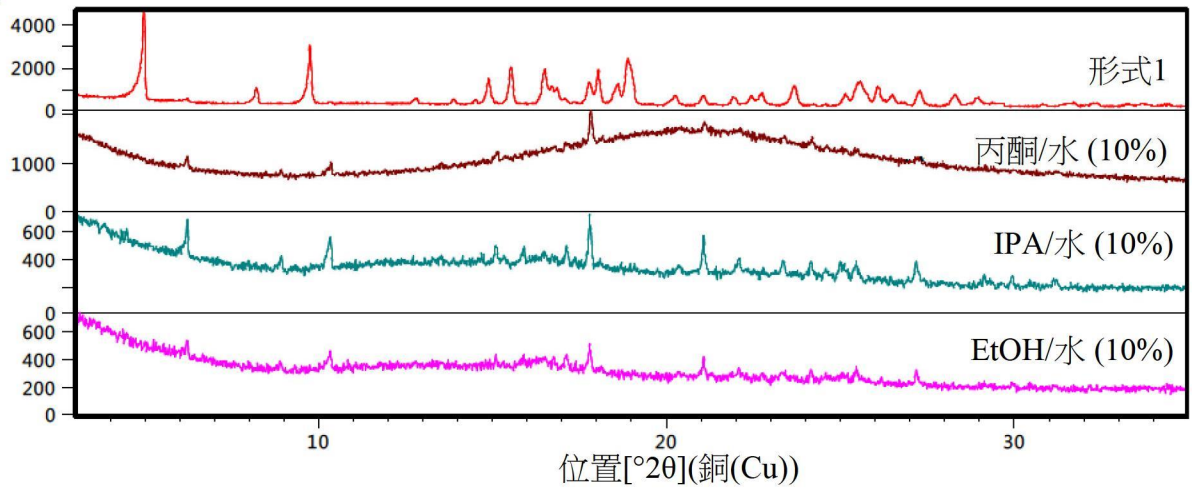
【圖28B】

計數



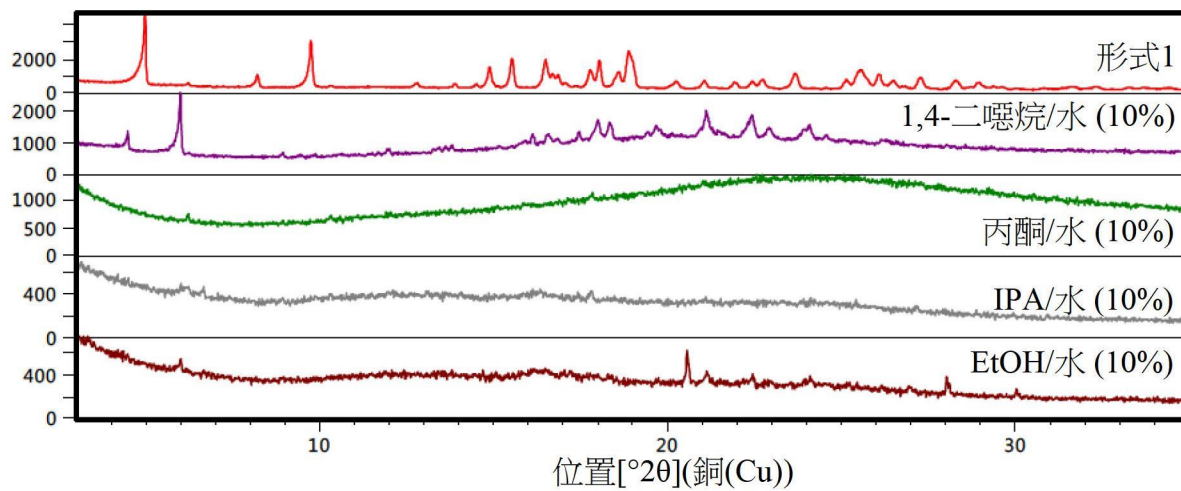
【圖29A】

計數



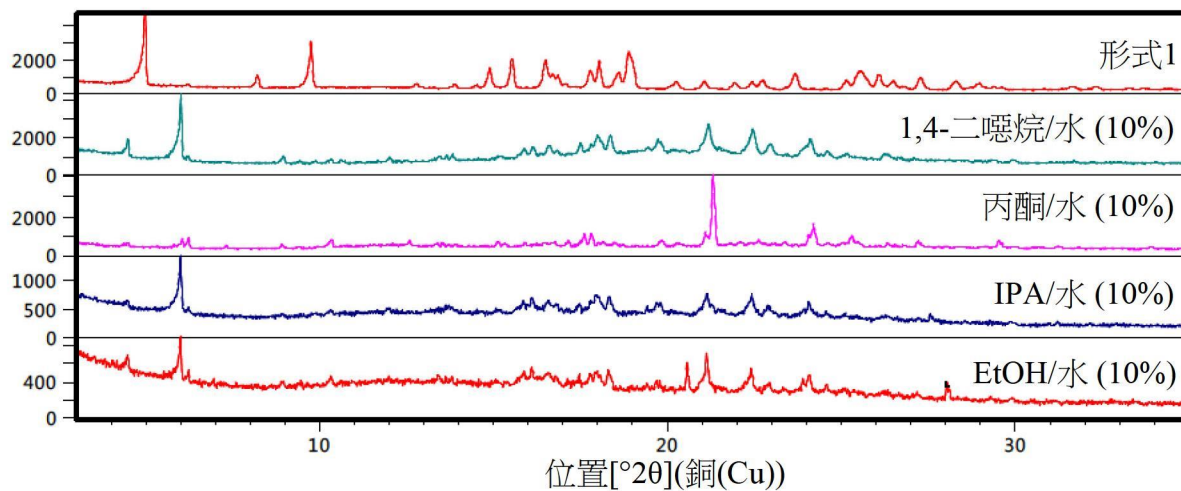
【圖29B】

計數



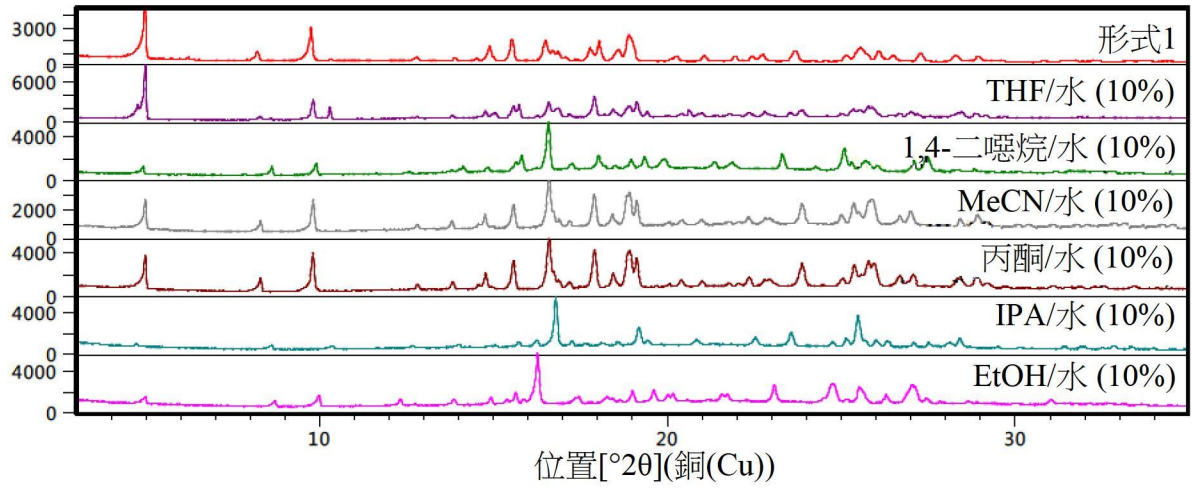
【圖30A】

計數



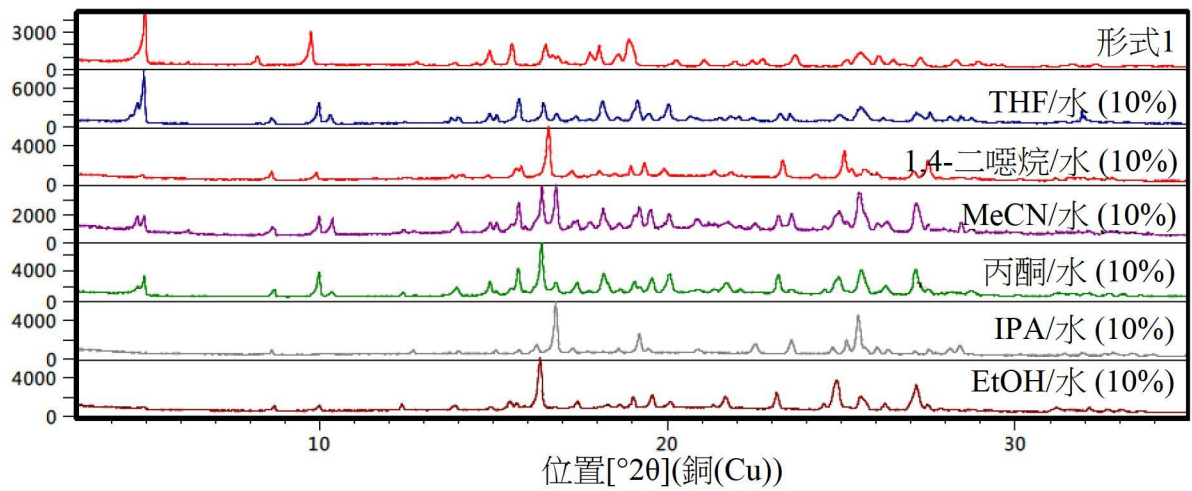
【圖30B】

計數



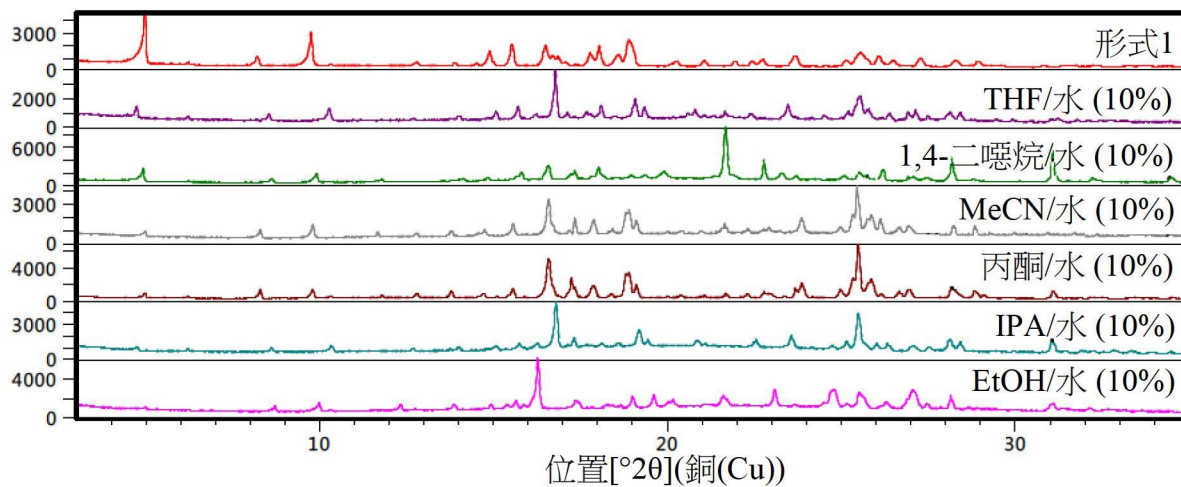
【圖31A】

計數



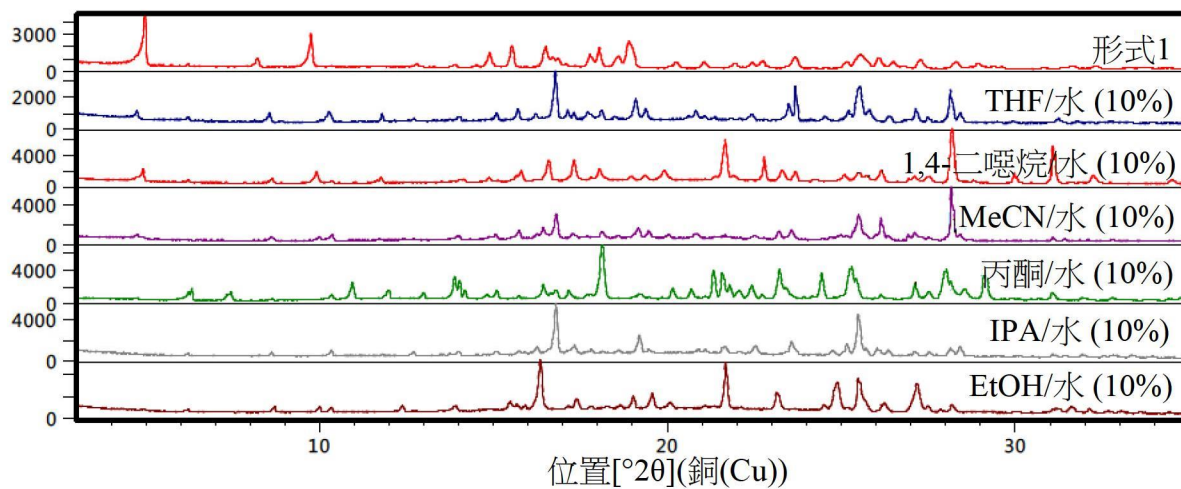
【圖31B】

計數



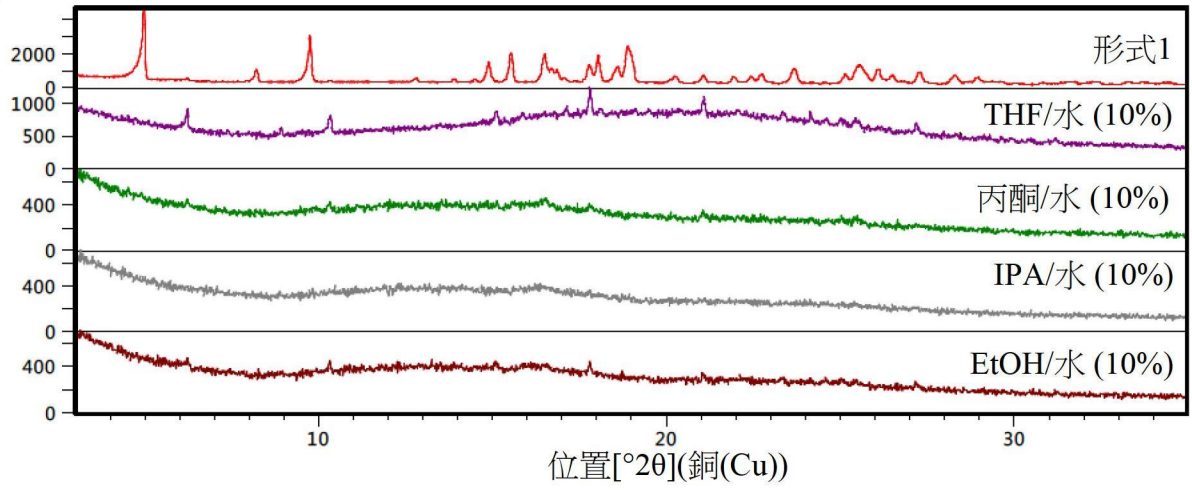
【圖32A】

計數



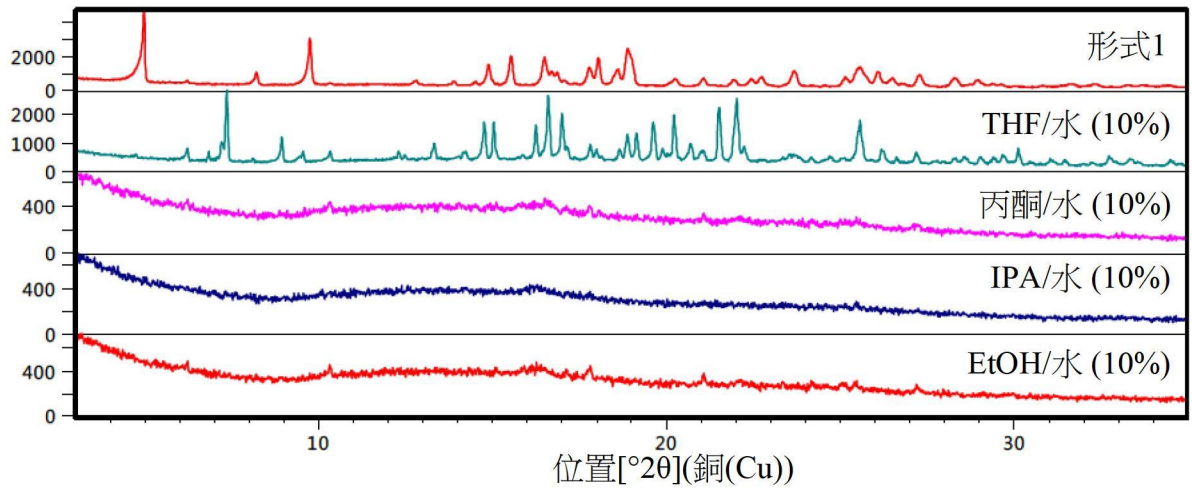
【圖32B】

計數



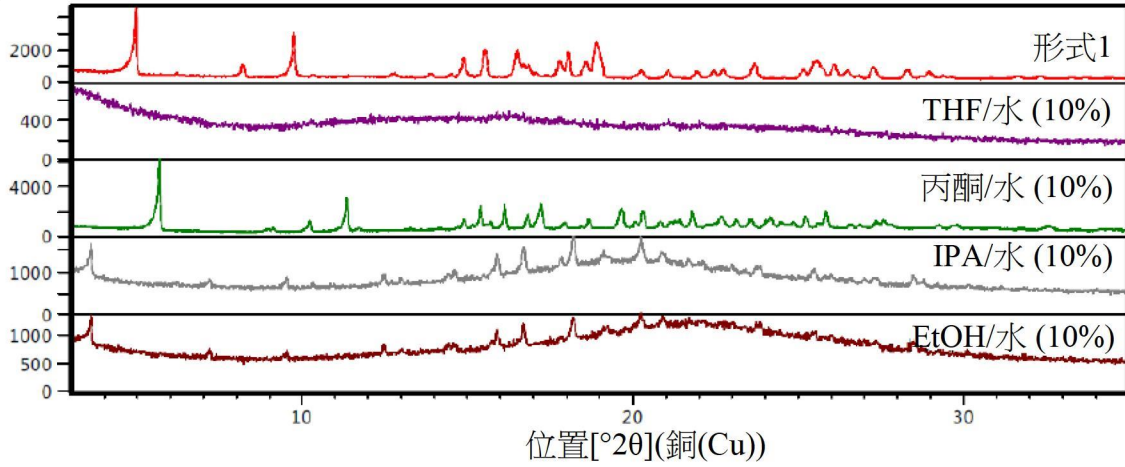
【圖33A】

計數



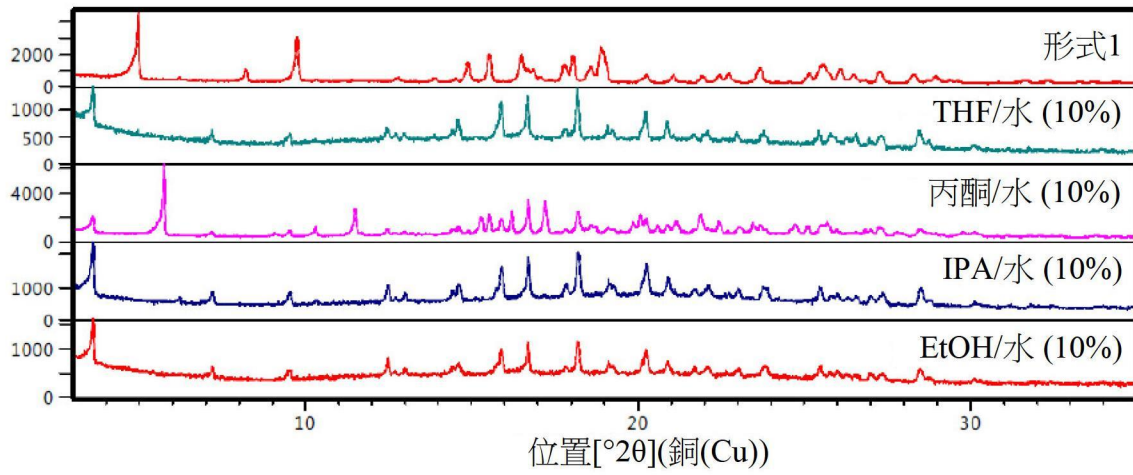
【圖33B】

計數



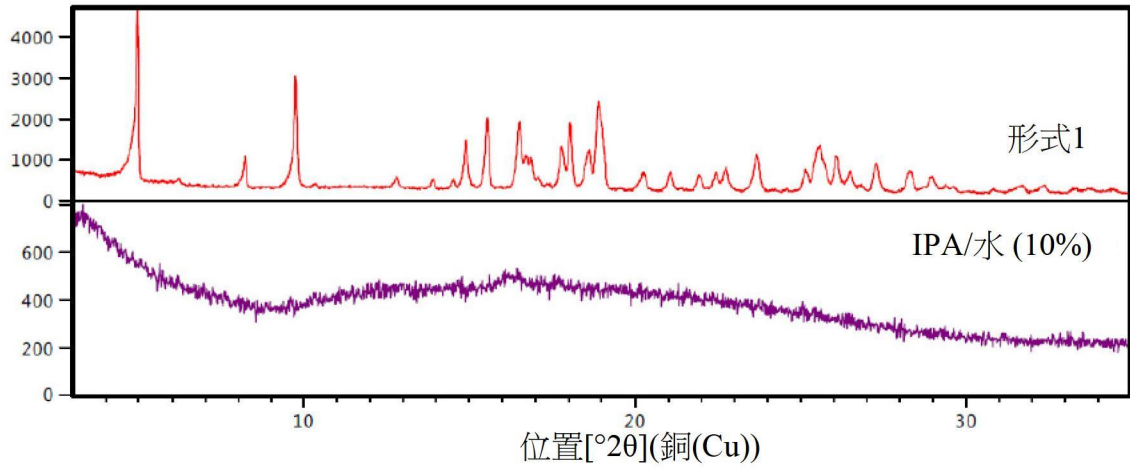
【圖34A】

計數



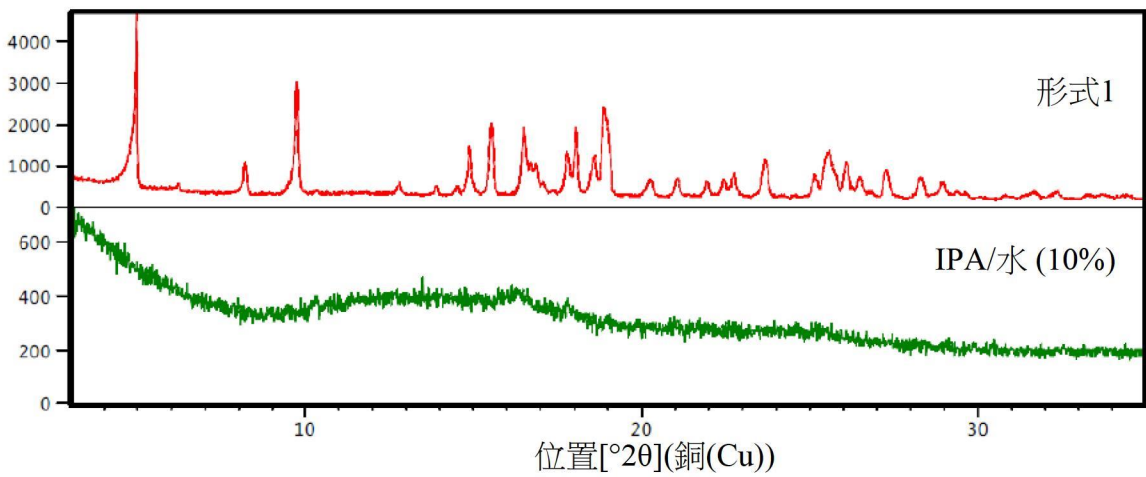
【圖34B】

計數



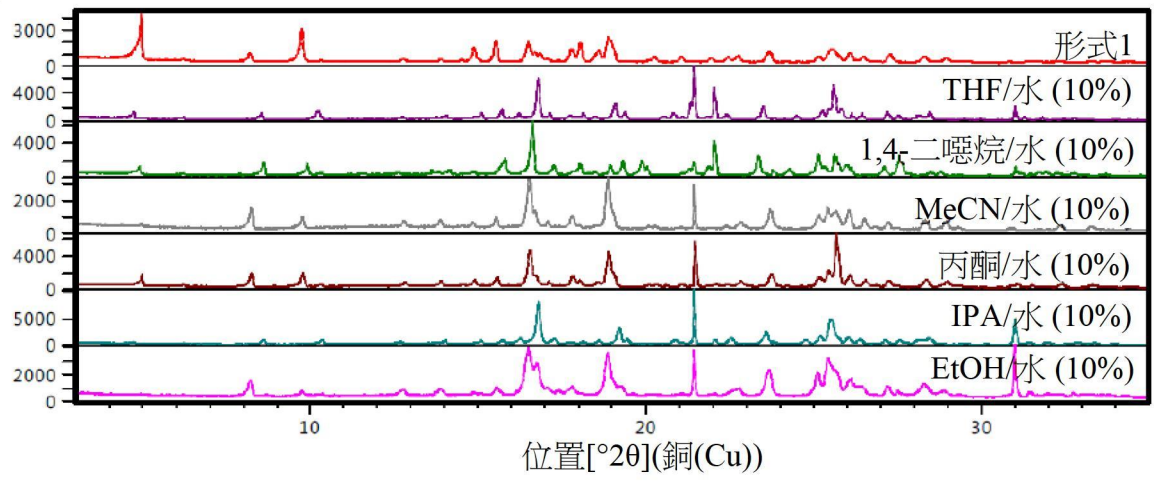
【圖35A】

計數



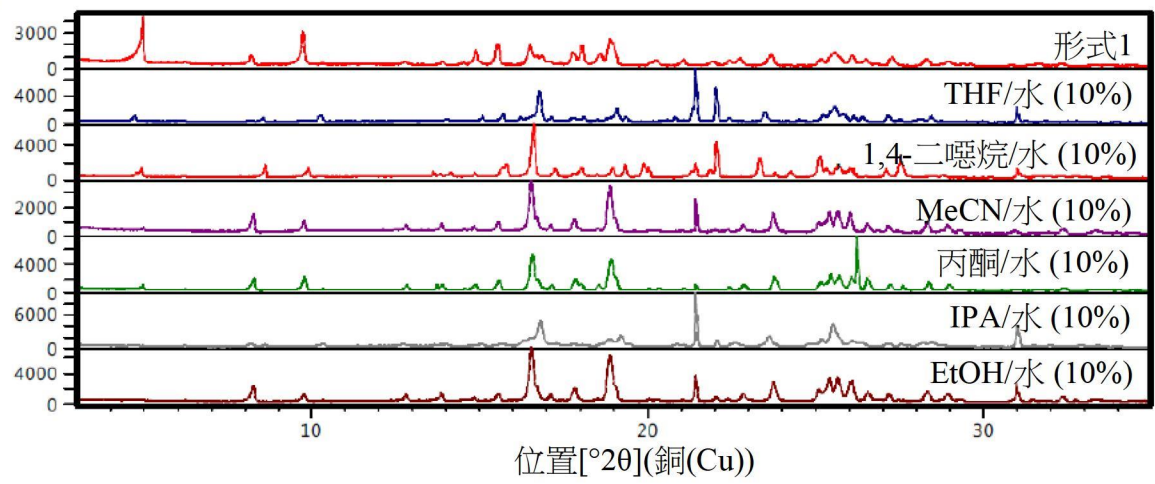
【圖35B】

計數



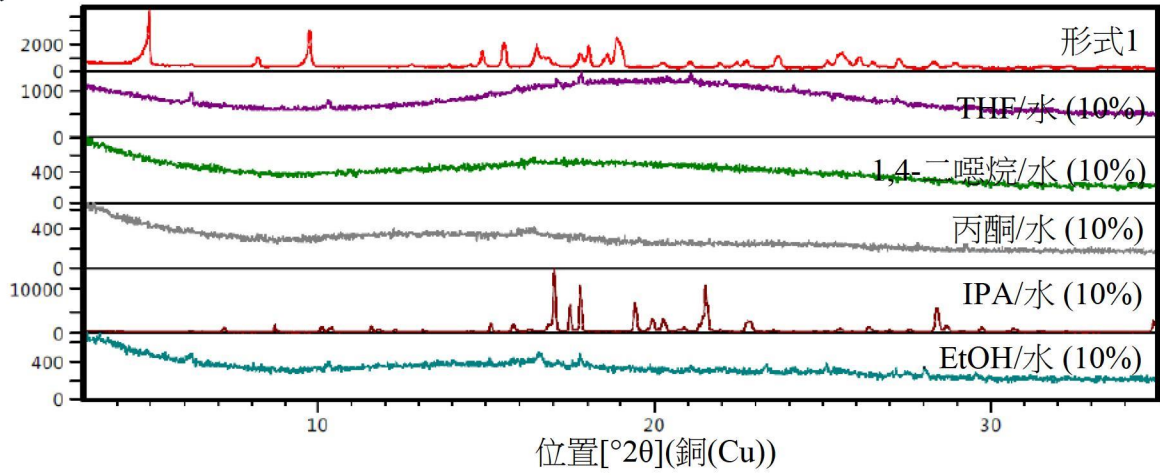
【圖36A】

計數



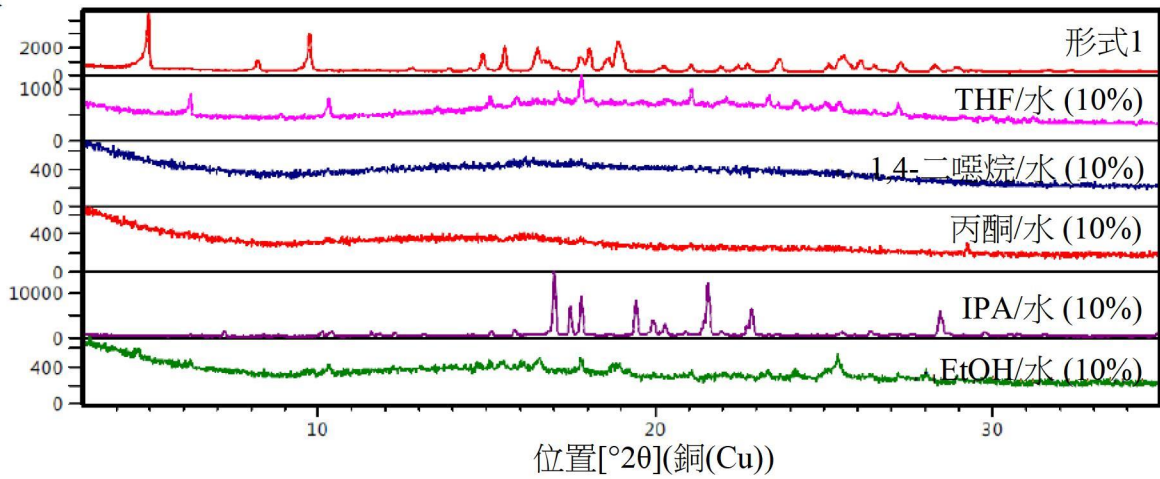
【圖36B】

計數



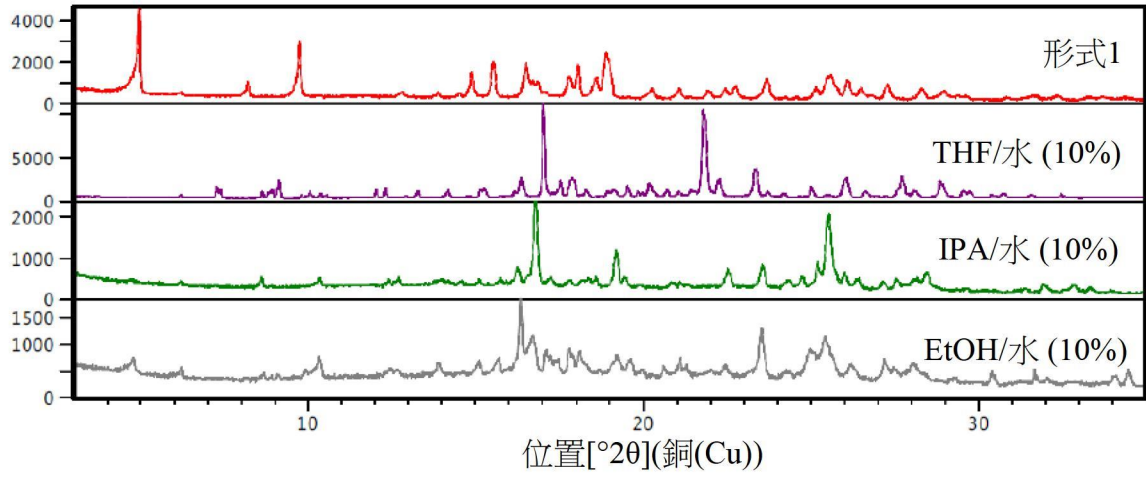
【圖37A】

計數



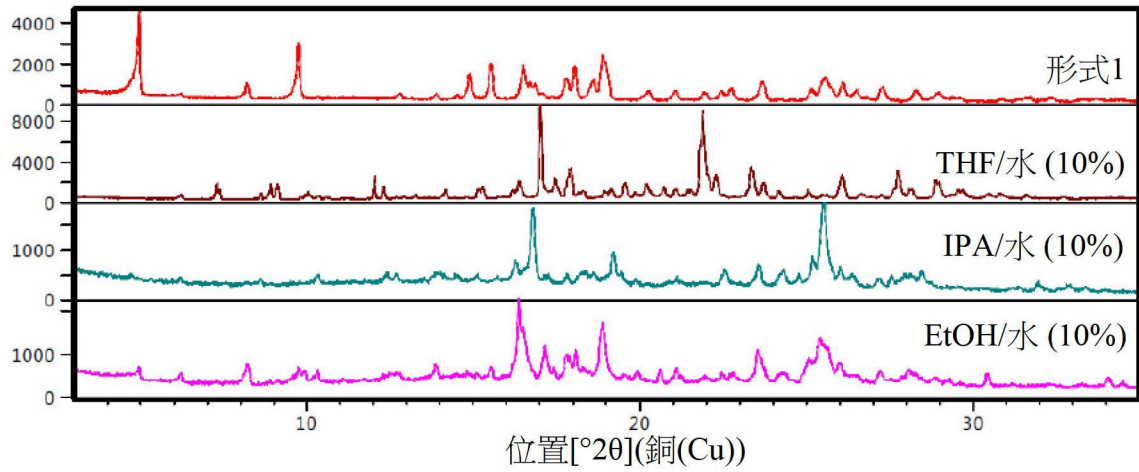
【圖37B】

計數



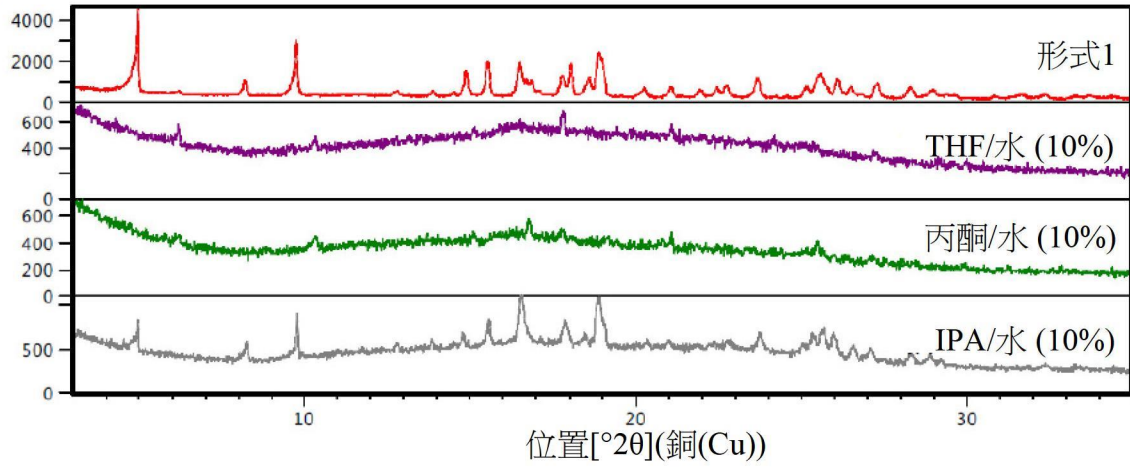
【圖38A】

計數



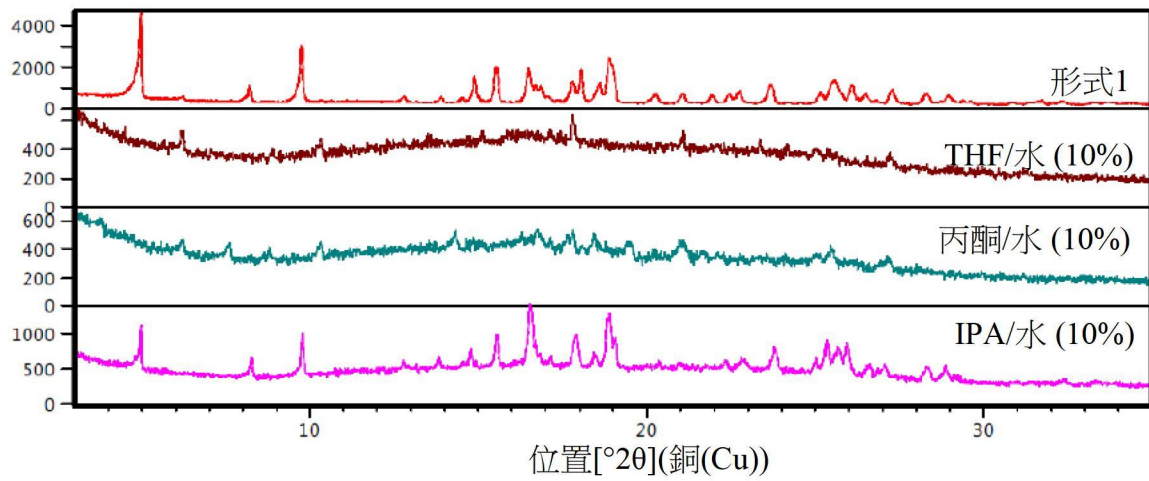
【圖38B】

計數

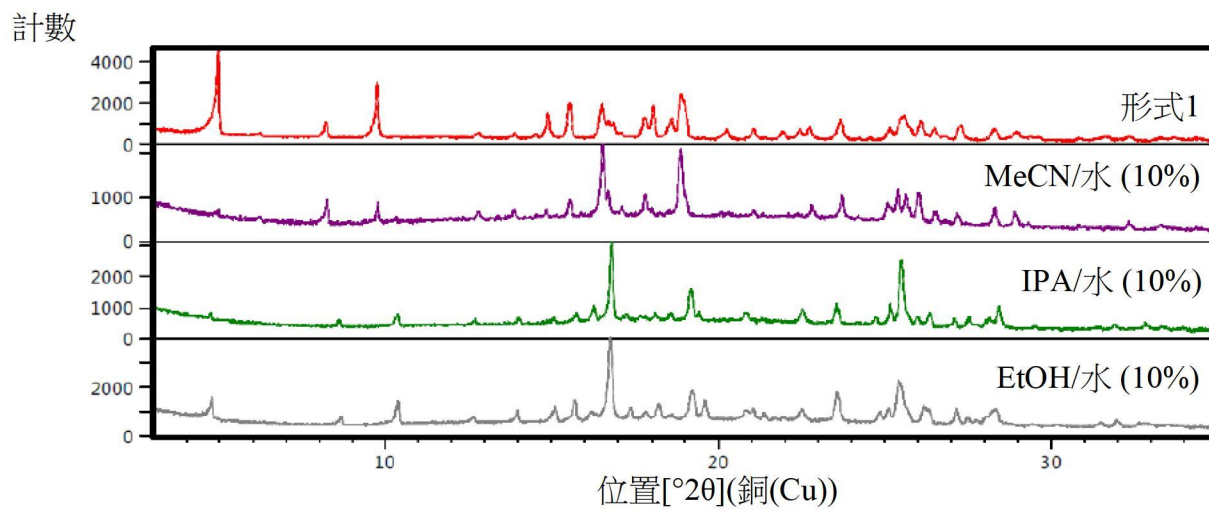


【圖39A】

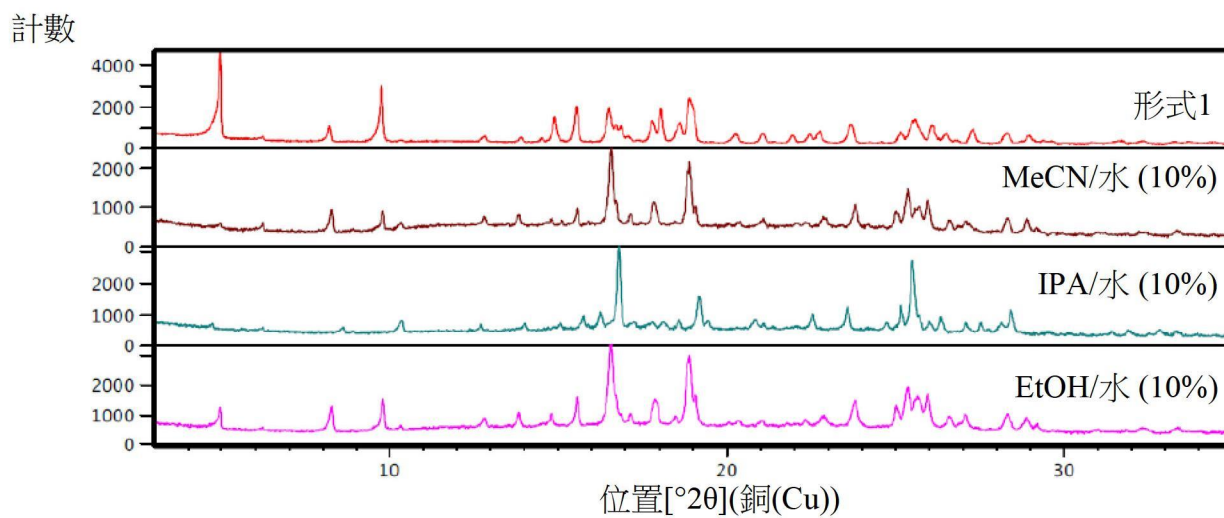
計數



【圖39B】

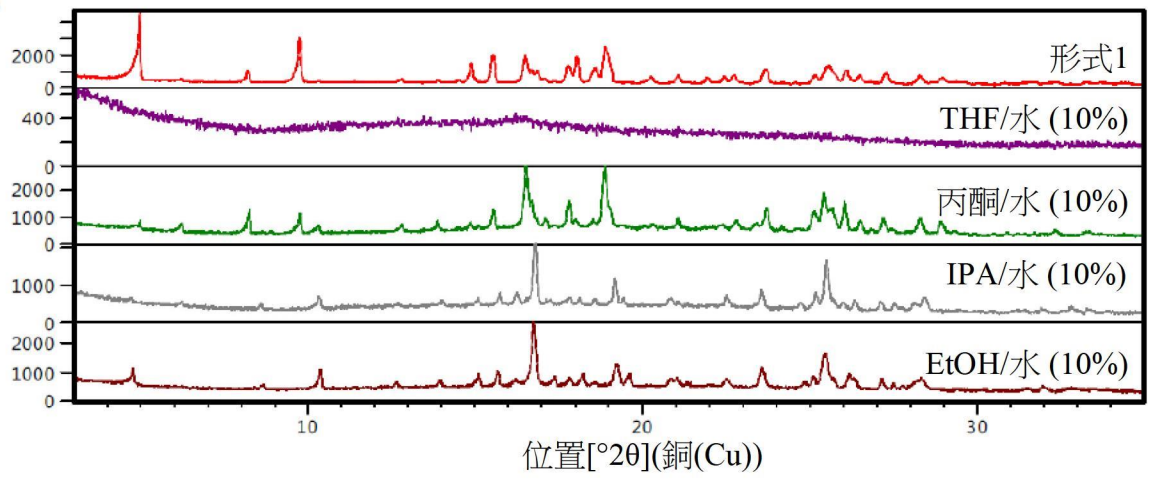


【圖40A】



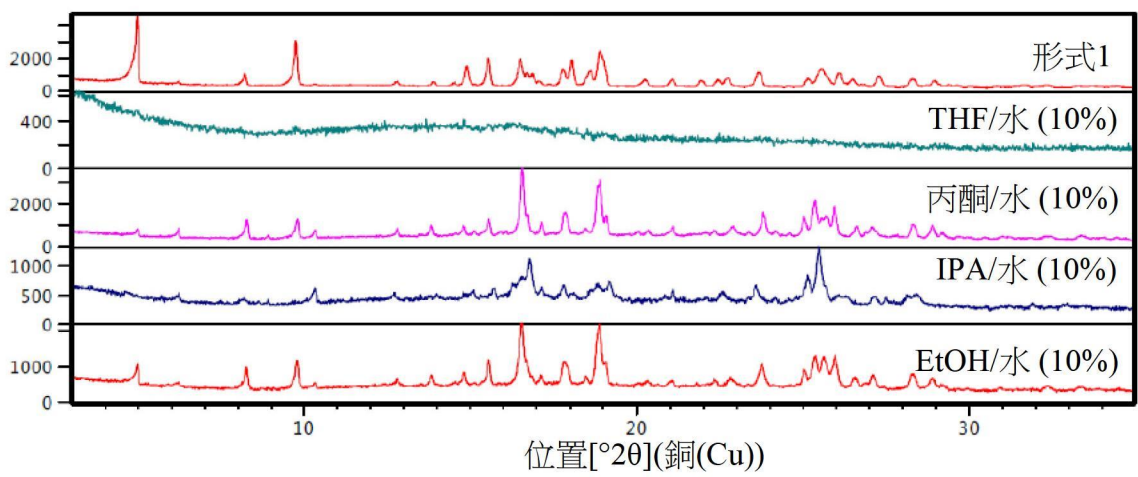
【圖40B】

計數



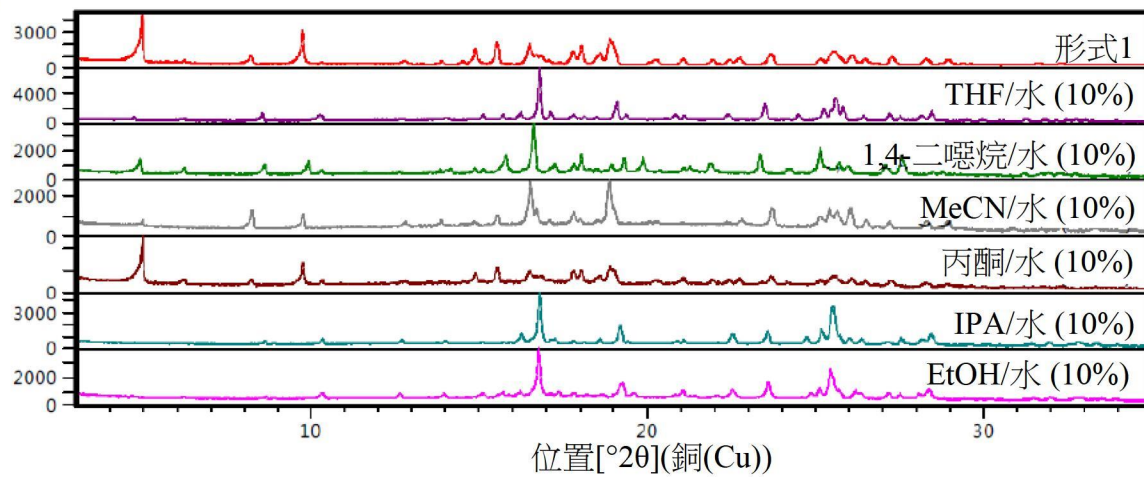
【圖41A】

計數



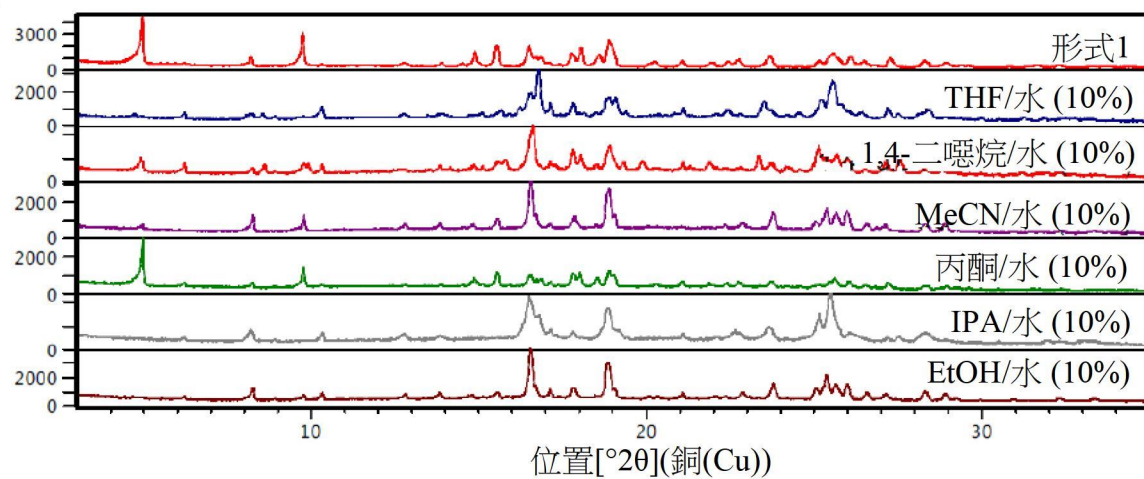
【圖41B】

計數



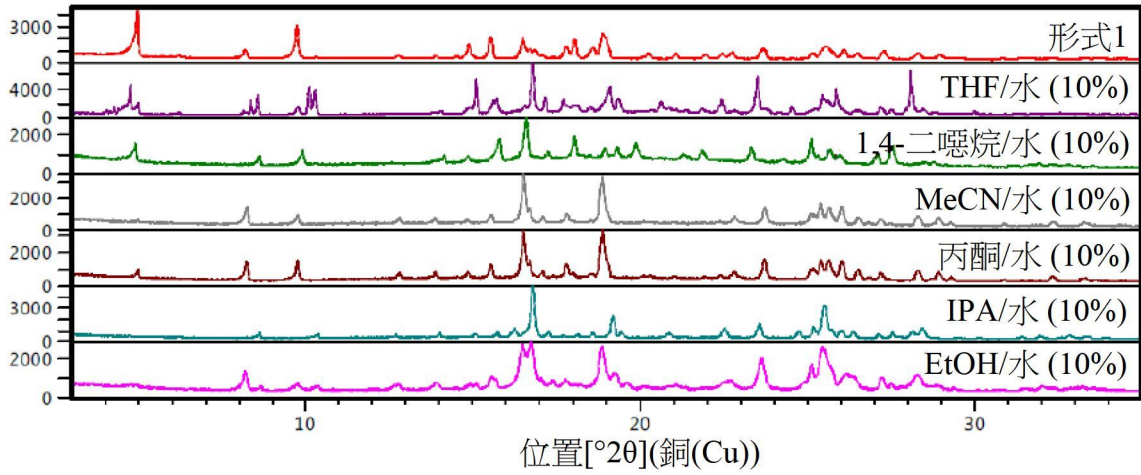
【圖42A】

計數



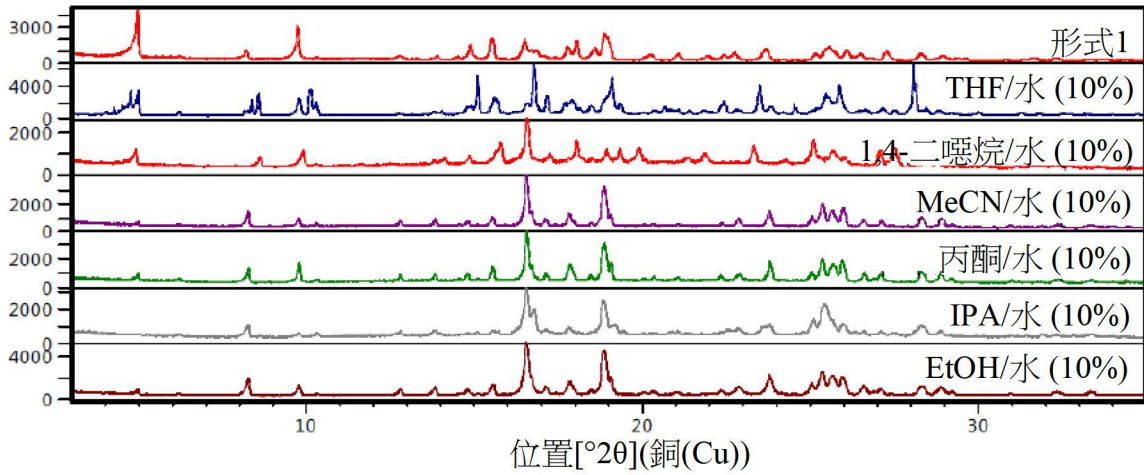
【圖42B】

計數



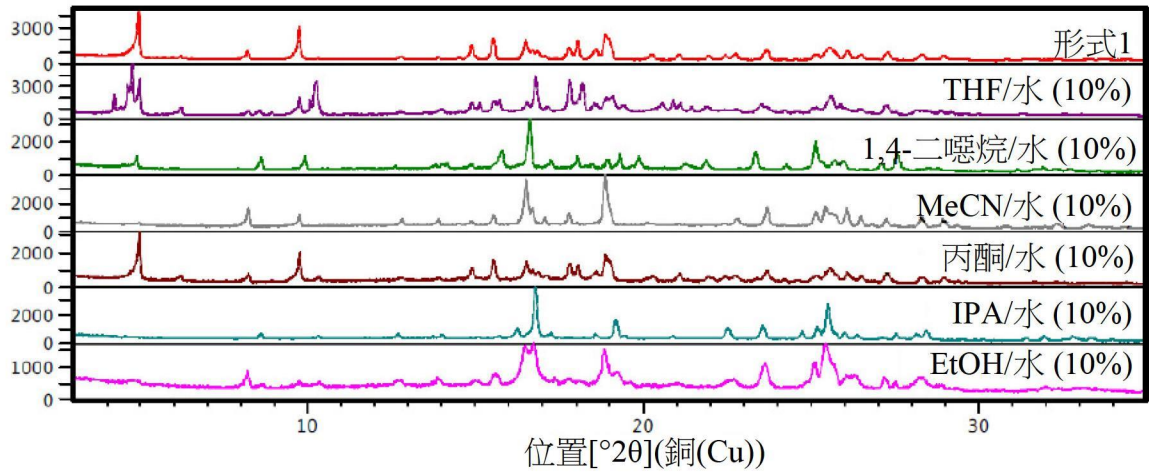
【圖43A】

計數



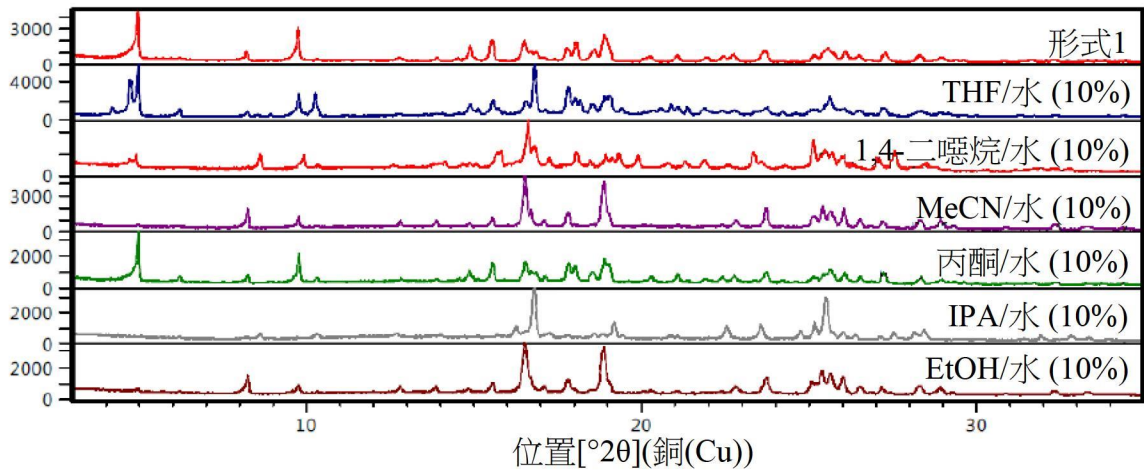
【圖43B】

計數



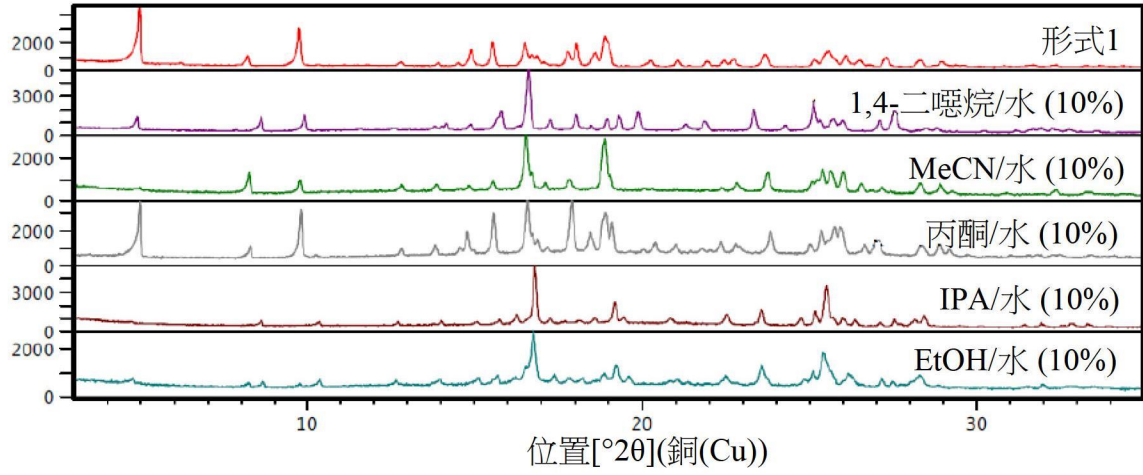
【圖44A】

計數



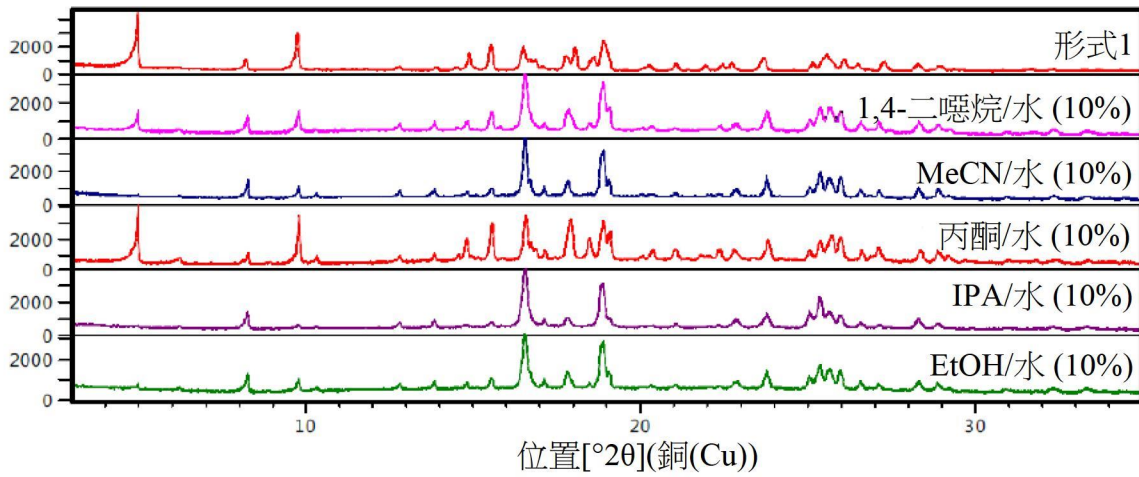
【圖44B】

計數

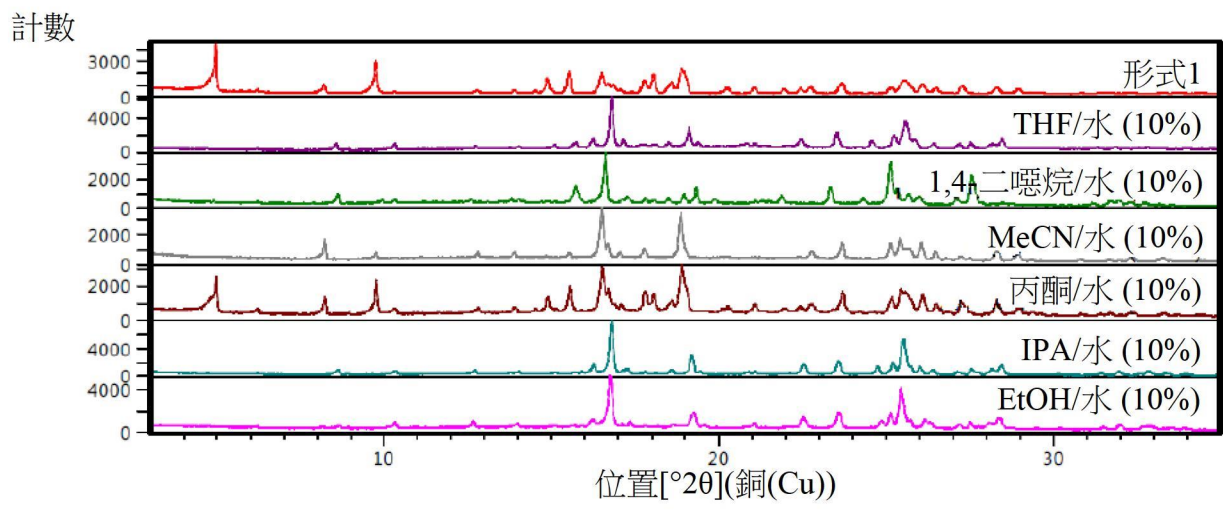


【圖45A】

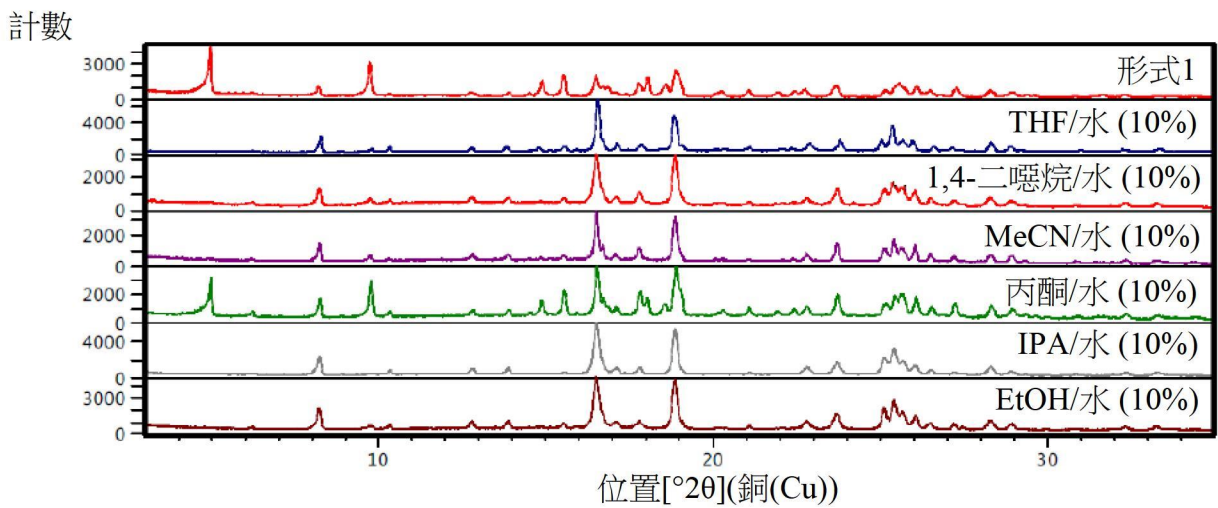
計數



【圖45B】

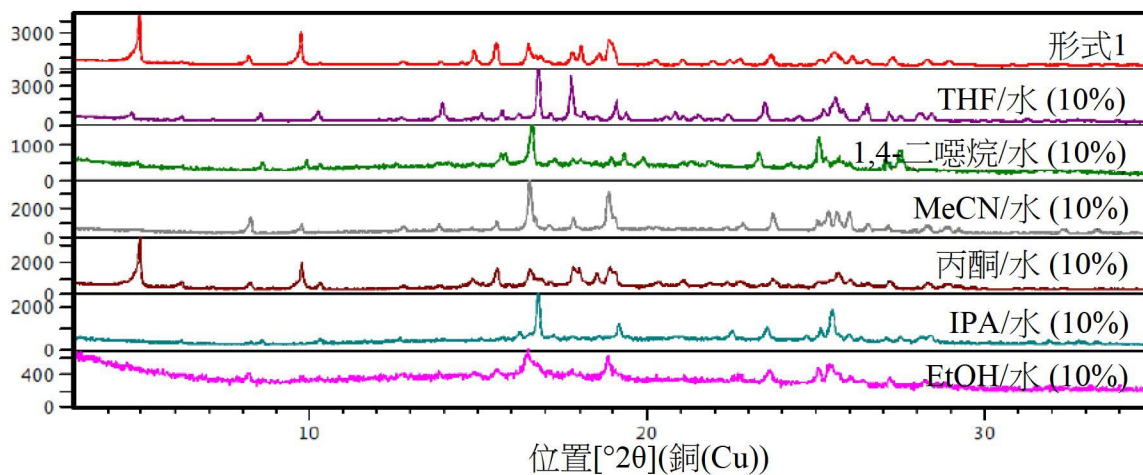


【圖46A】



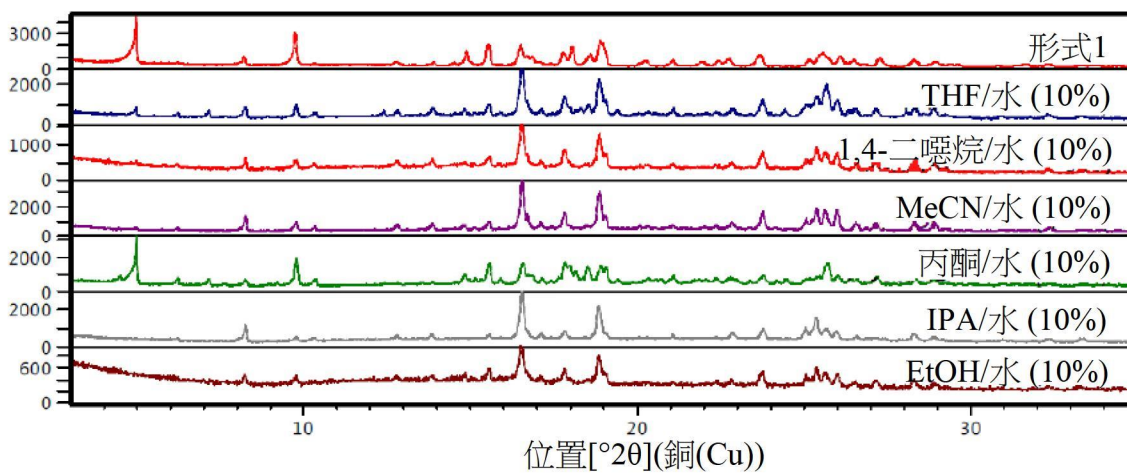
【圖46B】

計數

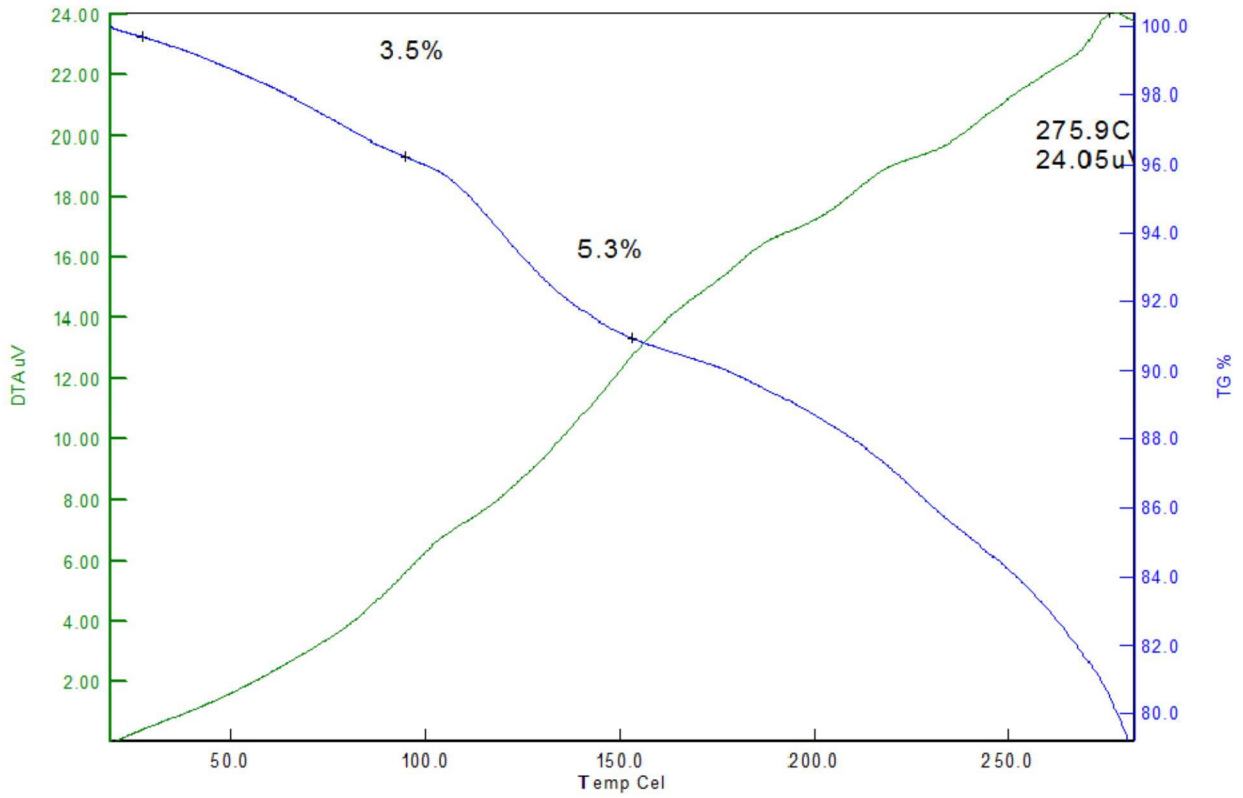


【圖47A】

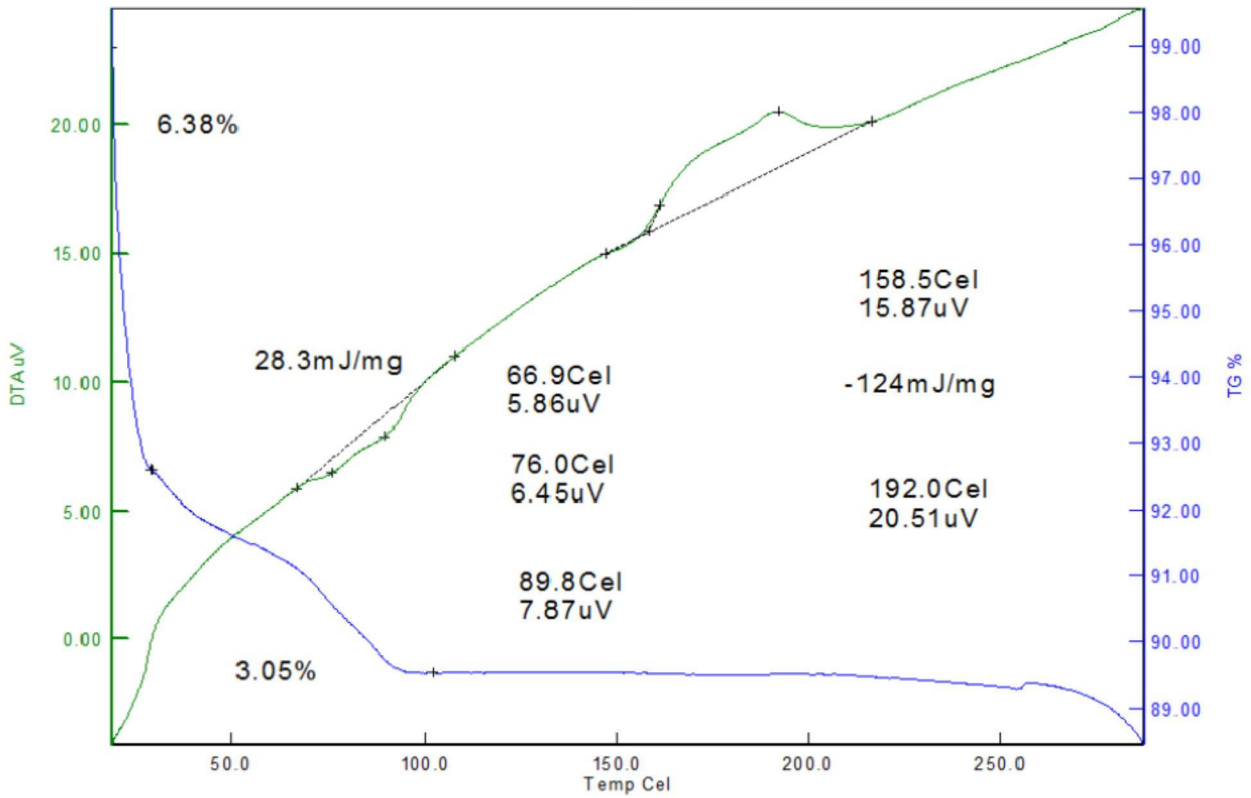
計數



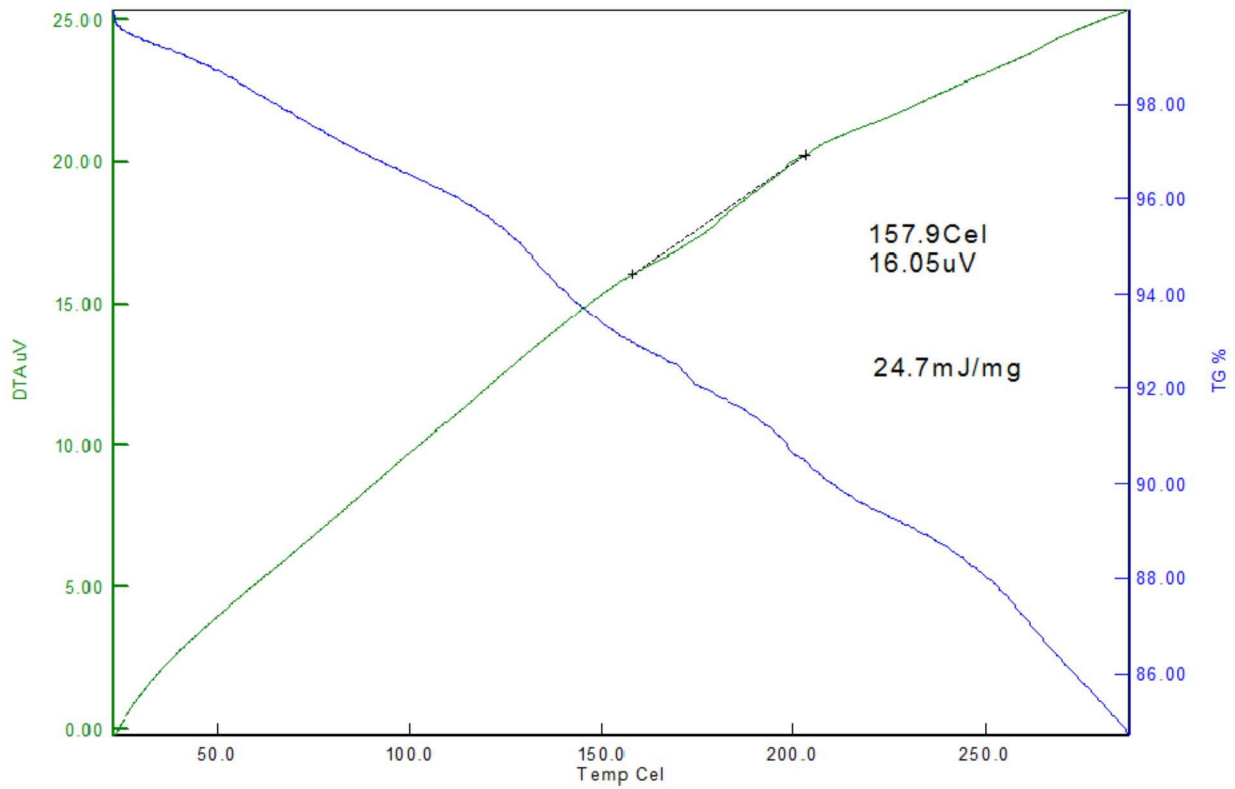
【圖47B】



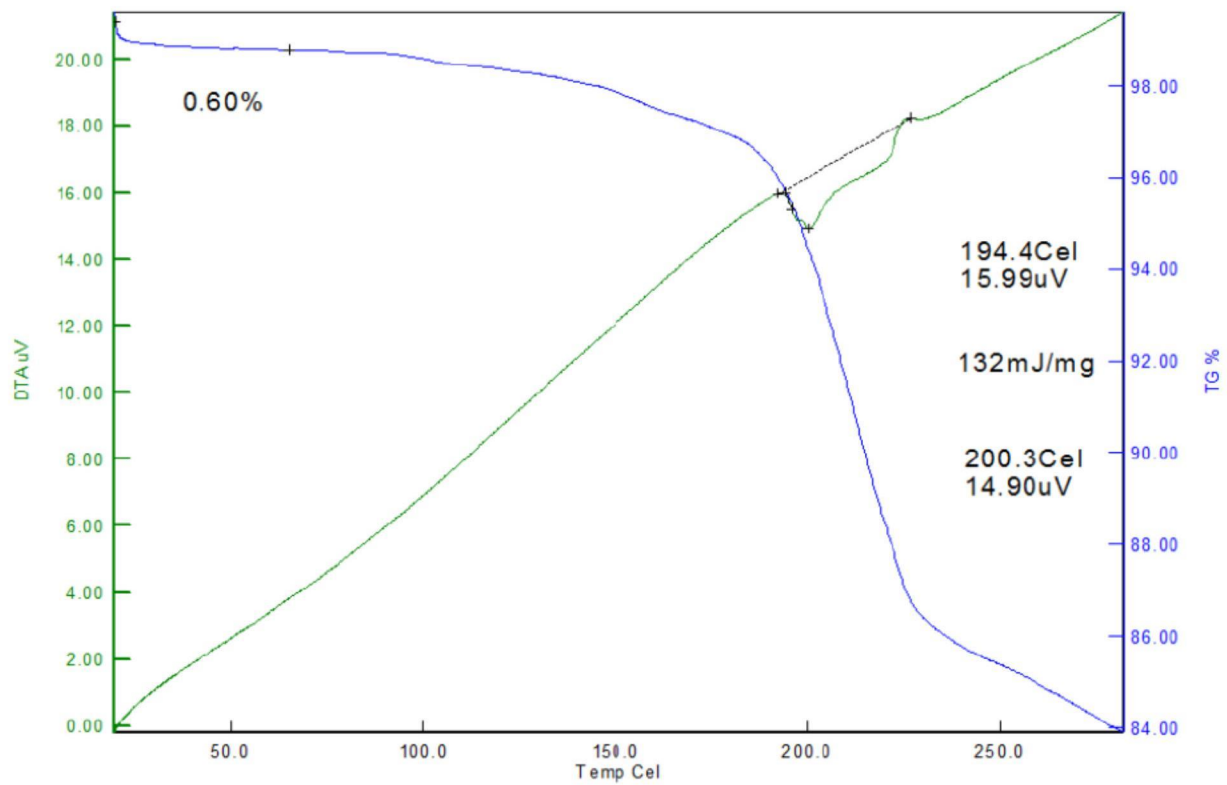
【圖48】



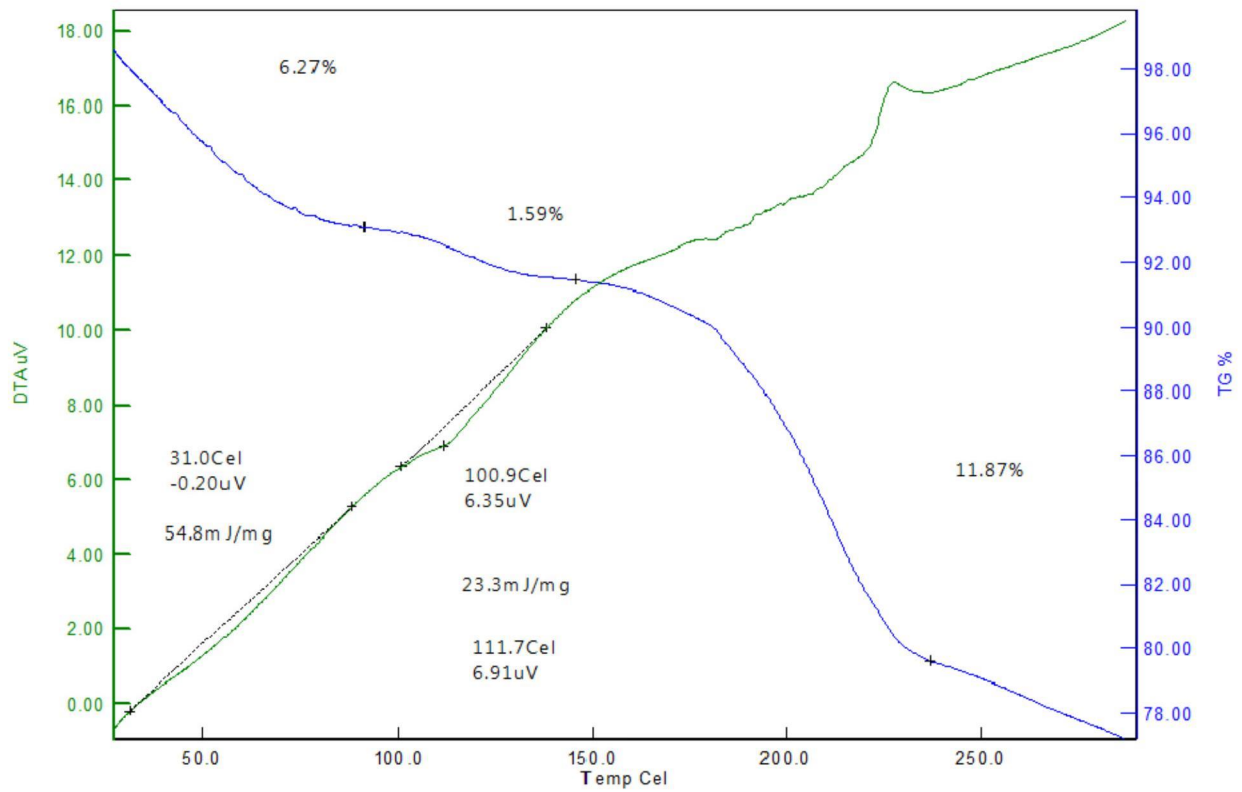
【圖49】



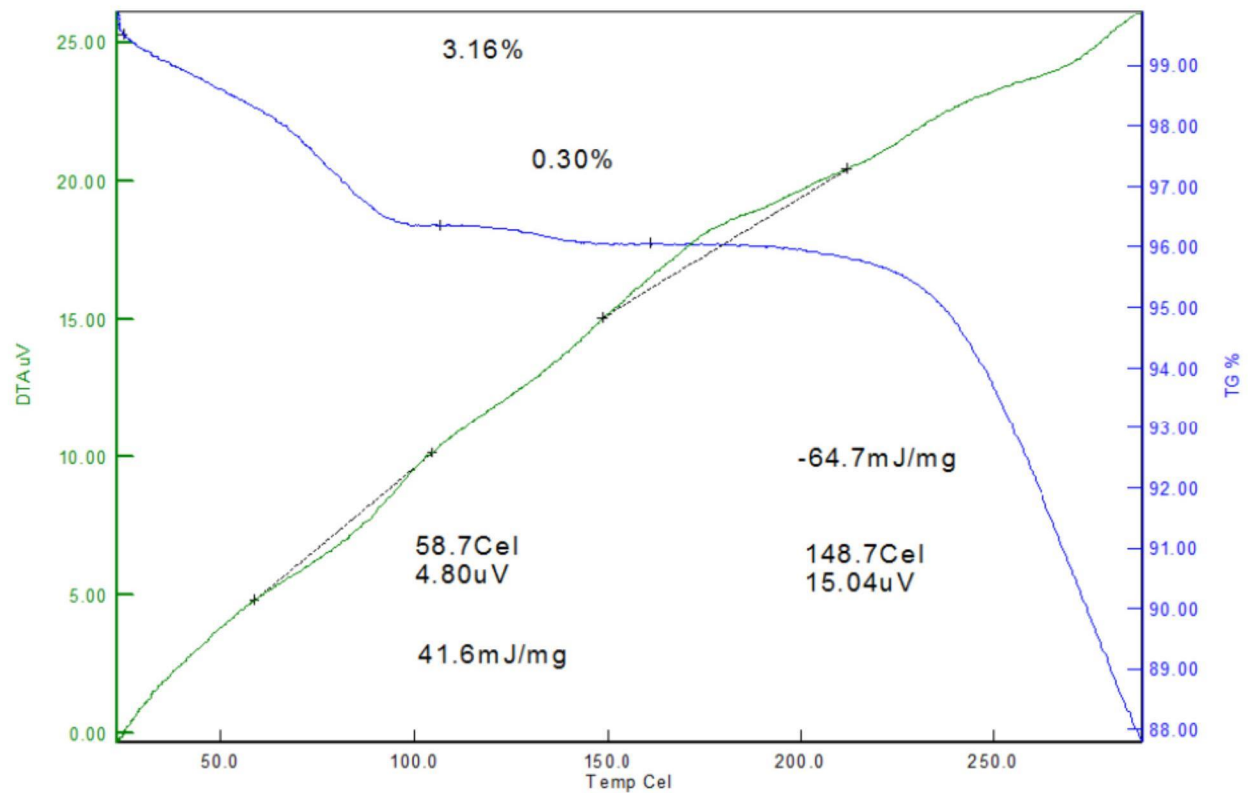
【圖50】



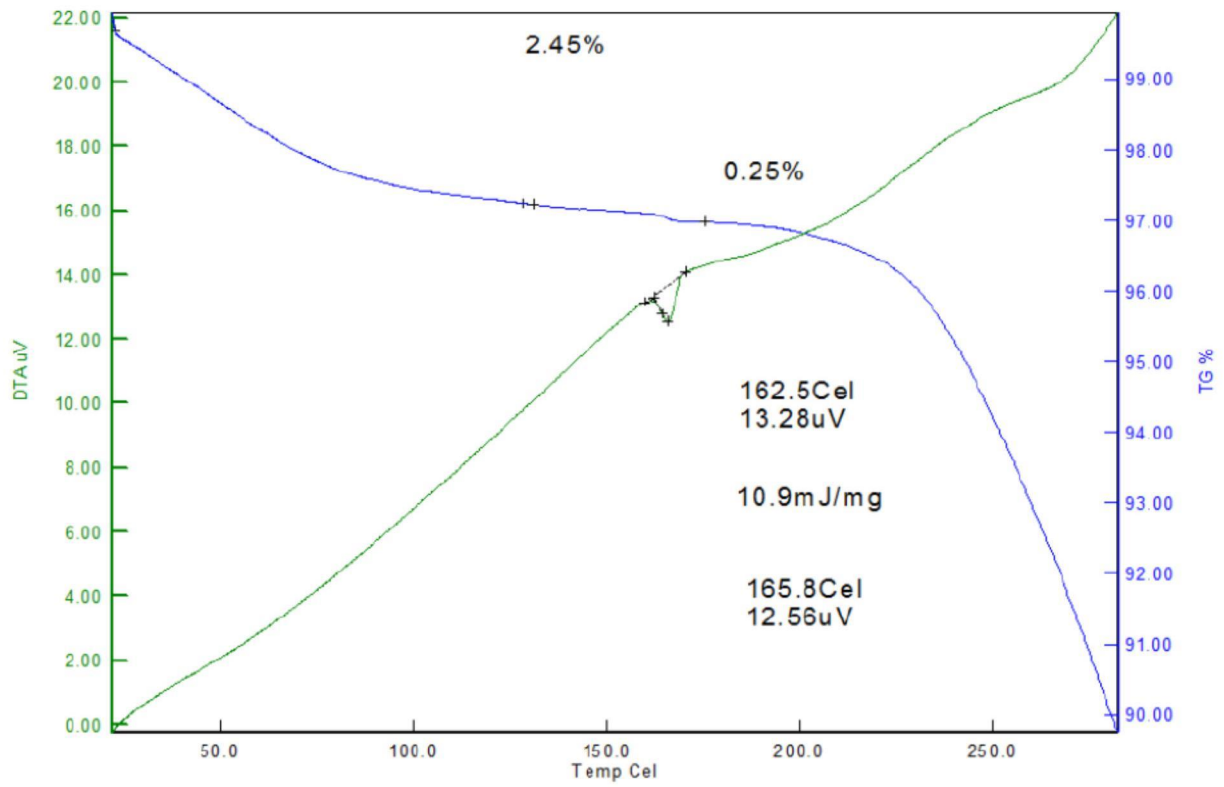
【圖51】



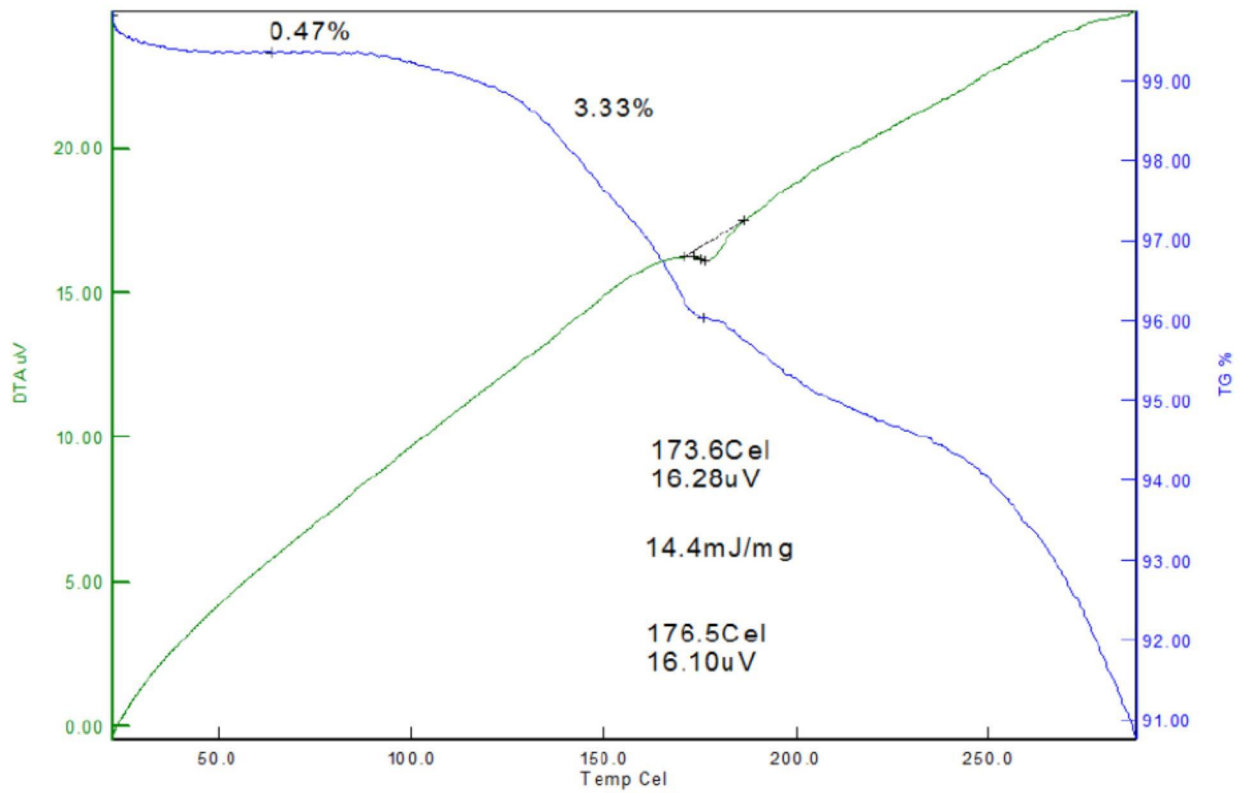
【圖52】



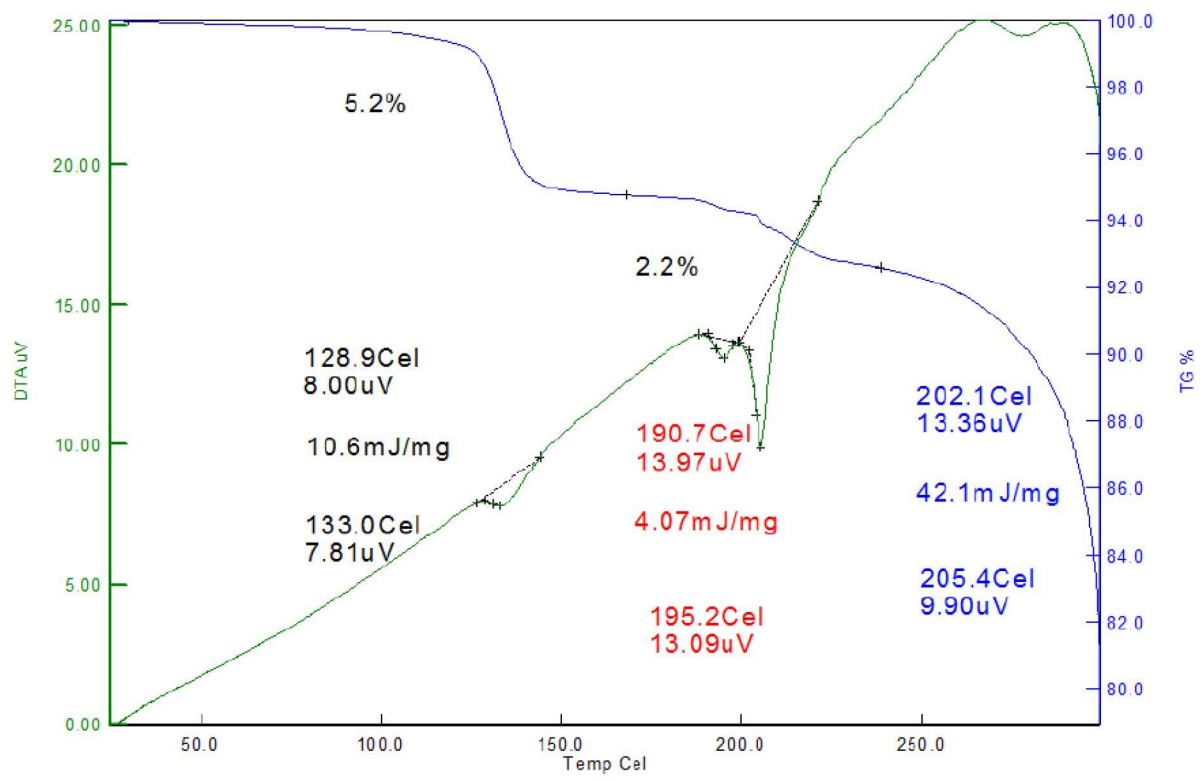
【圖53】



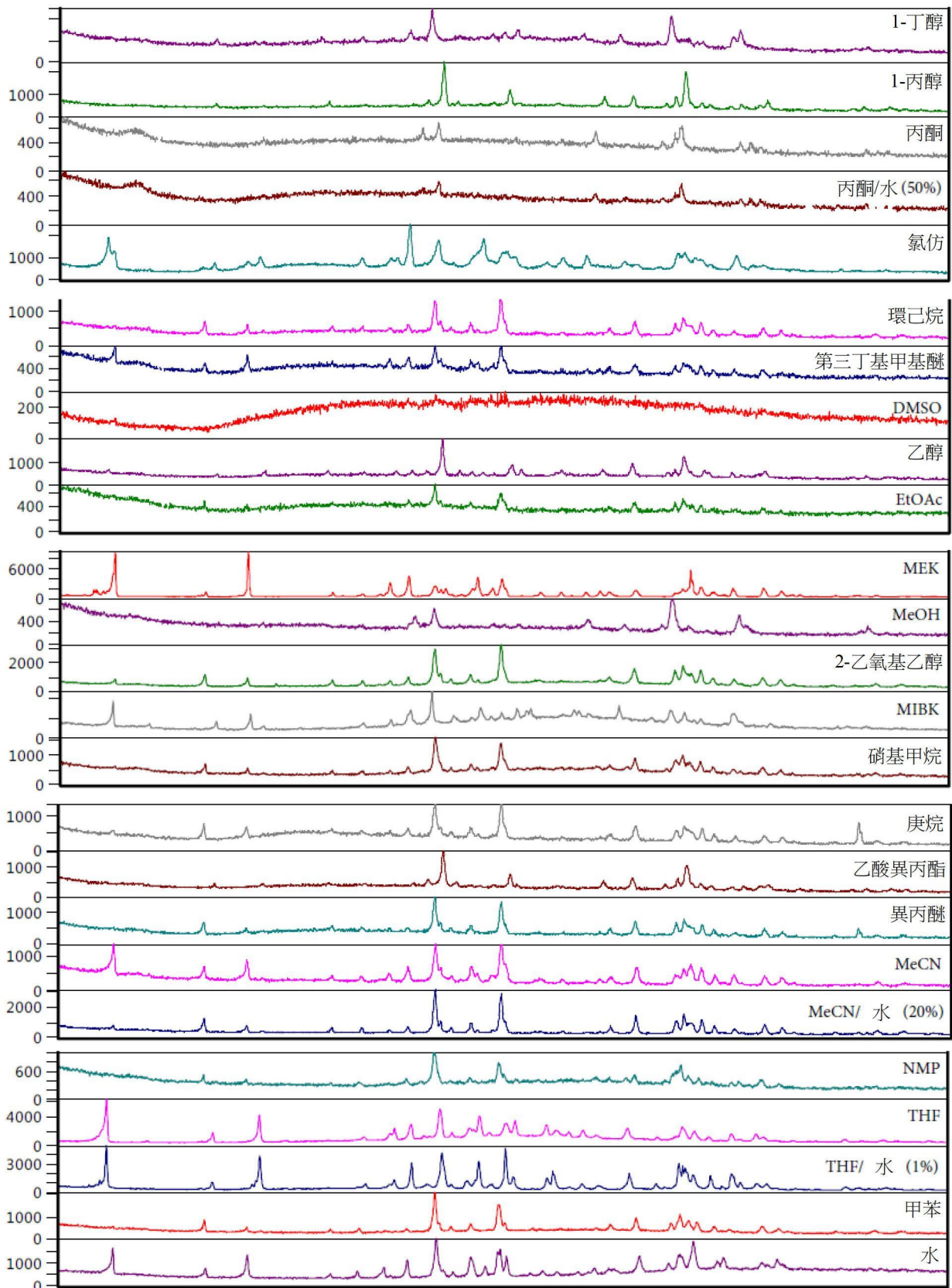
【圖54】



【圖55】

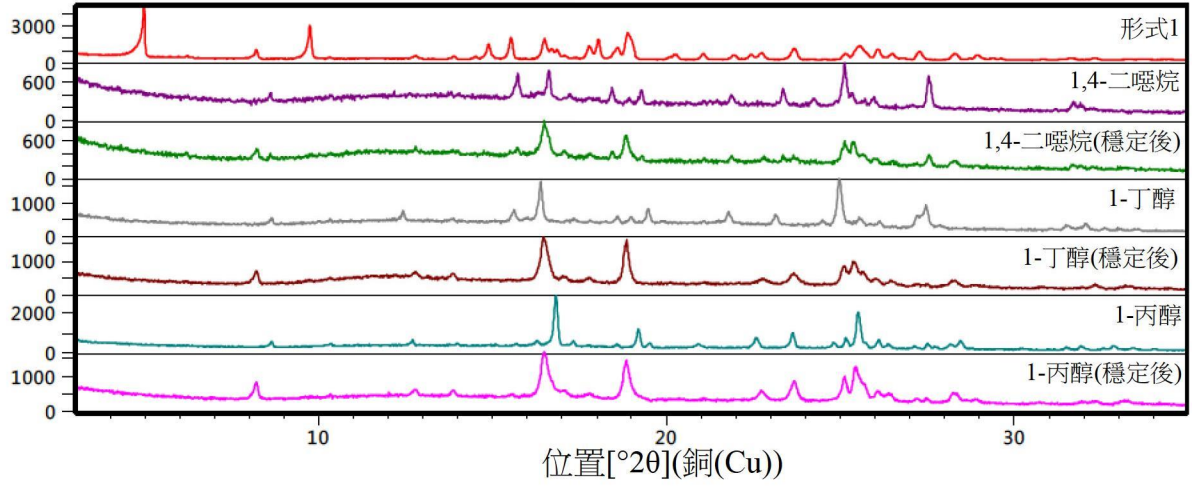


【圖56】

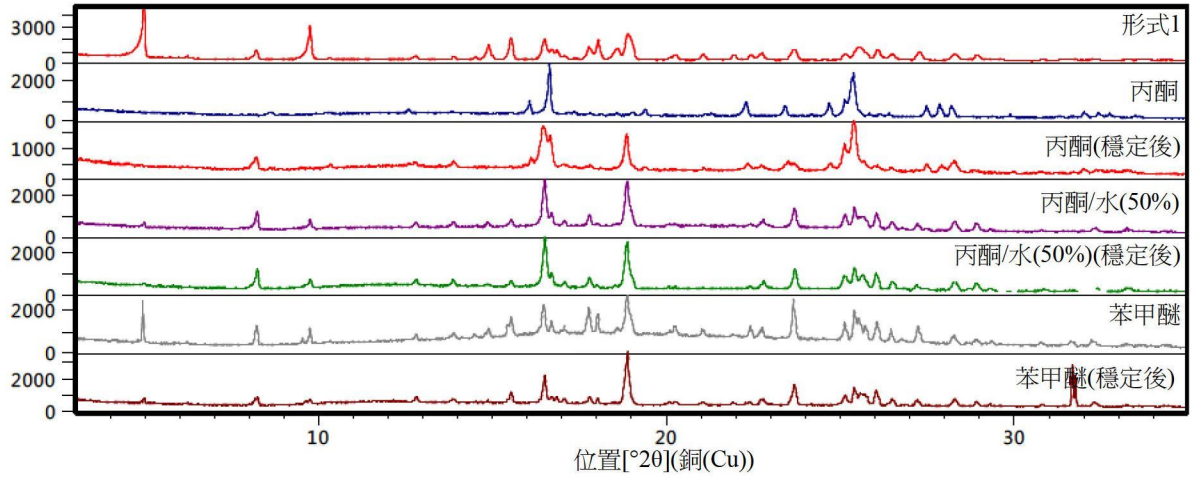


【圖57】

計數

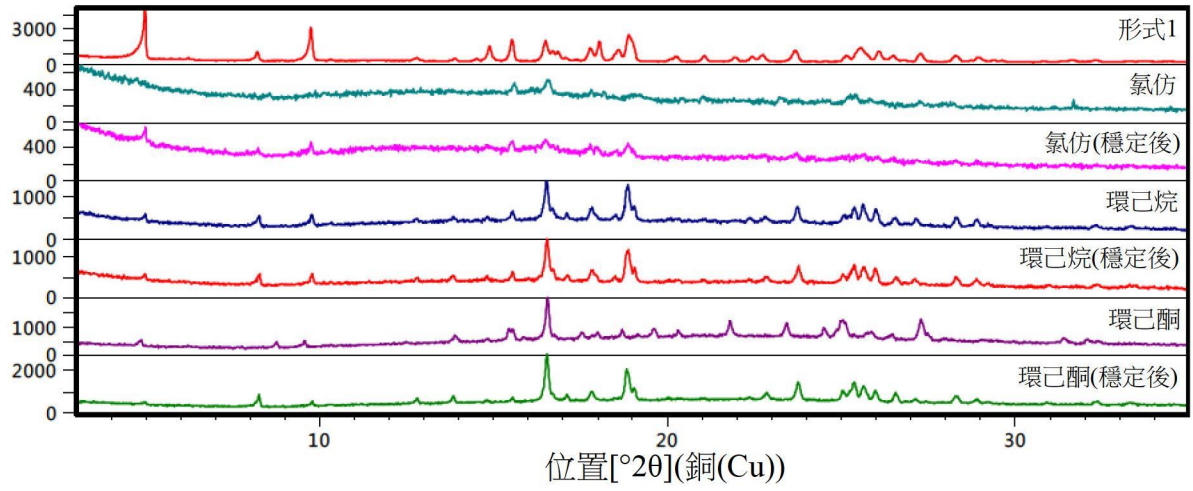


計數

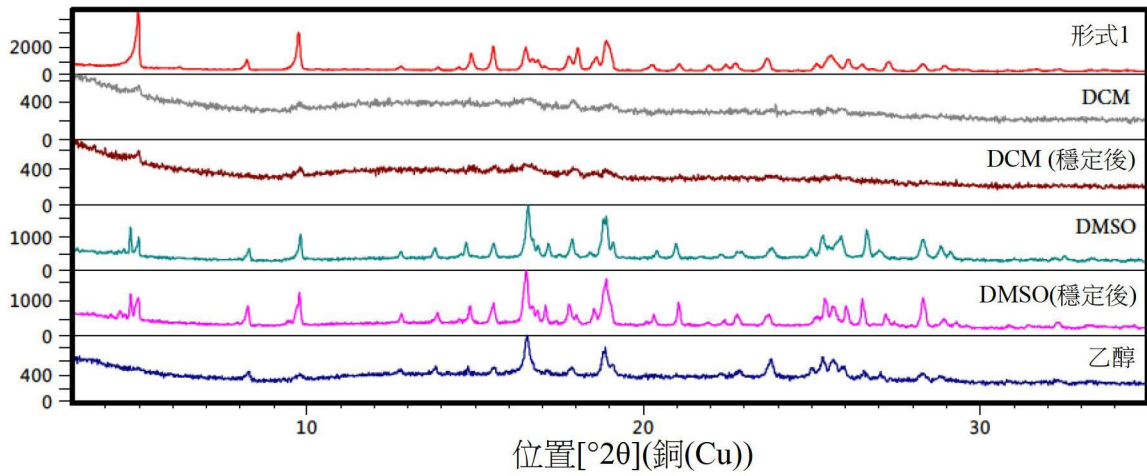


【圖58A】

計數

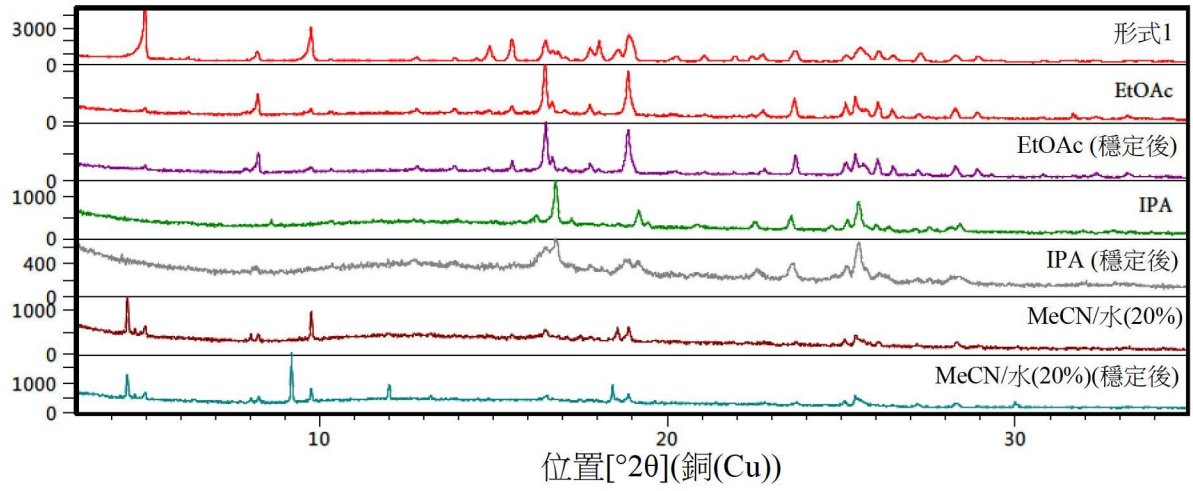


計數

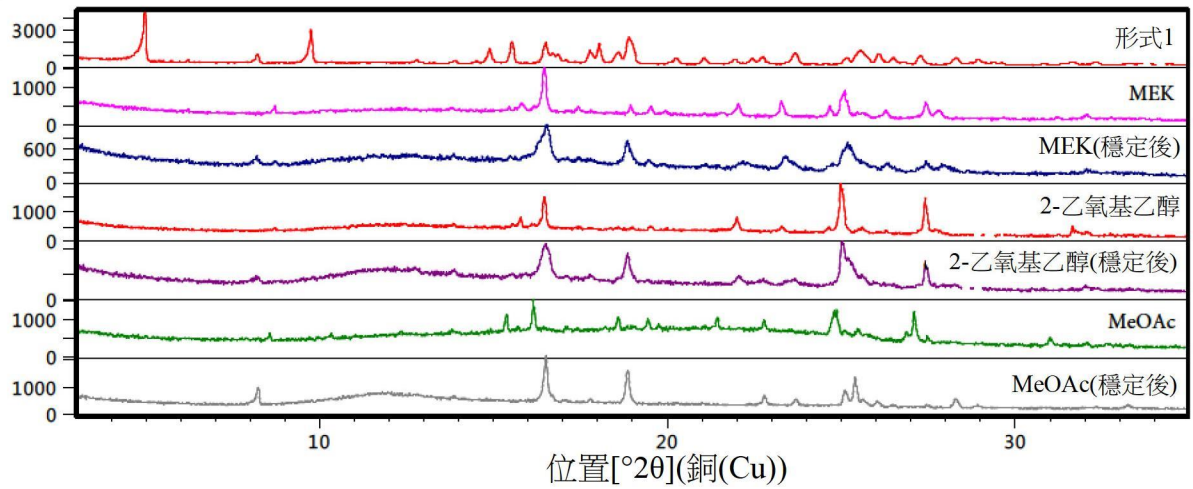


【圖58B】

計數

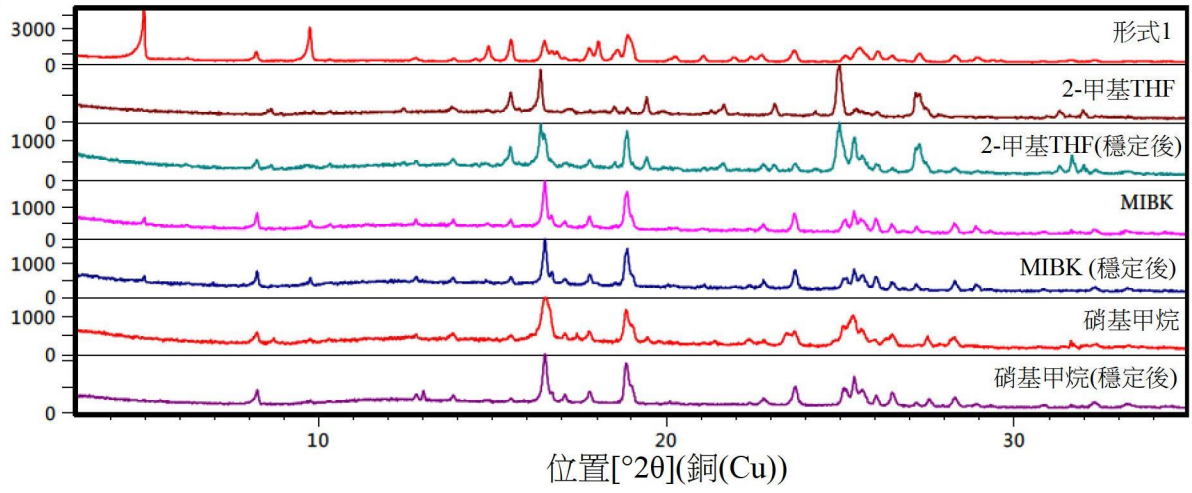


計數

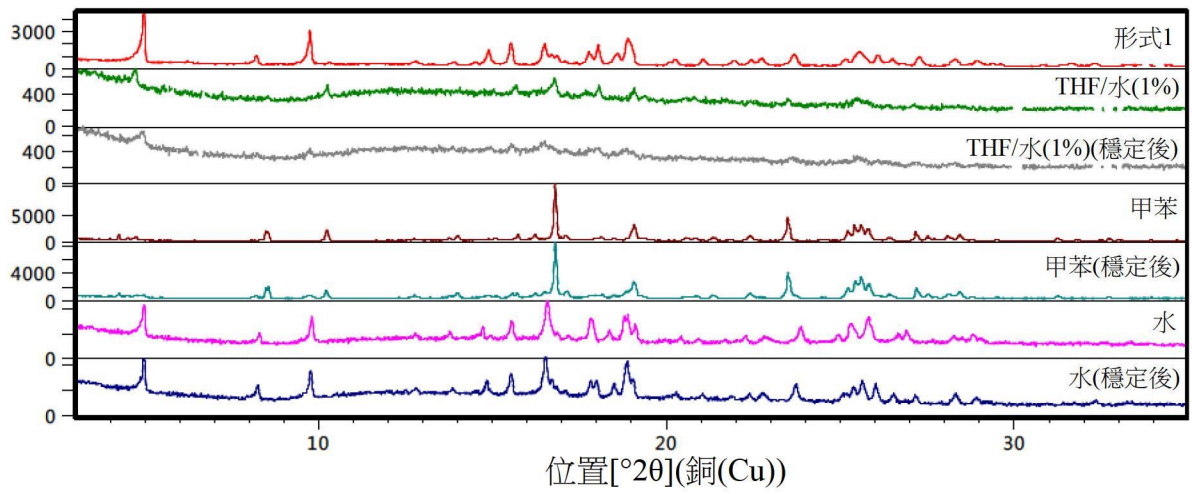


【圖58C】

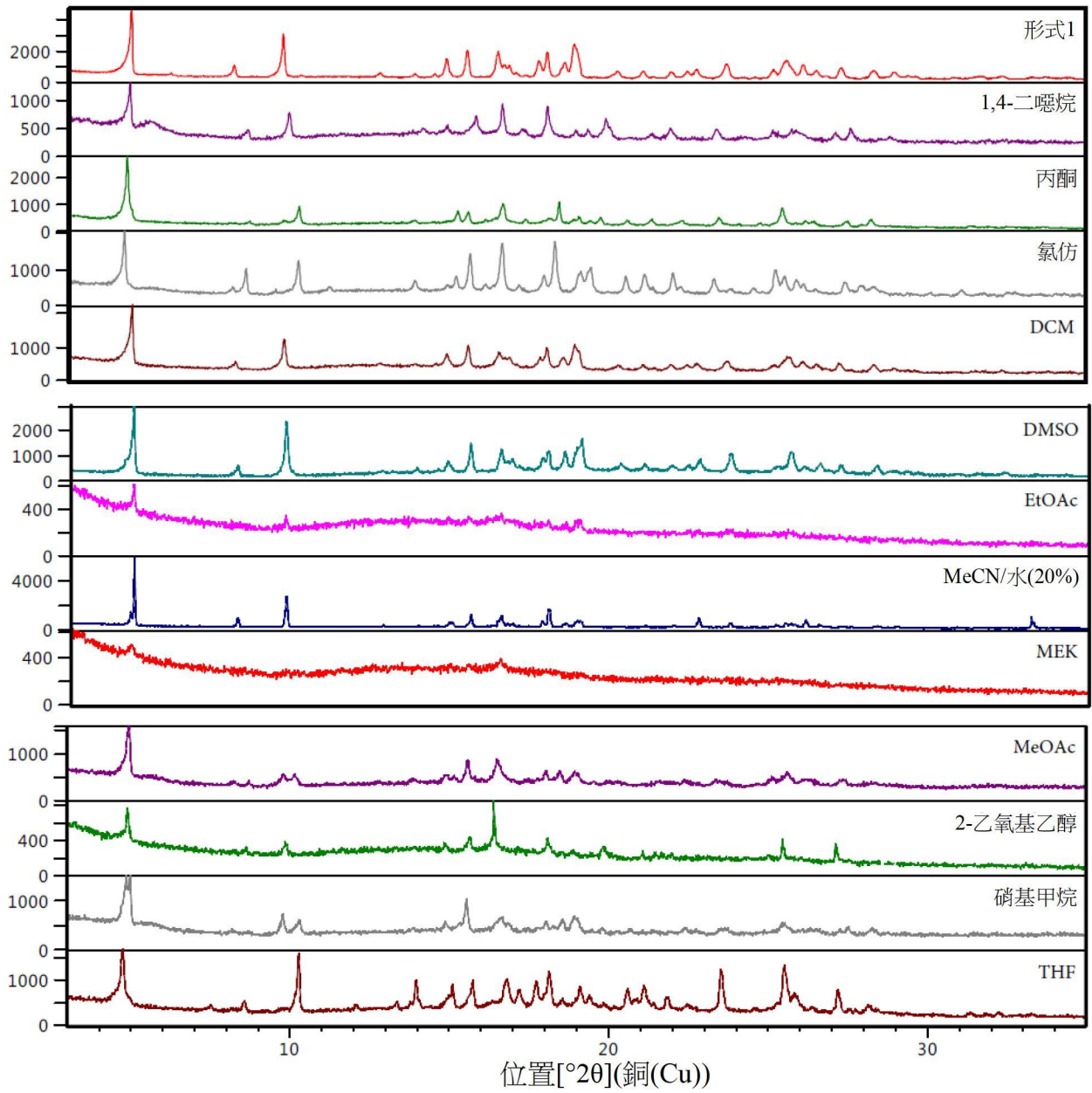
計數



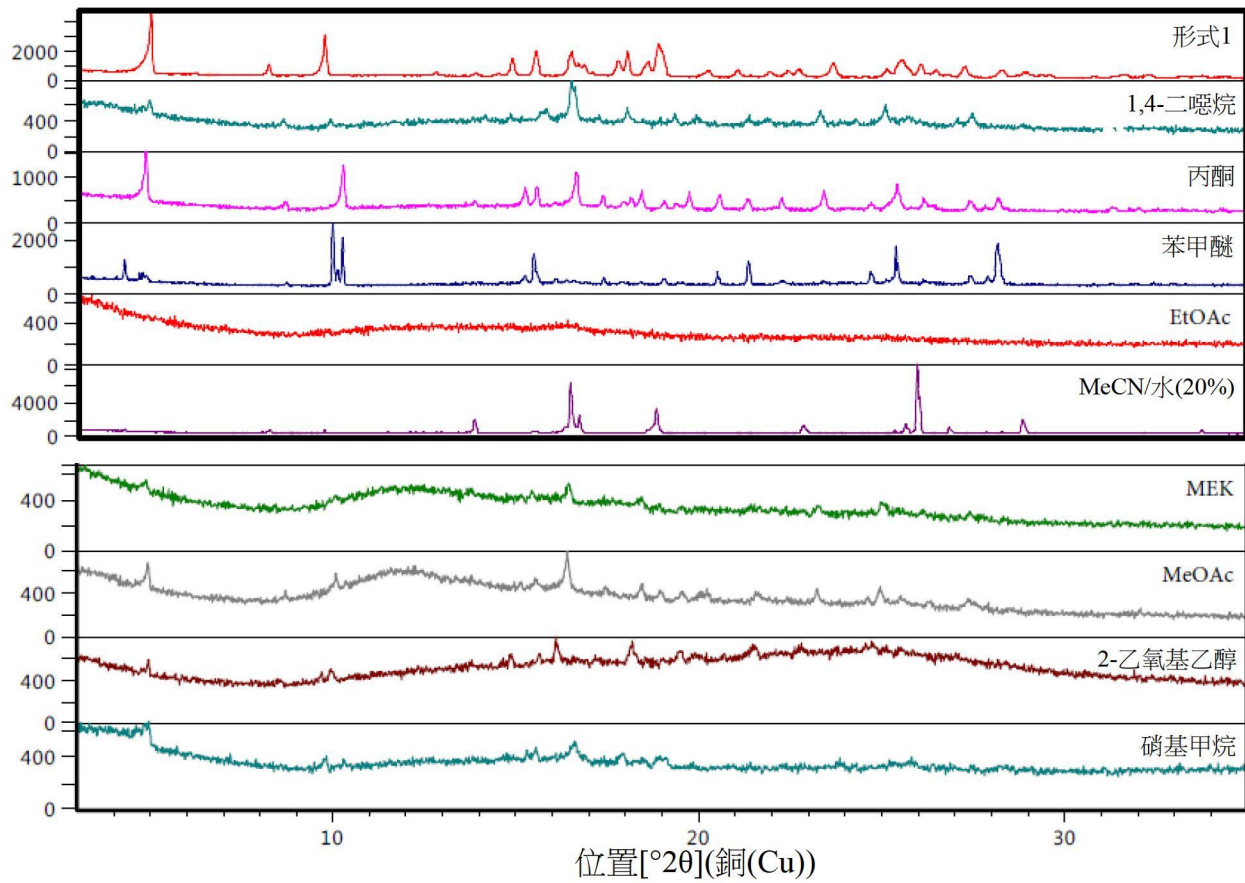
計數



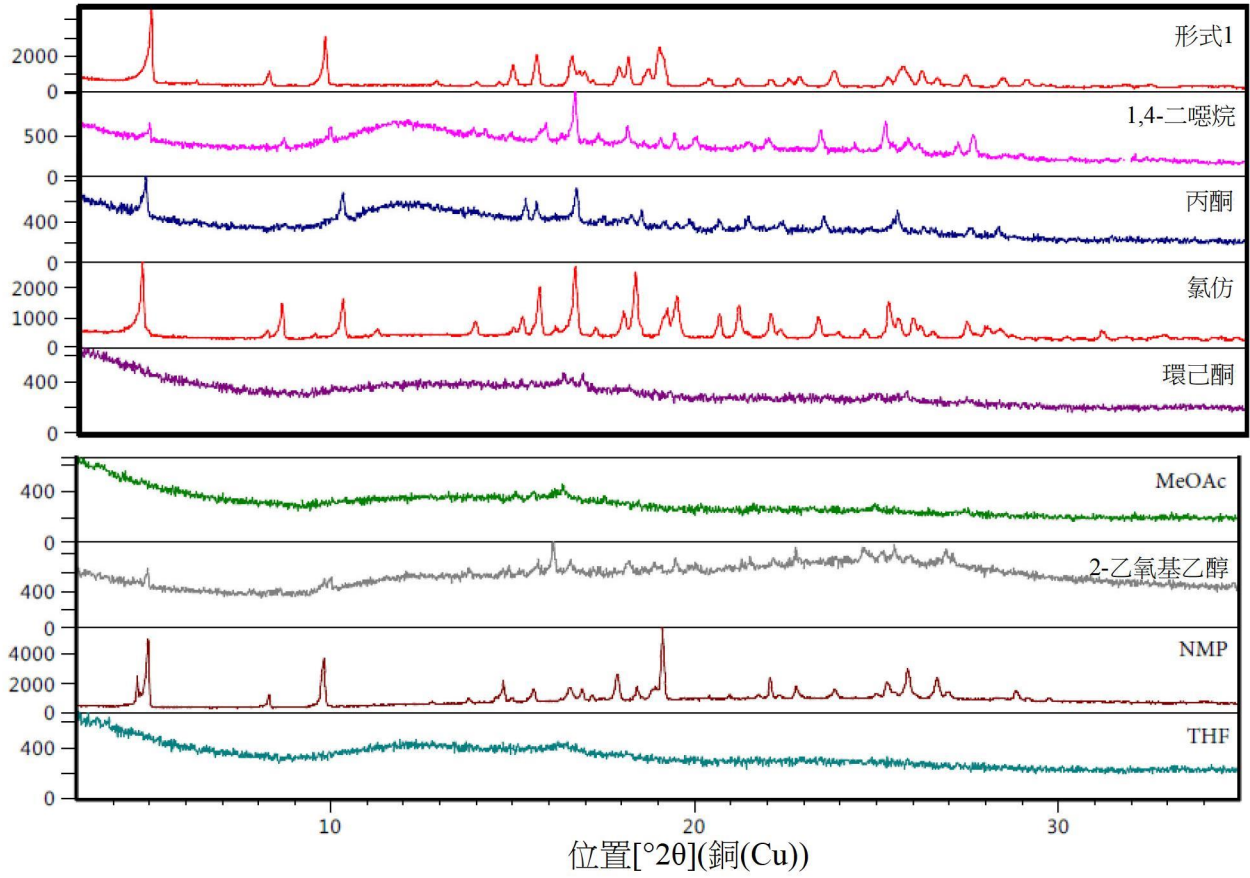
【圖58D】



【圖59】

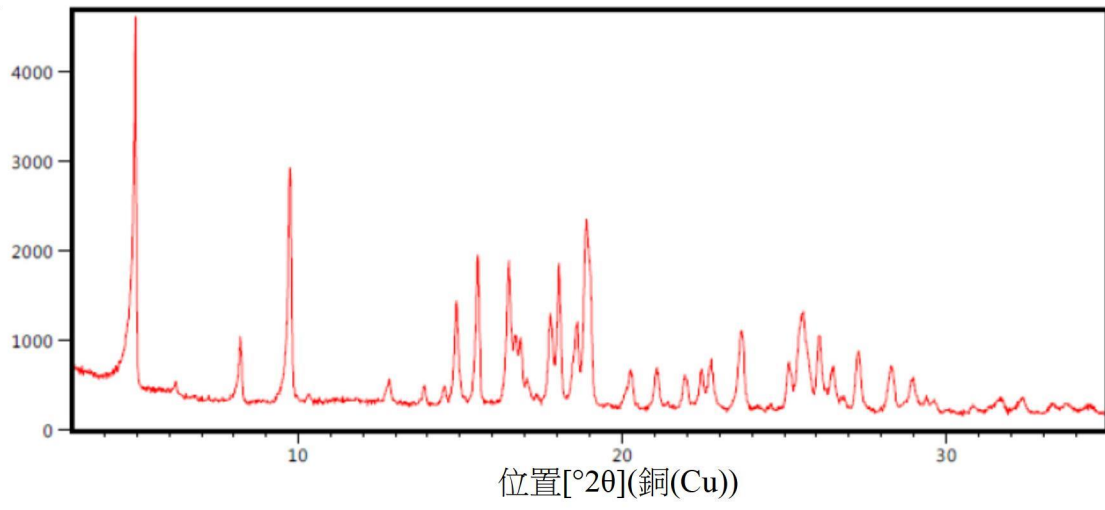


【圖60】

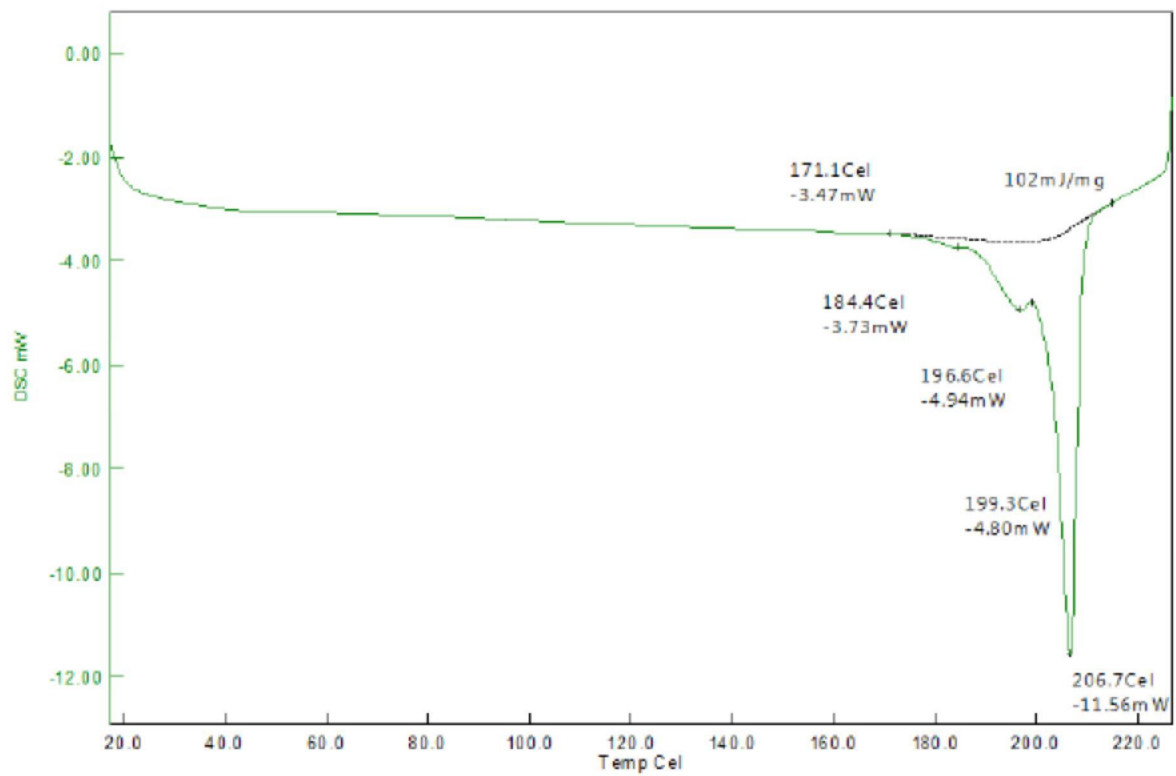


【圖61】

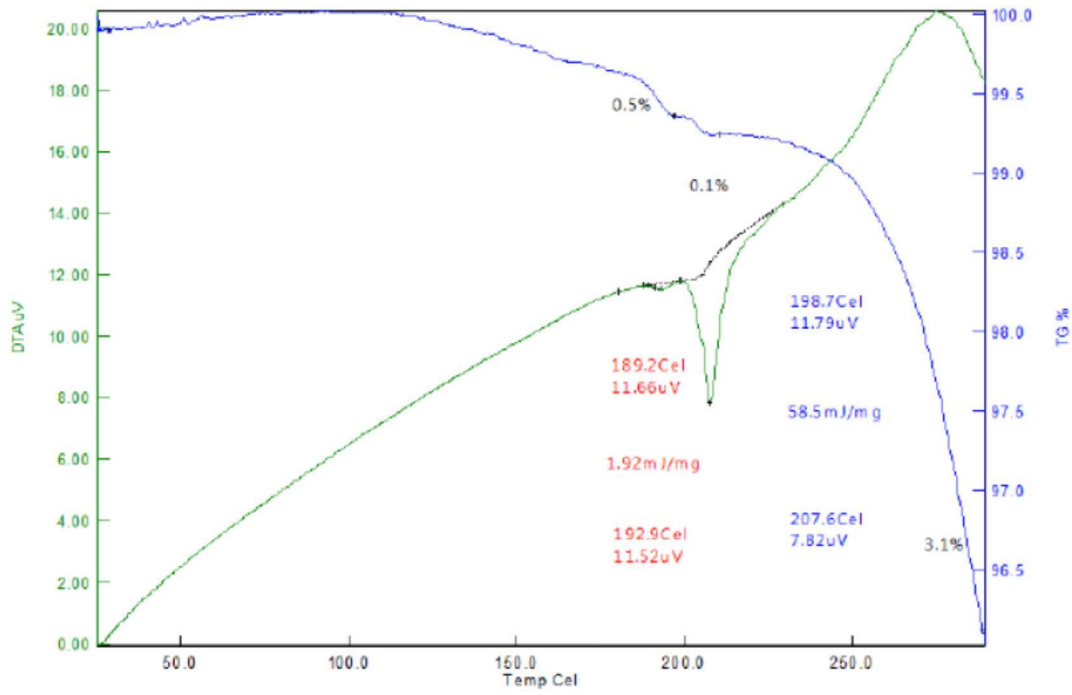
計數



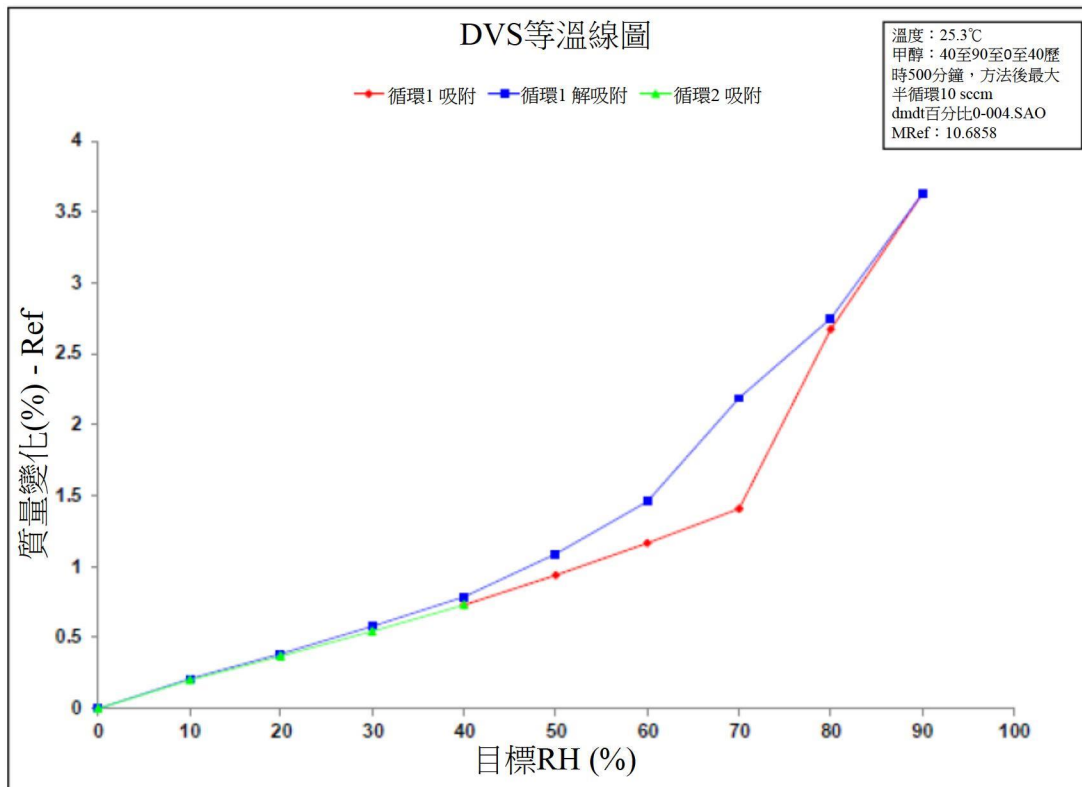
【圖62A】



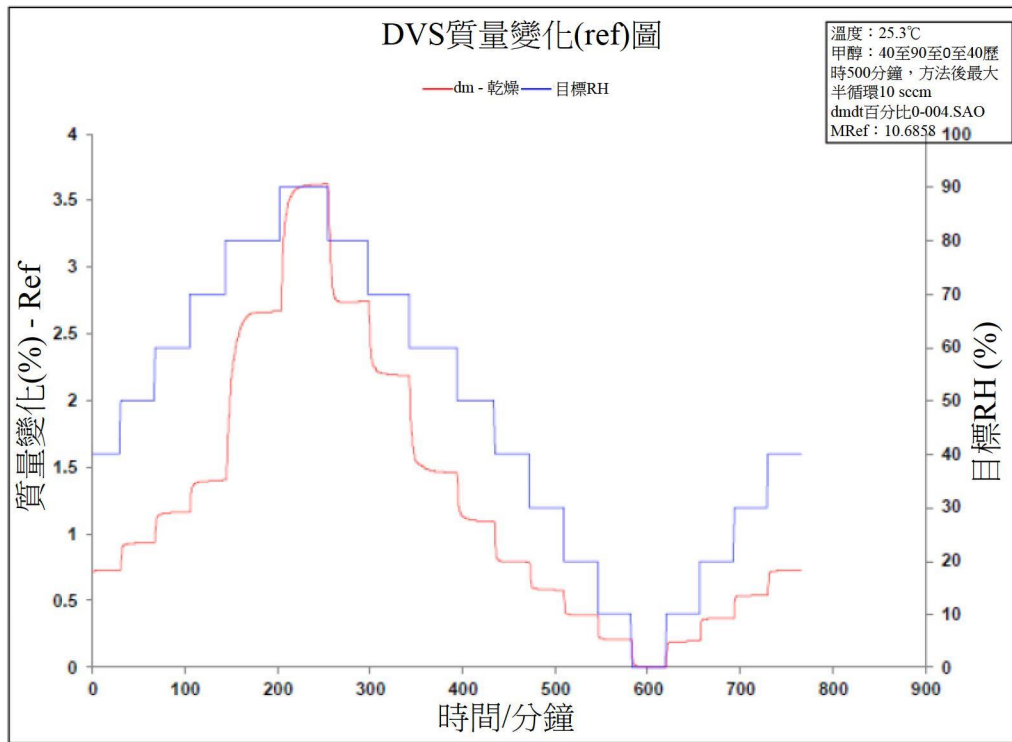
【圖62B】



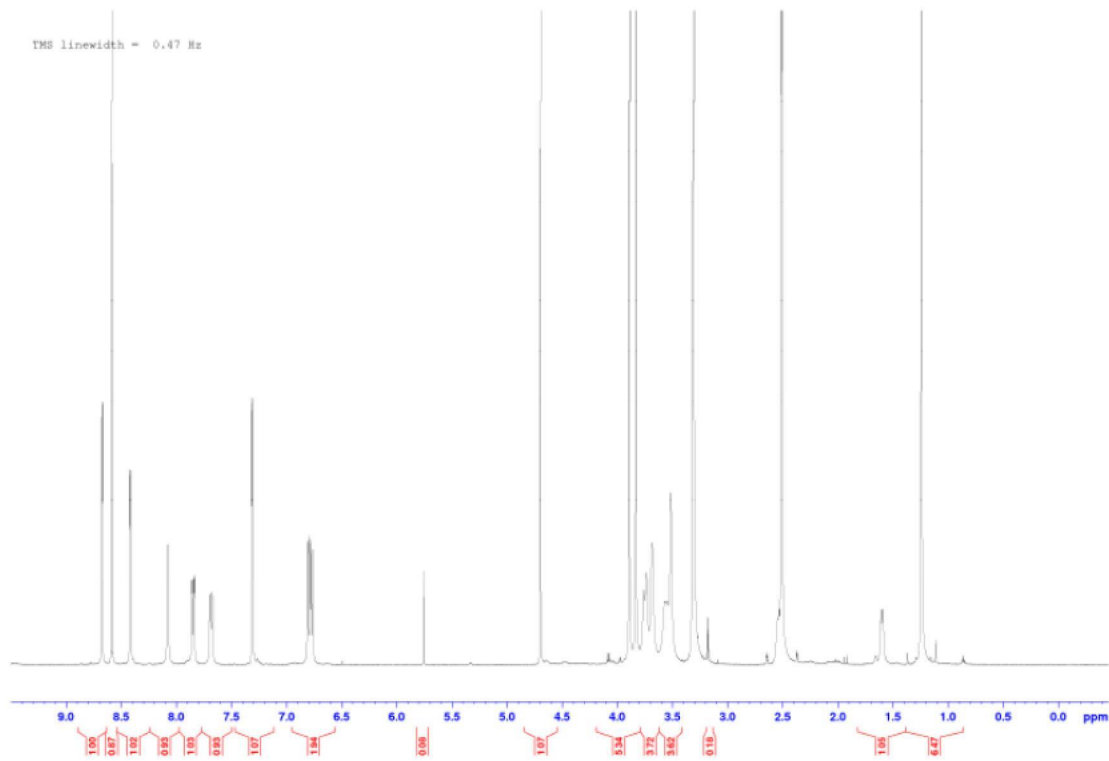
【圖62C】



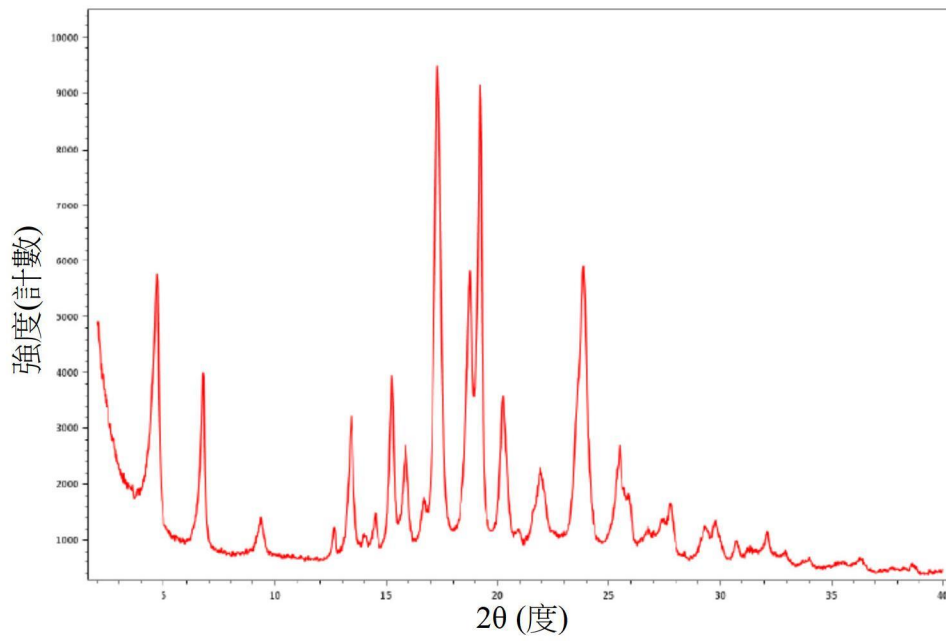
【圖62D】



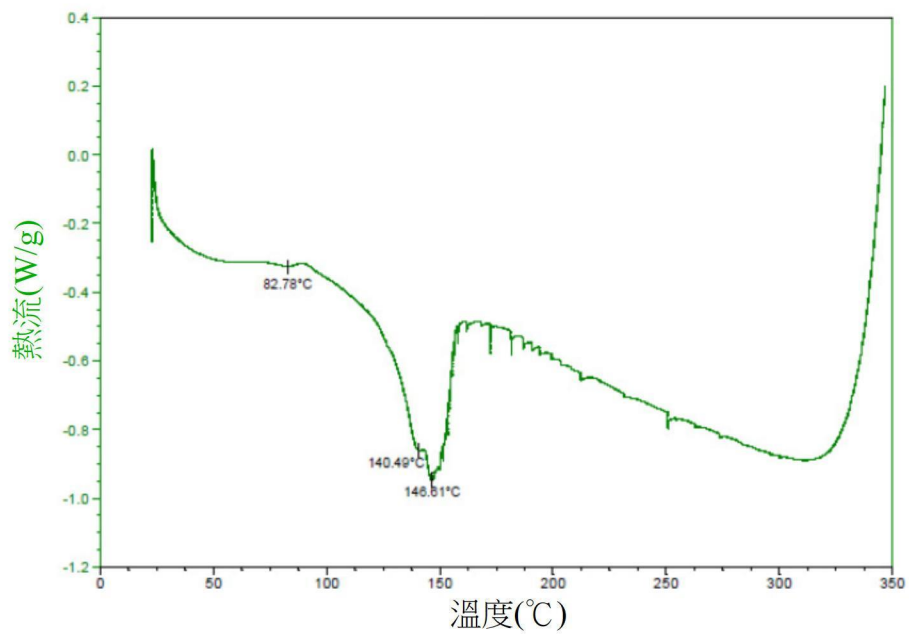
【圖62E】



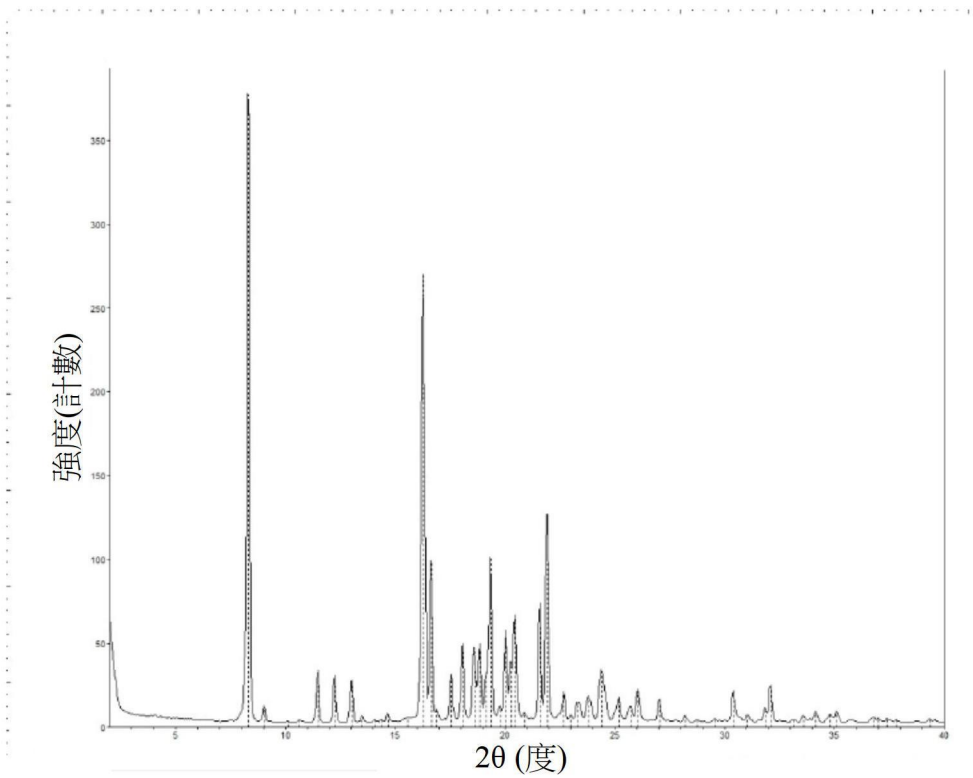
【圖62F】



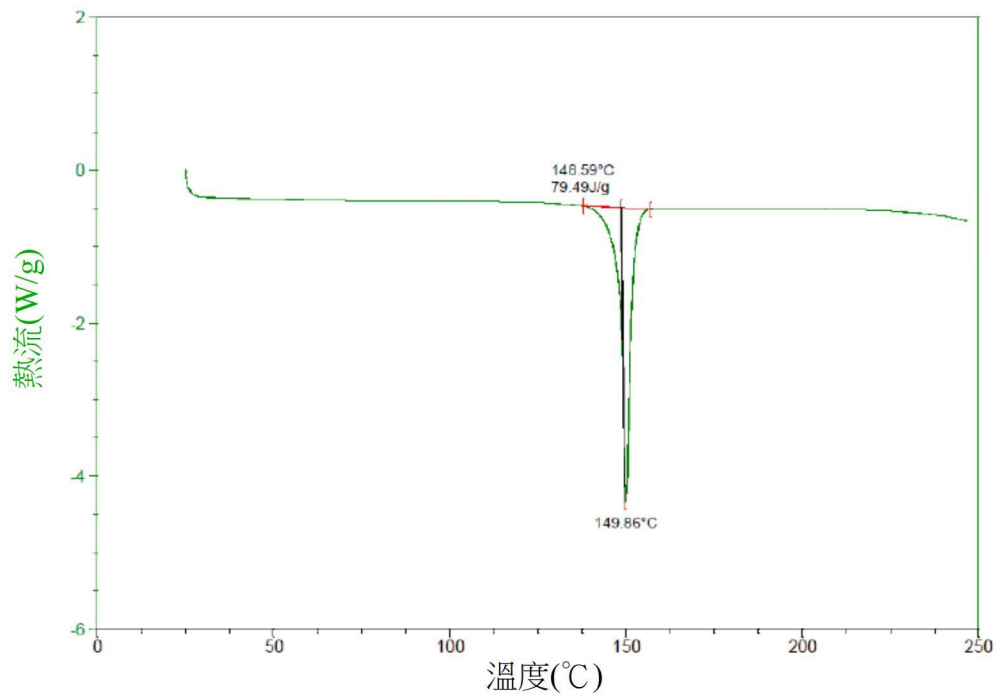
【圖63A】



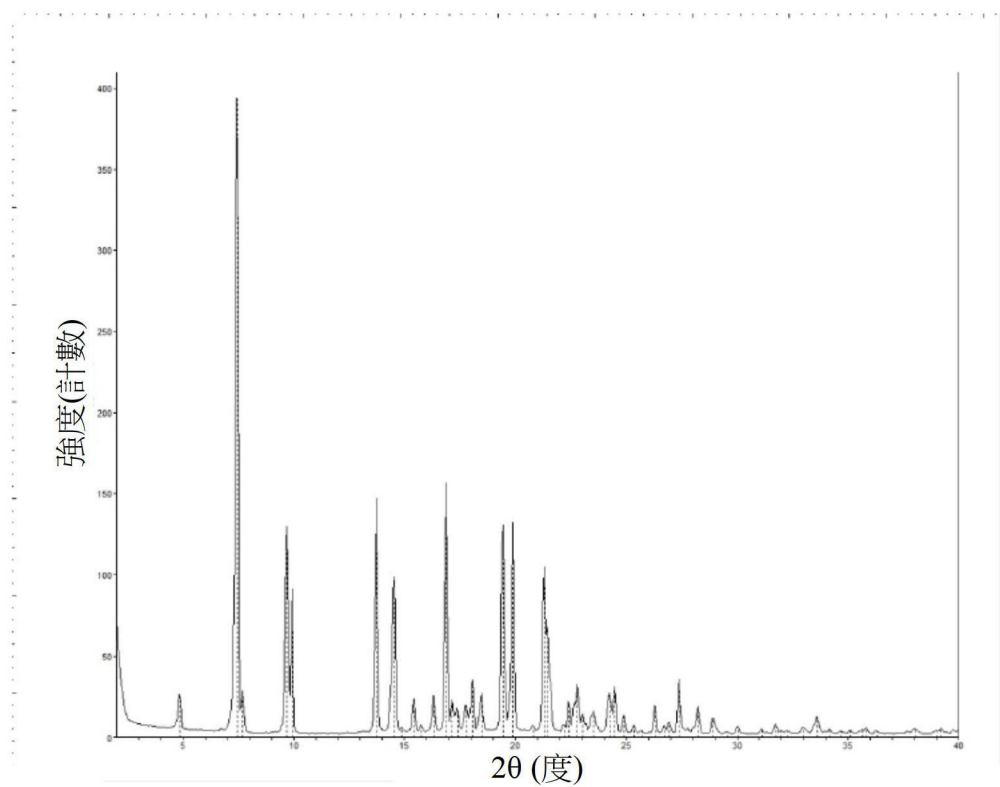
【圖63B】



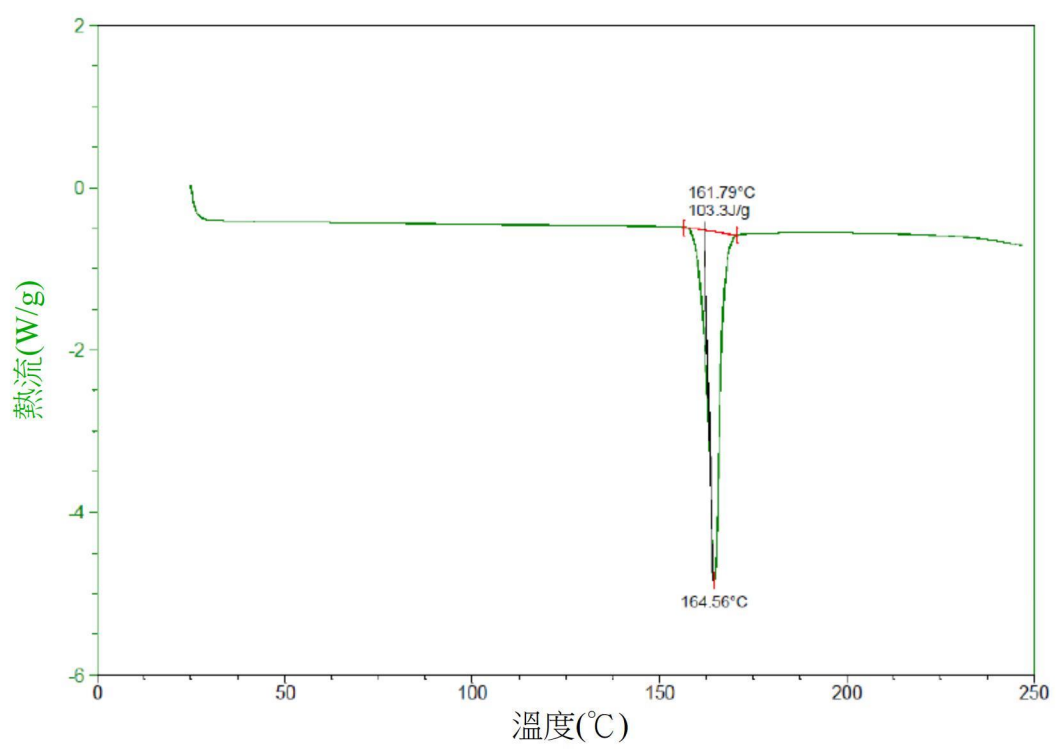
【圖64A】



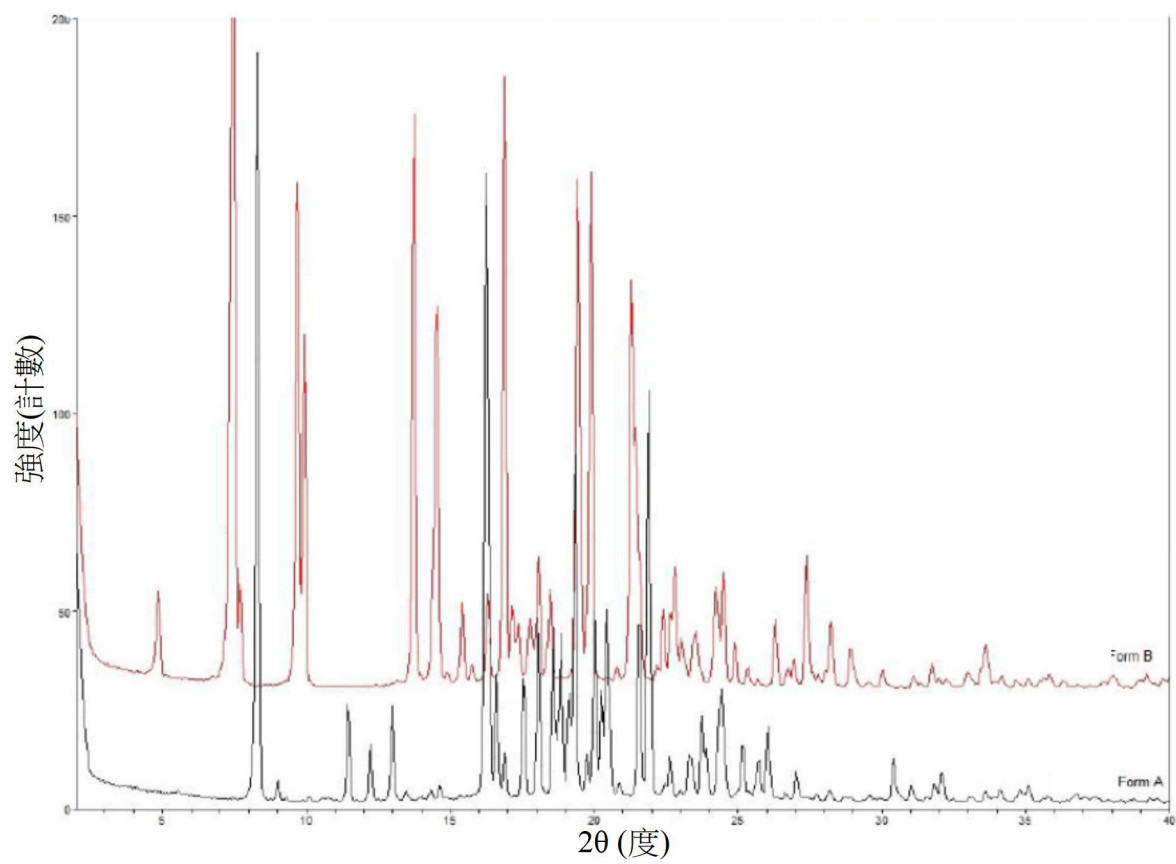
【圖64B】



【圖65A】



【圖65B】



【圖66】