

【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】平成29年9月7日 (2017.9.7)

【公表番号】特表2016-527279(P2016-527279A)

【公表日】平成28年9月8日 (2016.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2016-054

【出願番号】特願2016-531940(P2016-531940)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月31日 (2017.7.31)

【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】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール of 単離された結晶形であって、6.8、10.6、13.6、14.2、及び19.2° ± 0.2° の 2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態16である、前記単離された結晶形。

【請求項 2】

図34に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 1 記載の単離された結晶形。

【請求項 3】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール of 単離された結晶形であって、8.9、13.0、18.9、23.8、及び28.1° ± 0.2° の 2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態1である、前記単離された結晶形。

【請求項 4】

図1に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 3 記載の単離された結晶形。

【請求項 5】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール of 単

離された結晶形であって、12.7、17.1、19.2、23.0、及び $24.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態2である、前記単離された結晶形。

【請求項 6】

図2に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 5 記載の単離された結晶形。

【請求項 7】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの単離された結晶形であって、7.5、9.3、14.5、18.8、21.3、及び $24.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態3である、前記単離された結晶形。

【請求項 8】

図5に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 7 記載の単離された結晶形。

【請求項 9】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの単離された結晶形であって、14.1、19.1、21.8、23.5、及び $25.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態7である、前記単離された結晶形。

【請求項 10】

図15に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 9 記載の単離された結晶形。

【請求項 11】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの単離された結晶形であって、9.0、9.2、21.9、22.1、24.2、及び $24.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態8である、前記単離された結晶形。

【請求項 12】

図17に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 11 記載の単離された結晶形。

【請求項 13】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの単離された結晶形であって、6.5、19.6、20.1、及び $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態9である、前記単離された結晶形。

【請求項 14】

図19に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 13 記載の単離された結晶形。

【請求項 15】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの単離された結晶形であって、7.2、13.6、18.5、19.3、21.9、及び $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態17である、前記単離された結晶形。

【請求項 16】

図37に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 15 記載の単離された結晶形。

【請求項 17】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール単離された結晶形であって、6.4、8.4、9.8、17.8、及び19.7° ± 0.2° の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態18である、前記単離された結晶形。

【請求項 18】

図38に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 17 記載の単離された結晶形。

【請求項 19】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール単離された結晶形であって、8.1、14.1、16.4、17.3、20.5、及び24.1° ± 0.2° の2 角度でピークを有するX線粉末回折パターンを特徴とする形態19である、前記単離された結晶形。

【請求項 20】

図39に実質的に類似のX線粉末回折パターンを特徴とする、請求項 19 記載の単離された結晶形。

【請求項 21】

それぞれIDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、及びリンパ腫から選択される進行性血液系悪性腫瘍を治療するための薬剤の製造のための請求項 1 ~ 20 のいずれか一項記載の単離された結晶形の使用。

【請求項 22】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病(AML)である、請求項 21 記載の使用。

【請求項 23】

それぞれIDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、及びリンパ腫から選択される進行性血液系悪性腫瘍を治療するための薬剤の製造のための2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールの医薬として許容し得る塩の使用であって、該薬剤が、該医薬として許容し得る塩を約30mg ~ 約300mg遊離塩基等価強度、1日1回又は1日2回の投与量で送達するように投与される、前記使用。

【請求項 24】

前記投与量が、約75mg、1日1回又は1日2回である、請求項 23 記載の使用。

【請求項 25】

前記投与量が、約100mg、1日1回又は1日2回である、請求項 23 記載の使用。

【請求項 26】

前記投与量が、約150mg、1日1回又は1日2回である、請求項 23 記載の使用。

【請求項 27】

前記投与量が、約200mg、1日1回又は1日2回である、請求項 23 記載の使用。

【請求項 28】

前記薬剤が、経口剤形である、請求項 23 記載の使用。

【請求項 29】

前記経口剤形が、錠剤である、請求項 28 記載の使用。

【請求項 30】

前記投与量が、1日1回投与される、請求項 23 記載の使用。

【請求項 31】

前記投与量が、1日2回投与される、請求項 23 記載の使用。

【請求項 32】

前記2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール
の医薬として許容し得る塩が、5、10、50、又は200mg遊離塩基等価強度錠剤の任意の組み合わせとして、1日2回又は1日1回経口投与される、請求項23記載の使用。

【請求項33】

前記2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール
の医薬として許容し得る塩が、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートである、請求項23～32のいずれか一項記載の使用。

【請求項34】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、及びリンパ腫から選択される、請求項23～33のいずれか一項記載の使用。

【請求項35】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病(AML)である、請求項34記載の使用。

【請求項36】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、骨髄異形成症候群(MDS)である、請求項34記載の使用。

【請求項37】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、慢性骨髄単球性白血病(CMML)である、請求項34記載の使用。

【請求項38】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、リンパ腫である、請求項34記載の使用。

【請求項39】

それぞれIDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、及びリンパ腫から選択される進行性血液系悪性腫瘍を治療するための薬剤の製造のための2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの使用であって、該薬剤が、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートを、少なくとも30mg遊離塩基等価強度、1日2回の投与量で送達するように投与される、前記使用。

【請求項40】

前記投与量が、約75mg～約200mg遊離塩基等価強度である、請求項39記載の使用。

【請求項41】

それぞれIDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、及びリンパ腫から選択される進行性血液系悪性腫瘍を治療するための薬剤の製造のための2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートの使用であって、該薬剤が、2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールメタンスルホナートを、約75mg～約250mg遊離塩基等価強度、1日1回の投与量で送達するように投与される、前記使用。

【請求項42】

前記投与量が、約75mgである、請求項39又は41記載の使用。

【請求項 4 3】

前記投与量が、約100mgである、請求項 3 9 又は 4 1 記載の使用。

【請求項 4 4】

前記投与量が、約150mgである、請求項 3 9 又は 4 1 記載の使用。

【請求項 4 5】

前記投与量が、約200mgである、請求項 3 9 又は 4 1 記載の使用。

【請求項 4 6】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、及びリンパ腫から選択される、請求項 3 9 又は 4 1 記載の使用。

【請求項 4 7】

前記薬剤が、経口剤形である、請求項 3 9 又は 4 0 記載の使用。

【請求項 4 8】

前記経口剤形が、錠剤である、請求項 4 7 記載の使用。

【請求項 4 9】

前記進行性血液系悪性腫瘍が、再発性又は原発性難治性急性骨髄性白血病である、請求項 2 2、3 5 又は 4 1 記載の使用。

【請求項 5 0】

前記薬剤が、急性骨髄性白血病の第一、第二、第三、又は第四選択治療として投与される、請求項 2 1 ~ 4 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 5 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項記載の単離された結晶形を含む、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 0 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 4】

非変異、例えば、野生型 IDH2 は、イソクエン酸の α -ケトグルタル酸 (α -KG) への酸化的脱炭酸を触媒し、それにより、例えば、正反応で、 $\text{NAD}^+(\text{NADP}^+)$ を $\text{NADH}(\text{NADPH})$ に還元する：

イソクエン酸 + $\text{NAD}^+(\text{NADP}^+)$ \rightarrow α -KG + CO_2 + $\text{NADH}(\text{NADPH}) + \text{H}^+$ 。

特定の癌細胞に存在する IDH2 の変異が、 α -ケトグルタル酸の R(-)-2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) への NADPH 依存性還元を触媒する該酵素の新たな能力をもたらすことが発見された。2-HG は、野生型 IDH2 によっては形成されない。2-HG の産生は、癌の形成及び進行の一因であると考えられている (Dang, L らの文献 (Nature 2009, 462:739-44))。

したがって、変異型 IDH2 及びその新規活性 (neoactivity) の阻害は、癌に対する可能性のある治療法である。したがって、アルファヒドロキシル新規活性を有する IDH2 変異体の阻害剤の必要性が継続的に存在する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 5】

変異型 IDH2 活性を阻害する方法であって、それを必要とする対象を変異型 IDH2 阻害剤と接触させることを含む方法が提供される。一実施態様において、変異型 IDH2 活性を阻害する方法は、それを必要とする対象を化合物 1 と接触させることを含む。一実施態様において、治療すべき急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、又はリンパ腫 (例えば、T 細胞リンパ腫) などの本明

細書に記載される進行性血液系悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の特徴とするが、該IDH2変異は、患者における α -ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存性還元を触媒する該酵素の新たな能力をもたらす。この実施態様の一態様において、変異型IDH2はR140X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140Q変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140W変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140L変異である。この実施態様の別な態様において、変異型IDH2はR172X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172K変異である。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172G変異である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0106

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0106】

別な実施態様において、変異型IDH2活性を阻害する方法は、それを必要とする対象を、化合物1若しくはその結晶形;又は化合物3若しくはその結晶形と接触させることを含む。一実施態様において、治療すべき急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、又はリンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫)などの本明細書に記載される進行性血液系悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の特徴とするが、該IDH2変異は、患者における α -ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存性還元を触媒する該酵素の新たな能力をもたらす。この実施態様の一態様において、変異型IDH2はR140X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140Q変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140W変異である。この実施態様の別な態様において、R140X変異はR140L変異である。この実施態様の別な態様において、変異型IDH2はR172X変異を有する。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172K変異である。この実施態様の別な態様において、R172X変異はR172G変異である。それぞれIDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、又はリンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫若しくはB細胞リンパ腫)などの進行性血液系悪性腫瘍は、細胞試料の配列を決定して、IDH2のアミノ酸140及び/又は172での変異(例えば、そこに存在する変化したアミノ酸)の存在及び具体的な性質を決定することにより分析できる。