

杂环化合物治疗与 RET 基因改变相关疾病的用途和方法

5 本申请是以 CN 申请号为 202310567443.8，申请日为 2023 年 5 月 19 日的申请为基础，并主张其优先权，该 CN 申请的公开内容在此作为整体引入本申请中。

10 **发明领域**

 本发明涉及杂环化合物在制备用于治疗 RET 改变相关的肿瘤的药物中的用途及其治疗方法。

15 **发明背景**

 蛋白激酶是一类催化蛋白质磷酸化反应的酶。通过介导细胞信号传导过程，蛋白质磷酸化调控细胞的生理活动，例如细胞的存活、增殖、分化、凋亡与代谢等。蛋白激酶的功能失调与很多疾病密切相关，包括肿瘤、自身免疫病、炎症反应、中枢神经系统疾病、心血管疾病及糖尿病等。

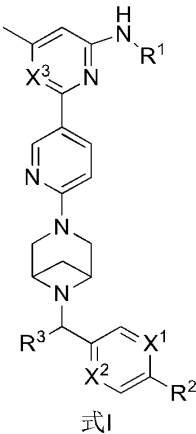
20 RET 是一种原癌基因，其编码的 RET 蛋白是一种跨膜受体型酪氨酸蛋白激酶，由富含半胱氨酸的钙黏素样胞外区(用于结合配体)、跨膜区以及具有酪氨酸激酶活性的胞内结构区三部分构成。RET 基因是一种细胞表面信号受体，调节细胞分化、生长和迁移，与大约 2% 的人类癌症的发病机制有关。

 目前 RET+肿瘤的治疗在很大程度上遵循推荐的治疗指南，例如 1 线治疗采用化学免疫疗法，以及使用单一化学或免疫疗法，或使用上市的 RET 抑制剂。2 线及以后治疗采用单剂化疗、免疫单药治疗以及上市的 RET 抑制剂治疗。标准的化疗和/或免疫疗法的疗效有限，已上市的 RET 抑制剂长期给药后会导致 RET 耐药突变发生，从而导致疗效降低、易复发和预后差等不良现象出现。受到耐药性的限制，已上市 RET 抑制剂的治疗作用比较有限，治疗过程也存在高血压和血液毒性等安全性问题。其他用于 RET 基因融合突变治疗的多靶点药物，对于 RET 基因融合突变的靶向性并不强，有效性相对有限。

25 因此，需要探索 RET 抑制剂具有改进安全性和疗效，并能克服耐药突变的治疗方法及其用途。

发明概述

30 在一个方面中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，在制备用于治疗 RET 改变的肿瘤 (RET altered tumors) 的药物中的用途：



式I

其中：

35 R¹ 选自 4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷氧基；

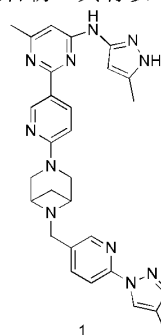
 R² 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 杂烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述烷

基、杂烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆环烷基和 C₃₋₆环烷氧基；

R³ 选自 H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₄羟烷基、C₁₋₄杂烷基和 C₃₋₆环烷基；并且

X¹、X² 和 X³ 各自独立地选自 CH 和 N。

在部分的实施方案中，本发明提供化合物 1，所述化合物 1 的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物 1 的 N-氧化物，所述化合物 1 的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物 1 的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗 RET 改变的肿瘤 (RET altered tumors) 的药物中的用途，其中所述化合物 1 具有以下结构：



例如：所述化合物 1 的药学上可接受的盐为化合物 1 的富马酸盐。

在部分的实施方案中，所述的 RET 改变为 RET 融合或 RET 突变。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E。

在部分的实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗 RET+实体瘤 (RET+ solid tumors) 的药物中的用途。

在部分的实施方案中，所述的 RET+实体瘤 (RET+ solid tumors) 为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性实体瘤。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合阳性或 RET 突变阳性实体瘤选自非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors) 和神经内分泌结直肠癌 (neuroendocrine CRC)。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合阳性或 RET 突变阳性实体瘤选自非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌和抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors)。

在部分的实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors) 和/或神经内分泌结直肠癌 (neuroendocrine CRC) 的药物中的用途。

在部分的实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌和/或抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors) 的药物中的用途。在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET+非小细胞肺

癌、RET+甲状腺髓样癌、RET+甲状腺乳头状癌、RET+胰腺癌、RET+卵巢癌和/或抑制剂耐药性实体瘤的药物。

5 在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 融合阳性的非小细胞肺癌、RET 融合阳性的甲状腺髓样癌、RET 融合阳性的甲状腺乳头状癌、RET 融合阳性的胰腺癌、RET 融合阳性的卵巢癌、RET 融合阳性的神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）和/或 RET 融合阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 融合阳性的非小细胞肺癌、RET 融合阳性的甲状腺髓样癌、RET 融合阳性的甲状腺乳头状癌、RET 融合阳性的胰腺癌、RET 融合阳性的卵巢癌和/或 RET 融合阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

10 在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

15 在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 突变阳性的非小细胞肺癌、RET 突变阳性的甲状腺髓样癌、RET 突变阳性的甲状腺乳头状癌、RET 突变阳性的胰腺癌、RET 突变阳性的卵巢癌、RET 突变阳性的神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）和/或 RET 突变阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 突变阳性的非小细胞肺癌、RET 突变阳性的甲状腺髓样癌、RET 突变阳性的甲状腺乳头状癌、RET 突变阳性的胰腺癌、RET 突变阳性的卵巢癌和/或 RET 突变阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

20 在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在部分的实施方案中，所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂。

在部分的实施方案中，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼(塞尔帕替尼, Selpercatinib)、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

在部分的实施方案中，所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

25 在部分的实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）的药物中的用途。

30 在部分的实施方案中，所述的 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

35 在另一方面中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于治疗 RET 改变的肿瘤（RET-altered tumors）。

在部分的实施方案中，所述 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤（RET+ solid tumors）。

40 在部分的实施方案中，所述的 RET+实体瘤（RET+ solid tumors）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的实体瘤。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

45 在部分的实施方案中，所述 RET+实体瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）和抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

在部分的实施方案中，所述 RET+实体瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌和抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

50 在部分的实施方案中，所述的抑制剂为 RET 抑制剂、MKI 抑制剂。

在部分的实施方案中，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-

28。

在部分的实施方案中，所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

在部分的实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）。

在部分的实施方案中，所述的 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在另一方面中，本发明提供治疗 RET 改变的肿瘤（RET-altered tumors）的方法，其包括向个体给药有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。

在部分的实施方案中，所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的每天给药量为 10-120mg，例如 10mg、20mg、40mg、60mg、90mg、120mg、20-120mg、30-120mg、40-120mg、50-120mg、60-120mg、70-120mg、80-120mg、90-120mg、100-120mg 或者 110-120mg。

在部分的实施方案中，所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的给药周期为每 1-7 天给药 1 次，例如每天给药 1 次，每 2 天给药 1 次、每 3 天给药 1 次、每 4 天给药 1 次、每 5 天给药 1 次、每 6 天给药 1 次或者每 7 天给药 1 次。

在部分的实施方案中，所述的给药周期为每天给药量为 40-120mg，每天给药 1 次。

在部分的实施方案中，所述 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤，例如非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

在部分的实施方案中，所述 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤，例如非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

在部分的实施方案中，所述 RET 改变的肿瘤为 RET 融合阳性的实体瘤，例如非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）、神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）。

在部分的实施方案中，所述 RET 融合阳性的实体瘤为 RET 融合阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

在部分的实施方案中，所述 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂。

在部分的实施方案中，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

在部分的实施方案中，所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

在部分的实施方案中，施用治疗有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的个体的客观响应率（ORR）是至少 60%。

在部分的实施方案中，施用治疗有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的个体的客观响应率（ORR）是至少 63%，例如 64%。

在部分的实施方案中，施用治疗有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的个体的客观响应率（ORR）是至少 70%、81%。

5 在部分的实施方案中，施用治疗有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的个体的疾病控制率（DCR）是至少 90%，例如 94%、96%。

10 在另一方面中，本发明提供一种 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）的方法，其包括向个体施用有效量的所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的步骤。

在部分的实施方案中，所述的 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

15 在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

20 在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼、CX1003）或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗、MKI 抑制剂治疗或化学治疗。

25 在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗、MKI 抑制剂治疗或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、塞普替尼、普拉替尼、SY5007、安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼、CX1003 或化学治疗。

30 在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003）或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼或 SY5007）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003）或化学治疗。

35 在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗、MKI 抑制剂治疗或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001、HA121-28、安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003 或化学治疗。

40 在优选的实施方案中，所述个体的中位既往治疗方案数（median prior treatment）选自 1-15，例如 1-12，例如 1-10，例如 1-9，例如 1-7，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15。

在优选的实施方案中，所述个体的中位既往治疗方案数（median prior treatment）选自 1-9，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9。

45 在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过抗 PD1 或 PD-L1 系统性治疗。

在优选的实施方案中，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 91%。

在优选的实施方案中，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 94%，例如 97%。

在优选的实施方案中，所述的个体的客观缓解率至少为 60%，疾病控制率至少为 94%。

在优选的实施方案中，所述的个体的客观缓解率至少为 63%，疾病控制率至少为 91%。

50 在优选的实施方案中，所述的个体的客观缓解率至少为 70%，疾病控制率至少为 97%。

在部分的实施方案中，所述的个体患有非小细胞肺癌（NSCLC）并发生脑转移、骨转移或肝转

移。

在部分的实施方案中，所述的个体患有非小细胞肺癌（NSCLC）并发生脑转移，进一步地，所述个体未接受过放射性治疗。

在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 17% 的缩小。

5 在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 47% 的缩小，例如 80%、100%。

在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 69% 的缩小。

在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 47% 的缩小，例如 80%、100%，总体中枢神经系统的疾病控制率（CNS DCR）为 100%。

10 在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 17% 的缩小，总体中枢神经系统的疾病控制率（CNS DCR）为 100%。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 和/或 HA121-28）。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）。

15 在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼或 SY5007）。

在部分的实施方案中，所述的个体为接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗并产生耐药的患者。

在部分的实施方案中，所述耐药为对塞普替尼、普拉替尼和/或 SY5007 耐药。

20 在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 43%，进一步地，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 86%。

在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 38%，进一步地，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 88%。

在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和/或 ERC1-RET 融合阳性的患者。

25 在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和/或 V804E 突变阳性的患者。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过 MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003）。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过化学治疗。

30 在部分的实施方案中，所述的个体未接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗（例如塞普替尼或普拉替尼）或化学治疗。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 60%。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 74%，例如 76%、77%。

35 在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 81%。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的疾病控制率（DCR）至少为 92%。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的疾病控制率（DCR）至少为 96%。

在部分的实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体选自未接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体。

40 在部分的实施方案中，所述的未接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和/或 ERC1-RET 融合阳性的患者。

在部分的实施方案中，所述未接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和/或 V804E 突变阳性的患者。

45 在另一方面，本发明提供了使用药物对患者进行治疗的方法，包括向个体施用有效量的式 I 化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，按照包含以下一种或两种的给药方式进行给药：

（1）每天给药量为 10-120mg，例如 20-120mg、30-120mg、40-120mg、50-120mg、60-120mg、70-120mg、80-120mg、90-120mg、100-120mg、或者 110-120mg；和/或，

50 （2）每 1-7 天给药 1 次，例如每天给药 1 次，每 2 天给药 1 次、每 3 天给药 1 次、每 4 天给药 1 次、每 5 天给药 1 次、每 6 天给药 1 次或者每 7 天给药 1 次；

治疗后对所述个体出现的指标进行评估,不出现三级及以上治疗相关不良事件 (TRAE),或者大部分可逆的治疗相关不良事件 (TRAE) 小于三级。

在部分的实施方案中,所述的大部分为大于 70%。

在部分的实施方案中,所述的大部分为大于 74.4%。

5 在部分的实施方案中,所述的大部分为 76.1%。

在部分的实施方案中,所述的小于三级的治疗相关不良事件选自 AST 谷草转氨酶升高、ALT 丙氨酸氨基转移酶增加、肌酐增加、胆红素增加、贫血、便秘和头痛。

在部分的实施方案中,所述的小于三级的治疗相关不良事件选自 AST 谷草转氨酶升高、ALT 丙氨酸氨基转移酶增加、肌酐增加、胆红素增加、便秘和头痛。

10 在部分的实施方案中,所述的三级及三级以上的治疗相关不良事件选自 ALP 碱性磷酸酶增加、GGT 谷氨酰转移酶增加和肠梗阻。

在优选的实施方案中,高血压、QT 间期延长、血小板减少和淋巴细胞减少是罕见的(例如<5%)或低级别的。

在优选的实施方案中,高血压、QT 间期延长和淋巴细胞减少是罕见的(例如<5%)或低级别的。

15 本发明的化合物对 RET 改变的实体瘤疗效明确,且对 RET 耐药突变具有良好的抑制作用,能够用于对现有选择性 RET 抑制剂有耐药性和中枢神经系统的脑转移 (CNS Mets) 的个体治疗。相较于现有的 RET 选择性抑制剂,具有较好的耐受性及安全性,罕见出现高血压、QT 间期延长、血小板减少和淋巴细胞减少。

20 发明详述

定义

除非在下文中另有定义,本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术,包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解,但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

25 术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的,其不排除其它未列举的元素或方法步骤,尽管其它未列举的元素或方法步骤不一定存在(即,这些术语也涵盖术语“基本上由……组成”和“由……组成”)。

如本文中所使用,术语“烷基”定义为线性或支化饱和脂肪族烃。在一些实施方案中,烷基具有 1 至 12 个,例如 1 至 6 个碳原子。例如,如本文中所使用,术语“C₁₋₆ 烷基”和“C₁₋₄ 烷基”分别指具有 1-6 个碳原子和 1-4 个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基),其任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”)(例如 CH₂F、CHF₂、CF₃、CCl₃、C₂F₅、C₂Cl₅、CH₂CF₃、CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等)。术语“C₁₋₄ 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

35 如本文中所使用,术语“杂烷基”指任选被取代的烷基,其具有一个或多个选自除碳以外的原子的骨架链原子,例如氧、氮、硫、磷或其组合。可以给出数值范围(例如 C₁₋₆ 杂烷基)是指链中的碳数目,在此实例中包括 1-6 个碳原子。例如, -CH₂OCH₂CH₃ 基团被称为 C₃ 杂烷基。与分子其余部分的连接可以通过杂烷基链中的杂原子或碳原子进行。

40 如本文中所使用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的卤素原子取代的烷基,术语“C₁₋₆ 卤代烷基”和“C₁₋₄ 卤代烷基”分别指具有 1 至 6 个碳原子和 1-4 个碳原子的卤代烷基,例如 -CF₃、-C₂F₅、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等。

如本文中所使用,术语“羟烷基”是指烷基中的氢原子被一个或多个羟基取代所形成的基团,例如 C₁₋₄ 羟烷基或 C₁₋₃ 羟烷基,其实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、-CH(OH)CH₃、-C(CH₃)₂OH 等。

45 如本文中所使用,术语“烷氧基”意指在烷基(如上文所定义)任意合理的位置插入氧原子的基团,例如为 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基。C₁₋₆ 烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、-CH₂-OCH₃ 等,所述烷氧基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。

50 如本文中所使用,术语“并环”或“稠环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的环系。

如本文中所使用,术语“螺环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的环系。

如本文中所使用,术语“桥环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个不直接相连的原子所形成的环系。

如本文中所使用,术语“环烷基”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环基,包括但不限于单环烷基(诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基等)和双环烷基,包括螺环、并环(稠环)或桥环系统(即,螺环烷基、并环(稠环)烷基和桥环烷基,诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基等)。本发明中,环烷基任选地被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的取代基取代。环烷基上的碳原子任选地被氧代(oxo)基团取代(即形成C=O)。术语“C₃₋₆环烷基”指具有3至6个成环碳原子的环烷基,其可以是单环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,也可以是双环烷基,例如C₅₋₈螺环烷基、C₅₋₈桥环烷基、C₅₋₈稠环烷基、C₅₋₆螺环烷基、C₅₋₆桥环烷基或C₅₋₆稠环烷基。

如本文中所使用,术语“环烷氧基”意指-O-环烷基,其中环烷基如上文所定义。环烷氧基的代表性实例包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

如本文中所使用,术语“杂环基”或“杂环”指具有2个或2个以上(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个)碳原子,以及一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)杂原子的单环或多环(例如并环、螺环或桥环)基团,所述杂原子包括但不限于氧原子、氮原子和硫原子,所述杂环基上的碳原子和杂原子任选地被氧代基团取代(例如形成C=O、S(=O)或S(=O)₂)。

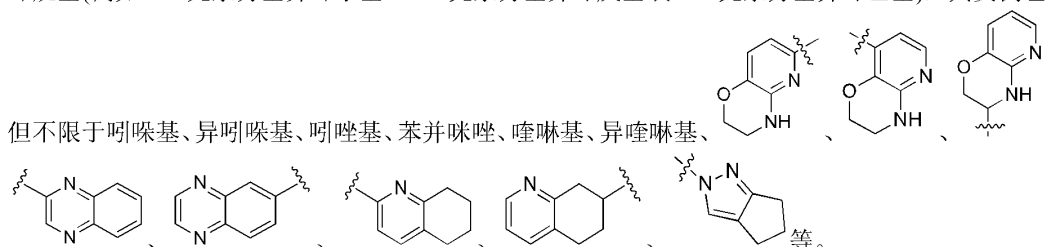
如本文中所使用,术语“4-10元杂环基”意指含有4-10个环原子的杂环基,包括但不限于4-9元杂环基、4-8元杂环基、4-7元杂环基、5-6元杂环基、3-8元杂环基、3-7元杂环基、4-7元含氮杂环基、4-7元含氧杂环基、4-7元含硫杂环基、5-6元含氮杂环基、5-6元含氧杂环基、5-6元含硫杂环基等,所述“含氮杂环基”、“含氧杂环基”和“含硫杂环基”各自任选地还含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。4-10元杂环基的实例包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环

丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基(如)、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基、三噻烷基(trithianyl)。

如本文中所使用,术语“杂芳基”或“杂芳环”指含有一个或多个相同或不同杂原子的单环或多环芳族基团,包括单环的杂芳基和含有至少一个杂芳环(至少含有一个杂原子的芳族环系)的双环或多环环系,其可以具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子,例如5、6、7、8、9或10个环原子。所述杂原子可以是氧、氮或硫。所述杂芳基上的碳原子和杂原子任选地被氧代基团取代(例如形成C=O、S(=O)或S(=O)₂)。

如本文中所使用,术语“5-10元杂芳基”或“5-10元杂芳环”意指含有5至10个(例如5至6个)环原子的杂芳基(杂芳环),包括5-10元含氮杂芳基、5-10元含氧杂芳基、5-10元含硫杂芳基、5-6元含氮杂芳基、5-6元含氧杂芳基、5-6元含硫杂芳基等。所述“含氮杂芳基”、“含氧杂芳基”和“含硫杂芳基”各自任选地含有一个或多个选自氧、氮和硫的其他杂原子。其实例包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基等,或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等,以及包含这些基团的5-10元并环基团。

如本文中所使用,术语“杂芳基”涵盖并环结构,所述并环结构与其他基团的连接点可以在并环结构中的任一环上。因此,本发明的杂芳基还包括但不限于(单)杂芳基并(单)杂芳基、(单)杂芳基并(单环)芳基、(单)杂芳基并(单)杂环基和(单)杂芳基并(单)环烷基,例如5-6元(单)杂芳基并5-6元(单)杂芳基、5-6元(单)杂芳基并苯基、5-6元(单)杂芳基并5-6元(单)杂环基或5-6元(单)杂芳基并C₄₋₆(单)环烷基(例如5-6元杂芳基并环丁基、5-6元杂芳基并环戊基或5-6元杂芳基并环己基),其实例包括



如本文中所使用,术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地.....被取代”,则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组,则各取代基独立于另一者被选择。因此,各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

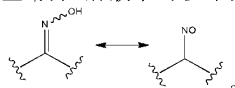
如本文中所使用,术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个,例如2个、3个、4个、5个或10个。

除非指明,否则如本文中所使用,取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时,则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物,其与本发明的化合物相同,除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含于本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(^2H)、氚(^3H));碳的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C);氯的同位素(例如 ^{36}Cl);氟的同位素(例如 ^{18}F);碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I);氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N);氧的同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O);磷的同位素(例如 ^{32}P);及硫的同位素(例如 ^{35}S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些,例如, D_2O 、丙酮- d_6 或DMSO- d_6 。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中,其可产生外/内消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。例如,亚硝基-肟在溶液中可以下列互变异构形式平衡存在:



要理解,本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(▴)或虚楔形(▾)描绘本发明的化合物的化学键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明,包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明,存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时,使用实及虚楔形以定义相对立体化学,而非绝对立体化学。除非另外指明,否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如R及S对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象,且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

共晶是指药物活性分子与其它生理上可接受的酸、碱、盐、非离子化合物分子以氢键、 π - π 堆积作用、范德华力和其它非共价键相连而结合在同一晶格中。

还应当理解,本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗,或适当时,以其药学上可接受

的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、*N*-氧化物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

5 本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。例如六氟磷酸盐、葡甲胺盐等。适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。

10 如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

15 本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成 *N*-氧化物。本领域技术人员会识别能够形成 *N*-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成 *N*-氧化物。用于制备杂环和叔胺的 *N*-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括但不限于用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 *N*-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

20 在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

25 本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety)” (例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

30 本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

40 本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's *Pharmaceutical Sciences* (1990)中所述。

45 本发明的化合物或包含其的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药。

对于这些给药途径，可以适合的剂型给药本发明的化合物或包含其的药物组合物。

如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

50 可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可给药单次推注，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及

严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。

所给药的发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约0.01 mg至约1000 mg。

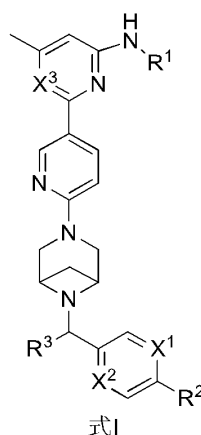
除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在一些实施方案中，可将本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂或预防剂(例如其它用于治疗癌症或肿瘤疾病的药物)联合给药。在一些实施方案中，本发明的方法还可以包括给药一种或多种另外的治疗剂或预防剂(例如其它用于治疗癌症或肿瘤疾病的药物)。

制药用途和治疗方法

本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，在制备用于治疗 RET 改变的肿瘤 (RET-altered tumors) 的药物中的用途：



其中：

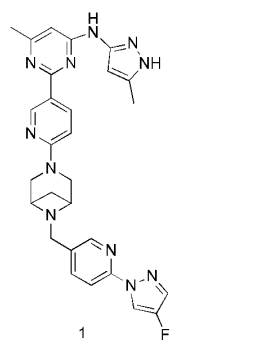
R¹ 选自 4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷氧基；

R² 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 杂烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述烷基、杂烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷氧基；

R³ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基；并且

X¹、X² 和 X³ 各自独立地选自 CH 和 N。

在部分的实施方案中，本发明提供化合物 1，所述化合物 1 的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物 1 的 N-氧化物，所述化合物 1 的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物 1 的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗 RET 改变的肿瘤 (RET-altered tumors) 的药物中的用途，其中所述化合物 1 具有以下结构：



例如：所述化合物 1 的药学上可接受的盐为化合物 1 的富马酸盐。

在部分的实施方案中，所述的 RET 改变为 RET 融合或 RET 突变。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E。

在部分的实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗 RET+实体瘤（RET+ solid tumors）的药物中的用途。

在部分的实施方案中，所述的 RET+实体瘤（RET+ solid tumors）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性实体瘤。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合阳性或 RET 突变阳性实体瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）和神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合阳性或 RET 突变阳性实体瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌和抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

在部分的实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）和/或神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）的药物中的用途。

在部分的实施方案中，本发明提供式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于治疗非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）的药物中的用途。

在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET+非小细胞肺癌、RET+甲状腺髓样癌、RET+甲状腺乳头状癌、RET+胰腺癌、RET+卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤的药物。

在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 融合阳性的非小细胞肺癌、RET 融合阳性的甲状腺髓样癌、RET 融合阳性的甲状腺乳头状癌、RET 融合阳性的胰腺癌、RET 融合阳性的卵巢癌、RET 融合阳性的神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）、RET 融合阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 融合阳性的非小细胞肺癌、RET 融合阳性的甲状腺髓样癌、RET 融合阳性的甲状腺乳头状癌、RET 融合阳性的胰腺癌、RET 融合阳性的卵巢

癌、RET 融合阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

5 在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 突变阳性的非小细胞肺癌、RET 突变阳性的甲状腺髓样癌、RET 突变阳性的甲状腺乳头状癌、RET 突变阳性的胰腺癌、RET 突变阳性的卵巢癌、RET 突变阳性的神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）、RET 突变阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

10 在部分的实施方案中，所述的药物为治疗 RET 突变阳性的非小细胞肺癌、RET 突变阳性的甲状腺髓样癌、RET 突变阳性的甲状腺乳头状癌、RET 突变阳性的胰腺癌、RET 突变阳性的卵巢癌、RET 突变阳性的抑制剂耐药性实体瘤的药物。

在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在部分的实施方案中，所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂。

15 在部分的实施方案中，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

在部分的实施方案中，所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

20 在部分的实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药在制备用于 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）的药物中的用途。

在部分的实施方案中，所述的 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

25 在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在另一方面中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于治疗 RET 改变的肿瘤（RET-altered tumors）。

30 在部分的实施方案中，所述 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤（RET+ solid tumors）。

在部分的实施方案中，所述的 RET+实体瘤（RET+ solid tumors）为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的实体瘤。

在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

35 在部分的实施方案中，所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在部分的实施方案中，所述 RET+实体瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）和抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

40 在部分的实施方案中，所述 RET+实体瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌和抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）。

在部分的实施方案中，所述的抑制剂为 RET 抑制剂、MKI 抑制剂。

45 在部分的实施方案中，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

在部分的实施方案中，所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

在部分的实施方案中，本发明提供所述式 I 的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，其用于 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌（NSCLC）。

50 在部分的实施方案中，所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中,所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在另一方面中,本发明提供治疗 RET 改变的肿瘤 (RET-altered tumors) 的方法,其包括向个体给药有效量的所述式 I 的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的 N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。

在部分的实施方案中,所述式 I 的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的 N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的每天给药量为 10-120mg,例如 10mg、20mg、40mg、60mg、90mg、120mg、20-120mg、30-120mg、40-120mg、50-120mg、60-120mg、70-120mg、80-120mg、90-120mg、100-120mg 或者 110-120mg。

在部分的实施方案中,所述式 I 的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的 N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的给药周期为每 1-7 天给药 1 次,例如每天给药 1 次,每 2 天给药 1 次、每 3 天给药 1 次、每 4 天给药 1 次、每 5 天给药 1 次、每 6 天给药 1 次或者每 7 天给药 1 次。

在部分的实施方案中,所述的给药周期为每天给药量为 40-120mg,每天给药 1 次。

在部分的实施方案中,所述 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤,例如非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌、神经内分泌结直肠癌 (neuroendocrine CRC)、抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors)。

在部分的实施方案中,所述 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤,例如非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors)。

在部分的实施方案中,所述 RET 改变的肿瘤为 RET 融合阳性的实体瘤,例如非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors)、神经内分泌结直肠癌 (neuroendocrine CRC)。

在部分的实施方案中,所述 RET 融合阳性的实体瘤为 RET 融合阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC)。

在部分的实施方案中,所述 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中,所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂。

在部分的实施方案中,所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

在部分的实施方案中,所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

在部分的实施方案中,施用治疗有效量的所述式 I 的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的 N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的个体的客观响应率 (ORR) 是至少 63%,例如 64%。

在部分的实施方案中,施用治疗有效量的所述式 I 的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的 N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的个体的客观响应率 (ORR) 是至少 70%。

在另一方面中,本发明提供一种 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌 (NSCLC) 的方法,其包括向个体施用有效量的所述式 I 的化合物,所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物,所述化合物的 N-氧化物,所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物,或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药的步骤。

在部分的实施方案中,所述的 RET+非小细胞肺癌 (NSCLC) 为 RET 融合阳性或 RET 突变阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC)。

在部分的实施方案中,所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合。

在部分的实施方案中,所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

在部分的实施方案中,所述的个体未接受过或接受过系统治疗 (systemic pretreated),例如抗

PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼、CX1003）或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗、MKI 抑制剂治疗或化学治疗。

5 在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗、MKI 抑制剂治疗或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001、HA121-28、安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼、CX1003 或化学治疗。

10 在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003）或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼或 SY5007）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003）或化学治疗。

15 在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗、MKI 抑制剂治疗或化学治疗。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过系统治疗（systemic pretreated），例如接受过抗 PD1/PD-L1 治疗、塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001、HA121-28、安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003 或化学治疗。

20 在优选的实施方案中，所述个体的中位既往治疗方案数（median prior treatment）选自 1-15，例如 1-12，例如 1-10，例如 1-9，例如 1-7，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15。

25 在优选的实施方案中，所述个体的中位既往治疗方案数（median prior treatment）选自 1-9，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过抗 PD1 或 PD-L1 系统性治疗。

在优选的实施方案中，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 91%。

在优选的实施方案中，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 97%。

在优选的实施方案中，所述的个体的客观缓解率至少为 63%，疾病控制率至少为 91%。

30 在优选的实施方案中，所述的个体的客观缓解率至少为 70%，疾病控制率至少为 97%。

在部分的实施方案中，所述的个体患有非小细胞肺癌（NSCLC）并发生脑转移、骨转移或肝转移。

在部分的实施方案中，所述的个体患有非小细胞肺癌（NSCLC）并发生脑转移，进一步地，所述个体未接受过放射性治疗。

35 在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 47% 的缩小，例如 80%、100%。

在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 69% 的缩小。

在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 47% 的缩小，例如 80%、100%，总体中枢神经系统的疾病控制率（CNS DCR）为 100%。

40 在优选的实施方案中，所述个体的脑部可测量病灶有至少 69% 的缩小，总体中枢神经系统的疾病控制率（CNS DCR）为 100%。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）。

在部分的实施方案中，所述的个体为接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗并产生耐药的患者。

在部分的实施方案中，所述耐药为对塞普替尼、普拉替尼和/或 SY5007 耐药。

45 在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 43%，进一步地，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 86%。

在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 38%，进一步地，所述的个体的疾病控制率（DCR）至少为 88%。

50 在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和/或 ERC1-RET 融合阳性的患者。

在部分的实施方案中，所述接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 G810S、G810R、G810C、

V804M、V804L 和/或 V804E 突变阳性的患者。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过 MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼、CX1003）。

在部分的实施方案中，所述的个体既往接受过化学治疗。

5 在部分的实施方案中，所述的个体未接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 选择性抑制剂治疗（例如塞普替尼或普拉替尼）或化学治疗。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 60%。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 74%，例如 76%、77%。

10 在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的客观响应率（ORR）至少为 81%。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的疾病控制率（DCR）至少为 92%。

在一些实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体的疾病控制率（DCR）至少为 96%。

在部分的实施方案中，所述未接受过系统治疗的个体选自未接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体。

15 在部分的实施方案中，所述的未接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和/或 ERC1-RET 融合阳性的患者。

在部分的实施方案中，所述未接受过其他 RET 选择性抑制剂治疗的个体为 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和/或 V804E 突变阳性的患者。

20 在另一方面，本发明提供了使用药物对患者进行治疗的方法，包括向个体施用有效量的式 I 化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，按照包含以下一种或两种的给药方式进行给药：

（1）每天给药量为 10-120mg，例如 20-120mg、30-120mg、40-120mg、50-120mg、60-120mg、70-120mg、80-120mg、90-120mg、100-120mg、或者 110-120mg；和/或，

25 （2）每 1-7 天给药 1 次，例如每天给药 1 次，每 2 天给药 1 次、每 3 天给药 1 次、每 4 天给药 1 次、每 5 天给药 1 次、每 6 天给药 1 次或者每 7 天给药 1 次；

治疗后对所述个体出现的指标进行评估，不出现三级及以上治疗相关不良事件（TRAE），或者大部分（例如 74.4%）可逆的治疗相关不良事件（TRAE）小于三级。

在部分的实施方案中，所述的大部分为 76.1%。

30 在部分的实施方案中，所述的小于三级的治疗相关不良事件选自 AST 谷草转氨酶升高、ALT 丙氨酸氨基转移酶增加、肌酐增加、胆红素增加、贫血、便秘和头痛。

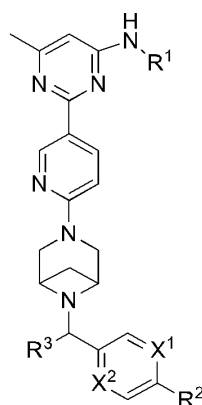
在部分的实施方案中，所述的小于三级的治疗相关不良事件选自 AST 谷草转氨酶升高、ALT 丙氨酸氨基转移酶增加、肌酐增加、胆红素增加、便秘和头痛。

35 在部分的实施方案中，所述的三级及三级以上的治疗相关不良事件选自 ALP 碱性磷酸酶增加、GGT 谷氨酰转氨酶增加和肠梗阻。

在优选的实施方案中，高血压、QT 间期延长、血小板减少和淋巴细胞减少是罕见的（例如<5%）或低级别的。

在优选的实施方案中，高血压、QT 间期延长和淋巴细胞减少是罕见的（例如<5%）或低级别的。

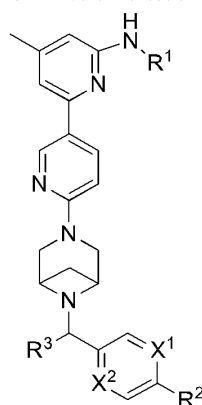
在一些实施方案中，所述化合物具有式 I-A 所示的结构：



式I-A

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如上文对于式 I 所定义。

在一些实施方案中，所述化合物具有式 I-B 所示的结构：



式I-B

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如上文对于式 I 所定义。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^1 为 5-10 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：羟基、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^1 为 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^1 为吡唑基，所述吡唑基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_{1-3} 烷基(例如甲基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基)。

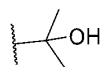
在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^1 为甲基取代的吡唑基(例如 5-甲基-1H-吡唑-3-基或 1-甲基-1H-吡唑-4-基)或环丙基取代的吡唑基(例如 5-环丙基-1H-吡唑-3-基)。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^2 选自卤素(例如 Cl)、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)和 5-6 元杂芳基，所述烷基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^2 为 5-6 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基。

在某些实施方案中，本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中， R^2 为 5 元杂芳基，所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基。

在某些实施方案中,本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中, R^2 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基或噻唑基,其任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: F、Cl、甲基、



、环丙基和-O-环丙基。

在某些实施方案中,本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中, R^3 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

在某些实施方案中,本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中, R^3 选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

在某些实施方案中,本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中, R^3 为 H 或甲基。

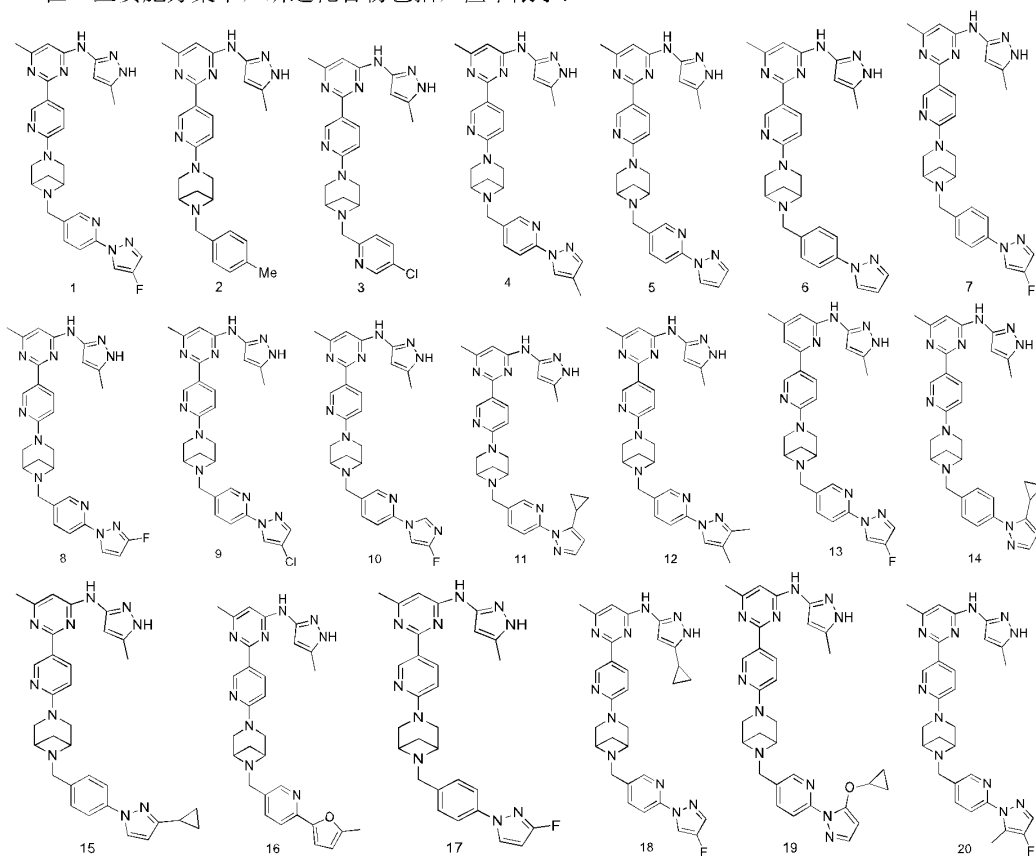
在某些实施方案中,本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中, X^1 为 CH 或 N; 优选地, X^1 为 N。

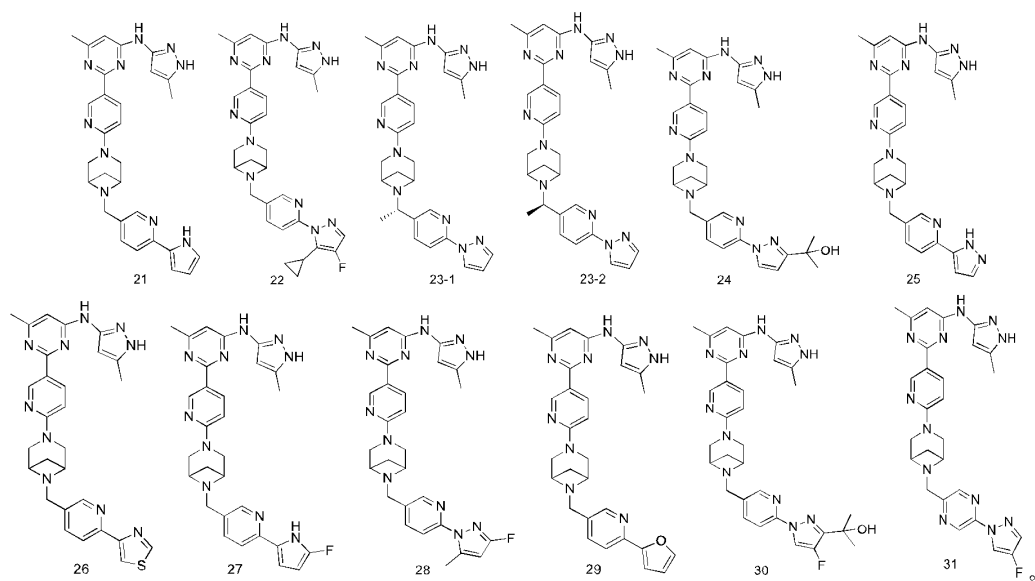
在某些实施方案中,本发明提供的式 I、式 I-A 和式 I-B 化合物的用途中, X^2 为 CH 或 N; 优选地, X^2 为 CH。

在某些实施方案中,本发明提供的式 I 化合物的用途中, X^3 为 CH 或 N; 优选地, X^3 为 N。

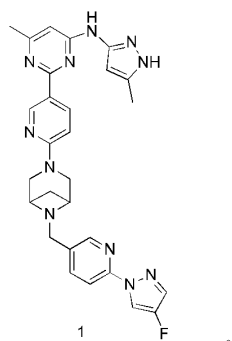
本发明涵盖以上各实施方案的任意组合。

在一些实施方案中,所述化合物包括,但不限于:



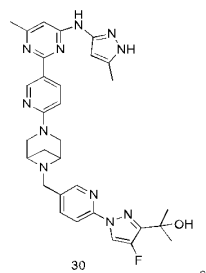


在一些实施方案中，所述化合物为：



5

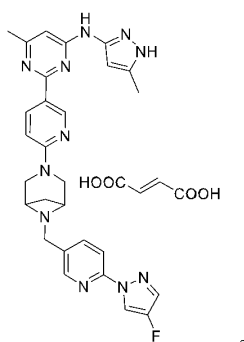
在一些实施方案中，所述化合物为：



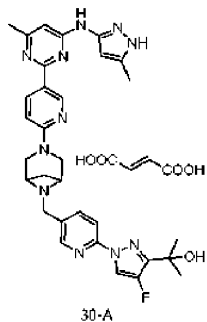
在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐为富马酸盐。

在一些实施方案中，所述化合物的药学上可接受的盐为：

10



在一些实施方案中，所述化合物的药学上可接受的盐为：



5

实施例

以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意图限制本发明的范围。

本发明的化合物通过制备 TLC、硅胶柱层析、Prep-HPLC 和/或快速柱层析(Flash 柱层析)来分离纯化，其结构通过 ^1H NMR 和/或 MS 来确证。反应监测采用 TLC 或 LC-MS 进行。

^1H NMR 波谱法采用 Bruker 超导核磁共振波谱仪(型号 AVACE III HD 400 MHz)。

10

LC/MS 采用 Agilent 1260 Infinity/Agilent 6120 Quadrupole。

TLC 采用硅胶 GF 254 作为固定相。

柱层析一般使用 200 ~ 300 目硅胶(青岛海洋)作为固定相。

快速柱层析使用 Biotage 快速柱色谱仪。

Prep-HPLC 采用 Agilent 1260 型、Waters 2489 型和 GeLai 3500 型色谱仪。

15

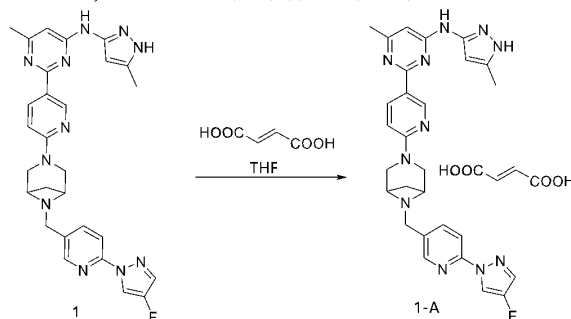
微波反应使用 Biotage Initiator 微波反应器进行。

在以下实施例中，如无特殊说明，反应的温度为室温(15-30℃)。

本申请中所使用的试剂购自 Acros Organics、Aldrich Chemical Company 或特伯化学等公司。

20

实施例：2-(6-((6-((4-氟-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-胺的富马酸盐(化合物 1-A)



将化合物 1 (5 g)溶解于 200 mL THF 中，搅拌待其完全溶解后缓慢加入富马酸 1.56 g，于 20-45 °C 条件下反应 46 h。反应结束后过滤并用 THF 洗涤，得到固体湿品 7.06 g。然后于 40-45 °C 真空干

燥得到固体粉末 4.78 g。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (br, 3H), 9.66 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.31 (br, 1H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

本申请中的其他化合物或其盐可通过 WO2022/199503A1 和 WO 2020/168939 A1 中描述的方法制备。

实验评价

实验例 1: RET 抑制实验

实验方法: 根据 HTRF KinEASE-TK 试剂盒(Cisbio)的说明测定本发明化合物对耐药突变型 RET 酶(RET-G810R、RET-G810S 和 RET-G810C)活性的抑制作用。将 3 个耐药突变型 RET 酶分别与不同浓度的测试化合物(化合物抑制率测试中: 对于 RET-G810R 和 RET-G810C, 化合物浓度为 300、1000 nM; 对于 RET-G810S, 化合物浓度为 30、300 nM。化合物 IC₅₀ 测试中: 对于 RET-G810R 和 RET-G810C, 化合物浓度为 1~10000 nM; 对于 RET-G810S, 化合物浓度为 0.1~10000 nM, 均为 9 个浓度。)在室温下预孵育 30 min 后, 加入底物和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。对于 RET-G810R 和 RET-G810S, 在室温下孵育 90 min; 对于 RET-G810C, 在室温下孵育 120 min。加入 TK 抗体-穴状物以及抗生蛋白链菌素-XL665, 并于室温下孵育 60 min 后进行检测。以溶媒组(DMSO)为阴性对照, 缓冲液组(不含 RET 酶)为空白对照, 按照下式计算不同浓度化合物的相对抑制活性百分比(即抑制率):

$$\text{相对抑制活性百分比} = 1 - (\text{不同浓度化合物组} - \text{空白对照}) / (\text{阴性对照} - \text{空白对照}) * 100\%$$

将不同浓度的化合物的相对抑制活性百分比相对于化合物浓度作图, 按照四参数模型拟合曲线, 通过下式计算 IC₅₀ 值:

$$y = \min + (\max - \min) / (1 + (x / IC_{50})^{(-Hillslope)})$$

其中 y 为相对抑制活性百分比, max 和 min 分别为拟合曲线的最大值与最小值, x 为化合物的对数浓度, Hillslope 为曲线斜率。

实验结果如表 1-7 所示。

表 1. 本发明化合物在 300 nM 浓度下对突变型 RET-G810R 酶活性的抑制率

化合物编号	对 RET-G810R 的抑制率 (%)
2	70.41±4.57
3	72.49±3.15
4	78.98±0.24
6	77.16±3.87
9	78.59±4.50
10	72.78±1.58
12	69.44±0.31

表 2. 本发明化合物对 RET-G810R 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-G810R 抑制 IC ₅₀ (nM)
5	185.30
18	132.40

由表 1 和表 2 可以看出, 本发明化合物对 RET-G810R 酶具有明显的抑制作用。

表 3. 本发明化合物在 300 nM 浓度下对突变型 RET-G810S 酶活性的抑制率

化合物编号	RET-G810S 抑制率 (%)
4	98.89±0.18
5	97.89±0.57
6	83.01±1.42
7	91.80±0.98
8	83.73±3.16
9	97.64±0.19
10	88.46±2.23

11	90.87±1.13
12	99.19±0.55
13	97.21±1.01
14	92.56±0.08
15	97.22±0.39
16	85.27±0.37
17	90.64±0.68
19	80.98±7.32
20	96.67±0.03
25	97.26±0.72
26	97.83±0.32
28	90.81±1.24
29	93.21±0.91
30-A	99.01±0.15
31	99.69±0.14

表 4. 本发明化合物对 RET-G810S 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-G810S 抑制 IC ₅₀ (nM)
18	15.94
21	6.61
24	57.21
27	23.11

由表 3 和表 4 可以看出，本发明化合物对 RET-G810S 酶具有明显的抑制作用。

5 表 5. 本发明化合物在 300 nM 浓度下对突变型 RET-G810C 酶活性的抑制率

化合物编号	RET-G810C 抑制率 (%)
12	69.10±5.56
19	82.80±3.66
20	86.86±1.73
22	84.26±6.82
27	82.66±2.47
31	74.13±1.28

表 6. 本发明化合物对 RET-G810C 酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-G810C 抑制 IC ₅₀ (nM)
18	36.34
21	172.90
30-A	124.90

由表 5 和表 6 可以看出，本发明化合物对 RET-G810C 酶具有明显的抑制作用。

10 表 7. 本发明化合物对 RET 突变酶的抑制 IC₅₀ (nM)

化合物编号	对 RET-G810R 的抑制 IC ₅₀ (nM)	对 RET-G810S 的抑制 IC ₅₀ (nM)	对 RET-G810C 的抑制 IC ₅₀ (nM)
BLU-667	168.45±0.45	1.77±0.27	48.81±3.82
LOXO-292	73.97±16.40	5.66±0.22	151.30±30.70
1-A	19.62±0.67	2.69±0.56	53.16±10.67

由表 7 可以看出，本发明化合物 1-A 对 RET-G810R 酶、RET-G810S 酶和 RET-G810C 酶具有明显的抑制作用。

实验例 2：化合物对 RET 突变的细胞的增殖抑制作用

15 实验方法：分别收集对数生长期的 Ba/F3 细胞（Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R}、Ba/F3 KIF5B-RET^{G810S}、

Ba/F3 KIF5B-RET^{G810C}) 接种至 96 孔板, 2000 个/95 μl/孔。分别加入 5 μl BLU-667、Loxo-292 和化合物 1-A 溶液至 96 孔板中 (终浓度: 1.52~10000 nM); 另外设置阴性对照孔(不加测试化合物)和空白对照孔(不加细胞)。37℃, 5% CO₂, 培养 3 天后加 50 μl /孔 Cell Titer Glo 试剂, 裂解细胞, 使用酶标仪检测 Luminescence 信号值, 计算抑制率%。

5 分别收集对数生长期的 Ba/F3 细胞 (Ba/F3 KIF5B-RET^{V804E}、Ba/F3 KIF5B-RET^{V804L}、Ba/F3 KIF5B-RET^{V804M}) 接种至 96 孔板 1000 个/95 μl/孔。分别加入 5 μl BLU-667、Loxo-292 和化合物 1-A 溶液至 96 孔板中 (终浓度: 4~25000 nM); 另外设置阴性对照孔(不加测试化合物)和空白对照孔 (不加细胞)。37℃, 5% CO₂, 培养 3 天后加 50 μl /孔 Cell Titer Glo 试剂, 裂解细胞, 使用酶标仪检测 Luminescence 信号值, 计算抑制率%。

10 抑制率%=[1- (化合物组检测信号平均值-空白对照信号平均值) / (阴性对照信号平均值- 空白对照信号平均值)]*100%; 使用 GraphPad Prism 6.0 中“log(agonist) vs response—variable slope(four parameters)”四参数方程对抑制率%进行拟合, 计算得到 IC₅₀。

实验结果: 见表 8; 以下结果表明, 化合物 1-A 对 Ba/F3 KIF5B-RET^{G810R}、Ba/F3 KIF5B-RET^{G810S}、Ba/F3 KIF5B-RET^{G810C}、Ba/F3 KIF5B-RET^{V804E}、Ba/F3 KIF5B-RET^{V804L}、Ba/F3 KIF5B-RET^{V804M} 细胞
15 的增殖抑制作用均优于 BLU-667 和 Loxo-292。

表 8. 化合物对细胞的增殖抑制作用 IC₅₀ (nM)

细胞	BLU-667	Loxo-292	1-A
Ba/F3 KIF5B-RET ^{G810R}	181.50±80.02	116.30±1.15	26.28±5.76
Ba/F3 KIF5B-RET ^{G810S}	28.96±4.47	87.83±0.75	20.21±0.35
Ba/F3 KIF5B-RET ^{G810C}	146.40±3.40	477.00±4.40	65.30±1.00
Ba/F3 KIF5B-RET ^{V804M}	39.47±16.72	503.10±189.80	25.51±1.91
Ba/F3 KIF5B-RET ^{V804E}	76.18±9.74	460.00±32.90	59.77±8.33
Ba/F3 KIF5B-RET ^{V804L}	87.11±11.34	1334.95±666.05	66.62±20.73

实验例 3: 安全性评价

20 招募 109 名患有 RET 改变肿瘤的患者, 每天 1 次给予 10mg、20mg、40mg、60mg、90mg 和 120mg 的 6 个剂量水平的本发明的化合物 1-A。没有观察到剂量限制性毒性 DLT, 也没有达到最大耐受量 MTD。治疗相关不良事件 TRAE 大多数 (76.1%) 为 1-2 级, 并且是可逆的, 例如 AST 谷草转氨酶升高、ALT 丙氨酸氨基转移酶增加、肌酐增加、胆红素增加、贫血、便秘和头痛。

实验例 4: NSCLC、MTC、胰腺癌、卵巢癌的治疗

25 招募 90 名患者, 其中 70 名非小细胞肺癌(NSCLC)患者, 18 名甲状腺髓样癌 MTC 患者, 1 名胰腺癌患者和 1 名卵巢癌患者。每天 1 次按照 40-120mg 剂量水平 (40mg、60mg、90mg 和 120mg) 施用本发明的化合物 1-A 进行治疗, 90 名患者的客观响应率 ORR 为 60%, 疾病控制率 DCR 为 94%。

70 名 NSCLC 患者中, 包括 26 名未接受过系统治疗、33 名既往接受过系统治疗 (不包括第 1 代选择性 RET 抑制剂)、11 名至少接受了第 1 代选择性 RET 抑制剂治疗。

30 26 名未接受过系统治疗的 NSCLC 患者中, 包含 KIF5B-RET 融合阳性的患者 13 名, CCDC6-RET 融合阳性的患者 7 名, NCOA4-RET 融合阳性的患者 1 名以及 RELCH-RET 融合阳性的患者 1 名, 客观缓解率 (ORR) 为 81% (21/26, 1 名完全缓解 CR, 20 名部分缓解 PR, 其中, NCOA4-RET 融合阳性以及 RELCH-RET 融合阳性的患者均为部分缓解 PR), 疾病控制率 DCR 为 96%。

35 33 名既往接受过系统治疗 (不包括第 1 代选择性 RET 抑制剂) 的 NSCLC 患者中, 包含 KIF5B-RET 融合的患者 21 名, CCDC6-RET 融合的患者 4 名, ERC1-RET 融合的患者 1 名。

33 名患者的中位既往治疗方案数为 2, 范围: 1-9, 其中 10 名 (30%) 的患者接受过抗 PD-1 或 PD-L1 系统治疗, 5 名 (15%) 的患者既往接受过 MKI 抑制剂治疗; 33 名患者中: 客观响应率 (ORR) 为 70% (23/33), 1 名 ERC1-RET 融合的患者完全缓解 (CR), 疾病控制率 (DCR) 为 97%。

40 11 名非小细胞肺癌 NSCLC 的患者接受了第 1 代选择性 RET 抑制剂的系统治疗。8 名按照 90mg 或 120mg 的剂量给药, 3 名按照 40mg 或 60mg 的剂量给药。8 名按照 90mg 或 120mg 的剂量给药的

患者中：3 名患者部分缓解（PR），4 名患者疾病稳定（SD），7 名（88%）患者中观察到肿瘤缩小。

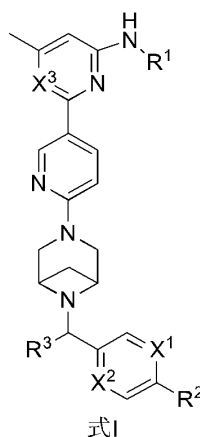
70 名 NSCLC 患者中 12 名为脑转移患者，其中 1 名接受过脑部放疗。6 名患者具有可测量的脑部病灶，其中治疗后可测量的病灶具有 100%、100%、100%、69%、47%和 17%的缩小，总的中枢神经系统疾病控制率（CNS DCR）为 100%。

5 上述实施例不以任何方式限定本申请的方案。除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

10

权利要求书

1. 式 I 的化合物, 所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物, 所述化合物的 N-氧化物, 所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物, 或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药, 在制备用于治疗 RET 改变的肿瘤 (RET altered tumors) 的药物中的用途:



其中:

R¹ 选自 4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基, 所述杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷氧基;

R² 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 杂烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基, 所述烷基、杂烷基、杂环基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷氧基;

R³ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₄ 羟烷基、C₁₋₄ 杂烷基和 C₃₋₆ 环烷基; 并且 X¹、X² 和 X³ 各自独立地选自 CH 和 N。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述的 RET 改变的肿瘤为 RET+实体瘤 (RET+ solid tumors)。

3. 权利要求 1-2 任一项的用途, 其中所述的 RET 改变的肿瘤选自非小细胞肺癌 (NSCLC)、甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状腺乳头状癌 (PTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤 (inhibitor resistant solid tumors) 和神经内分泌结直肠癌 (neuroendocrine CRC)。

4. 权利要求 1-3 中任一项的用途, 其中所述的 RET 改变的肿瘤选自非小细胞肺癌 (NSCLC)。

5. 权利要求 1-4 中任一项的用途, 其中所述的药物为 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌 (NSCLC) 的药物。

6. 权利要求 1-3 中任一项的用途, 其中所述的 RET 改变的肿瘤为胰腺癌。

7. 权利要求 1-3 中任一项的用途, 其中所述的 RET 改变的肿瘤为卵巢癌。

8. 权利要求 3 的用途, 其中所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂。

9. 权利要求 8 所述的用途, 其中所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

10. 权利要求 8 所述的用途, 其中所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

11. 权利要求 9 所述的用途, 其中所述的 RET 抑制剂为塞普替尼或普拉替尼。

12. 权利要求 1-11 中任一项的用途, 其中所述的 RET 改变为 RET 突变或融合, 例如所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合; 所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

13. 权利要求 1-12 中任一项的用途, 其中 R^1 为 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 羟基、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基;

优选地, R^1 为 5-6 元杂芳基, 所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

优选地, R^1 为吡啶基, 所述吡啶基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-3} 烷基(例如甲基)和 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基);

优选地, R^1 为甲基取代的吡啶基(例如 5-甲基-1H-吡啶-3-基或 1-甲基-1H-吡啶-4-基)或环丙基取代的吡啶基(例如 5-环丙基-1H-吡啶-3-基)。

14. 权利要求 1-13 中任一项的用途, 其中 R^2 选自卤素(例如 Cl)、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)和 5-6 元杂芳基, 所述烷基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基;

优选地, R^2 为 5-6 元杂芳基, 所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基;

优选地, R^2 为 5 元杂芳基, 所述杂芳基任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基;

优选地, R^2 为吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基或噻唑基, 其任选地被一个或多个独立地选自

下列的取代基取代: F、Cl、甲基、、环丙基和-O-环丙基。

15. 权利要求 1-14 中任一项的用途, 其中 R^3 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

优选地, R^3 选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

优选地, R^3 为 H 或甲基。

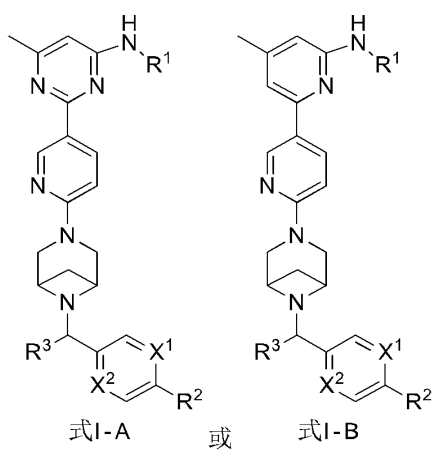
16. 权利要求 1-15 中任一项的用途, 其中:

X^1 为 CH 或 N; 优选地, X^1 为 N;

X^2 为 CH 或 N; 优选地, X^2 为 CH; 和/或

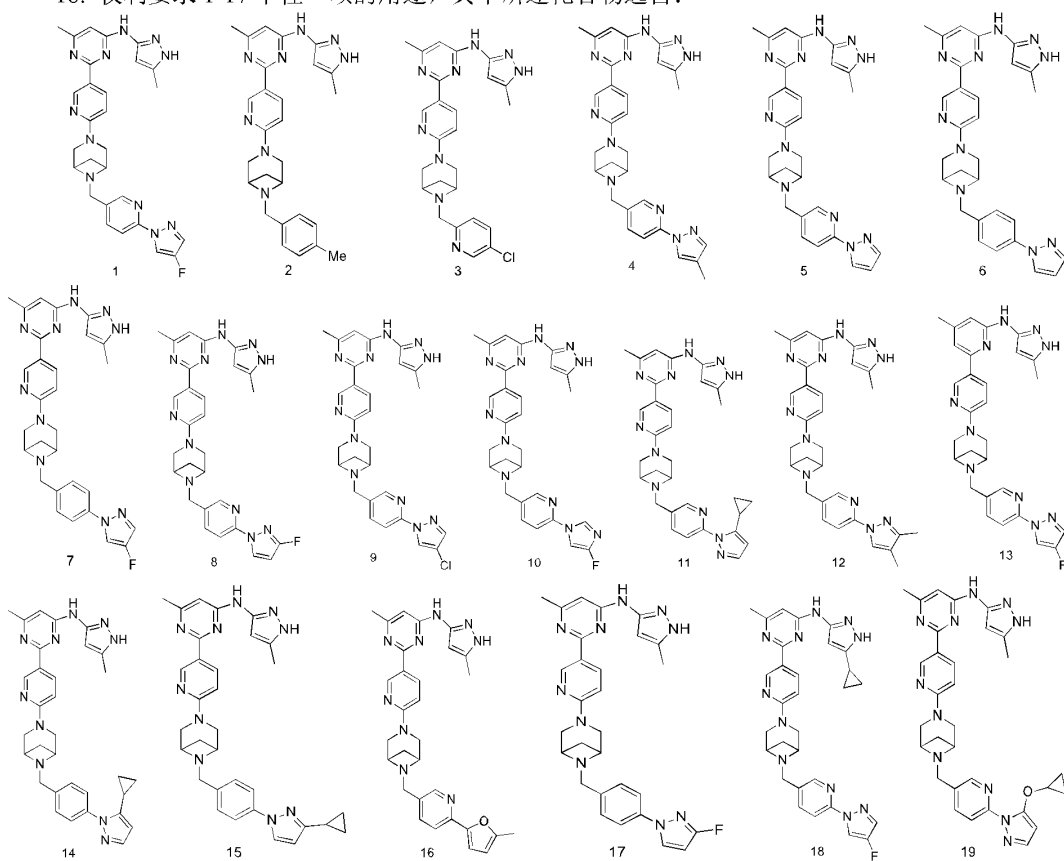
X^3 为 CH 或 N; 优选地, X^3 为 N。

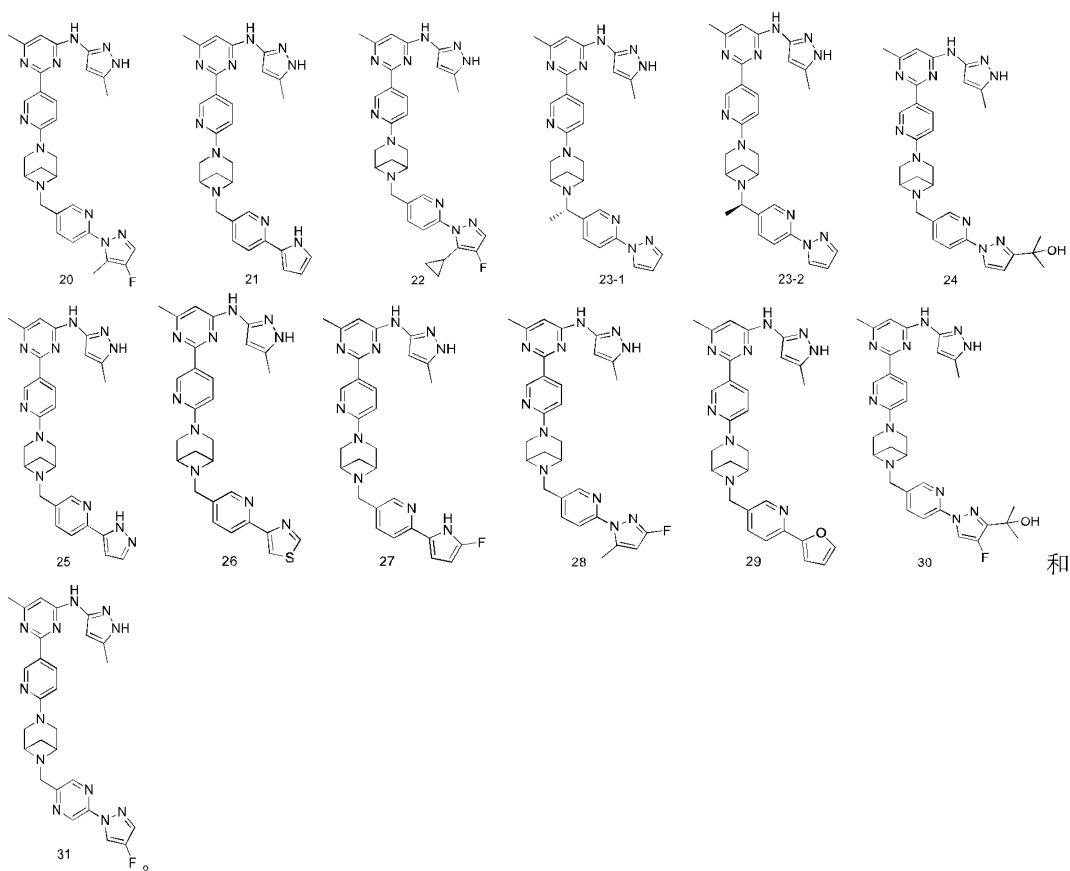
17. 权利要求 1-16 中任一项的用途, 其中所述化合物具有式 I-A 或式 I-B 所示的结构:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 和 X^2 如对于式 I 所定义。

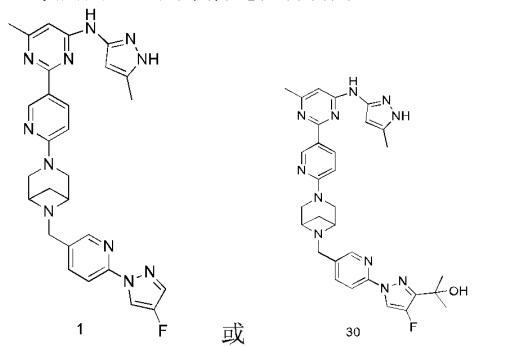
18. 权利要求 1-17 中任一项目的用途，其中所述化合物选自：



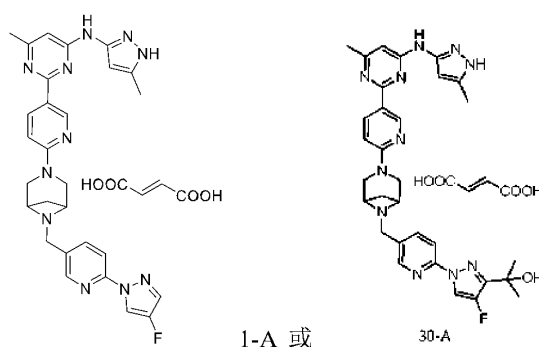


19. 权利要求 1-18 中任一项的用途，其中所述药学上可接受的盐为富马酸盐。

20. 权利要求 1-19 中任一项的用途，其中所述化合物为：



21. 权利要求 1-20 中任一项的用途，其中所述化合物的药学上可接受的盐为：



22. 一种 RET 改变的肿瘤的治疗方法，其包括向个体给药治疗有效量的如权利要求 1、13-21 任一项所述用途中的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中所述的 RET 改变为 RET 突变或融合，例如所述的 RET 融合选自 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合；所述的 RET 突变选自 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变。

24. 根据权利要求 22-23 任一项所述的方法，其中所述的 RET 改变的肿瘤选自非小细胞肺癌（NSCLC）、甲状腺髓样癌（MTC）、甲状腺乳头状癌（PTC）、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤（inhibitor resistant solid tumors）和神经内分泌结直肠癌（neuroendocrine CRC）。

25. 根据权利要求 24 的方法，其中所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂。

26. 根据权利要求 25 的方法，其中所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28。

27. 根据权利要求 25 的方法，其中所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

28. 根据权利要求 27 的方法，其中所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼或阿帕替尼。

29. 根据权利要求 22-28 任一项所述的方法，其中所述的治疗有效量为每天给药量为 10-120mg，例如 10mg、20mg、40mg、60mg、90mg、120mg、20-120mg、30-120mg、40-120mg、50-120mg、60-120mg、70-120mg、80-120mg、90-120mg、100-120mg 或者 110-120mg。

30. 根据权利要求 29 所述的方法，其中给药周期为每 1-7 天给药 1 次。

31. 根据权利要求 22-30 任一项所述的方法，其中所述个体的客观响应率 ORR 为至少 60%。

32. 根据权利要求 22-31 任一项所述的方法，其中所述的个体未接受过或接受过系统治疗（systemic pretreated），例如抗 PD1/PD-L1 治疗、其他 RET 抑制剂治疗（例如塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28）、MKI 抑制剂治疗（例如安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003）或化学治疗。

33. 根据权利要求 22-32 任一项所述的方法，其中所述的个体中位既往治疗方案数（median prior treatment）选自 1-15，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9。

34. 根据权利要求 22-33 任一项所述的方法，其中所述的个体患有非小细胞肺癌（NSCLC）并发

生脑转移、骨转移或肝转移。

35. 根据权利要求 22-34 任一项所述的方法，其中所述的个体既往接受过抗 PD1 或 PD-L1 系统性治疗。

36. 权利要求 1、13-21 任一项所述用途中的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，用于治疗 RET 改变的肿瘤(RET altered tumors)。

37. 权利要求 1、13-21 任一项所述用途中的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，用于治疗 RET 改变的非小细胞肺癌(NSCLC)、甲状腺髓样癌(MTC)、甲状腺乳头状癌(PTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤(inhibitor resistant solid tumors)和/或神经内分泌结直肠癌(neuroendocrine CRC)，任选地，所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂，进一步地，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28；所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

38. 权利要求 1、13-21 任一项所述用途中的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，用于治疗 RET 融合(例如 KIF5B-RET 融合)或突变阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)、甲状腺髓样癌(MTC)、甲状腺乳头状癌(PTC)、胰腺癌、卵巢癌、抑制剂耐药性实体瘤(inhibitor resistant solid tumors)和/或神经内分泌结直肠癌(neuroendocrine CRC)，任选地，所述的抑制剂为 RET 抑制剂或 MKI 抑制剂，进一步地，所述的 RET 抑制剂为塞普替尼、普拉替尼、SY5007、YP01001 或 HA121-28；所述的 MKI 抑制剂为安罗替尼、卡博替尼、阿帕替尼或 CX1003。

39. 权利要求 1、13-21 任一项所述用途中的化合物，所述化合物的立体异构体、互变异构体或其混合物，所述化合物的 N-氧化物，所述化合物的药学上可接受的盐、共晶、多晶型物或溶剂合物，或者所述化合物的稳定同位素衍生物、代谢物或前药，用于 1 线或 2 线以上治疗 RET+非小细胞肺癌(NSCLC)，例如用于 1 线或 2 线以上治疗 RET 融合(例如 KIF5B-RET 融合、CCDC6-RET 融合、NCOA4-RET 融合、RELCH-RET 融合和 ERC1-RET 融合)或突变阳性(例如 G810S、G810R、G810C、V804M、V804L 和 V804E 突变)的非小细胞肺癌(NSCLC)。