

【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(DYRK1)阻害剤と、

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR TKI)と、を含み、

前記組成物は、前記DYRK1阻害剤および前記EGFR TKI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DYRK1阻害剤および前記EGFR TKI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 1 0 0 nM 以下の IC<sub>50</sub> 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、

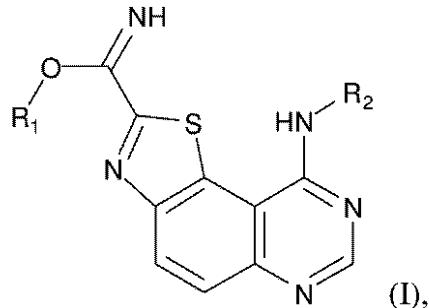
前記組成物は、前記阻害剤がない場合に見られるであろう静止癌細胞の割合を、少なくとも 10 % だけ減少させる、組成物。

**【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<sub>1</sub> は、置換もしくは非置換の C<sub>1 ~ 8</sub> 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<sub>2</sub> は、オプションとしてハロ、CN、NO<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1 ~ 4</sub> アルキル、C<sub>1 ~ 4</sub> アルキル、OH、OC<sub>1 ~ 4</sub> 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 EGFR TKI の IC<sub>50</sub> 値は、細胞ベースのアッセイで決定される場合に、前記 EGFR TKI 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 EGFR TKI を含む前記組成物は、FACS アッセイによりサブ - G<sub>0</sub> 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胰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、サピチニブ、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、

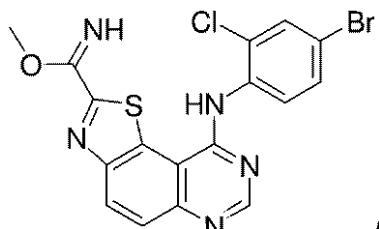
前記 E G F R T K I は、アファチニブ、カネルチニブ、C L - 3 8 7 7 8 5 ( E K I - 7 8 5 ) 、C N X - 2 0 0 6 、ダコミチニブ、ナコチニブ ( A S P 8 2 7 3 ) 、ネラチニブ、オルムティニブ ( H M 6 1 7 1 3 ) 、オシメルチニブ、P D 1 6 8 3 9 3 、ペリチニブ、ポジオチニブ、T A K 2 8 5 、ロシレチニブ、W Z 4 0 0 2 、アリチニブ ( A L S - 1 3 0 6 ; A S T - 1 3 0 6 ) 、A V - 4 1 2 ( M P - 4 1 2 ) 、ナザルチニブ ( 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】

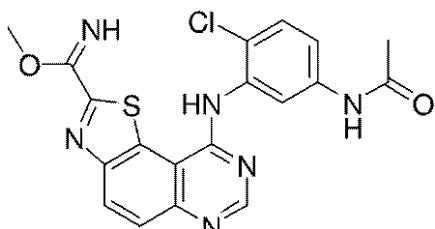
請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物において、

式 I の前記 D Y R K 1 阻害剤は、

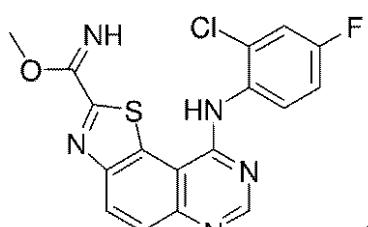
【化 2】



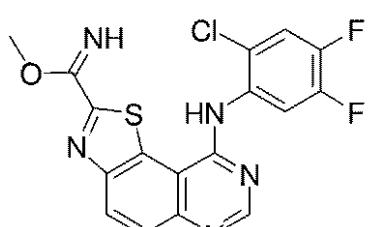
(I-1),



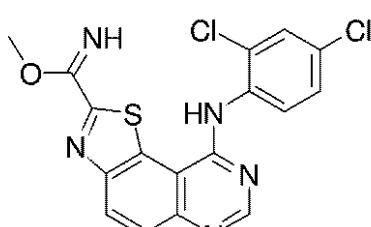
(I-2),



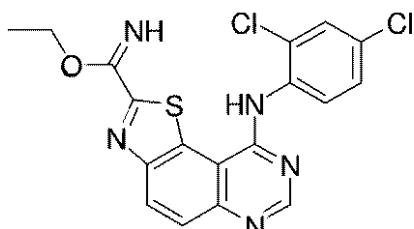
(I-3),



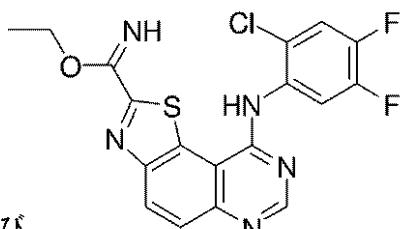
(I-4),



(I-5),



(I-6),



および

(I-7).

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。