

【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 3 年 12 月 16 日 (2021.12.16)

【公表番号】特表 2021-501766 (P2021-501766A)

【公表日】令和 3 年 1 月 21 日 (2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報 2021-003

【出願番号】特願 2020-524501 (P2020-524501)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/04 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/53

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 11 月 2 日 (2021.11.2)

【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

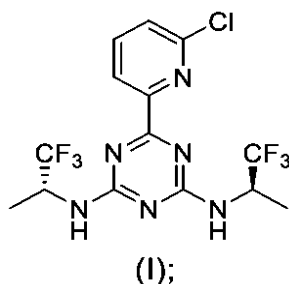
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物と、

【化 47】



クエン酸と、を含む、共結晶。

【請求項 2】

前記共結晶が、5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5、および 23.0 からなる群から選択される、度 2 シータ (± 0.2 度 2 シータ) における少なくとも 1 つのピーク位置を含む、反射モードで取得された X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の共結晶。

【請求項 3】

前記 X 線粉末回折パターンが、5.7、8.4、11.4、15.8、18.1、19.2、21.1、22.5、および 23.0 からなる群から選択される、度 2 シータ (± 0.2 度 2 シータ) における少なくとも 2 つのピーク位置を含む、請求項 1 または 2 に記載の共結晶。

【請求項 4】

前記 X 線粉末回折パターンが、5. 7、8. 4、11. 4、15. 8、18. 1、19. 2、21. 1、22. 5、および 23. 0 からなる群から選択される、度 2 シータ（± 0. 2 度 2 シータ）における少なくとも 3 つのピーク位置を含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 5】

前記 X 線粉末回折パターンが、5. 7、8. 4、11. 4、15. 8、18. 1、19. 2、21. 1、22. 5、および 23. 0 からなる群から選択される、度 2 シータ（± 0. 2 度 2 シータ）における少なくとも 4 つのピーク位置を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 6】

前記 X 線粉末回折パターンが、5. 7 および 8. 4 の度 2 シータ（± 0. 2 度 2 シータ）におけるピーク位置、ならびに 11. 4、15. 8、18. 1、19. 2、21. 1、22. 5、および 23. 0 からなる群から選択される、少なくとも 3 つのピーク位置を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 7】

前記共結晶が、170. 6℃（± 2. 0℃）の開始温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴付けられる、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 8】

水をさらに含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 9】

式（I）の前記化合物、クエン酸、および水が、2：1：1 のモル比で存在する、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 10】

前記共結晶が、単位セル当たり、式（I）の前記化合物の 4 つの分子、2 つのクエン酸分子、および 2 つの水分子を含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか一項に記載の共結晶を含む、原薬。

【請求項 12】

前記原薬が、1. 0 % 以下（HPLC による面積 %）の（R）-6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N²-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、（R）-6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N²-エチル-N⁴-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、（R）-6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N²-イソプロピル-N⁴-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N², N⁴-ビス（（S）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N²-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-N⁴-（（S）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン、（R）-4-（6-クロロピリジン-2-イル）-6-（（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）アミノ）-1, 3, 5-トリアジン-2-オール、（R）-4-クロロ-6-（6-クロロピリジン-2-イル）-N-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、および 6-（4, 6-ビス（（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）アミノ）-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）ピリジン-2-オールのうちのいずれかを含有する、請求項 11 に記載の原薬。

【請求項 13】

治療有効量の請求項 1～10 のいずれか一項に記載の共結晶、または請求項 11 もしくは 12 に記載の原薬、および 1 つ以上の医薬賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、1～10% w/wの式(I)の前記化合物を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記医薬組成物が、20～30% w/wの式(I)の前記化合物を含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記医薬組成物が、経口的に許容可能な剤形の形態であり、約10mg、約25mg、約50mg、約100mg、約200mg、または約300mgの式(I)の前記化合物を含む、請求項13～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

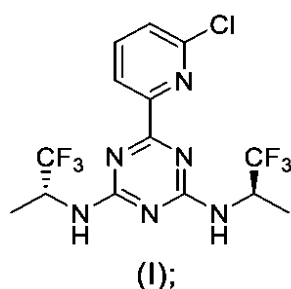
【請求項17】

前記医薬組成物が、約10mgまたは約50mgの式(I)の前記化合物を含む、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

式(I)の化合物と、

【化48】



クエン酸と、を含む共結晶を調製する方法であって、

式(I)の前記化合物およびクエン酸を溶媒中に溶解して、溶液を得ることと、前記共結晶を沈殿させることと、を含む、方法。

【請求項19】

前記溶媒が、アセトニトリルまたはアセトンを含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記沈殿が、前記溶液を冷却することを含む、請求項18または19に記載の方法。

【請求項21】

前記沈殿が、前記溶液から前記溶媒の一部分を蒸発させることを含む、請求項18～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記沈殿が、抗溶媒を前記溶液に添加することを含む、請求項18～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記抗溶媒が、C₅～C₁₂アルカンまたはシクロアルカンを含む、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記抗溶媒が、トルエンまたはMTBEを含む、請求項22に記載の方法。

【請求項25】

前記沈殿が、前記溶液に前記共結晶の結晶を播種することを含む、請求項18～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記共結晶を単離することをさらに含む、請求項18～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

IDH1またはIDH2変異の存在によって特徴付けられる癌を治療することを必要としている患者において、それを行うための、請求項1～10のいずれか一項に記載の共結

晶を含む組成物、請求項 1 1 もしくは 1 2 に記載の原薬を含む組成物、または請求項 1 3 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記癌が、I D H 1 変異の存在によって特徴付けられる、請求項 2 7 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記 I D H 1 変異が、R 1 3 2 X 変異である、請求項 2 8 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記 I D H 1 変異が、R 1 3 2 H または R 1 3 2 C 変異である、請求項 2 8 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記 I D H 1 変異が、前記患者における R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸の蓄積をもたらす、請求項 2 8 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記癌が、I D H 2 変異の存在によって特徴付けられる、請求項 2 7 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記 I D H 2 変異が、R 1 4 0 X 変異である、請求項 3 2 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記 I D H 2 変異が、R 1 4 0 Q、R 1 4 0 W、または R 1 4 0 L 変異である、請求項 3 2 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記 I D H 2 変異が R 1 7 2 X 変異である、請求項 3 2 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記 I D H 2 変異が、R 1 7 2 K または R 1 7 2 G 変異である、請求項 3 2 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記 I D H 2 変異が、前記患者における R (-) - 2 - ヒドロキシグルタル酸の蓄積をもたらす、請求項 3 2 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 3 8】

I D H 1 変異および I D H 2 変異の存在によって特徴付けられる癌を治療することを必要としている患者において、それを行うための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の共結晶を含む組成物、請求項 1 1 もしくは 1 2 のいずれか一項に記載の原薬を含む組成物、または請求項 1 3 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記癌が、神経膠腫、急性骨髄性白血病、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌 (N S C L C)、胆管癌、軟骨肉腫、骨髄異形成症候群 (M D S)、骨髄増殖性腫瘍 (M P N)、結腸癌、および血管免疫芽球性非ホジキンリンパ腫 (N H L) から選択される、請求項 2 7 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記癌が、神経膠腫である、請求項 2 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記神経膠腫が、低悪性度神経膠腫または二次性の高悪性度神経膠腫である、請求項 4 0 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記神経膠腫が、二次性の高悪性度神経膠腫であり、前記二次性の高悪性度神経膠腫が

、膠芽腫である、請求項 4 1 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記神経膠腫が、低悪性度神経膠腫である、請求項 4 1 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記癌が、難治性または再発性である、請求項 2 7 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記癌が、新たに診断されたか、または以前に治療されていない、請求項 2 7 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物または医薬組成物が、追加的療法と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 2 7 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記患者が、前記癌のための癌治療を以前に投与されている、請求項 2 7 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記共結晶、原薬、または医薬組成物が、式 (I) の前記化合物の量に基づいて、1 日当たり約 1 0 m g、約 2 5 m g、約 5 0 m g、約 1 0 0 m g、約 2 0 0 m g、または約 3 0 0 m g の量で投与されることを特徴とする、請求項 2 7 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記共結晶、原薬、または医薬組成物が、式 (I) の前記化合物の量に基づいて、1 日当たり約 1 0 m g または約 2 5 m g の量で投与されることを特徴とする、請求項 2 7 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記共結晶、原薬、または医薬組成物が、式 (I) の前記化合物の量に基づいて、約 1 0 m g、約 2 5 m g、約 5 0 m g、約 1 0 0 m g、約 2 0 0 m g、または約 3 0 0 m g の量で 1 日 2 回投与されることを特徴とする、請求項 2 7 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記共結晶、原薬、または医薬組成物が、式 (I) の前記化合物の量に基づいて、約 1 0 m g または約 5 0 m g の量で 1 日 2 回投与されることを特徴とする、請求項 2 7 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。