

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 2 月 25 日 (2021.2.25)

【公表番号】特表 2020-514409 (P2020-514409A)

【公表日】令和 2 年 5 月 21 日 (2020.5.21)

【年通号数】公開・登録公報 2020-020

【出願番号】特願 2019-560071 (P2019-560071)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 498/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/529 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 498/18 C S P

A 6 1 K 31/529

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 1 月 15 日 (2021.1.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

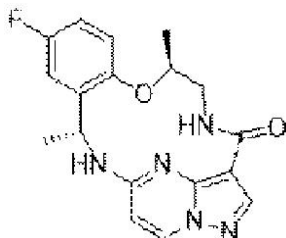
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つのさらなる抗癌剤の治療的有効量と組み合わせた、患者における癌の処置での使用のための、治療的有効量で、F A K、S R C および J A K 2 を阻害する化合物または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物であって、F A K、S R C および J A K 2 を阻害する化合物が

【化 1】



または薬学的に許容可能なその塩であり、さらなる抗癌剤がEGFR阻害剤または薬学的に許容可能なその塩である、医薬組成物。

【請求項 2】

癌がALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、ER⁺乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巢癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (spitzoid neoplasms)、肉腫、星状細胞腫、脳口ワググレード (lower grade) 神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、Ph⁻様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫CML、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巢漿液性嚢胞腺癌、皮膚 (skin cutaneous) 黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、脾臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

癌が非小細胞肺癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

癌が結直腸癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

癌が脾臓癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

癌がトリプルネガティブ乳癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

癌が頭頸部扁平上皮癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

さらなる抗癌剤がEGFRの抗体またはEGFRの低分子阻害剤である、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

さらなる抗癌剤がEGFRの抗体である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

抗体がセツキシマブ、ネシツムマブまたはパニツムマブである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

さらなる抗癌剤がEGFRの低分子阻害剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

低分子阻害剤がアファチニブ、ブリガチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ (CI-1033)、ダコミチニブ、エロルチニブ、ゲフィチニブ、HKI357、イコチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、オルムチニブ、パニツムマブ、ペリチニブ、PF-06747775、ロシレチニブ、バンデタニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

【請求項 14】

【請求項 15】

【手續補正2】

【補正対象書類名】明細書

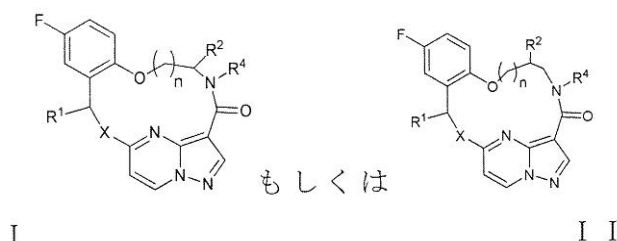
【補正対象項目名】 0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 2 3 】

2. FAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物が、式IもしくはIIの化合物【化5】



(式中、

X は、 NR^3 または CHR^3 であり；

R¹ および R² のそれぞれは独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、-OR⁵、-C(O)OR⁵ または -C(O)NR⁵R⁶ であり；C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキルおよび C₆ - C₁₀ アリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)C₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)C₁ - C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)NHC₁ - C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)OC₁ - C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ - C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-

$C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_2C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-P(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-P(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ または3～7員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

R^3 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ または単環もしくは二環式ヘテロアリールであり； $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ または単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ または $-OR^5$ により置換され；

R^4 は、H、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ または3～7員ヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ または3～7員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ または単環式5～7員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

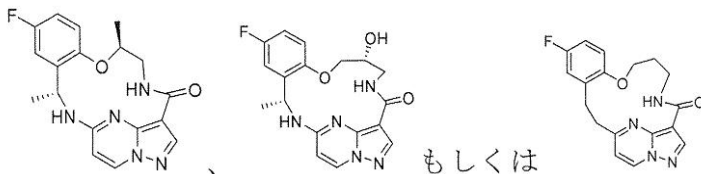
各 R^5 および R^6 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ またはヘテロアリールであり；

n は、0または1である）；

または薬学的に許容可能なその塩である、項1に記載の方法。

3．上記FAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物が、次の式の化合物：

【化6】



または薬学的に許容可能なその塩である、項1または2に記載の方法。

4．上記癌が、ALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、ER⁺乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巣癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍（spitzoid neoplasms）、肉腫、星状細胞腫、脳口ワググレード（lower grade）神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、Ph-様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫CML、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、皮膚（skin cutaneous）黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌からなる群から選択される、項1～3に記載の方法。

5．上記癌が、非小細胞肺癌、転移性非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、転移性頭頸部扁平上皮癌、結直腸癌、転移性結直腸癌、膵臓癌または転移性膵臓癌である、項1～4の何れか1項に記載の方法。

6．上記癌が、非小細胞肺癌である、項4に記載の方法。

7．上記癌が、結直腸癌である、項4に記載の方法。

9. 上記癌が、トリプルネガティブ乳癌である、項4に記載の方法。

11. 上記さらなる抗癌剤が、EGFRの抗体またはEGFRの低分子阻害剤である、
項1～10の何れか1項に記載の方法。

13. 上記抗体が、セツキシマブ、ネシツムマブまたはパニツムマブである、項13に記載の方法。

14. 上記さらなる抗癌剤が、EGFRの低分子阻害剤である、項1～10の何れか1項に記載の方法。

15. 上記低分子阻害剤が、アフアチニブ、ブリガチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ(CI-1033)、ダコミチニブ、エロルチニブ、ゲフィチニブ、HKI357、イコチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、オルムチニブ、パニツムマブ、ペリチニブ、PF-06747775、ロシレチニブ、バンデタニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項14に記載の方法。

16. 上記さらなる抗癌剤が、ゲフィチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、
項1～9の何れか1項に記載の方法。

17. 上記さらなる抗癌剤が、オシメルチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項1～9の何れか1項に記載の方法。

18. 上記さらなる抗癌剤が、エルロチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、
項1～9の何れか1項に記載の方法。

18 a . 上記さらなる抗癌剤が、イコチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、
項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の方法。

19. 治療的有効量の少なくとも1つのさらなる抗癌剤と組み合わせた、患者における癌の処置における使用のための、F A K、S R CおよびJ A K 2を阻害する化合物または薬学的に許容可能なその塩。

20. 上記 FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物が、式 I もしくは II の化合物：

もしくは

I

II

(式中、

X は、 NR^3 または CHR^3 であり；

R¹ および R² のそれぞれは独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、-OR⁵、-C(O)OR⁵ または -C(O)NR⁵R⁶ であり；C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキルおよび C₆ - C₁₀ アリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)C₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)C₁ - C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)NHC₁ - C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ - C₆ ア

ルキル、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-NHS(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_2NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})S(O)_2N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_2C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-P(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-P(O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ または3～7員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

R^3 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ または単環もしくは二環式ヘテロアリールであり； $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ または単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル}$ または $-OR^5$ により置換され；

R^4 は、H、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ または3～7員ヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ または3～7員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ または単環式5～7員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

各 R^5 および R^6 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ 、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ またはヘテロアリールであり；

n は、0または1である）；

または薬学的に許容可能なその塩である、項19に記載の化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

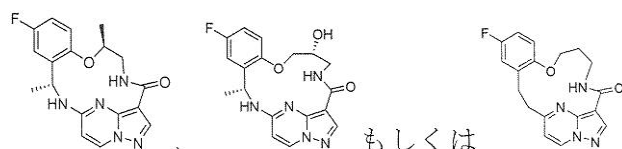
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

21. 上記FAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物が、次の式の化合物：

【化8】



または薬学的に許容可能なその塩である、項19に記載の化合物。

22. 上記癌が、ALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、ER⁺乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巣癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (spitzoid neoplasms)、肉腫、星状細胞腫、脳口ワーグレード (lower grade) 神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、Ph⁻様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫CML、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、皮膚 (skin cutaneous) 黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌からなる群から選択される、項19～21の何れか1項に記載の化合物。

23. 上記癌が、非小細胞肺癌である、項19～21の何れか1項に記載の化合物。

24. 上記癌が、結直腸癌である、項19～21の何れか1項に記載の化合物。

25. 上記癌が、膵臓癌である、項19～21の何れか1項に記載の化合物。

26. 上記癌が、トリプルネガティブ乳癌である、項19～21の何れか1項に記載の化合物。

27. 上記癌が、頭頸部扁平上皮癌である、項19～21の何れか1項に記載の化合物。

28. 上記さらなる抗癌剤が、EGFR阻害剤または薬学的に許容可能なその塩である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

29. 上記さらなる抗癌剤が、EGFRの抗体またはEGFRの低分子阻害剤である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

30. 上記さらなる抗癌剤が、EGFRの抗体である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

31. 上記抗体が、セツキシマブ、ネシツムマブまたはパニツムマブである、項30に記載の化合物。

32. 上記さらなる抗癌剤が、EGFRの低分子阻害剤である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

33. 上記低分子阻害剤が、アフアチニブ、ブリガチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ (CI-1033)、ダコミチニブ、エロルチニブ、ゲフィチニブ、HKI357、イコチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、オルムチニブ、パニツムマブ、ペリチニブ、PF-06747775、ロシレチニブ、パンデタニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項32に記載の化合物。

34. 上記さらなる抗癌剤が、ゲフィチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

35. 上記さらなる抗癌剤が、オシメルチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

36. 上記さらなる抗癌剤が、エルロチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

36a. 上記さらなる抗癌剤が、イコチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項19～27の何れか1項に記載の化合物。

37. 治療的有効量の少なくとも1つのさらなる抗癌剤と組み合わせた、患者における癌の処置のためのFAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物の治療的有効量を含む薬剤の調製における、FAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物または薬学的に許容可能なその塩の使用。

38. 上記FAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物が、式IもしくはIIの化合物：

もしくは

X は、 NR^3 または CHR^3 であり：

R³ は独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリールであり；C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは - OR⁵ により置換され；

R⁴ は、H、C₁ - C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、C₁ - C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ - C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)N(C

$C_1 - C_6$ アルキル) $C_2 - C_6$ シクロアルキルまたは単環式 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され;

各 R^5 および R^6 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであり;

n は、0 または 1 である);

または薬学的に許容可能なその塩である、項 37 に記載の化合物。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

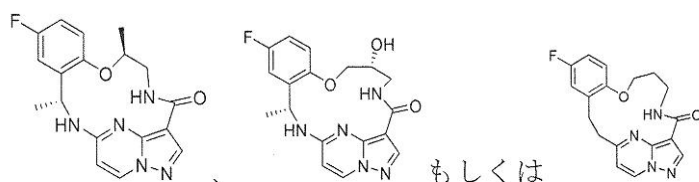
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

39. 上記 FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物が、次の式の化合物:

【化 10】



または薬学的に許容可能なその塩である、項 37 に記載の使用。

40. 上記癌が、ALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、 ER^+ 乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巢癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (spitzoid neoplasms)、肉腫、星状細胞腫、脳口ワググレード (lower grade) 神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、Ph-様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫 CML、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巢漿液性嚢胞腺癌、皮膚 (skin cutaneous) 黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌からなる群から選択される、項 37 ~ 39 の何れか 1 項に記載の使用。

41. 上記癌が、非小細胞肺癌である、項 37 ~ 40 の何れか 1 項に記載の使用。

42. 上記癌が、結直腸癌である、項 37 ~ 40 の何れか 1 項に記載の使用。

43. 上記癌が、膵臓癌である、項 37 ~ 40 の何れか 1 項に記載の使用。

44. 上記癌が、トリプルネガティブ乳癌である、項 37 ~ 40 の何れか 1 項に記載の使用。

45. 上記癌が、頭頸部扁平上皮癌である、項 37 ~ 40 の何れか 1 項に記載の使用。

46. 上記さらなる抗癌剤が、EGFR 阻害剤または薬学的に許容可能なその塩である、項 37 ~ 45 の何れか 1 項に記載の使用。

47. 上記さらなる抗癌剤が、EGFR の抗体または EGFR の低分子阻害剤である、項 37 ~ 45 の何れか 1 項に記載の使用。

48. 上記さらなる抗癌剤が、EGFR の抗体である、項 37 ~ 45 の何れか 1 項に記載の使用。

49. 上記抗体が、セツキシマブ、ネシツムマブまたはパニツムマブである、項 48 に記載の使用。

50. 上記さらなる抗癌剤が、EGFR の低分子阻害剤である、項 37 ~ 45 の何れか 1 項に記載の使用。

51. 上記低分子阻害剤が、アファチニブ、プリガチニブ、セツキシマブ、カネルチニ

56. 上記 FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物が、式 I もしくは II の化合物：

I

もしくは

II

R¹ および R² のそれぞれは独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、-OR⁵、-C(O)OR⁵ または -C(O)NR⁵R⁶ であり；C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキルおよび C₆ - C₁₀ アリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁ - C₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)C₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)C₁ - C₆ アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)NHC₁ - C₆ アルキル、-NHC(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHC(O)OC₁ - C₆ アルキル、-N(C₁ - C₆ アルキル)C(O)OC₁ - C₆ アルキル、-NHS(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)₂(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁ - C₆ アルキル)、-NHS(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂NH(C₁ - C₆ アルキル)、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-N(C₁ - C₆ アルキル)S(O)₂N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁ - C₆ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ - C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ - C₆ アルキル)₂、-SC

$C_1 - C_6$ アルキル、 $-S(O)C_1 - C_6$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 - C_6$ アルキル、 $-S(O)NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-S(O)_2NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-S(O)N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-P(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-P(O)(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

R^3 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリールであり； $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $-OR^5$ により置換され；

R^4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1 - C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは単環式 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

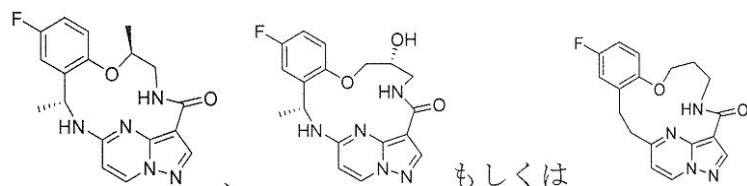
各 R^5 および R^6 は独立に、H、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであり；

n は、0 または 1 である）

または薬学的に許容可能なその塩である、項 55 に記載の組成物。

57. 上記 FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物が、次の式の化合物：

【化 12】



または薬学的に許容可能なその塩である、項 55 に記載の組成物。

58. 上記癌が、ALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、ER⁺ 乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巣癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (spitzoid neoplasms)、肉腫、星状細胞腫、脳口ワググレード (lower grade) 神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、Ph-様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫 CML、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、皮膚 (skin cutaneous) 黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌からなる群から選択される、項 55 ~ 57 の何れか 1 項に記載の組成物。

59. 上記癌が、非小細胞肺癌である、項 55 ~ 58 の何れか 1 項に記載の組成物。

60. 上記癌が、結直腸癌である、項 55 ~ 58 の何れか 1 項に記載の組成物。

61. 上記癌が、膵臓癌である、項 55 ~ 58 の何れか 1 項に記載の組成物。

62. 上記癌が、トリプルネガティブ乳癌である、項 55 ~ 58 の何れか 1 項に記載の組成物。

○

•

I

力德

三

•

-

I

I

1.

4



II

(式中、

X は、 NR^3 または CHR^3 であり；

1

o

0

Q

0

)

Q

- C₆ アルキル) C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- N H C (O) O C₁ - C₆ アルキル、- N (C₁ - C₆ アルキル) C (O) O C₁ - C₆ アルキル、- N H S (O) (C₁ - C₆ アルキル)、- N H S (O)₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O) (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O)₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- N H S (O) N H₂、- N H S (O)₂ N H₂、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O) N H₂、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O)₂ N H₂、- N H S (O) N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N H S (O)₂ N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N H S (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- N H S (O)₂ N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O) N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O)₂ N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- N (C₁ - C₆ アルキル) S (O)₂ N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- C O₂ H、- C (O) O C₁ - C₆ アルキル、- C (O) N H₂、- C (O) N H (C₁ - C₆ アルキル)、- C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- S C₁ - C₆ アルキル、- S (O) C₁ - C₆ アルキル、- S (O)₂ C₁ - C₆ アルキル、- S (O) N H (C₁ - C₆ アルキル)、- S (O)₂ N H (C₁ - C₆ アルキル)、- S (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- S (O)₂ N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- P (C₁ - C₆ アルキル)₂、- P (O) (C₁ - C₆ アルキル)₂、- C₃ - C₆ シクロアルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

R³ は独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリールであり；C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキルまたは - O R⁵ により置換され；

R⁴ は、H、C₁ - C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、C₁ - C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、- O H、- C N、- O C₁ - C₆ アルキル、- N H₂、- N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル)₂、- C O₂ H、- C (O) O C₁ - C₆ アルキル、- C (O) N H₂、- C (O) N H (C₁ - C₆ アルキル)、- C (O) N (C₁ - C₆ アルキル)₂、C₃ - C₆ シクロアルキルまたは単環式 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

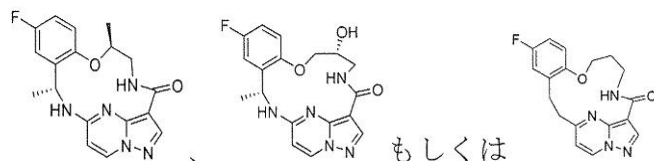
各 R⁵ および R⁶ は独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリールまたはヘテロアリールであり；

n は、0 または 1 である)

または薬学的に許容可能なその塩である、項 7 3 に記載の薬剤。

7 5 . 上記 F A K、S R C および J A K 2 を阻害する化合物が、次の式の化合物：

【化 1 4】



または薬学的に許容可能なその塩である、項 7 3 に記載の薬剤。

7 6 . A L C L、N S C L C、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、E R⁺ 乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巣癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (s p i t z o i d n e o p l a s m s)、肉腫、星状細胞腫、脳ワーグレード (l o w e r

R¹ および R² のそれぞれは独立に、H、重水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、

-OR⁵、-C(O)OR⁵または-C(O)NR⁵R⁶であり；C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキルおよびC₆-C₁₀アリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁-C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-NHC(O)C₁-C₆アルキル、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)C₁-C₆アルキル、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆アルキル、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)NHC₁-C₆アルキル、-NHC(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-NHC(O)OC₁-C₆アルキル、-N(C₁-C₆アルキル)C(O)OC₁-C₆アルキル、-NHS(O)(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)₂(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)₂(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆アルキル)、-NHS(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆アルキル)₂、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)₂NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)S(O)₂N(C₁-C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆アルキル)、-C(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-SC₁-C₆アルキル、-S(O)C₁-C₆アルキル、-S(O)₂C₁-C₆アルキル、-S(O)NH(C₁-C₆アルキル)、-S(O)₂NH(C₁-C₆アルキル)、-S(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆アルキル)₂、-P(C₁-C₆アルキル)₂、-P(O)(C₁-C₆アルキル)₂、-C₃-C₆シクロアルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

R³は独立に、H、重水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリールであり；C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキルまたは-OR⁵により置換され；

R⁴は、H、C₁-C₆アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキルであり、C₁-C₆アルキルまたは3～7員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、-OH、-CN、-OC₁-C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆アルキル)、-C(O)N(C₁-C₆アルキル)₂、C₃-C₆シクロアルキルまたは単環式5～7員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

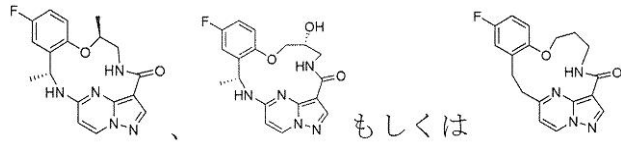
各R⁵およびR⁶は独立に、H、重水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₆-C₁₀アリールまたはヘテロアリールであり；

nは、0または1である)

または薬学的に許容可能なその塩である、項90に記載の相乗的組成物。

92. 上記FAK、SRCおよびJAK2を阻害する化合物が、次の式の化合物：

【化 16】



または薬学的に許容可能なその塩である、項 90 に記載の相乗的組成物。

93．上記場所が、癌または癌細胞である、項 90 ～ 92 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

94．上記場所が、ALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、ER⁺乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巣癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (spitzoid neoplasms)、肉腫、星状細胞腫、脳口ワググレード (lower grade) 神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、Ph-様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫 CML、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、皮膚 (skin cutaneous) 黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌からなる群から選択される癌である、項 90 ～ 92 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

95．上記癌が、非小細胞肺癌である、項 90 ～ 93 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

96．上記癌が、結直腸癌である、項 90 ～ 93 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

97．上記癌が、膵臓癌である、項 90 ～ 93 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

98．上記癌が、トリプルネガティブ乳癌である、項 90 ～ 93 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

99．上記癌が、頭頸部扁平上皮癌である、項 90 ～ 93 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

100．上記 EGFR 阻害剤が、抗体または低分子阻害剤である、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

101．上記 EGFR 阻害剤が、抗体である、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

102．上記抗体が、セツキシマブ、ネシツムマブまたはパニツムマブである、項 101 に記載の相乗的組成物。

103．上記 EGFR 阻害剤が、低分子阻害剤である、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

104．上記低分子阻害剤が、アファチニブ、ブリガチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ (CI-1033)、ダコミチニブ、エロルチニブ、ゲフィチニブ、HKI357、イコチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、オルムチニブ、パニツムマブ、ペリチニブ、PF-06747775、ロシレチニブ、バンデタニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 103 に記載の相乗的組成物。

105．上記 EGFR 阻害剤が、ゲフィチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

106．上記 EGFR 阻害剤が、オシメルチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

107．上記 EGFR 阻害剤が、エルロチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である

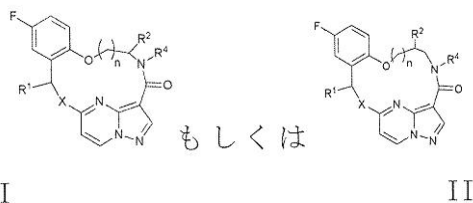
、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

107a . 上記さらなる抗癌剤が、イコチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 90 ～ 99 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

108 . FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物および EGFR 阻害剤の相乗的組成物であって、この 2 つの成分がヒト身体においてのみ互いに接触する、相乗的組成物。

109 . 上記 FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物が、式 I もしくは II の化合物：

【化 17】



(式中、

X は、 NR^3 または CHR^3 であり；

R^1 および R^2 のそれぞれは独立に、H、重水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ であり； $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルおよび $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール中の各水素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SC}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{P}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルまたは 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

R^3 は独立に、H、重水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリールであり； $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは単環もしくは二環式ヘテロアリール中の各水

素原子は独立に場合によっては、重水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルまたは $-OR^5$ により置換され；

R^4 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル中の各水素原子は独立に場合によっては、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1 - C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは単環式 5 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルにより置換され；

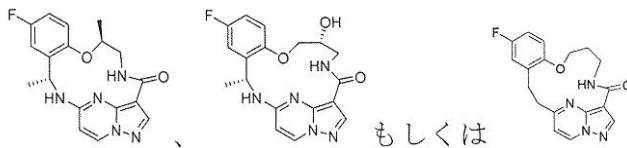
各 R^5 および R^6 は独立に、 H 、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたはヘテロアリールであり；

n は、0 または 1 である）

または薬学的に許容可能なその塩である、項 90 に記載の相乗的組成物。

110. 上記 FAK、SRC および JAK2 を阻害する化合物が、次の式の化合物：

【化 18】



または薬学的に許容可能なその塩である、項 108 に記載の相乗的組成物。

111. 上記 EGFR 阻害剤が、EGFR の抗体または EGFR の低分子阻害剤である、項 108 ~ 110 の何れか 1 項に記載の相乗的組成物。

112. 上記 EGFR 阻害剤が、抗体である、項 111 に記載の相乗的組成物。

113. 上記抗体が、セツキシマブ、ネシツムマブまたはパニツムマブである、項 112 に記載の相乗的組成物。

114. 上記 EGFR 阻害剤が、低分子阻害剤である、項 111 に記載の相乗的組成物。

115. 上記低分子阻害剤が、アフアチニブ、ブリガチニブ、セツキシマブ、カネルチニブ (CI - 1033)、ダコミチニブ、エロルチニブ、ゲフィチニブ、HKI 357、イコチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、オルムチニブ、パニツムマブ、ペリチニブ、PF - 06747775、ロシレチニブ、バンデタニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 114 に記載の相乗的組成物。

116. 上記 EGFR 阻害剤が、ゲフィチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 114 に記載の相乗的組成物。

117. 上記 EGFR 阻害剤がオシメルチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 114 に記載の相乗的組成物。

118. 上記 EGFR 阻害剤が、エルロチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 114 に記載の相乗的組成物。

119. 上記さらなる抗癌剤が、イコチニブまたは薬学的に許容可能なその塩である、項 114 に記載の相乗的組成物。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

癌は、ALCL、NSCLC、神経芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、成人腎細胞癌、小児腎細胞癌、乳癌、ER + 乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸腺癌、神経膠芽腫

、多形膠芽腫、未分化甲状腺癌、胆管細胞癌、卵巣癌、結直腸癌、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、肝内胆管細胞癌、甲状腺癌、スピッツ腫瘍 (s p i t z o i d n e o p l a s m s) 、肉腫、星状細胞腫、脳口ワーグレード (l o w e r g r a d e) 神経膠腫、分泌乳癌、乳腺相似癌、急性骨髄性白血病、先天性中胚葉腎腫、先天性線維肉腫、P h - 様急性リンパ芽球性白血病、甲状腺がん、頭頸部扁平上皮癌、小児神経膠腫 C M L 、前立腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、皮膚 (s k i n c u t a n e o u s) 黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、ホジキンリンパ腫、漿液性および明細胞子宮内膜癌、口腔癌、子宮内膜癌、内分泌性癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉頭癌、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌を含むが限定されない、E G F R 、E G F R の上方制御または何らかの E G F R 突然変異が介在し得るか、またはこれらが関連し得る何らかの癌であり得ることが認められよう。