

【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 2 年 2 月 13 日 (2020.2.13)

【公表番号】特表 2018-534321 (P2018-534321A)

【公表日】平成 30 年 11 月 22 日 (2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報 2018-045

【出願番号】特願 2018-526088 (P2018-526088)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/551	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/713	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)
A 6 1 K	35/15	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/713	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	35/15	Z
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	39/00	H

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月23日(2019.12.23)

【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

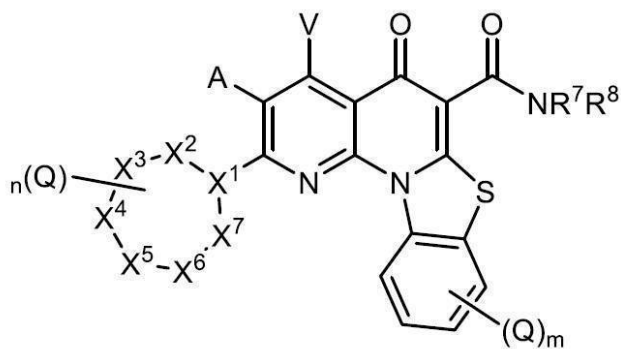
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療有効量の式(I)の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物及び/またはプロドラッグと、免疫療法剤、抗がん剤、及び血管新生剤からなる群の1つ以上から選択される少なくとも1つの追加の治療的活性薬剤と、を含む医薬組み合わせであって、

【化14】



(I)

式中、

X^1 が、CH または N であり、

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 及び X^7 が、独立して、 NR^4 、 CH_2 、 CHQ または $C(Q)_2$ であり、但し、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 及び X^7 のうちの 0 個、1 個または 2 個が NR^4 であり、

A 及び V が、独立して、H、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 $-NR^1R^2$ において、 R^1 及び R^2 が N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

R^1 が、H、または 1 つ以上のハロゲン、もしくは $=O$ で任意に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R^2 が、H、または $C1 \sim C10$ アルキル、 $C1 \sim C10$ ヘテロアルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、もしくは $C2 \sim C10$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ~ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

R^3 が、任意に置換された $C1 \sim C10$ アルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、 $C5 \sim C10$ アリール、または $C6 \sim C12$ アリールアルキル、もしくはこれらの異型であり、これらのそれぞれが、1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ~ 6 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

各 R^4 が、独立して、H、または $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R^7 が H であり、 R^8 が、C 1 ~ C 10 アルキル、C 1 ~ C 10 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、または C 2 ~ C 10 ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、= O、または任意に置換された 3 ~ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、あるいは - NR^7R^8 において、 R^7 及び R^8 は N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

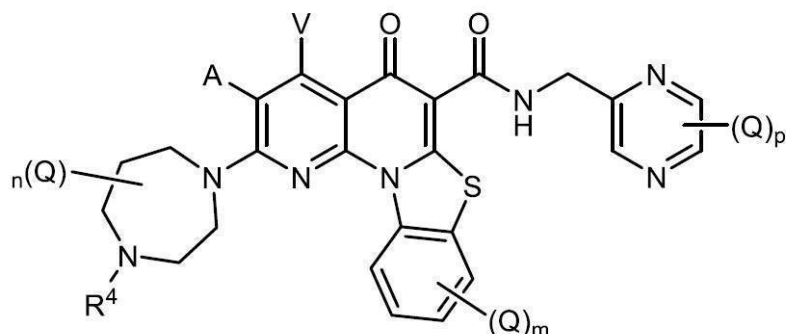
m が、0、1、2、3、または 4 であり、及び

n が、0、1、2、3、4、または 5 である、医薬組み合わせ。

【請求項 2】

前記式 (I) の化合物が、式 (II) によって表され、

【化 15】



(II)

式中、

A 及び V が、独立して、H、ハロ、アジド、- CN、- CF₃、- CONR¹R²、- NR¹R²、- SR²、- OR²、または - R³ であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、- CN、- CF₃、- CONR¹R²、- NR¹R²、- SR²、- OR²、または - R³ であり、

各 - NR¹R² において、 R^1 及び R^2 が N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

R^1 が、H、または 1 つ以上のハロゲン、もしくは = O で任意に置換された C 1 ~ C 6 アルキルであり、

R^2 が、H、または C 1 ~ C 10 アルキル、C 1 ~ C 10 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、もしくは C 2 ~ C 10 ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、= O、または任意に置換された 3 ~ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

R^3 が、任意に置換された C 1 ~ C 10 アルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、C 5 ~ C 10 アリール、または C 6 ~ C 12 アリールアルキル、もしくはこれらの異型であり、これらのそれぞれが、1 つ以上のハロゲン、= O、または任意に置換された 3 ~ 6 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

各 R^4 が、独立して、H、または C 1 ~ C 6 アルキルであり、

m が、0、1、2、3、または 4 であり、

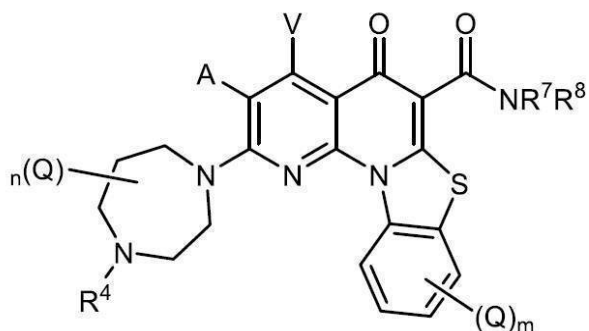
n が、0、1、2、3、4、または 5 であり、及び

p が、0、1、2、または 3 である、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 3】

前記式 (I) の化合物が、式 (III) によって表され、

【化 16】



(I I I)

式中、

A 及び V が、独立して、H、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 $-NR^1R^2$ において、 R^1 及び R^2 は N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

R^1 が、H、または 1 つ以上のハロゲン、もしくは $=O$ で任意に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R^2 が、H、または $C1 \sim C10$ アルキル、 $C1 \sim C10$ ヘテロアルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、もしくは $C2 \sim C10$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ～ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

R^3 が、任意に置換された $C1 \sim C10$ アルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、 $C5 \sim C10$ アリール、または $C6 \sim C12$ アリールアルキル、もしくはこれらの異型であり、これらのそれぞれが、1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ～ 6 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

各 R^4 が、独立して、H、または $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R^7 が H であり、 R^8 が、 $C1 \sim C10$ アルキル、 $C1 \sim C10$ ヘテロアルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、または $C2 \sim C10$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ～ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

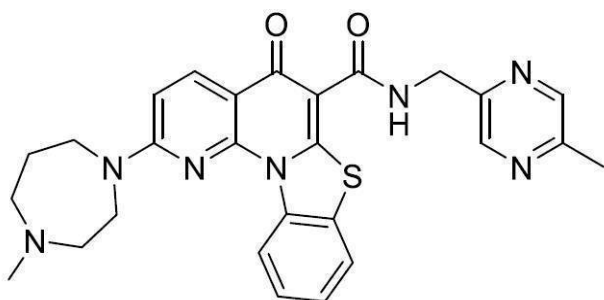
m が、0、1、2、3、または 4 であり、及び

n が、0、1、2、3、4、または 5 である、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 4】

前記化合物が、化合物 A：

【化 17】



化合物 A

である、請求項 3 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 5】

前記式 (I) の化合物及び前記少なくとも 1 つの追加の治療的活性薬剤が、単回投与形態であるか、または個別の投与形態である、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 6】

前記個別の投与形態が、同じ投与モードまたは異なる投与モードを介して投与される、請求項 5 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 7】

前記個別の投与形態が、同時投与、逐次投与、重複投与、間隔投与、連続投与、またはこれらの組み合わせを介して共投与される、請求項 6 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの追加の治療的活性薬剤が、少なくとも 1 つの免疫療法剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの免疫療法剤が、モノクローナル抗体、免疫エフェクター細胞、養子免疫細胞移入、免疫毒素、ワクチン、またはサイトカインからなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの免疫療法剤が、プログラム死 - 1 (PD - 1) とプログラム死リガンド - 1 (PD - L1) との間の相互作用を妨げる、抗体またはその抗原結合部分である、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの免疫療法剤が、抗 PD - 1 抗体、PD - 1 アンタゴニスト、抗 PD - L1 抗体、PD - 1 の発現を標的とする siRNA、PD - L1 の発現を標的とする siRNA、及び PD - 1 または PD - L1 のペプチド、断片、ドミナントネガティブ型、もしくは可溶型からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 12】

前記抗 PD - 1 抗体が、モノクローナル抗体である、請求項 11 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 13】

前記抗 PD - 1 抗体が、ヒト化抗体である、請求項 11 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの免疫療法剤が、CTLA - 4 アンタゴニスト、抗 CTLA - 4 抗体、CTLA - 4 の発現を標的とする siRNA、及び CTLA - 4 のペプチド、断片、ドミナントネガティブ型、もしくは可溶型からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 15】

前記モノクローナル抗体が、抗 PD - 1 抗体、ニボルマブ、ランブロリズマブ、ピディリズマブ、ペンブロリズマブ、アレムツズマブ、ペバシズマブ、ブレンツキシマブ・ベドチン、セツキシマブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、イブリツモマブ・チウキセタン、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、リルルマブ、トレビリズマブ、AB134090、11159 - H03H、11159 - H08H、PA5 - 29572、PA5 - 23967、PA5 - 26465、MA1 - 12205、MA1 - 35914、AMP - 224、MDX - 1105、MED14736、MPDL3280A、BMS - 936559、MIH1、抗 B7 - H4、抗 B7 - H1、抗LAG3、BTLA、抗Tim3、抗B7 - DC、抗CD

160、MRアンタゴニスト抗体、抗4-1BB、抗OX40、抗CD27、CD40アゴニスト抗体、クローンUC10-4F10-11、クローンRPM1-14、クローン9D9、及びクローン10F.9G2からなる群のうちの1つ以上から選択される、請求項9に記載の医薬組み合わせ。

【請求項16】

前記モノクローナルが、ニボルマブ及びペンブロリズマブからなる群から選択される、請求項15に記載の医薬組み合わせ。

【請求項17】

前記モノクローナル抗体が、ニボルマブである、請求項16に記載の医薬組み合わせ。

【請求項18】

前記少なくとも1つの追加の治療的活性薬剤が、少なくとも1つの抗がん剤を含む、請求項1に記載の医薬組み合わせ。

【請求項19】

前記少なくとも1つの抗がん剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ビンカアルカロイド、タキサン、トポイソメラーゼ阻害剤、抗腫瘍性抗生物質、チロシンキナーゼ阻害剤、免疫抑制性マクロライド、Akt阻害剤、HDAC阻害剤、Hsp90阻害剤、mTOR阻害剤、PI3K/mTOR阻害剤、PI3K阻害剤、CDK（サイクリン依存性キナーゼ）阻害剤、CHK（チェックポイントキナーゼ）阻害剤、及びPARP（ポリ（DP-リボース）ポリメラーゼ）阻害剤からなる群のうちの1つ以上から選択される、請求項18に記載の医薬組み合わせ。

【請求項20】

前記少なくとも1つの抗がん剤が、PI3K阻害剤である、請求項18に記載の医薬組み合わせ。

【請求項21】

前記PI3K阻害剤が、イデラリシブである、請求項19に記載の医薬組み合わせ。

【請求項22】

前記少なくとも1つの抗がん剤が、PARP阻害剤である、請求項18に記載の医薬組み合わせ。

【請求項23】

前記PARP阻害剤が、オラパリブである、請求項22に記載の医薬組み合わせ。

【請求項24】

前記少なくとも1つの追加の治療的活性薬剤が、少なくとも1つの抗血管新生剤を含む、請求項1に記載の医薬組み合わせ。

【請求項25】

前記少なくとも1つの抗血管新生剤が、2-メトキシエストラジオール、AG3340、プリノマスタット、パチマスタット、BAY 12-9566、カルボキシアミドトリアゾール、CC-1088、デキストロメトロファン酢酸、ジメチルキサンテノン酢酸、EMD 121974、エンドスタチン、IM-862、マリマスタット、マトリックスメタロプロテアーゼ、ペニシラミン、PTK787/ZK 222584、RPI.4610、スクアラミン、乳酸スクアラミン、3-[2,4-ジメチルピロール-5-イル-メチル-イデニル]-2-インドリノン(SU5416)、(±)-サリドマイド、S-サリドマイド、R-サリドマイド、O-(クロロアセチルカルバモイル)フマギロール(TNP-470)、コンプレタスタチン、バクリタキセル、タモキシフェン、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、SU6668、2-ME、インターフェロン-アルファ、抗VEGF抗体、Medi-522（ビタキシンII）、CAI（カルシウム流入の阻害剤）、セレキシブ、インターロイキン-12、IM862、アミロライド、アンジオスタチン（登録商標）タンパク質、アンジオスタチンK1-3、アンジオスタチンK1-5、カプトプリル、DL-アルファ-ジフルオロメチルオルニチン、DL-アルファ-ジフルオロメチルオルニチンHCl、His-Tag（登録商標）エンドスタチン（商標）タンパク質、フマギリン、ハービマイシンA、4-ヒドロキシフェニルレチナ

ミド、ガンマ - インターフェロン、ユグロン、ラミニン、ラミニンヘキサペプチド、ラミニンペントペプチド、ラベンダスチン A、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ミノサイクリン、ミノサイクリン HCl、胎盤リボヌクレアーゼ阻害剤、スラミン、ナトリウム塩スラミン、ヒト血小板トロンボスポンジン、メタロプロテアーゼ 1 の組織阻害剤、メタロプロテアーゼ 1 の好中球顆粒球組織阻害剤、またはメタロプロテアーゼ 2 のリウマチ滑膜線維芽細胞組織阻害剤からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 24 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 26】

医薬的に許容される賦形剤または医薬的に許容される担体を更に含む医薬製剤である、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ。

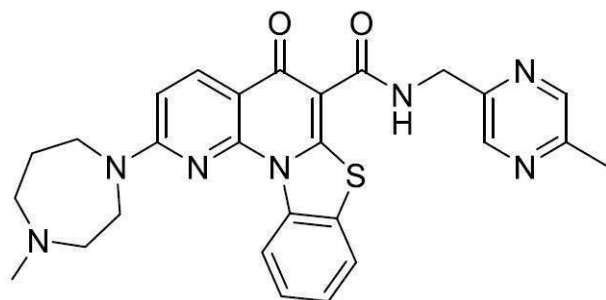
【請求項 27】

化合物 A が、約 1 mg ~ 約 500 mg の量で存在する、請求項 4 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 28】

前記化合物が化合物 A :

【化 18】



化合物 A

であり、前記少なくとも 1 つの追加の治療的活性薬剤が、PARP 阻害剤及び抗 PD - 1 抗体からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 29】

前記 PARP 阻害剤が、オラパリブである、請求項 28 に記載の医薬組み合わせ。

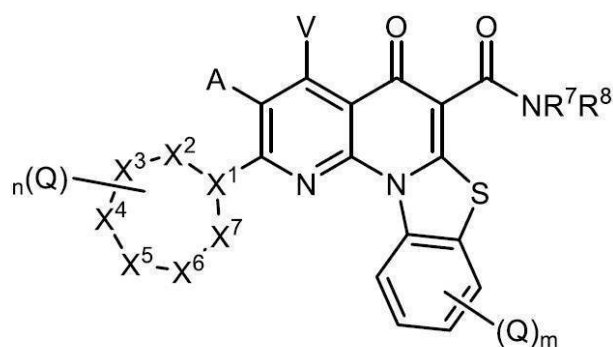
【請求項 30】

前記抗 PD - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 28 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 31】

対象における細胞増殖異常を治療または改善するための組成物であって、前記組成物が、式 (I) の化合物

【化 19】



(I)

あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物及び／またはプロドラッグの投与を含み、

式中、

X^1 が、CH または N であり、

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 及び X^7 が、独立して、 NR^4 、 CH_2 、 CHQ または $C(Q)_2$ であり、但し、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 及び X^7 のうちの 0 個、1 個または 2 個が NR^4 であり、

A 及び V が、独立して、H、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 $-NR^1R^2$ において、 R^1 及び R^2 が N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

R^1 が、H、または 1 つ以上のハロゲン、もしくは $=O$ で任意に置換された $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R^2 が、H、または $C1 \sim C10$ アルキル、 $C1 \sim C10$ ヘテロアルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、もしくは $C2 \sim C10$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ～ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

R^3 が、任意に置換された $C1 \sim C10$ アルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、 $C5 \sim C10$ アリール、または $C6 \sim C12$ アリールアルキル、もしくはこれらの異型であり、これらのそれぞれが、1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ～ 6 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

各 R^4 が、独立して、H、または $C1 \sim C6$ アルキルであり、

R^7 が H であり、 R^8 が、 $C1 \sim C10$ アルキル、 $C1 \sim C10$ ヘテロアルキル、 $C2 \sim C10$ アルケニル、または $C2 \sim C10$ ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ～ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、あるいは $-NR^7R^8$ において、 R^7 及び R^8 は N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

m が、0、1、2、3、または 4 であり、及び

n が、0、1、2、3、4、または 5 であり、

前記組成物が、放射線療法または少なくとも 1 つの追加の治療的活性薬剤と組み合わせて投与され、対象に前記組成物を投与する前、投与中、または投与された後に、前記放射線療法または少なくとも 1 つの追加の治療的活性薬剤が施されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 2】

前記細胞増殖異常が、がんである、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記がんが、ヘム関連癌、結腸直腸癌、卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、肺癌、肝癌、膵臓癌、リンパ節の癌、大腸癌、前立腺癌、脳癌、頭頸部癌、骨癌、ユーイング肉腫、皮膚癌、腎臓癌、及び心臓癌からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記がんが、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、ユーイング肉腫、頭頸部癌、及び子宮頸癌からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記ヘム関連癌が、白血病、リンパ腫、骨髄腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記がんが、相同組換え（H R）依存的二本鎖切断（D S B）修復を欠損するがんまたは非相同末端結合（N H E J）D S B 修復を欠損するがんである、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記対象が、ヒトである、請求項 33 に記載の組成物。

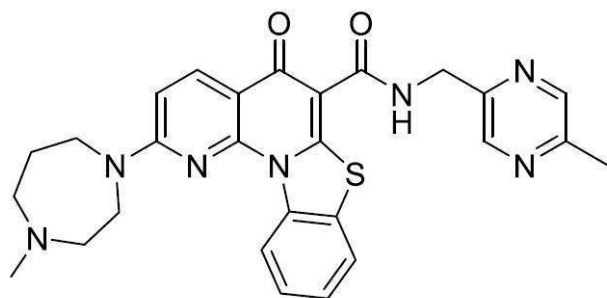
【請求項 38】

前記 1 つ以上の追加の治療薬剤が、免疫療法剤、抗がん剤、及び血管新生剤からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記化合物が、化合物 A：

【化 20】



化合物 A

である、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記少なくとも 1 つの追加の治療的活性薬剤が、P A R P 阻害剤及び抗 P D - 1 抗体からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記 P A R P 阻害剤が、オラパリブである、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 43】

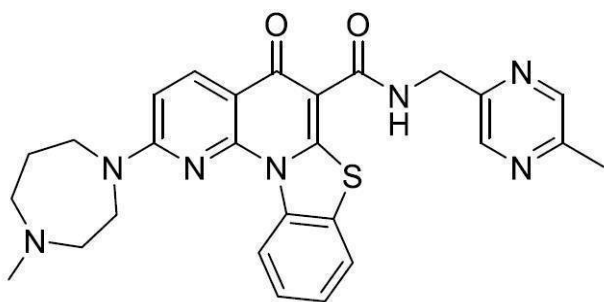
前記少なくとも 1 つの免疫療法剤が、T N F - または I F N - の内因性産生を誘導する、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ。

【請求項 44】

前記化合物が、化合物 A：

化合物 A：

【化 21】



化合物 A

であり、前記少なくとも１つの追加の治療的活性薬剤が、免疫療法剤から選択される、請求項１に記載の医薬組み合わせ。

【請求項４５】

前記免疫療法剤が、ＴＮＦ－ またはＩＦＮ－ の内因性産生を誘導する、請求項４４に記載の医薬組み合わせ。

【請求項４６】

前記少なくとも１つの追加の治療的活性薬剤が、免疫療法剤から選択される、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４７】

前記免疫療法剤が、ＴＮＦ－ またはＩＦＮ－ の内因性産生を誘導する、請求項３９に記載の組成物。

【請求項４８】

前記ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ベリパリブ、タラゾパニブ、イニパリブ、ルカパリブ、２－〔４－〔（ジメチルアミノ）メチル〕フェニル〕－５，６－ジヒドロイミダゾ〔４，５，１－ｊｋ〕〔１，４〕ベンゾジアゼピン－７（４Ｈ）－オン（ＡＧ１４３６１）、３－アミノベンズアミド（ＩＮＯ－１００１）、２－（２－フルオロ－４－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）フェニル）－３Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－４－カルボキサミド（Ａ－９６６４９２）、Ｎ－（５，６－ジヒドロ－６－オキソ－２－フェナントリジニル）－２－アセトアミド塩酸塩（ＰＪ３４、ＰＪ３４ ＨＣ１）、ＭＫ－４８２７、３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－４－オキソ－Ｎ－〔（１Ｓ）－１－フェニルエチル〕－２－キナゾリンプロパンアミド（ＭＥ０３２８）、５－（２－オキソ－２－フェニルエトキシ）－１（２Ｈ）－イソキノリノン（ＵＰＦ－１０６９）、または４－〔〔４－フルオロ－３－〔（４－メトキシ－１－ピペリジニル）カルボニル〕フェニル〕メチル〕－１（２Ｈ）－フタラジノン（ＡＺＤ ２４６１）から選択される、請求項２２に記載の医薬組み合わせ。

【請求項４９】

前記ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ベリパリブ、タラゾパニブ、イニパリブ、ルカパリブ、２－〔４－〔（ジメチルアミノ）メチル〕フェニル〕－５，６－ジヒドロイミダゾ〔４，５，１－ｊｋ〕〔１，４〕ベンゾジアゼピン－７（４Ｈ）－オン（ＡＧ１４３６１）、３－アミノベンズアミド（ＩＮＯ－１００１）、２－（２－フルオロ－４－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イル）フェニル）－３Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－４－カルボキサミド（Ａ－９６６４９２）、Ｎ－（５，６－ジヒドロ－６－オキソ－２－フェナントリジニル）－２－アセトアミド塩酸塩（ＰＪ３４、ＰＪ３４ ＨＣ１）、ＭＫ－４８２７、３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－４－オキソ－Ｎ－〔（１Ｓ）－１－フェニルエチル〕－２－キナゾリンプロパンアミド（ＭＥ０３２８）、５－（２－オキソ－２－フェニルエトキシ）－１（２Ｈ）－イソキノリノン（ＵＰＦ－１０６９）、または４－〔〔４－フルオロ－３－〔（４－メトキシ－１－ピペリジニル）カルボニル〕フェニル〕メチル〕－１（２Ｈ）－フタラジノン（ＡＺＤ ２４６１）から選択される、請求項４０に記載の組成物。

【請求項５０】

前記がんが、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、および／または相同組換え経路の他のメンバーにおける欠損を有するがん細胞によって特徴づけられる、請求項３２に記載の組成物。

【請求項５１】

前記がんが、ＢＲＣＡ１および／またはＢＲＣＡ２を欠損するがん細胞によって特徴づけられる、請求項３２に記載の組成物。

【請求項５２】

前記がん細胞が、ＢＲＣＡ１および／またはＢＲＣＡ２における変異について同型接合である、請求項５１に記載の組成物。

【請求項５３】

前記がん細胞が、ＢＲＣＡ１および／またはＢＲＣＡ２における変異について異型接合

である、請求項 5 1 に記載の組成物。

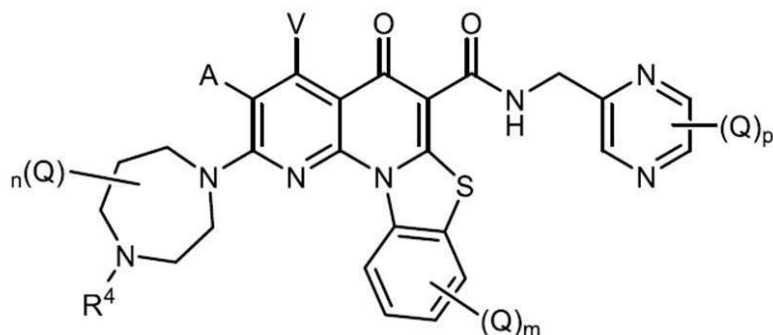
【請求項 5 4】

前記がん細胞が、B R C A 2 を欠損している、請求項 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

式 (I I) の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物及び / またはプロドラッグを含む、対象における B R C A 1 および / または B R C A 2 欠損がんを処置または改善するための組成物であって、

【化 2 2】



(I I)

式中、

A 及び V は、独立して、H、ハロ、アジド、- C N、- C F₃、- C O N R¹ R²、- N R¹ R²、- S R²、- O R²、または - R³ であり、

各 Q は、独立して、ハロ、アジド、- C N、- C F₃、- C O N R¹ R²、- N R¹ R²、- S R²、- O R²、または - R³ であり、

各 - N R¹ R² において、R¹ 及び R² は N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

R¹ は、H、または 1 つ以上のハロゲン、もしくは = O で任意に置換された C 1 ~ C 6 アルキルであり、

R² は、H、または C 1 ~ C 10 アルキル、C 1 ~ C 10 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、もしくは C 2 ~ C 10 ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、= O、または任意に置換された 3 ~ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

R³ は、任意に置換された C 1 ~ C 10 アルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、C 5 ~ C 10 アリール、または C 6 ~ C 12 アリールアルキル、もしくはこれらの異型であり、これらのそれぞれは、1 つ以上のハロゲン、= O、または任意に置換された 3 ~ 6 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

各 R⁴ は、独立して、H、または C 1 ~ C 6 アルキルであり、

m は、0、1、2、3、または 4 であり、

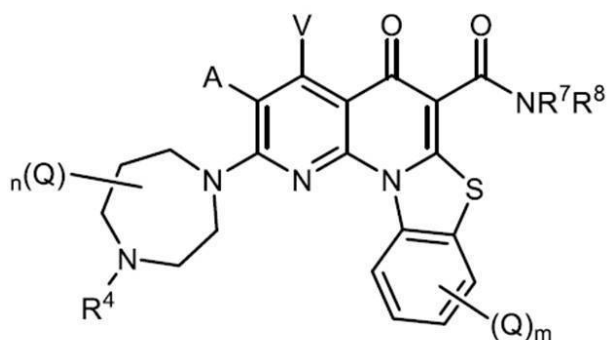
n は、0、1、2、3、4、または 5 であり、及び

p は、0、1、2、または 3 である、組成物。

【請求項 5 6】

前記式 (I I) の化合物が、式 (I I I) によって表され、

【化 2 3】



(I I I)

式中、

A 及び V が、独立して、H、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CONR^1R^2$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-OR^2$ 、または $-R^3$ であり、

各 $-NR^1R^2$ において、 R^1 及び R^2 は N と一緒になり、任意選択で、N、O 及び S から選択される追加のヘテロ原子を環員として含有する任意に置換されたアザ環式環を形成してもよく、

R^1 が、H、または 1 つ以上のハロゲン、もしくは $=O$ で任意に置換された C 1 ~ C 6 アルキルであり、

R^2 が、H、または C 1 ~ C 10 アルキル、C 1 ~ C 10 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、もしくは C 2 ~ C 10 ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ~ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

R^3 が、任意に置換された C 1 ~ C 10 アルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、C 5 ~ C 10 アリール、または C 6 ~ C 12 アリールアルキル、もしくはこれらの異型であり、これらのそれぞれが、1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ~ 6 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

各 R^4 が、独立して、H、または C 1 ~ C 6 アルキルであり、

R^7 が H であり、 R^8 が、C 1 ~ C 10 アルキル、C 1 ~ C 10 ヘテロアルキル、C 2 ~ C 10 アルケニル、または C 2 ~ C 10 ヘテロアルケニルであり、これらのそれぞれが 1 つ以上のハロゲン、 $=O$ 、または任意に置換された 3 ~ 7 員の炭素環もしくは複素環で任意に置換されてもよく、

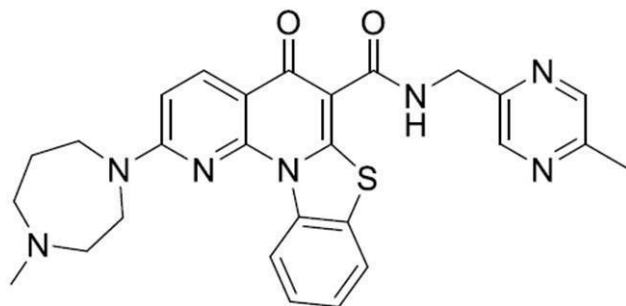
m が、0、1、2、3、または 4 であり、及び

n が、0、1、2、3、4、または 5 である、請求項 55 に記載の組成物。

【請求項 57】

前記化合物が化合物 A :

【化 2 4】



化合物 A

である、請求項 5 5 に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記がんが、B R C A 1 欠損がんである、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記がんが、B R C A 2 欠損がんである、請求項 5 7 に記載の組成物。