

【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 7 月 9 日 (2020.7.9)

【公表番号】特表 2019-517491 (P2019-517491A)

【公表日】令和 1 年 6 月 24 日 (2019.6.24)

【年通号数】公開・登録公報 2019-024

【出願番号】特願 2018-562564 (P2018-562564)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4412 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4427 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00 1 0 1

A 6 1 K 31/4412

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4433

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 26 日 (2020.5.26)

【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) E Z H 2 阻害剤及び

(b) 免疫チェックポイント阻害剤を含む癌の治療用の組成物。

【請求項 2】

癌が、単剤療法として免疫チェックポイント阻害剤による治療に耐性であるか、または癌が単剤療法として E Z H 2 阻害剤による治療に耐性である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

すでに免疫チェックポイント阻害剤が投与され、引き続き投与される患者に用いられる E Z H 2 阻害剤を含む癌の治療用の組成物。

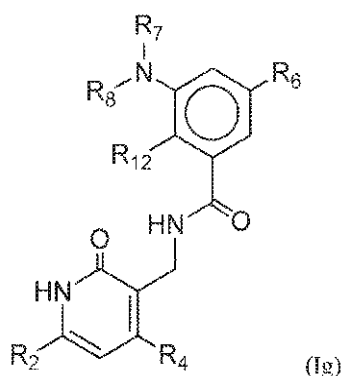
【請求項 4】

すでに E Z H 2 阻害剤が投与され、引き続き投与される患者に用いられる免疫チェックポイント阻害剤を含む癌の治療用の組成物。

【請求項 5】

前記 E Z H 2 阻害剤が、(i) 以下の式 (I g) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含むか、(ii) 以下の表中の化合物からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【化 1】



〔式中、 R_2 、 R_4 、及び R_{12} がそれぞれ、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_6 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、これらがそれぞれ、任意選択的に 1 つ以上の $-Q_2-T_2$ で置換され、ここで、 Q_2 が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択的に置換された結合リンカー又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、且つ T_2 が、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、又は R_{S2} であり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_c がそれぞれ、独立に H 又は R_{S3} であり、 A^- が、薬学的に許容される陽イオンであり、 R_{S2} 及び R_{S3} がそれぞれ、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである、又は R_a 及び R_b が、これらが結合する N 原子と共に、0 又は 1 つのさらなるヘテロ原子を有する 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、且つ R_{S2} 、 R_{S3} 、並びに R_a 及び R_b によって形成される 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル環がそれぞれ、任意選択的に 1 つ以上の $-Q_3-T_3$ で置換され、ここで、 Q_3 が、任意選択的にハロ、シアノ、ヒドロキシル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシでそれぞれ置換された結合リンカー又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、且つ T_3 が、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、5 員又は 6 員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、及び $C(O)NR_dR_e$ からなる群から選択され、 R_d 及び R_e がそれぞれ、独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、又は Q_3-T_3 がオキソである、又は任意の 2 つの隣接する $-Q_2-T_2$ が、これらが結合する原子と共に 5 員環又は 6 員環を形成し、前記環が、任意選択的に、N、O、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、且つ任意選択的に、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 C_1

～C₆ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆ アルキルアミノ、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、及び5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、

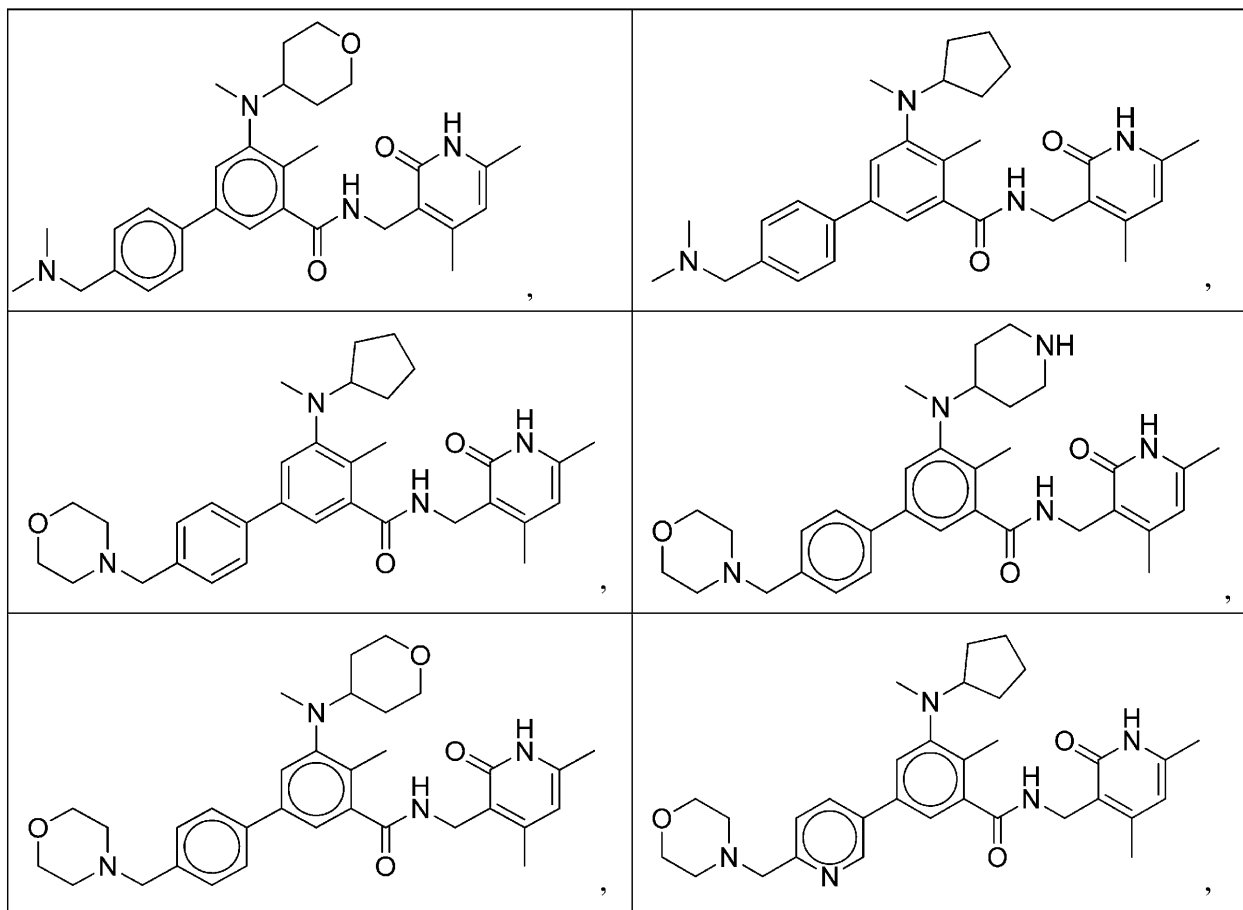
R₇ が -Q₄ - T₄ であり、ここで、Q₄ が、結合リンカー、C₁～C₄ アルキルリンカー、又はC₂～C₄ アルケニルリンカーであり、各リンカーが、任意選択的にハロ、シアノ、ヒドロキシル、又はC₁～C₆ アルコキシで置換され、且つT₄ が、H、ハロ、シアノ、NR_fR_g、-OR_f、-C(O)R_f、-C(O)OR_f、-C(O)NR_fR_g、-C(O)NR_fOR_g、-NR_fC(O)R_g、-S(O)₂R_f、又はR_{S4} であり、ここで、R_f 及びR_g がそれぞれ、独立にH又はR_{S5} であり、R_{S4} 及びR_{S5} がそれぞれ、独立にC₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、且つR_{S4} 及びR_{S5} がそれぞれ、任意選択的に1つ以上の-Q₅ - T₅ で置換され、ここで、Q₅ が、結合リンカー、C(O)リンカー、C(O)NR_kリンカー、NR_kC(O)リンカー、S(O)₂リンカー、又はC₁～C₃ アルキルリンカーであり、R_k が、H又はC₁～C₆ アルキルであり、且つT₅ が、H、ハロ、C₁～C₆ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆ アルキルアミノ、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、5員又は6員ヘテロアリール、又はS(O)_qR_q であり、ここで、q が、0、1、又は2であり、且つR_q が、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、且つT₅ が、任意選択的に、T₅ がH、ハロ、ヒドロキシル、又はシアノである場合を除いて、ハロ、C₁～C₆ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆ アルキルアミノ、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、及び5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、又はQ₅ - T₅ がオキソであり、且つ

R₈ が、H、ハロ、ヒドロキシル、COOH、シアノ、R_{S6}、OR_{S6}、又はCOOR_{S6} であり、ここで、R_{S6} が、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₈ シクロアルキル、4～12 員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、又はジ-C₁～C₆ アルキルアミノであり、且つR_{S6} が、任意選択的に、ハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O-C₁～C₆ アルキル、シアノ、C₁～C₆ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、及びジ-C₁～C₆ アルキルアミノからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、又はR₇ 及びR₈ が、これらが結合しているN原子と共に、0～2個のさらなるヘテロ原子を有する4～11 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、且つR₇ 及びR₈ によって形成される4～11 員ヘテロシクロアルキル環が、任意選択的に1つ以上の-Q₆ - T₆ で置換され、ここで、Q₆ が、結合リンカー、C(O)リンカー、C(O)NR_mリンカー、NR_mC(O)リンカー、S(O)₂リンカー、又はC₁～C₃ アルキルリンカーであり、R_m が、H又はC₁～C₆ アルキルであり、且つT₆ が、H、ハロ、C₁～C₆ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆ アルキルアミノ、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、5員若しくは6員ヘテロアリール、又はS(O)_pR_p であり、ここで、p が、0、1、又は2であり、且つR_p が、C₁～C₆ アルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₈ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、4～12 員ヘテロシクロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、且つT₆ が、任意選択的に、T₆ が、H、ハロ、ヒドロキシル、又はシアノである場合を除いて、ハロ、C₁～C₆ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆ アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆ アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆ アルキルアミノ

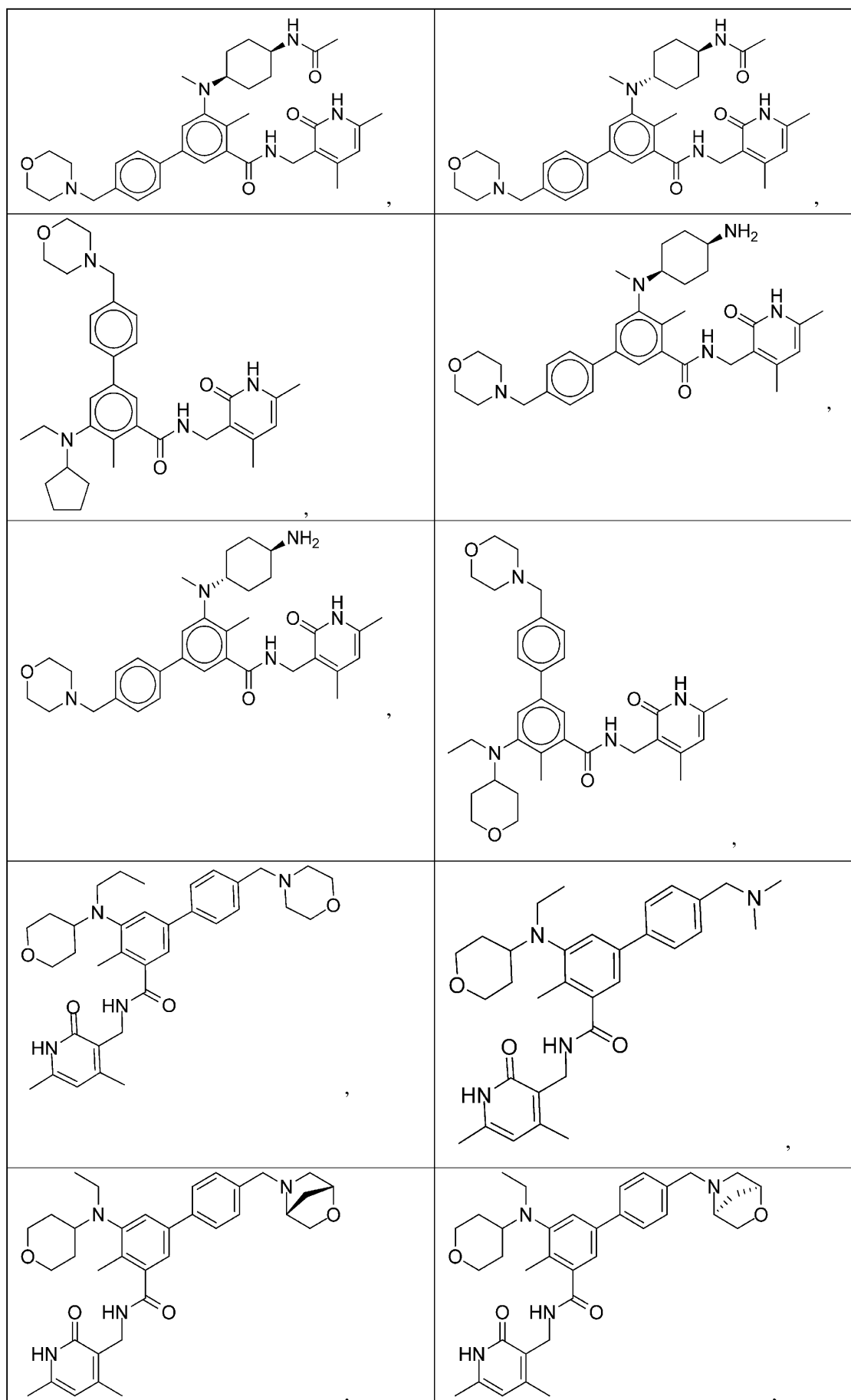
、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、及び5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、又は $Q_6 - T_6$ がオキソであるか、あるいは、

R_6 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、これらがそれぞれ、任意選択的に、独立に1つ以上の $-Q_2 - T_2$ で置換され、ここで、 Q_2 が、結合リンカー又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、且つ T_2 が、H、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、又は R_{S2} であり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_c がそれぞれ、独立にH又は R_{S3} であり、 R_{S2} 及び R_{S3} がそれぞれ、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである、又は R_a 及び R_b が、これらが結合するN原子と共に、0又は1つのさらなるヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、且つ R_{S2} 、 R_{S3} 、並びに R_a 及び R_b によって形成される4～7員ヘテロシクロアルキル環がそれぞれ、任意選択的に、独立に1つ以上の $-Q_3 - T_3$ で置換され、ここで、 Q_3 が、結合リンカー又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、且つ T_3 が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 OR_d 、 $-S(O)_2R_d$ 、及び NR_dR_e からなる群から選択され、 R_d 及び R_e がそれぞれ、独立にH又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、又は $Q_3 - T_3$ がオキソである、又は任意の2つの隣接する $Q_2 - T_2$ が、これらが結合する原子と共に5員環又は6員環を形成し、前記環が、任意選択的に、N、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む。]

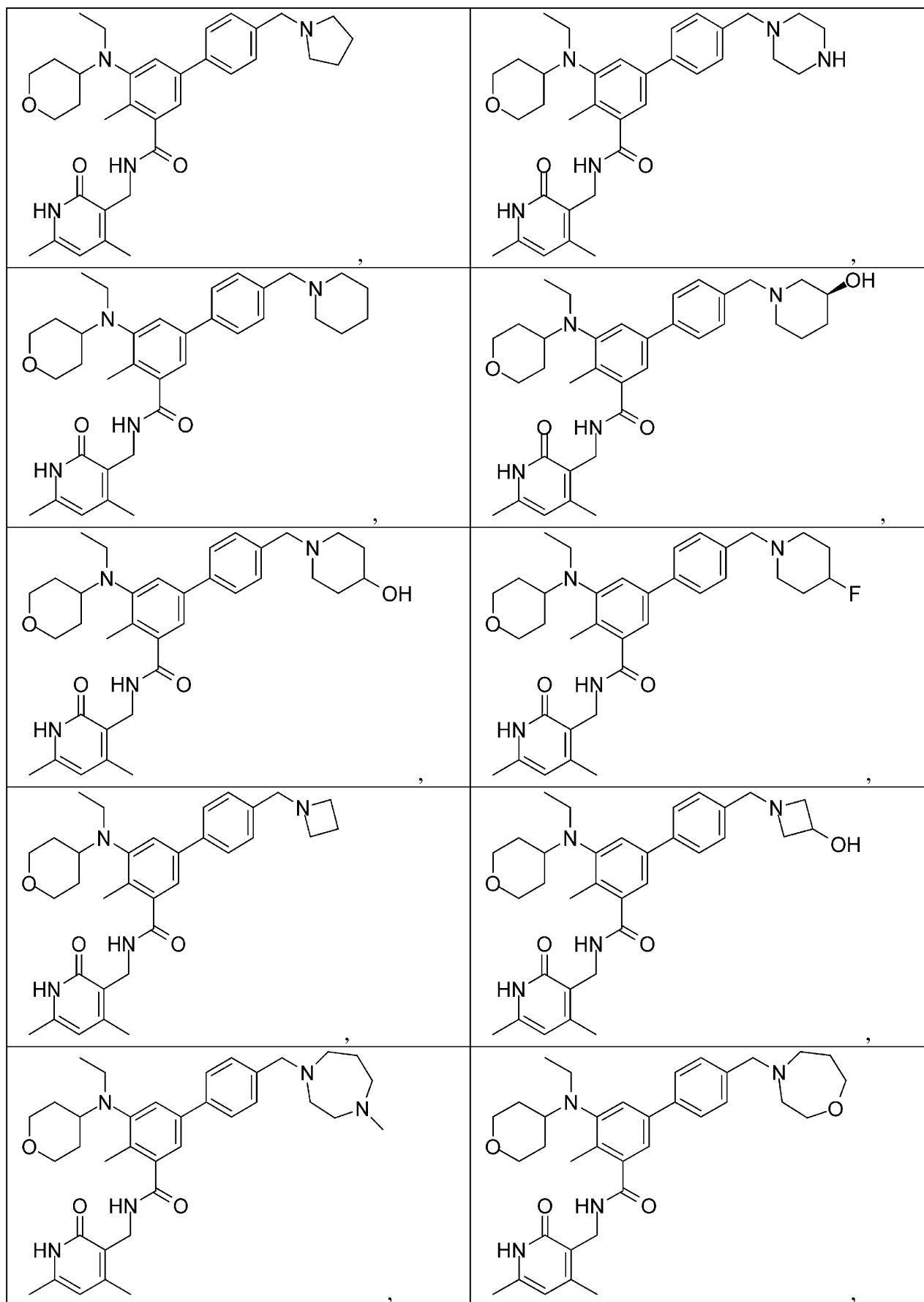
【化2】



【化 3】



【化 4】

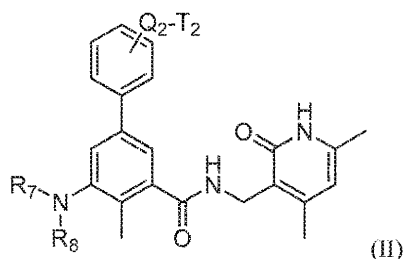


 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	

【請求項 6】

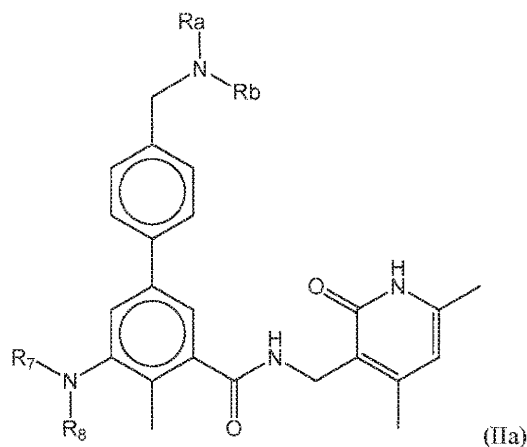
前記 E Z H 2 阻害剤が、(i) 以下の式 (II) の化合物又はその薬学的に許容される塩であるか、(ii) 以下の式 (IIa) の化合物又はその薬学的に許容される塩であるか、(iii) 以下の式で表されるタゼメトスタット (EPZ-6438) 又はその薬学的に許容される塩である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【化 6】



〔式中、 Q_2 が、結合リンカー又はメチルリンカーであり、 T_2 が、H、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、又は $S(O)_2NR_aR_b$ であり、 R_7 が、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、それぞれが、任意選択的に 1 つの $-Q_5-T_5$ で置換され、且つ R_8 がエチルである。〕

【化 7】



〔式中、 R_a 及び R_b がそれぞれ、独立に H 又は R_{s3} であり、 R_{s3} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールである、又は R_a 及び R_b が、これらが結合する N 原子と共に、0 又は 1 つのさらなるヘテロ原子を有する 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、且つ R_{s3} 、及び R_a 及び R_b によって形成された 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル環がそれぞれ、任意選択的に 1 つ以上の $-Q_3-T_3$ で置換され、ここで、 Q_3 が、任意選択的にハロ、シアノ、ヒドロキシル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシでそれぞれ置換された結合リンカー又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、且つ T_3 が、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、5 員又は 6 員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 、及び $C(O)NR_dR_e$ からなる群から選択され、 R_d 及び R_e がそれぞれ、独立に H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、又は Q_3-T_3 がオキソであり、

R_7 が $-Q_4-T_4$ であり、ここで、 Q_4 が、結合リンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリン

カー、又は $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーが、任意選択的にハロ、シアノ、ヒドロキシル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換され、且つ T_4 が、H、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fOR_g$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、又は R_{S4} であり、ここで、 R_f 及び R_g がそれぞれ、独立に H 又は R_{S5} であり、 R_{S4} 及び R_{S5} がそれぞれ、独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、且つ R_{S4} 及び R_{S5} がそれぞれ、任意選択的に1つ以上の $-Q_5 - T_5$ で置換され、ここで、 Q_5 が、結合リンカー、 $C(O)$ リンカー、 $C(O)NR_k$ リンカー、 $NR_kC(O)$ リンカー、 $S(O)_2$ リンカー、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_k が、H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、且つ T_5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、5員又は6員ヘテロアリール、又は $S(O)_qR_q$ であり、ここで、 q が、0、1、又は2であり、且つ R_q が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、且つ T_5 が、任意選択的に、 T_5 が H、ハロ、ヒドロキシル、又はシアノである場合を除いて、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、又は $Q_5 - T_5$ がオキソであり、 R_7 が H でないことが条件であり、且つ

R_8 が、H、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、シアノ、 R_{S6} 、 OR_{S6} 、又は $COOR_{S6}$ であり、ここで、 R_{S6} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、又はジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり、且つ R_{S6} が、任意選択的に、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O - C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、又は R_7 及び R_8 が、これらが結合している N 原子と共に、0～2個のさらなるヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、且つ、任意選択的に1つ以上の $-Q_6 - T_6$ で置換され、ここで、 Q_6 が、結合リンカー、 $C(O)$ リンカー、 $C(O)NR_m$ リンカー、 $NR_mC(O)$ リンカー、 $S(O)_2$ リンカー、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 R_m が、H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、且つ T_6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、5員若しくは6員ヘテロアリール、又は $S(O)_pR_p$ であり、ここで、 p が、0、1、又は2であり、且つ R_p が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、且つ T_6 が、任意選択的に、 T_6 が、H、ハロ、ヒドロキシル、又はシアノである場合を除いて、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される、又は $Q_6 - T_6$ がオキソであるか、あるいは

R_a 及び R_b が、これらが結合する N 原子と共に、N 原子に対して0又は1つのさらなるヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記環が、任意選択的に1つ以上の $-Q_3 - T_3$ で置換され、ここで、前記ヘテロシクロアルキルが、アゼチジ

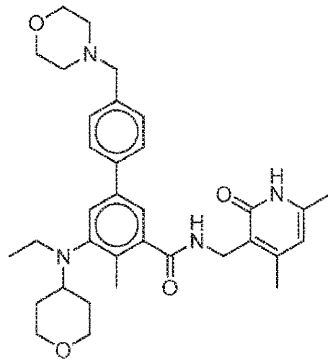
ニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニルであるか、あるいは、

R₇ が、C₃ ~ C₈ シクロアルキル又は 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれが、任意選択的に 1 つ以上の - Q₅ - T₅ で置換されるか、あるいは、

R₇ が、ピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、又はシクロヘプチルであり、それぞれが、任意選択的に 1 つ以上の - Q₅ - T₅ で置換されるか、あるいは、

R₈ が、H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、前記 C₁ ~ C₆ アルキルが、任意選択的に、ハロ、ヒドロキシル、COOH、C(O)O - C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、アミノ、モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、及びジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される。]

【化 8】



【請求項 7】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、(i) CTLA 4 阻害剤であるか、

(ii) イピリムマブ、チシリムマブ、AGEN - 1884 又はこれらの組み合わせであるか、

(iii) PD - 1 阻害剤及び / 又は PD - L1 阻害剤であるか、

(iv) ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、BMS - 936559、AMP - 224、MEDI - 0680、TSR - 042、BGB - 108、STI - 1014、KY - 1003、ALN - PDL、BGB - A317、KD - 033、REGN - 2810、PDR - 001、SHR - 1210、MGD - 013、PF - 06801591、CX - 072 又はこれらの組み合わせであるか、

(v) アテゾリズマブであるか、

(vi) ニボルマブであるか、

(vii) ペンブロリズマブであるか、

(viii) LAG3 阻害剤であるか、

(ix) IMP - 731、LAG - 525、BMS - 986016、GSK - 2831781 又はこれらの組み合わせであるか、

(x) B7 - H3 阻害剤であるか、

(xi) エノブリツズマブ、1241 - 8H9、DS - 5573 又はこれらの組み合わせであるか、

(xii) Tim3 阻害剤であるか、

(xiii) MBG - 453 である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 8】

前記 EZH2 阻害剤及び前記免疫チェックポイント阻害剤が、同時に又は時間的に近接して投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 E Z H 2 阻害剤及び免疫チェックポイント阻害剤が連続的に投与され、

(i) 前記 E Z H 2 阻害剤が、前記免疫チェックポイント阻害剤の前に投与されるか、

(i i) 前記免疫チェックポイント阻害剤が、E Z H 2 阻害剤の前に投与される請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 10】

前記 E Z H 2 阻害剤及び / 又は前記免疫チェックポイント阻害剤が、

(a) 1 日 2 回投与されるか、

(b) 全身投与されるか、

(i) カプセル又は錠剤として経口投与されるか、

(i i) 静脈内投与されるか、

(i i i) 前記 E Z H 2 阻害剤が経口投与され、前記免疫チェックポイント阻害剤が静脈内投与される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 11】

(i) 前記 E Z H 2 阻害剤が 1 日 2 回投与され、前記免疫チェックポイント阻害剤が 1 日 1 回、2 日に 1 回、3 日に 1 回、4 日に 1 回、5 日に 1 回、6 日に 1 回、1 週間に 2 回、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、又は 1 か月に 1 回投与されるか、

(i i) 前記 E Z H 2 阻害剤が、800mg の用量で 1 日 2 回投与され、前記免疫チェックポイント阻害剤が、1200mg の用量で 3 週間に 1 回投与されるか、

(i i i) 前記 E Z H 2 阻害剤が小分子薬物であり、前記免疫チェックポイント阻害剤がモノクローナル抗体であるか、

(i v) 前記 E Z H 2 阻害剤が経口投与されるか、

(v) 前記免疫チェックポイント阻害剤が非経口投与される請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 12】

前記免疫チェックポイント阻害剤が P D - L 1 阻害剤を含むか、アテゾリズマブを含むか、ニボルマブを含むか、ペンブロリズマブを含む請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 13】

前記癌が幹細胞又は前駆細胞を含むか、免疫細胞を含む請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 14】

前記癌がリンパ腫であるか、非ホジキンリンパ腫 (N H L) であるか、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) である請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記癌が、副腎皮質癌、A I D S 関連癌、A I D S 関連リンパ腫、肛門癌、肛門直腸癌、肛門管癌、虫垂癌、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫、基底細胞癌、皮膚癌 (非メラノーマ性)、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌 (b l a d d e r c a n c e r 、 u r i n a r y b l a d d e r c a n c e r)、骨及び関節癌、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、脳癌、脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星細胞腫 / 悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路及び視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫 / カルチノイド、カルチノイド腫瘍、胃腸、神経系癌、神経系リンパ腫、中枢神経系癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、リンパ系腫瘍、菌状息肉腫、セザリー症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌 (e y e c a n c e r)、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌 (g a s t r i c (s t o m a c h) c a n c e r)、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (G I S T)、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞 (肝臓) 癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼癌 (o c u l a r c a n c e r)、島細胞腫瘍 (膵内分泌部)、カボジ肉腫、腎臓

癌、腎癌、腎臓癌、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、口唇及び口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、A I D S 関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、メラノーマ、眼内（眼）メラノーマ、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、口癌、舌癌、多発性内分泌腫瘍症候群、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、上咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌（oral cancer、oral cavity cancer）、中咽頭癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣低悪性度腫瘍、脾癌、島細胞 脾癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎盂及び尿管移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、カポジ肉腫、軟部組織肉腫、滑膜肉腫、子宮癌、子宮肉腫、皮膚癌（非メラノーマ性）、皮膚癌（メラノーマ）、メルケル皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌（stomach（gastric）cancer）、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管並びに他の泌尿器の移行上皮癌、妊娠性絨毛性腫瘍、尿道癌、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、子宮体部癌、陰癌、外陰癌又はウィルムス腫瘍であるか、

前記癌が充実性腫瘍を含むか

前記癌が上皮起源の細胞を含む請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【請求項 16】

（i）前記癌が転移性であるか、

（ii）前記対象が癌と診断されているか

（iii）前記対象が成人又は小児であるか、

（iv）前記対象がヒトであるか、

（v）前記 E Z H 2 阻害剤の治療有効量及び／又は前記免疫チェックポイント阻害剤の治療有効量が、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1000\text{mg}/\text{kg}$ （両端の値を含む）で投与されるか、

（vi）前記 E Z H 2 阻害剤の治療有効量及び／又は前記免疫チェックポイント阻害剤の治療有効量が、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 250\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 250\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 250\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $1000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1000\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 250\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1000\text{mg}/\text{kg}$ 、 $3000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 15\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 20\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 25\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 50\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 250\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10000\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $250\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 $500\mu\text{g}/\text{kg} \sim 500\text{mg}/\text{kg}$ 、 1

000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 500 mg/kg 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 100 mg/kg 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 10 mg/kg 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1 mg/kg 、及び750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~ 1.5 mg/kg (両端の値を含む)であるか、

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 mg/kg 、2 mg/kg 、2.5 mg/kg 、5 mg/kg 、10 mg/kg 、20 mg/kg 、25 mg/kg 、50 mg/kg 、100 mg/kg 、200 mg/kg 、250 mg/kg 、500 mg/kg 又は1000 mg/kg であるか、

(vii) 前記EZH2阻害剤の治療有効量及び/又は前記免疫チェックポイント阻害剤の治療有効量が、1 μL ~ 500 mL (両端の値を含む)の製剤容量で対象に投与されるか、1 mL ~ 500 mL 、1 mL ~ 200 mL 、1 mL ~ 20 mL 、1 mL ~ 10 mL 、1 mL ~ 5 mL 、0.5 mL ~ 5 mL 、0.5 mL ~ 2 mL 、0.1 mL ~ 1 mL 、又は0.1 mL ~ 0.5 mL (両端の値を含む)の製剤容量で対象に投与される請求項1 ~ 15のいずれか1つに記載の組成物。