

【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28年4月21日(2016.4.21)

【公表番号】特表2015-511964(P2015-511964A)

【公表日】平成27年4月23日(2015.4.23)

【年通号数】公開・登録公報2015-027

【出願番号】特願2015-500599(P2015-500599)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
G 0 1 N	33/68	

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月29日(2016.2.29)

【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】

E - 26 (ETS) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌を治療する薬学的組成物の製造における、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の使用。

【請求項2】

E - 26 (ETS) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

E - 26 (ETS) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PTENの消失、PIK3CA変異もしくはEGFRの過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因してPI3K/mTOR経路が活性化されているものである、請求項2に記載の使用。

【請求項4】

約0.5mg/日～約128mg/日の1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体が患者に投与される、請求項1に記載の使用。

【請求項5】

0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、8mg/日、16mg/日、20mg/日、30mg/日、45mg/日、60mg/日、90mg/日、120mg/日、または128mg/日の1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-

- トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体が患者に投与される、請求項 4 に記載の使用。

**【請求項 6】**

0 . 2 5 m g 、 1 . 0 m g 、 5 . 0 m g 、 7 . 5 m g または 1 0 m g の 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体を含んでいる単位用量の製剤が患者に投与される、請求項 1 に記載の使用。

**【請求項 7】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌の患者の前立腺癌のための前立腺特異的抗体ワーキンググループ 2 ( P S A W G 2 ) の評価基準を改善する薬学的組成物の製造における、 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の使用。

**【請求項 8】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、 P I 3 K / m T O R 経路が活性化されているものである、請求項 7 に記載の使用。

**【請求項 9】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、 P T E N の消失、 P I K 3 C a 変異もしくは E G F R の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して P I 3 K / m T O R 経路が活性化されているものである、請求項 8 に記載の使用。

**【請求項 10】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌を有している患者の生物学的サンプルにおける、 S 6 R P 、 4 E - B P 1 および / または A K T のリン酸化の阻害を判定する方法であって、当該方法は、 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の有効量を投与する前および後で得られた患者の生物学的サンプルにおけるリン酸化された S 6 R P 、 4 E - B P 1 および / または A K T の量を比較することを含んでおり、 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の投与前に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化された S 6 R P 、 4 E - B P 1 および / または A K T の量と比べて、 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の投与後に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化された S 6 R P 、 4 E - B P 1 および / または A K T の量のほうが少なければ、阻害を示している、方法。

**【請求項 11】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、 P I 3 K / m T O R 経路が活性化されているものである、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、 P T E N の消失、 P I K 3 C a 変異もしくは E G F R の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して P I 3 K / m T O R 経路が活性化されているものである、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

E - 2 6 ( E T S ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌を有している患者の皮膚試料における、 D N A 依存性タンパク質キナーゼ ( D N A - P K ) 活性の阻害を判定する方法であって、当該方法は、 1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

- 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の有効量を投与する前および後で得られた患者の生物学的サンプルにおけるリン酸化されたDNA - PK の量を比較することを包含しており、1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の投与前に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたDNA - PK の量と比べて、1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の投与後に得られた生物学的サンプルにおけるリン酸化されたDNA - PK の量のほうが少なければ、阻害を示している、方法。

【請求項 14】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PTEN の消失、PIK3CA 变異もしくは EGFR の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌を有している患者における、S6RP 、4E-BP1 またはAKT のリン酸化の阻害を判定する方法であって、当該方法は、1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の有効量を投与する前および後で測定された患者のリン酸化された S6RP 、4E-BP1 またはAKT の量を比較することとを包含している、方法。

【請求項 17】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PTEN の消失、PIK3CA 变異もしくは EGFR の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌を有している患者の皮膚試料における DNA - PK S2056 のリン酸化の阻害を判定する方法であって、当該方法は、上記皮膚試料に存在するリン酸化された DNA - PK S2056 の量を測定することと、1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の有効量を上記患者に投与する前および後で測定された上記患者からの皮膚試料におけるリン酸化された DNA - PK S2056 の量を比較することとを包含している、方法。

【請求項 20】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌は、PTEN の消失、PIK3CA 变異もしくは EGFR の過剰発現、またはこれらの組み合わせに起因して PI3K / mTOR 経路が活性化されているものである、請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

1 - エチル - 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル )  
ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H )  
- オンまたはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体および 1 - エチル  
- 7 - ( 2 - メチル - 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ピリジン - 3  
- イル ) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたは  
その薬学的に受容可能な塩、立体異性体または互変異性体の投与に対する患者の反応を監視する手段を備えているキットであって、上記患者は、E - 26 ( ETS ) 過剰発現去勢抵抗性前立腺癌を有している、キット。