

【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 6 月 11 日 (2020.6.11)

【公表番号】特表 2019-511554 (P2019-511554A)

【公表日】平成 31 年 4 月 25 日 (2019.4.25)

【年通号数】公開・登録公報 2019-016

【出願番号】特願 2018-554361 (P2018-554361)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/506

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 4 月 23 日 (2020.4.23)

【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】

新生物を処置する組成物において、  
二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ 1 ( D Y R K 1 ) 阻害剤と、  
上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ( E G F R T K I ) と、を含み、  
前記組成物は、前記 D Y R K 1 阻害剤および前記 E G F R T K I を、別々の成分として含む、組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の組成物において、  
前記組成物は、前記 D Y R K 1 阻害剤および前記 E G F R T K I が順次または同時に  
投与されるように構成されている、組成物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の組成物において、

前記 D Y R K 1 阻害剤は、生化学アッセイにおいて  $100 \text{ nM}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  で、二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ 1 A ( D Y R K 1 A ) キナーゼ活性および / または二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ 1 B ( D Y R K 1 B ) キナーゼ活性を阻害する、組成物。

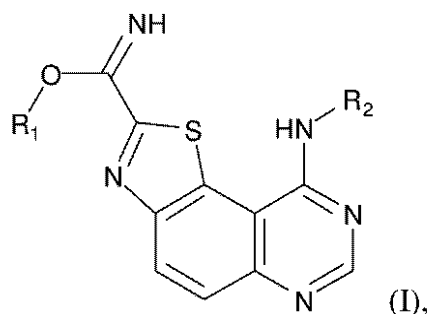
【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物において、  
前記組成物は、前記阻害剤がない場合に見られるであろう静止癌細胞の割合を、少なくとも  $10\%$  だけ減少させる、組成物。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物において、  
前記 D Y R K 1 阻害剤は、式 I :

【化 1】



またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、  
式中、

$R_1$  は、置換もしくは非置換の  $C_1 \sim 8$  アルキル、置換もしくは非置換のフェニル、または置換もしくは非置換のベンジルであり、

$R_2$  は、オプションとしてハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NHC(O)C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $OH$ 、 $OC_1 \sim 4$  アルキルから独立して選択された最大で 4 つの基で置換された、フェニルであり、2 つの隣接する基およびそれらの介在炭素原子は、 $N$ 、 $O$ 、または  $S$  から選択された 1 つ以上のヘテロ原子を含有する五～六員環を形成し得る、組成物。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物において、  
前記組成物中の前記 E G F R T K I の  $\text{EC}_{50}$  値は、細胞ベースのアッセイで決定される場合に、前記 E G F R T K I 単独の場合と比べて、少なくとも  $20\%$  低い、組成物。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物において、  
前記 D Y R K 1 阻害剤および前記 E G F R T K I を含む前記組成物は、F A C S アッセイによりサブ -  $G_0$  細胞の割合によって決定される場合に、いずれかの前記阻害剤単独の場合と比較して、細胞集団におけるアポトーシス活性の少なくとも 2 倍の増加を引き起こす、組成物。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物において、  
前記新生物は、胆道癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、胃癌、腎癌、頭頸部癌、白血病、肝癌、小細胞肺癌、リンパ腫、卵巣癌、前立腺癌、直腸癌、肉腫、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、膀胱癌、乳癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌、および前立腺癌から選択される原発性または転移性の癌である、組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物において、  
前記新生物は、非小細胞肺癌もしくは脾癌から選択される原発性または転移性の癌であ

る、組成物。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物において、

前記 E G F R T K I は、ブリガチニブ、C U D C - 1 0 1、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ラパチニブ、サビチニブ、テセバチニブ、チルホスチン A G 1 4 7 8、バンデタニブ、バルリチニブ、A Z D 3 7 5 9、および M T K i - 3 2 7 ( J N J - 2 6 4 8 3 3 2 7 ) のリストから選択されている、組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物において、

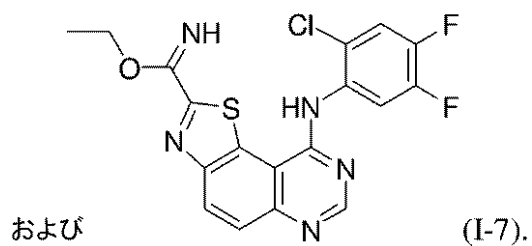
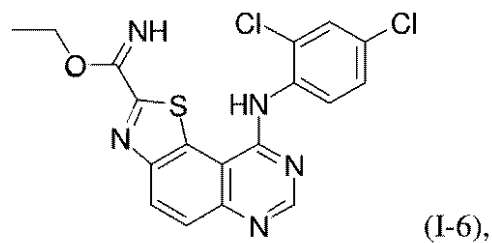
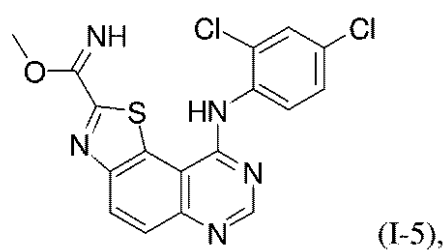
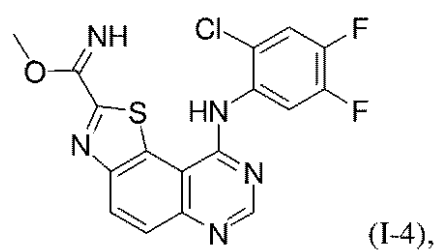
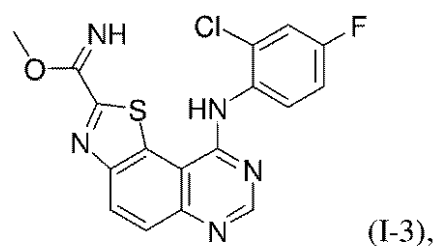
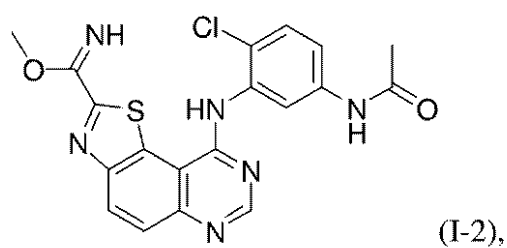
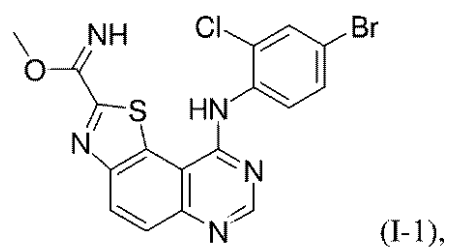
前記 E G F R T K I は、アフアチニブ、カネルチニブ、C L - 3 8 7 7 8 5 ( E K I - 7 8 5 )、C N X - 2 0 0 6、ダコミチニブ、ナコチニブ ( A S P 8 2 7 3 )、ネラチニブ、オルムティニブ ( H M 6 1 7 1 3 )、オシメルチニブ、P D 1 6 8 3 9 3、ペリチニブ、ポジオチニブ、T A K 2 8 5、ロシレチニブ、W Z 4 0 0 2、アリチニブ ( A L S - 1 3 0 6 ; A S T - 1 3 0 6 )、A V - 4 1 2 ( M P - 4 1 2 )、ナザルチニブ ( E G F 8 1 6 )、およびピロチニブのリストから選択されている、組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物において、

式 I の前記 D Y R K 1 阻害剤は、

## 【化 2】



から選択されている、組成物。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の組成物において、

前記 D Y R K 1 阻害剤は、D Y R K 1 A に対して選択的である、組成物。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の組成物において、

前記 D Y R K 1 阻害剤は、D Y R K 1 B に対して選択的である、組成物。