

【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

## 【手續補正書】

【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

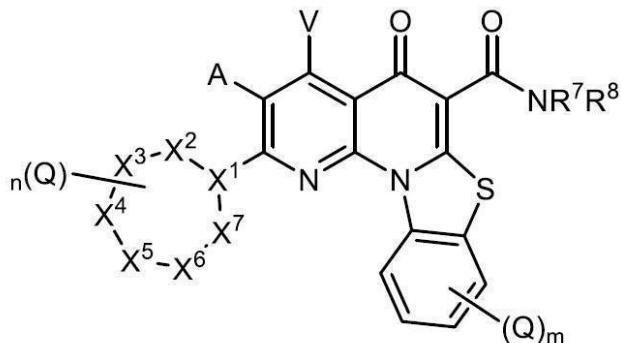
## 【補正の内容】

## 【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、を含む医薬組み合せであって、

【化 1 4】



( 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<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または-R<sup>3</sup>であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または-R<sup>3</sup>であり、

各 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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よろしく

$R^1$  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~C6アルキルであり。

$R^2$  が、H、またはC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアルキル、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>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いく。

もし、は後素環で任意に置換されてもよい、各  $R^4$  が 独立して  $H$  または  $C_1 \sim C_6$  アルキルである

$R^7$  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<sup>7</sup>R<sup>8</sup> において、 $R^7$  及び  $R^8$  は N と一緒にになり、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、

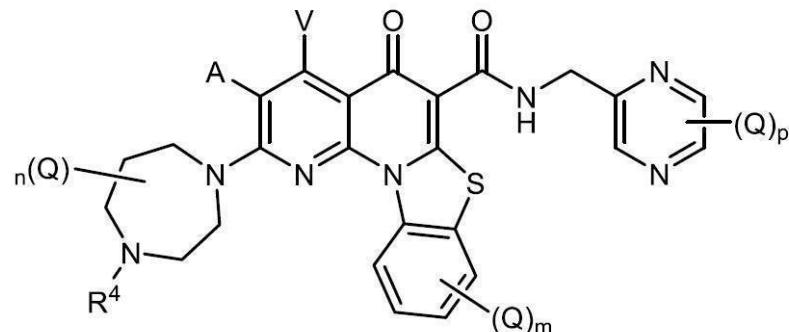
$m$  が、0、1、2、3、または 4 であり、及び

$n$  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、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または -R<sup>3</sup> であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または -R<sup>3</sup> であり、

各 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> において、 $R^1$  及び  $R^2$  が N と一緒にになり、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、

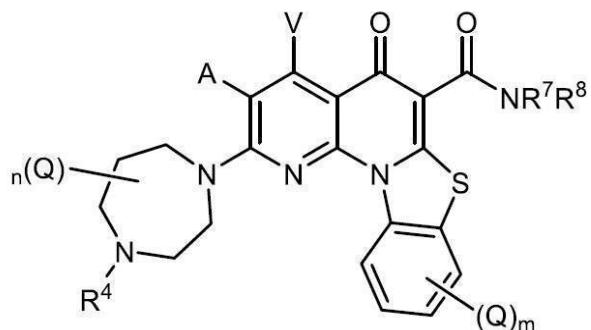
$n$  が、0、1、2、3、4、または 5 であり、及び

$p$  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-III)

式中、

A 及び V が、独立して、H、ハロ、アジド、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または-R<sup>3</sup> であり、

各 Q が、独立して、ハロ、アジド、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または-R<sup>3</sup> であり、

各 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> において、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は N と一緒にになり、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<sup>1</sup> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>2</sup> が、H、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアルキル、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> 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<sup>3</sup> が、任意に置換された 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、C<sub>5</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、または C<sub>6</sub> ~ C<sub>12</sub> 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<sup>4</sup> が、独立して、H、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>7</sup> が H であり、R<sup>8</sup> が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> 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、

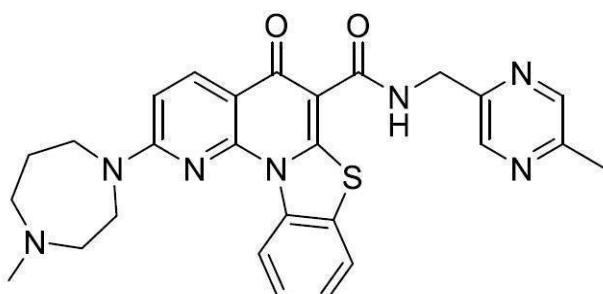
m が、0、1、2、3、または 4 であり、及び

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、ベンブロリズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、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、オファツムマブ、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、M1H1、抗 B7 - H4、抗 B7 - H1、抗 LAG3、BTLA、抗 Tim3、抗 B7 - DC、抗 CD

160、M R アンタゴニスト抗体、抗 4 - 1 B B、抗 O X 4 0、抗 C D 2 7、C D 4 0 アゴニスト抗体、クローン U C 1 0 - 4 F 1 0 - 1 1、クローン R P M 1 - 1 4、クローン 9 D 9、及びクローン 1 0 F . 9 G 2 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、ニボルマブ及びベ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、ピンカアルカルイド、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、A k t 阻害剤、H D A C 阻害剤、H s p 9 0 阻害剤、m T O R 阻害剤、P I 3 K / m T O R 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、C D K (サイクリン依存性キナーゼ) 阻害剤、C H K (チェックポイントキナーゼ) 阻害剤、及びP A R P (ポリ (D P - 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、P I 3 K 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P I 3 K 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、P A R P 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P A R P 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、A G 3 3 4 0、ブリノマstatt、バチマstatt、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、カルボキシアミドトリアゾール、C C - 1 0 8 8、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、E M D 1 2 1 9 7 4、エンドスタチン、I M - 8 6 2、マリマstatt、マトリックスメタロプロテアーゼ、ペニシラミン、P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4、R P I . 4 6 1 0、スクアラミン、乳酸スクアラミン、3 - [ 2 , 4 - ジメチルビロール - 5 - イル - メチル - イデニル ] - 2 - インドリノン (S U 5 4 1 6)、(±) - 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 (T N P - 4 7 0)、コンブレタスタチン、パクリタキセル、タモキシフェン、C O L - 3、ネオバstatt、B M S - 2 7 5 2 9 1、S U 6 6 6 8、2 - M E、インターフェロン - アルファ、抗 V E G F 抗体、M e d i - 5 2 2 (ビタキシンII)、C A I (カルシウム流入の阻害剤)、セレキキシブ、インターロイキン - 1 2、I M 8 6 2、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 K 1 - 3、アンジオスタチン K 1 - 5、カプトブリル、D L - アルファ - ジフルオロメチルオルニチン、D L - アルファ - ジフルオロメチルオルニチン H C 1、H i s - T a g (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H C 1、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pon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。

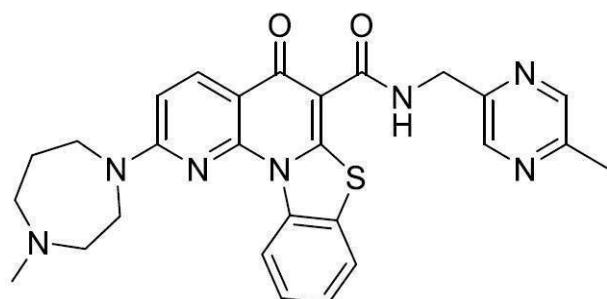
## 【請求項 27】

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 1 8】



### 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、PAP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 P A R P 阻害剤が、オラパリブである、請求項 2-8 に記載の医薬組み合せ。

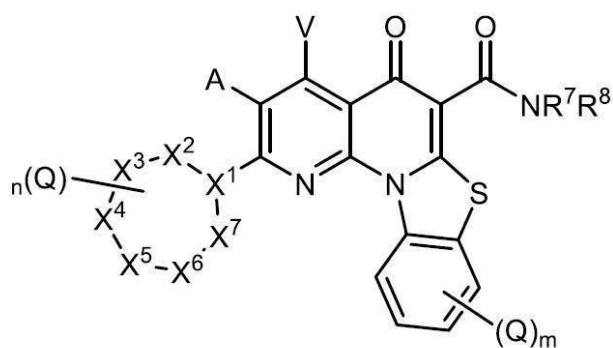
### 【請求項 30】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 2-8 に記載の医薬組み合せ。

### 【請求項 3 1】

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 1 9】



## ( 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、脾臓癌、リンパ節の癌、大腸癌、前立腺癌、脳癌、頭頸部癌、骨癌、ユーリング肉腫、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、脾臓癌、前立腺癌、肺癌、ユーリング肉腫、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 3 6】

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 3 2 に記載の組成物。

## 【請求項 3 7】

前記対象が、ヒトである、請求項 3 3 に記載の組成物。

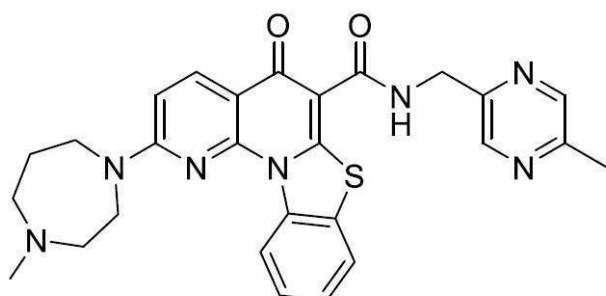
## 【請求項 3 8】

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 3 3 に記載の組成物。

## 【請求項 3 9】

前記化合物が、化合物 A :

## 【化 2 0】



## 化合物 A

である、請求項 3 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4 0】

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 3 9 に記載の組成物。

## 【請求項 4 1】

前記 P A R P 阻害剤が、オラパリブである、請求項 4 0 に記載の組成物。

## 【請求項 4 2】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 4 0 に記載の組成物。

## 【請求項 4 3】

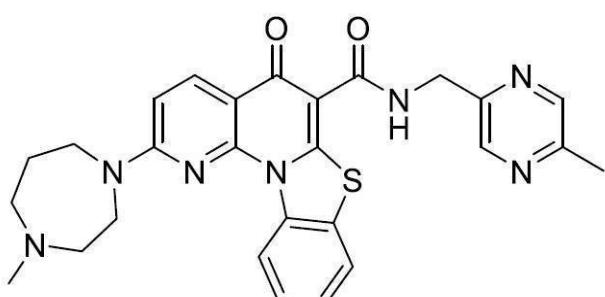
前記少なくとも 1 つの免疫療法剤が、T N F - または I F N - の内因性産生を誘導する、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ。

## 【請求項 4 4】

前記化合物が、化合物 A :

## 化合物 A :

## 【化 2 1】



## 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-<sub>α</sub>またはIFN-<sub>α</sub>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-<sub>α</sub>またはIFN-<sub>α</sub>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 HCl)、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 HCl)、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。

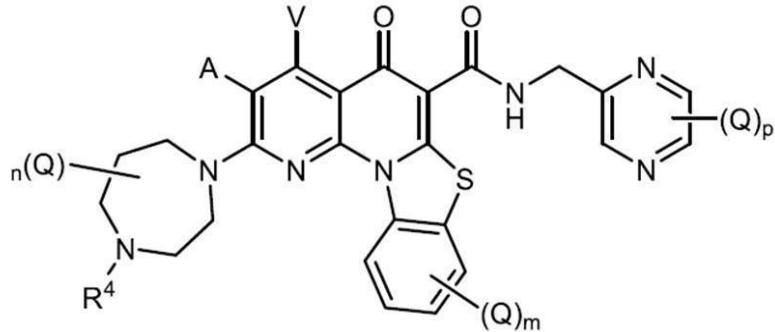
【請求項 5 4】

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 F 3、- C O N R 1 R 2、- N R 1 R 2、- S R 2、- O R 2、または - R 3 であり、

各 Q は、独立して、ハロ、アジド、- C N、- C F 3、- C O N R 1 R 2、- N R 1 R 2、- S R 2、- O R 2、または - R 3 であり、

各 - N R 1 R 2 において、R 1 及び R 2 は N と一緒にになり、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 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、

R 2 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、

R 3 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 R 4 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、

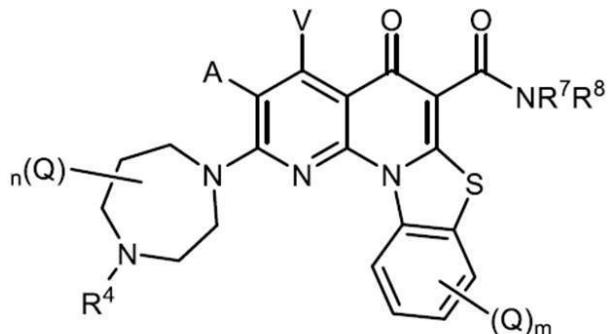
n は、0、1、2、3、4、または 5 であり、及び

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23】



(III)

式中、

A及びVが、独立して、H、ハロ、アジド、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または-R<sup>3</sup>であり、

各Qが、独立して、ハロ、アジド、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-SR<sup>2</sup>、-OR<sup>2</sup>、または-R<sup>3</sup>であり、

各-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はNと一緒にになり、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<sup>1</sup>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～C6アルキルであり、

R<sup>2</sup>が、H、またはC1～C10アルキル、C1～C10ヘテロアルキル、C2～C10アルケニル、もしくはC2～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<sup>3</sup>が、任意に置換されたC1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C5～C10アリール、またはC6～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<sup>4</sup>が、独立して、H、またはC1～C6アルキルであり、

R<sup>7</sup>がHであり、R<sup>8</sup>が、C1～C10アルキル、C1～C10ヘテロアルキル、C2～C10アルケニル、またはC2～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、

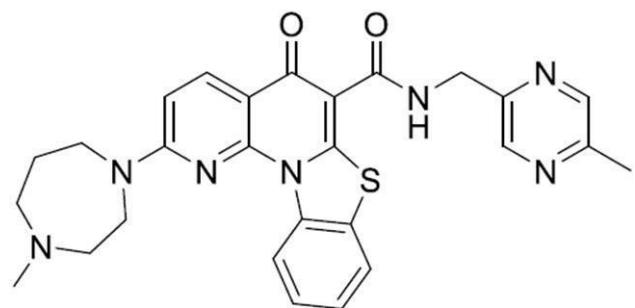
mが、0、1、2、3、または4であり、及び

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。