

【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】

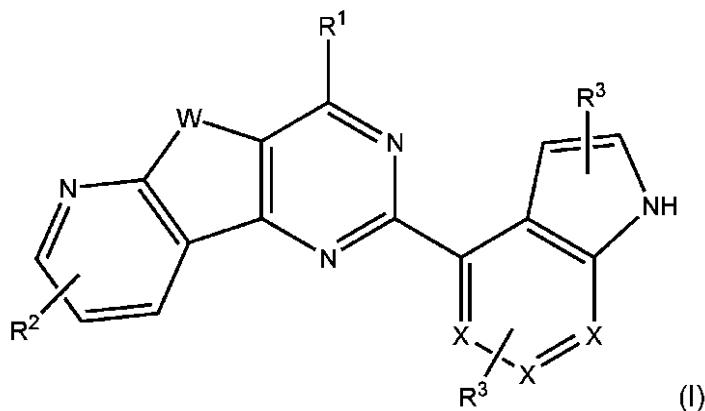
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化22】

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-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>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；

R<sup>1</sup>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；R<sup>2</sup>は、LYであり；それぞれのLは、直接結合、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>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R<sup>3</sup>は、独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、フルオロC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、NH-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、S-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、O-フルオロC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、NH-アシル、NH-C(O)-NH-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、C(O)-NH-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>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、Mc1-1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。

【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、Mc1-1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。

【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、Mc1-1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( P A R P )阻害剤、アロマターゼ阻害剤、またはアビラテロン、A R N - 5 0 9 およびM Y C 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。

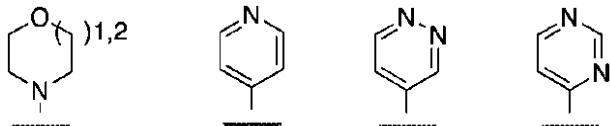
【請求項4】

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】

R<sup>1</sup>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】

R<sup>1</sup>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C H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】

R<sup>3</sup>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C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>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。

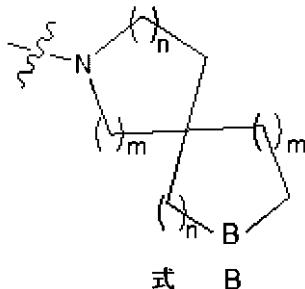
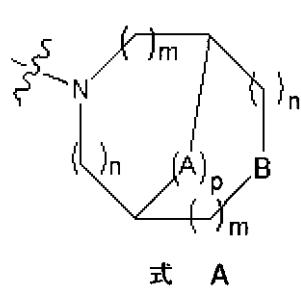
【請求項12】

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、

## 【化24】



または

[式中、

Aは、O、S、NR<sup>4</sup>、または必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルケニレンもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>3</sub>アルキニレンから選択され；

Bは、NR<sup>4</sup>、OまたはCH<sub>2</sub>であり；

式中、R<sup>4</sup>は、H、または必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>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、請求項1および5～12のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項2および5～12のいずれか一項に記載のキットまたは請求項3～12のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項14】

AがOまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレン、好ましくはメチレンである、請求項1および5～13のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項2および5～13のいずれか一項に記載のキットまたは請求項3～13のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

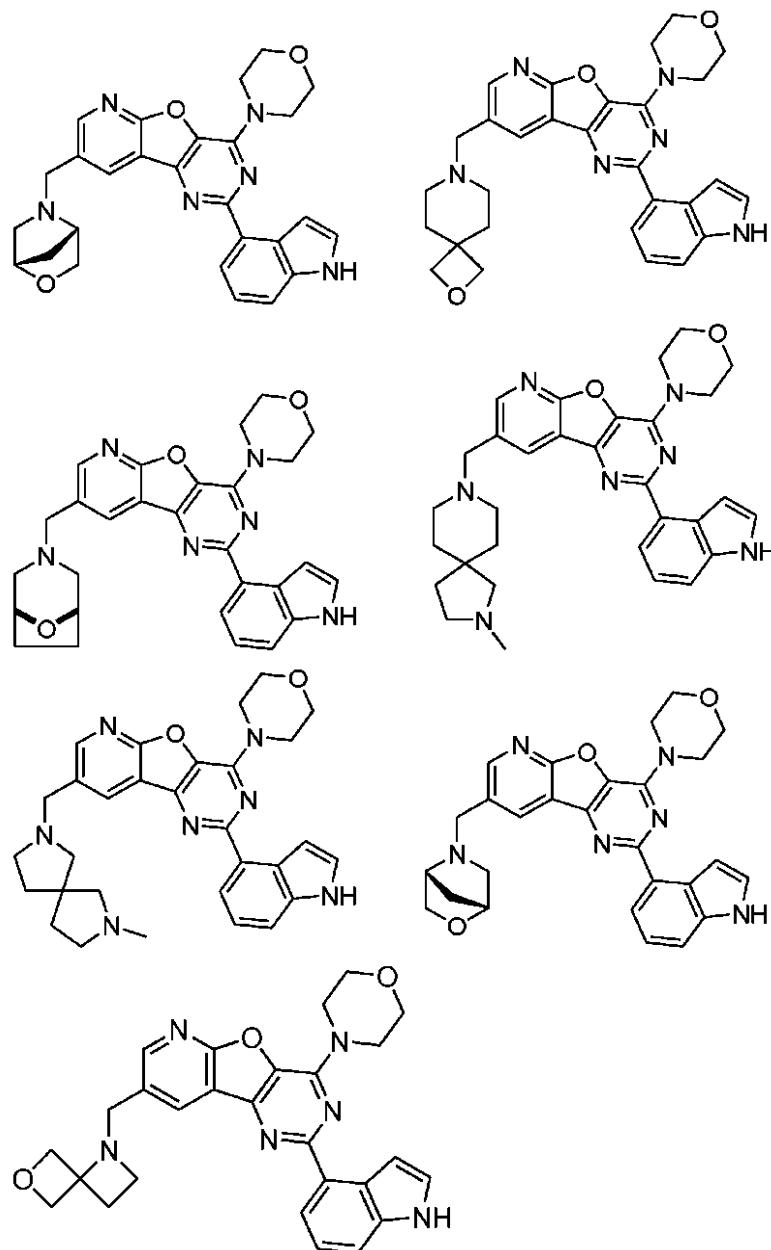
## 【請求項15】

BがOまたはCH<sub>2</sub>、好ましくはOである、請求項1および5～14のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項2および5～14のいずれか一項に記載のキットまたは請求項3～14のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項16】

前記式(I)の化合物が、以下の構造：

【化 2 5】

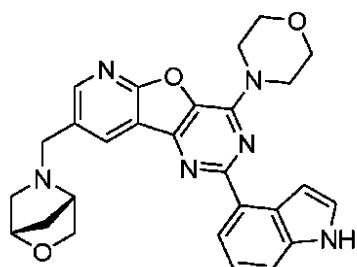


のうちのいずれか 1 つによって例示される、請求項 1 および 5 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 15 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【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 1 6 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、p 7 0 S 6 K 阻害剤、B T K および T e c ファミリー阻害剤、ならびに M E K 1 阻害剤から選択される、請求項 1 および 5 ~ 1 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 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 1 7 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、L Y 2 5 8 4 7 0 2 、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 ~ 1 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 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 1 8 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 ~ 1 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 ~ 1 9 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 1 9 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 ~ 1 6 および 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 2 0 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 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 2 および 5 ~ 2 1 のいずれか一項に記載のキットまたは請求項 3 ~ 2 1 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 2 2 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 P T E N 陰性固形腫瘍である、請求項 2 2 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】0 1 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 3】

化合物 A セルメチニブの組合せ

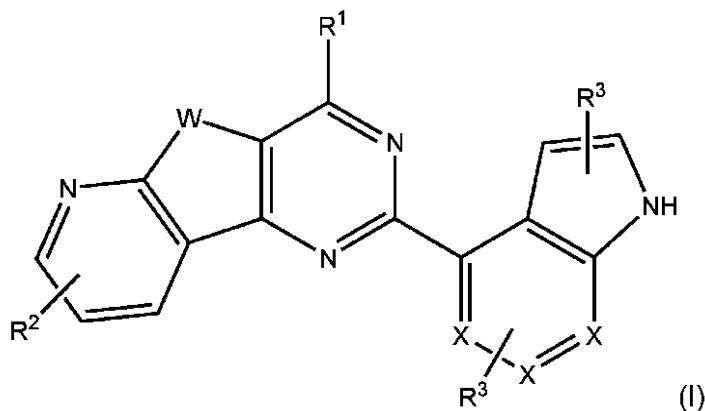
がん細胞の成長に対する P I 3 K - p 1 1 0 / 阻害化合物 A の効果を、単独でまたは M E K 阻害剤セルメチニブと組み合わせて、マトリックス用量応答研究により 2 1 種のがん細胞株のパネルで試験した。平均 B l i s s 非依存値（試験したすべての濃度にわたる）によって、化合物 A およびセルメチニブを組み合わせると、E J 2 8 、 D U - 1 4 5 、 U O 3 1 、 S K - M E L - 2 8 、 7 8 6 - O 、 W S U - N H L 、 M D A - M B - 2 3 1 および P A N C 1 細胞の成長阻害に対し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22】

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-(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>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；R<sup>1</sup>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；R<sup>2</sup>は、LYであり；それぞれのLYは、直接結合、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>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R<sup>3</sup>は、独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、フルオロC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、NH-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、S-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、O-フルオロC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、NH-アシリル、NH-C(O)-NH-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、C(O)-NH-C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>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、Mc1-1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。(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、Mc1-1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。(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、Mc1-1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。

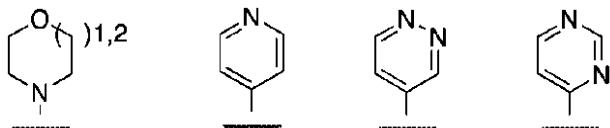
(項目4)

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<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>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。

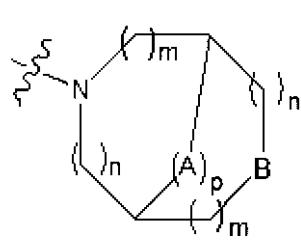
(項目12)

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。

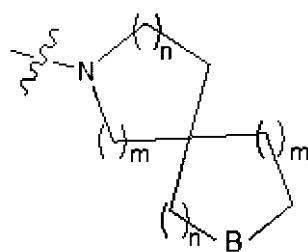
(項目13)

Yが、

【化24】



式 A



式 B

または

[式中、

Aは、O、S、NR<sup>4</sup>、または必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>アルケニレンもしくはC<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>アルキニレンから選択され；

Bは、NR<sup>4</sup>、OまたはCH<sub>2</sub>であり；

式中、R<sup>4</sup>は、H、または必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>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0またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>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。

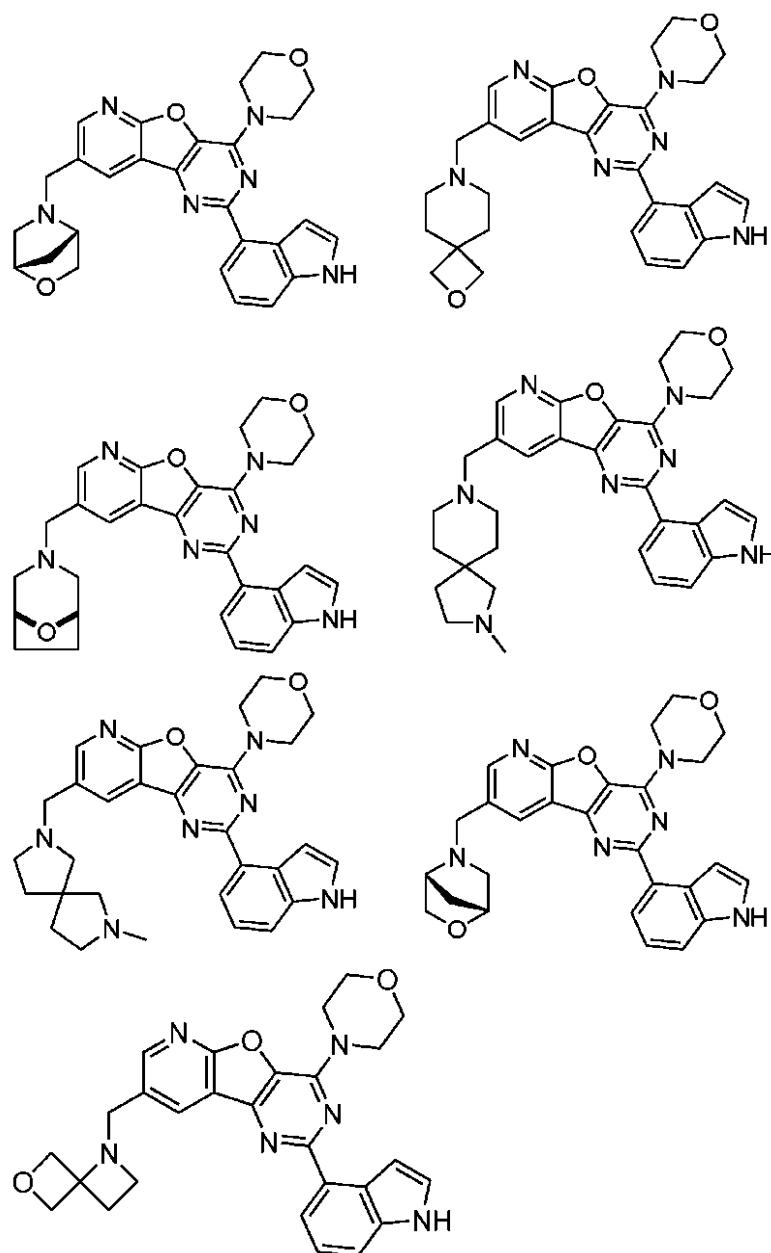
(項目15)

Bが0またはCH<sub>2</sub>、好ましくは0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：

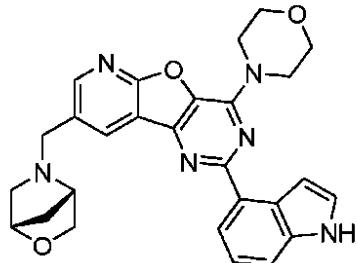
【化25】



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17)

前記式(I)の化合物が、  
【化26】



または薬学的に許容可能なその塩である、項目16に記載の組合せ。

(項目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、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、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20)

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21)

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22)

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23)

前記がんが、固体腫瘍を含むか、または血液がんである、項目22に記載の組成物、キットまたは方法。

(項目24)

前記がんが、白血病またはPTEN陰性固体腫瘍である、項目20に記載の組成物、キットまたは方法。