



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I782906 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：106107118

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 03 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61K31/282 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/04 日本

特願 2016-042662

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：三浦晃敬 MIURA, AKIHIRO (JP)；五月女裕 SOOTOME, HIROSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/108809A1

WO 2014/172644A2

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：41 項 圖式數：12 共 117 頁

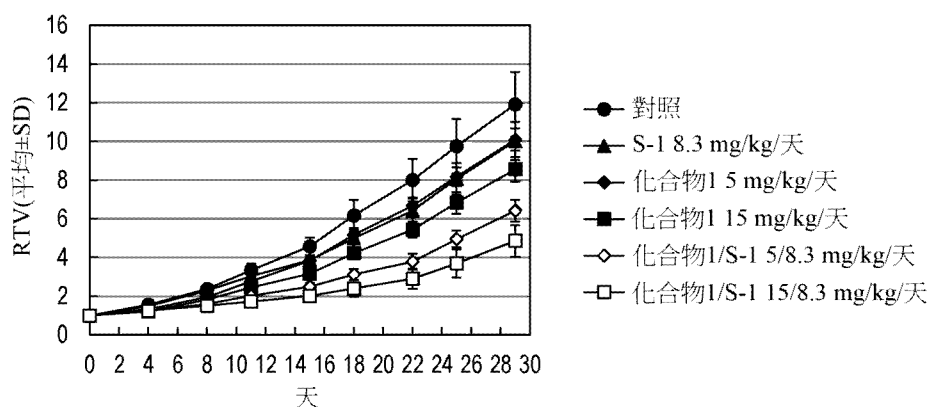
(54)名稱

惡性腫瘤治療用製劑及組合物

(57)摘要

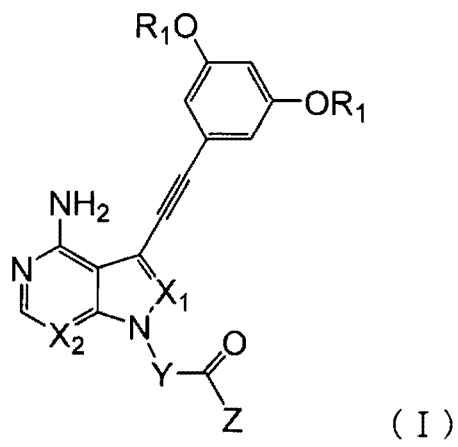
本發明提供一種使用表現出顯著優異之抗腫瘤效果且副作用較少之 FGFR 抑制劑之新穎癌症治療方法。本發明提供一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及 1 種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之用於惡性腫瘤治療之組合製劑、及包含兩劑之醫藥組合物。又，本發明提供一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑、抗腫瘤劑、惡性腫瘤治療用套組等。

指定代表圖：



【圖1A】

特徵化學式：





I782906

【發明摘要】

IPC分類: **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

惡性腫瘤治療用製劑及組合物

【中文】

本發明提供一種使用表現出顯著優異之抗腫瘤效果且副作用較少之 FGFR 抑制劑之新穎癌症治療方法。

本發明提供一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之用於惡性腫瘤治療之組合製劑、及包含兩劑之醫藥組合物。又，本發明提供一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑、抗腫瘤劑、惡性腫瘤治療用套組等。

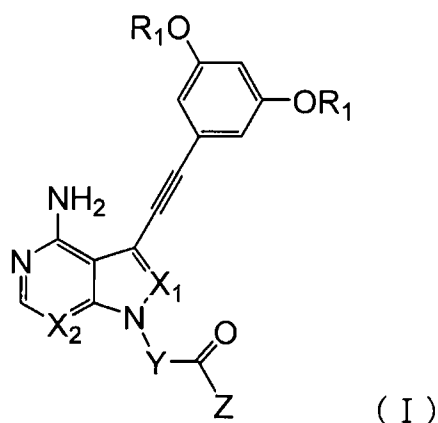
【指定代表圖】

圖1A

【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】

惡性腫瘤治療用製劑及組合物

【技術領域】

本發明係關於一種用於惡性腫瘤治療之組合製劑及醫藥組合物，更具體而言係關於一種藉由特定之 FGFR(fibroblast growth factor receptor，纖維母細胞生長因子受體)抑制劑與抗腫瘤劑之併用而用以治療惡性腫瘤之製劑及組合物。

【先前技術】

近年來，隨著平均壽命之延長等，作為疾病導致之死亡原因之癌、即惡性腫瘤逐漸佔據較高之比率。作為惡性腫瘤之治療法，大致可劃分列舉外科手術、放射線療法、化學療法。作為化學療法所使用之藥劑、即抗腫瘤劑，除代謝拮抗劑、抗腫瘤性抗生素、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑等以外，還正開發抗體或低分子化合物之分子靶向藥。

又，業界報告有若干訊號傳遞路徑之異常與致癌之關聯，且亦報告有針對纖維母細胞生長因子(FGF；fibroblast growth factor)/纖維母細胞生長因子受體(FGFR；fibroblast growth factor receptor)訊號傳遞之異常與人類各種癌症之關聯性。關於人類癌症之FGF/FGFR訊號之異常活化，認為起因於FGFR之過度表現及/或基因擴增、基因變異、染色體易位、或因作為配位子之FGF之過度產生而引起之自分泌或旁分泌機制(非專利文獻1、2、3)。又，認為此種訊號傳遞異常係對人類癌症藉由既有之化學療法抗腫瘤劑或其他受體型酪胺酸激酶抑制藥進行治療而產生抵抗性之一原因(非專利文獻4)。

因此，關於以FGF/FGFR訊號傳遞為靶向之療法，期待作為增強包含既有之化學療法抗腫瘤劑或其他受體型酪胺酸激酶抑制藥之分子靶向藥之藥效的藥劑，或針對已對該等產生治療抵抗性之癌或無反應性癌藉由單獨使用或與其他藥劑之併用而能夠提供有效之治療手段。目前，作為抗腫瘤劑，正對複數種FGFR抑制劑進行臨床開發，例如針對AZD4547，亦正實施與5-FU、順鉑、抗EGFR(epidermal growth factor receptor，表皮生長因子受體)抗體、歐洲紫杉醇等其他抗腫瘤劑之併用試驗(非專利文獻5、6)。又，關於作為嘧啶系代謝拮抗劑之吉西他濱，提示出有望與FGFR抑制劑併用(非專利文獻7)。

另一方面，報告有具有FGFR抑制效果之二取代苯炔基化合物(專利文獻1)，亦報告有該等化合物對具有特定之FGFR2變異之癌有效(專利文獻2)，並且作為投予排程，間歇投予可能有用(專利文獻3)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開WO2013/108809說明書

[專利文獻2]國際公開WO2015/008844說明書

[專利文獻3]國際公開WO2015/008839說明書

[非專利文獻]

[非專利文獻1]J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)

[非專利文獻2]Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)

[非專利文獻3]Cancer Res., 2085-2094 (2010)

[非專利文獻4]Nature. 26; 487(7408): 505-9 (2012)

[非專利文獻5]Clin Cancer Res. 2572-83 (2013)

[非專利文獻6]Oncotarget. 2009-22 (2015)

[非專利文獻7]Drug Resistance Updates 9(2006), 1-18

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

即便為治療效果較高之抗腫瘤劑，亦必須慎重使用副作用或毒性較高者，有時亦存在無法使用之情況。又，亦已知存在如下情況：視患者不同而效果存在差異，或因相同之抗腫瘤劑之長期投予導致效果降低。

本發明之課題在於提供一種使用表現出顯著優異之抗腫瘤效果且副作用較少之FGFR抑制劑之新穎癌症治療方法。

[解決問題之技術手段]

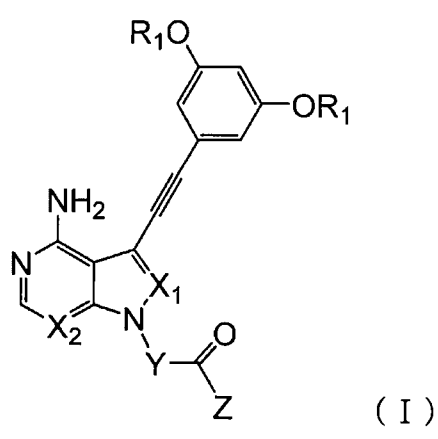
本發明者針對通式(I)所表示之化合物與其他具有抗腫瘤效果之化合物之併用進行了研究，結果發現：相較於將通式(I)所表示之化合物或其他具有抗腫瘤效果之化合物單獨使用之情形，不會表現出明顯之毒性惡化，進而抗腫瘤效果顯著增強。

即，本發明提供以下之[1]～[36]。

[1]一種用於惡性腫瘤治療之組合製劑，其特徵在於：含有通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及

選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，

[化1]

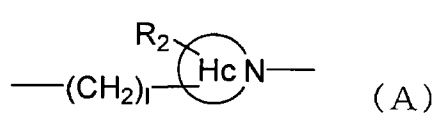


[式中， R_1 相同或不同，表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

X_1 及 X_2 各自獨立為 N 或 CH ；

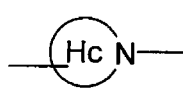
Y 為通式(A)

[化2]



所表示之基(此處，

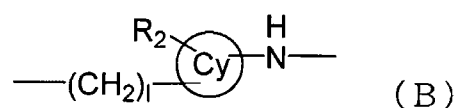
[化3]



所表示之2價之部分表示含氮 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 伸雜環烷基)、

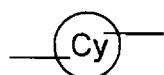
通式(B)

[化4]



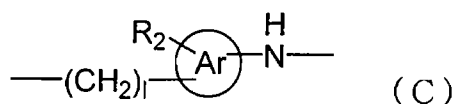
所表示之基(此處，

[化5]



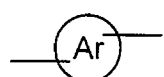
所表示之2價之部分表示C₃-C₁₀伸環烷基)、或通式(C)

[化6]



所表示之基(此處，

[化7]



所表示之2價之部分表示C₆-C₁₂伸芳基)；

R₂為氫原子、C₂-C₆炔基、-C(=O)OR_x、-C(=O)N(R_x)(R_y)、羟基C₁-C₆烷基、二(C₁-C₆烷基)胺基C₁-C₆烷基、或可具有R₃之C₂-C₉雜芳基；

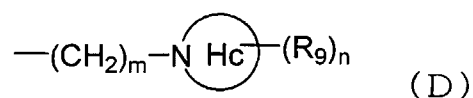
R₃為C₁-C₆烷基、或二(C₁-C₆烷基)胺基C₁-C₆烷基；

Z為-C(R₄)=C(R₅)(R₆)、或-C≡C-R₇；

R₄、R₅及R₆相同或不同，為氫原子、鹵素原子、可具有R₈之C₁-C₆烷

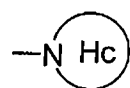
基、或通式(D)

[化8]



所表示之基(此處，

[化9]



所表示之1價之部分表示含氮C₃-C₁₀雜環烷基)；

R₇為氫原子、C₁-C₆烷基、或羥基C₁-C₆烷基；

R₈為-OR_x、或-N(R_x)(R_y)；

R₉為C₁-C₆烷基、鹵素原子、或-OR_x；

R_x及R_y相同或不同，為氫原子、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀環烷基、二(C₁-C₆烷基)胺基C₁-C₆烷基、或C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基；

l為0～3之整數；

m為1～3之整數；

n為0～2之整數]。

[2]如[1]記載之組合製劑，其中通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽為(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽。

[3]如[1]或[2]記載之組合製劑，其中其他具有抗腫瘤效果之化合物

或其藥學上所容許之鹽為嘧啶系代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、或分子靶向藥。

[4]如[3]記載之組合製劑，其中嘧啶系代謝拮抗劑係選自由5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、卡培他濱、及吉西他濱所組成之群。

[5]如[3]記載之組合製劑，其特徵在於：相對於嘧啶系代謝拮抗劑1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.001~10莫耳。

[6]如[3]記載之組合製劑，其中生物鹼系抗腫瘤劑係選自由紫杉醇、歐洲紫杉醇、伊立替康、及長春花鹼所組成之群。

[7]如[3]記載之組合製劑，其特徵在於：相對於生物鹼系抗腫瘤劑1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01~200莫耳。

[8]如[3]記載之組合製劑，其中鉑製劑係選自由順鉑、卡鉑、及奧沙利鉑所組成之群。

[9]如[3]記載之組合製劑，其特徵在於：相對於鉑製劑1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.001~50莫耳。

[10]如[3]記載之組合製劑，其中分子靶向藥係選自由低分子分子靶向藥、及抗體分子靶向藥所組成之群。

[11]如[10]記載之組合製劑，其中抗體分子靶向藥係選自由雷莫蘆單

抗、及貝伐單抗所組成之群。

[12]如[10]記載之組合製劑，其特徵在於：相對於抗體分子靶向藥1 mg，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.005 ~ 1 mg。

[13]如[10]記載之組合製劑，其中低分子分子靶向藥係選自由依維莫司、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇所組成之群。

[14]如[10]記載之組合製劑，其特徵在於：相對於低分子分子靶向藥1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽1 ~ 1000莫耳。

[15]如[1]或[2]記載之組合製劑，其中其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽為葉酸代謝拮抗劑。

[16]如[15]記載之組合製劑，其中葉酸代謝拮抗劑為甲胺蝶呤。

[17]如[1]或[2]記載之組合製劑，其中其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽為烷化劑。

[18]如[1]至[17]記載之組合製劑，其特徵在於：將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽同時投予、分別投予、或連續投予。

[19]如[1]至[18]記載之組合製劑，其中通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之投予路徑相同、或投予路徑不同。

[20]一種醫藥組合物，其包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[21]一種抗腫瘤效果增強劑，其係選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，且以通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

[22]一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤劑，其特徵在於：其與選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽併用。

[23]一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤劑，其用於治療投予有選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之癌症患者。

[24]一種通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其用於製造選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑。

[25]一種通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其用於增強選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗

腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果。

[26]一種腫瘤之治療方法，其特徵在於：對所需患者投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[27]一種惡性腫瘤治療用套組，其包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[28]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤係選自由肺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、肝細胞癌、膽道癌、胰腺癌、結腸直腸癌、乳腺癌、子宮癌、卵巢癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、甲狀腺癌、骨-軟組織腫瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、頭頸部癌、腦腫瘤、及皮膚癌所組成之群。

[29]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤係選自由胃癌、膽道癌、子宮癌、膀胱癌、及腦腫瘤所組成之群。

[30]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如

[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤為胃癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由紫杉醇、歐洲紫杉醇、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶鎂調配劑、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、卡培他濱、奧沙利鉑、順鉑、及雷莫蘆單抗所組成之群。

[31]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤為膽道癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由吉西他濱、及順鉑所組成之群。

[32]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤為膀胱癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由甲胺蝶呤、吉西他濱、紫杉醇、歐洲紫杉醇、長春花鹼、順鉑、卡鉑、多柔比星、阿特朱單抗所組成之群。

[33]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤為腦腫瘤，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由伊立替康、貝伐單抗、及替莫唑胺所組成之群。

[34]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中腫瘤為子宮體癌，且

其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由5-氟尿嘧啶、吉西他濱、順鉑、卡鉑、紫杉醇、多柔比星、環磷醯胺所組成之群。

[35]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中於治療對象之腫瘤中，FGFR發生變異。

[36]如[1]至[19]中任一項記載之組合製劑、如[20]記載之醫藥組合物、如[21]記載之抗腫瘤效果增強劑、如[22]或[23]記載之抗腫瘤劑、如[24]或[25]記載之用途、或如[26]記載之方法，其中治療對象之腫瘤對其他具有抗腫瘤效果之化合物具有耐性。

本說明書包含成為本申請案之優先權基礎之日本專利申請編號2016-042662號之揭示內容。

[發明之效果]

根據本發明，能夠進行抑制抗腫瘤劑之副作用之發病且發揮較高之抗腫瘤效果(尤其是腫瘤縮小效果、增生延遲效果(延命效果))之癌症治療。進而能夠使癌症患者長期生存。

【圖式簡單說明】

圖1A表示將化合物1與喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶調配劑(S-1)單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。A：表示藥劑投予群及對照群之相對腫瘤體積(RTV)。

圖1B表示將化合物1與S-1單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。B：表示藥劑投予群及對照群之小鼠之體重變化率。

圖1C表示將化合物1與S-1單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。

C：表示第15天之化合物1與S-1之單獨使用或併用時之效果(T/C(%))。

圖2A表示將化合物1與紫杉醇單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。A：表示藥劑投予群及對照群之相對腫瘤體積(RTV)。

圖2B表示將化合物1與紫杉醇單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。B：表示藥劑投予群及對照群之小鼠之體重變化率。

圖2C表示將化合物1與紫杉醇單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。C：表示第15天之化合物1與紫杉醇之單獨使用或併用時之效果(T/C(%))。

圖3A表示將化合物1與順鉑單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。A：表示藥劑投予群及對照群之相對腫瘤體積(RTV)。

圖3B表示將化合物1與順鉑單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。B：表示藥劑投予群及對照群之小鼠之體重變化率。

圖3C表示將化合物1與順鉑單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。C：表示第11天之化合物1與順鉑之單獨使用或併用時之效果(T/C(%))。

圖4A表示將化合物1與吉西他濱單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。A：表示藥劑投予群及對照群之相對腫瘤體積(RTV)。

圖4B表示將化合物1與吉西他濱單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。B：表示藥劑投予群及對照群之小鼠之體重變化率。

圖4C表示將化合物1與吉西他濱單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。C：表示第15天之化合物1與吉西他濱之單獨使用或併用時之效果(T/C(%))。

圖5A表示將化合物1與依維莫司單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。A：表示藥劑投予群及對照群之相對腫瘤體積(RTV)。

圖5B表示將化合物1與依維莫司單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。B：表示藥劑投予群及對照群之小鼠之體重變化率。

圖5C表示將化合物1與依維莫司單獨使用或併用之情形時之抗腫瘤效果。C：表示第15天之化合物1與依維莫司之單獨使用或併用時之效果(T/C(%))。

圖6A表示相對於SNU-16細胞株之細胞增生率之化合物1與5-FU之併用效果(5-FU：化合物1=1250：1之情形)。

圖6B表示相對於SNU-16細胞株之細胞增生率之化合物1與5-FU之併用效果(5-FU：化合物1=1000：1之情形)。

圖6C表示相對於SNU-16細胞株之細胞增生率之化合物1與5-FU之併用效果(5-FU：化合物1=500：1之情形)。

圖7A係以組合指數值表示針對各種癌之與化合物1之併用效果。A：各種濃度之5-FU與化合物1之併用效果。

圖7B係以組合指數值表示針對各種癌之與化合物1之併用效果。B：各種濃度之順鉑與化合物1之併用效果。

圖7C係以組合指數值表示針對各種癌之與化合物1之併用效果。C：各種濃度之紫杉醇與化合物1之併用效果。

圖7D係以組合指數值表示針對各種癌之與化合物1之併用效果。D：各種濃度之吉西他濱與化合物1之併用效果。

圖8A表示因AKT抑制劑MK2206與化合物1之併用而產生細胞凋亡之誘導。A：各種濃度之MK2206與化合物1之併用效果。

圖8B表示因AKT抑制劑MK2206與化合物1之併用而產生細胞凋亡之誘導。B：各種濃度之化合物1與MK2206之併用效果。

圖9表示於人類子宮體癌株AN3CA中因AKT抑制劑MK2206與化合物1之併用而產生細胞凋亡之誘導。

圖10A表示相對於人類子宮體癌株AN3CA之細胞存活率之化合物1與依維莫司之併用效果。

圖10B表示相對於人類子宮體癌株AN3CA之細胞存活率之化合物1與MK2206之併用效果。

圖11表示針對人類子宮體癌株AN3CA內之蛋白質AKT、ERK、mTOR及S6之磷酸化的化合物1與依維莫司或MK2206之併用效果。

圖12A表示人類非小細胞肺癌株HCC4006、NCI-H1650及NCI-H322之EGFR之狀態。

圖12B表示相對於HCC4006細胞株之細胞存活率之化合物1與吉米沙星之併用效果。

圖12C表示相對於NCI-H1650細胞株之細胞存活率之化合物1與吉米沙星之併用效果。

圖12D表示相對於NCI-H322細胞株之細胞存活率之化合物1與吉米沙星之併用效果。

【實施方式】

本發明提供一種用於惡性腫瘤治療之組合製劑作為第一實施形態，該組合製劑之特徵在於：含有上述通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

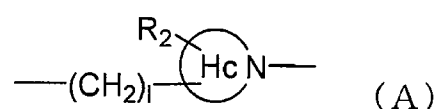
於本案說明書，所謂「C₁-C₆烷基」，表示碳數1~6之直鏈狀或支鏈

狀之烷基，具體而言，可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等，較佳為碳數1~4之直鏈狀或支鏈狀之烷基(C₁-C₄烷基)，更佳為甲基、乙基、異丙基、第三丁基。

於本案說明書中，所謂「C₃-C₁₀環烷基」，表示碳數3~10之單環式或多環式之環烷基，較佳為碳數3~6之單環式之環烷基(C₃-C₆環烷基)，具體而言，可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、十氫萘基等，較佳為環丙基、環丁基。

於本案說明書中，通式(A)

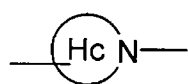
[化10]



(式中，R₂及l與上述含義相同)

所表示之基之2價之部分(半族(moiety))

[化11]

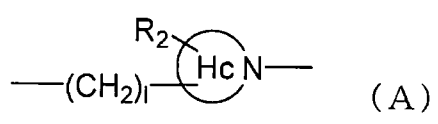


表示於環內包含至少1個氮原子、進而於環內包含0~2個選自氧原子或硫原子中之同種或異種之雜原子的碳數3~10之2價之伸雜環烷基(含氮C₃-C₁₀伸雜環烷基)，較佳為於環內包含1~3個氮原子、進而於環內包含0~1個氧原子的碳數3~5之伸雜環烷基(含氮C₃-C₅伸雜環烷基)，具體而言，可列舉：伸氮雜環丁基、伸吡咯啉基、伸哌啶基、伸哌啶基、伸嗎啉

基、伸八氫喹啉基、伸八氫吡啶基等，較佳為伸氮雜環丁基、伸吡咯啉基、伸哌啶基、伸哌嗪基、伸嗎啉基。

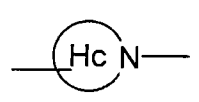
通式(A)

[化12]



所表示之基意指

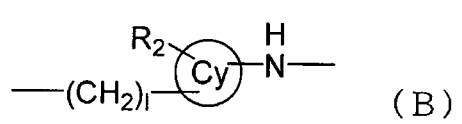
[化13]



所表示之2價之含氮C₃-C₁₀伸雜環烷基上之一氮原子具有鍵結鍵，另一鍵結鍵鍵結於取代基(-(CH₂)_l-)，且於其環上具有取代基R₂。

於本案說明書中，通式(B)

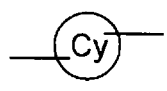
[化14]



(式中，R₂及l與上述含義相同)

所表示之基之2價之部分

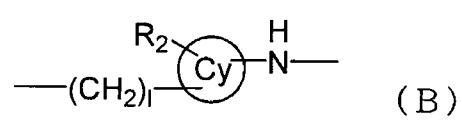
[化15]



表示碳數3～10之單環式或多環式之2價之伸環烷基(C₃-C₁₀伸環烷基)，較佳為碳數3～6之單環式之2價之伸環烷基(C₃-C₆伸環烷基)，具體而言，可列舉：伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基、伸環己基、伸環庚基、伸十氫萘基等，較佳為伸環丙基、(1,2-或1,3-)伸環丁基。

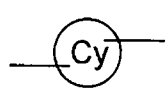
通式(B)

[化16]



表示

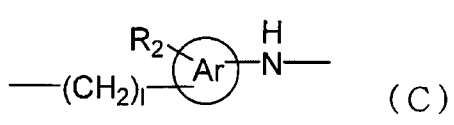
[化17]



所表示之2價之C₃-C₁₀伸環烷基之一鍵結鍵鍵結於鄰接之胺基(NH)，另一鍵結鍵鍵結於取代基(-(CH₂)_l-)，且於其環上具有取代基R₂。

於本案說明書中，通式(C)

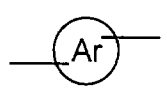
[化18]



(式中，R₂及l與上述含義相同)

所表示之基之2價之部分

[化19]

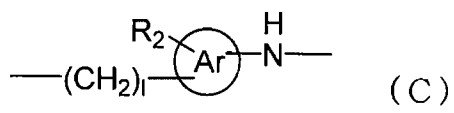


表示碳數6～12之2價之伸芳基(C₆-C₁₂伸芳基)，具體而言，可列舉：

伸苯基、伸萘基、伸聯苯基等，較佳為伸苯基。

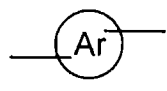
通式(C)

[化20]



表示

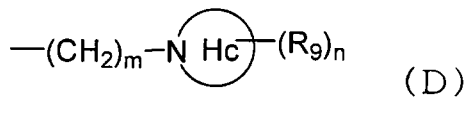
[化21]



所表示之2價之C₆-C₁₂伸芳基之一鍵結鍵鍵結於鄰接之胺基(NH)，另一鍵結鍵鍵結於取代基(-(CH₂)_l-)，且於其環上具有取代基R₂。

於本案說明書中，通式(D)

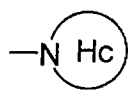
[化22]



(式中，R₉、m及n與上述含義相同)

所表示之基之1價之部分

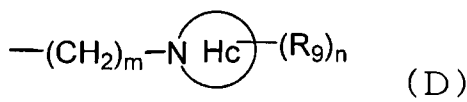
[化23]



表示於環內包含至少1個氮原子、進而於環內包含0～2個選自氧原子或硫原子中之同種或異種之雜原子的碳數3～10之雜環烷基(含氮C₃-C₁₀雜環烷基)，較佳為於環內包含1～3個氮原子、進而於環內包含0～1個氧原子的碳數3～5之雜環烷基(含氮C₃-C₅雜環烷基)，具體而言，可列舉：氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、八氫喹啉基、八氫吲哚啉基等，較佳為氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基。

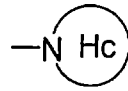
通式(D)

[化24]



表示

[化25]



所表示之上述含氮 C_3-C_{10} 雜環烷基上之一氮原子鍵結於取代基 $(-CH_2)_m-$ ，且於其環上具有取代基 $(-R_9)_n$ 。

於本案說明書中，所謂「 C_2-C_9 雜芳基」，表示包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種之雜原子的單環式或二環式之碳數2~9之雜芳基，較佳為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種之雜原子的單環式之碳數2~5之雜芳基(單環式 C_2-C_5 雜芳基)，具體而言，可列舉：噻吩基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、異噻唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、異苯并呋喃基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、萘啶基等，較佳為1,3,4-噁二唑基。

於本案說明書中，所謂「 C_2-C_6 炔基」，表示包含至少一個碳-碳三鍵之碳數2~6之直鏈狀或支鏈狀之炔基，具體而言，可列舉：乙炔基、2-丙炔基、2-己炔基等，較佳為乙炔基。

於本案說明書中，所謂「 C_1-C_6 烷基」，表示具有1個羥基之碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之烷基，具體而言，可列舉：羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基丁基、羥基戊基、羥基己基等，較佳為羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、2-羥基丁基。

於本案說明書中，所謂「二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基」，表示具有包含2個碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之烷基之胺基的碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之烷基，較佳為具有包含2個碳數1~4之直鏈狀或支鏈狀之烷基之胺基的碳數1~4之直鏈狀或支鏈狀之烷基(二(C_1-C_4 烷基)胺基 C_1-C_4 烷基)，具體而言，可列舉：二甲基胺基甲基、二甲基胺基乙基、二甲基胺基丙基、二甲基胺基丁基、二甲基胺基戊基、二甲基胺基己基、二乙基胺

基甲基、二乙基胺基乙基、二乙基胺基丙基、二乙基胺基丁基、二乙基胺基戊基、二乙基胺基己基、二丙基胺基甲基、二丁基胺基甲基、二戊基胺基甲基、二己基胺基甲基、乙基(甲基)胺基甲基等，較佳為二甲基胺基甲基、二乙基胺基乙基。

於本案說明書中，所謂「C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基」，表示具有碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之烷氧基的碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之烷基，較佳為具有碳數1~4之直鏈狀或支鏈狀之烷氧基的碳數1~4之直鏈狀或支鏈狀之烷基(C₁-C₄烷氧基C₁-C₄烷基)，具體而言，可列舉：甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、乙氧基戊基、乙氧基己基、丙氧基甲基、丁氧基甲基、戊氧基甲基、己氧基甲基等，較佳為2-甲氧基乙基。

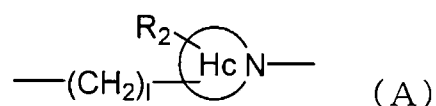
於本案說明書中，作為「鹵素原子」，具體而言，可列舉：氯原子、溴原子、氟原子、碘原子，較佳為氟原子。

通式(I)中，作為X₁及X₂中較佳之組合，(1)於X₂為N之情形時，X₁為N或CH，(2)於X₂為CH之情形時，X₁為CH。

通式(I)中，作為1，較佳為0或1。

通式(I)中，作為Y，較佳為通式(A)

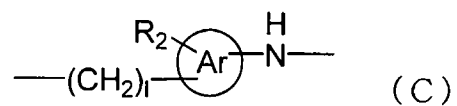
[化26]



(式中，R₂及I與上述含義相同)

所表示之基、或通式(C)

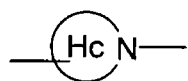
[化27]



(式中， R_2 及 I 與上述含義相同)

所表示之基，更佳為通式(A)所表示之基之2價之部分

[化28]



為伸吡咯啉基、伸氮雜環丁基、伸哌啶基，或通式(C)所表示之基之2價之部分

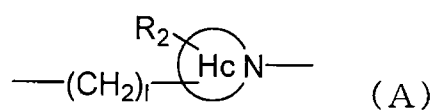
[化29]



為伸苯基。

通式(I)中，作為Y及Z中較佳之組合，於Y為通式(A)

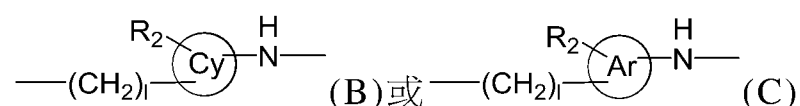
[化30]



(式中， R_2 及 l 與上述含義相同)

所表示之基之情形時， Z 為 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$ ，於 Y 為通式(B)或通式(C)所表示之基

[化31]



(式中， R_2 、 l 與上述含義相同)

之情形時， Z 為 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 。

通式(I)中，作為 R_1 ，較佳為 C_1 - C_4 烷基，更佳為甲基或乙基。

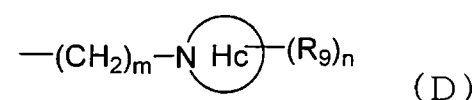
通式(I)中，作為 R_2 ，較佳為氫原子、 C_2 - C_6 炔基、 $-C(=O)OR_x$ 、羥基
 C_1 - C_4 烷基、或可具有 R_3 之 C_2 - C_9 雜芳基，更佳為乙炔基、甲氧基羰基、羥基
甲基、或可具有 R_3 之1,3,4-噁二唑基。

通式(I)中，作為 R_3 ，較佳為 C_1 - C_4 烷基或二(C_1 - C_4 烷基)胺基 C_1 - C_4 烷基，更佳為甲基或二甲基胺基甲基。

通式(I)中，作為 R_4 ，較佳為氫原子或鹵素原子，更佳為氫原子或氟原子，進而較佳為氫原子。

通式(I)中，作為 R_5 及 R_6 ，較佳為氫原子、可具有1個 R_8 之 C_1 - C_4 烷基、或通式(D)

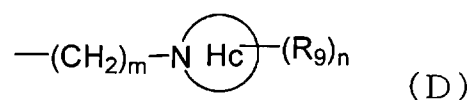
[化32]



(式中， R_2 及 l 與上述含義相同)

所表示之基，更佳為氫原子、具有 R_8 之甲基、或通式(D)

[化33]



(式中， R_9 、 m 及 n 與上述含義相同)

所表示之基。

通式(I)中，作為 m ，較佳為1。

通式(I)中，作為 R_9 ，較佳為 C_1 - C_4 烷基、氟原子、或羥基，更佳為甲基、氟原子、或羥基。

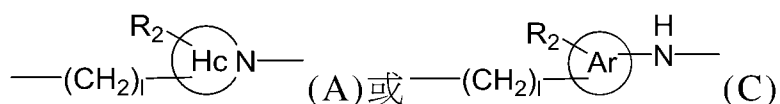
通式(I)中，作為 n ，較佳為0或1。

通式(I)中，作為 R_7 ，較佳為氫原子、 C_1 - C_4 烷基、或羥基 C_1 - C_4 烷基，更佳為氫原子、羥基甲基、甲基、或2-羥基-2-甲基乙基。

通式(I)中，作為 R_8 ，較佳為羥基、或 $-N(R_x)(R_y)$ 。此處， R_x 及 R_y 較佳為氫原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、或 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基，進而較佳為氫原子、甲基、乙基、第三丁基、異丙基、環丙基、環丁基、或2-甲氧基乙基。

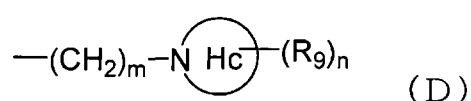
於本發明化合物中，較佳為如下化合物：通式(I)中， R_1 為 C_1 - C_4 烷基； X_1 及 X_2 各自獨立為N或CH；Y為通式(A)或通式(C)

[化34]



所表示之基； R_2 為氫原子、 C_2-C_6 炔基、 $-C(=O)OR_x$ 、羥基 C_1-C_4 烷基、或可具有 R_3 之 C_2-C_9 雜芳基； R_3 為 C_1-C_4 烷基或二(C_1-C_4 烷基)胺基 C_1-C_4 烷基； Z 為 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$ ； R_4 為氫原子或鹵素原子； R_5 及 R_6 相同或不同，為氫原子、可具有 R_8 之 C_1-C_4 烷基、或通式(D)

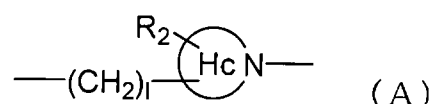
[化35]



所表示之基； R_7 為氫原子、 C_1-C_4 烷基、或羥基 C_1-C_4 烷基； R_8 為羥基、或 $-N(R_x)(R_y)$ ； R_9 為 C_1-C_4 烷基、氟原子、或羥基； R_x 及 R_y 相同或不同，為氫原子、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基、或 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基； l 為0或1， m 為1， n 為0或1。

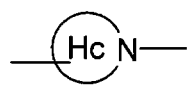
於本發明化合物中，更佳為如下化合物：通式(I)中， R_1 為 C_1-C_4 烷基； X_1 及 X_2 中，(1)於 X_2 為N之情形時， X_1 為N或CH，(2)於 X_2 為CH之情形時， X_1 為CH；Y中，通式(A)

[化36]



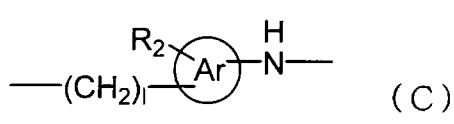
所表示之基之2價之部分

[化37]



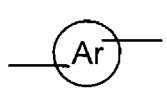
為伸吡咯啉基、伸氮雜環丁基、伸哌啶基，或通式(C)

[化38]



所表示之基之2價之部分

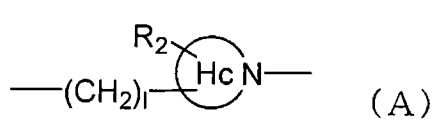
[化39]



為伸苯基；

(a)於Y為通式(A)

[化40]

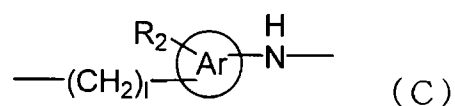


(式中，R₂為氫原子、乙炔基、甲氧基羰基、羥基甲基、或可具有R₃之1,3,4-噁二唑基；R₃為C₁-C₄烷基；1為0或1)

所表示之基之情形時，Z為-C(R₄)=C(R₅)(R₆)或-C≡C-R₇；

(b)於Y為通式(C)

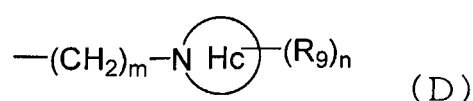
[化41]



(式中， R_2 為氫原子； l 為0或1)

所表示之基之情形時， Z 為 $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ； R_4 為氫原子或氟原子； R_5 及 R_6 相同或不同，為氫原子、具有 R_8 之 C_1 - C_4 烷基、或通式(D)

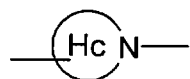
[化42]



所表示之基； R_7 為氫原子、羥基甲基、甲基、或2-羥基-2-甲基乙基； R_8 為 $-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ ； R_9 為 C_1 - C_4 烷基、氟原子、或羥基； R_x 及 R_y 相同或不同，為氫原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、或 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_4 烷基， m 為1， n 為0或1。

於本發明化合物中，進而較佳為如下化合物：通式(I)中， R_1 為甲基或乙基； X_1 及 X_2 中，(1)於 X_2 為 N 之情形時， X_1 為 N 或 CH ，(2)於 X_2 為 CH 之情形時， X_1 為 CH ； Y 中，2價之部分

[化43]



為伸吡咯啉基、伸氮雜環丁基、伸哌啶基、或2價之部分

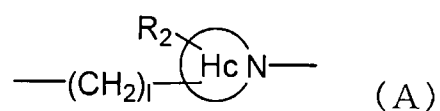
[化44]



為伸苯基；

(a)於Y為通式(A)

[化45]

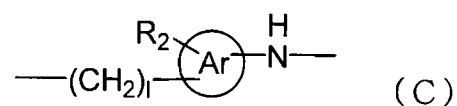


(式中， R_2 為氫原子、乙炔基、甲氧基羰基、羥基甲基、或可具有甲基之1,3,4-嘔二唑基； l 為0或1)

所表示之基之情形時，Z為 $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_7$ ；

(b)於Y為通式(C)

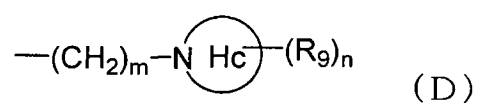
[化46]



(式中， R_2 為氫原子； l 為1)

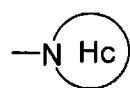
所表示之基之情形時，Z為 $-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ； R_4 為氫原子； R_5 及 R_6 相同或不同，為氫原子、具有 R_8 之甲基、或通式(D)

[化47]



所表示之基之1價之部分

[化48]



為吡咯啉基、哌啉基、氮雜環丁基、哌啉基、嗎啉基； R_7 為氫原子、羥基甲基、甲基、或2-羥基-2-甲基乙基； R_8 為 $-N(R_x)(R_y)$ ； R_9 為甲基、氟原子、或羥基； R_x 及 R_y 相同或不同，為氫原子、甲基、乙基、第三丁基、異丙基、環丙基、環丁基、或2-甲氧基乙基； m 為1， n 為0或1。

作為通式(I)之化合物，具體之較佳化合物可例示以下者：

(1)(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(2)(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-炔-1-酮；

(3)(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二乙氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(4)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(5)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-羥基丁-2-炔-1-酮；

(6)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(7)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(環丙基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(8)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(異丙基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(9)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(乙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮；

(10)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(環丁基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(11)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二乙基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(12)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(第三丁基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(13)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(異丙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮；

(14)1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(15)(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(16)(R)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(3-氟吡咯啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(17)1-((2S,4S)-4-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(18)1-((2S,4S)-4-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(19)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(20)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(21)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(22)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(23)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)丁-2-炔-1-酮；

(24)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-羥基-4-甲基戊-2-炔-1-酮；

(25)1-((S)-3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(26)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-

d]嘧啶-7-基)吡咯啉-1-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(27)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(28)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(29)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(30)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(氮雜環丁烷-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(31)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(乙基(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮；

(32)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(異丙基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(33)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(二乙基胺基)丁-2-烯-1-酮；

(34)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮；

(35)1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(4-羥基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(36)(S)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(37)(R)-1-(3-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮雜環丁烷-1-基)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮；

(38)1-丙烯醯基-4-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯啉-2-羧酸(2S,4S)-甲酯；

(39)1-((2S,4S)-4-(4-胺基-5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

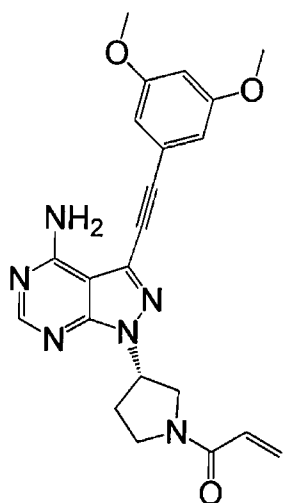
(40)(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮。

其中，較佳為(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮。

上述本發明之組合製劑之通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽並無特別限定，例如可基於國際公開WO2013/108809號(專利文獻1)中記載之製造方法進行合成。

作為通式(I)所表示之化合物之一例的(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮係具有下述結構之二取代苯炔基化合物。於本說明書中，為方便起見，將上述化合物記載為「化合物1」。化合物1於上述國際公開WO2013/108809號中作為實施例化合物2進行記載。

[化49]



於本發明中，通式(I)所表示之化合物可直接使用，或以藥學上所容許之鹽之形態使用。作為通式(I)所表示之化合物之藥學上所容許之鹽，並無特別限定，例如可列舉：與鹽酸、硫酸等無機酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸等有機酸之加成鹽；與鉀、鈉等鹼金屬之鹽；與鈣、鎂等鹼土金屬之鹽、與銨鹽、乙基胺鹽、精胺酸鹽等有機鹼之鹽等。

通式(I)所表示之化合物係具有優異之FGFR抑制作用且減少了副作用之抗腫瘤劑，於與各種其他具有抗腫瘤效果之化合物併用之情形時，不會

表現出明顯之毒性惡化，具有增強其他具有抗腫瘤效果之化合物之抗腫瘤效果之作用。

因此，本發明之組合製劑包含與通式(I)所表示之化合物不同之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之個數可列舉1種或複數種，較佳為1種。其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係自代謝拮抗劑(嘌呤系代謝拮抗劑、嘧啶系代謝拮抗劑、葉酸代謝拮抗劑等)、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥(低分子分子靶向藥、抗體分子靶向藥等)、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中進行選擇。

此處，所謂「其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽」，由於通式(I)所表示之化合物係基於FGFR抑制作用之抗腫瘤劑，故而為意圖不包括通式(I)所表示之化合物者。作為其他具有抗腫瘤效果之化合物，並無特別限定，例如可列舉：代謝拮抗劑(嘌呤系代謝拮抗劑、葉酸代謝拮抗劑、嘧啶系代謝拮抗劑)、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥(低分子分子靶向藥、抗體分子靶向藥、免疫檢查點抑制藥)、抗腫瘤性抗生素、烷化劑等，更具體而言，可列舉：

氟達拉濱、克拉屈濱、奈拉濱等嘌呤系代謝拮抗劑；

5-氟尿嘧啶(5-FU)、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶鎂調配劑(TS-1或S-1；商品名：「TS-1」)、喃氟啶-尿嘧啶調配劑(UFT；商品名：「UFT」)、三氟尿苷-Tipiracil鹽酸鹽調配劑(TAS-102；商品名：「Lonsurf」)、卡培他濱、去氧氟尿苷、5-氟-2'-脫氧尿苷(FdUrd)、吉西他濱、阿糖胞苷等嘧啶系代謝拮抗劑；

愛甯達、甲胺蝶呤等葉酸代謝拮抗劑；

紫杉醇(商品名：「Taxol」、「Abraxane」等正在販賣，於紫杉醇中包含白蛋白結合紫杉醇(例如ABI-007)或PEG結合紫杉醇等衍生物)、歐洲紫杉醇(商品名「Taxotere」等)、卡巴他賽、埃立布林、伊立替康、拓撲替康、依託泊苷、長春瑞賓、長春新鹼、長春花鹼等生物鹼系抗腫瘤劑；

順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、奈達鉑等鉑製劑；

伊馬替尼、吉米沙星、埃羅替尼、拉帕替尼、舒尼替尼、達沙替尼、依維莫司、坦西莫司、司美替尼、曲美替尼、索拉菲尼、阿法替尼、瑞格菲尼、達拉菲尼、威羅菲尼、反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇(本說明書中記載為「化合物2」)或其藥學上所容許之鹽、8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮(MK2206)或其藥學上所容許之鹽等低分子分子靶向藥；

曲妥珠單抗(Trastuzumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)等抗體分子靶向藥；

尼魯單抗(Nivolumab)、帕母單抗(Pembrolizumab)、阿特朱單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、Ave單抗(Avelumab)、依匹單抗(Ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、阿巴西普(Abatacept)等免疫檢查點抑制藥；

多柔比星、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放射菌素D、絲裂黴素C等抗腫瘤性抗生素；及

環磷醯胺、氮烯咪胺(dacarbazine)、替莫唑胺、尼莫司汀、白消安、甲基苄肼(Procarbazine)、美法侖(merphalan)等烷化劑。

於上述低分子分子靶向藥中包含各種作用機理者。例如已知吉米沙星係藉由EGFR抑制作用而發揮抗腫瘤效果，被稱為EGFR抑制劑。又，於各種癌細胞中，已知MAPK、PI3K/AKT/mTOR、及NF-κB訊號傳遞路徑異常活化，該等訊號傳遞路徑之抑制劑亦可於本發明中作為抗腫瘤劑使用。

例如，作為已知藉由AKT抑制作用而發揮抗腫瘤效果之AKT抑制劑，可列舉：

反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇(化合物2)或其藥學上所容許之鹽、

8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮(MK2206)或其藥學上所容許之鹽等。

上述化合物2為國際公開WO2012/137870號之實施例32所記載之化合物，可基於上述文獻記載之製造方法進行合成。

又，作為已知藉由mTOR抑制作用而發揮抗腫瘤效果之mTOR抑制劑，可列舉依維莫司等。

嘧啶系代謝拮抗劑可列舉上述化合物等，較佳為5-氟尿嘧啶(5-FU)、喃氟啶-吉莫斯特-氧嘧啶酸鉀調配劑、吉西他濱，更佳為喃氟啶-吉莫斯特-氧嘧啶酸鉀調配劑、吉西他濱，特佳為喃氟啶-吉莫斯特-氧嘧啶酸鉀調配劑。

生物鹼系抗腫瘤劑可列舉上述化合物等，較佳為紫杉醇。

鉑製劑可列舉上述化合物等，較佳為順鉑。

低分子分子靶向藥可列舉上述化合物等，較佳為AKT抑制劑、mTOR抑制劑、EGFR抑制劑，更佳為AKT抑制劑、mTOR抑制劑。

其他具有抗腫瘤效果之化合物可列舉上述化合物等，較佳為嘧啶系代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、或低分子分子靶向藥。更佳為其他具有抗腫瘤效果之化合物為嘧啶系代謝拮抗劑、植物生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、AKT抑制劑、mTOR抑制劑。進而較佳為其他具有抗腫瘤效果之化合物為喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、或反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇(化合物2)或其藥學上所容許之鹽、8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮(MK2206)或其藥學上所容許之鹽、依維莫司，特佳為喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶鉀調配劑及紫杉醇。又，關於其他具有抗腫瘤效果之化合物，為了不降低其藥理效果、或增強其藥理效果，例如實現體內之藥物動態之提昇、傳遞至標靶部位之傳遞性之提昇、分解抑制等，亦可為以衍生物之形式或以複合體之形式提供者。

上述抗腫瘤劑之作用機理、投予量及治療應用對象已分別為人所知，只要為業者，便能夠一同獲取該等抗腫瘤劑以及所需資訊。

如業者所知，即便為抗腫瘤效果優異之藥劑，亦存在因其副作用而對患者強加新的痛苦之情況。本發明之組合製劑藉由抗腫瘤效果之增強，可減少藥劑之投予量、投予頻度，結果能夠對副作用之抑制較為有效。

作為藉由本發明之組合製劑所可治療之惡性腫瘤，並無特別限制，例如可列舉：上皮性癌(呼吸系統癌、消化系統癌、生殖系統癌、分泌系統癌、乳腺癌等)、肉瘤、造血系統腫瘤、中樞神經系統腫瘤、末梢神經系統腫瘤等。

作為具體之呼吸系統癌，可列舉肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌等)

等。作為具體之消化系統癌，可列舉：食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、肝細胞癌、膽道癌(膽囊癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌等)、胰腺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)等。作為具體之生殖系統癌，可列舉：卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤等。作為具體之分泌系統癌，可列舉甲狀腺癌等。作為具體之肉瘤，可列舉骨-軟組織腫瘤等。作為具體之造血系統腫瘤，可列舉：白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等。作為具體之中樞神經系統腫瘤，可列舉：頭頸部癌、腦腫瘤等。作為具體之末梢神經系統腫瘤，可列舉皮膚癌等。

作為本發明之治療對象之惡性腫瘤，進而較佳為肺癌、食道癌、胃癌、膽道癌(膽囊癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌)、子宮體癌、膀胱癌、乳腺癌、骨-軟組織肉瘤、多發性骨髓瘤、腦腫瘤，特佳為胃癌、膽道癌(膽囊癌、膽管癌、肝內膽管癌、肝外膽管癌)、子宮體癌、膀胱癌、腦腫瘤。

於成為本發明之治療對象之胃癌中，作為於本發明之組合製劑中可較佳地使用之其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，可列舉：嘧啶系代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素，較佳為選自由紫杉醇、歐洲紫杉醇、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶鎂調配劑、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、卡培他濱、奧沙利鉑、順鉑、及雷莫蘆單抗所組成之群，更佳為喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶鎂調配劑、紫杉醇。

於成為本發明之治療對象之膽道癌中，作為於本發明之組合製劑中可較佳地使用之其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，可列舉：嘧啶系代謝拮抗劑、鉑製劑，較佳為吉西他濱及順鉑。

於成為本發明之治療對象之膀胱癌中，作為於本發明之組合製劑中可較佳地使用之其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，可列舉：嘧啶系代謝拮抗劑、葉酸代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、抗腫瘤性抗生素、免疫檢查點抑制藥，較佳為選自由甲胺蝶呤、吉西他濱、紫杉醇、歐洲紫杉醇、長春花鹼、順鉑、卡鉑、多柔比星、阿特朱單抗所組成之群。

於成為本發明之治療對象之腦腫瘤中，作為於本發明之組合製劑中可較佳地使用之其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，可列舉：抗體分子靶向藥、生物鹼系抗腫瘤劑、烷化劑，較佳為選自由伊立替康、貝伐單抗、及替莫唑胺所組成之群。

於成為本發明之治療對象之子宮體癌中，作為於本發明之組合製劑中可較佳地使用之其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽，可列舉：嘧啶系代謝拮抗劑、鉑製劑、生物鹼系抗腫瘤劑、抗腫瘤性抗生素、烷化劑，較佳為選自由5-氟尿嘧啶、吉西他濱、順鉑、卡鉑、紫杉醇、多柔比星、環磷醯胺所組成之群。

本發明之組合製劑可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自嘧啶系代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽分成複數種製劑進行製劑化，亦可彙集於單一製劑進行製劑化。又，本發明之組合製劑亦可進而含有除通式(I)所表示之化合物或藥學上所容許之鹽及其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽以外之有效成分，較佳為僅含有通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分的組合製劑。

於使通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分含有於製劑中之情形時，可將各有效成分視需要分別與藥學載體進行調配，並根據預防或治療目的採用各種投予形態。作為投予形態，例如可列舉：經口劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼附劑等，較佳為經口劑。作為經口劑，可製成錠劑、膠囊劑、顆粒劑、粉劑、糖漿劑等形態，並無特別限定。該等投予形態可由各業者藉由公知慣用之製劑方法進行製造。於製劑或醫藥組合物中，可根據投予形態，另外視需要添加適當之賦形劑、稀釋劑、增量劑、崩解劑等載體。

又，關於通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天之投予量，因患者之症狀、體重、年齡、性別等而異，無法一概而定，通常以成人(體重60 kg)每天之通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽計，約為1～1000 mg，較佳為每天約10～500 mg，更佳為每天約20～300 mg。

再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，以每天之通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽計，約為1～200 mg，較佳為每天2～100 mg，更佳為每天4～50 mg，進而較佳為每天10～40 mg。

再者，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，以每天之通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽計，約為2～1000 mg，較佳為每天10～500 mg，更佳為每天20～200 mg，進而較佳為每天50～160 mg。

於將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及其他具有抗

腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽作為2種或2種以上之不同製劑分別進行製劑化之情形時，包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑與包含上述其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑可同時投予、分別投予、或連續投予。於分別投予之情形時之投予間隔並無特別限定，可以發揮出最佳之通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之各自之效果、及併用效果之方式進行選擇。又，於連續投予之情形時，包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑與包含其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑的投予順序可為任意順序。

於本發明之組合製劑中，包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑及包含其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑的投予路徑可相同或亦可不同。例如可將包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑、及包含其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑一起經口投予。又，或者例如亦可將包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑設為經口投予，將包含其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之製劑設為靜脈內注射。投予路徑可根據所投予之有效成分，另外考慮患者之惡性腫瘤之進展度、患者之全身狀態等適當決定。

本發明之組合製劑於手術前、及手術後均可對患者投予，對無法手術之患者亦可進行投予。又，於本發明之組合製劑中可進而包含用以提高抗腫瘤效果之藥劑，又，可包含用以減輕副作用之藥劑。

作為本發明之一態樣，例如為了治療胃癌，可將通式(I)所表示之化

合物或其藥學上所容許之鹽與作為嘧啶系代謝拮抗劑的喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑併用，且可將兩種藥劑作為組合製劑之有效成分或作為下述記載之醫藥組合物之有效成分均進行經口投予。

又，作為本發明之另一態樣，例如為了治療胃癌，可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與作為生物鹼系抗腫瘤劑的紫杉醇併用，且可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為經口投予，將紫杉醇設為靜脈內投予。

作為本發明之一態樣，例如為了治療膽道癌，可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與作為生物鹼系抗腫瘤劑的吉西他濱併用，且可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為經口投予，將吉西他濱設為靜脈內投予。

又，作為本發明之另一態樣，例如為了治療膽道癌，可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與作為鉑製劑的順鉑併用，且可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為經口投予，將順鉑設為靜脈內投予。

作為本發明之一態樣，例如為了治療膀胱癌，可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與作為鉑製劑的順鉑併用，且可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為經口投予，將順鉑設為靜脈內投予。

作為本發明之一態樣，例如為了治療腦腫瘤，可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與作為烷化劑的替莫唑胺併用，且可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為經口投予，將替莫唑胺設為靜脈內投予或經口投予。

作為本發明之一態樣，例如為了治療子宮體癌，可將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與作為鉑製劑的順鉑、作為嘧啶系代謝拮抗劑的吉西他濱、或作為分子靶向藥的依維莫司併用，且各藥劑之投予路徑及投予頻度可適當決定。

關於通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之投予或調配比率，只要為發揮抗腫瘤效果之增強效果之範圍，則並無特別限制，相對於其他具有抗腫瘤效果之化合物1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽以游離體之形式設為0.001~1000莫耳左右、較佳為0.01~100莫耳左右即可。

例如於其他具有抗腫瘤效果之化合物為嘧啶系代謝拮抗劑之情形時，相對於嘧啶系代謝拮抗劑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001~10莫耳，較佳為設為0.01~1莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為生物鹼系抗腫瘤劑之情形時，相對於生物鹼系抗腫瘤劑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~200莫耳，較佳為設為0.1~100莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為鉑製劑之情形時，相對於鉑製劑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001~50莫耳，較佳為設為0.01~10莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為低分子分子靶向藥之情形時，相對於低分子分子靶向藥1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許

之鹽之較佳使用量範圍只要為1~1000莫耳，較佳為設為10~100莫耳即可。

例如於其他具有抗腫瘤效果之化合物為mTOR抑制劑之情形時，相對於mTOR抑制劑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為1~1000莫耳，較佳為設為10~100莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為抗體分子靶向藥之情形時，相對於抗體分子靶向藥1 mg，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.005~1 mg，較佳為設為0.01~0.5 mg即可。

例如於其他具有抗腫瘤效果之化合物為喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶鎂調配劑(嘧啶系代謝拮抗劑)之情形時，相對於喃氟啉1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.01~10莫耳、較佳為0.1~2莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於喃氟啉1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~1莫耳，較佳為設為0.05~0.5莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於喃氟啉1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~10莫耳，較佳為設為0.1~3莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為5-氟尿嘧啶(嘧啶系代謝拮抗劑)之情形時，相對於5-氟尿嘧啶1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.0001~1莫耳、較佳為0.0005~0.5莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於5-氟尿嘧啶1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥

學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.0001～0.1莫耳，較佳為設為0.005～0.05莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於5-氟尿嘧啶1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.0001～1莫耳，較佳為設為0.001～0.5莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為卡培他濱(嘧啶系代謝拮抗劑)之情形時，相對於卡培他濱1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.001～1莫耳、較佳為0.005～0.1莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於卡培他濱1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001～0.1莫耳，較佳為設為0.005～0.05莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於卡培他濱1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.005～0.5莫耳，較佳為設為0.01～0.1莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為吉西他濱(嘧啶系代謝拮抗劑)之情形時，相對於吉西他濱1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.001～1莫耳、較佳為0.005～0.1莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於吉西他濱1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001～0.1莫耳，較佳為設為0.005～0.05莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於吉西他濱1莫耳，通式(I)所表示之化合

物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.005～1莫耳，較佳為設為0.01～0.1莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為紫杉醇(生物鹼系抗腫瘤劑)之情形時，相對於紫杉醇1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.01～10莫耳、較佳為0.05～5莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於紫杉醇1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01～1莫耳，較佳為設為0.05～0.5莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於紫杉醇1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.1～10莫耳，較佳為設為0.2～5莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為歐洲紫杉醇(生物鹼系抗腫瘤劑)之情形時，相對於歐洲紫杉醇1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.05～10莫耳、較佳為0.1～5莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於歐洲紫杉醇1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.05～1莫耳，較佳為設為0.1～0.5莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於歐洲紫杉醇1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.1～10莫耳，較佳為設為0.5～5莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為伊立替康(生物鹼系抗腫瘤劑)之情

形時，相對於伊立替康1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.01~2莫耳、較佳為0.02~1莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於伊立替康1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~1莫耳，較佳為設為0.2~0.1莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於伊立替康1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.05~2莫耳，較佳為設為0.1~1莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為長春花鹼(生物鹼系抗腫瘤劑)之情形時，相對於長春花鹼1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為1~200莫耳、較佳為5~100莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於長春花鹼1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為1~30莫耳，較佳為設為5~20莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於長春花鹼1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為5~200莫耳，較佳為設為10~100莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為順鉑(鉑製劑)之情形時，相對於順鉑1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.01~50莫耳、較佳為0.05~10莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於順鉑1莫

耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01～10莫耳，較佳為設為0.05～2莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於順鉑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.1～10莫耳，較佳為設為0.2～6莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為奧沙利鉑(鉑製劑)之情形時，相對於奧沙利鉑1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.01～5莫耳、較佳為0.05～2莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於奧沙利鉑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01～1莫耳，較佳為設為0.05～0.5莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於奧沙利鉑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.05～5莫耳，較佳為設為0.1～2莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為卡鉑(鉑製劑)之情形時，相對於卡鉑1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.001～1莫耳、較佳為0.01～0.5莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於卡鉑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001～0.1莫耳，較佳為設為0.01～0.1莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於卡鉑1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01～1莫耳，較佳為設為0.05～0.5莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為依維莫司(低分子分子靶向藥)之情形時，相對於依維莫司1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為1~1000莫耳、較佳為10~100莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為雷莫蘆單抗(抗體分子靶向藥)之情形時，相對於雷莫蘆單抗1 mg，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.01~1 mg、較佳為0.02~0.5 mg即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於雷莫蘆單抗1 mg，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~0.2 mg，較佳為設為0.02~0.1 mg即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於雷莫蘆單抗1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.02~1 mg，較佳為設為0.05~0.5 mg即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為貝伐單抗(抗體分子靶向藥)之情形時，相對於貝伐單抗1 mg，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.005~1 mg、較佳為0.01~0.5 mg即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於貝伐單抗1 mg，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.005~0.1 mg，較佳為設為0.01~0.1 mg即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於貝伐單抗1 mg，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~1 mg，較佳為設為0.05~0.5 mg即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為阿特朱單抗(免疫檢查點抑制藥)之情形時，相對於阿特朱單抗1 mg，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.001~1 mg、較佳為0.01~0.5 mg即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於阿特朱單抗1 mg，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001~0.1 mg，較佳為設為0.01~0.05 mg即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於阿特朱單抗1 mg，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01~1 mg，較佳為設為0.03~0.5 mg即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為甲胺蝶呤(葉酸代謝拮抗劑)之情形時，相對於甲胺蝶呤1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.1~20莫耳、較佳為0.2~5莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於甲胺蝶呤1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.1~2莫耳，較佳為設為0.2~1莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於甲胺蝶呤1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.5~10莫耳，較佳為設為1~5莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為多柔比星(抗腫瘤性抗生素)之情形時，相對於多柔比星1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.05~20莫耳、較佳為0.1~10莫耳即可。再者，於連日投

予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於多柔比星1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.05～2莫耳，較佳為設為0.1～1莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於多柔比星1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.1～20莫耳，較佳為設為0.5～10莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為替莫唑胺(烷化劑)之情形時，相對於替莫唑胺1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.001～1莫耳、較佳為0.01～0.5莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於替莫唑胺1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001～0.1莫耳，較佳為設為0.01～0.05莫耳即可。又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於替莫唑胺1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.01～1莫耳，較佳為設為0.05～0.5莫耳即可。

於其他具有抗腫瘤效果之化合物為環磷醯胺(烷化劑)之情形時，相對於環磷醯胺1莫耳，只要將通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽設為0.001～1莫耳、較佳為0.01～0.3莫耳即可。再者，於連日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於環磷醯胺1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.001～0.1莫耳，較佳為設為0.01～0.05莫耳即可。

又，於隔日投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之每天投予量之情形時，相對於環磷醯胺1莫耳，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之較佳使用量範圍只要為0.005～1莫耳，較佳為設為0.01～0.2莫耳即可。

又，本發明提供一種醫藥組合物作為第二實施形態，該醫藥組合物包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

相對於上述組合製劑為於不同之製劑中包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽者，本發明之醫藥組合物於同一組合物中含有該等作為有效成分。組合物中之通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽與1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽的調配比率可設為上述範圍內。

又，本發明提供一種選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑作為第三實施形態，該抗腫瘤效果增強劑以通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分。

又，本發明提供一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤劑作為第四實施形態，該抗腫瘤劑之特徵在於：其與選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、

及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽併用。

本發明進而提供一種惡性腫瘤治療用套組作為第五實施形態，該惡性腫瘤治療用套組包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

本發明進而提供一種包含通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤劑作為第六實施形態，該抗腫瘤劑用於治療投予有選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之癌症患者。

本發明進而提供一種通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途作為第七實施形態，該通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途係用於製造選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑。

本發明進而提供一種通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途作為第八實施形態，該通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途係用於增強選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果。

本發明進而提供一種腫瘤之治療方法作為第九實施形態，該治療方

法之特徵在於：對所需患者投予通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽、及選自代謝拮抗劑、生物鹼系抗腫瘤劑、鉑製劑、分子靶向藥、抗腫瘤性抗生素、及烷化劑中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

於本發明之實施形態中，確認出不僅對具有野生型**FGFR**之腫瘤，而且對**FGFR**擴增、或變異之腫瘤亦發揮較高之效果。因此，作為本發明之治療對象，並無特別限制，亦包含野生型**FGFR**、或者**FGFR**擴增或變異之腫瘤。作為本發明之治療對象，並不限於具有特定之野生型**FGFR**之腫瘤，較佳為具有野生型**FGFR3**之腫瘤。又，作為本發明之治療對象，並不限於特定之**FGFR**擴增，較佳為具有**FGFR1**或**FGFR2**擴增之腫瘤。進而，作為本發明之治療對象，並不限於具有特定之**FGFR**變異之腫瘤，較佳為具有**FGFR2**變異之腫瘤。

又，通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽亦可有效地使用於針對其他具有抗腫瘤效果之化合物具有耐性之腫瘤。例如，關於作為**EGFR**抑制劑之吉米沙星，已知效果會因長時間之使用而降低，但藉由與通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽之併用，可使腫瘤細胞之存活率顯著降低。又，亦可有效地使用於針對通式(I)所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽以外之**FGFR**抑制劑具有耐性之腫瘤。

[實施例]

以下，列舉實施例對本發明進一步具體地進行說明，但本發明不受該等任何限定。本發明藉由實施例充分地進行了說明，但應理解可由業者進行各種變更或修飾。因此，只要此種變更或修飾不脫離本發明之範圍，則該等包含於本發明中。實施例所使用之各種試劑只要無特別記載，則使

用市售品。

[實施例1：藉由化合物1與S-1之併用對人類胃癌細胞株SNU-16之裸小鼠皮下移植腫瘤產生之抗腫瘤效果之測定]

參考Clin Cancer Res. 2013；19(9)：2572-83.，將人類胃癌株SNU-16(自American Type Culture Collection公司取得)之細胞懸浮液以成為 8×10^6 cells/小鼠之方式移植至6週齡之雄性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠(CLEA Japan股份有限公司)之皮下。分群(n=10/群)係於細胞懸浮液移植後，藉由下式算出腫瘤體積(tumor volume，TV)，篩選TV成為100～300 mm³之小鼠，以各群之平均TV成為均等之方式進行分配。將實施分群之日設為第0天(Day0)。

$$TV(mm^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2 (\text{長徑及短徑之單位為mm})$$

將化合物1以成為5或15 mg/kg/天、且將喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶調配劑(S-1、調配莫耳比1：0.4：1)以喃氟啉成為8.3 mg/kg/天之方式連續14天進行1天1次之經口投予。

再者，化合物1之投予量設為相當於本皮下移植小鼠模型中之藥效用之15 mg/kg、及用以確認併用效果之低用量5 mg/kg，S-1之投予量係考慮到裸小鼠之最大耐用量等進行設定。

抗腫瘤效果係以判定日之成為比較對象之2群之相對腫瘤體積(Relative Tumor Volume，RTV)之平均值之差作為評價指標。RTV係根據測定日及分群日之TV，藉由下式而算出。又，根據藥劑投予群與對照群之RTV之平均值算出T/C(%)。

$$RTV = (\text{測定日之TV}) / (\text{分群日之TV})$$

$$T/C(\%) = (\text{判定日之各藥劑投予群之平均RTV}) / (\text{判定日之對照群之平})$$

均RTV) $\times 100$

其結果，利用化合物1(5及15 mg/kg)之處理、及利用S-1(8.3 mg/kg)之處理分別單獨對經皮下移植之SNU-16腫瘤之增生有所抑制，判定日之T/C(%)為83.6%、69.0%及84.3%。相對於此，與單獨利用各藥劑之處理相比，利用5及15 mg/kg之化合物1與8.3 mg/kg之S-1之組合之併用處理進一步抑制腫瘤增生，各者之T/C(%)為54.4%及43.9%。

將化合物1及S-1併用時之腫瘤增生抑制效果超過了以用各藥劑單獨進行處理時之效果為指標所估算預測得出之兩種藥劑之併用效果(T/C = 70.5%及58.2%)，因此明確得知表現出協同併用效應($P < 0.05$ ；Bliss法，學生(Student's)t檢定)。將以上結果示於圖1A及C。另一方面，關於化合物1與S-1之併用群之平均體重變化率，與單獨利用各藥劑時之體重變化率相比，未確認到有意義差(圖1B)。

[實施例2：藉由化合物1與紫杉醇之併用對人類胃癌細胞株SNU-16之裸小鼠皮下移植腫瘤產生之抗腫瘤效果之測定]

以與實施例1相同之方式，將人類胃癌株SNU-16之細胞懸浮液以成為 8×10^6 cells/小鼠之方式移植至6週齡之雄性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠(CLEA Japan股份有限公司)之皮下。分群($n = 10$ /群)係於細胞懸浮液移植後，篩選腫瘤體積(TV)成為 $100 \sim 300 \text{ mm}^3$ 之小鼠，以各群之平均TV成為均等之方式進行分配。

將化合物1以成為5或15 mg/kg/天之方式連續14天進行1天1次之經口投予，紫杉醇係以基於投予溶液之溶解極限量成為60 mg/kg/天之方式在第1天(Day1)進行單次尾靜脈注射投予。

抗腫瘤效果係以判定日之成為比較對象之2群之相對腫瘤體積(RTV)

之平均值之差作為評價指標。又，根據藥劑投予群與對照群之RTV之平均值算出T/C(%)。

其結果，利用化合物1(5及15 mg/kg)之處理、及利用紫杉醇(60 mg/kg)之處理分別單獨對經皮下移植之SNU-16腫瘤之增生有所抑制，判定日之T/C(%)為83.6%、69.0%及12.9%。相對於此，與單獨利用各藥劑之處理相比，利用5及15 mg/kg之化合物1與60 mg/kg之紫杉醇之組合之併用處理進一步抑制腫瘤增生，各者之T/C(%)為3.1%及1.5%。

將化合物1及紫杉醇併用時之腫瘤增生抑制效果超過了以用各藥劑單獨進行處理時之效果為指標所估算預測得出之兩種藥劑之併用效果(T/C = 10.8%及8.9%)，因此明確得知表現出協同併用效應($P < 0.05$ ；Bliss法，學生t檢定)。將以上結果示於圖2A及C。另一方面，紫杉醇投予後之小鼠可見暫時之體重減輕，表現出因紫杉醇引起之副作用。關於化合物1與紫杉醇之併用群之平均體重變化率，與單獨利用各藥劑之體重變化率相比，未確認到有意義差(圖2B)。

[實施例3：藉由化合物1與順鉑之併用對人類子宮體癌株AN3CA之裸小鼠皮下移植腫瘤產生之抗腫瘤效果之測定]

參考Glynecol Oncol. 2014；132(2)：468-73.，將人類子宮體癌株AN3CA(自American Type Culture Collection公司取得)之細胞懸浮液以成為 1×10^7 cells/小鼠之方式移植至6週齡之雌性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠(CLEA Japan股份有限公司)之皮下。自小鼠中取出生長之腫瘤，以成為2 mm見方之碎片之方式切碎，其後，移植至6週齡之雌性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠之皮下。分群($n = 6$ /群)係於移植後，篩選腫瘤體積(TV)成為 $100 \sim 300 \text{ mm}^3$ 之小鼠，以各群之平均TV成為均等之方式進行分配。

將化合物1以成為15 mg/kg/天之方式連續14天進行1天1次之經口投予，將順鉑以成為7 mg/kg/天之方式在第1天自尾靜脈進行投予。順鉑之投予量7 mg/kg相當於裸小鼠單次投予之最大耐用量。

抗腫瘤效果係以判定日之成為比較對象之2群之相對腫瘤體積(RTV)之平均值之差作為評價指標。又，根據藥劑投予群與對照群之RTV之平均值算出T/C(%)。

其結果，利用化合物1(15 mg/kg)之處理、及利用順鉑(7 mg/kg)之處理分別單獨對經皮下移植之AN3CA腫瘤之增生有所抑制，判定日之T/C(%)分別為46.0%及53.0%。相對於此，與單獨利用各藥劑之處理相比，利用15 mg/kg之化合物1與7 mg/kg之順鉑之組合之併用處理進一步抑制腫瘤增生，T/C(%)為14.9%。

相對於用各藥劑單獨進行處理時之效果，將化合物1及順鉑併用時之腫瘤增生抑制效果有統計上有意義之累加效應($P < 0.05$ ；Aspin-Welch t檢定)。又，將化合物1及順鉑併用時之腫瘤增生抑制效果更進一步超過以用各藥劑單獨進行處理時之效果為指標所估算預測得出之兩種藥劑之併用效果($T/C = 24.4\%$)(Bliss法)。將以上結果示於圖3A及C。另一方面，順鉑投予後之小鼠可見暫時之體重減輕，表現出因順鉑引起之副作用。與順鉑單獨處理時之體重變化相比，化合物1與順鉑併用時之小鼠之經時體重演變未確認到惡化(圖3B)。

[實施例4：藉由化合物1與吉西他濱之併用對人類子宮體癌株AN3CA之裸小鼠皮下移植腫瘤產生之抗腫瘤效果之測定]

以與實施例3相同之方式將人類子宮體癌株AN3CA之細胞懸浮液以成為 1×10^7 cells/小鼠之方式移植至6週齡之雌性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠

(CLEA Japan股份有限公司)之皮下。自小鼠中取出生長之腫瘤，並以成為2 mm見方之碎片之方式切碎，其後，移植至6週齡之雌性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠之皮下。分群($n = 6/\text{群}$)係於移植後，篩選腫瘤體積(TV)成為100~300 mm³之小鼠，以各群之平均TV成為均等之方式進行分配。

將化合物1以成為15 mg/kg/天之方式連續14天進行經口投予，將吉西他濱以成為100 mg/kg/天之方式在第1天及第8天自尾靜脈進行投予。吉西他濱之投予量係基於J Pharmacol. Exp Ther., 2008; 325: 484-490等之報告，設定為可期待藥效之100 mg/kg。

抗腫瘤效果係以判定日之成為比較對象之2群之相對腫瘤體積(RTV)之平均值之差作為評價指標。又，根據藥劑投予群與對照群之RTV之平均值算出T/C(%)。

利用化合物1(15 mg/kg)之處理、及利用吉西他濱(100 mg/kg)之處理分別單獨對經皮下移植之AN3CA腫瘤之增生有所抑制，判定日之T/C(%)分別為42.1%及75.5%。相對於此，與單獨利用各藥劑之處理相比，利用15 mg/kg之化合物1與100 mg/kg之吉西他濱之組合之併用處理進一步抑制腫瘤增生，T/C(%)為24.7%。

相對於用化合物1單獨進行處理時之效果，將化合物1及吉西他濱併用時之腫瘤增生抑制效果具有增強傾向($P = 0.0594$ ；Aspin-Welch t檢定)，又，相對於用吉西他濱單獨進行處理時之效果，具有統計上有意義之累加效應($P < 0.05$ ；Aspin-Welch t檢定)。將化合物1及吉西他濱併用時之腫瘤增生抑制效果超過了以用各藥劑單獨進行處理時之效果為指標所估算預測得出之兩種藥劑之併用效果($T/C = 31.8\%$)(Bliss法)。將以上結果示於圖4A及C。另一方面，關於併用化合物1與吉西他濱時之小鼠之經時體

重演變，與吉西他濱單獨處置時之體重變化相比，亦未確認明顯之惡化(圖4B)。

[實施例5：藉由化合物1與依維莫司之併用對人類子宮體癌株AN3CA之裸小鼠皮下移植腫瘤產生之抗腫瘤效果之測定]

以與實施例3相同之方式將人類子宮體癌株AN3CA之細胞懸浮液以成為 1×10^7 cells/小鼠之方式移植至6週齡之雌性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠(CLEA Japan股份有限公司)之皮下。自小鼠中取出生長之腫瘤，並以成為2 mm見方之碎片之方式切碎，其後，移植至6週齡之雌性BALB/cAJcl-nu/nu小鼠之皮下。分群($n = 6$ /群)係於移植後，篩選腫瘤體積(TV)成為 $100 \sim 300 \text{ mm}^3$ 之小鼠，以各群之平均TV成為均等之方式進行分配。

將化合物1以成為15及50 mg/kg/天之方式連續14天進行經口投予，將依維莫司以成為2 mg/kg/天之方式連續14天進行經口投予。依維莫司之投予量係基於Neoplasia, 2013; 15: 1391-1399等之報告，設定為可期待藥效之2 mg/kg。

抗腫瘤效果係以判定日之成為比較對象之2群之相對腫瘤體積(RTV)之平均值之差作為評價指標。又，根據藥劑投予群與對照群之RTV之平均值算出T/C(%)。

利用化合物1(15及50 mg/kg)之處理、及利用依維莫司(2 mg/kg)之處理分別單獨對經皮下移植之AN3CA腫瘤之增生有所抑制，判定日之T/C(%)為33.3%、12.6%及27.1%。相對於此，與單獨利用各藥劑之處理相比，利用15及50 mg/kg之化合物1與2 mg/kg之依維莫司之組合之併用處理進一步增強腫瘤增生，T/C(%)為5.1%及1.9%。

相對於用各藥劑單獨進行處理時之效果，將化合物1及依維莫司併用

時之腫瘤增生抑制效果具有統計上有意義之累加效應($P < 0.05$; Aspin-Welch t檢定)。又，將化合物1及依維莫司併用時之腫瘤增生抑制效果超過了以用各藥劑單獨進行處理時之效果為指標所估算預測得出之兩種藥劑之併用效果($T/C = 9.0\%$ 及 3.4%)(Bliss法)。將以上結果示於圖5A及C。另一方面，關於併用化合物1與依維莫司時之小鼠之經時性體重演變，與依維莫司單獨處置時之體重變化相比，亦未確認明顯之惡化(圖5B)。

[實施例6：於體外之由化合物1與5-FU之併用產生之腫瘤增生抑制效果之評價]

< A 材料及方法 >

參考Clin Cancer Res. 2013 ; 19(9) : 2572-83.，將人類胃癌細胞株SNU-16利用包含10%胎牛血清之RPMI-1640培養基進行培養。細胞係於 37°C 、5% CO_2 條件下進行培養，以每週1~2次、1 : 5 ~ 1 : 20之比率進行繼代培養。

< 細胞存活率分析 >

細胞存活率之測定係使用CellTiter-Glo(Promega公司製造)實施。藉由常規方法回收細胞後，使之懸浮於包含10%胎牛血清之RPMI-1640培養基，並播種於96孔板。播種數設為每孔2000個/ $80\text{ }\mu\text{L}$ 。以 37°C 、5% CO_2 培養24小時，其後添加包含化合物1與5-FU、或者Vehicle(DMSO)之培養基 $10\text{ }\mu\text{L}$ 。化合物1之濃度係以 $100\text{ }\mu\text{M}$ 為最大終濃度，以3倍稀釋系列設定10個濃度。5-FU係將以80、100及 $200\text{ }\mu\text{M}$ 為最大濃度之3種3倍稀釋系列分別各設定10個濃度。除各藥劑單獨之群以外，亦並行地製備同時添加有兩種藥劑之群。於向細胞添加藥劑之後，以 37°C 、5% CO_2 進而培養72小時。細胞存活率係藉由如下方式算出：每孔添加 $100\text{ }\mu\text{L}$ 之CellTiter-Glo

液，於室溫下培養10分鐘，其後，利用讀板儀(ARVO)測定各孔之化學發光量。藥劑添加時之細胞存活率根據如下式，以將對照群設為100%之情形之比率之形式而算出。

細胞存活率(%) = (藥劑添加時之化學發光量) / (對照群之化學發光量) × 100

又，Fa(Fraction of Affect，分率影響)值係藉由1減去細胞存活率之百分之一的值而算出。

各藥劑表現出50%之細胞增生抑制效果時之濃度IC₅₀係使用中位有效分析(median-effect analysis)軟體CalcuSyn 2.0(CalcuSyn, Inc.)進行確定。繼而，確定藥劑之各組合濃度下之組合指數(CI)值。關於有無2藥劑之併用效果之判定，於CI值超過1之情形、等於1之情形、或未達1之情形時，分別判斷為表現出拮抗、累加或協同作用(表1，Pharmacol Rev. 2006; 58(3): 621-81；BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 212.；Anticancer Res. 2005; 25(3B): 1909-17.)。

[表1]

CI之範圍(上限)	說明
0.1	非常強之協同作用
0.3	強協同作用
0.7	協同作用
0.85	中等程度之協同作用
0.9	略微之協同作用
1	大致累加
1.2	略微之拮抗作用
1.45	中等程度之拮抗作用
3.3	拮抗作用
10	強拮抗作用
>10	非常強之拮抗作用

又，根據於SNU-16細胞中由化合物1與5-FU之濃度組合算出之Fa值，抽選出如成為Fa = 0.5(與ED50對應)、0.75(與ED75對應)、0.9(與ED90對應)之兩種藥劑之濃度之組合，供於利用CalcuSyn(HULINKS股份有限公司)之線性曲線擬合，而獲得CI。

< B 結果 >

化合物1與5-FU之併用於實施之3種濃度比率之任一組合中均確認出協同效應(圖6A~6C)。尤其是於化合物1之添加濃度為10~200 nM之濃度區域中，確認有強協同效應且CI = 0.3~0.4。將於將5-FU與化合物1之比率設為1250 : 1、1000 : 1、500 : 1之情形時之各組合指數值按併用時之細胞增生抑制效果顯現出50%、75%及90%之時間點(ED50、ED75、及ED90)分別示於下述表2中。

根據上述結果，確認出於相對於5-FU 1莫耳為0.0008~0.002莫耳之範圍內使用化合物1或其藥學上所容許之鹽之情形時，可獲得較佳之併用效果。

[表2]

細胞株	5-FU：化合物1	組合指數值		
		ED50	ED75	ED90
SNU-16	1250 : 1	0.69	0.53	0.43
	1000 : 1	0.99	0.56	0.32
	500 : 1	0.51	0.40	0.32

[實施例7：化合物1與5-FU、紫杉醇、順鉑、或吉西他濱之體外併用效果之評價]

< A 材料及方法 >

人類胃癌細胞株SNU-16(自American Type Culture Collection公司

取得)、人類乳腺癌細胞MFM223(自European Collection of cell cultures公司取得)、人類肺癌細胞株H1581(自American Type Culture Collection公司取得)、DMS114(自American Type Culture Collection公司取得)、及LK2(自Health Science Research Resources Bank取得))、人類子宮體癌株(AN3CA(自American Type Culture Collection公司取得)、及MFE280(自DS Pharma Biomedical股份有限公司取得))、人類膀胱癌株(RT112/84(自European Collection of cell cultures公司取得))係使用包含10%胎牛血清之RPMI-1640、DMEM、或MEM培養基之任一培養基進行培養。所有細胞均以37℃、5% CO₂進行培養，以每週1~2次、1：5~1：20之比率進行繼代培養。將所使用之細胞名、源性癌及FGFR之變異資訊記載於以下。

[表3]

細胞株	源性癌	FGFR之變異資訊
SNU-16	胃癌	FGFR2擴增
MFM223	乳腺癌	FGFR1、2擴增
H1581	肺癌	FGFR1擴增
DMS114	肺癌	FGFR1擴增
LK2	肺癌	FGFR1擴增
AN3CA	子宮體癌	FGFR2 K310R N549K
MFE280	子宮體癌	FGFR2 S252W
RT112/84	膀胱癌	FGFR3 WT過度表現 TACC3易位

<細胞存活率分析>

細胞存活率之測定係使用CellTiter-Glo實施。藉由常規方法回收細胞，使之懸浮於包含10%胎牛血清之上述培養基後，播種於96孔板。播種數設為每孔2000個/80 μL。將細胞以37℃、5% CO₂培養24小時，其後添

加包含化合物1與5-FU、紫杉醇、順鉑或吉西他濱、或者Vehicle之培養基10 μ L。

考慮到細胞對各藥劑之敏感性，

化合物1係設為自10、100及1000 nM起始之3倍稀釋系列之4個濃度及零濃度(DMSO)、

5-FU係設為自10及100 μ M起始之3倍稀釋系列之5個濃度及零濃度(DMSO)、

紫杉醇係設為自100 nM起始之3倍稀釋系列之5個濃度及零濃度(DMSO)、

順鉑係設為自60及166 μ M起始之3倍稀釋系列之5個濃度及零濃度(DMSO)、

吉西他濱係設為自30、100、300及10000 nM起始之3倍稀釋系列之5個濃度及零濃度(DMSO)，

針對各組合，進行研究。

將藥劑添加後之細胞以37°C、5% CO₂進而培養72小時。細胞存活率係以如下方式算出：每孔添加100 μ L之CellTiter-Glo液，並於室溫下培養10分鐘，其後，利用作為讀板儀之ARVO測定化學發光量。藥劑添加時之細胞存活率係以與實施例6相同之方式算出。

又，藉由1減去細胞存活率之百分之一的值而算出Fa(Fraction of Affect)值。

繼而，確定藥劑之各組合濃度下之組合指數(CI)值。關於有無2種藥劑之併用效果之判定，於CI值超過1之情形、等於1之情形、或未達1之情形時，分別判斷為表現出拮抗、累加或協同作用。

於源自5種不同之癌組織之8株細胞株中，算出將化合物1與化學治療劑併用時之CI值，將各條件下之CI值繪製於圖7。於圖7之橫軸記載化合物1之濃度(nM)，於凡例中記載抗腫瘤劑之濃度。

< B 結果 >

化合物1於與5-FU、紫杉醇、順鉑或吉西他濱之併用中，於範圍寬廣之化學治療劑之濃度區域中，表現出呈現 $CI < 1$ 之協同併用效應。又，化合物1自身之濃度亦於1.1 ~ 111 nM之區域中確認出協同併用效應。進而，確認出利用化合物1之化學治療劑之協同效應增強並不依存於化學治療劑之作用機理。此外，明確得知確認有協同併用效應之癌細胞種具有不同類型之FGFR之異常(擴增、點變異及易位)，不管其種類如何均表現出協同效應。

若更具體地進行說明，則如圖7A所示，於化合物1之添加濃度為11 ~ 100 nM之濃度區域中，化合物1與5-FU之併用確認出成為 $CI < 1$ 之協同效應，於人類肺癌細胞株DMS114中，確認出成為 $CI < 0.5$ 之強協同效應。

又，如圖7B所示，於化合物1之添加濃度為3.3 ~ 111 nM之濃度區域中，化合物1與順鉑之併用確認出成為 $CI < 1$ 之協同效應。

又，如圖7C所示，於化合物1之添加濃度為10 ~ 33 nM之濃度區域中，化合物1與紫杉醇之併用確認出成為 $CI < 1$ 之協同效應。

又，如圖7D所示，於化合物1之添加濃度為3.7 ~ 111 nM之濃度區域中，化合物1與吉西他濱之併用確認出成為 $CI < 1$ 之協同效應，於人類子宮體癌株AN3CA中，確認出成為 $CI < 0.5$ 之強協同效應。

[實施例8：化合物1與AKT抑制劑之併用效果之評價]

< A 材料及方法 >

人類子宮體癌株AN3CA係使用包含10%胎牛血清之MEM培養基進行培養。細胞以37℃、5% CO₂進行培養，以每週1~2次、1:5~1:20之比率進行繼代。

<細胞存活率分析>

細胞存活率之測定係使用CellTiter-Glo實施。藉由常規方法回收細胞，使之懸浮於包含10%胎牛血清之上述培養基後，播種於96孔板。細胞之播種數設為每孔2000個/80 μL。將細胞以37℃、5% CO₂培養24小時，其後，添加包含化合物1與作為AKT抑制劑的8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮(MK2206)二氫氯化物、或者Vehicle之培養基10 μL。化合物1係設定以0.03 μM為最大終濃度之3倍稀釋系列之5個濃度，MK2206二氫氯化物係設定以游離體換算計自1 μM起最大之3倍稀釋系列之4個濃度。準備DMSO添加群作為對照，針對化合物1單獨、MK2206二氫氯化物單獨及兩種藥劑之組合於各濃度下進行研究。將細胞以37℃、5% CO₂進而培養72小時(第3天)。每孔添加100 μL之CellTiter-Glo液，並於室溫下培養10分鐘，其後，利用作為讀板儀之ARVO測定化學發光量。根據所獲得之資料算出相對於Vehicle群之增生抑制效果。

根據第3天之對照群之化學發光量(S)與藥劑添加日之對照群之化學發光量(B)的大小關係，按照以下方式計算各藥劑濃度下之細胞增生抑制率，並製作圖表。

・第3天之化學發光量(S) > 藥劑添加日之化學發光量(B)之情形

細胞增生率 = (經濃度X之藥劑A處理時之第3天之化學發光量 - B) / (S - B)

- 第3天之化學發光量(S) < 藥劑添加日之化學發光量(B)之情形

細胞增生率 = $-(\text{經濃度X之藥劑A處理時之第3天之化學發光量} - B) / B$

(式中，藥劑A相當於化合物1或MK2206二氫氯化物，濃度X表示上述稀釋系列之任一濃度)

< B 結果 >

於具有FGFR2變異之AN3CA子宮內膜癌細胞株中，與單獨利用藥劑之細胞增生抑制效果相比，藉由化合物1與MK2206二氫氯化物之併用，觀察到依存於各藥劑之濃度之細胞增生抑制效果之增強(圖8A及B)。尤其是於將化合物1與MK2206二氫氯化物以高濃度併用之情形(例如，化合物1為0.01 μM以上且MK2206為0.1 μM以上之組合之情形)時，可確認於添加藥劑之時間點降低細胞數之殺細胞效果，表示產生細胞凋亡之誘導。

根據上述結果，確認出於相對於MK2206 1莫耳為0.001~1莫耳之範圍內使用化合物1或其藥學上所容許之鹽之情形時，可獲得較佳之併用效果。

[實施例9：化合物1與AKT抑制劑之併用效果之評價(細胞凋亡誘導之確認)]

< A 材料及方法 >

人類子宮體癌株AN3CA係使用包含10%胎牛血清之MEM培養基進行培養。細胞係以37℃、5% CO₂進行培養，以每週1~2次、1:5~1:20之比率進行繼代。

< 細胞存活率分析 >

使用CellEvent™卡斯蛋白酶-3/7綠色檢測試劑(invitrogen)，觀察有無由併用引起之細胞凋亡誘導。藉由常規方法回收細胞，使之懸浮於包含

10%胎牛血清之上述培養基，並播種於12孔板。播種數設為每孔 1×10^6 個/800 μL 。將細胞以 37°C 、5% CO_2 培養24小時，其後，添加包含化合物1與MK2206二氫氯化物、或者Vehicle之培養基100 μL 。化合物1之添加濃度設為終濃度10 nM，MK2206二氫氯化物以游離體換算計設為300 nM，對分別單獨使用之情形(作為對照，添加DMSO)或兩種藥劑併用之情形進行比較研究。藥劑添加後，將細胞以 37°C 、5% CO_2 培養24小時。細胞凋亡之檢測係以如下方式進行：對細胞添加每孔1 μL 之CellEvent™卡斯蛋白酶-3/7綠色檢測試劑(invitrogen)液，於 37°C 下培養30分鐘，其後，於螢光顯微鏡下對明視野下之細胞影像及螢光訊號進行測定。所確認到之螢光訊號表示卡斯蛋白酶3/7之誘導，將該強弱設為有無產生如細胞凋亡般之細胞死亡之誘導。

< B 結果 >

如圖9所示，於藥劑未添加群、及單獨添加有化合物1或MK2206二氫氯化物之細胞中幾乎未確認到細胞死亡之誘導。另一方面，於添加有化合物1及MK2206二氫氯化物之兩種藥劑之群中，確認到表示細胞死亡誘導之較強之螢光染色圖像，表現出由兩種藥劑併用引起之明顯之細胞凋亡誘導效果。

[實施例10：對藉由化合物1與AKT抑制劑或mTOR抑制劑之併用產生之抗腫瘤效果的評價]

< A 材料及方法 >

人類子宮體癌株AN3CA係利用包含10%胎牛血清之MEM培養基進行培養。細胞係以 37°C 、5% CO_2 進行培養，以每週1~2次、1：5~1：20之比率進行繼代培養。

<細胞存活率分析>

使用CellTiter-Glo，對細胞存活率進行測定。藉由常規方法回收細胞，使之懸浮於包含10%胎牛血清之上述培養基，並播種於96孔板。播種數設為每孔2000個/80 μL 。以37°C、5% CO_2 培養24小時後，將包含化合物1及MK2206二氫氯化物或作為mTOR抑制劑的依維莫司、或者Vehicle之培養基每10 μL 地添加至所播種之細胞。關於化合物1，將最高終濃度設為0.16 μM ，設定2倍稀釋系列之共計10個濃度，關於MK2206二氫氯化物，以游離體換算計將最高終濃度設為6.4 μM ，設定2倍稀釋系列之共計10個濃度，關於依維莫司，將最高終濃度設為0.032 μM ，設定2倍稀釋系列之共計10個濃度。作為對照，添加DMSO，對單獨利用各藥劑及與化合物1之併用進行研究。對細胞添加藥劑後，以37°C、5% CO_2 進而培養72小時。每孔添加100 μL 之CellTiter-Glo液，並於室溫下培養10分鐘，其後，利用作為讀板儀之ARVO對化學發光量進行測定。根據所獲得之資料，與實施例7及8同樣地算出相對於Vehicle群之增生抑制效果。

與實施例6相同，各藥劑表現出50%之細胞增生抑制效果時之濃度即 IC_{50} 係使用半數有效分析軟體CalcuSyn 2.0(CalcuSyn,. Inc.)進行確定。繼而，確定藥劑之各組合濃度下之組合指數(CI)值。

又，根據於AN3CA細胞中藉由化合物1與MK2206二氫氯化物或依維莫司之濃度之組合所算出之Fa值，抽選出如成為Fa = 0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9之兩種藥劑之濃度組合，供於利用CalcuSyn之線性曲線擬合，而獲得CI。

< B 結果 >

算出如成為Fa = 0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9之兩種藥劑之組合時

之CI值，並記載於表4。表之括弧內表示藥劑之莫耳比。關於化合物1與依維莫司或MK2206二氫氯化物之併用，於實施試驗之任一藥效區域中，均確認到表現出CI值低於0.3之強協同作用(圖10A及B、表4)。

根據上述結果，確認出於相對於依維莫司1莫耳為5莫耳之範圍內使用化合物1或其藥學上所容許之鹽之情形時，可獲得較佳之併用效果。

又，確認出於相對於MK2206 1莫耳使用化合物1或其藥學上所容許之鹽0.025莫耳之情形時，可獲得較佳之併用效果。

[表4]

藥劑		依維莫司：化合物1(1：5)
Fa	0.4	0.270
	0.5	0.264
	0.6	0.260
	0.7	0.257
	0.8	0.255
	0.9	0.258

藥劑		MK2206：化合物1(1：0.025)
Fa	0.4	0.256
	0.5	0.195
	0.6	0.149
	0.7	0.111
	0.8	0.078
	0.9	0.046

[實施例 11：化合物 1 與 AKT 抑制劑或 mTOR 抑制劑之併用對 MAPK/ERK 路徑及 PI3K/AKT 路徑之影響]

< A 材料及方法 >

於包含10%胎牛血清之MEM培養基中，使人類子宮體癌株AN3CA增生。細胞以37℃、5% CO₂進行培養，以每週1~2次、1：5~1：20之比率進行繼代。

<西方墨點法>

細胞內之ERK、AKT、mTOR及S6之磷酸化量係藉由西方墨點法進行檢測。藉由常規方法回收細胞，使之懸浮於包含10%胎牛血清之上述培養基，並播種於12孔板。播種數設為每孔 1×10^6 個/800 μL 。將細胞以37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培養24小時，其後，添加包含化合物1與MK2206二氫氯化物或依維莫司、或者Vehicle之培養基100 μL 。化合物1以成為終濃度10及100 nM之方式添加於細胞。同樣地，MK2206二氫氯化物以游離體換算計設為終濃度5 μM ，依維莫司設為終濃度3 nM，對單獨利用藥劑及各者之組合進行研究。作為對照，以終濃度成為0.2%之方式添加DMSO。

將細胞以37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培養2小時，其後，使用RIPA緩衝液[組成；50 mm Tris-HCl(pH 值 8.0)、150 mm NaCl、5 mm EDTA、1%(w/w)Nonidet P-40、0.1%(w/w)去氧膽酸鈉、0.1%(w/w)SDS]製備細胞溶解液。針對磷酸化AKT、磷酸化ERK、磷酸化mTOR、磷酸化S6及GAPDH量，按照常規方法使用西方墨點法進行檢測。

<B 結果>

如圖11所示，將AN3CA細胞利用化合物1處理24小時，結果於10及100 nM之任一濃度中，均較強地抑制ERK之磷酸化。另一方面，單獨利用MK2206二氫氯化物或依維莫司之處理分別抑制AKT之磷酸化或mTOR磷酸化。又，於化合物1與MK2206二氫氯化物之併用中，ERK及AKT之磷酸化一併得到抑制，尤其是關於S6蛋白質之磷酸化，僅藉由併用便確認到較強之抑制。又，於化合物1與依維莫司之併用中，僅於將兩種藥劑併用之情形時觀察到ERK之磷酸化與S6蛋白質之磷酸化之同時抑制。

根據上述結果，確認出於相對於依維莫司1莫耳為0.002~0.02莫耳

之範圍內使用化合物1或其藥學上所容許之鹽之情形時，可獲得較佳之併用效果。

又，確認出於相對於MK2206 1莫耳為0.002～0.02莫耳之範圍內使用化合物1或其藥學上所容許之鹽之情形時，可獲得較佳之併用效果。

[實施例12：作為EGFR抑制劑之抵抗性因素的FGF/FGFR路徑之活化、及由化合物1之添加產生之影響]

< A 材料及方法 >

人類肺癌株HCC4006(自 American Type Culture Collection 公司取得)、NCI-H1650(自 American Type Culture Collection 公司取得)、及 NCI-H322(自 DS Pharma Biomedical 股份有限公司公司取得)係使用包含 10%胎牛血清之RPMI培養基進行培養。任一細胞均以37℃、5% CO₂進行培養，以每週1～2次、1：5～1：20之比率進行繼代培養。

< 細胞存活率分析 >

使用CellTiter-Glo，測定細胞存活率。藉由常規方法回收細胞，使之懸浮於包含10%胎牛血清之上述培養基，並播種於96孔板。播種數設為每孔2000個/70 μL。將細胞以37℃、5% CO₂培養24小時，其後，添加包含化合物1、作為EGFR抑制劑之吉米沙星、Vehicle(DMSO)、或者化合物1及吉米沙星2種藥劑的培養基10 μL。又，為了對使細胞中之FGF/FGFR路徑活化之情形時之效果進行研究，添加作為配位子之FGF2或FGF7，並與未添加時進行比較。化合物1係將以終濃度100 nM為最高濃度之3倍稀釋系列設定共計10個濃度，吉米沙星係將以終濃度10 μM為最高濃度之3倍稀釋系列設定共計10個濃度。作為對照，添加DMSO，又，FGF2係以成為10 ng/mL之方式、FGF7以成為100 ng/mL之方式加入

至培養基。

將細胞以 37 °C 、 5% CO₂ 培養 72 小時後，每孔添加 100 μL 之 CellTiter-Glo 液，於室溫下培養 10 分鐘，其後，利用讀板儀 (ARVO) 測定化學發光量。根據所獲得之資料算出相對於 Vehicle 群之增生抑制效果。

< B 結果 >

源自肺癌之 HCC4006 株或 NCI-H1650 株具有 EGFR 抑制劑敏感性之 EGFR exon9 之缺失 (圖 12A)，但因添加作為 FGFR 之配位子的 FGF7，吉米沙星之藥效會減弱 (圖 12B 及 C)。若此處添加化合物 1 而抑制由 FGF 添加引起之 FGFR 活化，則吉米沙星之效果恢復至與未添加配位子時相同之程度，或增強至其以上。於作為不具有 EGFR 變異之 FGFR 表現株的 NCI-H322 中，亦可確認出同樣之化合物 1 之效果 (圖 12D)。根據以上內容，揭示出化合物 1 與 EGFR 抑制劑之併用對於 FGF/FGFR 訊號成為 EGFR 抑制劑之抵抗、低敏感性因素之肺癌有效。

又，根據上述結果，確認出於相對於吉米沙星 1 莫耳為 0.01 ~ 1 莫耳之範圍內使用化合物 1 或其藥學上所容許之鹽之情形時，可獲得較佳之併用效果。

[產業上之可利用性]

根據本發明，與先前已知之抗腫瘤劑之單獨投予相比，能夠使抗腫瘤效果顯著增強，並且亦可獲得對具有藥劑抵抗性之腫瘤之效果，因此能夠大幅擴大化學療法對惡性腫瘤之可能性。

本說明書中所引用之所有刊物、專利及專利申請係直接以引用之方式併入本說明書中。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於惡性腫瘤治療之組合製劑，其特徵在於：含有

(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及

選自5-氟尿嘧啶、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

【第2項】

如請求項1之組合製劑，其相對於5-氟尿嘧啶1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.0001～1莫耳。

【第3項】

如請求項1之組合製劑，其相對於喃氟啉1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～10莫耳。

【第4項】

如請求項1之組合製劑，其相對於吉西他濱1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.001～1莫耳。

【第5項】

如請求項1之組合製劑，其相對於紫杉醇1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺

基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～10莫耳。

【第6項】

如請求項1之組合製劑，其相對於順鉑1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～50莫耳。

【第7項】

如請求項1之組合製劑，其相對於依維莫司1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽1～1000莫耳。

【第8項】

如請求項1之組合製劑，其相對於吉米沙星1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～1莫耳。

【第9項】

如請求項1之組合製劑，其相對於反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽1～1000莫耳。

【第10項】

如請求項1之組合製劑，其中將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及選自5-氟尿嘧啶、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配

劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽同時投予、分別投予、或連續投予。

【第11項】

如請求項1之組合製劑，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及選自5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之投予路徑相同、或投予路徑不同。

【第12項】

如請求項1之組合製劑，其中腫瘤係選自由肺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、肝細胞癌、膽道癌、胰腺癌、結腸直腸癌、乳腺癌、子宮癌、卵巢癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、甲狀腺癌、骨-軟組織腫瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、頭頸部癌、腦腫瘤、及皮膚癌所組成之群。

【第13項】

如請求項1之組合製劑，其中腫瘤係選自由胃癌、膽道癌、子宮癌、膀胱癌、及腦腫瘤所組成之群。

【第14項】

如請求項1之組合製劑，其中腫瘤為胃癌，且其他具有抗腫瘤效果之

化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由紫杉醇、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、及順鉑所組成之群。

【第15項】

如請求項1之組合製劑，其中腫瘤為膽道癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由吉西他濱、及順鉑所組成之群。

【第16項】

如請求項1之組合製劑，其中腫瘤為膀胱癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由吉西他濱、紫杉醇、及順鉑所組成之群。

【第17項】

如請求項1之組合製劑，其中腫瘤為子宮體癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由5-氟尿嘧啶、吉西他濱、順鉑、及紫杉醇所組成之群。

【第18項】

如請求項1之組合製劑，其中於治療對象之腫瘤中，FGFR發生變異。

【第19項】

如請求項1之組合製劑，其中治療對象之腫瘤對選自5-氟尿嘧啶、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物具有耐性。

【第20項】

一種醫藥組合物，其包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及選自5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡啶-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

【第21項】

一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽之用途，其用於製造選自5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡啶-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之抗腫瘤效果增強劑。

【第22項】

一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽之用途，其用於製造抗腫瘤劑，該抗腫瘤劑係與選自5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡啶-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽組合而對所需患者進行投予。

【第23項】

如請求項21或22之用途，其相對於5-氟尿嘧啶1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.0001～1莫耳。

【第24項】

如請求項21或22之用途，其相對於喃氟啉1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～10莫耳。

【第25項】

如請求項21或22之用途，其相對於吉西他濱1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.001～1莫耳。

【第26項】

如請求項21或22之用途，其相對於紫杉醇1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～10莫耳。

【第27項】

如請求項21或22之用途，其相對於順鉑1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01～50莫耳。

【第28項】

如請求項21或22之用途，其相對於依維莫司1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯

啖-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽1~1000莫耳。

【第29項】

如請求項21或22之用途，其相對於吉米沙星1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啖-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽0.01~1莫耳。

【第30項】

如請求項21或22之用途，其相對於反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇1莫耳，投予(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啖-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽1~1000莫耳。

【第31項】

如請求項21或22之用途，其中將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啖-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及選自5-氟尿嘧啶、喃氟啖-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽同時投予、分別投予、或連續投予。

【第32項】

如請求項21或22之用途，其中(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啖-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及選自5-氟尿嘧啶、喃氟啖-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式

-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]嘔吩-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽之投予路徑相同、或投予路徑不同。

【第33項】

如請求項21或22之用途，其中腫瘤係選自由肺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、肝細胞癌、膽道癌、胰腺癌、結腸直腸癌、乳腺癌、子宮癌、卵巢癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、甲狀腺癌、骨-軟組織腫瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、頭頸部癌、腦腫瘤、及皮膚癌所組成之群。

【第34項】

如請求項21或22之用途，其中腫瘤係選自由胃癌、膽道癌、子宮癌、膀胱癌、及腦腫瘤所組成之群。

【第35項】

如請求項21或22之用途，其中腫瘤為胃癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由紫杉醇、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀調配劑、5-氟尿嘧啶、吉西他濱、及順鉑所組成之群。

【第36項】

如請求項21或22之用途，其中腫瘤為膽道癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由吉西他濱、及順鉑所組成之群。

【第37項】

如請求項21或22之用途，其中腫瘤為膀胱癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由吉西他濱、紫杉醇、及順鉑所

組成之群。

【第38項】

如請求項21或22之用途，其中腫瘤為子宮體癌，且其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽係選自由5-氟尿嘧啶、吉西他濱、順鉑、及紫杉醇所組成之群。

【第39項】

如請求項21或22之用途，其中於治療對象之腫瘤中，FGFR發生變異。

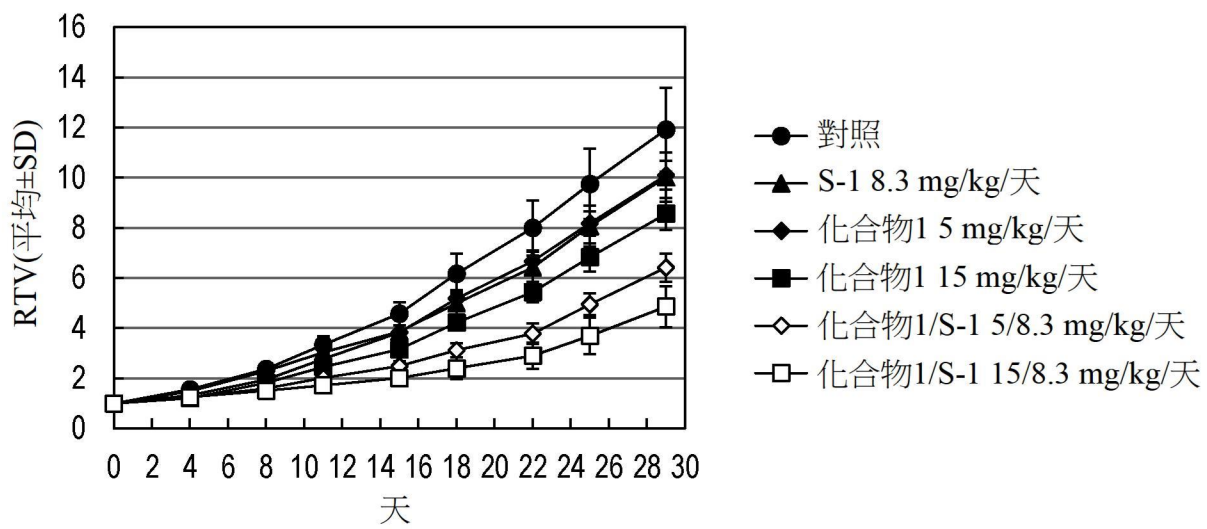
【第40項】

如請求項21或22之用途，其中治療對象之腫瘤對選自5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物具有耐性。

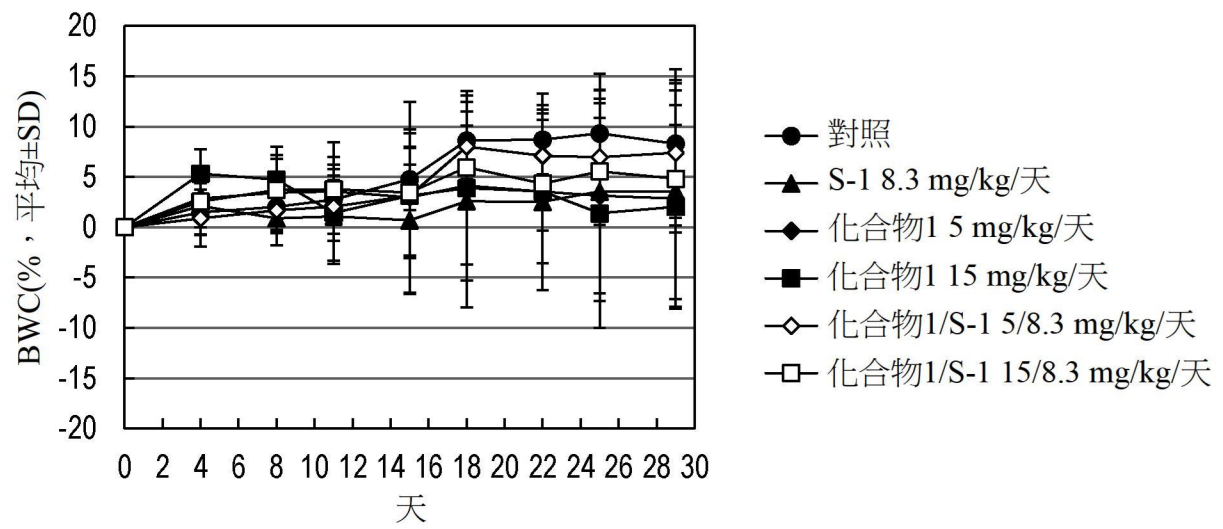
【第41項】

一種惡性腫瘤治療用套組，其包含(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮或其藥學上所容許之鹽、及選自5-氟尿嘧啶、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶調配劑、吉西他濱、紫杉醇、順鉑、依維莫司、吉米沙星、MK2206、及反式-3-胺基-1-甲基-3-(4-(3-苯基-5H-咪唑并[1,2-c]吡啶并[3,4-e][1,3]噁吡-2-基)苯基)環丁醇中之1種或複數種其他具有抗腫瘤效果之化合物或其藥學上所容許之鹽。

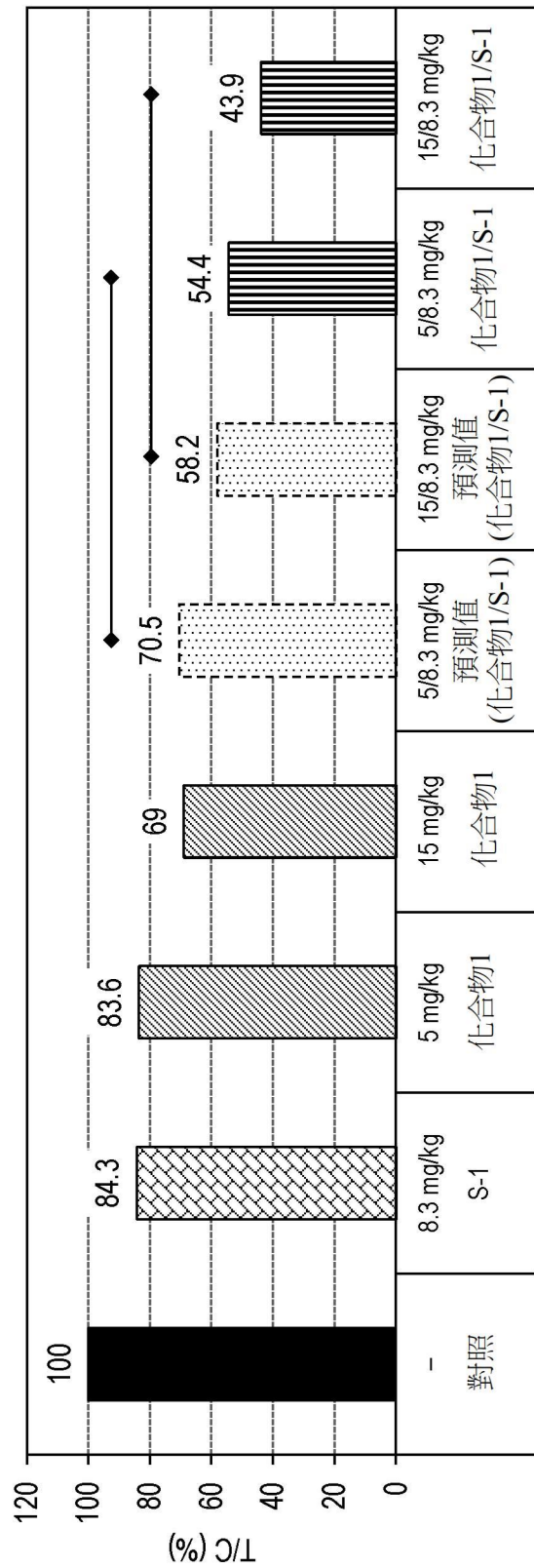
【發明圖式】



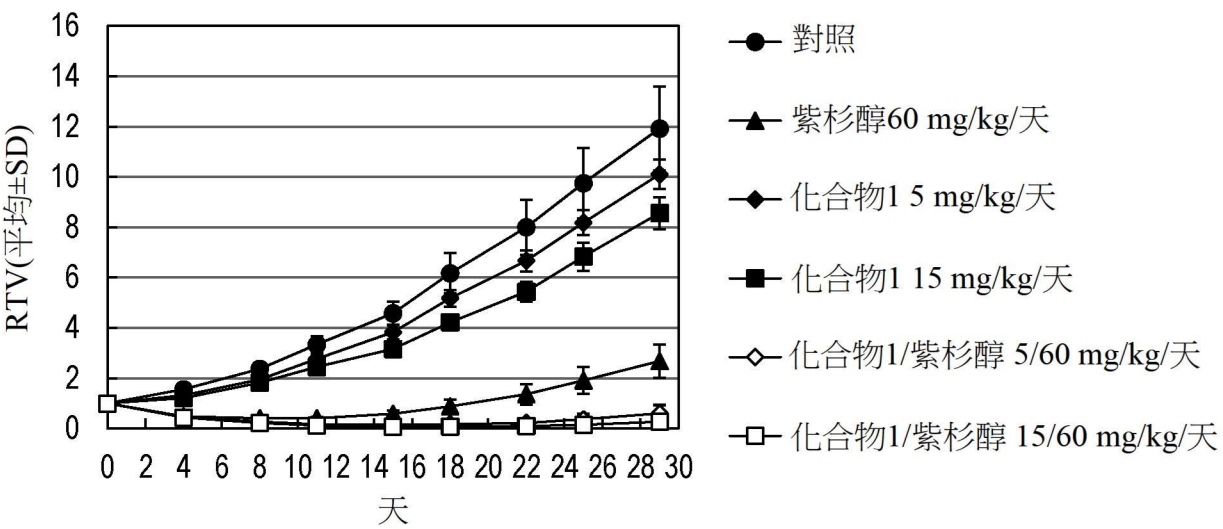
【圖1A】



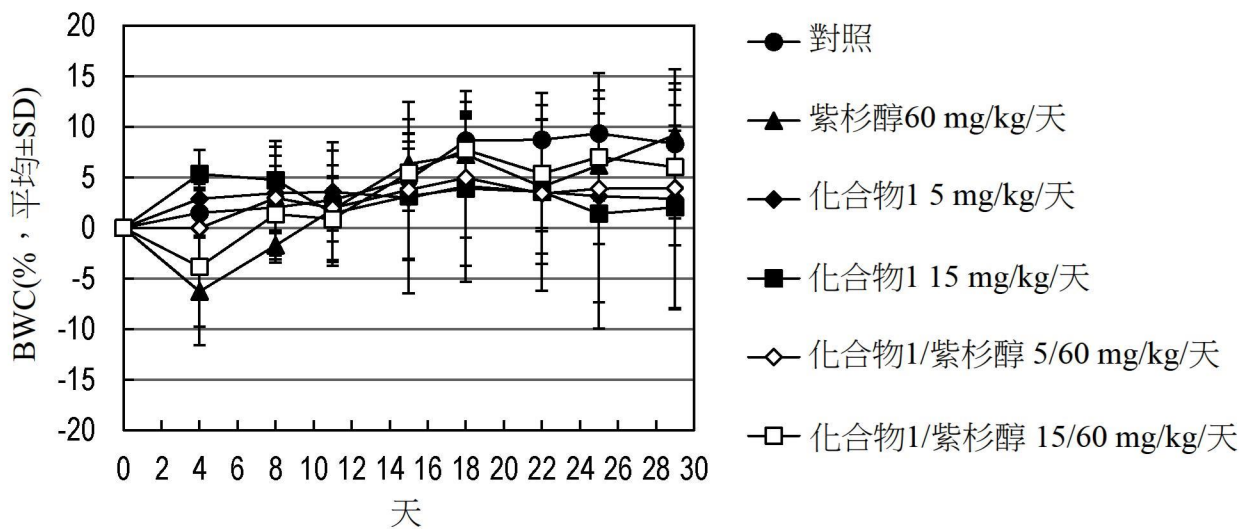
【圖1B】



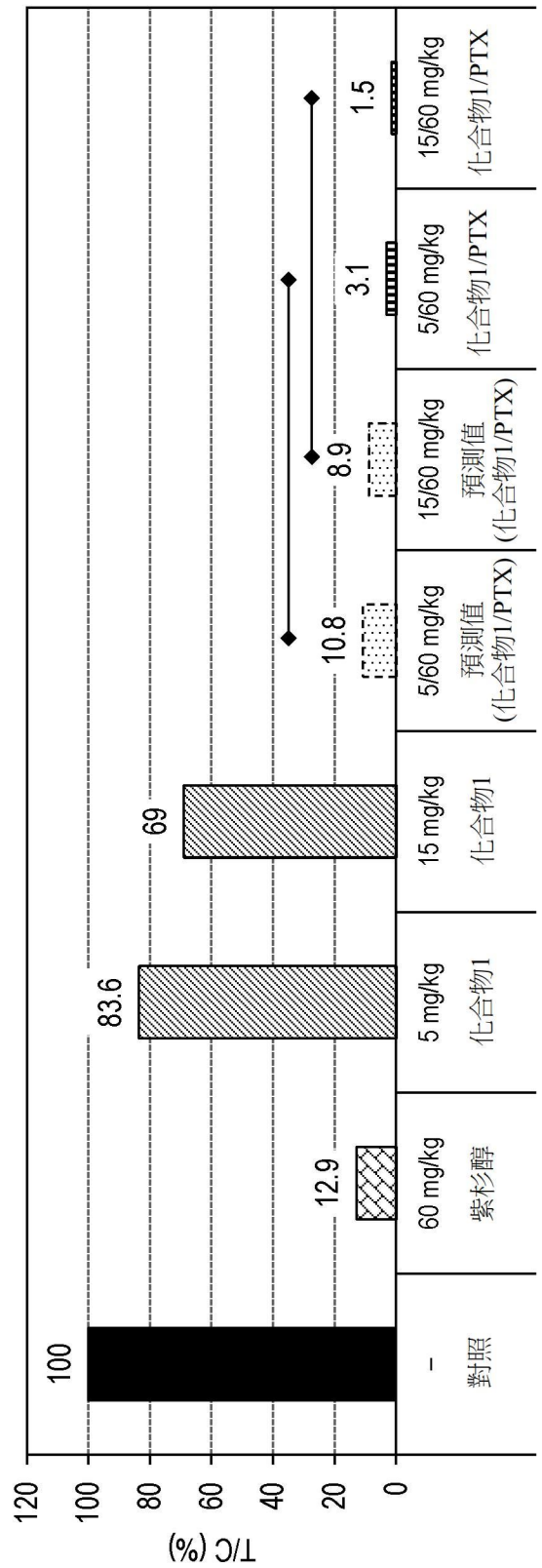
【圖1C】



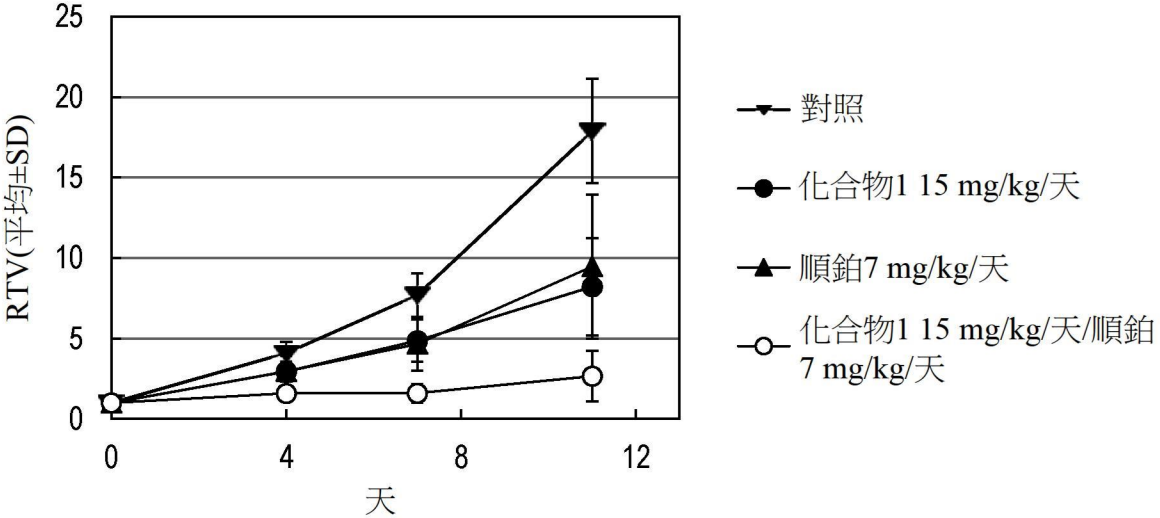
【圖2A】

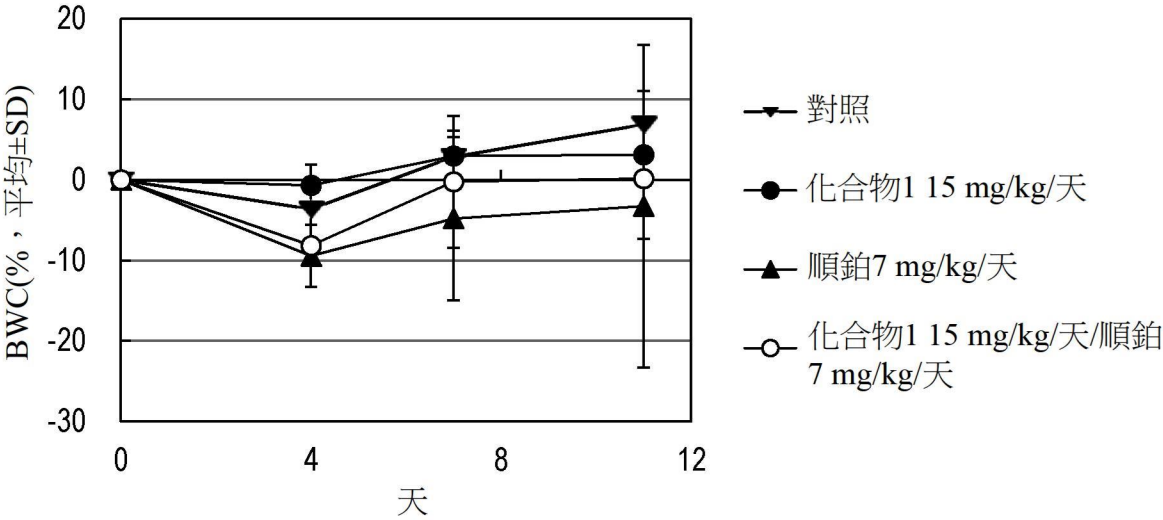


【圖2B】

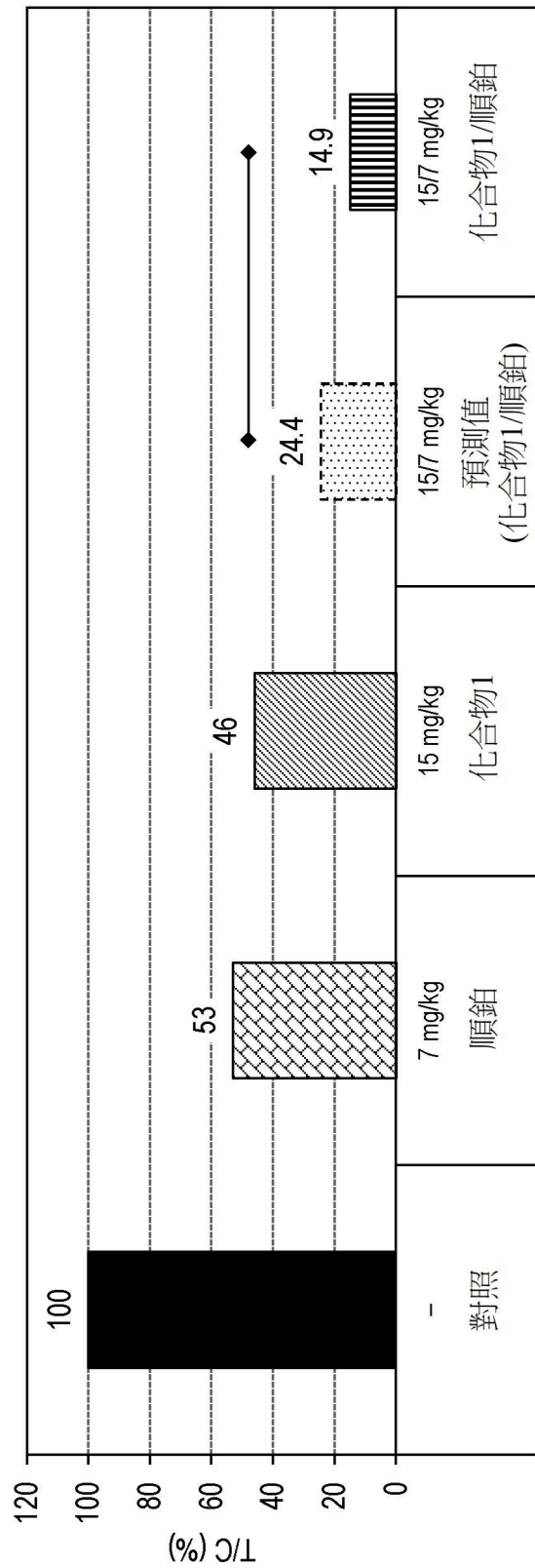


【圖2C】

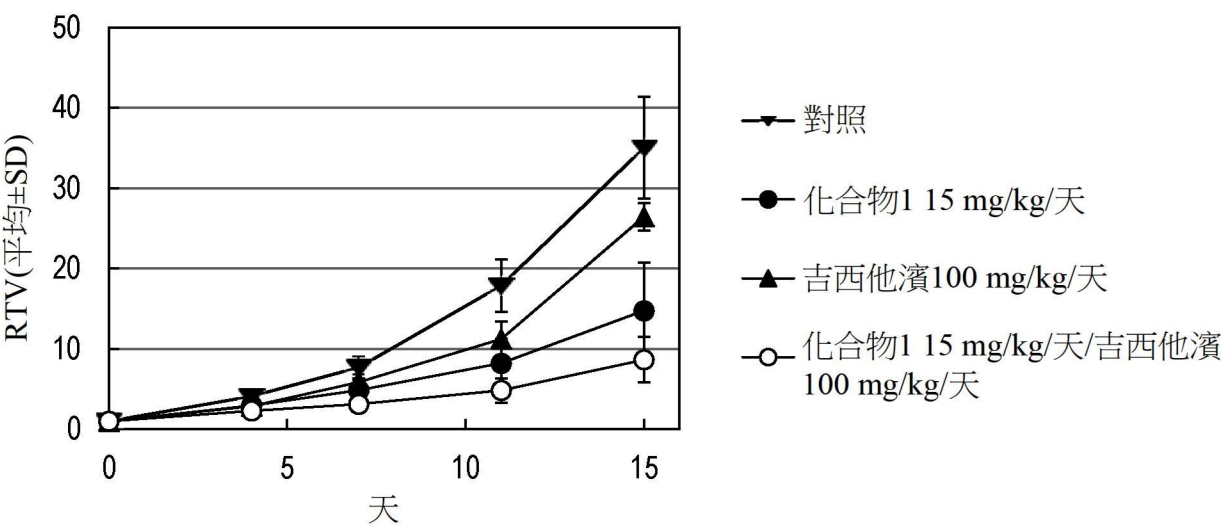




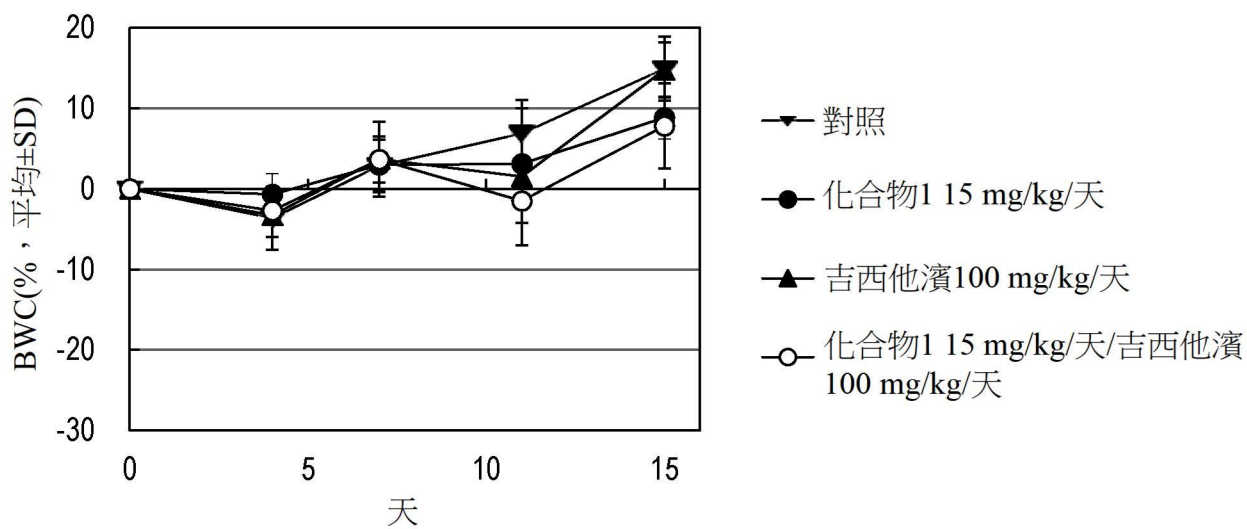
【圖3B】



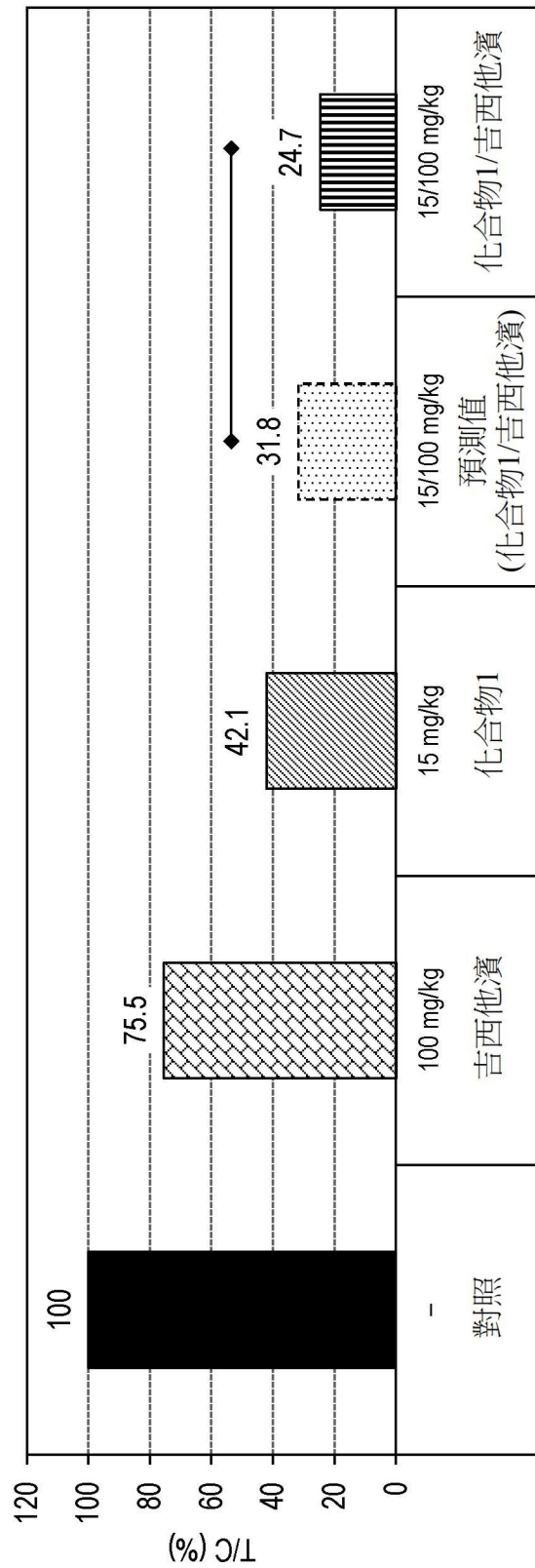
【圖3C】



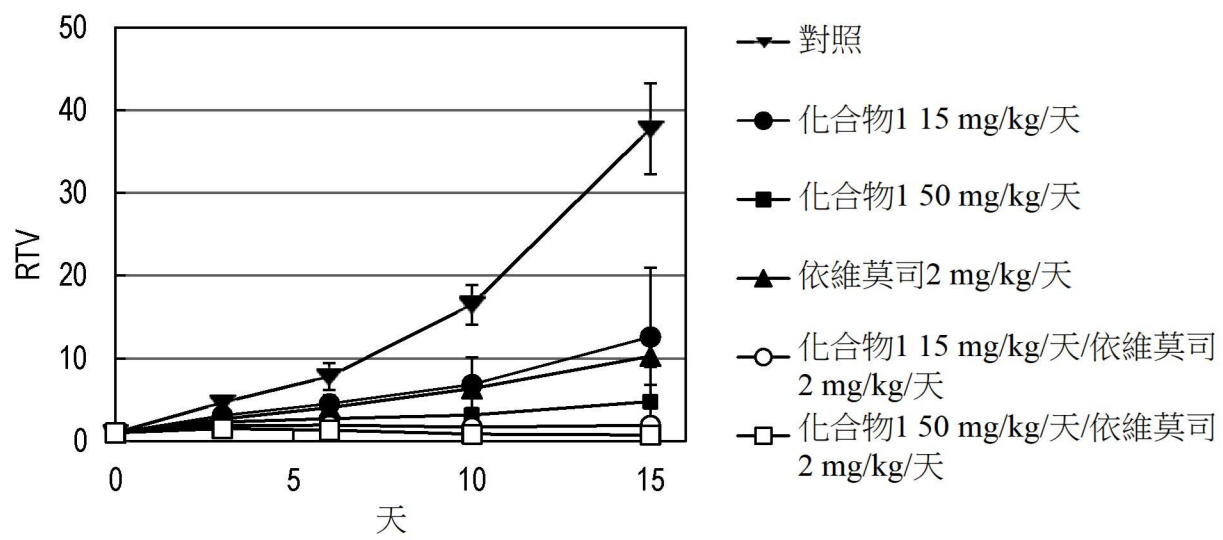
【圖4A】



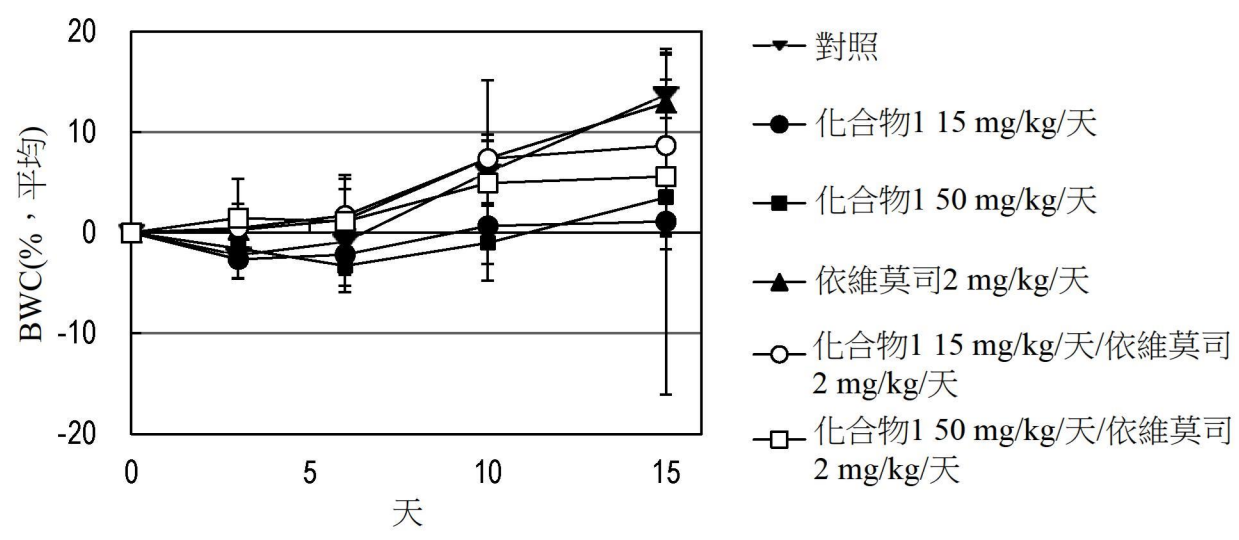
【圖4B】



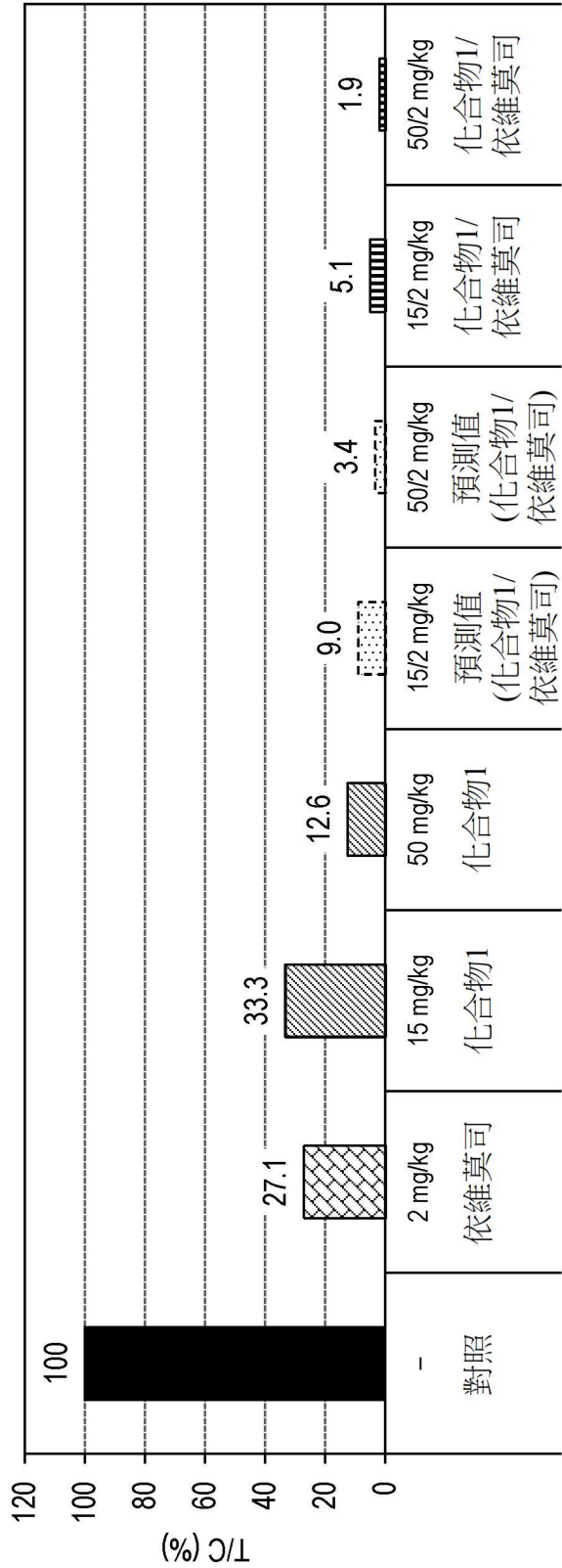
【圖4C】



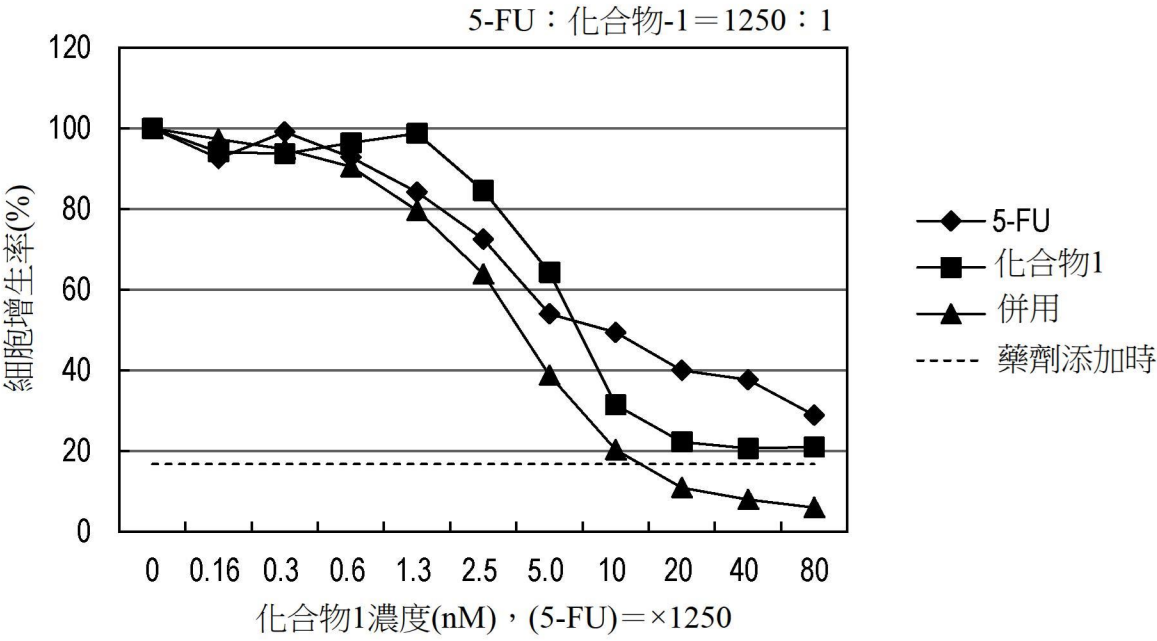
【圖5A】



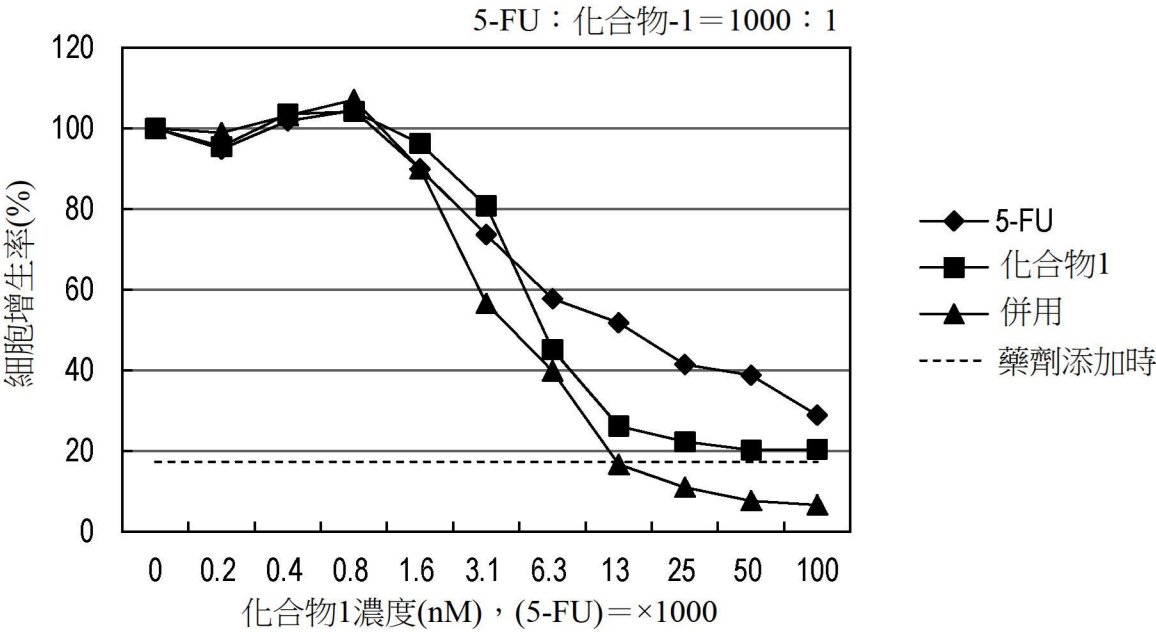
【圖5B】



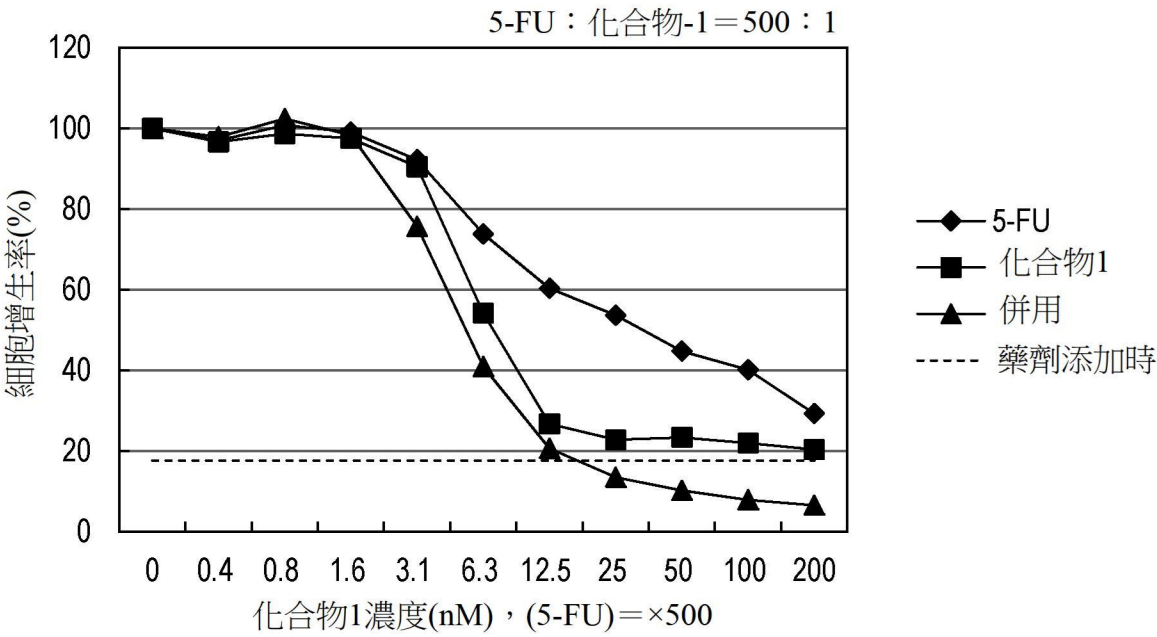
【圖5C】



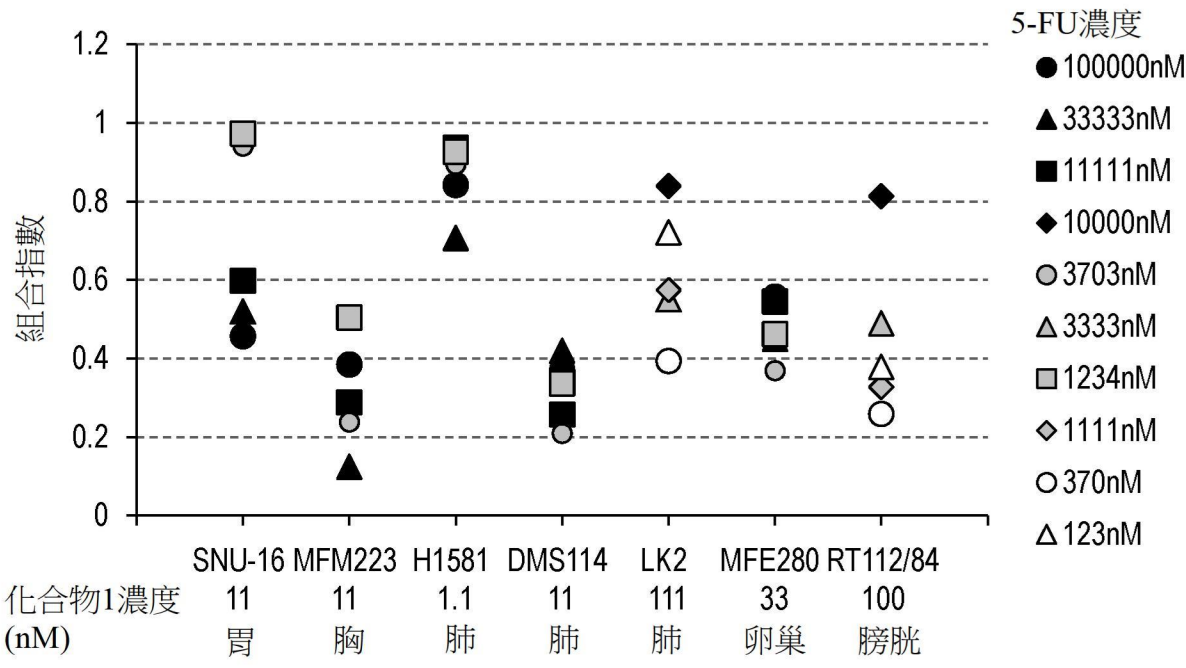
【圖6A】



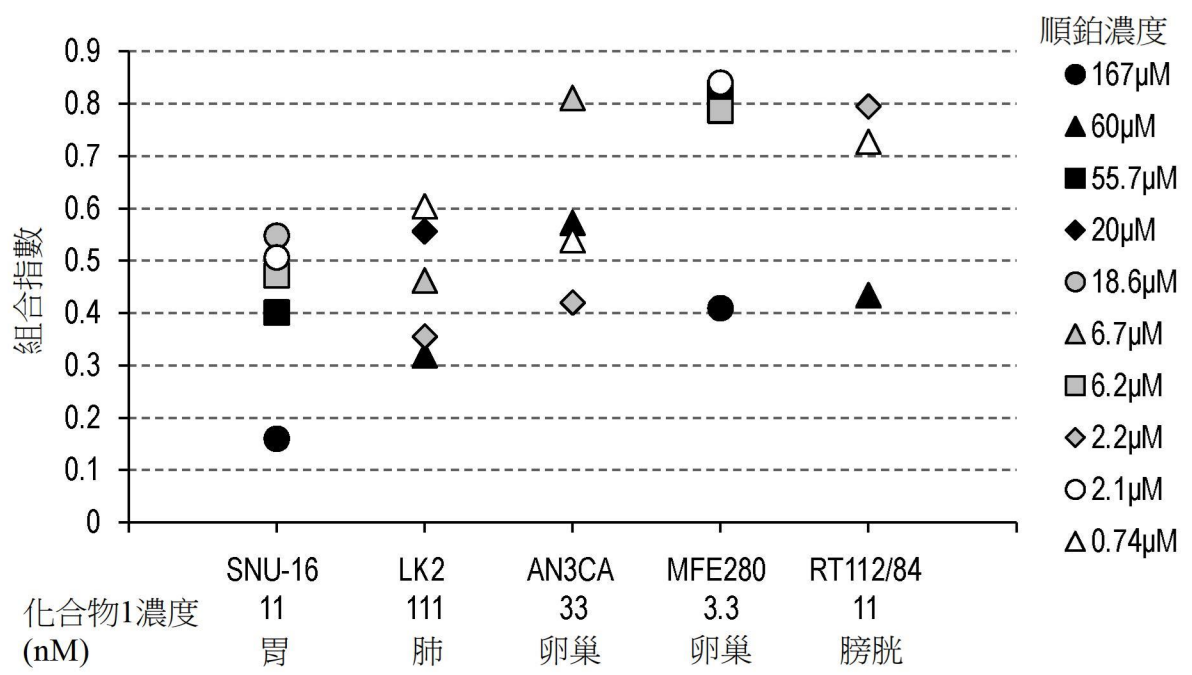
【圖6B】



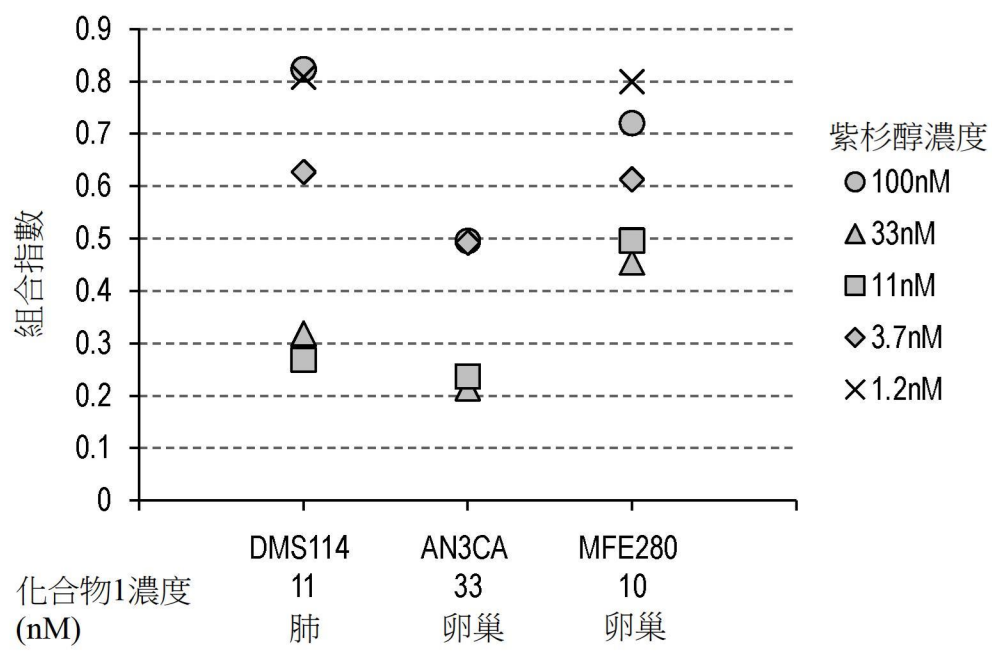
【圖6C】



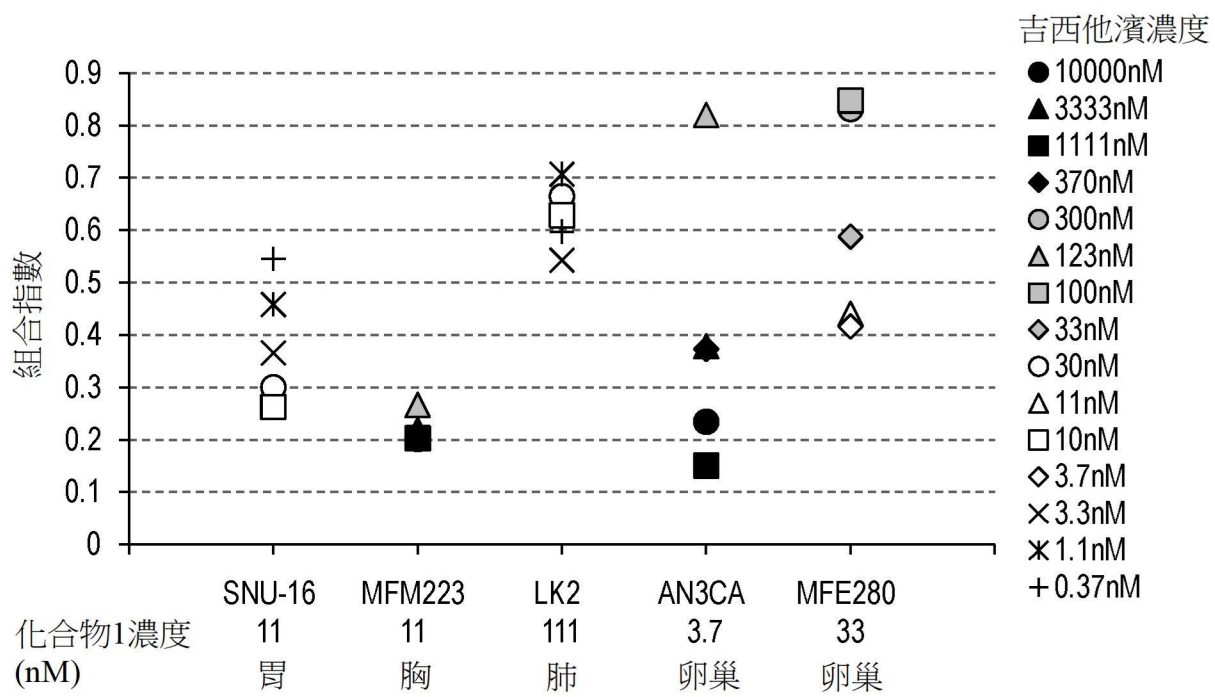
【圖7A】



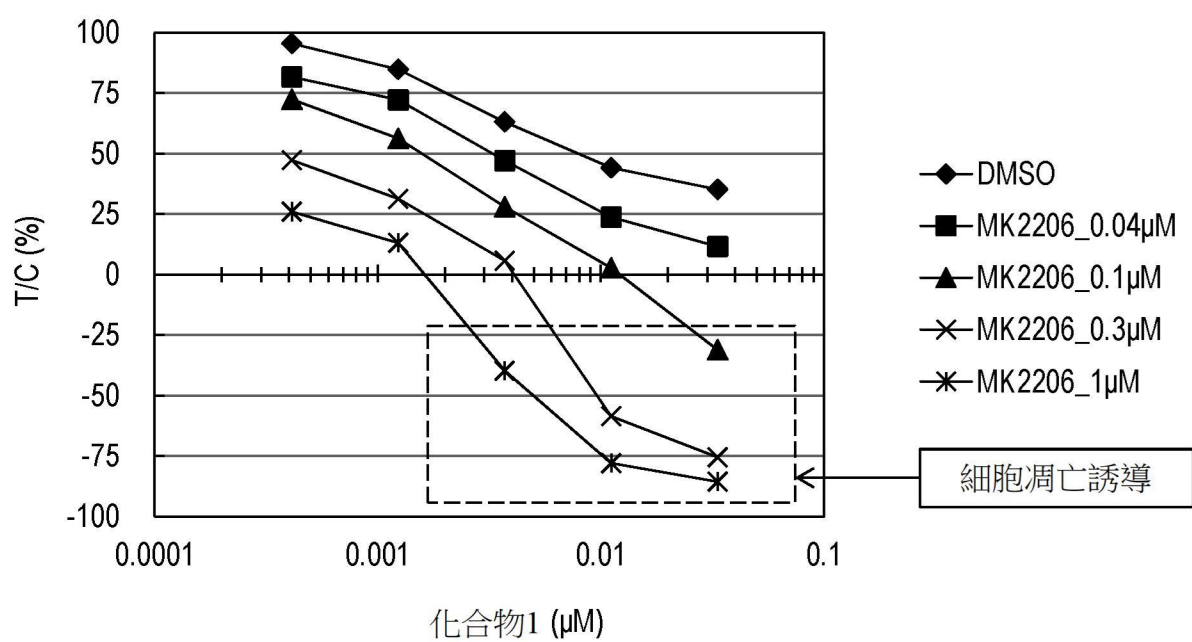
【圖7B】



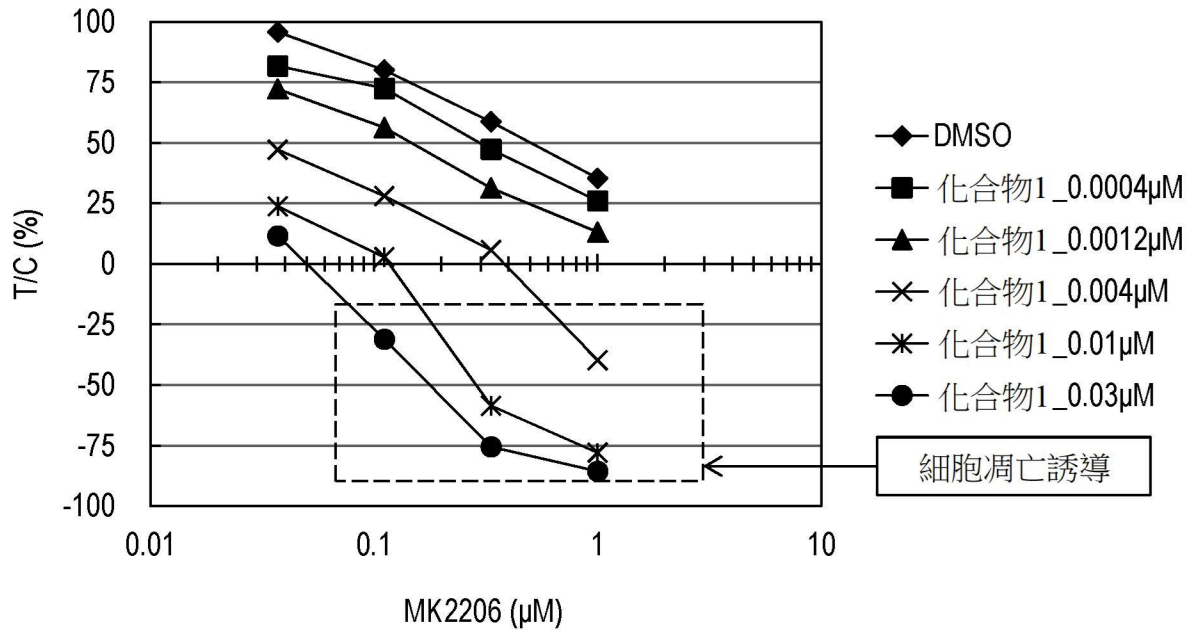
【圖7C】



【圖7D】

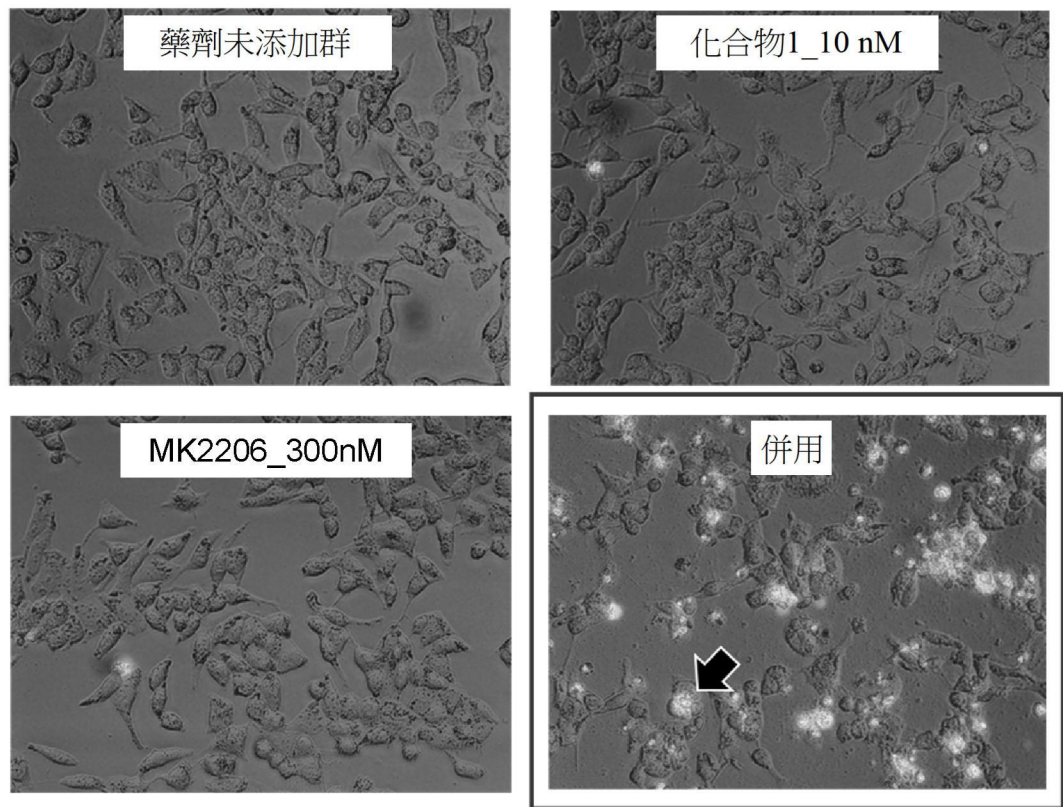


【圖8A】



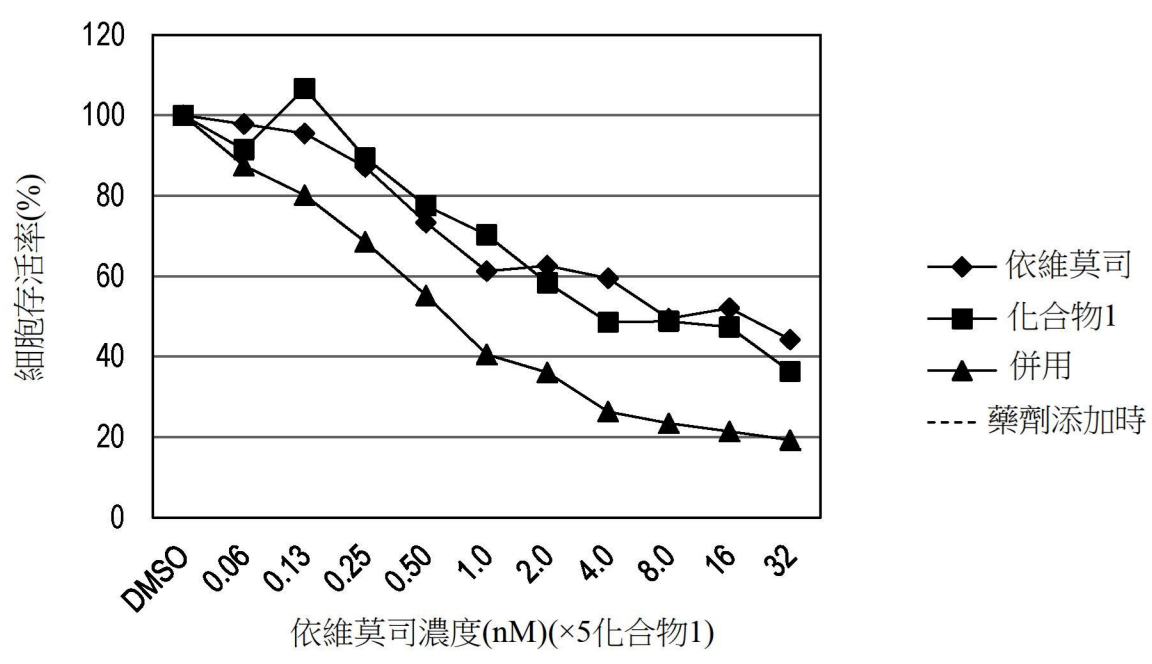
【圖8B】

AN3CA(FGFR2變異)；子宮體癌株

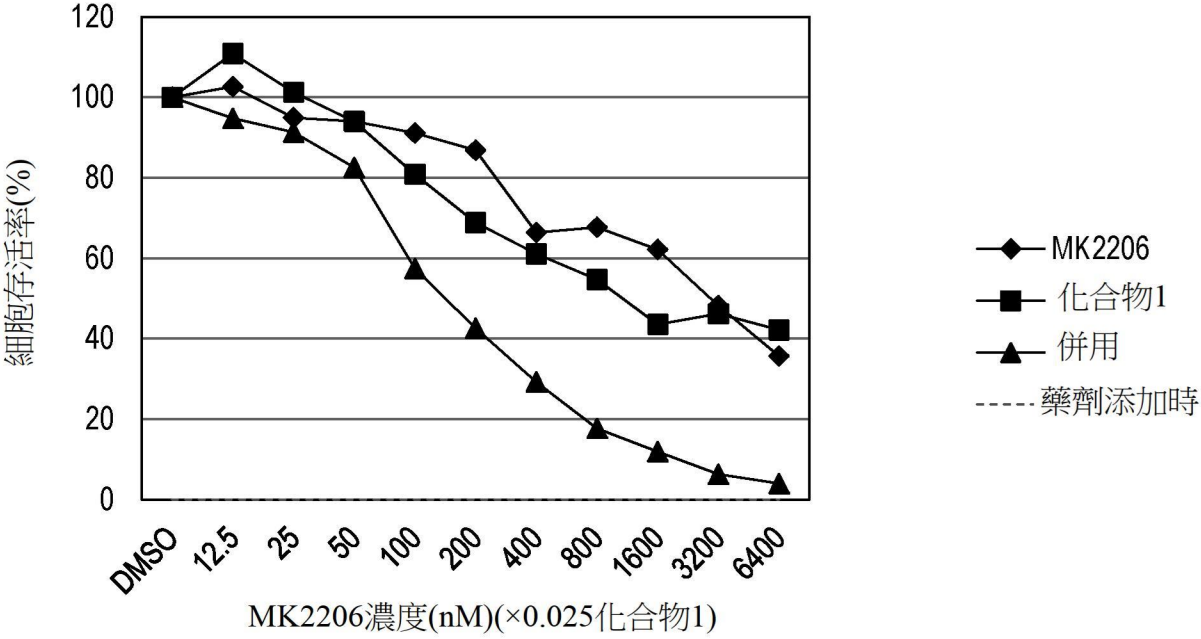


CellEvent™ 卡斯蛋白酶-3/7 綠色
使用檢測試劑(invitrogen)

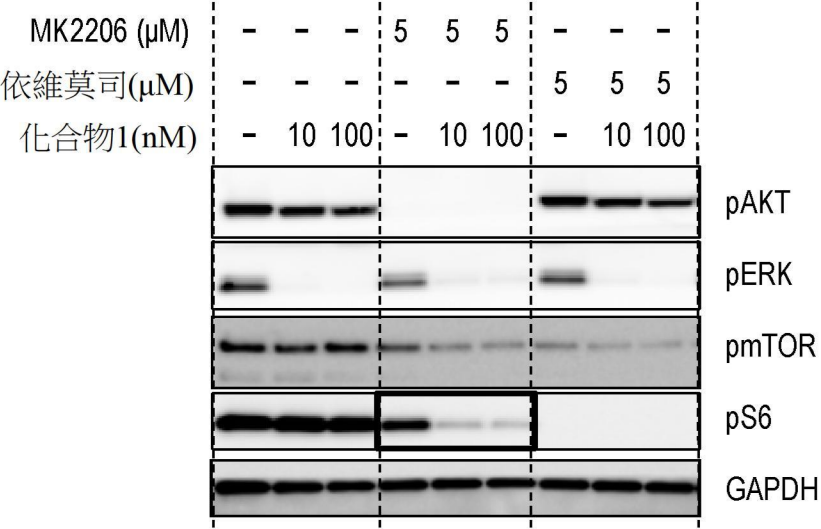
【圖9】



【圖10A】



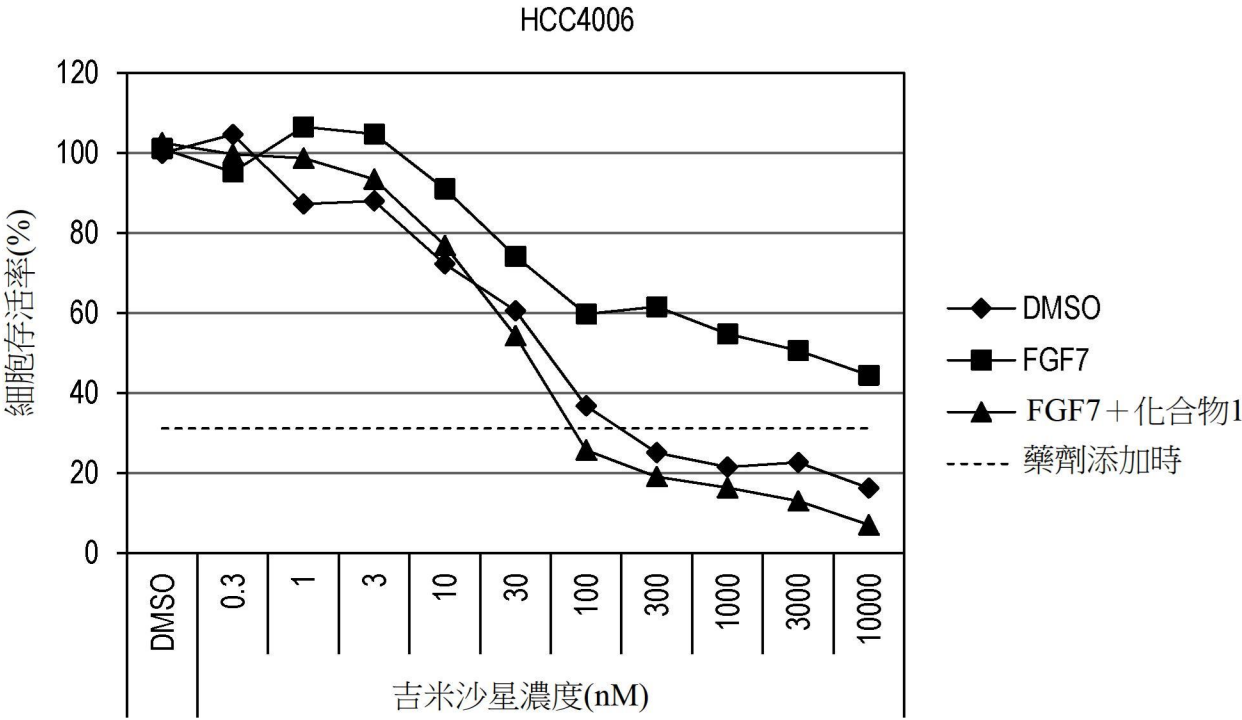
【圖10B】



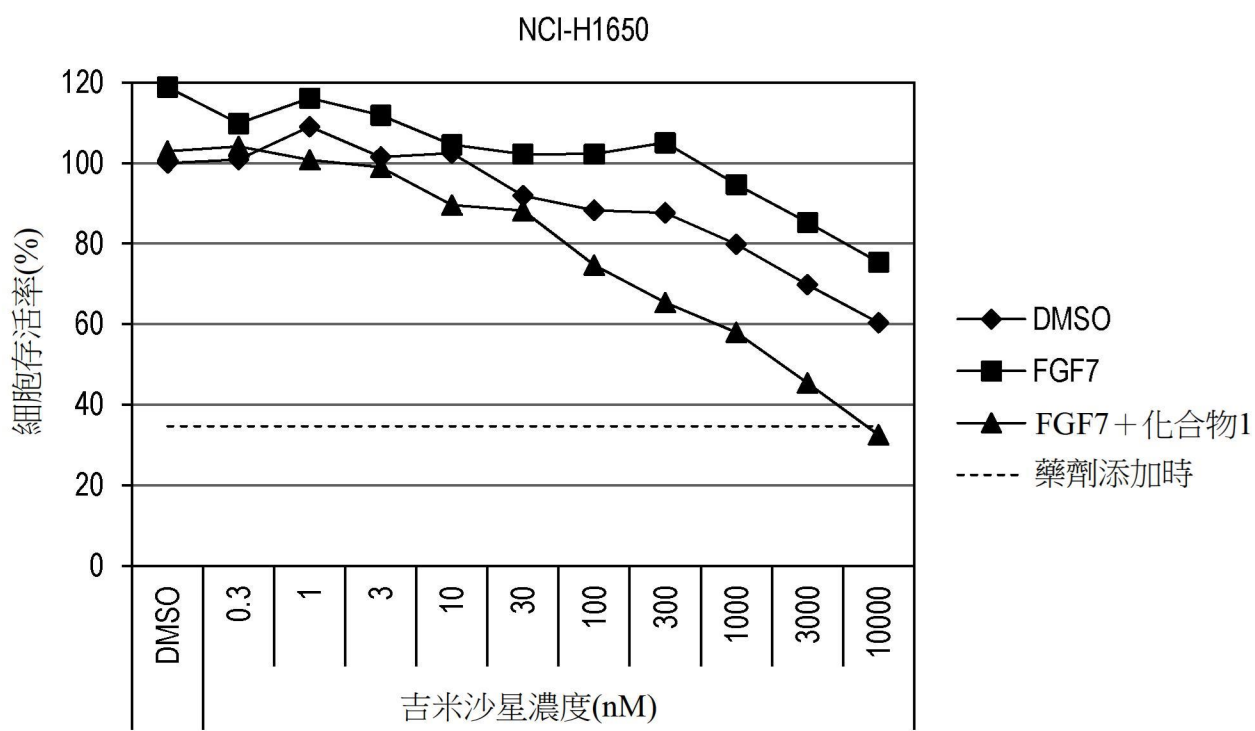
【圖11】

細胞株	腫瘤型	EGFR狀態
HCC4006	NSCLC	Exon19 del
NCI-H1650	NSCLC	Exon19 del
NCI-H322	NSCLC	WT

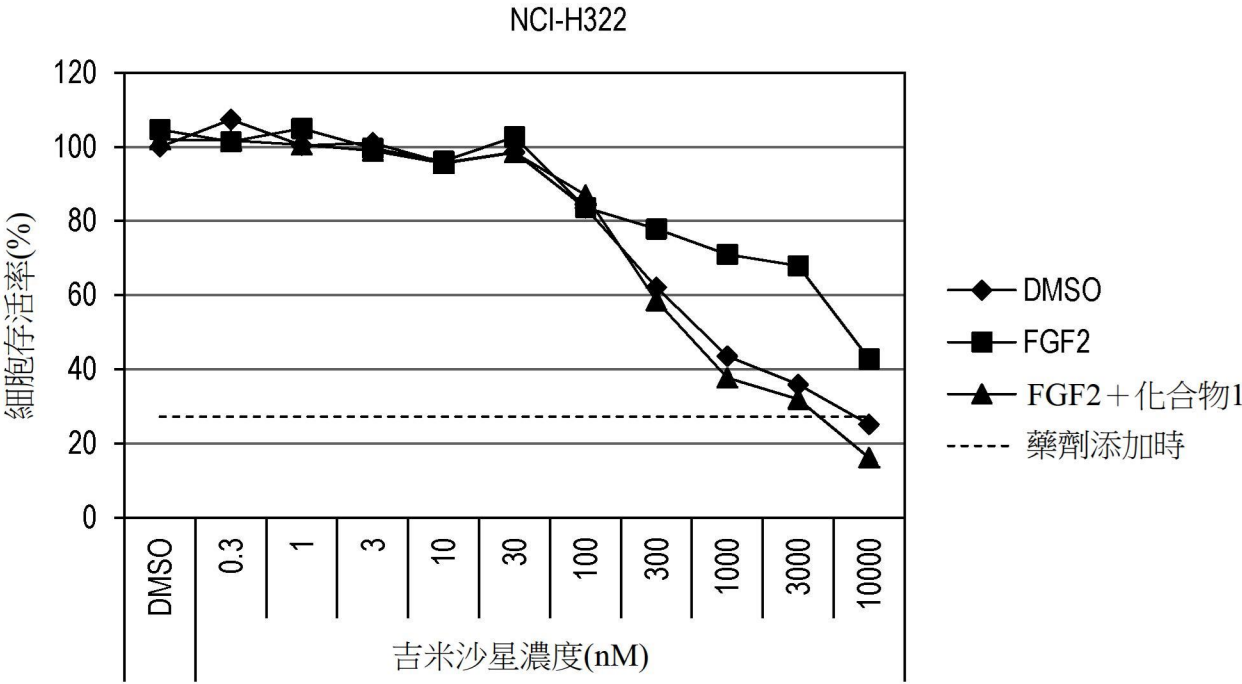
【圖12A】



【圖12B】



【圖12C】



【圖12D】