

【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 4 月 8 日 (2021.4.8)

【公表番号】特表 2020-508313 (P2020-508313A)

【公表日】令和 2 年 3 月 19 日 (2020.3.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-011

【出願番号】特願 2019-545304 (P2019-545304)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 35/00

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 3 年 2 月 22 日 (2021.2.22)

【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

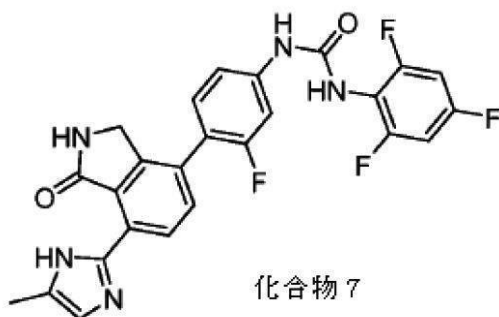
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんの治療を、がんの治療を必要とする対象において行うための組成物であって、下記の化合物 7、

【化 2 1】



またはその製薬学的に許容可能な塩を含み、前記対象が、B T K の変異型を有する、組成物。

【請求項 2】

前記がんが、血液悪性腫瘍または B 細胞悪性腫瘍である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が、マンツル細胞リンパ腫 (M C L)、B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (B - A L L)、バーキットリンパ腫、慢性リンパ性白血病 (C L L)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (D L B C L) および濾胞性リンパ腫 (F L) からなる群の 1 つ以上から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が、マントル細胞リンパ腫（MCL）である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が、B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が、バーキットリンパ腫である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が、慢性リンパ性白血病（CLL）である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 9】

化合物 7 が、変異 BTK の活性または発現を阻害及び／または低減する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

化合物 7 が、オーロラキナーゼの活性を阻害及び／または低減する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記オーロラキナーゼが、変異オーロラキナーゼである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記変異 BTK が、少なくとも 1 つの点変異を含む、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの点変異が、C481 残基の変異である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

C481 残基の前記点変異が、C481S、C481R、C481T 及び C481Y から選択されている、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

C481 残基の前記点変異が、C481S である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

化合物 7 が、対象の野生型もしくは変異型脾臓チロシンキナーゼ（SYK）、野生型もしくは変異型血小板由来成長因子受容体アルファ（PDGFR α ）または野生型もしくは変異型フムス関連チロシンキナーゼ 3（FLT3）の活性または発現を阻害及び／または低減する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記変異 FLT3 が、少なくとも 1 つの点変異を含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 つの点変異が、D835、F691、K663、Y842 及び N841 からなる群から選択される 1 つ以上の残基の変異である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記変異 FLT3 が、FLT3-ITD である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記変異 FLT3 が、追加の ITD 変異を有する、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記血液悪性腫瘍が、白血病である、請求項 2 に記載の組成物。

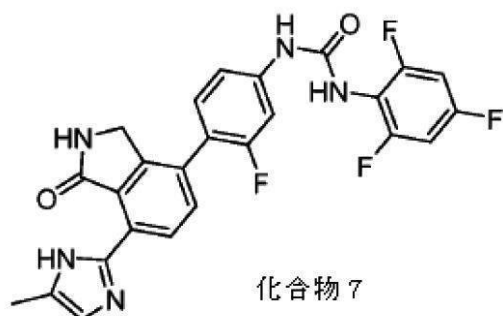
【請求項 22】

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人T細胞急性リンパ性白血病、3血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病及び／またはマントル細胞リンパ腫である、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

F L T 3変異を有する対象において、変異型フムス関連チロシンキナーゼ3（F L T 3）の活性または発現を阻害または低減するための組成物であって、下記の化合物7、

【化22】



またはその製薬学的に許容可能な塩を含む、組成物。

【請求項24】

前記変異F L T 3が、少なくとも1つの点変異を含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記変異F L T 3が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2及びN 8 4 1からなる群から選択される1つ以上の残基の少なくとも一つの点変異を含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

前記変異F L T 3が、F L T 3のチロシンキナーゼドメインに少なくとも1つの点変異を含む、請求項24に記載の組成物。

【請求項27】

前記変異F L T 3が、F L T 3の活性化ループに少なくとも1つの点変異を含む、請求項23に記載の組成物。

【請求項28】

前記少なくとも1つの点変異が、686位、687位、688位、689位、690位、691位、692位、693位、694位、695位及び696位からなる群から選択される1つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、請求項24に記載の組成物。

【請求項29】

前記変異F L T 3が、追加のI T D変異を有する、請求項23に記載の組成物。

【請求項30】

前記変異F L T 3が、F L T 3-D 8 3 5 H、F L T 3-D 8 3 5 V、F L T 3-D 8 3 5 Y、F L T 3-I T D-D 8 3 5 V、F L T 3-I T D-D 8 3 5 Y、F L T 3-I T D-D 8 3 5 H、F L T 3-F 6 9 1 L、F L T 3-I T D-F 6 9 1 L、F L T 3-K 6 6 3 Q、F L T 3-I T D-K 6 6 3 Q、F L T 3-N 8 4 1 I、F L T 3-I T D-N 8 4 1 I、F L T 3-R 8 3 4 Q、F L T 3-I T D-8 3 4 Q、F L T 3-D 8 3 5 G、F L T 3-I T D-D 8 3 5 G、F L T 3-Y 8 4 2 C及びF L T 3-I T D-Y 8 4 2 Cからなる群から選択される1つ以上の変異を有する、請求項24に記載の組成物。

【請求項31】

対象における変異型フムス関連チロシンキナーゼ3（F L T 3）の活性または発現の阻害または低減が、がんの治療をもたらす、請求項23に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記がんが、血液悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、バーキツリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）および濾胞性リンパ腫（FL）からなる群の1つ以上から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、マンツル細胞リンパ腫（MCL）である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、バーキツリンパ腫である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、慢性リンパ性白血病（CLL）である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

化合物 7 が、変異 BTK の活性または発現を阻害及び／または低減する、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記血液悪性腫瘍が、白血病である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人T細胞急性リンパ性白血病、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病またはマンツル細胞リンパ腫である、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

前記 FLT3 変異が、ITD 変異である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記対象が FLT3 活性または発現の阻害剤に対して耐性または再発を示す、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記阻害剤が、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、クレノラニブ、PLX3397、PLX3623、ボナチニブまたはパクリチニブである、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

FLT3 内縦列重複（ITD）変異および少なくとも1つのFLT3点変異を有する対象において、変異型フムス関連チロシンキナーゼ3（FLT3）の活性または発現を阻害または低減するための組成物であって、下記の化合物 7、

【化 2 3】



またはその製薬学的に許容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 4 7】

前記少なくとも 1 つの F L T 3 点変異が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2 及び N 8 4 1 からなる群から選択される 1 つ以上の残基の変異である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記少なくとも 1 つの F L T 3 点変異が、D 8 3 5 Y である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記少なくとも 1 つの点変異が、6 8 6 位、6 8 7 位、6 8 8 位、6 8 9 位、6 9 0 位、6 9 1 位、6 9 2 位、6 9 3 位、6 9 4 位、6 9 5 位及び 6 9 6 位からなる群から選択される 1 つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

対象において変異型フムス関連チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) の活性または発現を阻害または低減することが、白血病の治療をもたらす、前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人 T 細胞急性リンパ性白血病、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病及び／またはマントル細胞リンパ腫である、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記治療する B 細胞悪性腫瘍が濾胞性リンパ腫 (F L) である、請求項 3 または 3 3 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 1】

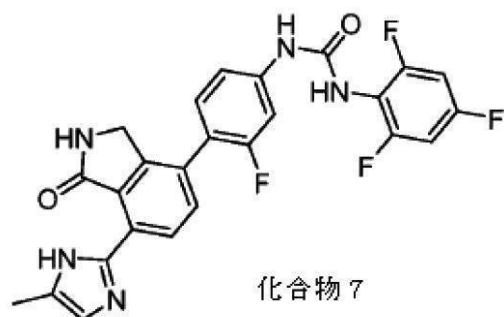
本発明について、提示されているその具体的な実施形態との関連で記載したが、それは、さらなる修正を行うことができ、本願は、本発明の関係する技術分野において既知な形でまたは通常に実施する範囲内にあり、本明細書で上述した本質的特徴に適用することができ、添付の請求項の範囲に従うような本明細書からの逸脱形態を含め、本発明の原理に概ね従っている、本発明のあらゆる変形形態、用途または適合形態を網羅するように意図されていることが理解されるであろう。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

野生型フムス関連チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) の活性または発現を阻害または低減することを、それを必要とする対象において行う方法であって、下記の化合物 7、

【化 5】



またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目 2)

対象の変異 F L T 3 の活性または発現の阻害または低減方法であって、化合物 7 またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目 3)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記少なくとも 1 つの点変異が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2 及び N 8 4 1 からなる群から選択される 1 つ以上の残基の変異である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を D 8 3 5 に含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 4)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を F 6 9 1 に含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を K 6 6 3 に含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 6)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を N 8 4 1 に含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 のチロシンキナーゼドメインにある、項目 3 に記載の方法。

(項目 8)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 の活性化ループにある、項目 3 に記載の方法。

(項目 9)

前記少なくとも 1 つの点変異が、6 8 6 位、6 8 7 位、6 8 8 位、6 8 9 位、6 9 0 位、6 9 1 位、6 9 2 位、6 9 3 位、6 9 4 位、6 9 5 位及び 6 9 6 位からなる群から選択される 1 つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、項目 3 に記載の方法。

(項目 10)

前記変異 F L T 3 が、追加の I T D 変異を有する、項目 2 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

前記変異 F L T 3 が、F L T 3 - D 8 3 5 H、F L T 3 - D 8 3 5 V、F L T 3 - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 V、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 H、F L T 3 - F 6 9 1 L、F L T 3 - I T D - F 6 9 1 L、F L T 3 - K 6 6 3 Q、F L T 3 - I T D - K 6 6 3 Q、F L T 3 - N 8 4 1 I、F L T 3 - I T D - N 8 4 1 I、F L T 3 - R 8 3 4 Q、F L T 3 - I T D - R 8 3 4 Q、F L T 3 - D 8 3 5 G、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 G、F L T 3 - Y 8 4 2 C 及び F L T 3 - I T D - Y 8 4 2 C からなる群から選択される 1 つ以上の変異を有する、項目 2 に記載の方法。

(項目 12)

前記少なくとも１つの点変異が、同じ対立遺伝子に存在する２つ以上の点変異である、
項目３～１１に記載の方法。

(項目１３)

前記少なくとも１つの点変異が、異なる対立遺伝子に存在する２つ以上の点変異である、
項目３～１１に記載の方法。

(項目１４)

前記対象が、哺乳動物である、項目２に記載の方法。

(項目１５)

前記対象が、ヒトである、項目１４に記載の方法。

(項目１６)

ヒト細胞における野生型の活性または発現の阻害または低減方法であって、下記の化合物７、

【化６】



またはその製薬学的に許容可能な塩を前記ヒト細胞と接触させることを含む、前記方法。

(項目１７)

ヒト細胞における変異 F L T 3 の活性または発現の阻害または低減方法であって、下記の化合物７、

【化７】



またはその製薬学的に許容可能な塩を前記ヒト細胞と接触させることを含む、前記方法。

(項目１８)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも１つの点変異を含む、項目１７に記載の方法。

(項目１９)

前記少なくとも１つの点変異が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2 及び N 8 4 1 からなる群から選択される１つ以上の残基の変異である、項目１８に記載の方法。

(項目２０)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも１つの変異を D 8 3 5 に含む、項目１７に記載の方法。

(項目２１)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも１つの変異を F 6 9 1 に含む、項目１７に記載の方法。

(項目２２)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも１つの変異を K 6 6 3 に含む、項目１７に記載の方法。

。

(項目 2 3)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を N 8 4 1 に含む、項目 1 7 に記載の方法

。

(項目 2 4)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 のチロシンキナーゼドメインにある、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 の活性化ループにある、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記少なくとも 1 つの点変異が、6 8 6 位、6 8 7 位、6 8 8 位、6 8 9 位、6 9 0 位、6 9 1 位、6 9 2 位、6 9 3 位、6 9 4 位、6 9 5 位及び 6 9 6 位からなる群から選択される 1 つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記変異 F L T 3 が、追加の I T D 変異を有する、項目 1 7 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記変異 F L T 3 が、F L T 3 - D 8 3 5 H、F L T 3 - D 8 3 5 V、F L T 3 - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 V、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 H、F L T 3 - F 6 9 1 L、F L T 3 - I T D - F 6 9 1 L、F L T 3 - K 6 6 3 Q、F L T 3 - I T D - K 6 6 3 Q、F L T 3 - N 8 4 1 I、F L T 3 - I T D - N 8 4 1 I、F L T 3 - R 8 3 4 Q、F L T 3 - I T D - 8 3 4 Q、F L T 3 - D 8 3 5 G、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 G、F L T 3 - Y 8 4 2 C 及び F L T 3 - I T D - Y 8 4 2 C からなる群から選択される 1 つ以上の変異を有する、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記少なくとも 1 つの点変異が、同じ対立遺伝子に存在する 2 つ以上の点変異である、項目 1 8 ～ 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記少なくとも 1 つの点変異が、異なる対立遺伝子に存在する 2 つ以上の点変異である、項目 1 8 ～ 2 8 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記ヒト細胞が、ヒト白血病細胞株である、項目 1 6 または 1 7 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記ヒト白血病細胞株が、急性リンパ性白血病細胞株、急性骨髄性白血病細胞株、急性前骨髄球性白血病細胞株、慢性リンパ性白血病細胞株、慢性骨髄性白血病細胞株、慢性好中球性白血病細胞株、急性未分化白血病細胞株、未分化大細胞型リンパ腫細胞株、前リンパ球性白血病細胞株、若年性骨髄単球性白血病細胞株、成人 T 細胞急性リンパ性白血病細胞株、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病細胞株、混合系統白血病細胞株、好酸球性白血病細胞株またはマントル細胞リンパ腫細胞株である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記ヒト白血病細胞株が、好酸球性白血病細胞株である、項目 3 1 に記載の方法。

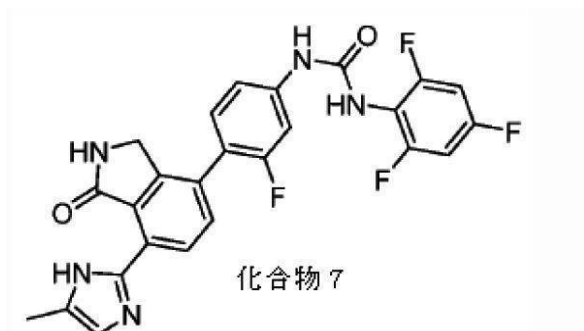
(項目 3 4)

前記ヒト白血病細胞株が、急性骨髄性白血病細胞株である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 5)

野生型 F L T 3 発現細胞のアポトーシスを誘導することを、それを必要とする対象において行う方法であって、下記の化合物 7、

【化 8】

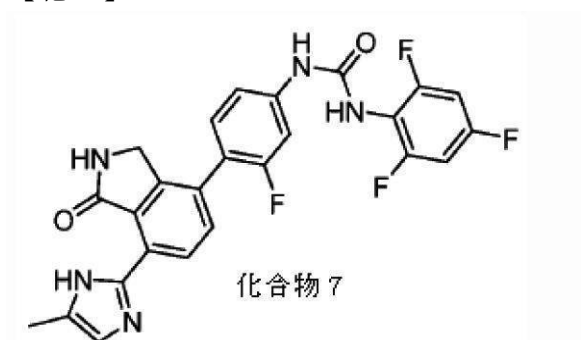


またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目 3 6)

変異 F L T 3 発現細胞のアポトーシスを誘導することを、それを必要とする対象において行う方法であって、下記の化合物 7、

【化 9】



またはsonoseiyakugakutekinikyoyoukanounaenwotouyosurukotowohukumu, zenkihouhou.

(項目 3 7)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記少なくとも 1 つの点変異が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2 及び N 8 4 1 からなる群から選択される 1 つ以上の残基の変異である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を D 8 3 5 に含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を F 6 9 1 に含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を K 6 6 3 に含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を N 8 4 1 に含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 のチロシンキナーゼドメインにある、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 の活性化ループにある、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記少なくとも 1 つの点変異が、6 8 6 位、6 8 7 位、6 8 8 位、6 8 9 位、6 9 0 位

、691位、692位、693位、694位、695位及び696位からなる群から選択される1つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、項目37に記載の方法。

(項目46)

前記変異FLT3が、追加のITD変異を有する、項目36～45のいずれか1項に記載の方法。

(項目47)

前記変異FLT3が、FLT3-D835H、FLT3-D835V、FLT3-D835Y、FLT3-ITD-D835V、FLT3-ITD-D835Y、FLT3-ITD-D835H、FLT3-F691L、FLT3-ITD-F691L、FLT3-K663Q、FLT3-ITD-K663Q、FLT3-N841I、FLT3-ITD-N841I、FLT3-R834Q、FLT3-ITD-834Q、FLT3-D835G、FLT3-ITD-D835G、FLT3-Y842C及びFLT3-ITD-Y842Cからなる群から選択される1つ以上の変異を有する、項目36に記載の方法。

(項目48)

前記少なくとも1つの点変異が、同じ対立遺伝子に存在する2つ以上の点変異である、項目37～47に記載の方法。

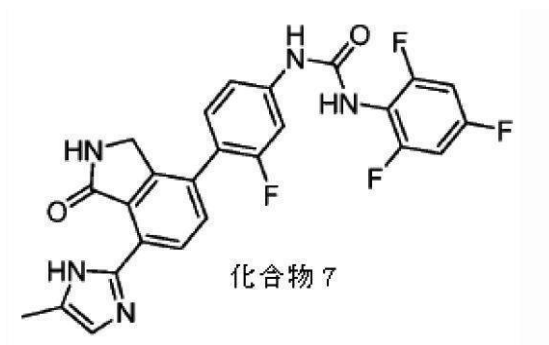
(項目49)

前記少なくとも1つの点変異が、異なる対立遺伝子に存在する2つ以上の点変異である、項目37～47に記載の方法。

(項目50)

野生型FLT3と関連する血液悪性腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、下記の化合物7、

【化10】



またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目51)

野生型FLT3の活性または発現を阻害または低減する、項目50に記載の方法。

(項目52)

変異FLT3と関連する血液悪性腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、化合物7またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目53)

変異FLT3の活性または発現を阻害または低減する、項目52に記載の方法。

(項目54)

前記変異が、少なくとも1つの点変異を含む、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記少なくとも1つの点変異が、D835、F691、K663、Y842及びN841からなる群から選択される1つ以上の残基の変異である、項目53に記載の方法。

(項目56)

前記変異FLT3が、少なくとも1つの変異をD835に含む、項目53に記載の方法。

(項目57)

前記変異FLT3が、少なくとも1つの変異をF691に含む、項目53に記載の方法。

。

(項目 5 8)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を K 6 6 3 に含む、項目 5 3 に記載の方法

。

(項目 5 9)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの変異を N 8 4 1 に含む、項目 5 3 に記載の方法

。

(項目 6 0)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 のチロシンキナーゼドメインにある、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記少なくとも 1 つの点変異が、F L T 3 の活性化ループにある、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記少なくとも 1 つの点変異が、6 8 6 位、6 8 7 位、6 8 8 位、6 8 9 位、6 9 0 位、6 9 1 位、6 9 2 位、6 9 3 位、6 9 4 位、6 9 5 位及び 6 9 6 位からなる群から選択される 1 つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記変異 F L T 3 が、追加の I T D 変異を有する、項目 5 2 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記変異 F L T 3 が、F L T 3 - D 8 3 5 H、F L T 3 - D 8 3 5 V、F L T 3 - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 V、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 H、F L T 3 - F 6 9 1 L、F L T 3 - I T D - F 6 9 1 L、F L T 3 - K 6 6 3 Q、F L T 3 - I T D - K 6 6 3 Q、F L T 3 - N 8 4 1 I、F L T 3 - I T D - N 8 4 1 I、F L T 3 - R 8 3 4 Q、F L T 3 - I T D - R 8 3 4 Q、F L T 3 - D 8 3 5 G、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 G、F L T 3 - Y 8 4 2 C 及び F L T 3 - I T D - Y 8 4 2 C からなる群から選択される 1 つ以上の変異を有する、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 1 つ以上の変異が、同じ対立遺伝子に存在する、項目 5 3 ～ 6 4 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記 1 つ以上の変異が、異なる対立遺伝子に存在する、項目 5 3 ～ 6 4 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記血液悪性腫瘍が、白血病である、項目 5 0 または 5 2 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人 T 細胞急性リンパ性白血病、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病またはマントル細胞リンパ腫である、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記白血病が、好酸球性白血病である、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 1)

血液悪性腫瘍の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、下記の化合物 7、

【化 1 1】



またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記対象が、F L T 3 の活性または発現の阻害剤に対して、耐性または再発を示す、前記方法。

(項目 7 2)

前記阻害剤が、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、クレノラニブ、P L X 3 3 9 7、P L X 3 6 2 3、クレノラニブ、ポナチニブまたはパクリチニブである、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 3)

前記阻害剤が、キザルチニブまたはギルテリチニブである、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記血液悪性腫瘍が、白血病である、項目 7 1 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人 T 細胞急性リンパ性白血病、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病またはマントル細胞リンパ腫である、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記白血病が、好酸球性白血病である、項目 7 4 に記載の方法。

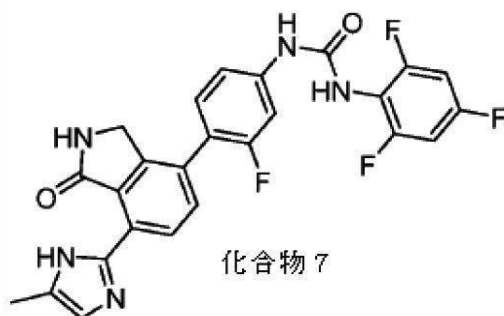
(項目 7 7)

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 8)

異常な（例えば、過剰発現した）野生型 B T K または変異 B T K の活性または発現を阻害または低減することを、それを必要とする対象において行う方法であって、下記の化合物 7、

【化 1 2】



またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目 7 9)

前記変異 B T K が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

前記少なくとも 1 つの点変異が、システイン残基の変異である、項目 7 9 に記載の方法

(項目 8 1)

前記システイン残基が、B T Kのキナーゼドメインにある、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記少なくとも 1 つの点変異が、E 4 1 残基、P 1 9 0 残基及び C 4 8 1 残基からなる群から選択される 1 つ以上である、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記少なくとも 1 つの点変異が、C 4 8 1 残基の変異である、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 4)

C 4 8 1 残基の前記点変異が、C 4 8 1 S、C 4 8 1 R、C 4 8 1 T 及び／または C 4 8 1 Y から選択される、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記少なくとも 1 つの点変異が、E 4 1 K、P 1 9 0 K 及び C 4 8 1 S からなる群から選択される 1 つ以上である、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記 B T K 変異体が、共有結合性 B T K 阻害剤による阻害に対して耐性を持つ、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 7)

共有結合性不可逆性 B T K 阻害剤によって野生型 B T K の活性を阻害した場合よりも、共有結合性不可逆性 B T K 阻害剤によって変異 B T K の活性が阻害される程度が低い、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記共有結合性不可逆性 B T K 阻害剤の前記変異 B T K に対する I C 5 0 が、前記野生型 B T K に対するよりも少なくとも 5 0 % 高い、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記不可逆性共有結合性 B T K 阻害剤が、イブルチニブ及び／またはアカラブルチニブである、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記不可逆性共有結合性 B T K 阻害剤が、イブルチニブである、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記システイン上の前記点変異が、B T K の 1 つの対立遺伝子のみにある、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記システイン上の前記点変異が、B T K の 2 つの対立遺伝子にある、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記対象が、哺乳動物である、項目 7 8 に記載の方法。

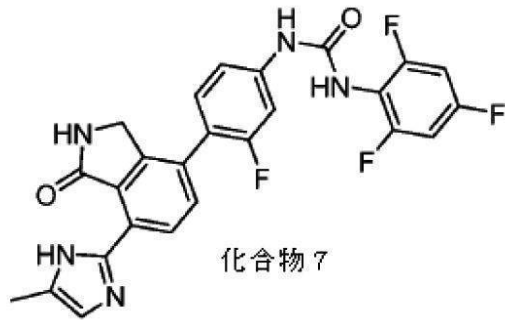
(項目 9 4)

前記対象が、ヒトである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、下記の化合物 7、

【化 1 3】

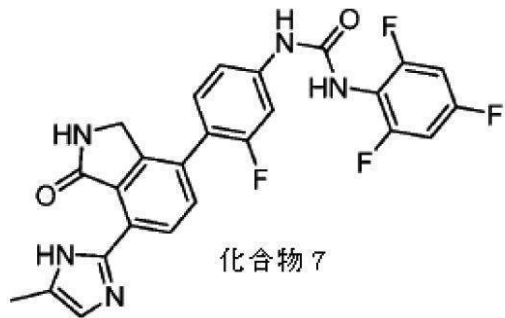


またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記対象が、BTKの変異型を有する、前記方法。

(項目 9 6)

B細胞悪性腫瘍の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、下記の化合物 7、

【化 1 4】



またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、前記方法。

(項目 9 7)

前記対象が、BTKの変異型を有する、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、バーキットリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）及びびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）からなる群の1つ以上から選択される、項目 9 6 または 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、マンツル細胞リンパ腫（MCL）である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、B細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、バーキットリンパ腫である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、慢性リンパ性白血病（CLL）である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記治療するB細胞悪性腫瘍が、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

化合物 7 が、オーロラキナーゼの活性を阻害及び／または低減する、項目 9 5 ～ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記オーロラキナーゼが、変異オーロラキナーゼである、項目 1 0 4 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

化合物 7 の投与によって、アポトーシスを誘導する、項目 9 5 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 7)

化合物 7 の投与によって、多倍体化を誘導する、項目 9 5 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 8)

化合物 7 が、野生型 B T K の活性または発現を阻害及び／または低減する、項目 9 5 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 9)

化合物 7 が、変異 B T K の活性または発現を阻害及び／または低減する、項目 9 5 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記変異 B T K が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記少なくとも 1 つの点変異が、システイン残基の変異である、項目 1 1 0 に記載の方法。

(項目 1 1 2)

前記少なくとも 1 つの点変異が、C 4 8 1 残基の変異である、項目 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 3)

化合物 7 が、対象の野生型フムス関連チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) の活性または発現を阻害及び／または低減する、項目 9 5 ～ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1 4)

化合物 7 が、前記対象の変異型フムス関連チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) の活性または発現を阻害及び／または低減する、項目 9 5 ～ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1 5)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 1 1 4 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記少なくとも 1 つの点変異が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2 及び N 8 4 1 からなる群から選択される 1 つ以上の残基の変異である、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記変異 F L T 3 が、F L T 3 - I T D である、項目 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記変異 F L T 3 が、追加の I T D 変異を有する、項目 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 9)

ヒト細胞の異常な（例えば、過剰発現した）野生型 B T K または変異 B T K の活性または発現の阻害または低減方法であって、下記の化合物 7、

【化 1 5】



またはその製薬学的に許容可能な塩を前記ヒト細胞と接触させることを含む、前記方法。
(項目 1 2 0)

前記変異 B T K が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記少なくとも 1 つの点変異が、システイン残基の変異である、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記システイン残基が、B T K のキナーゼドメインにある、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記少なくとも 1 つの点変異が、E 4 1 残基、P 1 9 0 残基及び C 4 8 1 残基からなる群から選択される 1 つ以上である、項目 1 2 1 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記少なくとも 1 つの点変異が、システイン 4 8 1 残基の変異である、項目 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

システイン 4 8 1 残基の前記点変異が、C 4 8 1 S、C 4 8 1 R、C 4 8 1 T 及び／または C 4 8 1 Y から選択されている、項目 1 2 4 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

システイン 4 8 1 残基の前記点変異が、C 4 8 1 R、C 4 8 1 T 及び／または C 4 8 1 Y から選択される、項目 1 2 8 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

さらに、血液悪性腫瘍を治療する、項目 9 6 または 9 7 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記血液悪性腫瘍が、白血病である、項目 1 2 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人 T 細胞急性リンパ性白血病、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病及び／またはマントル細胞リンパ腫である、項目 1 2 8 に記載の方法。

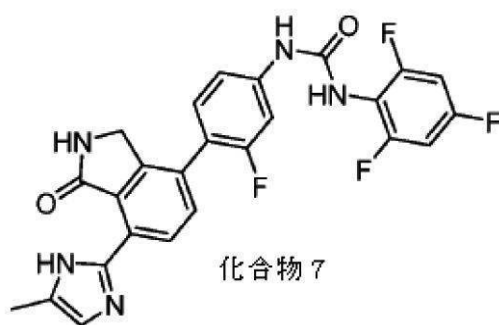
(項目 1 3 0)

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それが必要な対象に、下記の化合物 7、

【化 1 6】



またはその製薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、前記対象が、変異型の F L T 3 を有する、前記方法。

(項目 1 3 2)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも 1 つの点変異を含む、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記少なくとも1つの点変異が、D 8 3 5、F 6 9 1、K 6 6 3、Y 8 4 2 及び N 8 4 1 からなる群から選択される1つ以上の残基の変異である、項目 1 3 2 に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも1つの変異を D 8 3 5 に含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも1つの変異を F 6 9 1 に含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも1つの変異を K 6 6 3 に含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

前記変異 F L T 3 が、少なくとも1つの変異を N 8 4 1 に含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 8)

前記少なくとも1つの点変異が、F L T 3 のチロシンキナーゼドメインにある、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

前記少なくとも1つの点変異が、F L T 3 の活性化ループにある、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 4 0)

前記少なくとも1つの点変異が、6 8 6 位、6 8 7 位、6 8 8 位、6 8 9 位、6 9 0 位、6 9 1 位、6 9 2 位、6 9 3 位、6 9 4 位、6 9 5 位及び6 9 6 位からなる群から選択される1つ以上の位置のアミノ酸残基の変異である、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記変異 F L T 3 が、追加の I T D 変異を有する、項目 1 3 2 ～ 1 4 0 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記変異 F L T 3 が、F L T 3 - D 8 3 5 H、F L T 3 - D 8 3 5 V、F L T 3 - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 V、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 Y、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 H、F L T 3 - F 6 9 1 L、F L T 3 - I T D - F 6 9 1 L、F L T 3 - K 6 6 3 Q、F L T 3 - I T D - K 6 6 3 Q、F L T 3 - N 8 4 1 I、F L T 3 - I T D - N 8 4 1 I、F L T 3 - R 8 3 4 Q、F L T 3 - I T D - 8 3 4 Q、F L T 3 - D 8 3 5 G、F L T 3 - I T D - D 8 3 5 G、F L T 3 - Y 8 4 2 C 及び F L T 3 - I T D - Y 8 4 2 C からなる群から選択される1つ以上の変異を有する、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記少なくとも1つの点変異が、同じ対立遺伝子に存在する2つ以上の点変異である、項目 1 3 2 ～ 1 4 2 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記少なくとも1つの点変異が、異なる対立遺伝子に存在する2つ以上の点変異である、項目 1 3 2 ～ 1 4 2 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記がんが、白血病である、項目 1 3 1 ～ 1 4 4 のいずれか1項に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性未分化白血病、未分化大細胞型リンパ腫、前リンパ球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、成人T細胞急性リンパ性白血病、3 血球系異形成を伴う急性骨髄性白血病、混合系統白血病、好酸球性白血病及び／またはマントル細胞リンパ腫である、項目 1 4 5 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記白血病が、急性骨髄性白血病である、項目 1 4 6 に記載の方法。