

【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 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【公表番号】特表 2018-523689 (P2018-523689A)

【公表日】平成 30 年 8 月 23 日 (2018.8.23)

【年通号数】公開・登録公報 2018-032

【出願番号】特願 2018-508757 (P2018-508757)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/58

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4184

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 20 日 (2019.6.20)

【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】

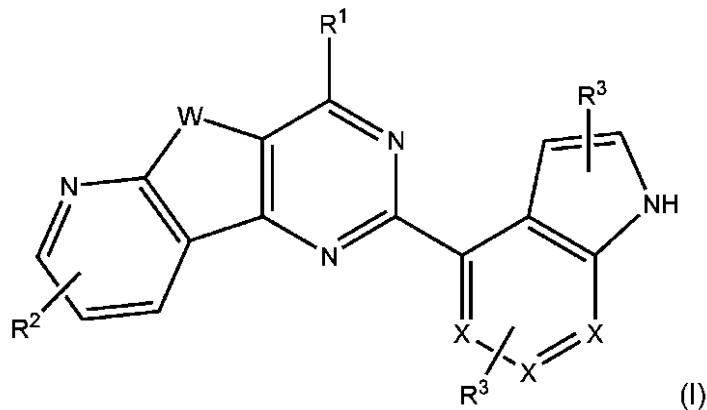
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 2 2】

式 (I)



または薬学的に許容可能なその塩

[式中、

Wは、O、N - H、N - (C₁ ~ C₁₀ アルキル) またはSであり；

それぞれのXは、独立して、CHまたはNであり；

R¹ は、NまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、5 ~ 7 員の飽和または不飽和の、必要に応じて置換された複素環であり；

R² は、LYであり；

それぞれのLは、直接結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたはC₂ ~ C₁₀ アルキニレンであり；

Yは、NまたはOから選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、必要に応じて置換された、縮合された、架橋された、またはスピロ環状の非芳香族の5 ~ 12 員の複素環であり；そして

それぞれのR³ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロC₁ ~ C₁₀ アルキル、O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、S - C₁ ~ C₁₀ アルキル、O - フルオロC₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - アシル、NH - C(O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、C(O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩と、シグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、またはアピラテロン、ARN-509およびMYC阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも1つの第2の作用物質との組み合わせ物を含む、医薬組成物。

【請求項2】

治療において同時に、逐次的に、または別個に使用するために組み合わせられた調製物として、式Iの少なくとも1つの化合物または薬学的に許容可能なその塩、ならびにシグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、またはアピラテロン、ARN-509およびMYC阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも1つの作用物質を含む、キット。

【請求項3】

患者の状態を処置または予防するための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、式Iの少なくとも1つの化合物または薬学的に許容可能なその塩、ならびにシグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメ

ラーゼ (PARP) 阻害剤、アロマターゼ阻害剤、またはアピラテロン、ARN-509 および MYC 阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも 1 つの第 2 の作用物質を含み、前記組み合わせ物は前記患者に投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

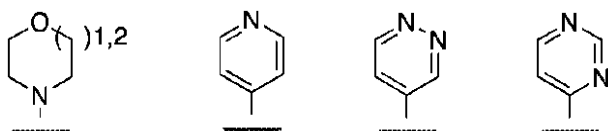
【請求項 4】

前記組み合わせ物が、別個に、逐次的に、または同時に投与されることを特徴とする、請求項 3 に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

R¹ が以下の構造：

【化 23】



のうちのいずれかによって表される、請求項 1 に記載の医薬組成物、請求項 2 に記載のキットまたは請求項 3 に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

R¹ がモルホリンである、請求項 1 に記載の医薬組成物、請求項 2 に記載のキットまたは請求項 3 に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

W が O または S である、請求項 1 および 5 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 6 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

W が O である、請求項 1 および 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 7 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

X が CH である、請求項 1 および 5 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 8 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

R³ が H である、請求項 1 および 5 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 9 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

L が C₁ ~ C₁₀ アルキレン、好ましくはメチレンである、請求項 1 および 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 10 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 10 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

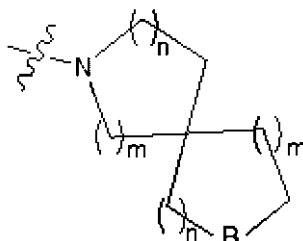
【請求項 12】

Y が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子、好ましくは 2 つのヘテロ原子を含有する、請求項 1 および 5 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 11 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 11 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

Y が、

式 A

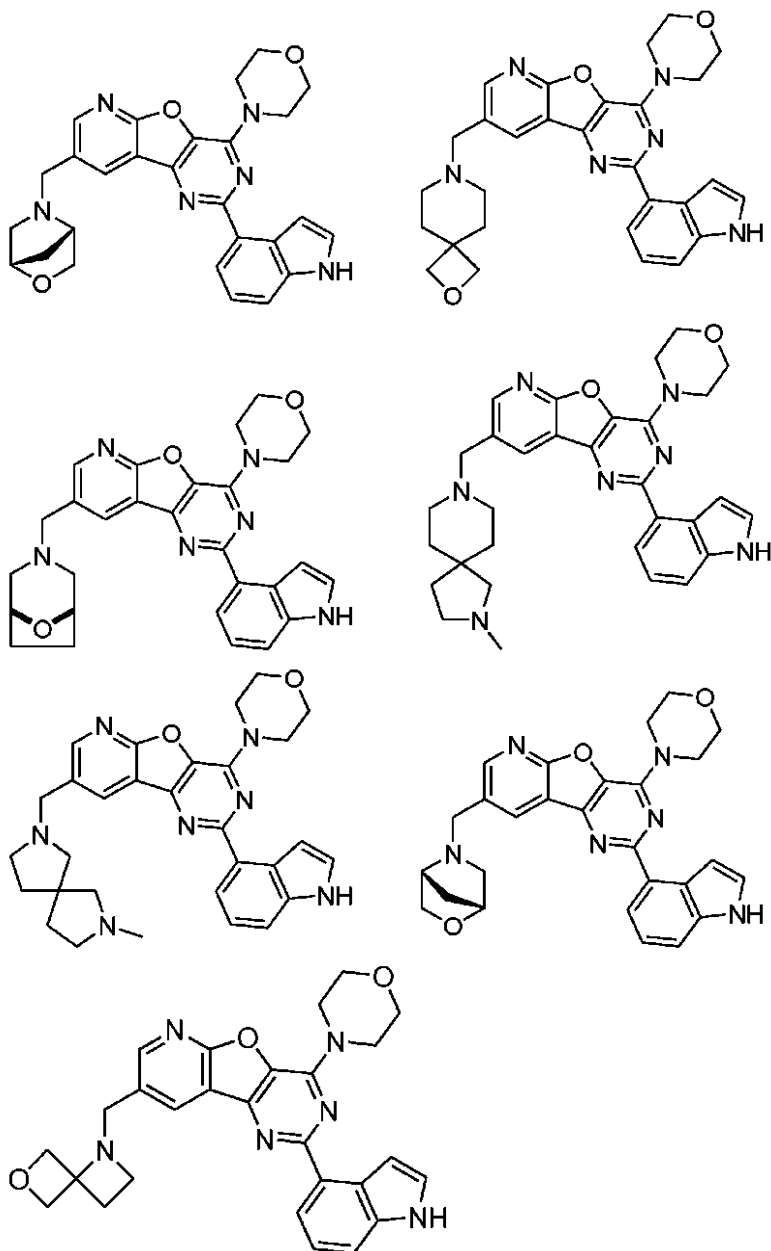


式 B

または

前記式（Ⅰ）の化合物が、以下の構造：

【化 2 5】

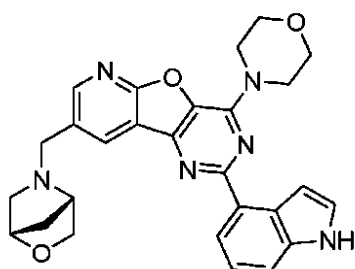


のうちのいずれか 1 つによって例示される、請求項 1 および 5 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 15 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記式 (I) の化合物が、

【化 2 6】



または薬学的に許容可能なその塩である、請求項 16 に記載の医薬組成物、キット、または組み合わせ物。

【請求項 18】

前記第 2 の作用物質が、プロテアソーム阻害剤、p70S6K 阻害剤、BTK および Tec ファミリー阻害剤、ならびに MEK1 阻害剤から選択される、請求項 1 および 5 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 17 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 17 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 19】

前記第 2 の作用物質が、ボルテゾミブ、LY2584702、イブルチニブおよびセルメチニブから選択される、請求項 1 および 5 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 18 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 18 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 20】

薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む、請求項 1 および 5 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 19 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 19 のいずれか一項に規定される組み合わせ物。

【請求項 21】

治療において使用するための、請求項 1 および 5 ~ 16 および 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 20 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 20 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 22】

前記治療が、がんの治療である、請求項 1 および 5 ~ 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 21 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 21 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 23】

前記がんが、固形腫瘍を含むか、または血液がんである、請求項 22 に記載の医薬組成物、キットまたは組み合わせ物。

【請求項 24】

前記がんが、白血病または PTEN 陰性固形腫瘍である、請求項 22 に記載の医薬組成物、キットまたは組み合わせ物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

化合物 A セルメチニブの組合せ

がん細胞の成長に対する PI3K - p110 / 阻害化合物 A の効果を、単独でまたは MEK 阻害剤セルメチニブと組み合わせ、マトリックス用量応答研究により 21 種のがん細胞株のパネルで試験した。平均 Bliss 非依存値（試験したすべての濃度にわたる）によって、化合物 A およびセルメチニブを組み合わせると、EJ28、DU-145、UO31、SK-MEL-28、786-O、WSU-NHL、MDA-MB-231 および PANC1 細胞の成長阻害に対して相乗効果があったことが示唆された。試験したその他の細胞株では、相乗作用または潜在的な拮抗作用は、観測されなかった。

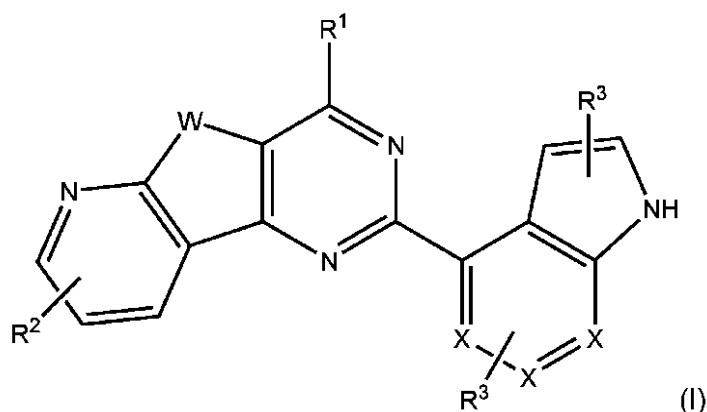
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I)

【化 2 2】

式 (I)



または薬学的に許容可能なその塩

[式中、

Wは、O、N - H、N - (C₁ ~ C₁₀ アルキル) またはSであり；

それぞれのXは、独立して、CHまたはNであり；

R¹は、NまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、5 ~ 7 員の飽和または不飽和の、必要に応じて置換された複素環であり；

R²は、LYであり；

それぞれのLは、直接結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたはC₂ ~ C₁₀ アルキニレンであり；

Yは、NまたはOから選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、必要に応じて置換された、縮合された、架橋された、またはスピロ環状の非芳香族の5 ~ 12 員の複素環であり；そして

それぞれのR³は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロC₁ ~ C₁₀ アルキル、O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、S - C₁ ~ C₁₀ アルキル、O - フルオロC₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - アシル、NH - C(O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、C(O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールである]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩と、シグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアビラテロン、ARN-509およびMYC阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも1つの第2の作用物質との組み合わせ物を含む、医薬組成物。

(項目2)

治療において同時に、逐次的に、または別個に使用するために組み合わされた調製物として、式Iの少なくとも1つの化合物または薬学的に許容可能なその塩、ならびにシグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアビラテロン、ARN-509およびMYC阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも1つの作用物質を含む、キット。

(項目3)

患者の状態を処置または予防する方法であって、治療有効量の式Iの少なくとも1つの化合物または薬学的に許容可能なその塩、ならびにシグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用

物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマトラーゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアピラテロン、ARN-509およびMYC阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも1つの第2の作用物質を前記患者に投与するステップを含む方法。

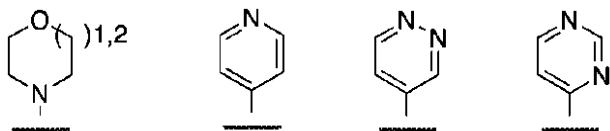
(項目4)

前記投与が、別個に、逐次的に、または同時である、項目3に記載の方法。

(項目5)

R^1 が以下の構造：

【化23】



のうちのいずれかによって表される、項目1に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目6)

R^1 がモルホリンである、項目1または2に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目7)

WがOまたはSである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目8)

WがOである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目9)

XがCHである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目10)

R^3 がHである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目11)

Lが $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、好ましくはメチレンである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

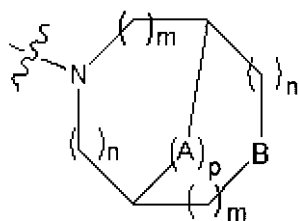
(項目12)

Yが1つまたは2つのヘテロ原子、好ましくは2つのヘテロ原子を含有する、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目13)

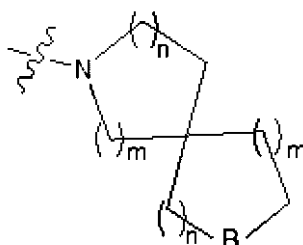
Yが、

【化24】



式 A

または



式 B

[式中、

Aは、O、S、 NR^4 、または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンもしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンから選択され；

Bは、 NR^4 、Oまたは CH_2 であり；

式中、 R^4 は、H、または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニルもしくは $C_{2 \sim 10}$ アルキニルであり；

p は、0 または 1 から選択され；

それぞれの m は、独立して、0、1 または 2 から選択され；

それぞれの n は、独立して、1、2 または 3 から選択される]

から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 14)

A が O または $C_{1 \sim 3}$ アルキレン、好ましくはメチレンである、項目 13 に記載の組成物、キットまたは方法。

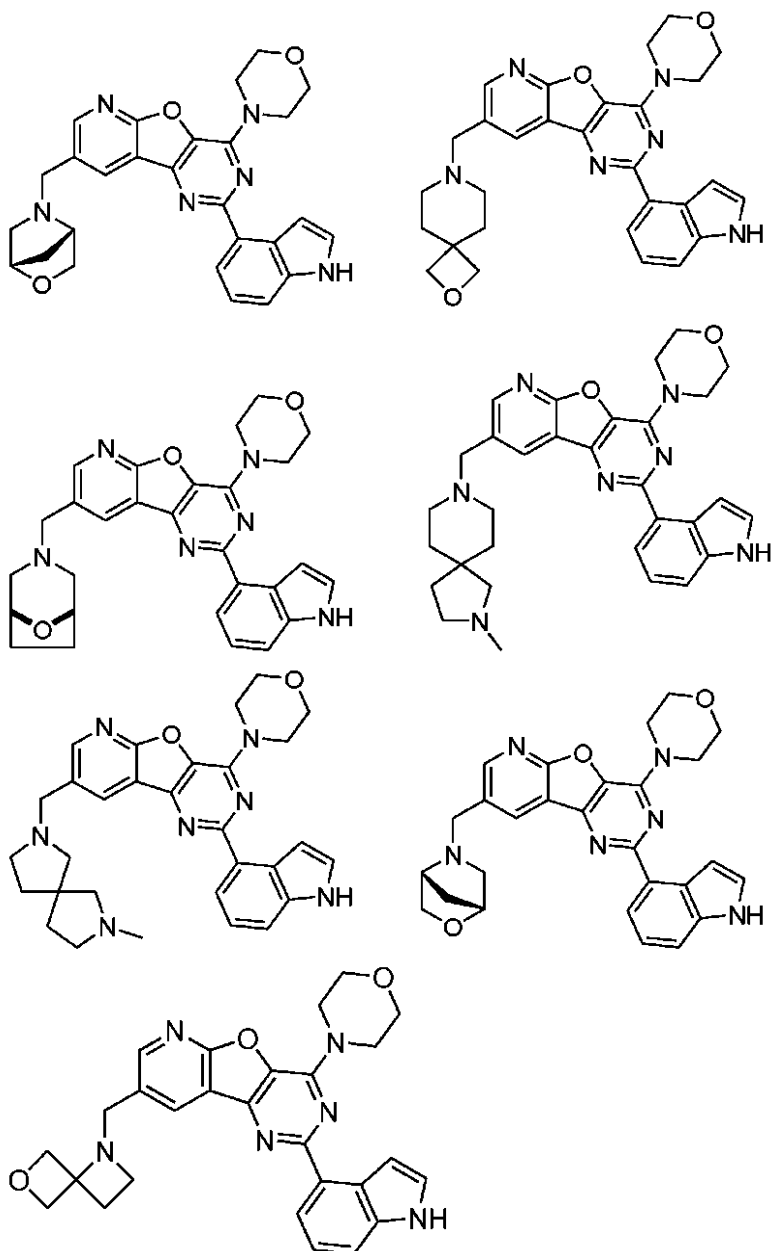
(項目 15)

B が O または CH_2 、好ましくは O である、項目 13 または 14 に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 16)

前記式 (I) の化合物が、以下の構造：

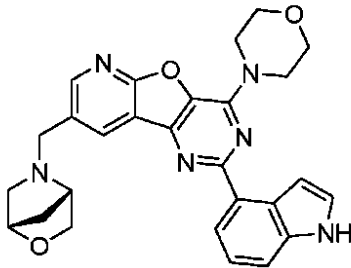
【化 25】



のうちのいずれか 1 つによって例示される、前記項目のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 1 7)

前記式 (I) の化合物が、
【化 2 6 】



または薬学的に許容可能なその塩である、項目 1 6 に記載の組合せ。

(項目 1 8)

前記第 2 の作用物質が、プロテアソーム阻害剤、p70S6K 阻害剤、BTK および Tec ファミリー阻害剤、ならびに MEK 1 阻害剤から選択される、前記項目のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 1 9)

前記第 2 の作用物質が、ボルテゾミブ、LY2584702、イブルチニブおよびセルメチニブから選択される、前記項目のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 2 0)

前記項目のいずれかにおいて規定される組成物、キットまたは方法、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

(項目 2 1)

治療において使用するための、前記項目のいずれかに記載の組成物またはキット。

(項目 2 2)

前記治療が、がんの治療である、前記項目のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 2 3)

前記がんが、固形腫瘍を含むか、または血液がんである、項目 2 2 に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目 2 4)

前記がんが、白血病または PTEN 陰性固形腫瘍である、項目 2 0 に記載の組成物、キットまたは方法。