

【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】平成22年2月18日 (2010.2.18)

【公表番号】特表2009-531276(P2009-531276A)

【公表日】平成21年9月3日 (2009.9.3)

【年通号数】公開・登録公報2009-035

【出願番号】特願2008-548032(P2008-548032)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

C 0 7 D 407/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 19/02

C 0 7 D 495/04 1 0 3

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 407/14

C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 403/14 C S P
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 C 0 7 D 417/14
 A 6 1 K 31/541
 C 1 2 N 9/99
 C 0 7 D 403/04
 G 0 1 N 33/574 A

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月25日(2009.12.25)

【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】

A．BCR - a b l、VEGFR、PDGFR、EGFR、Flt3、JAK(例えば、JAK2もしくはJAK3)、C - a b l、PDK1、Chk(例えば、Chk1もしくはChk2)、FGFR(例えば、FGFR3)、Ret、Eph(例えば、EphB2もしくはEphB4)またはSrc(例えば、cSrc)であるキナーゼが媒介する病態または症状；あるいは

B．癌細胞が：

- (a) スレオニンゲートキパー変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキパー変異；または
- (c) イマチニブ耐性変異；または
- (d) ニロチニブ耐性変異；または
- (e) ダサチニブ耐性変異；または
- (f) KITにおけるT670I変異；または
- (g) PDGFRにおけるT674I変異；または
- (h) EGFRにおけるT790M変異；または
- (i) a b lにおけるT315I変異、

である薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌；あるいは

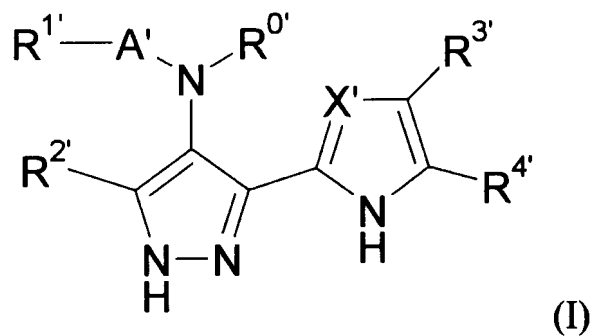
C．BCR - a b l、c - k i t、PDGF、EGF受容体またはErbB2の変異型である変異分子標的を発現する癌；あるいは

D．他の抗癌剤と結合または相互作用するが式(I)または(I')の化合物と結合または相互作用をしないタンパク質の領域に変異を有するキナーゼ、例えばc - a b l、c - k i t、PDGFRベータおよびPDGFRアルファを含むPDGFRならびに、EGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3およびErbB4などのErbBファミリーのメンバー、ならびにEphA1、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA8、EphA10、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、EphB6などのエフリン受容体ファミリーのメンバー、c - S r c、ならびにTYK2などのJAKファミリーのキナーゼから選ばれる変異キナーゼ、が媒介する疾病；

の予防または治療用の薬剤であって、

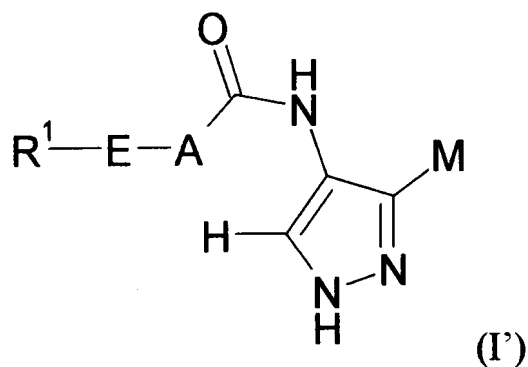
I．式(I)の化合物：

【化 1】



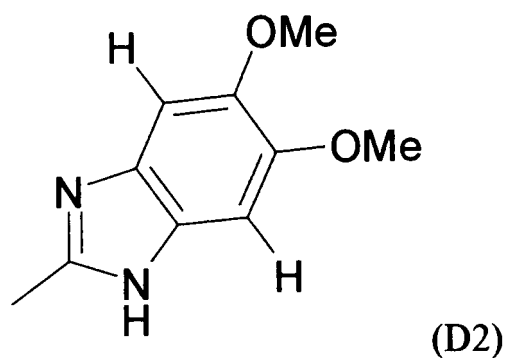
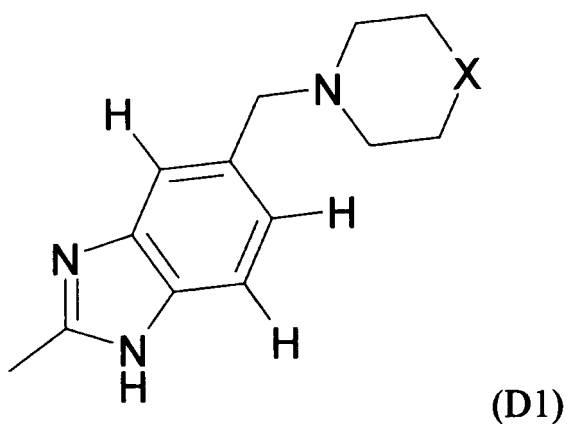
〔式中、
 X' は、 CR^5 または N であり；
 A' は、結合または $-(CH_2)_m-(B')$ であり；
 B' は、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は、水素、またはヒドロキシもしくは C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；
 m は、0、1 または 2 であり；
 n は、0 または 1 であり；
 R^0 は、水素であるか、または存在する場合には NR^g と一緒になって $-(CH_2)_p$ - 基（ここで p は 2 ~ 4 である）を形成し；
 R^1 は、水素、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基もしくは複素環式基、または置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり；
 R^2 は、水素、ハロゲン、メトキシ、またはハロゲン、ヒドロキシルもしくはメトキシで置換されていてもよい C_{1-4} ヒドロカルビル基であり；
 R^3 および R^4 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、このうち 3 個までが N 、 O および S から選ばれるヘテロ原子であり得る 5 ~ 7 環員を有する、置換されていてもよい縮合炭素環式環または複素環式環を形成し；
 R^5 は、水素、 R^2 基または R^{10} 基であり、ここで、 R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - またはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基および複素環式基、
 R^a-R^b 基であり、ここで、 R^a は、結合、 O 、 CO 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり； R^b は、水素、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基および複素環式基、ならびにヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノ - またはジ - C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式基および複素環式基から選ばれる 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選ばれ、前記 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 以上の炭素原子は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ で置き換えられていてもよく；
 R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選ばれ；
 X^1 は、 O 、 S または NR^c であり、 X^2 は $=O$ 、 $=S$ または $=NR^c$ である〕
 またはその塩、溶媒和物、互変異性体もしくは N - オキシドであるか、あるいは
 II . 前記化合物は式 (I') で表される化合物：

【化 2】



〔式中、
MはD 1基およびD 2基；

【化 3】



から選ばれ、

そして：

(A) MがD 1基の場合：

XはO、NHおよびNCH₃から選ばれ；

Aは結合およびNR²から選ばれ、ここでR²は水素またはメチルであり；

Eは、結合、CH₂、CH(CN)およびC(CH₃)₂から選ばれ；

R¹は下記のものから選ばれる：

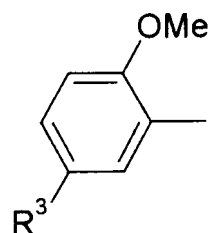
(i) ヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルにより置換されていてもよい3～5個の環員を有するシクロアルキル基；

(ii) O、N、SおよびSO₂から選ばれる1もしくは2のヘテロ原子環員を有する4～6個の環員を有する飽和複素環基（前記複素環基はC₁₋₄アルキル、アミノまたはヒ

ドロキシで置換されていてもよいが、非置換 4 - モルホリニル、非置換テトラヒドロピラン - 4 - イル、非置換 2 - ピロリジニル、および非置換そして 1 - 置換ピペリジン - 4 - イルを除く) ;

(i i i) 下記式で表される 2 , 5 - 置換フェニル基 :

【化 4】



(式中、(a) X が NH あるいは N - C H ₃ の場合、R ³ は塩素およびシアノから選ばれ、(b) X が O の場合、R ³ は C N である) ;

(i v) C R ⁶ R ⁷ R ⁸ で表される基 (R ⁶ 及び R ⁷ はそれぞれ水素およびメチルから選ばれ、R ⁸ は、水素、メチル、C ₁ - ₄ アルキルスルホニルメチル、ヒドロキシメチルおよびシアノから選ばれる) ;

(v) メチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選ばれる 1 あるいは 2 個の置換基に置換されてもよいピリダジン - 4 - イル基 ;

(v i) 置換基がメチル、エチル、アミノ、フッ素、塩素、アミノおよびメチルアミノから選ばれる、置換イミダゾチアゾール基 ;

(v i i) 置換されていてもよい 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルあるいは置換されていてもよい 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル基 (各々の場合の置換基はハロゲン、シアノ、アミノ、C ₁ - ₄ モノ - またはジアルキルアミノ、C O N H ₂ または C O N H - C ₁ - ₄ アルキル、C ₁ - ₄ アルキルおよび C ₁ - ₄ アルコキシから選ばれ、前記 C ₁ - ₄ アルキルおよび C ₁ - ₄ アルコキシ基は、ヒドロキシ、メトキシまたはアミノで置換されていてもよい) ;

(v i i i) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、C ₁ - ₄ モノ - およびジアルキルアミノ、C O N H ₂ または C O N H - C ₁ - ₄ アルキル、C ₁ - ₄ アルキルならびに C ₁ - ₄ アルコキシから選ばれる 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよい 3 - ピリジル (前記 C ₁ - ₄ アルキルならびに C ₁ - ₄ アルコキシ基は、ヒドロキシ、メトキシまたはアミノで置換されていてもよいが、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - (ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - アミドおよび 2 , 6 - ジメトキシ - N - [3 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ニコチンアミドを除く) ;

(i x) ハロゲン、シアノ、アミノ、C ₁ - ₄ モノ - およびジアルキルアミノ、C O N H ₂ または C O N H - C ₁ - ₄ アルキル、C ₁ - ₄ アルキルならびに C ₁ - ₄ アルコキシから選ばれる 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよいチオモルホリンあるいはその S - オキシドまたは S , S - ジオキシド (前記 C ₁ - ₄ アルキルおよび C ₁ - ₄ アルコキシ基は、ヒドロキシ、メトキシまたはアミノで置換されていてもよい) ;

また、E - A が N R ² の場合、R ¹ はさらに下記から選ばれる :

(x) 2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、2 , 5 - ジフルオロフェニル、3 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル、2 - メトキシフェニル、5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、シクロヘキシル、非置換 4 - テトラヒドロピラニル、および t e r t - ブチル ;

(x i) N R ^{1 0} R ^{1 1} で表される基 (R ^{1 0} および R ^{1 1} はそれぞれ C ₁ - ₄ アルキルあるいは R ^{1 0} および R ^{1 1} は結合しており N R ^{1 0} R ^{1 1} が O、N、S および S O ₂ から選ばれる第 2 のヘテロ原子環員を含んでいてもよい 4 ~ 6 個の環員を有する飽和複素環

基を形成し、前記複素環基が C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてもよい)；

(xiii) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノ - およびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルならびに C_{1-4} アルコキシから選ばれる 1 または 2 個の置換基により置換されていてもよいピリドン (前記 C_{1-4} アルキルならびに C_{1-4} アルコキシ基は、ヒドロキシ、メトキシまたはアミノで置換されていてもよい)；

E - A が $C(CH_3)_2NR^2$ あるいは CH_2-NR^2 の場合、 R^1 はさらに下記から選ばれる：

(xiii) 非置換 2 - フリルおよび 2, 6 - ジフルオロフェニル；また

E - A が $C(CH_3)_2NR^2$ の場合、 R^1 はさらに下記から選ばれる：

(xiv) 非置換フェニル；また

E が CH_2 の場合、 R^1 はさらに下記から選ばれる：

(xv) 非置換テトラヒドロピラン - 4 - イル；そして

(B) M が D2 基である場合：

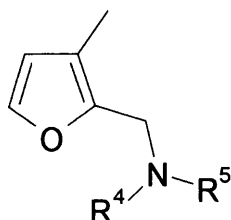
A は結合または NR^2 基から選ばれ、 R^2 は水素またはメチルであり；

E は結合、 CH_2 、 $CH(CN)$ および $C(CH_3)_2$ から選ばれ；

R^1 は下記から選ばれる：

(xvi) 下記式で表される 2 - 置換 3 - フリル基：

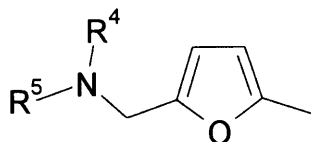
【化 5】



(式中、 R^4 および R^5 同一または異なって水素および C_{1-4} アルキルから選ばれる、あるいは R^4 および R^5 は結合しており NR^4R^5 が O、NH、NMe、S または SO_2 から選ばれる第 2 のヘテロ原子を有してもよい 5 または 6 員の飽和複素環基を形成し、前記飽和 5 または 6 員複素環基はヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルにより置換されていてもよい)；

(xvii) 下記式で表される 5 - 置換 2 - フリル基：

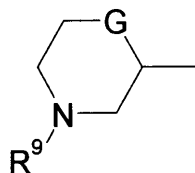
【化 6】



(式中、 R^4 および R^5 同一または異なって水素および C_{1-4} アルキルから選ばれる、あるいは R^4 および R^5 は結合しており NR^4R^5 が O、NH、NMe、S または SO_2 から選ばれる第 2 のヘテロ原子を有してもよい 5 または 6 員の飽和複素環基を形成し、前記飽和 5 または 6 員複素環基はヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルにより置換されていてもよい、ただし、前記化合物が 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フラン - 2 - カルボン酸 [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - アミドではない)；

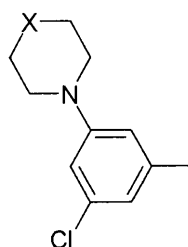
(xviii) 下記式で表される基：

【化 7】



(式中、 R^9 は水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり； G は、 CH 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NH であり、前記基は C_{1-4} ヒドロカルビル、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、フッ素、アミノ、モノ - またはジ - C_{1-4} アルキルアミノから選ばれる 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく、前記 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ基はそれぞれ、ヒドロキシ、フッ素、アミノ、モノ - またはジ - C_{1-4} アルキルアミノで置換されていてもよい)；および
(xi) 下記式で表される 3, 5 - 二置換フェニル基：

【化 8】



(式中、 X は O 、 NH および NCH_3 から選ばれる)；ならびに

(C) M が $D1$ 基の場合：

X は O であり； A は NR^2 であり、ここで R^2 は水素であり； E は結合であり； R^1 は 2, 6 - ジフルオロフェニルであり；したがって、式 (I) の化合物は下記から選ばれた酸と形成された塩から選ばれる酸付加塩である：酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸 (例えば、 L - アスコルビン酸)、アスパラギン酸 (例えば、 L - アスパラギン酸)、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウ酸 (例えば、 $(+)$ ショウノウ酸)、カプリン酸、カプリル酸、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ニスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、 D - グルコン酸、グルクロン酸 (例えば、 D - グルクロン酸)、グルタミン酸 (例えば、 L - グルタミン酸)、アルファ - オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳酸 (例えば $(+)$ - L - 乳酸および (\pm) - DL 乳酸)、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、 $(-)$ - L - リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸 (例えば、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ニスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸 (例えば、 $(+)$ - L - 酒石酸)、チオシアン酸、トルエンスルホン酸 (例えば、 p - トルエンスルホン酸)、吉草酸およびキナホイック酸]

もしくはその塩、 N - オキシド、互変異性体および溶媒和物を含んでなる、薬剤。

【請求項 2】

前記化合物が式 (I) で表される化合物である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

前記化合物が、請求項 1 の (A) の節および (B) の節で定義された式 (I') で表される化合物である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 4】

M が D 1 基であり、好ましくは X が O である、請求項 3 に記載の薬剤。

【請求項 5】

A が NR^2 基であり、ここで R^2 は水素またはメチルであり、E が結合である、請求項 3 または 4 に記載の薬剤。

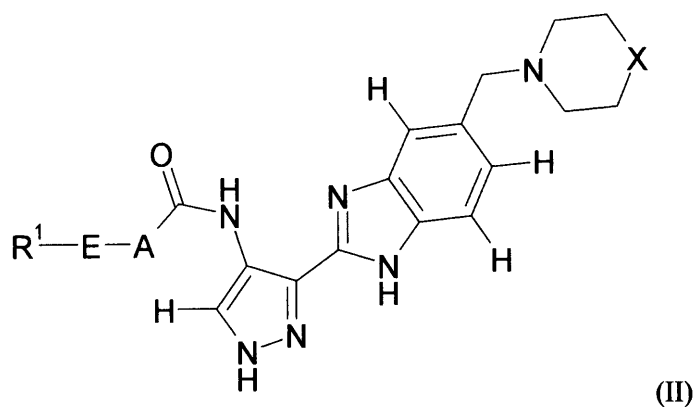
【請求項 6】

R^1 がヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルにより置換されていてもよい 3 ~ 5 個の環員を有するシクロアルキル基であり、好ましくは R^1 が非置換シクロプロピル基である、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 7】

式 (I') の化合物が式 (II) で表わされる、請求項 3 に記載の薬剤：

【化 9】

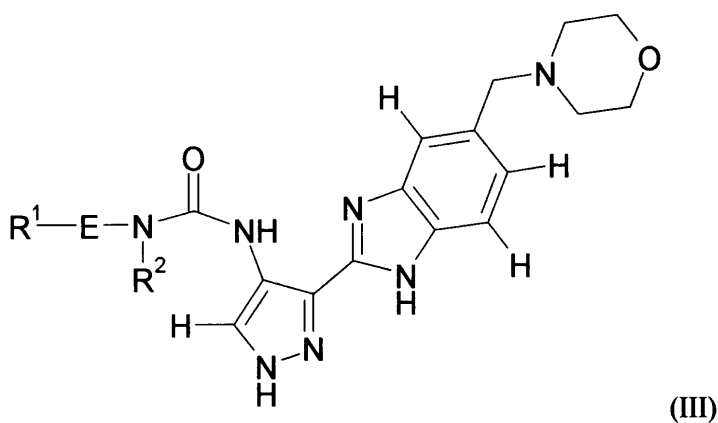


〔式中、 R^1 、E、A および X は前記請求項のいずれか一項で定義した通りである〕。

【請求項 8】

式 (I') の化合物が式 (III) で表わされる、請求項 3 に記載の薬剤：

【化 10】



〔式中、 R^1 、 R^2 、および E は前記請求項のいずれか一項で定義した通りである〕。

【請求項 9】

E が結合であり、 R^2 が H であり、および R^1 がシクロアルキル基である、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

R^1 がシクロアルキル基であり、前記化合物が化合物 1 - シクロプロピル - 3 - [3 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 尿素またはその塩である、請求項 9 に記載の薬剤。

【請求項 11】

前記化合物が 1 - シクロプロピル - 3 - [3 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1

H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 尿素の塩であり、該塩が L - 乳酸塩、D - 乳酸塩またはクエン酸塩である、請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 12】

下記から選択される疾病および症状の 1 つまたは複数 (どのような組み合わせでもよい) の予防または治療に用いるための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の薬剤：
眼疾患あるいは症状 (加齢黄斑変性症 [例えば、湿潤型加齢黄斑変性症]；虚血性増殖性網膜症 [例えば、未熟児網膜症 (ROP) および糖尿病性網膜症]；および血管腫)；骨髓増殖性障害 (MPD) (真性多血症、本態性血小板増加症および骨髓様化生 (MMM) を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症など)；若年性骨髓単球性白血病 (JMML)；慢性骨髓単球性白血病 (CMML)；巨核球性白血病 (巨核球性 AML (AML M7) を含む)；フィラデルフィア染色体陰性 CML；イマチニブ耐性 CML；ニロチニブ耐性 CML；ダサチニブ耐性 CML；胃腸間質性腫瘍 (GIST)；多形性グリア芽腫、慢性骨髓単球性白血病 (CMML) などのグリア芽腫；高好酸球症候群；隆起性皮膚線維肉腫；フィラデルフィア染色体陽性悪性腫瘍 (例えば、フィラデルフィア染色体陽性 CML およびフィラデルフィア染色体陽性 ALL などのフィラデルフィア染色体陽性白血病)；骨髓増殖性症候群；多発性骨髓腫、上皮癌、頭頸部癌、ヒトの骨格発生異常 (アペール (AP) 症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン - ワイス症候群、ベーレ - スティーブンソン脳回状頭皮症候群、パイフェル症候群 (PS) など)、甲状腺癌 (甲状腺乳頭癌、家族性甲状腺髄様癌 (FMTC)、多発性内分泌腺腫 (MEN) 2A 型および 2B 型など)；およびヒルシュスブルグ病。

【請求項 13】

前記疾病および症状が下記から選択される、請求項 12 に記載の薬剤：

(i) 眼疾患あるいは症状 (加齢黄斑変性症 [例えば、湿潤型加齢黄斑変性症]；虚血性増殖性網膜症 [例えば、未熟児網膜症 (ROP) および糖尿病性網膜症]；および血管腫)；骨髓増殖性障害 (MPD) (真性多血症、本態性血小板増加症および骨髓様化生 (MMM) を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症など)；若年性骨髓単球性白血病 (JMML)；慢性骨髓単球性白血病 (CMML)；巨核球性白血病 (巨核球性 AML (AML M7) を含む)；フィラデルフィア染色体陰性 CML；イマチニブ耐性 CML；胃腸間質性腫瘍 (GIST)；多形性グリア芽腫、慢性骨髓単球性白血病 (CMML) などのグリア芽腫；高好酸球症候群；隆起性皮膚線維肉腫；フィラデルフィア染色体陽性悪性腫瘍 (例えば、フィラデルフィア染色体陽性 CML およびフィラデルフィア染色体陽性 ALL などのフィラデルフィア染色体陽性白血病)；骨髓増殖性症候群；多発性骨髓腫、上皮癌、頭頸部癌、ヒトの骨格発生異常 (アペール (AP) 症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン - ワイス症候群、ベーレ - スティーブンソン脳回状頭皮症候群、パイフェル症候群 (PS) など)、甲状腺癌 (甲状腺乳頭癌、家族性甲状腺髄様癌 (FMTC)、多発性内分泌腺腫 (MEN) 2A 型および 2B 型など)；およびヒルシュスブルグ病；あるいは
(ii) 加齢黄斑変性症 (例えば、湿潤型加齢黄斑変性症)；虚血性増殖性網膜症 (例えば、未熟児網膜症 (ROP) および糖尿病性網膜症)；および血管腫などの眼疾患あるいは症状 (どのような組み合わせでもよい)；あるいは
(iii) 真性多血症、本態性血小板増加症および骨髓様化生 (MMM) を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症などの骨髓増殖性障害 (MPD)；若年性骨髓単球性白血病 (JMML)；慢性骨髓単球性白血病 (CMML)；巨核球性 AML (AML M7) を含む巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性 CML；およびイマチニブ耐性 CML；あるいは
(iv) フィラデルフィア染色体陽性 CML およびフィラデルフィア染色体陽性 ALL などのフィラデルフィア染色体陽性白血病；あるいは
(v) 骨髓増殖性症候群；あるいは
(vi) 多発性骨髓腫、上皮癌、頭頸部癌、ならびにアペール (AP) 症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン - ワイス症候群、ベーレ - スティーブンソン脳回状頭皮症候群およびパイフェル症候群 (PS) などのヒトの骨格発生異常、ならびに甲状腺乳頭癌、家族性

甲状腺髄様癌 (F M T C)、多発性内分泌腺腫 (M E N) 2 A 型および 2 B 型などの甲状腺癌、ならびにヒルシュスブルグ病；あるいは

(v i i) 胃腸間質性腫瘍 (G I S T)；多形性グリア芽腫、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L) などのグリア芽腫；高好酸球症候群；隆起性皮膚線維肉腫；あるいは

(v i i i) イマチニブ耐性 C M L、ニロチニブ耐性 C M L およびダサチニブ耐性 C M L；あるいは

(i x) イマチニブ耐性 C M L；あるいは

(x) 骨髄様化生 (M M M) を伴う骨髄線維症。

【請求項 1 4】

以下：

(i) B C R - a b l、V E G F R、P D G F R、E G F R、F l t 3、J A K (例えば、J A K 2 または J A K 3)、C - a b l、P D K 1、C h k (例えば、C h k 1 または C h k 2)、F G F R (例えば、F G F R 3)、R e t、E p h (例えば、E p h B 2 または E p h B 4) あるいは S r c (例えば、c S r c)；あるいは

(i i) B C R - a b l、V E G F R、F l t 3、J A K、C - a b l、P D K 1、C h k 1、C h k 2、F G F R (例えば、F G F R 3)、R e t、E p h (例えば、E p h B 2 または E p h B 4) あるいは c S r c；あるいは

(i i i) B C R - a b l；あるいは

(i v) V E G F R；あるいは

(v) F l t 3、J A K、C - a b l、P D K 1、C h k 1 または C h k 2；あるいは

(v i) F G F R (例えば、F G F R 3)、R e t、E p h (例えば、E p h B 2 または E p h B 4)、または c S r c

から選択されるキナーゼが媒介する病態または症状の診断および治療方法に用いるための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の薬剤であって、該方法が、(i) 患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状が前記キナーゼに対して活性を有する化合物による治療に感受性があるものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および (i i) 患者の疾病または症状がそのような感受性を有することが示された場合に、その後、患者に請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の薬剤を投与することを含むものである、薬剤。

【請求項 1 5】

他の抗癌剤と結合または相互作用するが、式 (I) または (I') の化合物と結合または相互作用をしないタンパク質の領域に変異を有するキナーゼ、例えば c - a b l、c - k i t、P D G F R ベータおよび P D G F R アルファを含む P D G F R ならびに、E G F R (E r b B 1)、H E R 2 (E r b B 2)、E r b B 3 および E r b B 4 などの E r b B フェミリーのメンバー、ならびに E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h A 4、E p h A 5、E p h A 8、E p h A 1 0、E p h B 1、E p h B 2、E p h B 3、E p h B 5、E p h B 6 などのエフリン受容体ファミリーのメンバー、c - S r c、ならびに T Y K 2 などの J A K ファミリーのキナーゼから選ばれる変異キナーゼ、が媒介する疾病の診断および治療方法に用いるための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の薬剤であって、該方法が、(i) 患者が罹患している、または罹患している可能性のある疾病または症状が他の抗癌剤と結合または相互作用するが式 (I) または (I') の化合物と結合または相互作用をしないタンパク質の領域に変異を有するキナーゼが媒介するものかどうかを判定すべく患者をスクリーニングすること、および前記疾病または症状が本明細書で定義されたものであると示された場合に、その後、患者に請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の薬剤を投与することを含むものである、薬剤。

【請求項 1 6】

(a) 多発性骨髄腫、膀胱癌、肝細胞癌、口腔扁平細胞癌、子宮頸癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、乳癌房および結腸癌；または (b) 乳癌；または (c) 骨疾患から選ばれる癌である病態または症状の治療または予防のための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 17】

スクリーニングされ、癌細胞が請求項 1、14 および 15 のいずれか一項で定義されている薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌、または B C R a b l、c - k i t、P D G F、E G F 受容体または E r b B 2 の変異型である変異分子標的を発現する癌、に罹患している、または罹患するリスクがあると判定された患者における癌の治療または予防のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の薬剤。