

【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1年10月3日(2019.10.3)

【公表番号】特表2018-526377(P2018-526377A)

【公表日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-035

【出願番号】特願2018-511140(P2018-511140)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月20日(2019.8.20)

【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

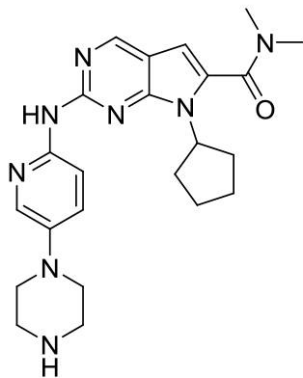
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 式(I)の構造を有する第1の化合物：

【化1-1】

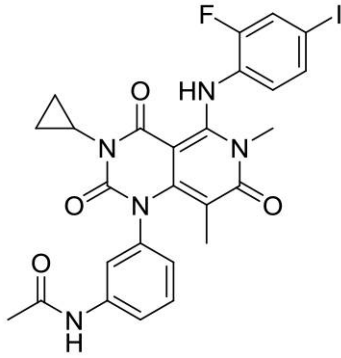


(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、

(b) 式(II)の構造を有する第2の化合物：

## 【化 1 - 2】



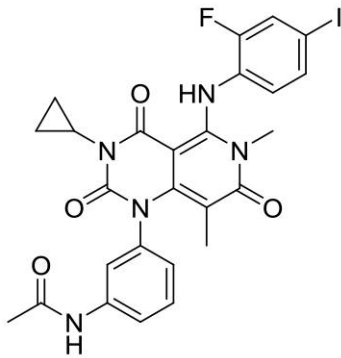
(II)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と組み合わせて用いるための、医薬組成物。

## 【請求項 2】

(b) 式 (II) の構造を有する第 2 の化合物：

## 【化 2 - 1】

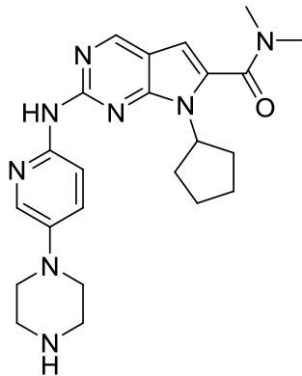


(II)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、

(a) 式 (I) の構造を有する第 1 の化合物：

## 【化 2 - 2】



(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と組み合わせて用いるための、医薬組成物。

## 【請求項 3】

式 (I) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および式 (II) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もし

くは溶媒和物が、同じ製剤の中にある、または別々の製剤の中にある、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

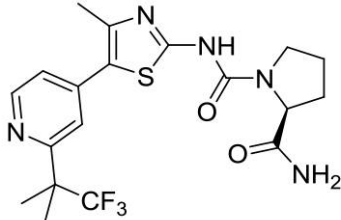
【請求項 4】

同時または順次投与のためのものである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

式 ( I I I ) の構造を有する第 3 の化合物 :

【化 3】



(III)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を更に組み合わせて用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

式 ( I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、式 ( I I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および式 ( I I I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、同じ製剤の中にある、または 2 または 3 つの別々の製剤の中にある、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

同時または順次投与のためのものである、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記第 1 の化合物が、式 ( I ) の構造を有する前記化合物のコハク酸塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

それを必要とする対象においてがんを治療するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記がんが、膵がん、乳がん、マンツル細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、結腸直腸がん、食道がん、脂肪肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、腎細胞癌、胃がん、神経膠芽腫、肝細胞癌、肺がん、およびラブドイド腫瘍からなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記がんが、膵がん、乳がん、またはマンツル細胞リンパ腫である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記がんがマンツル細胞リンパ腫である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記がんがラブドイド腫瘍または結腸直腸がんである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

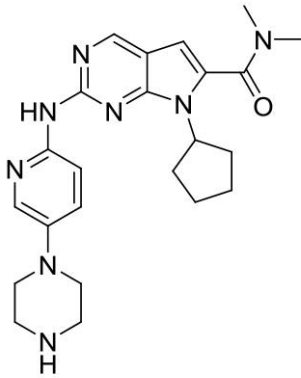
前記がんが、P I K 3 C A 突然変異、および / または P I K 3 C A 過剰発現により特徴付けられる、請求項 9 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

がんの治療のための医薬の製造のための、

(a) 式 (I) の構造を有する第 1 の化合物 :

【化 4 - 1】

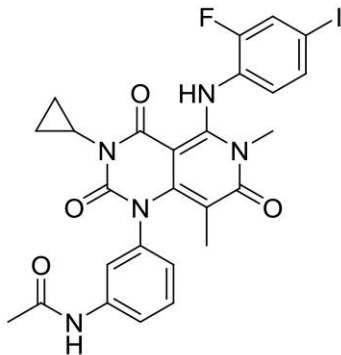


(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、

(b) 式 (II) の構造を有する第 2 の化合物 :

【化 4 - 2】



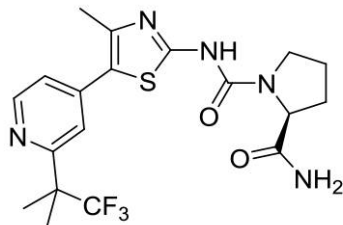
(II)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の組み合わせた使用。

【請求項 16】

式 (III) の構造を有する第 3 の化合物 :

【化 5】



(III)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を更に組み合わせる、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

前記がんが、膵がん、乳がん、マンツル細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、結腸直腸がん、食道がん、脂肪肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、腎細胞癌、胃がん、神経膠芽腫、肝細胞癌、肺がん、およびラブドイド腫瘍からなる群から選択される、請求項 15 または 16 に記載の使用。

【請求項 18】

前記がんが、膵がん、乳がん、またはマンツル細胞リンパ腫である、請求項 17 に記載

の使用。

【請求項 19】

前記がんがマンツル細胞リンパ腫である、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 20】

前記がんがラブドイド腫瘍または結腸直腸がんである、請求項 17 に記載の使用。

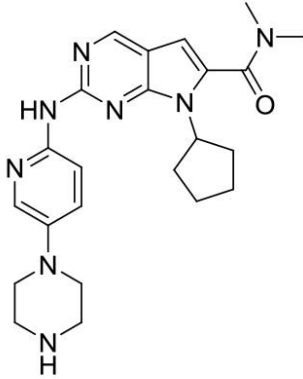
【請求項 21】

前記がんが、P I K 3 C A 突然変異、および / または P I K 3 C A 過剰発現により特徴付けられる、請求項 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 22】

(a) 式 (I) の構造を有する第 1 の化合物：

【化 6】

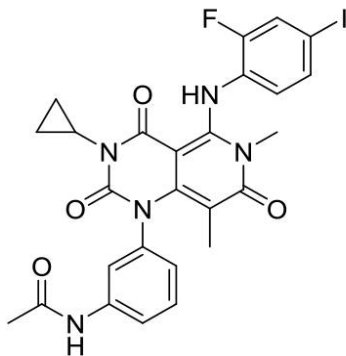


(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、

(b) 式 (II) の構造を有する第 2 の化合物：

【化 7】



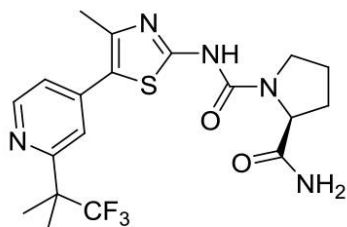
(II)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物。

【請求項 23】

式 (III) の構造を有する第 3 の化合物：

## 【化 8】



(III)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を更に含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

1 つまたは複数の添加剤を更に含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 2】

【表 3】

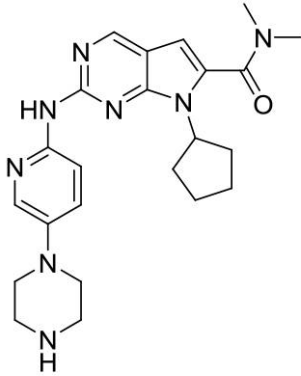
細胞	IC50 LEE011	IC50トラメチニブ	相乗作用 zスコア(zc)
HCT-116	4.5	0.038	15.9
DLD-1	4.1	0.153	12
GP2d	4.5	>0.3	11.7
LoVo	0.8	0.007	11
SW480	1.6	0.055	10.8
RKO	1.5	0.021	9
LS411N	2.1	0.007	8.8
LS-180	1.8	0.018	7.9
NCI-H508	0.7	0.007	7.4
HT-29	0.8	0.004	6.8
LIM2551	1.3	0.005	4.4
SW837	>10	0.051	4.2
COLO-205	1.1	0.004	4.1
COLO-320	2.8	>0.3	0.1
OUMS-23	>10	>0.3	-0.1

表 3. それぞれの化合物の単剤 IC50 値および LEE011 とトラメチニブの組み合わせ物による相乗作用 zスコア測定値

以下の態様を包含し得る。

[ 1 ] ( a ) 式 ( I ) の構造を有する第 1 の化合物：

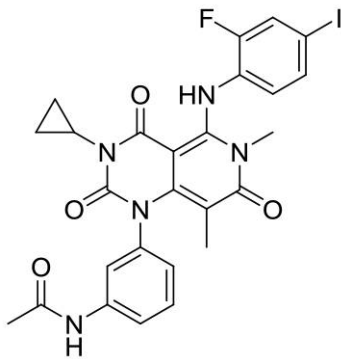
## 【化 1 0 - 1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、  
(b) 式 (II) の構造を有する第 2 の化合物：

## 【化 1 0 - 2】



(II)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と  
を含む、医薬組み合わせ物。

[ 2 ] 式 (I) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および式 (II) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、同じ製剤の中にある、上記 [ 1 ] に記載の医薬組み合わせ物。

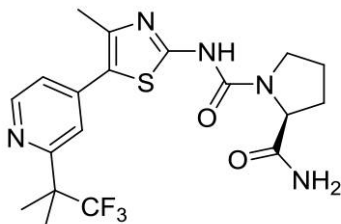
[ 3 ] 式 (I) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および式 (II) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、別々の製剤の中にある、上記 [ 1 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 4 ] 同時または順次投与のためのものである、上記 [ 1 ] に記載の医薬組み合わせ物

。

[ 5 ] 式 (III) の構造を有する第 3 の化合物：

## 【化 1 0 - 3】



(III)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物  
を更に含む、上記 [ 1 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 6 ] 式 ( I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、式 ( I I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および式 ( I I I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、同じ製剤の中にある、上記 [ 5 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 7 ] 式 ( I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、式 ( I I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および式 ( I I I ) の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、2または3つの別々の製剤の中にある、上記 [ 5 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 8 ] 同時または順次投与のためのものである、上記 [ 5 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 9 ] 前記第 1 の化合物が、式 ( I ) の構造を有する前記化合物のコハク酸塩である、上記 [ 1 ] から [ 8 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

[ 10 ] それを必要とする対象においてがんを治療または予防する方法であって、治療有効量の上記 [ 1 ] から [ 9 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物を前記対象に投与することを含む、方法。

[ 11 ] 前記がんが、膵がん、乳がん、マンツル細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、結腸直腸がん、食道がん、脂肪肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、腎細胞癌、胃がん、神経膠芽腫、肝細胞癌、肺がん、およびラブドイド腫瘍からなる群から選択される、上記 [ 10 ] に記載の方法。

[ 12 ] 前記がんが、膵がん、乳がん、またはマンツル細胞リンパ腫である、上記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 13 ] 前記がんがマンツル細胞リンパ腫である、上記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 14 ] 前記がんがラブドイド腫瘍である、上記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 15 ] 前記がんが結腸直腸がんである、上記 [ 11 ] に記載の方法。

[ 16 ] 前記がんが、PIK3CA突然変異、および/またはPIK3CA過剰発現により特徴付けられる、上記 [ 10 ] から [ 15 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 17 ] がんの治療または予防における使用のための、上記 [ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

[ 18 ] がんの治療または予防のための医薬の製造における使用のための、上記 [ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

[ 19 ] 前記がんが、膵がん、乳がん、マンツル細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、結腸直腸がん、食道がん、脂肪肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、腎細胞癌、胃がん、神経膠芽腫、肝細胞癌、肺がん、およびラブドイド腫瘍からなる群から選択される、上記 [ 17 ] または [ 18 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 20 ] 前記がんが、膵がん、乳がん、またはマンツル細胞リンパ腫である、上記 [ 19 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 21 ] 前記がんがマンツル細胞リンパ腫である、上記 [ 19 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 22 ] 前記がんがラブドイド腫瘍である、上記 [ 19 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 23 ] 前記がんが結腸直腸がんである、上記 [ 19 ] に記載の医薬組み合わせ物。

[ 24 ] 前記がんが、PIK3CA突然変異、および/またはPIK3CA過剰発現により特徴付けられる、上記 [ 17 ] から [ 23 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

[ 25 ] がんの治療または予防のための医薬の製造のための、上記 [ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物の使用。

[ 26 ] がんの治療または予防のための、上記 [ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物の使用。

[ 27 ] 前記がんが、膵がん、乳がん、マンツル細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、黒色

腫、結腸直腸がん、食道がん、脂肪肉腫、多発性骨髄腫、T細胞白血病、腎細胞癌、胃がん、神経膠芽腫、肝細胞癌、肺がん、およびラブドイド腫瘍からなる群から選択される、上記[25]または[26]に記載の使用。

[28] 前記がんが、膵がん、乳がん、またはマントル細胞リンパ腫である、上記[27]に記載の使用。

[29] 前記がんがマントル細胞リンパ腫である、上記[27]に記載の使用。

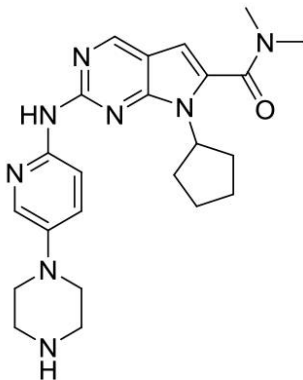
[30] 前記がんがラブドイド腫瘍である、上記[27]に記載の使用

[31] 前記がんが結腸直腸がんである、上記[27]に記載の使用。

[32] 前記がんが、PIK3CA突然変異、および/またはPIK3CA過剰発現により特徴付けられる、上記[27]から[32]のいずれか一項に記載の使用。

[33] (a)式(I)の構造を有する第1の化合物：

【化10-4】

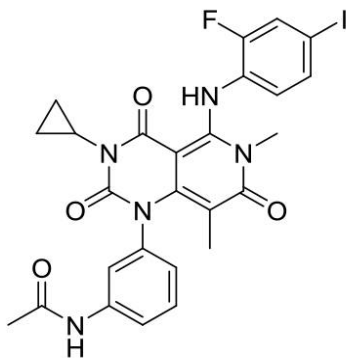


(I)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、

(b)式(II)の構造を有する第2の化合物：

【化10-5】

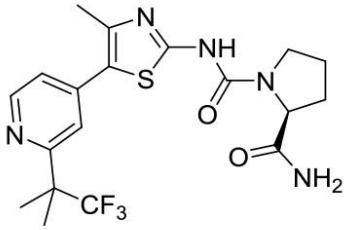


(II)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む、医薬組成物。

[34] 式(III)の構造を有する第3の化合物：

【化 1 0 - 6】



(III)

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を更に含む、上記 [ 3 3 ] に記載の医薬組成物。

[ 3 5 ] 1つまたは複数の添加剤を更に含む、上記 [ 3 3 ] または [ 3 4 ] に記載の医薬組成物。