

- (21) 申請案號：110145376 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 06 日
- (51) Int. Cl. : *A61K31/4995 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/415 (2006.01) *A61K31/416 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *C07D519/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
- (30) 優先權：2020/12/14 美國 63/125,085
- (71) 申請人：美商絡速藥業公司 (美國) LOXO ONCOLOGY, INC. (US)
美國
- (72) 發明人：李 尚民 LEE, SANG MIN (US) ; 林 艾米 卡麗思 LIN, AIMEE KARIS (US) ;
林 柏瑞斯 金 LIN, BORIS KIN (US)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 68 頁

(54) 名稱

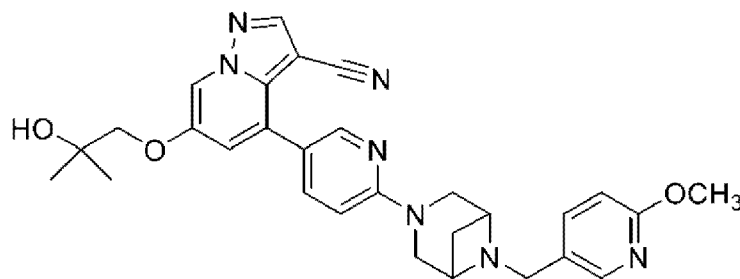
用於預防腦轉移之組合物及方法

(57) 摘要

本發明提供經投與以治療 CNS 轉移(例如腦轉移)及預防 CNS 轉移(例如腦轉移)之組合物及方法，其包含式 I 化合物。本發明提供用於治療及/或預防罹患包括 RET 相關癌症之癌症的個體之 CNS 轉移(例如腦轉移)之此類組合物及方法。

The disclosure provides compositions and methods comprising a compound of Formula I administered for the treatment of CNS metastasis (e.g., brain metastases), and for the prevention of CNS metastasis (e.g., brain metastases). The disclosure provides, within such compositions and methods, for the treatment and/or the prevention of CNS metastasis (e.g., brain metastases) in a subject suffering from a cancer, including a RET-associated cancer.

特徵化學式：



(式I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於預防腦轉移之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREVENTING BRAIN METASTASES

【中文】

本發明提供經投與以治療CNS轉移(例如腦轉移)及預防CNS轉移(例如腦轉移)之組合物及方法，其包含式I化合物。本發明提供用於治療及/或預防罹患包括RET相關癌症之癌症的個體之CNS轉移(例如腦轉移)之此類組合物及方法。

【英文】

The disclosure provides compositions and methods comprising a compound of Formula I administered for the treatment of CNS metastasis (e.g., brain metastases), and for the prevention of CNS metastasis (e.g., brain metastases). The disclosure provides, within such compositions and methods, for the treatment and/or the prevention of CNS metastasis (e.g., brain metastases) in a subject suffering from a cancer, including a RET-associated cancer.

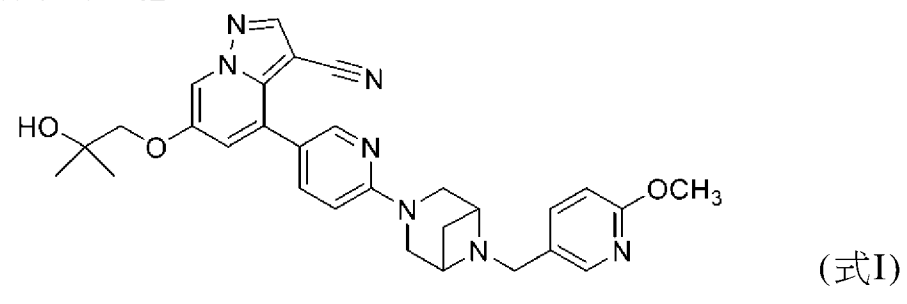
【指定代表圖】

無

【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】

用於預防腦轉移之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREVENTING BRAIN
METASTASES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 儘管已在診斷及治療多種類型癌症，包括RET (轉染重排 (Rearranged during Transfection))相關癌症中取得進展，但與進展相關之腦轉移的治療及預防仍為一種挑戰。無論處於疾病之發作/出現狀態或疾病之已建立狀態，中樞神經系統(CNS)轉移都展現對預防及治療方法之抗性。典型地，此抗性在很大程度上歸因於活性劑穿過血腦障壁(BBB)之滲透不足。因此，腦轉移表示癌症之破壞性進展，具有可用於預防其發作及出現以及在轉移性病變一旦建立後進行治療之有限選項。因此，需要開發可適用於預防及治療腦轉移之活性劑及方法。

【0002】 RET為屬於酪胺酸激酶超家族之單程跨膜受體，其典型地以低含量表現於正常組織中。RET為若干組織及細胞類型之正常產生、成熟及維護所需的(Mulligan, L. M., Nature Reviews Cancer (2014) 14:173-186)。RET激酶之胞外部分含有四個參與配位體結合之鈣依賴性鈣黏蛋白樣重複序列及RET胞外域正確摺疊所需之近膜富含半胱胺酸區，而受體之細胞質部分包括兩個酪胺酸激酶子域。

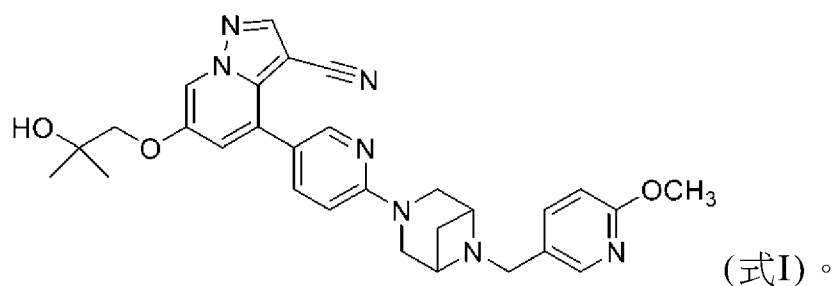
【0003】 RET傳信藉由神經膠質細胞株源性神經營養因子(GDNF)

家族配位體(GFL)中之一組可溶蛋白質的結合來介導，該蛋白質亦包括神經秩蛋白(neurturin, NTRN)、神經鞘胚素(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不直接結合於GFL且需要另一共受體：亦即，四種GDNF家族受體- α (GFR α)家族成員中之一者，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，該等複合物又結合於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傳信。

【0004】 在配位體-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轉接蛋白及傳信蛋白質以刺激多個下游路徑。轉接蛋白結合於此等對接位點引起Ras-MAPK及PI3K-Akt/mTOR傳信路徑之活化，或引起泛素連接酶之CBL家族之募集，該等連接酶在RET介導之功能之RET下調中起作用。

【0005】 異常RET表現及/或活性(例如由與其他蛋白質之突變或染色體重排/融合引起)與不同癌症(例如淋巴瘤、甲狀腺癌及肺癌(NSCLC))及腸胃疾病，諸如大腸急躁症(IBS)相關。

【0006】 塞爾帕替尼(Selpercatinib) (LOXO-292或RETEVMO™)為RET之特定抑制劑且經法規批准用於治療患有轉移性RET融合陽性NSCLC、RET突變髓質甲狀腺癌及轉移性RET融合陽性甲狀腺癌之患者。塞爾帕替尼或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-甲腈具有以下化學結構：



【發明內容】

【0007】 本發明係關於用於預防、減小患有癌症之個體的CNS轉移發生及/或發作及/或用於抑制或預防患有癌症之個體的轉移性癌細胞之存活的化合物、組合物及方法，其包含式I化合物(亦即塞爾帕替尼)或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含有效量的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。

【0008】 在一態樣中，本發明係關於一種用於預防患有癌症之個體之腦轉移的方法，其包含以有效預防個體之腦轉移的量向需要預防之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0009】 在另一態樣中，本發明係關於一種降低患有癌症之個體發生或出現腦轉移之風險的方法，其包含以有效降低個體之腦轉移發生之風險的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0010】 在另一態樣中，本發明係關於一種治療癌症之方法，其降低出現癌症可偵測轉移至大腦之風險，該方法包含以有效降低個體之大腦中之可偵測轉移風險之量向患有癌症之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0011】 在一態樣中，本發明係關於一種用於延緩患有癌症之個體之腦轉移發作的方法，其包含以有效延遲個體之腦轉移發作的量向有需要

之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0012】 在另一態樣中，本發明係關於一種預防患有癌症之個體之腦轉移發作的方法，其包含以有效預防個體之腦轉移發作的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0013】 在另一態樣中，本發明係關於一種用於抑制患有癌症之個體之大腦中之癌症轉移性進展的方法，其包含以有效抑制個體之癌症轉移性進展的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0014】 在另一態樣中，本發明係關於一種用於抑制患有癌症之個體之大腦中之轉移性癌細胞之生長及/或存活的方法，其包含以有效抑制個體之大腦中之轉移性癌細胞之生長及/或存活的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0015】 在另一態樣中，本發明係關於一種用於抑制患有癌症之個體之癌症發展為轉移性腦癌的方法，其包含以有效抑制個體之原發性腫瘤進展為CNS的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0016】 在另一態樣中，本發明係關於一種用於降低患有癌症之個體之可偵測腦轉移出現或發作之風險的方法，該方法包含以有效降低個體出現可偵測CNS腫瘤，諸如腦轉移風險或發作風險的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可

接受之鹽之組合物。

【0017】 在又一態樣中，本發明係關於一種延長患有癌症之個體之存活時段的方法，其包含以相對於在不存在投藥的情況下個體之存活時段而有效延長個體之存活時段的量向有需要之個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽之組合物。

【0018】 在一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，其用於預防CNS腫瘤，諸如在一些特定實施例中用於預防腦轉移，其中腦轉移源自具有RET變化之癌症(例如RET相關癌症，諸如RET突變之髓質甲狀腺癌或RET融合陽性肺癌)。

【0019】 在其他態樣中，本發明提供一種式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於降低患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發生或出現之風險。

【0020】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於降低患有癌症之個體出現可偵測CNS腫瘤，諸如癌症轉移至大腦之風險。

【0021】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於延緩患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發作。

【0022】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上

可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於預防患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發作。

【0023】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於抑制患有癌症之個體的CNS腫瘤，諸如癌症在大腦中之轉移性進展。

【0024】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於抑制患有癌症之個體之大腦中的CNS腫瘤，諸如轉移性癌細胞之生長及/或存活。

【0025】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於抑制患有癌症之個體之癌症發展為CNS腫瘤，諸如轉移性腦癌。

【0026】 在其他態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於降低患有癌症之個體出現CNS腫瘤，諸如可偵測腦轉移或CNS腫瘤，諸如可偵測腦轉移發作之風險。

【0027】 在其他態樣中，本發明提供一種式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物的用途，其用於

延長患有癌症之個體之存活時段。

【0028】 在與式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)之用途相關之任一態樣中，該用途可包含製造用於以下之藥劑：用於預防患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移；用於降低患有癌症之個體之發生或出現CNS腫瘤，諸如腦轉移之風險；用於降低患有癌症之個體出現可偵測CNS腫瘤，諸如癌症轉移至大腦之風險；用於延緩患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發作；用於預防患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發作；用於抑制患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如癌症在大腦中之轉移性進展；用於抑制患有癌症之個體之大腦中的CNS腫瘤，諸如轉移性癌細胞之生長及/或存活；用於抑制患有癌症之個體之癌症發展為CNS腫瘤，諸如轉移性腦癌；用於降低患有癌症之個體出現可偵測CNS腫瘤，諸如腦轉移或可偵測CNS腫瘤，諸如腦轉移發作之風險；及/或用於延長患有癌症之個體之存活時段。

【0029】 在一態樣中，本發明提供一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式在製造藥劑中之用途。在此態樣之實施例中，藥劑製造可用於預防CNS腫瘤，諸如腦轉移，且在一些特定實施例中用於製造用於預防CNS腫瘤，諸如腦轉移之藥劑，其中腦轉移源自具有RET變化之癌症(例如RET相關癌症，諸如RET突變髓質甲狀腺癌或RET融合陽性肺癌)。

【0030】 在一個態樣中，本文揭示用於預防患有癌症之個體之腦轉移的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 在另一態樣中，本文揭示用於降低患有癌症之個體發生或出現腦轉移之風險的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0032】 在又一態樣中，本文揭示用於降低患有癌症之個體出現可偵測腦轉移之風險的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0033】 在又另一態樣中，本文揭示用於延緩患有癌症之個體之腦轉移發作的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0034】 在另一態樣中，本文揭示用於預防患有癌症之個體之腦轉移發作的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0035】 在再一態樣中，本文揭示用於抑制患有癌症之個體之癌症在大腦中之轉移性進展的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0036】 在又另一態樣中，本文揭示用於抑制患有癌症之個體之大腦中的轉移性癌細胞之生長及/或存活的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0037】 在又另一態樣中，本文揭示用於抑制患有癌症之個體之癌症發展為轉移性腦癌的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0038】 在又一態樣中，本文揭示用於降低患有癌症之個體出現可偵測腦轉移或可偵測腦轉移發作之風險的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0039】 在另一態樣中，本文揭示用於延長患有癌症之個體之存活時段的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0040】 在與用於以下之塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽相關的各種態樣中：預防CNS腫瘤，諸如腦轉移；降低CNS腫瘤，諸如腦轉移發生或出現之風險；降低患有癌症之個體出現可偵測CNS腫瘤，諸如癌症轉移至大腦之風險；延緩患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發作；預防患有癌症之個體之CNS腫瘤，諸如腦轉移發作；抑制患有癌症之個體

之CNS腫瘤，諸如癌症在大腦中之轉移性進展；抑制患有癌症之個體之大腦中的CNS腫瘤，諸如轉移性癌細胞之生長及/或存活；抑制患有癌症之個體之癌症發展為CNS腫瘤，諸如轉移性腦癌；降低患有癌症之個體出現可偵測CNS腫瘤，諸如腦轉移或可偵測CNS腫瘤，諸如腦轉移發作之風險；及/或延長患有癌症之個體之存活時段，一些實施例係關於CNS腫瘤，諸如源自具有RET變化之癌症(例如RET相關癌症，諸如RET突變髓質甲狀腺癌或RET融合陽性肺癌)之腦轉移。

【0041】 在任一上述態樣之一些實施例中，癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。

【0042】 在任一上述態樣之一些實施例中，癌症之一或多個細胞表現與癌症相關之RET突變及/或RET融合及/或RET重排。

【0043】 在任一上述態樣之一些實施例中，CNS腫瘤，諸如腦轉移包含未偵測到或不可偵測之轉移。

【0044】 在任一上述態樣之一些實施例中，個體先前不具有CNS腫瘤或轉移。

【0045】 在任一上述態樣之一些實施例中，個體先前對CNS腫瘤及/或先前轉移進行治療。

【0046】 在任一上述態樣之一些實施例中，個體患有晚期癌症。

【0047】 在任一上述態樣之一些實施例中，個體患有與轉移性進展至CNS，或更具體言之進展至大腦之風險增大及/或可能性提高相關之原發性癌症。

【0048】 在任一上述態樣之一些實施例中，個體在投與方法之前尚未知患有CNS腫瘤，諸如腦轉移。

【0049】 在任一上述態樣之一些實施例中，該方法進一步包含向個體投與另一抗癌劑。

【0050】 在任一上述態樣之一些實施例中，藉由偵測RET突變、RET融合、RET重排、RET基因及/或RET蛋白質之表現、活性或含量失調中之一或多者鑑別個體。

【0051】 在任一上述態樣之一些實施例中，向個體投與或用途包含每天約0.1 mg/kg至約15.0 mg/kg體重的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。

【0052】 在任一上述態樣之一些實施例中，當個體稱重小於50 kg時，向個體投與或用途包含120 mg塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。在一些其他實施例中，當個體稱重超過50 kg時，向個體投與或用途包含160 mg塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。

【0053】 在任一上述態樣之一些實施例中，該方法或用途包含每天一次或兩次投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。

【0054】 在任一上述態樣之一些實施例中，該方法或用途包含呈多晶形式之塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0055】 在任一上述態樣之一些實施例中，該方法或用途包含呈非

晶形式之塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0056】 在任一上述態樣之一些實施例中，該方法或用途包含呈游離胺形式之塞爾帕替尼。

【0057】 由本發明提供之其他特徵、態樣、實施例及優勢將自以下實施方式顯而易見。

【實施方式】

【0058】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2020年12月14日申請之美國臨時申請案系列第63/125,085號之權益；其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0059】 CNS腫瘤，諸如腦轉移出現作為多種不同癌症之破壞性進展。預防及治療腦轉移之現有方法極有限。當癌細胞自其原始部位(例如原發癌症部位)擴散至大腦時，可發生腦轉移。通常，當癌細胞自原始腫瘤行進穿過血流或淋巴液系統且擴散(轉移)至CNS，例如大腦時，CNS腫瘤，諸如腦轉移產生且開始增殖。自其原始位置擴散之轉移癌通常藉由原發性癌症之名稱鑑別。舉例而言，已自乳房擴散至大腦之癌症稱作轉移性乳癌，而不為腦癌。雖然任何癌症可擴散至大腦，但一些癌症具有增加之引起腦轉移之可能性，包括肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤及RET相關癌症之非限制性實例。CNS腫瘤，諸如腦轉移發生在10%至30%患有癌症之成年人中。隨著轉移性CNS腫瘤，例如腦瘤生長，其對周圍CNS，例如腦、組織產生壓力且改變其功能。因而，CNS腫瘤及腦轉移可藉由多種病徵及症狀鑑別。舉例而言，腦轉移之病徵及症狀可包括頭痛，包括伴有嘔吐或噁心之頭痛；認知變化，包括例如記憶問題、癲癇發作、眩暈及類似情況之發生增加。

【0060】 如下文更詳細地描述，本發明係基於出乎意料的結果，其表明式I化合物(塞爾帕替尼)之投藥不僅有效治療已確立的腦癌及腦轉移，且亦有效預防處於罹患腦轉移風險下的個體之CNS腫瘤，例如腦轉移(例如腦轉移之發作、出現及/或進展)。

【0061】 定義

【0062】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有熟習本發明所屬領域者通常理解的意義。如本文所使用，除非另外規定，否則以下術語具有下文歸屬於其之意義。

【0063】 CNS腫瘤為中樞神經系統之腫瘤且包括但未必限於腦或脊髓腫瘤及腦或脊髓轉移。

【0064】 如本文所使用，術語「多晶型物」係指由於分子在晶格中之次序而具有不同物理特性的相同化合物之晶體。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、機械、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、緊密度及粒子形態。穩定性差異可起因於化學反應性之變化(例如差異氧化，使得劑型當由一種多晶型物構成時比由另一多晶型物構成時變色更快)或機械變化(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物轉化為熱力學上更穩定的多晶型物)或兩者(例如一種多晶型物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能及/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，一種多晶型物更可能形成溶劑合物或可能難以過濾及

洗去雜質(亦即粒子形狀及大小分佈在一種多晶型物相對於另一種之間可為不同的)。如本文所使用，「多晶型物」不包括化合物之非晶形式。如本文所使用，「非晶形」係指化合物之非結晶形式，其可為化合物之固態形式或化合物之溶解形式。舉例而言，「非晶形」係指無分子或外表面平面有規律地重複排列之化合物(例如化合物之固體形式)。

【0065】 如本文所用，術語「無水」係指式(I)化合物的結晶形式，其含有1重量%或更少的水。舉例而言，0.5重量%或更少、0.25重量%或更少或0.1重量%或更少之水。

【0066】 如本文所用，術語「溶劑合物」係指式(I)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。

【0067】 術語「水合物」或「水合多晶形式」係指式(I)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。除非另外規定，否則如本文所使用，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造成晶體網路不穩定。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，且晶體隨後可再復水以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。

【0068】 當參考包括式(I)化合物之多晶型物的組合物使用時，「純度」係指在所參考之組合物中，一種特定多晶形式相對於式(I)化合物之另一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)化合物之另一多晶形式及/或非晶形式。

【0069】 如本文所使用，若化合物或組合物不含有大量此類其他組分，則化合物或組合物「大體上不含」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大體上不含其他多晶形式。在一些實施例中，若特定多晶型物占所存在的式(I)化合物之至少約95重量%，則式(I)化合物之特定多晶型物「大體上不含」其他多晶型物。在一些實施例中，若特定多晶型物佔所存在的式(I)化合物之至少約97重量%、約98重量%、約99重量%或約99.5重量%，則式(I)化合物之特定多晶型物「大體上不含」其他多晶型物。在某些實施例中，若水之量佔多晶型物之不超過約2重量%、約1重量%或約0.5重量%，則式(I)化合物之特定多晶型物「大體上不含」水。

【0070】 如本文所用，當參考式(I)化合物之多晶形式使用時，「大體上純的」意謂按化合物之重量計，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%的化合物之多晶形式之樣本。剩餘物質包含化合物之其他形式，及/或其由製備產生之反應雜質及/或處理雜質。舉例而言，式(I)化合物之多晶形式可視為大體上純的原因在於其純度大於式(I)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)化合物之一或多種其他形式及/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

分析技術來測定，諸如層析、核磁共振譜、質譜或紅外光譜法。

【0071】 為了提供更簡潔之描述，本文中之一些定量表述係以約量X至約量Y的範圍敘述。應理解，當敘述範圍時，該範圍不限於所述上限及下限，而係包括約量X至約量Y之全範圍，或其中之任何範圍。

【0072】 「室溫」或「RT」係指典型實驗室之環境溫度，其通常為約25°C。

【0073】 如本文所用，術語「賦形劑」係指將組合物調配成所需形式而需要之任何物質。舉例而言，適合之賦形劑包括但不限於稀釋劑或填充劑、黏合劑或成粒劑或黏著劑、崩解劑、潤滑劑、抗黏劑、滑動劑、分散或濕潤劑、溶解阻滯劑或增強劑、吸附劑、緩衝液、螯合劑、防腐劑、顏料、調味劑及甜味劑。

【0074】 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、錯合劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑等。此類介質及藥劑用於醫藥學上活性之物質的用途為此項技術中已知的。除非任何習知介質或藥劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療調配物中。調配物中亦可合併補充活性成分。另外，可包括各種賦形劑，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, N.J中。在醫藥組合物中包括各種組分之考慮因素描述於例如Gilman等人(編) (2010)；Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第12版，The McGraw-Hill Companies中。

【0075】 除非上下文另外明確規定，否則如本文所用之單數形式

「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參照物。

【0076】 如本文所用，範圍及量可表示為「約」特定值或範圍。約亦包括精確量。因此，「約5公克」意謂「約5公克」以及「5公克」。亦理解，本文所表示之範圍包括範圍內之整數及其分數。舉例而言，5公克與20公克之間的範圍包括整數值，諸如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19及20公克，及範圍內之分數，包括但不限於5.25、6.5、8.75及11.95公克。DSC、TGA、TG或DTA值(以攝氏度報導)之前的術語「約」具有 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之可允許變化。

【0077】 如本文所使用，「視情況選用之(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形發生或不發生且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。舉例而言，「視情況包括催化劑」之反應混合物意謂反應混合物含有催化劑或其不含有催化劑。

【0078】 應瞭解，為了清楚起見而在單獨實施例之情形中描述的本發明之特定特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。相反，為簡潔起見而描述於單一實施例之上下文中的本發明之各種特徵亦可分別或以任何適合的子組合形式提供。

【0079】 本發明尤其涵蓋屬於本文所述態樣之實施例之所有組合，正如同每一者及每種組合個別地明確敘述一樣，就此而言，此類組合涵蓋可能的態樣。另外，本發明尤其亦涵蓋本文所述之態樣中所含實施例之所有子組合以及本文所述之所有其他態樣中所含之實施例之所有子組合，正如同所有實施例之每一者及每種子組合在本文中明確地敘述一樣。

【0080】 方法及用途

【0081】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式或其醫藥組合物(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)可充當RET抑制劑，可以藉由例如PCT公開案第WO2018/071447號及美國專利申請公開案第US 20180134702號中所描述的分析證實，該等公開案中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

【0082】 如本發明通篇所描述，如本文所提供，式I化合物(塞爾帕替尼)可展現腦及/或中樞神經系統(CNS)外顯率。在本文所揭示之方法之一些實施例中，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，本文中所提供之化合物能夠以有效預防疾病之量穿越血腦障壁。在一些實施例中，本文所提供之化合物能夠以治療有效量穿越血腦障壁。舉例而言，治療患有癌症之患者(例如具有轉移潛能之癌症、具有轉移擴散風險之癌症、可能出現轉移之癌症、RET相關癌症、RET相關之大腦或CNS癌症)可包括向患者投與(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性腦瘤或轉移性腦瘤。舉例而言，RET相關原發性腦瘤或轉移性腦瘤。

【0083】 本發明之各種態樣及實施例係關於用於預防腦轉移之方法。如本文所使用，「轉移(Metastasis)」或複數「轉移(metastases)」係指在與癌症(例如原發性癌症)之原始位置不實體相鄰之位置處存在一或多個癌細胞。舉例而言且如下文更詳細地論述，原發性癌症可包括肺癌、乳癌、黑素瘤、大腸癌、腎癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、間皮瘤、卵巢癌、胰臟癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤、尿道上皮癌、頭頸癌、骨肉瘤及膀胱癌中之任何一或多者，且在一些實施例中，原發性癌症可包括神經膠母細胞瘤及/或星形細胞瘤。

【0084】 細胞之轉移性生長、病變或集群可為可使用用於提供轉移之鑑別或診斷的任何已知方法偵測，包括例如磁共振成像、電腦化斷層掃描或正電子發射斷層攝影術。在一些實施例中，轉移性細胞集群可包括至少約 1×10^7 個細胞。在一些實施例中，可偵測轉移可包括尺寸大於約5 mm或約10 mm之細胞集群。在一些實施例中，本發明提供用於預防處於出現腦轉移風險下及不具有可偵測的轉移性生長及/或未診斷出轉移性生長之個體之腦轉移的方法。因此，在一些實施例中，預防腦轉移之方法包含向具有出現腦轉移的風險及/或出現腦轉移之可能性或機率增大之個體投與式I化合物。

【0085】 因此，在本文所揭示之方法之實施例中，式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)適用於預防腦轉移。如本文所用，術語「預防」意謂完全或部分預防或延緩如本文中所描述之疾病或病狀，例如腦轉移或其症狀發作、復發或擴散。在一些實施例中，術語「治療」亦可意謂與在不接受預防性方法/療法情況下之預期存活期相比，存活期延長。

【0086】 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、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病病況(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」亦可意謂與不接受治療情況下之預計存活期相比，存活期延長。

【0087】 如本文，包括以下說明性實例中所詳細描述，本發明證實

包含向有需要之患者投與式(I)化合物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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)的方法可用於預防及/或治療腦轉移。因此，在各種態樣及實施例中，本發明提供包含式(I)化合物(塞爾帕替尼)或醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式或醫藥組合物(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)之化合物、組合物及劑型，以及包含投與化合物/醫藥組合物之方法，該等方法有效地抑制腦轉移性病變之發作及進展。

【0088】 在一些實施例中，本發明提供一種治療患有癌症之個體的方法，其包含向有需要之個體以抑制癌症之轉移性進展至大腦及/或癌症在大腦中之轉移性進展的量投與一定量的式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。在一些實施例中，癌症可包含乳癌、肺癌或RET相關癌症。在一些實例實施例中，個體之癌症之一或多個細胞表現RET重排或RET基因及/或RET蛋白質之表現、活性或含量失調。在其他實例實施例中，個體之癌症的一或多個細胞表現RET突變或RET融合。在一些實施例中，個體可接受將癌症鑑別為RET相關癌症之診斷。在一些實施例中，個體可接受診斷或可鑑別為在接受預防性方法之前出現腦轉移之風險增加。在一些實施例中，個體在治療之前尚未已知具有腦轉移。在其他實施例中，塞爾帕替尼為游離胺，亦即非醫藥學上可接受之鹽。

【0089】 在實施例中，本發明提供一種用於治療患有癌症之個體之方法，其包含向個體投與一定量的式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之

固體或液體調配物中之任一者)，有效地抑制癌症在大腦中之轉移性進展。

【0090】 在一些實施例中，本發明提供一種用於預防患有癌症之個體之腦轉移的方法，其包含向個體投與一定量的式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)，有效地抑制癌症在大腦中之轉移性進展。

【0091】 在一些實施例中，本發明提供一種用於抑制個體之大腦中之轉移性癌細胞的生長及/或存活之方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。在某些實施例中，癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。在一些其他實施例中，個體之癌症之一或多個細胞表現與癌症相關的RET突變及/或RET融合。

【0092】 在一些實施例中，本發明提供一種治療個體之腦轉移的方法，其包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。在一些實施例中，腦轉移癌與包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症之原發性癌症相關。在其他實施例中，個體之癌症之一或多個細胞表現與癌症及/或腦轉移相關之RET突變及/或RET融合。在其他實施例中，腦轉移可包含可偵測轉移。在一些其他實施例中，腦轉移可包含未偵測或不可偵測的轉移。

【0093】 在一些實施例中，本發明提供一種預防需要預防之個體的癌症轉移至大腦之方法，其包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。在某些實施例中，癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。在其他實施例中，個體之癌症之一或多個細胞表現與癌症相關的RET突變及/或RET融合。

【0094】 在一些實施例中，本發明提供一種降低患有癌症之個體出現可偵測腦轉移或可偵測腦轉移發作的風險之方法，該方法包含向需要降低風險之個體投與有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。在一些實施例中，癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。在其他實施例中，個體之癌症之一或多個細胞表現與癌症相關的RET突變及/或RET融合。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供一種用於延長患有癌症之個體之存活時段的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。在一些實施例中，癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。在其他實施例中，個體之癌症之一或多個細胞表現與癌症相關的RET突變及/或RET融合。在一些實施例中，個體患有晚期疾病(亦即癌症)，諸如晚期形式之肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。在一些實施例中，已知患有晚期癌症之個體在治療之前具有一

或多個腦轉移。

【0096】 在一些實施例中，本文中所描述之方法可將患有癌症之個體之存活時段延長達例如數月至數年時段(例如約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約6個月、約8個月、約10個月、約12個月、約14個月、約18個月、約20個月、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年或更長時間)。

【0097】 在上文所描述之方法之一些實施例中，可已知個體在治療之前具有一或多個轉移(例如腦或其他轉移)或先前可對先前轉移(亦即腦或其他轉移)進行治療。在上文所描述之方法之一些實施例中，在預防性方法之前，不知道個體具有腦轉移。

【0098】 在一些實施例中，本發明提供一種治療需要此類治療之個體的癌細胞轉移之方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。

【0099】 在一些實施例中，本發明提供一種在患有癌症之個體體內產生抗癌作用的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)。

【0100】 在上文所描述之方法之各種實施例中，本發明提供：用於治療患有癌症之個體，用於抑制癌細胞之生長及/或存活，用於預防及/或延緩癌症復發，用於抑制癌細胞浸潤及用於延長患有癌症之個體之存活時段，該等方法包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文

所描述之固體或液體調配物中之任一者)。

【0101】 本文亦提供用於上文所論述之各種適應症(例如預防RET相關腦轉移)之式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式。本文描述可根據包含使用式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式的態樣及實施例預防的腦轉移。在一些實施例中，與預防RET相關腦轉移相關之式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式之使用亦可包含使用來自患者之生物樣本執行活體外分析；測定或偵測RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的存在；以及若RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調存在、經偵測到及/或經測定，則向患者投與預防有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式。在此類用途中，生物樣本可為腫瘤樣本且腫瘤樣本可使用熟習此項技術者已知之方法(諸如基因體/DNA定序)來分析。另外，在此類用途中，可以在第一次投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式之前，自患者獲得樣本。在式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式之此等用途中，用途/投藥可基於藉由具有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之至少一種失調選擇的患者。在此等用途之其他實施例中，用途/投藥可基於疑似具有以下情況之患者，包括疑似具有患有RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之至少一種失調之癌症的可能性增加。在此等用途之任何實施例中，可以約0.1 mg/kg至200 mg/kg之劑量(本文中標記有效劑量子範圍)向患者投與如本文中所描述之式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽、非晶形式、多晶形式。

【0102】 在一些實施例中，本文所描述之方法及用途可進一步包含

向個體投與如此項技術中通常已知之另一抗癌劑。在一些實例實施例中，本文中所描述之方法可包含向個體投與治療有效量之式(I)化合物(亦即塞爾帕替尼)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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)及有效量之可穿透血腦障壁以達成治療性水準之抗癌劑，諸如(例如)尼莫司汀(nimustine) (N'-[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-N-(2-氯乙基)-N-亞硝基脲或ACNU)、卡莫司汀(carmustine) (雙氯乙基亞硝基脲、BiCNU或BCNU)、洛莫司汀(lomustine) (1-(2-氯乙基)-3-環己基-1-亞硝基脲或CCNU)、羥基尿素(hydroxyurea)、拓朴替康(topotecan)、替莫唑胺(temozolomide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、甲胺喋呤、阿糖胞苷(cytarabine) (胞嘧啶阿拉伯糖苷或ara-C)、卡培他濱(capecitabine)、順鉑、長春瑞賓(vinorelbine)、卡鉑或其組合。

【0103】 如本文所用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現待治療及/或預防之疾病或病症之至少一種症狀。在一些實施例中，個體已鑑別或診斷患有癌症，諸如乳癌、肺癌及/或具有RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調之癌症(RET相關癌症)(例如，如使用管理機構批准，例如FDA批准之分析或套組或實驗室研發之測試(LDT)所測定)。在一些實施例中，個體具有對RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性之腫瘤(例如使用管理機構批准之分析或套組測定)。個體可為患有腫瘤的個體，該腫

瘤對RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調呈陽性(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)。個體可為其腫瘤具有RET基因、RET蛋白質或其表現或活性或含量之失調之個體(例如使用管理機構批准，例如FDA經批准之分析或套組鑑別腫瘤具有此類失調)。在一些實施例中，懷疑個體患有RET相關癌症。在一些實施例中，個體之臨床記錄表明，個體患有其中RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量存在失調之腫瘤(且視情況，臨床記錄表明個體應用本文所提供之組合物中之任一者進行治療)。在一些實施例中，患者為兒科患者。

【0104】 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)；以及青少年(12歲至21歲(直至但不包括第二十二個生日))。Berhman R E, Kliegman R, Arvin A M, Nelson W E. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 第15版，Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996；Rudolph A M, 等人，*Rudolph's Pediatrics*, 第21版，New York: McGraw-Hill, 2002；以及Avery M D, First L R. *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歲至小於22歲。

【0105】 在本文所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，原發性癌症(例如經積極地治療或已經治療的癌症(例如RET相關癌症))為血液癌。在本文中所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，原發性癌症(例如RET相關癌症)為實體腫瘤(例如晚期實體腫瘤及/或RET融合陽性實體腫瘤)。在本文所述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，原發性癌症(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、乳腺癌瘤、乳腺贅瘤、大腸直腸癌(例如轉移性大腸直腸癌)、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。在本文所描述之方法或用途中之任一者之一些實施例中，原發性癌症(例如RET相關癌症)係選自以下之群：急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、青少年癌症、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非常型類畸胎/桿狀瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌瘤、未知原發性癌瘤、心臟腫瘤、子宮頸癌、兒童癌、脊索瘤、慢性淋巴球白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性腫瘤、部位腫瘤、腫瘤、結腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚血管肉瘤、膽管癌、導管原位癌、胚胎性腫瘤、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、部位腫瘤(neoplasms by site)、腫瘤、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、皮膚血管肉瘤、膽管癌、乳腺管原位癌、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、輸卵管癌、骨骼之纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養病、神經膠質瘤、毛狀細胞腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、胸腔腫瘤、頭頸腫瘤、CNS腫瘤、原發性CNS腫瘤、心臟癌、肝細胞癌、組織細胞增多病、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞(Langerhans cell)組織細胞增生症、喉癌、白血病、唇及口腔癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、骨骼之惡性纖維組織細胞瘤、骨肉瘤、黑素瘤、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、中線道癌瘤、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/骨髓增生性腫瘤、部位腫瘤、腫瘤、骨髓性白血病、骨髓白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性腫瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、肺腫瘤、肺癌、肺腫瘤、呼吸道腫瘤、支氣管癌、支氣管腫瘤、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(oral cavity cancer)、唇癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副鼻鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、垂體癌、漿細胞腫瘤、胸膜肺母細胞瘤、懷孕相關乳癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性腹膜癌、前列腺癌、直腸癌、大腸癌、結腸腫瘤、腎細胞癌、視網膜胚細胞瘤、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、腎盂及尿管之移行細胞癌症、未知的原發性癌瘤、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌及威耳姆士腫瘤(Wilms' tumor)。

【0106】 在一些實施例中，血液原發性癌症(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)、霍奇金氏病(亦稱為霍奇金氏淋巴瘤)及骨髓瘤，例如急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、慢性嗜中性白血球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)、前淋巴球性白血病(PML)、青少年骨髓單核球性白血病(JMML)、成年人T細胞ALL、AML伴三系骨髓發育不良(AML/TMDS)、混合系白血病(MLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增生病(MPD)及多發性骨髓瘤(MM)。血液原發性癌症之其他實例包括骨髓增生病(MPD)，諸如真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板減少症(ET)及特發性原發性骨髓纖維化(IMF/IPF/PMF)。在一個實施例中，血液原發性癌症(例如作為RET相關癌症之血液癌症)為AML或CMML。

【0107】 在一些實施例中，原發性癌症(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、髓質甲狀腺癌)、肺癌(例如肺腺癌、小細胞

肺癌)、胰臟癌、胰管癌、乳癌、大腸癌、大腸直腸癌、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。

【0108】 在一些實施例中，原發性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、大腸直腸癌、乳頭狀腎細胞癌、胃腸黏膜之神經節瘤病及子宮頸癌。在一個較佳實施例中，癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。

【0109】 在與如本文中所述之預防腦轉移之方法相關的實施例中，個體可經鑑別為具有大腦中出現或發作一或多種轉移性生長之風險，包括增大之風險。在一些實施例中，可藉由建立及/或判定潛在疾病之階段，諸如鑑別原發性(或潛在)癌症疾病之階段來鑑別個體。在一些實施例中，個體可鑑別為患有具有發展為轉移性生長之已知風險的潛在疾病，例如癌症類型。在一些實施例中，個體可藉由偵測及/或判定原發性(或潛在)癌症疾病為RET相關癌症來鑑別。下文提供RET相關癌症、RET突變、RET融合、RET基因失調及適用於偵測此類基於RET之生物標記物之診斷方法的論述。

【0110】 在一些實施例中，本文所提供之化合物展現強效及選擇性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。

【0111】 在一些實施例中，式(I)化合物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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)選擇性地靶向RET激酶。舉例而言，式(I)化合物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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)可以選擇性地靶向RET激酶而非另一激酶或非激酶標靶。在一些實施例中，式(I)化合物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(例如本文所描述之固體或液體調配物中之任一者)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RET融合蛋白(例如本文所描述之任一種RET融合蛋白，包括(但不限於) CCDC6-RET或KIF5B-RET)，RET基因包括RET激酶抑制劑抗性突變(例如本文所描述之任一種RET突變，包括(但不限於) V804M、V804L或V804E)，使得該變異RET蛋白質為RET融合蛋白質，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展現針對由RET基因編碼之變異RET蛋白質之奈莫耳濃度效能，該RET基因包括RET突變(例如本文中所描述之RET突變中之任一者，包括(但不限於)C634W或M918T)且包括RET激酶抑制劑抗性突變(例如本文中所描述之RET激酶抑制劑抗性突變中之任一者，包括(但不限於) V804M、V804L或V804E)，使得變異RET蛋白質包括由RET突變(例如RET初始突變)引起的RET取代且變異RET蛋白質由於存在RET激酶抑制劑抗性胺基酸取代或缺失而展現RET激酶抗性。

【0112】 在一些實施例中，式(I)化合物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(例如本文所描述之任一種固體或液體調配物)針對RET激酶展現的選擇性為另一激酶的至少30倍。舉例而言，式(I)化合物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(例如本文所描述之任一種固體或液體調配物)針對RET激酶展現的選擇性為另一激酶的至少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，相對於另一激酶量測針對RET激酶的選擇性。

【0113】 在一些實施例中，相對於KDR激酶，本文所提供之化合物可展現針對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的效能大於KDR)。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的約30倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少100倍。在一些實施例中，對RET激酶的選擇性為KDR激酶的至少150倍。在一些實施例中，對RET激酶之選擇性為KDR激酶的至少400倍。不受任何理論束縛，咸信強效KDR激酶抑制為靶向RET之多重激酶抑制劑(MKI)當

中的共同特徵且可為使用此類化合物所觀測到之劑量限制毒性之來源。

【0114】 在一些實施例中，V804M之抑制與針對野生型RET所觀測到之抑制類似。舉例而言，V804M之抑制在野生型RET之抑制的約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(亦即，化合物針對野生型RET及V804M之效能類似)。在一些實施例中，在酶分析(例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激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變體細胞展現選擇性細胞毒性。

【0115】 在一些實施例中，G810S及/或G810R之抑制與針對野生型RET所觀測到之抑制類似。舉例而言，G810S及/或G810R之抑制在野生型RET之抑制的約2倍(例如約5倍、約7倍、約10倍)內(例如，化合物針對野生型RET及G810S及/或G810R的效能類似)。在一些實施例中，在酶分析(例如本文所提供之酶分析)中，量測到對野生型或G810S及/或G810R RET激酶的選擇性大於另一激酶。在一些實施例中，本文所提供之化合物對RET突變體細胞展現選擇性細胞毒性。

【0116】 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激酶蛋白質)或其任一者(例如一或多者)之表現或活性或含量之失調(例如本文所描述之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失調)相關或具有該失調的疾病或病症。RET相關疾病或病症之非限制性實例包括例如癌症及腸胃疾病，諸如大腸急躁症(IBS)。

【0117】 如本文所用，術語「RET相關癌症」係指與RET基因、RET激酶(本文中亦稱為RET激酶蛋白質)或其中任一者之表現或活性或含量之失調相關或具有該失調的癌症。RET相關癌症之非限制性實例描述於

本文中。

【0118】 片語「RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調」係指基因突變(例如引起包括RET激酶域及融合搭配物之融合蛋白質之表現的染色體易位、引起包括至少一個胺基酸缺失(與野生型RET蛋白質相比)之RET蛋白質之表現的RET基因突變、引起具有一或多個點突變(與野生型RET蛋白質相比)之RET蛋白質之表現的RET基因突變、引起具有至少一個插入之胺基酸(與野生型RET蛋白質相比)之RET蛋白質之表現的RET基因突變、引起細胞中之RET蛋白質含量增加的基因複製或引起細胞中之RET蛋白質含量增加的調節序列(例如啟動子及/或強化子)突變)、引起在RET蛋白質中具有至少一個胺基酸缺失(與野生型RET蛋白質相比)之RET蛋白質的RET mRNA之替代剪接形式，或因異常細胞傳信及/或自分泌/旁分泌傳信失調而引起的哺乳動物細胞中之野生型RET激酶之表現增強(例如含量增加)(例如與對照性非癌細胞相比)。作為另一實例，RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為編碼RET蛋白質之RET基因中的突變，該RET蛋白質具有組成性活性或與由不包括突變之RET基因編碼的蛋白質相比具有增加之活性。舉例而言，RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為基因或染色體易位之結果，該基因或染色體易位引起含有包括功能性激酶域的RET之第一部分及搭配物蛋白質(亦即非RET)之第二部分的融合蛋白質之表現。在一些實例中，RET基因、RET蛋白質或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一種RET基因與另一種非RET基因之基因易位的結果。RET融合蛋白、RET激酶蛋白質突變(例如點突變/插入/缺失、抑制劑抗性突變等)之非限制性實例係此項技術中已知的且描述於例如美國專利

10,786,489中(例如表1至4中)，該專利以全文引用的方式併入本文中。

【0119】 在本文所描述之方法及用途之一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由RET基因之活化突變所導致(參見例如本文所列及/或如美國專利10,786,489之表1中所列之引起任何融合蛋白之表現的染色體易位，該專利以引用之方式併入本文中)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由基因突變所導致，該基因突變引起例如與野生型RET激酶相比，具有增大對RET激酶抑制劑及/或多激酶抑制劑(MKI)抑制之抗性的RET激酶之表現(參見例如本文中所示之胺基酸取代，包括以下位置處之取代：634 (例如C634W)、732 (例如E732K)、778、788 (例如I788N)、790 (例如L790F)、804 (例如V804M、V804L、V804E)、778及804、804及805 (例如V804M/E805K)、806 (例如Y806C、Y806E、Y806S、Y806H、Y806N)、804及806 (例如V804M/Y806C)、810 (例如G810A、G810R、G810S、G810C、G810V及G810D)、865 (例如L865V)、870 (例如L870F)、891 (例如S891A)、904 (例如S904F)、804及904 (例如V804M/S904C)、918 (例如M918T)，以及可誘導位阻及/或活性構形作用之額外例示性突變，包括L730P、G731V、E732K、G733V、E734K、L760M、K761E、E762K、N763D、A764V、S765N、P766A、S767C、E768K、L779M、I788M、M868R、K869E、L870Q、V871M、H872R、R873P、D874Y、L881R、L895M、S896N、R897C、D898Y、V899G、Y900D、E901K、E902K、D903Y、S904C、Y905D、V906M、K907E、R908P、S909C、Q910R、G911C及R912P及/或如美國專利10,786,489之表3及4中所列出的，該專利以引用

之方式併入本文中)。在一些實施例中，RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由編碼變異RET蛋白質(例如RET融合蛋白質或具有突變(例如初始突變)之RET蛋白質)之核酸中的突變導致，該突變引起例如與野生型RET激酶相比，具有增大對RET激酶抑制劑及/或多激酶抑制劑(MKI)抑制之抗性的變異蛋白質之表現。此類例示性RET激酶胺基酸取代、RET激酶點突變、插入及缺失(例如，如以引用之方式併入本文中之美國專利10,786,489中已知且描述)可由活化突變所導致及/或可引起具有增大對RET激酶抑制劑及/或多激酶抑制劑(MKI)抑制之抗性的RET激酶之表現。

【0120】 術語「活化突變」描述RET激酶基因中之突變，其引起例如與野生型RET激酶相比具有增加之激酶活性的RET激酶之表現，例如在相同條件下分析時。舉例而言，活化突變可引起包括RET激酶域及融合搭配物之融合蛋白表現。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激酶具有例如與野生型RET激酶相比增加的激酶活性，例如在相同條件下分析時。在另一實例中，活化突變可為RET激酶基因之突變，其引起具有一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)胺基酸缺失的RET激酶之表現，例如與野生型RET激酶相比，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，該突變引起具有至少一個(例如至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少12個、至少14個、至少16個、至少18個或至少20個)

胺基酸插入之RET激酶表現，與野生型RET激酶，例如本文所描述之例示性野生型RET激酶相比，例如在相同條件下分析時。活化突變之其他實例為此項技術中已知的。

【0121】 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)(且視情況亦不具有罹患RET相關疾病之增加風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)的個體中，或發現於細胞或組織中，該細胞或組織來自不患有RET相關疾病(例如RET相關癌症)(且視情況亦不具有罹患RET相關疾病之增加風險及/或未懷疑患有RET相關疾病)的個體。

【0122】 調配物及劑量

【0123】 在一些實施例中，視所要治療及待治療之區域而定，包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式的固體調配物可藉由多種途徑投與。在一些實施例中，投藥係經口的。經口投藥可包括經調配用於每日一次或每日兩次(BID)投藥之劑型。

【0124】 包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式的組合物可調配成單位劑型，各劑量含有約1至約1,000 mg (1 g)、更通常約5 mg至約100 mg活性成分。術語「單位劑型」係指以單位劑量形式適用於人類個體及其他患者的物理離散單元，各單元含有經計算產生所需治療作用之預定量的活性材料(亦即式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式)，以及適合的醫藥賦形劑。

【0125】 在一些實施例中，固體調配物經調配為1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、

100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg或250 mg劑型。在一些實施例中，固體調配物經調配為10 mg、20 mg、60 mg、80 mg、120 mg或160 mg劑型。

【0126】 在一些實施例中，本文所提供之組合物含有約1 mg至約50 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此體現化合物或組合物含有約1 mg至約5 mg、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。在一些實施例中，本文提供的組合物含有約10 mg活性成分。

【0127】 在一些實施例中，本文所提供之組合物含有約50 mg至約500 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此體現化合物或組合物含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約120 mg至約160 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。

【0128】 在一些實施例中，本文所提供之組合物含有約500 mg至約1,000 mg活性成分。一般熟習此項技術者將瞭解，此包含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。

【0129】 式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式的日劑量可在每個成人每天1.0至10,000 mg或更高的廣泛範圍內或其中

的任何範圍內變化。

【0130】 在一些實施例中，對於經口投藥，組合物可以錠劑形式提供，該等錠劑含有約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待治療之患者的症狀來調整劑量。

【0131】 有效量之藥物通常以每天約0.1 mg/kg至約1000 mg/kg體重的給藥量或其中之任何範圍供應。在一些實施例中，範圍為每天約0.5/kg至約500 mg/kg體重，或其中的任何範圍。在一些實施例中，為每天約1.0至約250 mg/kg體重，或其中的任何範圍。在一些實施例中，為每天約0.1至約100 mg/kg體重，或其中的任何範圍。在一些實施例中，範圍為每天約0.1至約50.0 mg/kg體重，或其中的任何量或範圍。在一些實施例中，範圍為每天約0.1至約15.0 mg/kg體重，或約0.5 mg/kg至約10 mg/kg、或1 mg/kg至約9 mg/kg、或約2 mg/kg至約8 mg/kg或約3 mg/kg至7 mg/kg。另外，式(I)化合物可以例如以下量投與：1 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg、4、mg/kg、4.1 mg/kg、4.2 mg/kg、4.3 mg/kg、4.4 mg/kg、4.5 mg/kg、4.6 mg/kg、4.7 mg/kg、4.8 mg/kg、4.9 mg/kg、5 mg/kg、5.1 mg/kg、5.2 mg/kg、5.3 mg/kg、5.4 mg/kg、5.5 mg/kg、5.6 mg/kg、5.7 mg/kg、5.8 mg/kg、5.9 mg/kg、6 mg/kg、6.1 mg/kg、6.2 mg/kg、6.3 mg/kg、6.4 mg/kg、6.5 mg/kg、6.6

mg/kg、6.7 mg/kg、6.8 mg/kg、6.9 mg/kg、7 mg/kg、7.1 mg/kg、7.2 mg/kg、7.3 mg/kg、7.4 mg/kg、7.5 mg/kg、7.6 mg/kg、7.7 mg/kg、7.8 mg/kg、7.9 mg/kg、8 mg/kg、8.1 mg/kg、8.2 mg/kg、8.3 mg/kg、8.4 mg/kg、8.5 mg/kg、8.6 mg/kg、8.7 mg/kg、8.8 mg/kg、8.9 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、9.2 mg/kg、9.3 mg/kg、9.4 mg/kg、9.5 mg/kg、9.6 mg/kg、9.7 mg/kg、9.8 mg/kg、9.9 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。

【0132】 在一個態樣中，向個體投與每天約0.1 mg/kg至約15.0 mg/kg體重的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。

【0133】 含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之醫藥組合物可按每天1至4次之療程投與。更佳地，每天一次或兩次或以單一日劑量向個體投與塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。每日投藥可為每日一次或呈多次劑量形式，例如每日兩次(BID)投藥。在一個態樣中，給藥可如下進行：當個體稱重小於50 kg時，向個體投與120 mg塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物，且其中當個體稱重超過50 kg時，向個體投與160 mg塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式，或包含塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽、非晶形式或多晶形式之組合物。在一些態

樣中，塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽為多晶型物。替代地，自塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形。在某些態樣中，塞爾帕替尼為游離胺。

【0134】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且通常以醫藥學有效量投與。待投與的最佳劑量可由熟習此項技術者容易地判定。因此應瞭解，化合物的實際上投與量通常將由醫師判定，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、待治療之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，將引起調整劑量的需要。

【0135】 式(I)化合物之多晶形式

【0136】 在一些實施例中，固體調配物包括式(I)化合物，亦即塞爾帕替尼之多晶形式。形式包括例如式(I)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)如美國專利10,786,489中所揭示之多晶形式1至8 (例如1、2、7及8)，該專利以全文引用的方式併入本文中。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。

【0137】 式(I)之鹽

【0138】 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包括(但不限於)硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽及反丁烯二酸鹽。在一些實施例中，式(I)化合物為硫酸鹽或磷酸鹽。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，溶劑為異丙醇(IPA)及水之混合物。在一些實施例中，水以10重量%之量存在。在一些實施例中，式(I)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

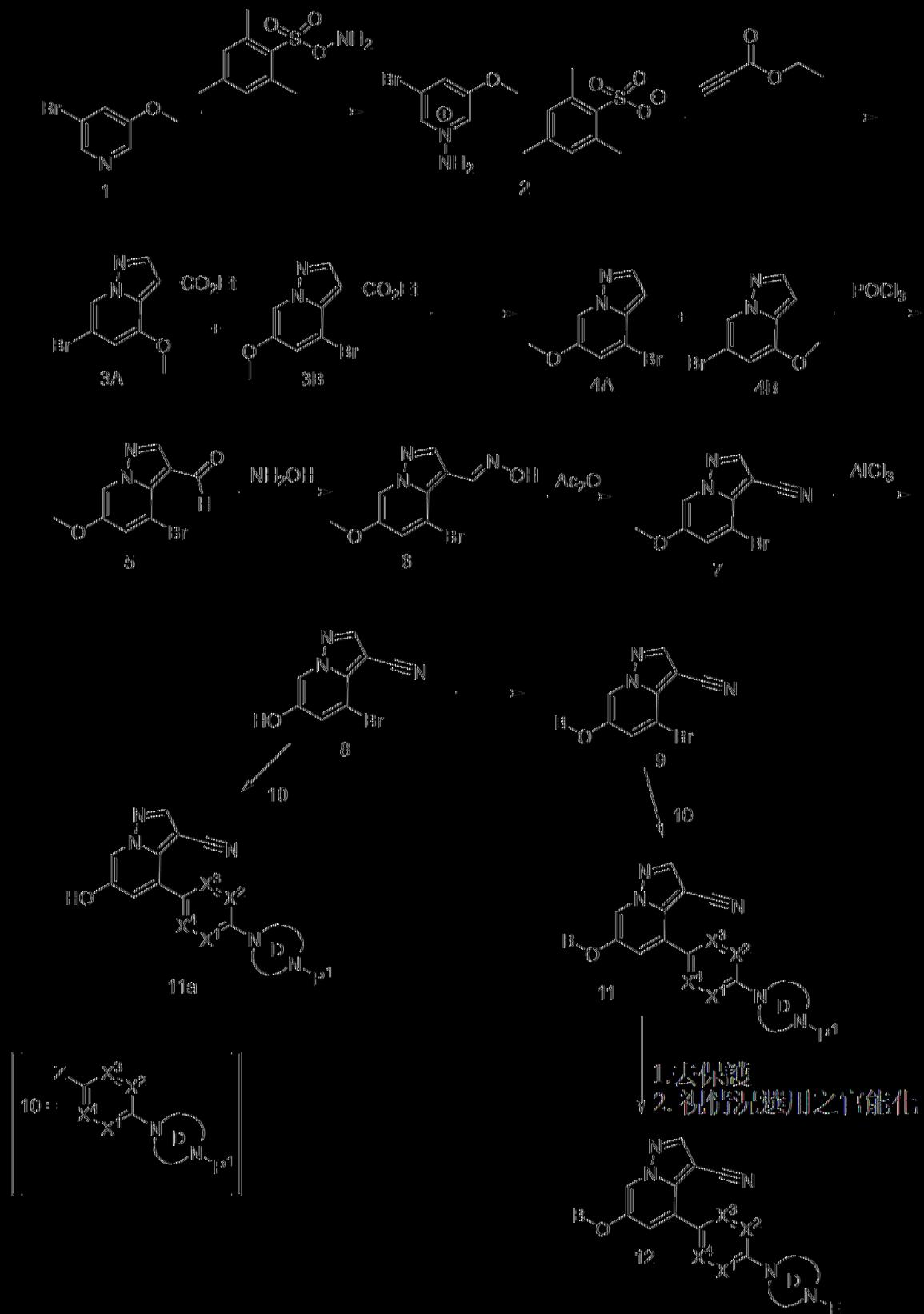
物中製備。在一些實施例中，溶劑為丙酮及水之混合物。在一些實施例中，水以10重量%之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物為萘-2-磺酸鹽。在一些實施例中，萘-2-磺酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為THF及水之混合物。在一些實施例中，水以10重量%之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物為草酸鹽。在一些實施例中，草酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為1,4-二噁烷及水之混合物。在一些實施例中，水以10重量%之量存在。在一些實施例中，草酸鹽係藉由自溶劑混合物蒸發來製備。在一些實施例中，溶劑為THF及水之混合物。在一些實施例中，式(I)化合物為酒石酸鹽。在一些實施例中，酒石酸鹽係於溶劑混合物中製備。在一些實施例中，溶劑為IPA及水之混合物。在一些實施例中，水以10重量%之量存在。在一些實施例中，式(I)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及水之混合物。在一些實施例中，式(I)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，溶劑為丙酮及水之混合物。在一些實施例中，溶劑為IPA及水之混合物。在一些實施例中，水以10重量%之量存在。式(I)之鹽以及用於製備此類鹽的方法描述於美國專利10,584,124及10,786,489中，該等專利兩者均以全文引用之方式併入本文中。

【0139】 用於製備式(I)化合物之方法

【0140】 式(I)化合物可獲自商業來源，或在替代例中，其可藉由合成方法製備，諸如他處所揭示及描述之方法(例如美國專利10,112,942，以全文引用之方式併入本文中)。僅出於說明之目的，流程1及2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。個別反應步驟之更

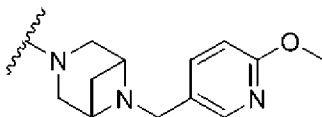
詳細描述揭示於美國專利10,112,942及國際專利公開案WO 2018/071447中，其兩者均以全文引用之方式併入本文中。熟習此項技術者將瞭解，可以利用其他合成途徑合成化合物。儘管特定起始材料及試劑描述於流程中且在下文論述，但其他起始材料及試劑可容易取代以提供多種衍生物及/或反應條件。

【0141】 流程1



[0142] 流程1展示用於合成式(10)化合物(流程1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Cl；且

D及E由以下表示：



其中波浪線表示連接至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點。

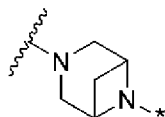
【0143】 化合物2係藉由O-(茛菪基磺醯基)脛胺處理市購3-溴-5-甲氧基吡啶(化合物1)而獲得。O-茛菪基磺醯基脛胺可如Mendiola等人，Org. Process Res. Dev. (2009) 13(2):263-267所描述來製備。化合物2可與丙炔酸乙酯反應以得到化合物3A與3B之混合物，其典型地分別以大致2:1至9:1之比率獲得。化合物3A與3B之混合物可在高溫下用48% HBr處理，隨後再結晶或層析純化，以分離出作為次要異構體之化合物4A及作為主要異構體之化合物4B。分離之後，化合物4A可用 POCl_3 處理，以提供化合物5。甲醯基可使用 NH_2OH 轉化成肟基，以提供化合物6。肟基可使用乙酸酐轉化成脞基，以提供化合物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，以提供化合物8。

【0144】 在一些實施例中，為製備化合物9，可使化合物8與諸如下之試劑：

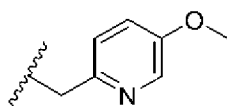


在存在適合之鹼(例如鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鉀)的情況下反應，其中X為離去原子或基團(諸如鹵離子或三氟甲磺酸根)。在一些實施例中，化合物9可藉由在存在適合之鹼的情況下使化合物8與環氧化物試劑，諸如烷基化環氧化物反應來製備。化合物11接著可藉由使用適當的鈀催化之交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應(Suzuki coupling reaction)條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在存在無機鹼，例如含 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及 Na_2CO_3 之二噁烷的情況下，在高溫下)使化合物9與對應硼酸酯化合物10

(其中環D為



其中波浪線指示環D連至包含 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之環的連接點，且星號指示連至 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 $-B(OR^x)(OR^y)$ 且 R^x 及 R^y 為H或(1-6C)烷基，或 R^x 及 R^y 連同其連接之原子形成5員至6員環，視情況經1至4個選自(C1-C3烷基)之取代基取代)偶合來製備。接著，化合物12可藉由以下自化合物11製備：在標準條件下移除保護基 P^1 (例如可藉由在酸性條件，例如HCl下處理化合物11來移除Boc基團)，隨後在標準條件下官能化(亦即使化合物11與適當的試劑反應或用適當的試劑處理化合物11)以引入E基團。

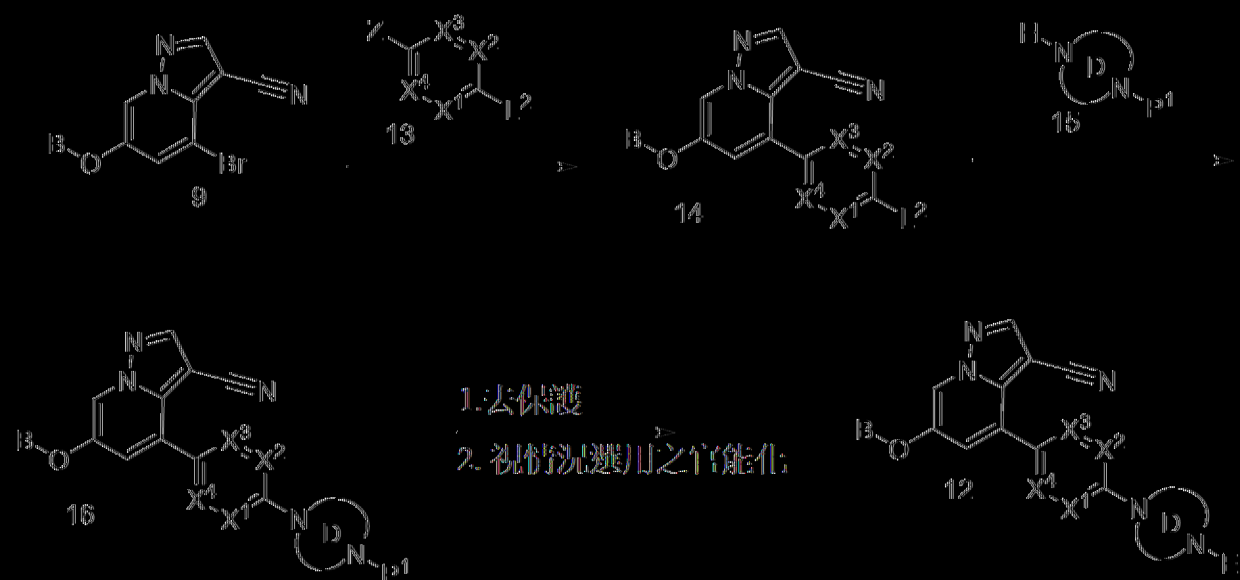


【0145】 替代地，可藉由使用適當的鈀催化之交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在存在無機鹼，例如含 $Pd(PPh_3)_4$ 及 Na_2CO_3 之二噁烷的情況下，在高溫下)使化合物8與相應硼酸酯化合物10偶合，以提供化合物11a。接著可在光延反應條件(例如 PPh_3 及偶氮二甲酸二異丙酯)下，使化合物11a與諸如以下之試劑反應：



其中X為離去原子或基團(諸如鹵離子或三氟甲磺酸根)，以提供化合物11。接著可如上文所描述自化合物11製備化合物12。

【0146】 流程2



〔0147〕 流程2展示用於合成化合物12之另一通用流程，其中B、 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 、環D及B如上文針對流程1所定義。

〔0148〕 可使用適當的鈀催化之交叉偶合反應條件，例如鈴木偶合反應條件(例如鈀催化劑及視情況存在之配位體，在無機鹼，例如含Pd(PPh₃)₄及Na₂CO₃之三噁烷存在下，在高溫下)，使化合物9(例如，如流程1中所述製備)(其中B如上文所定義)與相應的硼酸酯13(其中 X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 如上文所定義；E²為離去基，諸如三氟甲磺酸根或鹵離子；Z為-B(OR^x)(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式視情況經1至4個選自(C1-C3)烷基之取代基取代的5至6員環)偶合，以提供化合物14。化合物16可藉由使化合物14與化合物15(其中環D如上文所定義且P¹為胺基保護基)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)偶合來製備。

〔0149〕 化合物16之環D上的保護基P¹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)，以提供化合物12，其中B為H(亦即，環D經去保護)。接著可使經去保護環D在諸如下文描述之標準條件下發生官能化(亦即，與適當試劑反應或用適當試劑

處理)以引入E基團，以提供化合物12，其中E如上文所定義。

【0150】 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。胺基保護基之非限制性實例為乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧羰基(「Boc」)、苯甲氧羰基(「CBz」)及9-芴基亞甲基氧基羰基(「Fmoc」)。此等基團及其他保護基之其他實例見於T. W. Greene等人，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006中。

【0151】 羥基可用例如如以下文獻中所描述之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、矽基醚及其類似基團。

【0152】 任何上述方法中所描述的化合物中之氮原子可用例如如以下文獻中所描述之任何適宜氮保護基保護：Greene及 Wuts 編，「Protecting Groups in Organic Synthesis」，補充第2版, New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991。氮保護基之實例包括醯基及烷氧基羰基，諸如三級丁氧基羰基(BOC)、苯氧基羰基及[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基(SEM)。

【0153】 其他途徑可用於合成式I化合物，包括(例如)美國專利10,786 489中所揭示的合成途徑(例如流程3至6)，該專利以引用的方式併入本文中。

【0154】 鑑別處於風險下之個體及RET序列之伴隨診斷

【0155】 RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可為一或多種染色體易位或倒位之結果，從而產生RET基因融合體(亦即，基因易位產生表現之蛋白質，該表現之蛋白質為含有來自非RET搭配物蛋白質之殘基且包括最小的功能性RET激酶域之融合蛋白)。RET融合搭配物及其相關癌症(例如可與腦轉移及/或出現腦轉移之風險增大相關的彼等癌症)之非限制性實例包括ACBD5 (乳頭狀甲狀腺癌)；AFAP1 (NSCLC)；AFAP1L2 (乳頭狀甲狀腺癌)；AKAP13 (乳頭狀甲狀腺癌)；BCR (慢性骨髓單核球性白血病)；C10orf118 (乳頭狀甲狀腺癌)；CCDC6 (亦稱為PTC1、D10S170或H4) (NSCLC、大腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、腺癌、肺腺癌、轉移性大腸直腸癌、腺鱗癌瘤、乳癌)；CCDC88C (NSCLC)；CCDC186-RET, CEP55 (彌漫性胃癌)；CGNL1 (胰臟癌)；CLIP1 (腺癌)；CUX1 (肺腺癌)；DLG5 (非退行性甲狀腺癌)；DOCK1 (NSCLC)；EML4 (乳頭狀甲狀腺癌)；ERC1 (亦稱為ELKS) (乳頭狀甲狀腺癌、乳癌)；ETV6 (唾腺癌症)；FGFR1OP (CMML，原發性骨髓纖維化伴有繼發性急性骨髓性白血病)；FKBP15 (乳頭狀甲狀腺癌)；FOXP4 (肺腺癌)；FRMD4A (NSCLC)；GOLGA5 (亦稱為PTC5) (乳頭狀甲狀腺癌，類施皮茨腫瘤(spitzoid neoplasms))；H4L (各種)；HOOK3 (乳頭狀甲狀腺癌)；HRH4-RET (甲狀腺癌及/或乳頭狀甲狀腺癌)；HTIF1 (各種)；KIAA1217 (亦稱為SKT) (乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌、NSCLC)；KIAA1468 (亦稱為PTC9及RFG9) (乳頭狀甲狀腺癌、肺腺癌)；KIF13A (NSCLC)；KIF5B (NSCLC、卵巢癌、類施皮茨腫瘤、肺腺癌、腺鱗癌瘤)；KTN1 (亦稱為PTC8) (乳頭狀甲狀腺癌)；MBD1 (亦稱為PCM1) (乳頭狀甲狀腺癌)；MPRIP (NSCLC)；MYH10 (嬰兒肌纖維瘤病)；MYH13

(髓質甲狀腺癌)；NCOA4 (亦稱為PTC3、ELE1及RFG) (乳頭狀甲狀腺癌、NSCLC、大腸癌、唾液腺癌、轉移性大腸直腸癌、肺腺癌、乳頭狀甲狀腺癌之腺鱗癌瘤彌漫性硬化變體、乳癌、腺泡細胞癌症、乳房類似物分泌癌症)；OLFM4 (小腸癌)；PAR3 (NSCLC)；PCM1 (乳頭狀甲狀腺癌)；PIBF1 (細支氣管肺細胞癌症)；PICALM (NSCLC)；PPFIBP2 (乳頭狀甲狀腺癌)；PRKAR1A (亦稱為PTC2) (乳頭狀甲狀腺癌)；PTC1ex9 (新穎CCDC6重排) (轉移性乳頭狀甲狀腺癌)；PTC4 (新穎NCO4/ELE1重排) (乳頭狀甲狀腺癌)；RAB61P2 (乳頭狀甲狀腺癌)；RASAL2 (肉瘤)；RASGEF1A (乳癌)；RBPMS (NSCLC)；RFG8 (乳頭狀甲狀腺癌)；RRBP1 (大腸癌)；RUFY1 (大腸直腸癌)；RUFY2 (NSCLC；乳頭狀甲狀腺癌)；RUFY3 (乳頭狀甲狀腺癌)；SLC12A2 (NSCLC)；SORBS2 (乳頭狀甲狀腺癌)；SPECC1L (乳頭狀甲狀腺癌；甲狀腺癌症)；SQSTM1 (乳頭狀甲狀腺癌)；TAF3 (胰臟癌)；TBL1XR1 (乳頭狀甲狀腺癌、甲狀腺癌症)；TFG (胰臟癌)；TIF1G (各種)；TRIM24 (亦稱為PTC6) (乳頭狀甲狀腺癌)；TRIM27 (亦稱為RFP) (乳頭狀甲狀腺癌)；AKAP13 (乳頭狀甲狀腺癌)；TRIM33 (亦稱為PTC7及RFG7) (NSCLC，乳頭狀甲狀腺癌)；以及UEVLD (乳頭狀甲狀腺癌)。融合蛋白可為例如KIF5B-RET。單一腫瘤中鑑別出的融合體包括 *CCDC186-RET*、*ERC1-RET*、*KTN1-RET* 及 *RUFY3-RET*。又其他RET融合蛋白可不包括於本文中之清單中或尚未已知；然而，預期包含與本文所描述相同之式(I)化合物及方法及用途為預防腦轉移之有效抑制劑，且亦在用於預防腦轉移之方法及用途中有效。RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調可由RET基因中之一或多個點突變、插入或缺失(與野生型RET相比)引起。為了參

R360W)、373 (例如丙胺酸至纈胺酸(p.A373V)讀框轉移)、D378-G385delinsE、393 (例如F393L)、423 (例如G423R)、432、446 (例如G446R)、505-506 (外顯子7中之6-鹼基對框內生殖系缺失)、510 (例如A510V)、511 (例如E511K)、513 (例如G513D)、515 (例如C515R、C515S、C515W)、525 (例如R525W)、531 (例如C531R或9個鹼基對複製)、532 (例如複製)、533 (例如G533C、G533S)、550 (例如G550E)、591 (例如V591I)、593 (例如G593E)、595 (例如E595D及E595A)、600 (例如R600Q)、602 (例如I602V)、603 (例如K603Q、K603E)、606 (例如Y606C)、609 (例如C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609C)、611 (例如C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W)、616 (例如E616Q)、618 (例如C618S、C618Y、C618R、C618T、C618G、C618F、C618W)、620 (例如C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F)、623 (例如E623K)、624 (例如D624N)、630 (例如C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W、C630G)、631 (例如D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E)、632 (例如E632K、E632G)、632-633 (外顯子11中之6-鹼基對框內生殖系缺失)、633 (例如9個鹼基對複製)、634 (例如C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A或C634T或插入ELCR或12個鹼基對複製或與A640G、A641A或A641T的組合)(例如引起MTC)、634/852 (例如C634R/I852M)、635 (例如R635G)、636 (例如T636P、T636M)、648 (例如V648I)、649 (例如S649L)、664 (例如A664D)、665 (例如H665Q)、666 (例如K666E、K666M、K666N、K666R)、675 (T675T、沉默核苷酸

變化)、686 (例如S686N)、689 (例如S689T)、691 (例如G691S)、694 (例如R694Q)、700 (例如M700L)、706 (例如V706M、V706A)、713剪接變異體(例如E713K)、732 (例如E732K)、736 (例如G736R)、748 (例如G748C)、765 (例如S765P)、766 (例如P766S、P766M6)、768 (例如E768Q、E768D)、769 (例如L769L)、770 (例如R770Q)、771 (例如D771N)、777 (例如N777S)、778 (例如V778I)、781 (例如Q781R)、788 (例如I788I)、790 (例如L790F、L790T)、791 (例如Y791F、Y791N)、791/852 (例如Y791F /I852M)、802、804 (例如V804L、V804M、V804E、V804G、V804S) (例如引起MTC)、804/918 (例如V804M/M918T、V804L/M918T)、805 (例如E805K)、804/805 (例如V804M/E805K)、806 (例如Y806F、Y806C、Y806H、Y806Y)、810 (例如G810R、G810S、G810A、G810C、G810V)、818 (例如E818K)、819 (例如S819I)、823 (例如G823E)、826 (例如Y826M、Y826S)、833 (例如R833C)、841 (例如P841L、P841P)、843 (例如E843D)、844 (例如R844W、R844Q、R844L)、848 (例如M848T)、852 (例如I852M)、865 (例如L865V)、870 (例如L870F)、873 (例如R873W)、876 (例如A876V)、881 (例如L881V)、882、883 (例如A883F、A883P、A883S、A883T、A883Y)、884 (例如E884K)、886 (例如R886W)、891 (例如S891A)、897 (例如R897Q)、898 (例如D898V)、900 (例如Y900F)、901 (例如E901K)、904 (例如S904F、S904C)、905 (例如Y905F)、907 (例如K907E、K907M)、908 (例如R908K)、911 (例如G911D)、912 (例如R912P、R912Q)、918 (例如M918T、M918V、M918L、M918R) (例如引起MTC)、919 (例如A919V)、921 (例如E921K)、922 (例如S922P、

S922Y)、930 (例如T930M)、961 (例如F961L)、972 (例如R972G)、981 (例如Y981F)、982 (例如R982C)、1009 (例如M1009V)、1015 (例如Y1015F)、1017 (例如D1017N)、1041 (例如V1041G)、1064 (例如M1064T)、1096 (例如Y1096F)、外顯子6及11中之框內缺失、外顯子15中之3bp框內缺失、核苷酸位置2136+2 (例如2136+2T>G)、del632-636 ins6及RET細胞外半胱胺酸突變(其定義為包括以下半胱胺酸殘基中之至少一者的突變：609、611、618、620、630或634)。其他突變包括D631-liter633delinsE、E632-liter633del、A883F、D631-liter633delinsV、L790F、D898-E901del、D898_E901del + D903_S904delinsEP、K666N、T636-V637insCRT及D378-G385delinsE。又其他突變包括D631-liter633delinsE、E632-liter633del、A883F、D631-liter633delinsV、L790F、D898-E901del、D898_E901del + D903_S904delinsEP、K666N、T636-V637insCRT及D378-G385delinsE。RET激酶蛋白質點突變、插入及缺失可為例如M918T、M918V、C634W、V804L或V804M。其他RET激酶蛋白質點突變/插入/缺失可不包括於本文中之清單中或尚未已知；然而，預期如本文所描述之式(I)化合物及方法及用途為預防腦轉移之有效抑制劑。

【0156】 RET基因、RET激酶或其中任一者之表現或活性或含量的失調亦可包括RET mRNA中之剪接變異，該剪接變異產生經表現蛋白質，其為具有至少一個殘基缺失(與野生型RET激酶相比)的RET之替代剪接變異體，從而產生RET激酶域之構成性活性。

【0157】 出於說明上文所描述之一些態樣及實施例之目的提供以下實例且並不意欲限制所主張之本發明之範疇。

實例

實例1：臨床試驗

【0158】 將在研究JZJC中評估塞爾帕替尼預防腦轉移之能力，該研究JZJC為全球多中心隨機化開放標記之對照3期研究，其將在患有局部晚期或轉移性RET融合陽性非鱗狀NSCLC之患者中比較塞爾帕替尼(A組)與具有或不具有派立珠單抗(pembrolizumab)之基於鉑及培美曲塞療法(B組)。登記患者將基於地理(東亞對比非東亞)，根據研究人員評估之腦轉移(存在對比不存在或未知)及在隨機分組至B組情況下調查員之治療選擇(具有或不具有派立珠單抗及順鉑對比卡鉑-必須在隨機分組之前宣告治療方案之選擇/意圖)進行分級。患者將以2:1的比率隨機分組：組A與B組。在藉由盲化單獨中心評審證實疾病進展後，將允許患者在符合互換之合格準則時自比較B組互換至A組。評估之主要終點為藉由BICR根據RECIST 1.1的PFS。此研究將進一步表徵與對照組相比之塞爾帕替尼的顱內活性。具體言之，添加藉由盲化單獨中心評審根據RECIST 1.1達至CNS進展之時間作為次要終點。

其他實施例

【0159】 自前述說明，顯而易見的係，可對本文中所描述之發明作出變化及修改以根據不同用途及條件對其進行調整。此類實施例亦在以下申請專利範圍之範疇內。

【0160】 在本文中之變量之任何定義中之元素表的列舉包括該變量作為所列出的元素之任何單個元素或組合(或次組合)之定義。本文實施例之敘述包括該實施例作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分的組合。

【0161】 本說明書中所提及之所有專利及公開案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各獨立的專利及公開案經特定且個別指示以引入的方式併入一般。

【序列表】

<110> 美商絡速藥業公司(Loxo Oncology, Inc.)

<120> 用於預防腦轉移之組合物及方法

<130> X22898

<140> TW 110145376

<141> 2021-12-06

<150> US 63/125,085

<151> 2020-12-14

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1114

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
 20 25 30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
 35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
 50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
 85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
 100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
 115 120 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
 130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
 145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
 165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
 180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
 195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
 210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
 225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
 245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
 260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
 275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
 290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro
370 375 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385 390 395 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
405 410 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
420 425 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
435 440 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
450 455 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465 470 475 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
485 490 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
500 505 510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
515 520 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
530 535 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545 550 555 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
565 570 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
580 585 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
595 600 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
610 615 620

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705 710 715 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
725 730 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
740 745 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
 900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
 915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
 930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
 945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
 965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
 980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met
 995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro
 1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr
 1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro
 1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn
 1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr
 1070 1075 1080

Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn
 1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp
1100 1105 1110

Ser

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種塞爾帕替尼(selpercatinib)或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於預防患有癌症之個體之腦轉移的藥劑。

【請求項2】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於降低患有癌症之個體發生或出現腦轉移之風險的藥劑。

【請求項3】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療患有癌症之個體之癌症的藥劑，該藥劑降低出現該癌症可偵測轉移至大腦的風險。

【請求項4】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於延緩患有癌症之個體之腦轉移發作的藥劑。

【請求項5】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於預防患有癌症之個體之腦轉移發作的藥劑。

【請求項6】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於抑制患有癌症之個體之癌症在大腦中之轉移性進展之藥劑。

【請求項7】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於抑制患有癌症之個體之轉移性癌細胞在大腦中生長及/或存活之藥劑。

【請求項8】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於抑制患有癌症之個體之癌症發展為轉移性腦癌之藥劑。

【請求項9】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於降低患有癌症之個體出現可偵測腦轉移或可偵測腦轉移發作之風險之藥劑。

【請求項10】

一種塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於延長患有癌症之個體之存活時段之藥劑。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之用途，其中該癌症包含肺癌、大腸癌、腎癌、黑素瘤、乳癌、甲狀腺癌及/或RET相關癌症。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之用途，其中該癌症之一或多個細胞表現與該癌症相關之RET突變及/或RET融合。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之用途，其中該等腦轉移包含未偵測或不可偵測之轉移。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該個體尚未具有先前轉移。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之用途，其中該個體先前針對先前轉移進行

過治療。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之用途，其中該個體患有晚期原發性癌症。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之用途，其中該個體患有與轉移性進展之風險增加及/或可能性提高相關的原發性癌症。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之用途，其中在投與該藥劑之前，尚未知曉該個體具有腦轉移。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含另一抗癌劑或與另一抗癌劑組合使用。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之用途，其中藉由偵測RET突變、RET融合、RET基因及/或RET蛋白質之表現、活性或含量之失調中之一或多者來鑑別該個體。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之用途，其中該藥劑用於每天投與約0.1 mg/kg至約15.0 mg/kg體重的塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之用途，其中當該個體稱重小於50 kg時，該藥劑用於投與120 mg塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽，且其中當該個體稱重超過50 kg時，該藥劑用於投與160 mg塞爾帕替尼或其醫藥學

上可接受之鹽。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之用途，其中該藥劑用於每天投與一次或兩次。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之用途，其中該塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽為多晶型物。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之用途，其中該塞爾帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽為非晶形。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之用途，其中該塞爾帕替尼為游離胺。