

【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 2018-526375 (P2018-526375A)

【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 2018-511130 (P2018-511130)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4439 (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 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4439

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 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/4155

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 8 月 22 日 (2019.8.22)

【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

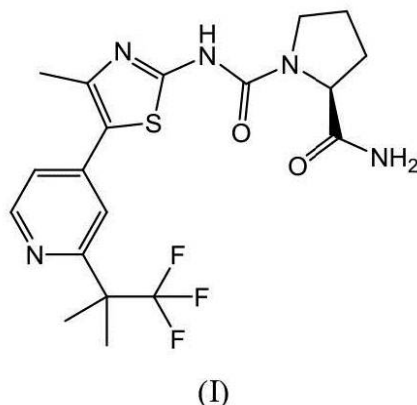
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩と、

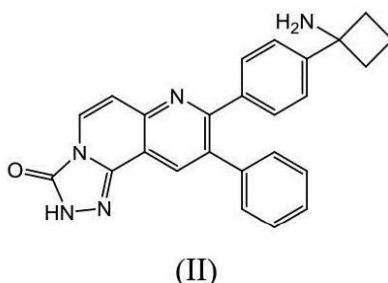
(b) A K T 阻害剤と

を含む、医薬組み合わせ物。

【請求項 2】

前記 A K T 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物

【化 2】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 3】

同時または順次投与のためのものである、請求項 1 または 2 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 4】

がんを治療または予防するための医薬組成物であって、請求項 1 または 2 に記載の医薬組み合わせ物を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患者を含む）、脾臓、胃腸管、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、髓芽細胞腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、精巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸、骨の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ワルデンシュトレーム病、パナヤンゾナナ症候群、レルミットデューク口病、ウィルムス腫瘍、中皮腫、唾液腺、ならびに G I S T（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、請求項 4 に記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

前記がんが、卵巣がん、乳がん、脾がん、前立腺がん、または結腸直腸がんである、請

求項 4 に記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

前記がんが、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、A K T 1 突然変異、A K T 2 突然変異、A K T 1 過剰発現、A K T 2 過剰発現、P I K 3 C A 突然変異、および P I K 3 C A 過剰発現のうちの 1 つまたは複数により特徴付けられる、請求項 4 から 6 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

前記がんが、A K T 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、請求項 4 から 7 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

がんの治療または予防における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組み合わせ物。

【請求項 10】

前記がんが、卵巣がん、乳がん、膵がん、前立腺がん、または結腸直腸がんである、請求項 9 に記載の 医薬組み合わせ物。

【請求項 11】

前記がんが、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、A K T 1 突然変異、A K T 2 突然変異、A K T 1 過剰発現、A K T 2 過剰発現、P I K 3 C A 突然変異、および P I K 3 C A 過剰発現のうちの 1 つまたは複数により特徴付けられる、請求項 9 または 10 に記載の 医薬組み合わせ物。

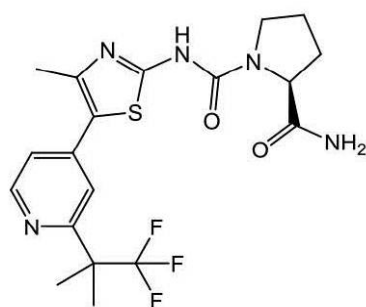
【請求項 12】

前記がんが、A K T 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の 医薬組み合わせ物。

【請求項 13】

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【化 3】



(I)

またはその薬学的に許容される塩と、

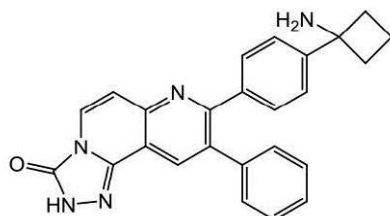
(b) A K T 阻害剤と

を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

前記 A K T 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物

【化 4】



(II)

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

がんの治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 7 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 7】

【表 2】

細胞	化合物 A の IC50	化合物 B の IC50	相乗作用 z スコア(zc)
HT55	1.1	1	13
LIM2551	1.4	1.4	12.9
RKO	2.6	3.9	10.6
LIM2405	>10	>10	10.4
GP2d	0.3	0.6	9.4
COLO-205	>10	5.4	9.4
LS411N	>10	3	8.4
CL-11	3.2	>10	8.4
HT-29	1.9	3.8	7.3
COLO-320	7.3	5.1	6
SW48	3.2	>10	5.9
LS-180	7.1	>10	5.8
NCI-H508	1.3	1.5	5.8
SW480	>10	>10	5.3
CW-2	>10	8.4	4.5
DLD-1	>10	>10	3.7
OUMS-23	>10	>10	3.6
LoVo	7.5	0.1	3.1
COLO-678	>10	>10	2.8
SW837	9.3	>10	2.7
HCT-116	6.9	>10	2.4
SW620	>10	>10	0.9
SNU-C2A	>10	>10	0.8

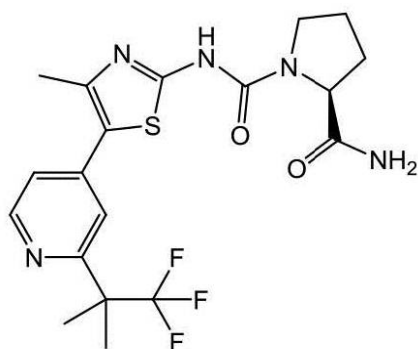
表 2. それぞれの化合物の単剤 IC50 値および化合物 A と化合物 B の組み合わせ物による相乗作用 z スコア測定値

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【化 1 8】



(I)

またはその薬学的に許容される塩と、

(b) A K T 阻害剤と

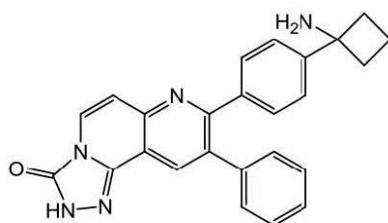
を含む、医薬組み合わせ物。

[2]

前記 A K T 阻害剤が、

式 (I I) の構造を有する化合物

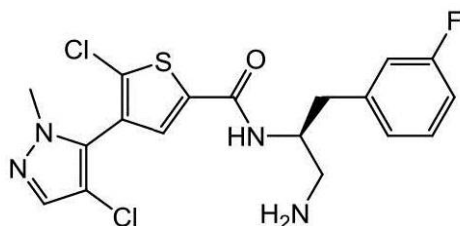
【化 1 9】



(II)

式 (I I I) の構造を有する化合物

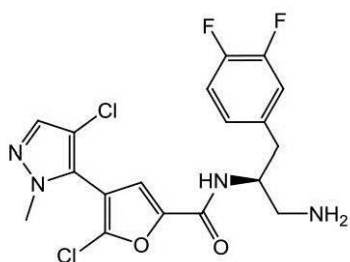
【化 2 0】



(III)

式 (I V) の構造を有する化合物

【化 2 1】

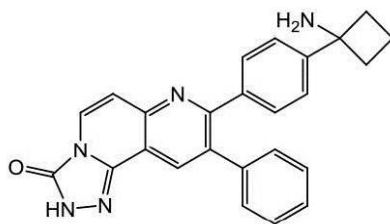


(IV)

およびこれらの薬学的に許容される塩
 からなる群から選択される、[1] に記載の医薬組み合わせ物。

[3]

前記 A K T 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物
 【化 2 2 】

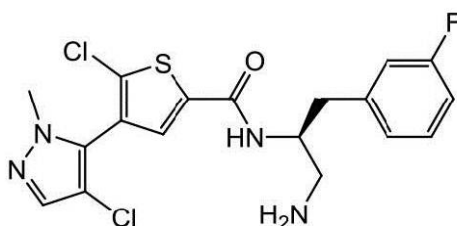


(II)

またはその薬学的に許容される塩である、[1] に記載の医薬組み合わせ物。

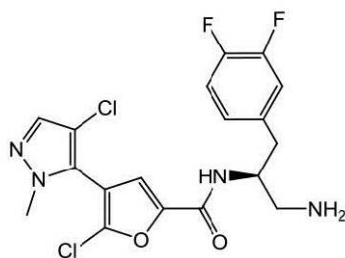
[4]

前記 A K T 阻害剤が、
 式 (I I I) の構造を有する化合物
 【化 2 3 】



(III)

式 (I V) の構造を有する化合物
 【化 2 4 】



(IV)

およびこれらの薬学的に許容される塩
 からなる群から選択される、[1] に記載の医薬組み合わせ物。

[5]

式 (I) の構造を有する前記化合物および前記 A K T 阻害剤が、同じ製剤中に
 [1] から [4] のいずれか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および前記 A K T 阻害剤が、別々の製剤中に
 [1] から [4] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物。

[7]

同時または順次投与のためのものである、[1] から [4] のいずれかに記載の医薬組
 み合わせ物。

[8]

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

[1] から [7] のいずれか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。

[9]

前記がんが固形腫瘍である、[8] に記載の方法。

[10]

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む）、膵臓、胃腸管、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、髓芽細胞腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、陰、卵巣、精巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸、骨の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ワルデンシュトレーム病、パナヤンゾナナ症候群、レルミットデューク口病、ウィルムス腫瘍、中皮腫、唾液腺、ならびにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、[8] に記載の方法。

[11]

前記がんが、卵巣がん、乳がん、膵がん、前立腺がん、または結腸直腸がんである、[8] に記載の方法。

[12]

前記がんが、BRAF突然変異、KRAS突然変異、AKT1突然変異、AKT2突然変異、AKT1過剰発現、AKT2過剰発現、PIK3CA突然変異、およびPIK3CA過剰発現のうちの1つまたは複数により特徴付けられる、[8] から [11] のいずれかに記載の方法。

[13]

前記がんが、AKT阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、[8] から [12] のいずれかに記載の方法。

[14]

がんの治療または予防における使用のための、[1] から [7] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物。

[15]

がんの治療または予防のための医薬の調製における使用のための、[1] から [7] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物。

[16]

前記がんが固形腫瘍である、[14] または [15] に記載の医薬組み合わせ物。

[17]

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む）、膵臓、胃腸管、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、髓芽細胞腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、陰、卵巣、精巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸、骨の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ワルデンシュトレーム病、パナヤンゾナナ症候群、レルミットデューク口病、ウィルムス腫瘍、中皮腫、唾液腺、ならびにGIST（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、[14] または

[1 5] に記載の医薬組み合わせ物。

[1 8]

前記がんが、卵巣がん、乳がん、膵がん、前立腺がん、または結腸直腸がんである、[1 4] または [1 5] に記載の医薬組み合わせ物。

[1 9]

前記がんが、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、A K T 1 突然変異、A K T 2 突然変異、A K T 1 過剰発現、A K T 2 過剰発現、P I K 3 C A 突然変異、およびP I K 3 C A 過剰発現のうちの1つまたは複数により特徴付けられる、[1 4] から [1 8] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物。

[2 0]

前記がんが、A K T 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、[1 4] から [1 9] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物。

[2 1]

がんの治療または予防のための医薬の製造のための、[1] から [7] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物の使用。

[2 2]

がんの治療または予防のための、[1] から [7] のいずれかに記載の医薬組み合わせ物の使用。

[2 3]

前記がんが固形腫瘍である、[2 1] または [2 2] に記載の使用。

[2 4]

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む）、膵臓、胃腸管、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、髓芽細胞腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、精巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸、骨の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ワルデンシュトレーム病、パナヤンゾナナ症候群、レルミットデューク口病、ウィルムス腫瘍、中皮腫、唾液腺、ならびにG I S T（消化管間質腫瘍）からなる群から選択される、[2 1] または [2 2] に記載の使用。

[2 5]

前記がんが、卵巣がん、乳がん、膵がん、前立腺がん、または結腸直腸がんである、[2 1] または [2 2] に記載の使用。

[2 6]

前記がんが、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、A K T 1 突然変異、A K T 2 突然変異、A K T 1 過剰発現、A K T 2 過剰発現、P I K 3 C A 突然変異、およびP I K 3 C A 過剰発現のうちの1つまたは複数により特徴付けられる、[2 1] から [2 5] のいずれかに記載の使用。

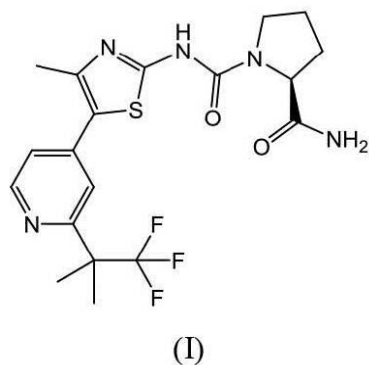
[2 7]

前記がんが、A K T 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、[2 1] から [2 6] のいずれかに記載の使用。

[2 8]

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【化 2 5】



またはその薬学的に許容される塩と、

(b) A K T 阻害剤と

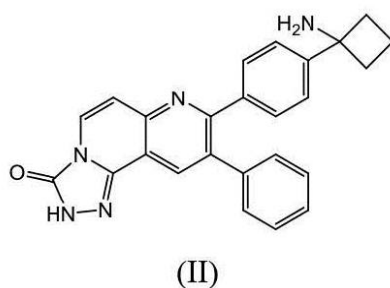
を含む、医薬組成物。

[2 9]

前記 A K T 阻害剤が、

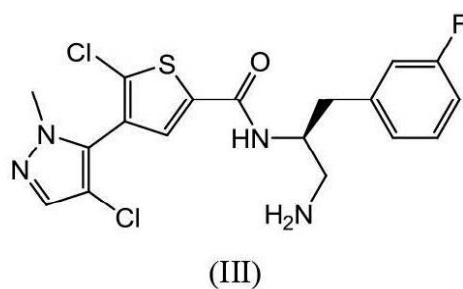
式 (I I) の構造を有する化合物

【化 2 6】



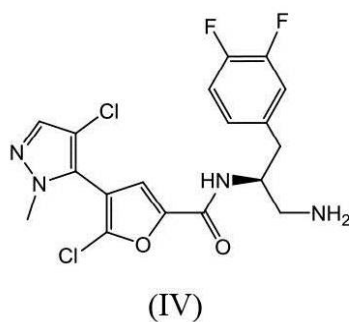
式 (I I I) の構造を有する化合物

【化 2 7】



式 (I V) の構造を有する化合物

【化 2 8】

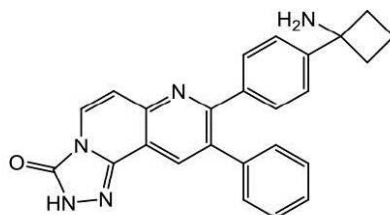


およびこれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、[2 8] に記載の医薬組成物。

[3 0]

前記 A K T 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物

【化 2 9】



(II)

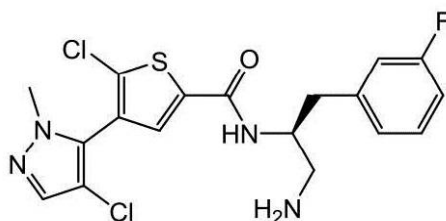
またはその薬学的に許容される塩である、[2 8] に記載の医薬組成物。

[3 1]

前記 A K T 阻害剤が、

式 (I I I) の構造を有する化合物

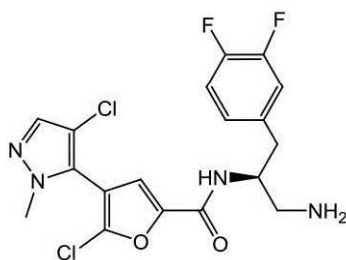
【化 3 0】



(III)

式 (I V) の構造を有する化合物

【化 3 1】



(IV)

およびこれらの薬学的に許容される塩

からなる群から選択される、[2 8] に記載の医薬組成物。

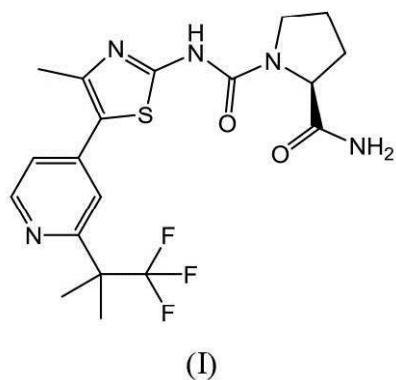
[3 2]

1 つまたは複数の添加剤を更に含む、[2 8] から [3 1] のいずれかに記載の医薬組成物。

[3 3]

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

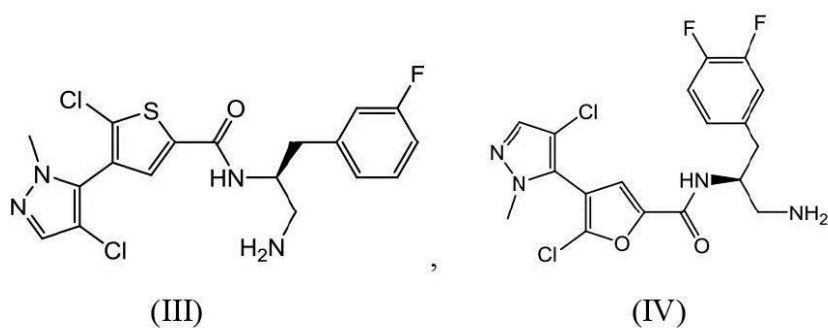
【化 3 2】



またはその薬学的に許容される塩と、

(b) 式 (III)、式 (IV) の構造を有する化合物

【化 3 3】



またはその薬学的に許容される塩と

を含む、乳がんの治療または予防における使用のための医薬組み合わせ物。