(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-509257
(P2022-509257A)
(43)公表日　令和4年1月20日(2022.1.20)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4178(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4178	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ	*31/495(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/495	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全48頁）

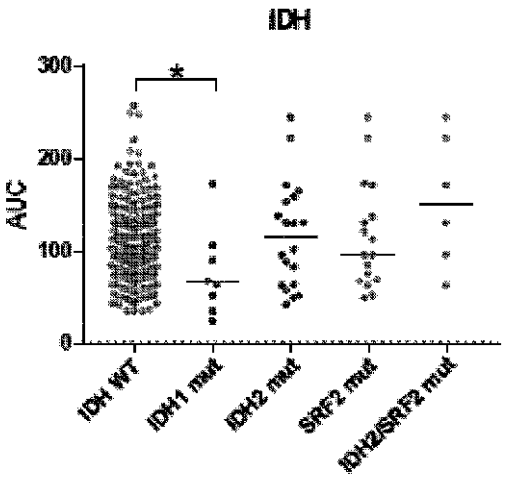
(21)出願番号　特願2021-530883(P2021-530883)
(86)(22)出願日　令和1年12月2日(2019.12.2)
(85)翻訳文提出日　令和3年6月28日(2021.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/063993
(87)国際公開番号　WO2020/113216
(87)国際公開日　令和2年6月4日(2020.6.4)
(31)優先権主張番号　62/773,686
(32)優先日　平成30年11月30日(2018.11.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520145562
アプトース バイオサイエンシズ インコーポレイテッド
カナダ国，オンタリオ州 エル４ブイ １アール９，ミシサガ，エアポート ロード ５９５５，スイート ２２８
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　２，３－ジヒドロ－イソインドール－１－オン化合物を用いた組合せ療法及び様々な変異を有する患者を治療するための方法

(57)【要約】
本開示は、血液癌（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ））の治療のために、２，３－ジヒドロ－イソインドール－１－オン化合物あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグを単独でまたは抗がん剤と組み合わせて投与するための方法を含む。本開示はさらに、対象における変異型ＩＤＨ１活性を低減または阻害することに関する。
【選択図】図４

FIG. 4



【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療有効量の
【化１１】



化合物７

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも１つのさらなる抗がん剤とを含む、医薬的組合せ。
【請求項２】
前記抗がん剤がＢＣＬ－２（Ｂ細胞リンパ腫２）タンパク質阻害剤である、請求項１に記載の医薬的組合せ。
【請求項３】
前記ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤が、ベネトクラクス、ナビトクラクス、及びＡＢＴ－７３７からなる群のうちの１つ以上から選択される、請求項２に記載の医薬的組合せ。
【請求項４】
前記組合せが化合物７及びベネトクラクスである、請求項３に記載の医薬的組合せ。
【請求項５】
前記化合物７及びベネトクラクスがいずれも経口用剤形である、請求項４に記載の医薬的組合せ。
【請求項６】
前記組合せが、化合物７及びベネトクラクスの両方を含む単一の医薬組成物である、請求項４に記載の医薬的組合せ。
【請求項７】
前記医薬組成物が経口投薬用組成物である、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記経口投薬用組成物が錠剤である、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項９】
化合物７及びベネトクラクスが対象に同時投与される、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
化合物７及びベネトクラクスが同日内に対象に同時投与される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
ベネトクラクスの投薬量が約１ｍｇ～約１５０ｍｇの範囲である、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
化合物７の投薬量が約１ｍｇ～約３００ｍｇの範囲である、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
ベネトクラクスの投薬量が約１ｍｇ～約１５０ｍｇの範囲である、請求項７に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
化合物７の投薬量が約１ｍｇ～約３００ｍｇの範囲である、請求項１３に記載の医薬組成

物。
【請求項１５】
対象におけるがんを治療する方法であって、その必要のある前記対象に、治療有効量の化合物７：
【化１２】

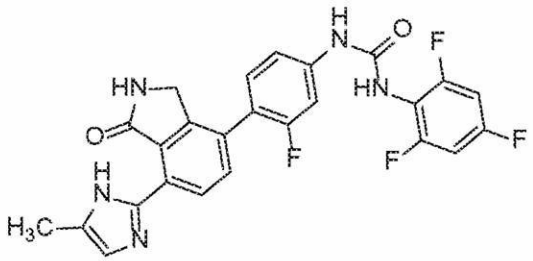


化合物７

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも１つのさらなる抗がん剤とを投与することを含む、前記方法。
【請求項１６】
前記さらなる抗がん剤がベネトクラクスである、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
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１６に記載の方法。
【請求項１８】
治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍が、マントル細胞リンパ腫（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）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）からなる群のうちの１つ以上から選択される、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記がんが血液悪性腫瘍である、請求項１６に記載の方法。
【請求項２０】
前記血液悪性腫瘍が白血病である、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
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系統骨髄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２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記白血病が急性骨髄性白血病である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記がんが骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）または骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）である、請求項１６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１８年１１月３０日に出願された米国特許仮出願第６２／７７３，６８６号の優先権を主張し、その開示内容の全体があらゆる目的において参照により本明細書に援用される。
【０００２】
本発明は、患者がＩＤＨ１変異を示すがん（例えば、血液のがん）の治療のための２，３－ジヒドロ－イソインドール－１－オン化合物、またはその医薬的に許容される塩、エス

テル、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、及び異性体に関する。
【背景技術】
【０００３】
イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＤＨ）は、イソクエン酸の２－オキソグルタル酸（すなわち、α－ケトグルタル酸）への酸化的脱炭酸を触媒する。これらの酵素は２つの異なるサブクラスに属し、その一方は電子受容体としてＮＡＤ（＋）を利用し、他方はＮＡＤＰ（＋）を利用する。５種類のイソクエン酸デヒドロゲナーゼが報告されており、そのうちの３種類はＮＡＤ（＋）依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼで、ミトコンドリアマトリックスに局在しており、２種類はＮＡＤＰ（＋）依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼで、一方はミトコンドリア、他方は主にサイトゾルに存在する。各ＮＡＤＰ（＋）依存性アイソザイムはホモ二量体である。
【０００４】
ＩＤＨ１（イソクエン酸デヒドロゲナーゼ１（ＮＡＤＰ＋）、サイトゾル性）は、ＩＤＨ、ＩＤＰ、ＩＤＣＤ、ＩＤＰＣ、またはＰＩＣＤとしても知られている。この遺伝子にコードされるタンパク質は、細胞質及びペルオキシソームで見られるＮＡＤＰ（＋）依存性イソクエン酸デヒドロゲナーゼである。これはＰＴＳ－１ペルオキシソーム標的化シグナル配列を含む。ペルオキシソーム内にこの酵素が存在することは、ペルオキシソーム内還元のためのＮＡＤＰＨの再生（例えば、２，４－ジエノイル－ＣｏＡから３－エノイル－ＣｏＡへの変換）及び２－オキソグルタル酸を消費するペルオキシソーム反応（すなわち、フィタン酸のアルファ－ヒドロキシル化）における役割を示唆するものである。細胞質酵素は、細胞質ＮＡＤＰＨ産生において重要な役割を果たしている。
【０００５】
ヒトＩＤＨ１遺伝子は、４１４個のアミノ酸からなるタンパク質をコードする。ヒトＩＤＨ１のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、それぞれＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿００５８９６．２及びＮＰ＿００５８８７．２に認めることができる。ＩＤＨ１のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列は、例えば、Ｎｅｋｒｕｔｅｎｋｏ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｅｖｏｌ．１５：１６７４－１６８４（１９９８）；Ｇｅｉｓｂｒｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：３０５２７－３０５３３（１９９９）；Ｗｉｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１１：４２２－４３５（２００１）；Ｔｈｅ ＭＧＣ Ｐｒｏｊｅｃｔ Ｔｅａｍ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ． １４：２１２１－２１２７（２００４）；Ｌｕｂｅｃ ｅｔ ａｌ．（ＵｎｉＰｒｏｔＫＢに提出（ＤＥＣ－２００８））；Ｋｕｌｌｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（ＥＭＢＬ／ＧｅｎＢａｎｋ／ＤＤＢＪデータベースに提出（ＪＵＮ－１９９６））；及びＳｊｏｅｂｌｏｍ ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１４：２６８－２７４（２００６）にも記載されている。
【０００６】
非変異型の、例えば野生型のＩＤＨ１は、イソクエン酸からα－ケトグルタル酸（α－ＫＧ）への酸化的脱炭酸を触媒することにより、例えば、正反応で、ＮＡＤ＋（ＮＡＤＰ＋）をＮＡＤＨ（ＮＡＤＰＨ）に還元する。
イソクエン酸＋ＮＡＤ＋（ＮＡＤＰ＋）→α－ＫＧ＋CO_2＋ＮＡＤＨ（ＮＡＤＰＨ）＋Ｈ＋
【０００７】
ある特定のがん細胞に存在するＩＤＨ１の変異により、酵素の新たな能力が生じ、α－ケトグルタル酸からＲ（－）－２－ヒドロキシグルタル酸（２ＨＧ）へのＮＡＰＨ依存的還元を触媒することが分かっている。２ＨＧの産生は、がんの形成及び進行に寄与すると考えられている（Ｄａｎｇ，Ｌ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ ２００９，４６２：７３９－４４）。
そのため、変異型ＩＤＨ１の阻害は、がんの治療において可能性を秘めている。したがって、ＩＤＨ１変異型の阻害剤が現在必要とされている。本発明はその必要性に対応するものである。
【先行技術文献】

【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】Ｎｅｋｒｕｔｅｎｋｏ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｅｖｏｌ．１５：１６７４－１６８４（１９９８）
【非特許文献２】Ｇｅｉｓｂｒｅｃｈｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４：３０５２７－３０５３３（１９９９）
【非特許文献３】Ｗｉｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１１：４２２－４３５（２００１）
【非特許文献４】Ｔｈｅ ＭＧＣ Ｐｒｏｊｅｃｔ Ｔｅａｍ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１４：２１２１－２１２７（２００４）
【非特許文献５】Ｓｊｏｅｂｌｏｍ ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３１４：２６８－２７４（２００６）
【非特許文献６】Ｄａｎｇ，Ｌ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ ２００９，４６２：７３９－４４
【発明の概要】
【０００９】
本開示は、化合物７、その医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、及び異性体に関する。
【化１】



化合物７

【００１０】
いくつかの実施形態において、本開示は、対象における変異型ＩＤＨ１の活性または発現を阻害または低減する方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、変異型ＩＤＨ１は少なくとも１つの点変異を含む。例えば、少なくとも１つの点変異は、Ｇ９７Ｘ、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３２Ｘ、Ｈ１３３Ｘ、及びＡ１３４Ｘ（Ｘは、任意のアミノ酸の可能性を意味する）からなる群より選択される１つ以上の残基上にある。いくつかの実施形態において、Ｇ９７Ｘ変異はＧ９７Ｄであり、及び／またはＨ１３３Ｘ変異はＨ１３３Ｑであり、及び／またはＡ１３４Ｘ変異はＡ１３４Ｄである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２Ｈである。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、対象は哺乳類（例えば、ヒト）である。
【００１１】
いくつかの実施形態において、本開示の方法はさらに、野生型または変異型Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）の活性または発現の阻害または低減を、その必要のある対象において行うことを含む。いくつかの実施形態において、ＦＬＴ３は変異型である。例えば、いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、少なくとも１つの点変異を含む（例えば、少なくとも１つの点変異は、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある）。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン内にある。いくつ

かの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦＬＴ３の活性化ループ内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、及び６９６からなる群より選択される１つ以上のアミノ酸残基位置上にある。いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３はさらなるＩＴＤ変異を含む。いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、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、ＦＬＴ－３Ｒ８３４Ｑ　ＦＬＴ３－ＩＴＤ－８３４Ｑ、ＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－Ｙ８４２Ｃ、及びＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｙ８４２Ｃからなる群より選択される１つ以上の変異を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である。

【００１２】

いくつかの実施形態において、本開示は、がんの治療の必要のある対象において、それを行う方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象がＩＤＨ１の変異形態を有する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、がんは血液悪性腫瘍またはＢ細胞悪性腫瘍である。例えば、治療されるＢ細胞悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫（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細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）からなる群のうちの１つ以上から選択される。

【００１３】

いくつかの実施形態において、変異型ＩＤＨ１は少なくとも１つの点変異を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｇ９７Ｄ、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３２Ｘ、Ｈ１３３Ｑ、及びＡ１３４Ｄからなる群より選択される１つ以上の残基上にある。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異は、Ｒ１３２Ｈ、Ｒ１３２Ｃ、Ｒ１３２Ｌ、Ｒ１３２Ｖ、Ｒ１３２Ｓ、及びＲ１３２Ｇからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２Ｈである。

【００１４】

いくつかの実施形態において、患者は、ＮＰＭｌ、ＦＬＴ３、ＴＥＴ２、ＣＥＢＰＡ、ＤＮＭＴ３Ａ、ＭＬＬ、及びこれらの組合せのいずれかの同時変異を有する。

【００１５】

いくつかの実施形態において、化合物７は、対象における野生型または変異型Ｆｍｓ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。いくつかの実施形態において、ＦＬＴ３は変異型である。いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、少なくとも１つの点変異を含む（例えば、少なくとも１つの点変異は、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある）。いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤである。

【００１６】

いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は白血病である。例えば、白血病は、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系統骨髄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。いくつかの実施形態において、白血病は急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態において、対象は再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する。

【００１７】

いくつかの実施形態において、がんは骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）または骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）である。

【００１８】

いくつかの実施形態において、本開示は、急性骨髄性白血病の治療の必要のある対象において、それを行う方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象がＩＤＨ１の変異形態を有する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象は再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する。

【００１９】

１つの実施形態において、単一の医薬組成物及び／または組合せ組成物中にある少なくとも１つの治療活性薬剤は抗がん剤である。

【００２０】

特定の実施形態において、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグ、ならびに少なくとも１つの治療活性薬剤は、単一の医薬組成物及び／または組合せ組成物に製剤化することができる。

【００２１】

特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、少なくとも１つのさらなる抗がん剤とを含む医薬的組合せであり得る。特定の実施形態において、抗がん剤はＢＣＬ－２（Ｂ細胞リンパ腫２）タンパク質阻害剤である。別の特定の実施形態において、ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤は、ベネトクラクス、ナビトクラクス、及びＡＢＴ－７３７からなる群のうちの１つ以上から選択される。別の実施形態において、ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤はベネトクラクスである。

【００２２】

別の実施形態において、医薬的組合せは、化合物７及びベネトクラクスの両方を経口用剤形内に含む。特定の実施形態において、化合物７及びベネトクラクスの両方が同じ経口用剤形内にある。特定の実施形態において、経口用投薬組成物は錠剤である。

【００２３】

別の実施形態において、化合物７及びベネトクラクスは、対象に同時投与される。

【００２４】

前述の概念及び以下でより詳細に論じられる追加の概念の全ての組合せは、（このような概念が相互に矛盾しない限り）本明細書で開示される本発明の主題の一部として企図されることを理解されたい。詳細には、本開示の最後に示される特許請求される主題の全ての組合せは、本明細書で開示される本発明の主題の一部として企図されている。また、本明細書で明示的に用いられている専門用語のうち、参照により援用される任意の開示にも示され得る専門用語には、本明細書で開示される特定の概念と最も一致する意味を付与すべきであることも認識されたい。

【図面の簡単な説明】

【００２５】

【図１】初代患者試料由来のＦＬＴ３－ＩＴＤ及びＩＤＨ－１変異型ＡＭＬ細胞が化合物７に対し感受性が高いことを示すボルケーノプロットである。

【図２】ＡＭＬ患者（患者１１８例）由来の悪性骨髄または末梢血細胞に対する化合物７のＩＣ５０値を示すスキャッタープロットであり、これらのＡＭＬ患者はＩＤＨ１の変異、ＦＬＴ３－ＩＴＤの変異、及び／またはＩＤＨ２の変異を有する。

【図３】ＴＰ５３野生型またはＴＰ５３変異を有する初代患者試料由来のＡＭＬ細胞における化合物７の薬物感受性の曲線下面積（ＡＵＣ）値を示すスキャッタープロットである。

【図４】ＩＤＨ野生型、ＩＤＨ１変異、ＩＤＨ２変異、ＳＲＦ２変異、及びＩＤＨ２／ＳＲＦ２変異を有する初代患者試料由来のＡＭＬ細胞における化合物７の薬物感受性の曲線下面積（ＡＵＣ）値を示すスキャッタープロットである。

【図５】ＡＳＸＬ１野生型またはＡＳＸＬ１変異を有する初代患者試料由来のＡＭＬ細胞

における化合物７の薬物感受性の曲線下面積（ＡＵＣ）値を示すスキャッタープロットである。
【図６】ＡＭＬ患者由来の悪性骨髄または末梢血細胞に対する化合物７、ベネトクラクス、及び化合物７とベネトクラクスとの組合せのＩＣ５０値を示すプロットである。
【図７】Ｂ細胞癌患者由来の悪性骨髄または末梢血細胞に対する化合物７、ベネトクラクス、及び化合物７とベネトクラクスとの組合せのＩＣ５０値を示すプロットである。
【図８】ＣＬＬまたはＡＬＬ患者由来の悪性骨髄または末梢血細胞に対する化合物７、ベネトクラクス、及び化合物７とベネトクラクスとの組合せのＩＣ５０値を示すプロットである。
【図９】ＡＭＬまたはＭＤＳ／ＭＰＮ患者由来の悪性骨髄または末梢血細胞に対する化合物７、ベネトクラクス、及び化合物７とベネトクラクスとの組合せのＩＣ５０値を示すプロットである。
【発明を実施するための形態】
【００２６】
本開示は、対象における変異型ＩＤＨ１の活性または発現を阻害または低減する方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、及び異性体を、がん（例えば、この遺伝子の異常な活性化によって駆動される血液癌）の治療のために投与することを含む、方法を提供する。さらに、変異型ＩＤＨ１（例えば、Ｒ１３２Ｈ　ＩＤＨ１）に関連するＢ細胞悪性腫瘍の治療に関する前述の課題の観点で、化合物７が、Ｂ細胞悪性腫瘍細胞株（例えば、ＡＭＬ細胞株）に対してより強力であり、また、従来のＩＤＨ１治療薬剤（例えば、Ｔｉｂｓｏｖｏ（登録商標））よりも強力であることが分かった。さらに、化合物７は、Ｂ細胞悪性腫瘍で作用するさらなるキナーゼ（ＦＬＴ３、ＢＴＫ、ＡＵＲＫ、ｃ－Ｓｒｃなど）を阻害する。
【００２７】
定義
本明細書で使用する用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、こうした用語が限定的であるようには意図されていないことを理解されたい。
【００２８】
別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての専門用語及び科学用語は、本出願が属する分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。本出願の実施または試験の際には、本明細書に記載のものと同様または同等の任意の方法及び材料を使用できるが、本明細書では代表的な方法及び材料を記載する。
【００２９】
本明細書全体における「１つの実施形態（ｏｎｅ　ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）」または「一実施形態（ａｎ　ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）」に対する言及は、その実施形態との関連で記載されている特定の要素、構造、または特徴が少なくとも１つの実施形態に含まれていることを意味する。したがって、本明細書全体において、様々な箇所で「１つの実施形態（ｏｎｅ　ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）において」または「一実施形態（ａｎ　ｅｍｂｏｄｉｍｅｎｔ）において」という表現が見られても、必ずしも全てが同じ実施形態を指しているわけではない。さらに、その特定の要素、構造または特徴は、いずれかの好適な形で、１つ以上の実施形態で組み合わせることができる。また、本明細書及び添付の請求項で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、内容による別段の明確な定めがない限り、複数の指示対象が含まれる。また、「または」という用語は、文の内容による別段の明確な定めがない限り、概して、「及び／または」を含めた意味で用いられることにも留意されたい。
【００３０】
別段の指示がない限り、本明細書及び請求項で使用される成分、反応条件などの量を表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語で修飾されているものと理解されたい。したがって、反対の指示がない限り、本明細書及び添付の請求項で示される数値パラメーターは、本出願によって得ようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【００３１】
本明細書全体において、ある特定の量に関して数値範囲が示されている。これらの範囲は、その中の全ての部分範囲を含むことを理解されたい。したがって、「５０～８０」という範囲には、考えられる全ての範囲（例えば、５１～７９、５２～７８、５３～７７、５４～７６、５５～７５、６０～７０など）が含まれる。さらに、所定の範囲内の全ての値は、その範囲に含まれる範囲の終点であってもよい（例えば、５０～８０という範囲には、５５～８０、５０～７５などの終点を伴った範囲が含まれる）。
【００３２】
化合物７とは、１－｛３－フルオロ－４－［７－（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－フェニル｝－３－（２，４，６－トリフルオロフェニル）ウレアを指し、以下の構造を有する。
【化２】



化合物７

【００３３】
本発明は、化合物７の医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、及びこれらの異性体も含む。
【００３４】
「医薬的に許容される塩」には、酸基付加塩及び塩基付加塩の両方が含まれる。
【００３５】
化合物７の医薬的に許容される塩は、無機酸または有機酸に由来する「医薬的に許容される酸付加塩」とすることができ、このような塩は、アニオンを含む医薬的に許容される無毒性酸付加塩とすることができる。例えば、この塩には、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など）、有機酸カルボン（ｃａｒｂｏｎｉｃ）酸（例えば、酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸など）、及びスルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸など）によって形成される酸付加塩が含まれ得る。
【００３６】
化合物７の医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知されている従来の方法によって調製することができる。具体的には、本発明に従う「医薬的に許容される塩」は、例えば、水混和性の有機溶媒（例えば、アセトン、メタノール、エタノール、またはアセトニトリルなど）に化合物７を溶解し、それに過剰量の有機酸または無機酸の水性溶液を添加し、このようにして得られた混合物を沈殿または結晶化させることによって調製することができる。さらに、そこから溶媒または過剰な酸をさらに蒸発させ、次いで混合物を乾燥するか、または例えば吸引フィルターを使用することによって抽出物を濾過することにより、調製することができる。
【００３７】
本明細書で使用する場合、「エステル」という用語は、－（Ｒ）ｎ－ＣＯＯＲ’という化学的構造を有する化学部分を指し、式中、別段の指示がない限り、Ｒ及びＲ’はそれぞれ独立的に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（芳香族環によって酸素原子に接続する）及びヘテロ脂環（芳香族環によって接続する）からなる群から選択さ

れており、ｎは０または１である。

【００３８】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、ｉｎ　ｖｉｖｏで代謝活性化を経て親薬物を産生する前駆化合物を指す。プロドラッグは、場合によってはその親薬物よりも容易に投与できるため、しばしば有用である。例えば、いくつかのプロドラッグは、その親薬物が生体内で不十分な生体利用能を示すのとは異なり、経口投与を介して生体内で利用可能となる。さらにプロドラッグは、その親薬物に比べて、医薬組成物中での溶解性の改善を示し得る。例えば、薬物の溶解性は細胞膜透過性に悪影響を及ぼし得るため、化合物７は、薬物送達効率を高めるためにエステルプロドラッグの形態で投与することができる。そして、エステルプロドラッグ形態の化合物がひとたび標的細胞内に入ると、代謝的に加水分解されてカルボン酸及び活性実体となる。

【００３９】

化合物７の水和物または溶媒和物は、本発明の範囲内に含まれる。本明細書で使用する場合、「溶媒和物」とは、溶媒和によって形成される複合体（溶媒分子と、本発明の活性薬剤の分子もしくはイオンとの組合せ）、または溶質イオンもしくは分子（本発明の活性薬剤）及び１つ以上の溶媒分子からなる凝集体を意味する。溶媒は水であってもよく、その場合、溶媒和物は水和物であり得る。水和物の例としては、限定されるものではないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、六水和物などが挙げられる。当業者は、本発明の化合物の医薬的に許容される塩が溶媒和物形態でも存在し得ることを理解するはずである。溶媒和物は典型的には、本発明の化合物の調製プロセスの一部である水和反応を介し、または本発明の無水化合物に水分が自然に吸収されることにより、形成される。水和物を含む溶媒和物は、化学量論比で、例えば、溶媒和物分子または水和物分子当たり２個、３個、４個の塩分子で構成され得る。別の可能性は、例えば、２個の塩分子が、３個、５個、７個の溶媒分子または水和物分子と化学量論的に関連することである。結晶化に使用される溶媒、例えば、アルコール（特にメタノール及びエタノール）、アルデヒド、ケトン（特に、アセトン）、エステル（例えば、酢酸エチル）は、結晶格子内に埋め込まれ得、特に医薬的に許容される溶媒である。

【００４０】

本開示の化合物またはその医薬的に許容される塩は、アトロプ異性体化が可能なように１つ以上のキラリティー軸を含むことができる。アトロプ異性体は、単結合の周りの回転障害が原因で生じる立体異性体であり、立体的歪みまたは他の寄与因子によるエネルギー差によって、個々の配座異性体を単離可能にするだけの十分に高い回転障壁が生じている。本開示は、本明細書で具体的に示されているかにかかわらず、このような考えられる全ての異性体、ならびにそのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むように意図されている。光学活性異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を用いて調製するか、または従来の技法、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶を用いて分割することができる。個々のアトロプ異性体を調製／単離するための従来の技法としては、好適な光学的に純粋な前駆体からキラル合成すること、あるいは例えばキラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて、ラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）を分割することが挙げられる。

【００４１】

「立体異性体」とは、同じ結合で結合した同じ原子で構成されているが、異なる３次元構造を有し相互に交換できない化合物を指す。本発明では、アトロプ異性体に関する場合、様々な立体異性体及びそれらの混合物が企図されている。

【００４２】

本明細書で使用する場合、ＩＤＨ１の異常な活性化は、疾患、障害、または状態をもたらす多様、異常、非定型、異常、または不規則であるＩＤＨ１挙動を含むように意図されている。前述の疾患、障害、及び状態としては、限定されるものではないが、がん（例えば、ＡＭＬ）が挙げられる。がんの場合、疾患、障害、及び状態は、制御されない細胞増殖を特徴とし得る。

【００４３】
ＩＤＨ１に関連する疾患の具体的な例としては、限定されるものではないが、神経膠腫、多形膠芽腫、傍神経節腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、前立腺癌、甲状腺癌、結腸癌、軟骨肉腫、胆管癌、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、黒色腫などが挙げられる（Ｌ．Ｄｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，２０１０，１６，３８７；Ｔ．Ｓｈｉｂａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．，２０１１，１７８（３），１３９５；Ｇａａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．２０１０；Ｈａｙｄｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｃｙｃｌｅ，２００９；Ｂａｌｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．，２００８）。

【００４４】
本発明における化合物７は、製剤または医薬中に治療有効量で存在することができ、この有効量は、例えば、生物学的作用（例えば、ある特定の細胞（例えば、がん細胞）のアポトーシス、ある特定の細胞の増殖の低減）をもたらし得る量、または疾患もしくは状態の症状の改善、緩和、減弱、もしくは除去をもたらし得る量である。また、当該用語は、細胞増殖速度を低減もしくは停止する（例えば、腫瘍の成長を減速もしくは停止する）、または増殖するがん細胞の数を低減する（例えば、腫瘍の一部もしくは全部を除去する）ことも指す。

【００４５】
上記のような治療が疾患、障害、または状態の防止を指す場合には、当該治療は予防的治療と称される。前述の予防的薬剤の投与は、疾患または障害を防止する、または代替的にその進行を遅らせるように、増殖性障害に特徴的な症状が発現する前に生じ得る。

【００４６】
本明細書で使用する場合、細胞増殖を「阻害する」または「低減する」という用語は、当業者に知られている方法を用いて測定した場合に、本出願の方法、組成物、及び組合せに供しない増殖細胞に比べて、例えば、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％、細胞増殖を減速させる、細胞増殖の量を減少させる、または例えば停止させることを意味する。

【００４７】
本明細書で使用する場合、「アポトーシス」という用語は、内在性の細胞の自己破壊または自殺プログラムを指す。細胞は、誘導刺激に応答して、細胞収縮、細胞膜の小疱形成、ならびにクロマチン凝縮及び断片化を含めた一連の事象を経る。これらの事象により、細胞は、膜結合性粒子（アポトーシス小体）の集まりに変換され、その後、これらはマクロファージに貪食される。

【００４８】
本明細書で使用する場合、「多倍数体」または「多倍数体」とは、細胞が、通常の二倍体数（「２ｎ」）よりも大きい一倍体数（「ｎ」）の数倍である複数の染色体を有する状態を指す。「多倍数体（ｐｏｌｙｐｌｏｉｄ）細胞」または「多倍数体（ｐｏｌｙｐｌｏｉｄｙ）細胞」という用語は、多倍数体状態の細胞を指す。言い換えると、多倍数体の細胞または生物は一倍体染色体数の３倍以上を有する。ヒトの場合、染色体の通常の一倍体数は２３であり、染色体の通常の二倍体数は４６である。

【００４９】
「哺乳類」には、ヒト、実験動物及び家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）などの飼育動物ならびに野生動物などの非飼育動物の両方が含まれる。本明細書で使用する場合、「患者」または「対象」という用語にはヒト及び動物が含まれる。

【００５０】
「非哺乳類」には、非哺乳類の無脊椎動物及び非哺乳類の脊椎動物（例えば、鳥（例えば、ニワトリもしくはカモ）または魚）が含まれる。

【００５１】

「医薬組成物」とは、本開示の化合物と、哺乳類（例えば、ヒト）への生物活性化合物の送達用に当技術分野で一般的に受け入れられている媒体との調合物を指す。このような媒体としては、上記用途のための全ての医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤が挙げられる。

【００５２】

「有効量」とは、治療有効量または予防有効量を指す。「治療有効量」とは、所望の治療結果（例えば、腫瘍サイズの低減、寿命の延長、または平均余命の延長）を達成するのに必要な投薬量及び期間の有効量を指す。化合物の治療有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別、及び体重などの因子、ならびに当該化合物が対象における所望の応答を誘発する能力に従って変動し得る。投薬レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調整することができる。治療有効量は、治療的に有益な作用が、化合物のいかなる毒性作用または有害作用も上回る量でもある。「予防有効量」とは、所望の予防的結果（例えば、腫瘍サイズの縮小または細胞増殖の減速）を達成するのに必要な投薬量及び期間の有効量を指す。典型的には、予防的用量は、疾患前のまたは疾患の早期段階にある対象で使用し、そのため予防有効量は治療有効量未満であり得る。

【００５３】

本明細書で使用する場合、「ブルトン型チロシンキナーゼ」またはＢＴＫという用語は、例えば、米国特許第６，３２６，４６９号（ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＮＰ０００００５２）で開示されているＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ由来のブルトン型チロシンキナーゼを指す。

【００５４】

本明細書で使用する場合、「共有結合ＢＴＫ阻害剤」という用語は、ＢＴＫと反応して共有結合複合体を形成する阻害剤を指す。いくつかの実施形態において、共有結合ＢＴＫ阻害剤は不可逆ＢＴＫ阻害剤である。

【００５５】

本明細書で使用する場合、「非共有結合ＢＴＫ阻害剤」という用語は、ＢＴＫと反応して非共有結合複合体または相互作用を形成する阻害剤を指す。いくつかの実施形態において、非共有結合ＢＴＫ阻害剤は可逆ＢＴＫ阻害剤である。

【００５６】

本明細書で使用する場合、「医薬的組合せ」、「治療的組合せ」、または「組合せ」という用語は、組合せ療法で使用するための、少なくとも２つの治療活性薬剤を含む単一の剤形、または少なくとも２つの治療活性薬剤を一緒にもしくは別々に含む別々の剤形を指す。例えば、一方の治療活性薬剤を１つの剤形に製剤化し、他方の治療活性薬剤を単一のまたは異なる剤形に製剤化することができる。例えば、一方の治療活性薬剤を固体経口用剤形に製剤化し、第２の治療活性薬剤を非経口投与用の溶液剤形に製剤化することができる。

【００５７】

「抗がん剤」という用語は、がんまたは腫瘍成長によって引き起こされる状態を治療、低減、防止、または改善し得る化学物質及び生物製剤を指す。

【００５８】

「組成物」または「製剤」という用語は、固体、液体、気体、またはこれらの混合物などの物理的形態における１つ以上の物質を意味する。組成物の１つの例は、医薬組成物、すなわち、医学的治療に関連する、そのために調製される、またはそれで使用される組成物である。

【００５９】

「同時投与（ｃｏ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」または「同時投与（ｃｏａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」という用語は、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、（ｂ）少なくとも１つのさらなる治療活性薬剤（例えば、抗がん剤）とを、協調的な様式で一緒に投与することを指す。例えば、同時投与は、同時（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ）投与、順次投与、重複投与、間隔を空けた投与、持続投与、またはこれらの組合せであり得る。

【００６０】
１つの実施形態において、同時投与は、１つ以上の治療サイクルにわたって行われる。「治療サイクル」とは、化合物７の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、少なくとも１つの治療活性薬剤を同時投与するための所定の期間を意味する。典型的には、各治療サイクルの終わりに患者を検査して本発明の組合せ療法の効果を評価する。１つの実施形態において、同時投与は１～４８治療サイクルにわたって行われる。別の態様において、同時投与は１～３６治療サイクルにわたって行われる。別の態様において、同時投与は１～２４治療サイクルにわたって行われる。
【００６１】
１つの実施形態において、各治療サイクルは約３日以上である。別の実施形態において、各治療サイクルは約３日～約６０日である。別の実施形態において、各治療サイクルは約５日～約５０日である。別の実施形態において、各治療サイクルは約７日～約２８日である。別の実施形態において、各治療サイクルは２８日である。１つの実施形態において、治療サイクルは約２９日である。別の実施形態において、治療サイクルは約３０日である。別の実施形態において、治療サイクルは約１ヵ月の治療サイクルである。別の実施形態において、各治療サイクルは約４～約６週間である。
【００６２】
ＩＤＨ１及び他の変異遺伝子活性を阻害する方法
いくつかの実施形態において、本開示は、対象における変異型ＩＤＨ１の活性または発現を阻害または低減する方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、変異型ＩＤＨ１は少なくとも１つの点変異を含む。例えば、少なくとも１つの点変異は、Ｇ９７Ｘ、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３２Ｘ、Ｈ１３３Ｘ、及びＡ１３４Ｘ（Ｘは、任意のアミノ酸残基である）からなる群より選択される１つ以上の残基上にある。いくつかの実施形態において、Ｇ９７Ｘ変異はＧ９７Ｄであり、及び／またはＨ１３３Ｘ変異はＨ１３３Ｑであり、及び／またはＡ１３４Ｘ変異はＡ１３４Ｄである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２Ｈである。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、対象における変異型ＩＤＨ１の活性または発現を阻害または低減する方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、変異がＲ１３２Ｈである、方法を提供する。
【００６３】
いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、対象は哺乳類である。いくつかの実施形態において、哺乳類はヒトである。
【００６４】
いくつかの実施形態において、対象は、ＮＰＭｌ、ＦＬＴ３、ＴＥＴ２、ＣＥＢＰＡ、ＤＮＭＴ３Ａ、ＭＬＬ、及びこれらの組合せのいずれかの同時変異を有する。
【００６５】
いくつかの実施形態において、対象は、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２、ＴＰ５３（腫瘍タンパク質ｐ５３遺伝子）、ＡＳＸＬ１（付加的性コーム様１（ａｄｄｉｔｉｏｎａｌ　ｓｅｘ　ｃｏｍｂｓ　ｌｉｋｅ　１））遺伝子、及びＳＲＳＦ２（セリン／アルギニンリッチスプライシング因子２遺伝子）のうちの１つ以上の変異形態を有する。特定の実施形態において、変異は対象の体細胞内にある。別の実施形態において、変異は１つのアレル内にある。特定の実施形態において、対象はさらに、ＦＬＴ３の変異形態を有する。別の特定の実施形態において、ＦＬＴ３の変異形態はチロシンキナーゼドメイン変異である。別の特定の実施形態において、変異は、Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ．２０１８　Ａｕｇ　１３；３４（２）：１８６－１９５（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載された任意の変異型である。

【００６６】
いくつかの実施形態において、対象は、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２、及びＴＰ５３のうちの１つ以上の変異形態を有する。
【００６７】
特定の実施形態において、対象はＴＰ５３変異を有する。別の実施形態において、ＴＰ５３変異は対象の体細胞のミスセンス変異である。別の実施形態において、変異はコドン１２５から３００の間である。別の実施形態において、変異は、ＴＰ５３遺伝子のＤＮＡ結合ドメインをコードする領域内にある。別の特定の実施形態において、変異は、ＴＰ５３遺伝子の１つ以上のコドン１７５、２４８、及び２７３にある。別の特定の実施形態において、変異は、ＴＰ５３遺伝子の１つ以上のコドン１９６、２１３、２４５、２８２、及び３０６にある。
【００６８】
別の実施形態において、遺伝子変異は、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ Ｂｉｏｌ．２０１０ Ｊａｎ；２（１）：ａ００１００８（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載されている任意の変異であり得る。
【００６９】
別の実施形態において、遺伝子変異は、Ｎａｔｕｒｅ，２０１８，Ｏｃｔ；５６２（７７２８）：５２６－５３１（その全体が参照により本明細書に援用される）に記載されている任意の変異であり得る。
【００７０】
別の実施形態において、対象はＡＳＸＬ１遺伝子に変異を有する。特定の実施形態において、ＡＳＸＬ１の変異は、グアニンヌクレオチドの重複（ｃ．１９３４ｄｕｐＧ）に由来するものであり、これは別名ＮＭ＿０１５３３８．５：ｃ．１９３４ｄｕｐ；ｐ．Ｇｌｙ６４６Ｔｒｐｆｓ＊１２（ＡＳＸＬ１ ｃ．１９３４ｄｕｐＧ）として知られている。
【００７１】
別の実施形態において、対象は、セリン／アルギニンリッチスプライシング因子２（Ｓｒｓｆ２）遺伝子に変異を有する。特定の実施形態において、Ｓｒｓｆ２変異は、Ｓｒｓｆ２のタンパク質のアミノ酸９５に変異をもたらす。別の特定の実施形態において、Ｓｒｓｆ２変異は、Ｓｒｓｆ２のタンパク質のアミノ酸変異Ｐｒｏ９５Ｈｉｓ、Ｐｒｏ９５Ｌｅｕ、及びＰ９５Ａｒｇをもたらす。特定の実施形態において、Ｓｒｓｆ２変異は、タンパク質のアミノ酸変異Ｐｒｏ９５Ｈｉｓをもたらす。
【００７２】
いくつかの実施形態において、本開示の方法はさらに、野生型または変異型Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）の活性または発現の阻害または低減の必要のある対象（すなわち、変異型ＩＤＨ１の活性または発現を有する対象）において、それを行うことを含む。ＦＬＴ３とは、ＦＬＴ３遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。野生型ＦＬＴ３とは、非変異形態のタンパク質を指す。ＦＬＴ３は、膜近傍領域内の活性化内部縦列重複（ＩＴＤ）及びチロシンキナーゼドメインまたはＦＬＴ３の活性化ループ内の点変異を含めた一連の変異を経ることができる。点変異は、ＤＮＡ配列中の１つの塩基対が修飾されたときに生じる。例えば、Ｆ６９１Ｌは、位置６９１のアミノ酸のフェニルアラニンからロイシンへの変化を定義することを意味する。
【００７３】
いくつかの実施形態において、ＦＬＴ３は変異型である。例えば、いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は少なくとも１つの点変異を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある。したがって、１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＤ８３５上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦ６９１上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＫ６６３上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＹ８４２上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＮ８４１上にある。

【００７４】
いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦＬＴ３の活性化ループ内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、及び６９６からなる群より選択される１つ以上のアミノ酸残基位置上にある。
【００７５】
１つの実施形態において、変異型ＦＬＴ３はさらなるＩＴＤ変異を含む。１つの実施形態において、ＩＴＤ－変異は、ＦＴＤ駆動型血液癌（例えば、ＡＭＬ）の非常に不良な予後に関連する。
【００７６】
いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、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、ＦＬＴ－３Ｒ８３４Ｑ　ＦＬＴ３－ＩＴＤ－８３４Ｑ、ＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－Ｙ８４２Ｃ、及びＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｙ８４２Ｃからなる群より選択される１つ以上の変異を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である。
【００７７】
本明細書で開示されるいずれかの方法の１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８６上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８７上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８８上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８９上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９０上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９１上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９２上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９３上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９４上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９５上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９６上にある。別の実施形態において、少なくとも１つの点変異は、任意の残基６８６～６９６の位置に対応するアミノ酸残基上に存在する。
【００７８】
別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｈである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｖである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｙである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｖである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｙである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｈである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｆ６９１Ｌである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｋ６６３Ｑである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｎ８４１Ｉである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、ＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－Ｙ８４２Ｃ、及び／またはＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｙ８４２Ｃである。
【００７９】
いくつかの実施形態において、本開示は、異常な（例えば、過剰発現する）野生型または変異型ＢＴＫの活性または発現の阻害または低減の必要のある対象（すなわち、変異型ＩＤＨ１の活性または発現を有する対象）において、それを行う方法であって、化合物７ま

たはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【００８０】

ある特定の実施形態において、ＢＴＫは野生型である。１つの実施形態において、野生型ＢＴＫは対象内で異常である（例えば、過剰発現する）。別の実施形態において、野生型ＢＴＫは対象内で過剰活性または高活性である。

【００８１】

ある特定の実施形態において、ＢＴＫは変異型ＢＴＫである。ＢＴＫ変異は、当業者には容易に明らかな様々な因子（例えば、挿入変異、欠失変異、及び置換変異（例えば、点変異））によって引き起こされ得る。１つの実施形態において、変異型ＢＴＫは少なくとも１つの点変異を含む。

【００８２】

様々な点変異が、本開示の範囲内で企図されている。例えば、少なくとも１つの点変異は、ＢＴＫ上の任意の残基に対するものであり得る。いくつかの実施形態において、ＢＴＫ遺伝子内の変異には、アミノ酸位置Ｌ１１、Ｋ１２、Ｓ１４、Ｋ１９、Ｆ２５、Ｋ２７、Ｒ２８、Ｒ３３、Ｙ３９、Ｙ４０、Ｅ４１、Ｉ６１、Ｖ６４、Ｒ８２、Ｑ１０３、Ｖ１１３、Ｓ１１５、Ｔ１１７、Ｑ１２７、Ｃ１５４、Ｃ１５５、Ｔ１８４、Ｐ１８９、Ｐ１９０、Ｙ２２３、Ｗ２５１、Ｒ２８８、Ｌ２９５、Ｇ３０２、Ｒ３０７、Ｄ３０８、Ｖ３１９、Ｙ３３４、Ｌ３５８、Ｙ３６１、Ｈ３６２、Ｈ３６４、Ｎ３６５、Ｓ３６６、Ｌ３６９、Ｉ３７０Ｍ、Ｒ３７２、Ｌ４０８、Ｇ４１４、Ｙ４１８、Ｉ４２９、Ｋ４３０、Ｅ４４５、Ｇ４６２、Ｙ４７６、Ｍ４７７、Ｃ４８１、Ｃ５０２、Ｃ５０６、Ａ５０８、Ｍ５０９、Ｌ５１２、Ｌ５１８、Ｒ５２０、Ｄ５２１、Ａ５２３、Ｒ５２５、Ｎ５２６、Ｖ５３５、Ｌ５４２、Ｒ５４４、Ｙ５５１、Ｆ５５９、Ｒ５６２、Ｗ５６３、Ｅ５６７、５５７８、Ｗ５８１、Ａ５８２、Ｆ５８３、Ｍ５８７、Ｅ５８９、Ｓ５９２、Ｇ５９４、Ｙ５９８、Ａ６０７、Ｇ６１３、Ｙ６１７、Ｐ６１９、Ａ６２２、Ｖ６２６、Ｍ６３０、Ｃ６３３、Ｒ６４１、Ｆ６４４、Ｌ６４７、Ｌ６５２、Ｖ１０６５、及び／またはＡ１１８５の変異が含まれる。いくつかの実施形態において、ＢＴＫ遺伝子内の変異は、Ｌ１１Ｐ、Ｋ１２Ｒ、Ｓ１４Ｆ、Ｋ１９Ｅ、Ｆ２５Ｓ、Ｋ２７Ｒ、Ｒ２８Ｈ、Ｒ２８Ｃ、Ｒ２８Ｐ、Ｔ３３Ｐ、Ｙ３Ｓ９、Ｙ４０Ｃ、Ｙ４０Ｎ、Ｅ４１Ｋ、Ｉ６１Ｎ、Ｖ６４Ｆ、Ｖ６４Ｄ、Ｒ８２Ｋ、Ｑ１０３Ｑ５ＦＳＳＶＲ、Ｖ１１３Ｄ、Ｓ１１５Ｆ、Ｔ１１７Ｐ、Ｑ１２７Ｈ、Ｃ１５４５、Ｃ１５５Ｇ、Ｔ１８４Ｐ、Ｐ１８９Ａ、Ｙ２２３Ｆ、Ｗ２５１Ｌ、Ｒ２８８Ｗ、Ｒ２８８Ｑ、Ｌ２９５Ｐ、Ｇ３０２Ｅ、Ｒ３０７Ｋ、Ｒ３０７Ｇ、Ｒ３０７Ｔ、Ｄ３０８Ｅ、Ｖ３１９Ａ、Ｙ３３４Ｓ、Ｌ３５８Ｆ、Ｙ３６１Ｃ、Ｈ３６２Ｑ、Ｈ３６４Ｐ、Ｎ３６５Ｙ、Ｓ３６６Ｆ、Ｌ３６９Ｆ、Ｉ３７０Ｍ、Ｒ３７２Ｇ、Ｌ４０８Ｐ、Ｇ４１４Ｒ、Ｙ４１８Ｈ、Ｉ４２９Ｎ、Ｋ４３０Ｅ、Ｅ４４５Ｄ、Ｇ４６２Ｄ、Ｇ４６２Ｖ、Ｙ４７６Ｄ、Ｍ４７７Ｒ、Ｃ４８１Ｓ、Ｃ５０２Ｆ、Ｃ５０２Ｗ、Ｃ５０６Ｙ、Ｃ５０６Ｒ、Ａ５０８Ｄ、Ｍ５０９１、Ｍ５０９Ｖ、Ｌ５１２Ｐ、Ｌ５１２Ｑ、Ｌ５１８Ｒ、Ｒ５２０Ｑ、Ｄ５２１Ｇ、Ｄ５２１Ｈ、Ｄ５２１Ｎ、Ａ５２３Ｅ、Ｒ５２５Ｇ、Ｒ５２５Ｐ、Ｒ５２５Ｑ、Ｎ５２６Ｋ、Ｖ５３５Ｆ、Ｌ５４２Ｐ、Ｒ５４４Ｇ、Ｒ５４４Ｋ、Ｙ５５１Ｆ、Ｆ５５９Ｓ、Ｒ５６２Ｗ、Ｒ５６２Ｐ、Ｗ５６３Ｌ、Ｅ５６７Ｋ、Ｓ５７８Ｙ、Ｗ５８１Ｒ、Ａ５８２Ｖ、Ｆ５８３Ｓ、Ｍ５８７Ｌ、Ｅ５８９Ｄ、Ｅ５８９Ｋ、Ｅ５８９Ｇ、Ｓ５９２Ｐ、Ｇ５９４Ｅ、Ｙ５９８Ｃ、Ａ６０７Ｄ、Ｇ６１３Ｄ、Ｙ６１７Ｅ、Ｐ６１９Ａ、Ｐ６１９Ｓ、Ａ６２２Ｐ、Ｖ６２６Ｇ、Ｍ６３０Ｉ、Ｍ６３０Ｋ、Ｍ６３０Ｔ、Ｃ６３３Ｙ、Ｒ６４１Ｃ、Ｆ６４４Ｌ、Ｆ６４４Ｓ、Ｌ６４７Ｐ、Ｌ６５２Ｐ、Ｖ１０６５１、及びＡ１１８５Ｖから選択される。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はシステイン残基上にある。１つの実施形態において、システイン残基はＢＴＫのキナーゼドメイン内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、残基Ｅ４１、Ｐ１９０、及びＣ４８１からなる群より選択される１つ以上にある。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異はアミノ酸位置４８１（すなわち、Ｃ４８１）にある。Ｃ４８１点変異は、任意のアミノ酸部分で置換され得る。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異はＣ４８１Ｓである。１つの実施形態において、残基Ｃ４８１の点変異は、Ｃ４

８１Ｓ、Ｃ４８１Ｒ、Ｃ４８１Ｔ、及び／またはＣ４８１Ｙから選択される。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｅ４１Ｋ、Ｐ１９０Ｋ、及びＣ４８１Ｓからなる群より選択される１つ以上である。

【００８３】

治療方法

【００８４】

いくつかの実施形態において、本開示は、がんの治療の必要のある対象において、それを行う方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象がＩＤＨ１の変異形態を有する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、がんは血液悪性腫瘍またはＢ細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、がんはＢ細胞悪性腫瘍である。例えば、治療されるＢ細胞悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫（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細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）からなる群のうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍はマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍はＢ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍はバーキットリンパ腫である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍はびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。

【００８５】

いくつかの実施形態において、がんは血液悪性腫瘍である。血液悪性腫瘍の例としては、限定されるものではないが、白血病、リンパ腫、ホジキン病、及び骨髄腫が挙げられ、さらに急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、急性未分化白血病（ＡＵＬ）、未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＣＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＭＬ）、若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）、成人Ｔ細胞ＡＬＬ、３系統脊髄形成異常を伴うＡＭＬ（ＡＭＬＩＴＭＤＳ）、混合系統白血病（ＭＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、及び多発性骨髄腫（ＭＭ）が挙げられる。

【００８６】

いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は白血病である。例えば、白血病は、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系統骨髄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。いくつかの実施形態において、白血病は急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態において、対象は再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する。

【００８７】

いくつかの実施形態において、がんは、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連癌、カポジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星細胞腫、小児異型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、皮膚癌（非黒色種）、小児胆管癌、肝外膀胱癌、骨癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、カルチノイド腫瘍、胃腸の原発不明癌、心（心臓）腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、感覚神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、骨の悪性線維性組織球腫、及び骨肉腫、胆嚢癌、胃（Ｇａｓｔｒｉｃ）（胃（Ｓｔｏｍａｃｈ））癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、性腺外癌、卵巣癌、精巣癌、妊娠性絨毛性疾患、神経

膠腫、脳幹癌、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞（肝臓）癌、組織球腫、ランゲルハンス細胞癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、腎細胞癌、ウィルムス腫瘍及び他の小児腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、慢性リンパ球性癌、慢性骨髄性癌、有毛細胞癌、口唇及び口腔癌、肝臓癌（原発性）、非浸潤性小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺癌、非小細胞癌、小細胞癌、リンパ腫、皮膚Ｔ細胞（菌状息肉腫及びセザリー症候群）、ホジキン癌、非ホジキン癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、男性乳癌、骨の悪性線維性組織球腫及び骨肉腫、黒色腫、眼内（眼）癌、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明転移性扁平上皮頸部癌、ＮＵＴ遺伝子が関与する正中管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、鼻腔及び副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口部癌（Ｏｒａｌ　Ｃａｎｃｅｒ）、口腔癌（Ｏｒａｌ　Ｃａｖｉｔｙ　Ｃａｎｃｅｒ）、口唇及び口腔咽頭癌、骨肉腫及び骨の悪性線維性組織球腫、上皮癌、低悪性度腫瘍、膵臓癌、膵神経内分泌腫瘍（膵島細胞腫瘍）、乳頭腫症、パラガングリオーマ、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、中枢神経系原発リンパ腫、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、ユーイング癌、カポジ癌、骨肉腫（骨癌）、軟組織癌、子宮癌、セザリー症候群、皮膚癌、小児黒色腫、メルケル細胞癌、非黒色種、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、皮膚癌（非黒色種）、原発不明小児扁平上皮頸部癌、転移癌、胃（Ｓｔｏｍａｃｈ）（胃（Ｇａｓｔｒｉｃ））癌、Ｔ細胞リンパ腫、皮膚癌、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂と尿管の移行上皮癌、原発不明小児癌、小児には稀な癌、尿道癌、子宮癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、ならびに女性の癌からなる群のうちの１つ以上から選択される。

【００８８】

いくつかの実施形態において、変異型ＩＤＨ１は少なくとも１つの点変異を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｇ９７Ｄ、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３２Ｘ、Ｈ１３３Ｑ、及びＡ１３４Ｄからなる群より選択される１つ以上の残基上にある。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異は、Ｒ１３２Ｈ、Ｒ１３２Ｃ、Ｒ１３２Ｌ、Ｒ１３２Ｖ、Ｒ１３２Ｓ、及びＲ１３２Ｇからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである。いくつかの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２Ｈである。

【００８９】

いくつかの実施形態において、対象は、ＮＰＭｌ、ＦＬＴ３、ＴＥＴ２、ＣＥＢＰＡ、ＤＮＭＴ３Ａ、ＭＬＬ、及びこれらの組合せのいずれかの同時変異を有する。

【００９０】

いくつかの実施形態において、ＦＬＴ３は変異型ではない。いくつかの実施形態において、ＦＬＴ３は、患者内でＩＤＨ１と共に追加的に変異している。例えば、いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は少なくとも１つの点変異を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある。したがって、１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＤ８３５上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦ６９１上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＫ６６３上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＹ８４２上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＮ８４１上にある。

【００９１】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異はＦＬＴ３の活性化ループ内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、６８６

、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、及び６９６からなる群より選択される１つ以上のアミノ酸残基位置上にある。

【００９２】

１つの実施形態において、変異型ＦＬＴ３はさらなるＩＴＤ変異を含む。１つの実施形態において、ＩＴＤ－変異は、ＦＴＤ駆動型血液癌（例えば、ＡＭＬ）の非常に不良な予後に関連する。

【００９３】

いくつかの実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、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、ＦＬＴ－３Ｒ８３４Ｑ　ＦＬＴ３－ＩＴＤ－８３４Ｑ、ＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－Ｙ８４２Ｃ、及びＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｙ８４２Ｃからなる群より選択される１つ以上の変異を有する。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である。

【００９４】

本明細書で開示される任意の方法の１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８６上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８７上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８８上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６８９上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９０上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９１上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９２上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９３上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９４上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９５上にある。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はアミノ酸残基位置６９６上にある。別の実施形態において、少なくとも１つの点変異は、任意の残基６８６～６９６の位置に対応するアミノ酸残基上に存在する。

【００９５】

別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｈである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｖである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｙである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｖである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｙである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｈである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｆ６９１Ｌである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｋ６６３Ｑである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３はＦＬＴ３－Ｎ８４１Ｉである。別の実施形態において、変異型ＦＬＴ３は、ＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－Ｙ８４２Ｃ、及び／またはＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｙ８４２Ｃである。

【００９６】

ＦＬＴ３は、がん治療における標的の１つである。ＦＬＴ３の異常な活性化に関連する疾患、障害、及び状態の例としては、ＦＬＴ３の変異によるＦＬＴ３の過剰な刺激から生じるもの、または異常に多量のＦＬＴ３の変異による異常に多量のＦＬＴ３活性から生じる障害が挙げられる。いかなる理論にも拘束されるものではないが、ＦＬＴ３の過剰活性は、がんを含む多くの疾患の病因と関連付けられている。ＦＬＴ３の過剰活性に関連するがんとしては、限定されるものではないが、骨髄増殖性障害（例えば、血小板減少症、本態性血小板増加症（ＥＴ）、原因不明の骨髄化生、骨髄線維症（ＭＦ）、骨髄様化生を伴う

骨髄線維症（ＭＭＭ）、慢性特発性骨髄線維症（ＵＩＭＦ）、及び真性赤血球増加症（ＰＶ）、血球減少症、及び前悪性骨髄異形成症候群）、がん（例えば、神経膠腫癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、胃癌、食道癌、結腸癌、膵臓癌、卵巣癌、ならびに血液悪性腫瘍（脊髄形成異常、多発性骨髄腫、白血病、及びリンパ腫を含む））が挙げられる。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本開示は、急性骨髄性白血病の治療の必要のある対象において、それを行う方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象がＩＤＨ１の変異形態を有する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対象は再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する。

【００９８】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象における障害を治療する方法であって、芽細胞、例えば、白血病性芽細胞、例えば、骨髄芽球または骨髄系芽球の低減をもたらすのに十分な量の化合物７またはその医薬的に許容される塩をその必要のある対象に投与し、それによって障害を治療することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、障害は、進行性血液悪性腫瘍、例えば、ＩＤＨ１の変異型アレルの存在を特徴とする進行性血液悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、進行性血液悪性腫瘍はＩＤＨ１の変異型アレルを特徴としており、このＩＤＨ１変異により、患者内でａ－ケトグルタル酸からＲ（－）－２－ヒドロキシグルタル酸（２ＨＧ）にＮＡＰＨ依存的還元するのを触媒するという新たな酵素の能力が生じる。１つの実施形態において、変異型ＩＤＨ１はＲ１３２Ｘ変異を有する。１つの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異は、Ｒ１３２Ｈ、Ｒ１３２Ｃ、Ｒ１３２Ｌ、Ｒ１３２Ｖ、Ｒ１３２Ｓ、及びＲ１３２Ｇから選択される。別の態様において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである。１つの実施形態において、Ｒ１３２Ｘ変異はＲ１３２Ｈである。

【００９９】

いくつかの実施形態において、障害は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、Ｂ急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、Ｂ急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）、及びリンパ腫（例えば、Ｔ細胞リンパ腫）から選択され、それぞれがＩＤＨ１の変異アレルの存在を特徴とする。いくつかの実施形態において、障害は、進行性ＩＤＨ１変異陽性再発性及び／または難治性ＡＭＬ（Ｒ／Ｒ　ＡＭＬ）、未治療のＡＭＬ、ならびにＭＤＳから選択される。

【０１００】

治療方法は、変異型ＩＤＨ１に駆動される細胞増殖性障害を発症するリスクがあるまたは発症しやすい対象を治療するための予防的方法及び治療的方法の両方を提供する。１つの例において、本発明は、ＩＤＨ１に関連する細胞増殖性障害を防止するための方法であって、化合物７もしくはその医薬的に許容される塩または化合物７を含む医薬組成物の予防有効量を、その必要のある対象に投与することを含む、方法を提供する。１つの実施形態において、予防的治療は、疾患または障害を防止する、または代替的にその進行を遅らせるように、ＩＤＨ１に駆動される細胞増殖性障害に特徴的な症状が発現する前に生じ得る。

【０１０１】

１つの実施形態において、当該方法は、変異型ＩＤＨ１を発現する細胞のアポトーシスの誘導の必要のある対象においてそれを行い、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【０１０２】

１つの実施形態において、がんを治療する方法は、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することにより、ＩＤＨ１変異を有する対象におけるブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）の活性または発現を阻害または低減することを含む。

【０１０３】

ある特定の実施形態において、ＢＴＫは野生型である。１つの実施形態において、野生型

ＢＴＫは対象内で異常である（例えば、過剰発現する）。別の実施形態において、野生型ＢＴＫは対象内で過剰活性または高活性である。

【０１０４】

ある特定の実施形態において、ＢＴＫは変異型ＢＴＫである。ＢＴＫ変異は、当業者には容易に明らかな様々な因子（例えば、挿入変異、欠失変異、及び置換変異（例えば、点変異））によって引き起こされ得る。１つの実施形態において、変異型ＢＴＫは少なくとも１つの点変異を含む。

【０１０５】

様々な点変異が、本開示の範囲内で企図されている。例えば、少なくとも１つの点変異は、ＢＴＫ上の任意の残基に対するものであり得る。いくつかの実施形態において、ＢＴＫ遺伝子内の変異には、アミノ酸位置Ｌ１１、Ｋ１２、Ｓ１４、Ｋ１９、Ｆ２５、Ｋ２７、Ｒ２８、Ｒ３３、Ｙ３９、Ｙ４０、Ｅ４１、Ｉ６１、Ｖ６４、Ｒ８２、Ｑ１０３、Ｖ１１３、Ｓ１１５、Ｔ１１７、Ｑ１２７、Ｃ１５４、Ｃ１５５、Ｔ１８４、Ｐ１８９、Ｐ１９０、Ｙ２２３、Ｗ２５１、Ｒ２８８、Ｌ２９５、Ｇ３０２、Ｒ３０７、Ｄ３０８、Ｖ３１９、Ｙ３３４、Ｌ３５８、Ｙ３６１、Ｈ３６２、Ｈ３６４、Ｎ３６５、Ｓ３６６、Ｌ３６９、Ｉ３７０Ｍ、Ｒ３７２、Ｌ４０８、Ｇ４１４、Ｙ４１８、Ｉ４２９、Ｋ４３０、Ｅ４４５、Ｇ４６２、Ｙ４７６、Ｍ４７７、Ｃ４８１、Ｃ５０２、Ｃ５０６、Ａ５０８、Ｍ５０９、Ｌ５１２、Ｌ５１８、Ｒ５２０、Ｄ５２１、Ａ５２３、Ｒ５２５、Ｎ５２６、Ｖ５３５、Ｌ５４２、Ｒ５４４、Ｙ５５１、Ｆ５５９、Ｒ５６２、Ｗ５６３、Ｅ５６７、５５７８、Ｗ５８１、Ａ５８２、Ｆ５８３、Ｍ５８７、Ｅ５８９、Ｓ５９２、Ｇ５９４、Ｙ５９８、Ａ６０７、Ｇ６１３、Ｙ６１７、Ｐ６１９、Ａ６２２、Ｖ６２６、Ｍ６３０、Ｃ６３３、Ｒ６４１、Ｆ６４４、Ｌ６４７、Ｌ６５２、Ｖ１０６５、及び／またはＡ１１８５の変異が含まれる。いくつかの実施形態において、ＢＴＫ遺伝子内の変異は、Ｌ１１Ｐ、Ｋ１２Ｒ、Ｓ１４Ｆ、Ｋ１９Ｅ、Ｆ２５Ｓ、Ｋ２７Ｒ、Ｒ２８Ｈ、Ｒ２８Ｃ、Ｒ２８Ｐ、Ｔ３３Ｐ、Ｙ３Ｓ９、Ｙ４０Ｃ、Ｙ４０Ｎ、Ｅ４１Ｋ、Ｉ６１Ｎ、Ｖ６４Ｆ、Ｖ６４Ｄ、Ｒ８２Ｋ、Ｑ１０３Ｑ５ＦＳＳＶＲ、Ｖ１１３Ｄ、Ｓ１１５Ｆ、Ｔ１１７Ｐ、Ｑ１２７Ｈ、Ｃ１５４５、Ｃ１５５Ｇ、Ｔ１８４Ｐ、Ｐ１８９Ａ、Ｙ２２３Ｆ、Ｗ２５１Ｌ、Ｒ２８８Ｗ、Ｒ２８８Ｑ、Ｌ２９５Ｐ、Ｇ３０２Ｅ、Ｒ３０７Ｋ、Ｒ３０７Ｇ、Ｒ３０７Ｔ、Ｄ３０８Ｅ、Ｖ３１９Ａ、Ｙ３３４Ｓ、Ｌ３５８Ｆ、Ｙ３６１Ｃ、Ｈ３６２Ｑ、Ｈ３６４Ｐ、Ｎ３６５Ｙ、Ｓ３６６Ｆ、Ｌ３６９Ｆ、Ｉ３７０Ｍ、Ｒ３７２Ｇ、Ｌ４０８Ｐ、Ｇ４１４Ｒ、Ｙ４１８Ｈ、Ｉ４２９Ｎ、Ｋ４３０Ｅ、Ｅ４４５Ｄ、Ｇ４６２Ｄ、Ｇ４６２Ｖ、Ｙ４７６Ｄ、Ｍ４７７Ｒ、Ｃ４８１Ｓ、Ｃ５０２Ｆ、Ｃ５０２Ｗ、Ｃ５０６Ｙ、Ｃ５０６Ｒ、Ａ５０８Ｄ、Ｍ５０９１、Ｍ５０９Ｖ、Ｌ５１２Ｐ、Ｌ５１２Ｑ、Ｌ５１８Ｒ、Ｒ５２０Ｑ、Ｄ５２１Ｇ、Ｄ５２１Ｈ、Ｄ５２１Ｎ、Ａ５２３Ｅ、Ｒ５２５Ｇ、Ｒ５２５Ｐ、Ｒ５２５Ｑ、Ｎ５２６Ｋ、Ｖ５３５Ｆ、Ｌ５４２Ｐ、Ｒ５４４Ｇ、Ｒ５４４Ｋ、Ｙ５５１Ｆ、Ｆ５５９Ｓ、Ｒ５６２Ｗ、Ｒ５６２Ｐ、Ｗ５６３Ｌ、Ｅ５６７Ｋ、Ｓ５７８Ｙ、Ｗ５８１Ｒ、Ａ５８２Ｖ、Ｆ５８３Ｓ、Ｍ５８７Ｌ、Ｅ５８９Ｄ、Ｅ５８９Ｋ、Ｅ５８９Ｇ、Ｓ５９２Ｐ、Ｇ５９４Ｅ、Ｙ５９８Ｃ、Ａ６０７Ｄ、Ｇ６１３Ｄ、Ｙ６１７Ｅ、Ｐ６１９Ａ、Ｐ６１９Ｓ、Ａ６２２Ｐ、Ｖ６２６Ｇ、Ｍ６３０Ｉ、Ｍ６３０Ｋ、Ｍ６３０Ｔ、Ｃ６３３Ｙ、Ｒ６４１Ｃ、Ｆ６４４Ｌ、Ｆ６４４Ｓ、Ｌ６４７Ｐ、Ｌ６５２Ｐ、Ｖ１０６５１、及びＡ１１８５Ｖから選択される。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はシステイン残基上にある。１つの実施形態において、システイン残基はＢＴＫのキナーゼドメイン内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、残基Ｅ４１、Ｐ１９０、及びＣ４８１からなる群より選択される１つ以上にある。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異はアミノ酸位置４８１（すなわち、Ｃ４８１）にある。Ｃ４８１点変異は、任意のアミノ酸部分で置換され得る。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異はＣ４８１Ｓである。１つの実施形態において、残基Ｃ４８１の点変異は、Ｃ４８１Ｓ、Ｃ４８１Ｒ、Ｃ４８１Ｔ、及び／またはＣ４８１Ｙから選択される。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｅ４１Ｋ、Ｐ１９０Ｋ、及びＣ４８１Ｓからなる群より選択される１つ以上である。

【０１０６】
いくつかの実施形態において、Ｂ細胞リンパ腫は、変異型ＢＴＫポリペプチドを有する複数の細胞を特徴とする。いくつかの実施形態において、変異型ＢＴＫポリペプチドは、共有結合及び／または不可逆ＢＴＫ阻害剤による阻害への耐性を付与する１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、変異型ＢＴＫポリペプチドは、野生型ＢＴＫのアミノ酸位置４８１でシステインに共有結合する共有結合及び／または不可逆ＢＴＫ阻害剤による阻害への耐性を付与する１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、変異型ＢＴＫポリペプチドは、ＰＣＩ－３２７６５（イブルチニブ）、ＰＣＩ－４５２９２、ＰＣＩ－４５４６６、ＡＶＬ－１０１／ＣＣ－１０１　（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＡＶＬ－２６３／ＣＣ－２６３（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＡＶＬ－２９２／ＣＣ－２９２（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＡＶＬ－２９１／ＣＣ－２９１（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＣＮＸ ７７４（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、ＢＭＳ－４８８５１６（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、ＢＭＳ－５０９７４４（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、ＣＧＩ－１７４６（ＣＧＩ Ｐｈａｒｍａ／Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＣＧＩ－５６０（ＣＧＩ Ｐｈａｒｍａ／Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＣＴＡ－０５６、ＧＤＣ－０８３４（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＨＹ－１１０６６（さらに、ＣＴＫ４Ｉ７８９１、ＨＭＳ３２６５Ｇ２１、ＨＭＳ３２６５Ｇ２２、ＨＭＳ３２６５Ｈ２１、ＨＭＳ３２６５Ｈ２２、４３９５７４－６１－５、ＡＧ－Ｆ－５４９３０）、ＯＮＯ－４０５９（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．）、ＯＮＯ－ＷＧ３７（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．）、ＰＬＳ－１２３（Ｐｅｋｉｎｇ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、ＲＮ４８６（Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ）、ＨＭ７１２２４（Ｈａｎｍｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ Ｌｉｍｉｔｅｄ）、ＬＦＭ－Ａ１３、ＢＧＢ－３１１１（Ｂｅｉｇｅｎｅ）、ＫＢＰ－７５３６（ＫＢＰ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ）、ＡＣＰ－１９６（Ａｃｅｒｔａ Ｐｈａｒｍａ）、またはＪＴＥ－０５１（Ｊａｐａｎ Ｔｏｂａｃｃｏ Ｉｎｃ）から選択される共有結合及び／または不可逆阻害剤による阻害への耐性を付与する１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態において、変異型ＢＴＫポリペプチドは、イブルチニブによる阻害への耐性を付与する１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの場合において、複数の細胞は少なくとも２つの細胞を含む。ある特定の実施形態において、ＢＴＫ変異型は、非共有結合ＢＴＫ阻害剤による阻害への耐性を付与する１つ以上のアミノ酸置換を含む。ある特定の実施形態において、ＢＴＫ変異型は、可逆的ＢＴＫ阻害剤による阻害への耐性を付与する１つ以上のアミノ酸置換を含む。
【０１０７】
いくつかの実施形態で上述したように、修飾は、野生型ＢＴＫとの比較においてアミノ酸位置４８１におけるアミノ酸の置換または欠失を含む。いくつかの実施形態において、修飾は、野生型ＢＴＫとの比閣において、位置４８１におけるアミノ酸の置換を含む。いくつかの実施形態において、修飾は、ＢＴＫポリペプチドのアミノ酸位置４８１におけるシステインからロイシン、イソロイシン、バリン、アラニン、グリシン、メチオニン、セリン、スレオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、プロリン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、及びグルタミン酸から選択されるアミノ酸への置換である。いくつかの実施形態において、修飾は、ＢＴＫポリペプチドのアミノ酸位置４８１におけるシステインからセリン、メチオニン、またはスレオニンから選択されるアミノ酸への置換である。いくつかの実施形態において、修飾は、ＢＴＫポリペプチドのアミノ酸位置４８１におけるシステインからセリンへの置換（「Ｃ４８１Ｓ」）である。
【０１０８】
いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異は、Ｂ細胞増殖性障害においてＴＥＣ阻害剤

（例えば、ＩＴＫ阻害剤、ＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブ））への耐性を付与する。いくつかの実施形態において、ＢＴＫのＣ４８１Ｓ変異は、Ｂ細胞増殖性障害においてＴＥＣ阻害剤（例えば、ＩＴＫ阻害剤、ＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブ））への耐性を付与する。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異は、Ｂ細胞増殖性障害において共有結合ＢＴＫ阻害剤への耐性を付与する。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異は、Ｂ細胞増殖性障害においてイブルチニブ及びアカラブルチニブへの耐性を付与する。

【０１０９】

１つの実施形態において、共有結合不可逆ＢＴＫ阻害剤により阻害される変異型ＢＴＫの活性は、共有結合不可逆ＢＴＫ阻害剤により阻害される野生型ＢＴＫの活性よりも、阻害の程度が少ない。共有結合不可逆ＢＴＫ阻害剤の変異型ＢＴＫに対するＩＣ５０は、野生型ＢＴＫに対するよりも少なくとも約１％～少なくとも約１０００％高い可能性がある。例えば、共有結合不可逆ＢＴＫ阻害剤の変異型ＢＴＫに対するＩＣ５０は、野生型ＢＴＫに対するよりも少なくとも約１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、６５％、６６％、６７％、６８％、６９％、７０％、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、７９％、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、１００％、１１０％、１２０％、１３０％、１４０％、１５０％、１６０％、１７０％、１８０％、１９０％、２００％、２１０％、２２０％、２３０％、２４０％、２５０％、２６０％、２７０％、２８０％、２９０％、３００％、３１０％、３２０％、３３０％、３４０％、３５０％、３６０％、３７０％、３８０％、３９０％、４００％、４１０％、４２０％、４３０％、４４０％、４５０％、４６０％、４７０％、４８０％、４９０％、５００％、５１０％、５２０％、５３０％、５４０％、５５０％、５６０％、５７０％、５８０％、５９０％、６００％、６１０％、６２０％、６３０％、６４０％、６５０％、６６０％、６７０％、６８０％、６９０％、７００％、７１０％、７２０％、７３０％、７４０％、７５０％、７６０％、７７０％、７８０％、７９０％、８００％、８１０％、８２０％、８３０％、８４０％、８５０％、８６０％、８７０％、８８０％、８９０％、９００％、９１０％、９２０％、９３０％、９４０％、９５０％、９６０％、９７０％、９８０％、９９０％～少なくとも１０００％高い可能性がある。１つの実施形態において、共有結合不可逆ＢＴＫ阻害剤の変異型ＢＴＫに対するＩＣ５０は、野生型ＢＴＫに対するよりも少なくとも５０％高い。１つの実施形態において、不可逆共有結合ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブ及び／またはアカラブルチニブである。例えば、不可逆共有結合ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０１１０】

１つの実施形態において、点変異は、ＢＴＫのただ１つのアレル上にある。別の実施形態において、点変異は、ＢＴＫの２つのアレル上にある。１つの実施形態において、システイン上の点変異は、ＢＴＫのただ１つのアレル上に存在する。別の実施形態において、システイン上の点変異は、ＢＴＫの２つのアレル上にある。１つの実施形態において、Ｃ４８１上の点変異は、ＢＴＫのただ１つのアレル上にある。別の実施形態において、Ｃ４８１上の点変異は、ＢＴＫの２つのアレル上にある。１つの実施形態において、Ｃ４８１Ｓ点変異は、ＢＴＫのただ１つのアレル上にある。別の実施形態において、Ｃ４８１Ｓ点変異は、ＢＴＫの２つのアレル上にある。

【０１１１】

１つの実施形態において、対象は哺乳類である。１つの実施形態において、対象はヒトで

ある。
【０１１２】
本開示の別の態様は、がんの治療の必要のある対象においてそれを行う方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩をその必要のある対象に投与することを含み、変異型ＩＤＨ１を含む対象がＢＴＫの変異形態を有する、方法に向けられている。
【０１１３】
本開示の別の態様は、Ｂ細胞悪性腫瘍の治療の必要のある対象においてそれを行う方法であって、化合物７またはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを含み、対象がＩＤＨ１の変異形態を有する、方法に向けられている。１つの実施形態において、対象はＢＴＫの変異形態を有する。
【０１１４】
いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、高リスクＣＬＬ、または非ＣＬＬ／ＳＬＬリンパ腫である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞増殖性障害は、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキットリンパ腫高悪性度Ｂ細胞リンパ腫、または節外性辺縁帯リンパ腫である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍は、急性または慢性の骨髄性（ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ）（または骨髄性（ｍｙｅｌｏｉｄ））白血病、骨髄異形成症候群、または急性リンパ芽球性白血病である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍は、再発性または難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、再発性または難治性マントル細胞リンパ腫、再発性または難治性濾胞性リンパ腫、再発性または難治性ＣＬＬ、再発性または難治性ＳＬＬ、再発性または難治性多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍は、高リスクとして分類されるＢ細胞増殖性障害である。いくつかの実施形態において、Ｂ細胞悪性腫瘍は高リスクＣＬＬまたは高リスクＳＬＬである。
【０１１５】
したがって、１つの実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍は、マントル細胞リンパ腫（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細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）からなる群のうちの１つ以上から選択される。１つの実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍はマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である。別の実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍はＢ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｂ－ＡＬＬ）である。１つの実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍はバーキットリンパ腫である。１つの実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である。１つの実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍はマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である。１つの実施形態において、治療されるＢ細胞悪性腫瘍はびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。
【０１１６】
Ｂ細胞悪性腫瘍は血液の新生物であり、とりわけ、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、及び白血病を包含する。これらは、リンパ組織（リンパ腫の場合のように）または骨髄（白血病及び骨髄腫の場合のように）のいずれかを起源とし得、これらは全てリンパ球または白血球の制御不能な増殖に関与する。Ｂ細胞増殖性障害には多くのサブタイプがある。Ｂ細胞増殖性障害の疾患経過及び治療は、Ｂ細胞増殖性障害サブタイプに依存するが、各サブタイプ内であっても臨床症状、形態学的外観、及び療法への応答は一様ではない。
【０１１７】
いくつかの実施形態において、化合物７はオーロラキナーゼの活性を阻害及び／または低減する。オーロラキナーゼ（オーロラ－Ａ、オーロラ－Ｂ、オーロラ－Ｃ）は、増殖細胞に不可欠であるセリン／スレオニンプロテインキナーゼであり、有糸分裂及び減数分裂における（有糸分裂紡錘体の形成から細胞質分裂に及ぶ）種々のステップの重要な調節因子として同定されている。オーロラファミリーキナーゼは、細胞分裂に不可欠であり、腫瘍

形成及びがん感受性と密接に関連付けられている。様々なヒトのがんにおいて、オーロラ－Ａ、オーロラ－Ｂ、及び／またはオーロラＣのキナーゼ活性の過剰発現及び／または上方調節が観察されている。オーロラキナーゼの過剰発現は、がんの進行及びい生存予後不良と臨床的に相関する。オーロラキナーゼは、細胞周期を調節するリン酸化事象（例えば、ヒストンＨ３のリン酸化）に関与する。細胞周期の調節不全は、細胞増殖及び他の異常をもたらし得る。

【０１１８】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、ＩＤＨ１変異を有する患者を治療する方法を提供し、化合物７は、１つ以上のオーロラキナーゼの活性も阻害及び／または低減する。

【０１１９】

いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、ＢＴＫ及び／またはオーロラキナーゼの阻害は、細胞質分裂の失敗及び有糸分裂からの異常終了をもたらし得、これは、多倍数体細胞、細胞周期停止、そして最終的にはアポトーシスを生じ得る。

【０１２０】

したがって、１つの実施形態において、化合物７の投与は多倍数体を誘導する。別の実施形態において、化合物７の投与はアポトーシスを誘導する。例えば、１つの実施形態において、細胞を化合物７の有効量に接触させ、それによって細胞多倍数体及び／または細胞周期停止及び／またはアポトーシスを引き起こす。細胞はがん細胞または腫瘍細胞であり得る。したがって、１つの実施形態において、化合物７の投与は、がん及び／または腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘導する。また別の実施形態において、化合物７の投与は、変異型ＢＴＫ（例えば、Ｃ４８１Ｓ）を発現するがん及び／または腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘導する。

【０１２１】

本開示の任意の実施形態において、化合物７は、野生型ＢＴＫ及び／または変異型ＢＴＫの活性または発現を阻害及び／または低減することができる。したがって、いくつかの実施形態において、化合物７は、野生型ＢＴＫの活性または発現を阻害及び／または低減する。他の実施形態において、化合物７は、変異型ＢＴＫの活性または発現を阻害及び／または低減する。変異型ＢＴＫは少なくとも１つの点変異を含み得る。１つの実施形態において、変異型ＢＴＫは、システイン残基上に少なくとも１つの点変異を含む。１つの実施形態において、変異型ＢＴＫは、残基Ｃ４８１に少なくとも１つの点変異を含む。いくつかの実施形態において、変異型ＢＴＫは少なくともＣ４８１Ｓ変異を含む。

【０１２２】

様々な点変異が本開示の範囲内で企図され、上述されている。例えば、少なくとも１つの点変異は、ＢＴＫ上の任意の残基に対するものであり得る。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異はシステイン残基上にある。１つの実施形態において、システイン残基はＢＴＫのキナーゼドメイン内にある。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、残基Ｅ４１、Ｐ１９０、及びＣ４８１からなる群より選択される１つ以上にある。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異はアミノ酸位置４８１にある。Ｃ４８１点変異は、任意のアミノ酸部分で置換され得る。いくつかの実施形態において、ＢＴＫの変異はＣ４８１Ｓである。１つの実施形態において、残基Ｃ４８１の点変異は、Ｃ４８１Ｓ、Ｃ４８１Ｒ、Ｃ４８１Ｔ、及び／またはＣ４８１Ｙから選択される。１つの実施形態において、少なくとも１つの点変異は、Ｅ４１Ｋ、Ｐ１９０Ｋ、及びＣ４８１Ｓからなる群より選択される１つ以上である。

製剤

【０１２３】

化合物７、その医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、水和物、溶媒和物、及び異性体、または化合物７もしくはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物の有効量は、当業者が既知の方法に基づいて決定することができる。

【０１２４】

１つの実施形態において、本開示の医薬組成物または医薬製剤は、化合物７またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む。医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤としては、限定されるものではないが、米国食品医薬品局によってヒトまたは家畜での使用に許容されるものとして承認されている任意のアジュバント、担体、希釈剤、流動化剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、化学調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられる。

【０１２５】

１つの実施形態において、好適な医薬的に許容される担体としては、限定されるものではないが、不活性固体充填剤または希釈剤、及び無菌の水性または有機溶液が挙げられる。医薬的に許容される担体は当業者に周知されており、限定されるものではないが、約０．０１～約０．１Ｍ、好ましくは０．０５Ｍのリン酸緩衝液、または０．８％食塩水が挙げられる。このような医薬的に許容される担体は、水性または非水性の溶液、懸濁液、及び乳濁液であり得る。本出願での使用に適した非水性溶媒の例としては、限定されるものではないが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。

【０１２６】

本出願での使用に適した水性担体としては、限定されるものではないが、水、エタノール、アルコール／水性溶液、グリセロール、乳濁液、または懸濁液（食塩水及び緩衝媒体を含む）が挙げられる。経口用担体は、エリキシル、シロップ、カプセル、錠剤などであり得る。

【０１２７】

本出願での使用に適した液体担体は、溶液、懸濁液、乳濁液、シロップ、エリキシル、及び加圧化合物の調製で使用することができる。活性成分は、医薬的に許容される液体担体（例えば、水、有機溶媒、両方の混合物、または医薬的に許容される油もしくは脂質）中に溶解または懸濁することができる。液体担体は、他の好適な医薬添加剤（例えば、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、防腐剤、甘味料、香味剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘性調節剤、安定化剤、または浸透圧調節剤）を含むことができる。

【０１２８】

本出願での使用に適した液体担体としては、限定されるものではないが、水（上記のような添加剤を部分的に含むもの、例えば、セルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液）、アルコール（一価アルコール及び多価アルコール（例えば、グリコール）を含む）ならびにその誘導体、ならびに油（例えば、分留ココナツ油及びラッカセイ油）が挙げられる。非経口投与の場合、担体は、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルなどの油性エステルとすることができる。無菌液体担体は、非経口投与用の化合物を含む無菌液体形態では有用である。本明細書で開示される加圧化合物用の液体担体は、ハロゲン化炭化水素または他の医薬的に許容される噴射剤とすることができる。

【０１２９】

本出願での使用に適した固体担体としては、限定されるものではないが、不活性物質、例えば、ラクトース、デンプン、グルコース、メチル－セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、マンニトールなどが挙げられる。固体担体は、さらに、香味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、流動化剤、圧縮助剤、結合剤、または錠剤崩壊剤として作用する１つ以上の物質を含むことができ、また、カプセル化材料であってもよい。粉末の場合、担体は、微粉化活性化合物と混和した微粉化固体であり得る。錠剤の場合、活性化合物は、必要な圧縮特性を有する担体と好適な割合で混合し、所望の形状及びサイズに固めることができる。粉末及び錠剤は、好ましくは、最大９９％の活性化合物を含む。好適な固体担体としては、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリジン、低融点ワックス、及びイオン交換樹脂が挙げられる。錠剤は、圧縮または成形によって、任意選択で１つ以上の補助成分と共に作製することができる。圧縮錠剤

の調製は、好適な機械内で、粉末または顆粒などの流動形態の活性成分を、任意選択で結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、または界面活性剤もしくは分散剤と混合して圧縮することにより行われ得る。成形錠剤は、不活性希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。錠剤は、任意選択でコーティングしても刻み目を付けてもよく、また、錠剤中の活性成分が緩徐放出または制御放出されるように、例えば様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて製剤化して、所望の放出プロファイルをもたらすことができる。錠剤は、胃以外の腸の一部で放出させるために、任意選択で腸溶コーティングと共に提供することができる。

【０１３０】

本出願で使用するのに適した非経口用担体としては、限定されるものではないが、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル、ならびに固定油が挙げられる。静注用担体としては、液体及び栄養補充液、電解質補充液、例えば、リンゲルデキストロースに基づくものなどが挙げられる。防腐剤及び他の添加物、例えば、抗微生物薬、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなどが存在してもよい。

【０１３１】

本出願で使用するのに適した担体は、必要に応じて、当技術分野で知られている従来的な技法を用いて、崩壊剤、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤などと混合することができる。また、担体は、当技術分野で一般的に知られているように、化合物と有害に反応しない方法を用いて滅菌してもよい。

【０１３２】

希釈剤を本発明の製剤に添加することができる。希釈剤は、固体の医薬組成物及び／または組合せの嵩を増やし、当該組成物及び／または組合せを含む医薬品剤形を患者及び介護者にとって扱いやすい剤形にすることができる。固体の組成物及び／または組合せのための希釈剤としては、例えば、微結晶性セルロース（例えばＡＶＩＣＥＬ）、マイクロファインセルロース、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、第二リン酸カルシウム二水和物、第三リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート（例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標））、塩化カリウム、粉末セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、及びタルクが挙げられる。

【０１３３】

本開示の目的において、本開示の医薬組成物は、医薬に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルを含む製剤において、経口、非経口、吸入スプレー、局所、または直腸を含む様々な手段による投与用に製剤化することができる。本明細書で使用する場合、非経口という用語は、様々な注入技法を用いた皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内の注射を含む。本明細書で使用する場合、動脈内及び静脈内注射にはカテーテルによる投与が含まれる。

【０１３４】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で周知されている任意の従来的な方法を使用することにより、任意のタイプの製剤及び薬物送達システムに調製することができる。本発明の医薬組成物は、注入用製剤に製剤化することができ、このような製剤は、髄腔内、脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、眼内、筋肉内、皮下、または骨内を含む経路によって投与することができる。また、経口投与することも、直腸、腸、または鼻腔の粘膜を介し非経口投与することもできる（Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａ．Ｒ．，ｅｄ．（１９９５）Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓを参照）。好ましくは、組成物は、経腸的にではなく局所的に投与される。例えば、組成物は、注射するか、または標

的化薬物送達システム（例えば、リザーバー製剤もしくは持続放出製剤）を介し送達することができる。

【０１３５】

本発明の医薬製剤は、当技術分野で周知されている任意の方法（例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉砕、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセス）によって調製することができる。上記のように、本発明の組成物は、活性分子を医薬用調製物に加工するのを容易にする１つ以上の生理的に許容される担体（例えば、賦形剤及びアジュバント）を含むことができる。

【０１３６】

適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。注射用には、例えば組成物を水性溶液中で、好ましくは、生理的に適合性の緩衝液（例えば、ハンクス液、リンガー液、または生理食塩緩衝液）中で製剤化することができる。経粘膜または経鼻投与用には、浸透すべきバリアに適切な浸透剤が製剤で使用される。このような浸透剤は、当技術分野で一般的に知られている。本発明の１つの実施形態において、本発明の化合物は経口用製剤で調製することができる。経口投与用には、活性化合物を当技術分野で知られている医薬的に許容される担体と組み合わせることによって、化合物を容易に製剤化することができる。このような担体により、本開示の化合物を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして対象による経口摂取用に製剤化することが可能になる。また、化合物は、従来の坐剤基剤（例えば、カカオバターまたは他のグリセリド）を含む直腸用組成物（例えば、坐剤または停留浣腸）中で製剤化することもできる。

【０１３７】

経口用の医薬調製物は、固体賦形剤として得ることができ、任意選択で得られた混合物を粉砕し、所望の場合は好適なアジュバントを添加した後に、顆粒の混合物を処理して錠剤または糖衣錠コアを得る。好適な賦形剤は、詳細には、充填剤（例えば、糖（ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む））、セルロース製剤（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル－セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）製剤）であり得る。また、崩壊剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム））を用いることもできる。また、湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウムなど）を添加することもできる。

【０１３８】

糖衣錠コアは好適なコーティングと共に提供される。この目的において、濃縮された糖溶液が使用されてもよく、これは任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロポリビニルピロリドン、カルボポルゲル、ポリエチレングリコール、及び／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい。染料または色素を、識別のため、または活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるため、錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【０１３９】

経口投与用の医薬製剤としては、ゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチン及び可塑剤（、例えば、グリセロールまたはソルビトール）で作製された軟質の密封カプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意選択で安定剤との混合物中に、活性成分を含むことができる。軟質カプセルの場合、活性化合物は、好適な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール）中に溶解または懸濁することができる。加えて、安定剤を添加してもよい。経口投与用の全ての製剤は、このような投与に適した投薬量であるものとする。

【０１４０】

１つの実施形態において、本発明の化合物は、経皮的に（例えば、皮膚パッチを介して）

、または局所的に投与することができる。１つの態様において、本発明の経皮用または局所用製剤はさらに、１つ以上の浸透増強剤または他のエフェクター（送達される化合物の移動を強化する薬剤を含む）を含み得る。好ましくは、経皮または局所投与は、例えば、位置特異的送達が所望される状況で使用され得る。

【０１４１】

吸入による投与用には、本発明の化合物は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適な気体）を使用して、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で好都合に送達することができる。加圧エアロゾルの場合、適切な投薬量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定される。吸入器または吹き入れ器で使用するための（例えば、ゼラチンの）カプセル及びカートリッジを製剤化することができる。これらは典型的には、化合物の粉末混合物及び好適な粉末基剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）を含む。注射による（例えば、ボーラス注射または持続注入による）非経口投与用に製剤化された組成物は、単位剤形（例えば、アンプルまたは多回用量容器）で、添加された保存剤と共に提示され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中で懸濁液、溶液、または乳濁液などの形態をとることができ、また、懸濁剤、安定剤、及び／または分散剤などの調合剤を含むことができる。非経口投与用の製剤には、水性溶液または水溶性形態の他の組成物が含まれる。

【０１４２】

活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射用懸濁液として調製することもできる。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油（例えば、ゴマ油）及び合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリド）、またはリポソームを挙げることができる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を高める物質（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストラン）を含み得る。任意選択で、懸濁液は、化合物の溶解度を高めて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする好適な安定剤または薬剤を含むこともできる。代替的に、活性成分は、使用する前に好適な担体（例えば、無菌パイロジェンフリー水）を用いて構成するために粉末形態をとってもよい。

【０１４３】

上記のように、本発明の組成物はリザーバー製剤として製剤化することもできる。このような長時間作用型製剤は、植え込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、本発明の化合物は、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤）またはイオン交換樹脂を用いて、あるいはやや難溶の誘導体（例えば、やや難溶の塩）として、製剤化することができる。

【０１４４】

本発明の治療方法で使用される任意の組成物に関して、治療有効用量は、まず当技術分野で周知されている様々な技法を用いて推定することができる。例えば、細胞培養アッセイから得られた情報に基づき、動物モデルでＩＣ５０を含む循環濃度範囲を達成するように用量を製剤化することができる。同様に、ヒト対象に適切な投薬量範囲は、例えば、細胞培養アッセイ及び他の動物の試験から得られたデータを用いて決定することができる。

【０１４５】

薬剤の治療有効用量とは、対象における症状の改善または生存期間の延長をもたらす薬剤の量を指す。このような分子の毒性及び治療効果は、細胞培養物または実験動物における標準的な医薬的手順によって（例えば、ＬＤ５０（個体群の５０％に対し致死的な用量）及びＥＤ５０（個体群の５０％において治療的に有効な用量）を決定することにより）決定され得る。有毒と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これはＬＤ５００／ＥＤ５０の比として表すことができる。高い治療指数を示す薬剤が求められている。

【０１４６】

投薬量は、好ましくは、毒性がわずかであるまたは全くないＥＤ５０を含む循環濃度の範囲内に収まる。投薬量は、用いられる剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内

で変動し得る。正確な製剤、投与経路、及び投薬量は、対象の状態の詳細を考慮して、当技術分野で十分に知られている方法に従って選択するものとする。

【０１４７】

加えて、投与される薬剤または組成物の量は、年齢、体重、性別、健康状態、治療される対象の疾患の程度、苦痛の重篤度、投与様式、及び処方する医師の判断を含む様々な因子に依存する。

【０１４８】

本開示の化合物または医薬組成物は、単一または複数の単位剤形で製造及び／または投与することができる。

【０１４９】

特定の実施形態において、本発明は、活性成分としての本明細書で開示される化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグの治療有効量と、医薬的に許容される賦形剤または担体とを組み合わせて含む、医薬組成物及び／または医薬的組合せを提供する。賦形剤は、様々な目的で製剤に添加される。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、少なくとも１つの治療活性薬剤とを、単一の医薬組成物及び／または医薬的組合せに製剤化することができる。いくつかの実施形態において、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、少なくとも１つの治療活性薬剤とを、医薬的に許容される賦形剤または担体を含む別々の医薬組成物及び／または医薬的組合せに製剤化する。

【０１５１】

１つの実施形態において、単一の医薬組成物及び／または組合せ組成物中にある少なくとも１つの治療活性薬剤は抗がん剤である。

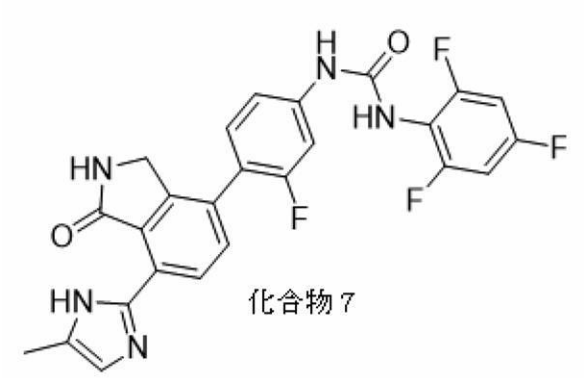
【０１５２】

特定の実施形態において、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグ、ならびに少なくとも１つの治療活性薬剤は、単一の医薬組成物及び／または組合せ組成物に製剤化することができる。

【０１５３】

特定の実施形態において、本発明は、治療有効量の以下：

【化３】



化合物７

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも１つのさらなる抗がん剤とを含む医薬的組合せであり得る。特定の実施形態において、抗がん剤はＢＣＬ－２（Ｂ細胞リンパ腫２）タンパク質阻害剤である。別の特定の実施形態において、ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤は、ベネトクラクス、ナビトクラクス、及びＡＢＴ－７３７からなる群のうちの１つ以上から選択される。別の実施形態において、ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤はベネトクラクスである。

【０１５４】

別の実施形態において、医薬的組合せは、化合物７及びベネトクラクスの両方を経口用剤

形内に含む。特定の実施形態において、化合物７及びベネトクラクスの両方が同じ経口用剤形内にある。特定の実施形態において、経口用投薬組成物は錠剤である。

【０１５５】

別の実施形態において、化合物７及びベネトクラクスは、対象に同時投与される。

【０１５６】

特定の実施形態において、ベネトクラクスの投薬量は約１ｍｇ～約１５０ｍｇの範囲である。特定の実施形態において、範囲は約１０から１２５ｍｇの間である。特定の実施形態において、範囲は約１０から１００ｍｇの間である。特定の実施形態において、範囲は約２０から７５ｍｇの間である。特定の実施形態において、範囲は約３０から７０ｍｇの間である。

【０１５７】

特定の実施形態において、化合物７の投薬量は約１ｍｇ～約５００ｍｇの範囲である。特定の実施形態において、範囲は約１０から３００ｍｇの間である。特定の実施形態において、範囲は約２０から２００ｍｇの間である。特定の実施形態において、範囲は約３０から１５０ｍｇの間である。特定の実施形態において、範囲は約５０から１００ｍｇの間である。

【０１５８】

活性成分及び賦形剤は、当技術分野で知られている方法に従って、組成物及び／または組合せ、ならびに剤形に製剤化することができる。

【０１５９】

１つの実施形態において、剤形は、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤及び担体とを別々の構成要素として含むキットとして提供することができる。１つの実施形態において、剤形は、化合物７あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグと、少なくとも１つの追加の治療活性薬剤と、医薬的に許容される賦形剤及び担体とを別々の構成要素として含むキットとして提供することができる。いくつかの実施形態において、剤形キットは、医師及び患者が、使用前に、化合物７の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグを医薬的に許容される賦形剤及び担体と共に溶解、懸濁、または混合することによって経口用溶液または注射用溶液を製剤化するのを可能にする。

【０１６０】

本発明についての全般的な説明をしてきたが、本発明は、以下の実施例を参照することを通じてより容易に理解されるであろう。実施例は、例として提供するものであり、本発明を限定するようには意図されていない。別段の明記がない限り、条件及び手順は、当技術分野で一般的に知られているように実施される。

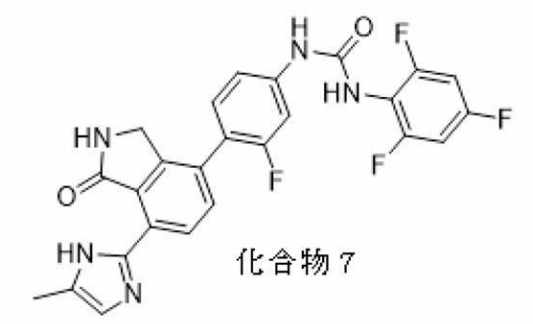
【０１６１】

本発明の特定の実施形態

【０１６２】

実施形態１．対象における変異型ＩＤＨ１の活性または発現を阻害または低減する方法であって、

【化４】



化合物７

またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。
【０１６３】
実施形態２．前記変異型ＩＤＨ１が少なくとも１つの点変異を含む、実施形態１に記載の方法。
【０１６４】
実施形態３．前記少なくとも１つの点変異が、Ｇ９７Ｘ、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３２Ｘ、Ｈ１３３Ｘ、及びＡ１３４Ｘからなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態２に記載の方法。
【０１６５】
実施形態４．前記Ｇ９７Ｘ変異がＧ９７Ｄであり、及び／または前記Ｈ１３３Ｘ変異がＨ１３３Ｑであり、及び／または前記Ａ１３４Ｘ変異がＡ１３４Ｄである、実施形態３に記載の方法。
【０１６６】
実施形態５．前記Ｒ１３２Ｘ変異が、Ｒ１３２Ｈ、Ｒ１３２Ｃ、Ｒ１３２Ｌ、Ｒ１３２Ｖ、Ｒ１３２Ｓ、及びＲ１３２Ｇからなる群より選択される、請求項実施形態に記載の方法。
【０１６７】
実施形態６．前記Ｒ１３２Ｘ変異がＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである、実施形態５に記載の方法。
【０１６８】
実施形態７．前記Ｒ１３２Ｘ変異がＲ１３２Ｈである、実施形態７に記載の方法。
【０１６９】
実施形態８．前記少なくとも１つの点変異が、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【０１７０】
実施形態９．前記少なくとも１つの点変異が、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である、実施形態１～７のいずれかに記載の方法。
【０１７１】
実施形態１０．前記対象が哺乳類である、先行請求項のいずれかに記載の方法。
【０１７２】
実施形態１１．前記対象がヒトである、実施形態１０に記載の方法。
【０１７３】
実施形態１２．前記方法が、野生型または変異型Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）の活性または発現の阻害または低減の必要のある対象においてそれを行うことをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。
【０１７４】
実施形態１３．前記ＦＬＴ３が変異型である、実施形態１２に記載の方法。
【０１７５】
実施形態１４．前記変異型ＦＬＴ３が少なくとも１つの点変異を含む、実施形態１３に記載の方法。
【０１７６】
実施形態１５．前記少なくとも１つの点変異が、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態１４に記載の方法。
【０１７７】
実施形態１６．前記変異型ＦＬＴ３が、Ｄ８３５に少なくとも１つの変異を含む、実施形態１４に記載の方法。
【０１７８】
実施形態１７．前記変異型ＦＬＴ３が、Ｆ６９１に少なくとも１つの変異を含む、実施形態１４に記載の方法。

【０１７９】
実施形態１８．前記変異型ＦＬＴ３が、Ｋ６６３に少なくとも１つの変異を含む、実施形態１４に記載の方法。
【０１８０】
実施形態１９．前記変異型ＦＬＴ３が、Ｎ８４１に少なくとも１つの変異を含む、実施形態１４に記載の方法。
【０１８１】
実施形態２０．前記少なくとも１つの点変異がＦＬＴ３のチロシンキナーゼドメイン内にある、実施形態１４に記載の方法。
【０１８２】
実施形態２１．前記少なくとも１つの点変異がＦＬＴ３の活性化ループ内にある、実施形態１４に記載の方法。
【０１８３】
実施形態２２．前記少なくとも１つの点変異が、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、及び６９６からなる群より選択される１つ以上のアミノ酸残基位置上にある、実施形態１４に記載の方法。
【０１８４】
実施形態２３．前記変異型ＦＬＴ３がさらなるＩＴＤ変異を含む、実施形態１４に記載の方法。
【０１８５】
実施形態２４．前記変異型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、ＦＬＴ－３Ｒ８３４Ｑ　ＦＬＴ３－ＩＴＤ－８３４Ｑ、ＦＬＴ３－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｄ８３５Ｇ、ＦＬＴ３－Ｙ８４２Ｃ、及びＦＬＴ３－ＩＴＤ－Ｙ８４２Ｃからなる群より選択される１つ以上の変異を有する、実施形態１４に記載の方法。
【０１８６】
実施形態２５．前記少なくとも１つの点変異が、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である、実施形態２２に記載の方法。
【０１８７】
実施形態２６．前記少なくとも１つの点変異が、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である、実施形態２２に記載の方法。
【０１８８】
実施形態２７．がんの治療の必要のある対象においてそれを行う方法であって、前記対象に化合物７：
【化５】

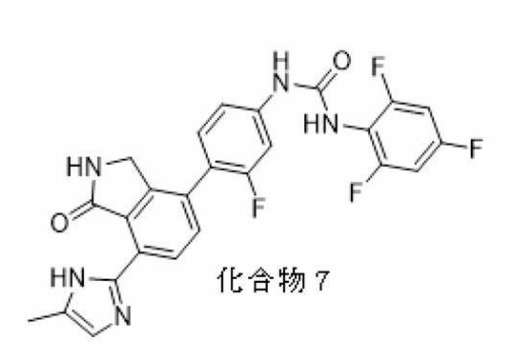


化合物７

またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、前記対象がＩＤＨ１の変異形態

を有する、前記方法。
【０１８９】
実施形態２８．前記がんが血液悪性腫瘍またはＢ細胞悪性腫瘍である、実施形態２７に記載の方法。
【０１９０】
実施形態２９．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍が、マントル細胞リンパ腫（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細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）からなる群のうちの１つ以上から選択される、実施形態２８に記載の方法。
【０１９１】
実施形態３０．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍がマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である、実施形態３１に記載の方法。
【０１９２】
実施形態３１．治療される前記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、実施形態３１に記載の方法。
【０１９３】
実施形態３２．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍がバーキットリンパ腫である、実施形態３１に記載の方法。
【０１９４】
実施形態３３．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍が慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である、実施形態３１に記載の方法。
【０１９５】
実施形態３４．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍がびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、実施形態３１に記載の方法。
【０１９６】
実施形態３５．化合物７が、変異型ＩＤＨ１の活性または発現を阻害及び／または低減する、実施形態２７に記載の方法。
【０１９７】
実施形態３６．前記変異型ＩＤＨ１が少なくとも１つの点変異を含む、実施形態３５に記載の方法。
【０１９８】
実施形態３７．前記少なくとも１つの点変異が、Ｇ９７Ｄ、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３２Ｘ、Ｈ１３３Ｑ、及びＡ１３４Ｄからなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態３６に記載の方法。
【０１９９】
実施形態３８．前記Ｒ１３２Ｘ変異が、Ｒ１３２Ｈ、Ｒ１３２Ｃ、Ｒ１３２Ｌ、Ｒ１３２Ｖ、Ｒ１３２Ｓ、及びＲ１３２Ｇからなる群より選択される、実施形態３７に記載の方法。
【０２００】
実施形態３９．前記Ｒ１３２Ｘ変異がＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである、実施形態３８に記載の方法。
【０２０１】
実施形態４０．前記Ｒ１３２Ｘ変異がＲ１３２Ｈである、実施形態３９に記載の方法。
【０２０２】
実施形態４１．患者が、ＮＰＭｌ、ＦＬＴ３、ＴＥＴ２、ＣＥＢＰＡ、ＤＮＭＴ３Ａ、ＭＬＬ、及びこれらの組合せのいずれかの同時変異を有する、実施形態２７～４０のいずれか１つに記載の方法。
【０２０３】
実施形態４２．化合物７が、対象における野生型または変異型Ｆｍｓ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、実施形態２７～４１の

いずれか１つに記載の方法。
【０２０４】
実施形態４３．前記ＦＬＴ３が変異型である、実施形態４２に記載の方法。
【０２０５】
実施形態４４．前記変異型ＦＬＴ３が少なくとも１つの点変異を含む、実施形態４３に記載の方法。
【０２０６】
実施形態４５．前記少なくとも１つの点変異が、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態４４に記載の方法。
【０２０７】
実施形態４６．前記変異型ＦＬＴ３がＦＬＴ３－ＩＴＤである、実施形態４３に記載の方法。
【０２０８】
実施形態４７．前記血液悪性腫瘍が白血病である、実施形態２８に記載の方法。
【０２０９】
実施形態４８．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系統骨髄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、実施形態４７に記載の方法。
【０２１０】
実施形態４９．前記白血病が急性骨髄性白血病である、実施形態４８に記載の方法。
【０２１１】
実施形態５０．前記対象が再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する、実施形態４９に記載の方法。
【０２１２】
実施形態５１．急性骨髄性白血病の治療の必要のある対象においてそれを行う方法であって、前記対象に化合物７：
【化６】



化合物７

またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、前記対象がＩＤＨ１の変異形態を有する、前記方法。
【０２１３】
実施形態５２．前記対象が再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する、実施形態５０に記載の方法。
【０２１４】
実施形態５３．前記変異型ＩＤＨ１が少なくとも１つの点変異を含む、実施形態５２または５３に記載の方法。
【０２１５】
実施形態５４．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、Ｇ９７、Ｒ１００Ｘ、Ｒ１３

２Ｘ、Ｈ１３３Ｘ、及びＡ１３４Ｘからなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態５３に記載の方法。

【０２１６】

実施形態５５．前記Ｇ９７Ｘ変異がＧ９７Ｄであり、及び／または前記Ｈ１３３Ｘ変異がＨ１３３Ｑであり、及び／または前記Ａ１３４Ｘ変異がＡ１３４Ｄである、実施形態５４に記載の方法。

【０２１７】

実施形態５６．前記Ｒ１３２Ｘ変異が、Ｒ１３２Ｈ、Ｒ１３２Ｃ、Ｒ１３２Ｌ、Ｒ１３２Ｖ、Ｒ１３２Ｓ、及びＲ１３２Ｇからなる群より選択される、実施形態５４に記載の方法。

【０２１８】

実施形態５７．前記Ｒ１３２Ｘ変異がＲ１３２ＨまたはＲ１３２Ｃである、実施形態５６に記載の方法。

【０２１９】

実施形態５８．前記Ｒ１３２Ｘ変異がＲ１３２Ｈである、実施形態５６に記載の方法。

【０２２０】

実施形態５９．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、同じアレル上に存在する２つ以上の点変異である、実施形態５３～５８のいずれかに記載の方法。

【０２２１】

実施形態６０．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、異なるアレル上に存在する２つ以上の点変異である、実施形態５３～５８のいずれかに記載の方法。

【０２２２】

実施形態６１．前記対象が哺乳類である、実施形態５１～６０のいずれかに記載の方法。

【０２２３】

実施形態６２．前記対象がヒトである、実施形態６１に記載の方法。

【０２２４】

実施形態６３．患者が、ＮＰＭｌ、ＦＬＴ３、ＴＥＴ２、ＣＥＢＰＡ、ＤＮＭＴ３Ａ、ＭＬＬ、及びこれらの組合せのいずれかの同時変異を有する、実施形態５１～６２のいずれか１つに記載の方法。

【０２２５】

実施形態６４．ＦＬＴ３が変異型である、実施形態６３に記載の方法。

【０２２６】

実施形態６５．前記変異型ＦＬＴ３が少なくとも１つの点変異を含む、実施形態６４に記載の方法。

【０２２７】

実施形態６６．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、Ｄ８３５、Ｆ６９１、Ｋ６６３、Ｙ８４２、及びＮ８４１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態６５に記載の方法。

【０２２８】

実施形態６７．前記変異型ＦＬＴ３がＦＬＴ３－ＩＴＤである、実施形態６４に記載の方法。

【０２２９】

実施形態６８．前記対象がＢＴＫ上に変異を有する、実施形態５１～６７のいずれかに記載の方法。

【０２３０】

実施形態６９．前記変異が少なくとも１つの点変異である、実施形態６８に記載の方法。

【０２３１】

実施形態７０．前記点変異がシステイン残基上にあり、かつＢＴＫのキナーゼドメイン内にある、実施形態６９に記載の方法。

【０２３２】

実施形態７１．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、残基Ｅ４１、Ｐ１９０、及びＣ４８１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態６８に記載の方法。

【０２３３】

実施形態７２．ＢＴＫの前記変異がアミノ酸位置４８１にある、実施形態６８に記載の方法。

【０２３４】

実施形態７３．ＢＴＫの前記変異が、Ｃ４８１Ｓ、Ｃ４８１Ｒ、Ｃ４８１Ｔ、及び／またはＣ４８１Ｙから選択される、実施形態７２に記載の方法。

【０２３５】

実施形態７４．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、Ｃ４８１Ｓである、実施形態７２に記載の方法。

【０２３６】

実施形態７５．前記がんが、神経膠腫、多形膠芽腫、傍神経節腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、前立腺癌、甲状腺癌、結腸癌、軟骨肉腫、胆管癌、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、及び黒色腫からなる群より選択される、実施形態２７及び３５～４６のいずれか１つに記載の方法。

【０２３７】

実施形態７６．前記がんが、神経膠腫、軟骨肉腫、及び胆管癌から選択される、実施形態７５に記載の方法。

【０２３８】

実施形態７７．前記対象がＢＴＫ上に少なくとも１つの変異を有する、実施形態２７～５０及び７５～７６のいずれかに記載の方法。

【０２３９】

実施形態７８．前記変異が少なくとも１つの点変異である、実施形態７７に記載の方法。

【０２４０】

実施形態７９．前記点変異がシステイン残基上にあり、かつＢＴＫのキナーゼドメイン内にある、実施形態７８に記載の方法。

【０２４１】

実施形態８０．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、残基Ｅ４１、Ｐ１９０、及びＣ４８１からなる群より選択される１つ以上の残基上にある、実施形態７８に記載の方法。

【０２４２】

実施形態８１．ＢＴＫの前記変異がアミノ酸位置４８１にある、実施形態７８に記載の方法。

【０２４３】

実施形態８２．ＢＴＫの前記変異が、Ｃ４８１Ｓ、Ｃ４８１Ｒ、Ｃ４８１Ｔ、及び／またはＣ４８１Ｙから選択される、実施形態８１に記載の方法。

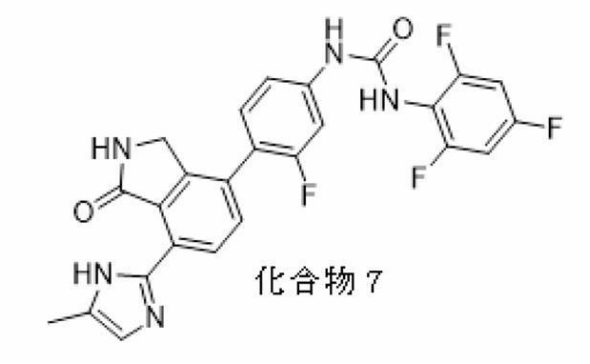
【０２４４】

実施形態８３．前記変異が少なくとも１つの点変異であり、Ｃ４８１Ｓである、実施形態８２に記載の方法。

【０２４５】

実施形態８４．がんの治療の必要のある対象においてそれを行う方法であって、前記対象に化合物７：

【化７】

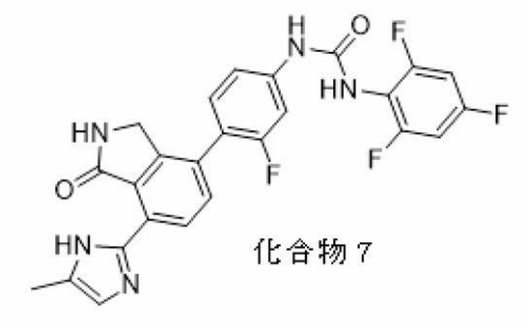


化合物７

【０２４６】
またはその医薬的に許容される塩を投与することを含み、前記対象が、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２、ＴＰ５３、ＡＳＸＬ１、及びＳＲＳＦ２のうちの１つ以上の変異形態を有する、前記方法。
【０２４７】
実施形態８５．前記対象がＦＬＴ３の変異形態をさらに有する、実施形態８４に記載の方法。
【０２４８】
実施形態８６．ＦＬＴ３の前記変異形態がチロシンキナーゼドメイン変異である、実施形態８５に記載の方法。
【０２４９】
実施形態８６．前記対象が、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２、及びＴＰ５３のうちの１つ以上の変異形態を有する、実施形態８４に記載の方法。
【０２５０】
実施形態８７．前記ＴＰ５３変異が前記対象の体細胞のミスセンス変異である、実施形態８６に記載の方法。
【０２５１】
実施形態８８．前記変異がコドン１２５から３００の間である、実施形態８７に記載の方法。
【０２５２】
実施形態８９．前記変異が、ＴＰ５３遺伝子のＤＮＡ結合ドメインをコードする領域内にある、実施形態８７に記載の方法。
【０２５３】
実施形態９０．前記変異が、前記ＴＰ５３遺伝子のコドン１７５、２４８、及び２７３にある、実施形態８７に記載の方法。
【０２５４】
実施形態９１．前記変異が、前記ＴＰ５３遺伝子のコドン１９６、２１３、２４５、２８２、及び３０６にある、実施形態８７に記載の方法。
【０２５５】
実施形態９２．前記変異が前記ＡＳＸＬ１遺伝子の変異である、実施形態８４に記載の方法。
【０２５６】
実施形態９３．ＡＳＸＬ１の前記変異がグアニンヌクレオチドの重複（ｃ．１９３４ｄｕｐＧ）に由来する、実施形態９２に記載の方法。
【０２５７】
実施形態９４．前記変異がセリン／アルギニンリッチスプライシング因子２（ＳＲＳＦ２）にある、実施形態８４に記載の方法。
【０２５８】
実施形態９５．前記Ｓｒｓｆ２変異がタンパク質のアミノ酸９５の変異をもたらす、実施

形態９４に記載の方法。
【０２５９】
実施形態９６．前記Ｓｒｓｆ２変異が、タンパク質のアミノ酸変異Ｐｒｏ９５Ｈｉｓ、Ｐｒｏ９５Ｌｅｕ、及びＰ９５Ａｒｇをもたらす、実施形態９５に記載の方法。
【０２６０】
実施形態９７．前記Ｓｒｓｆ２変異がタンパク質のアミノ酸変異Ｐｒｏ９５Ｈｉｓをもたらす、実施形態９６に記載の方法。
【０２６１】
実施形態９８．前記がんが血液悪性腫瘍またはＢ細胞悪性腫瘍である、実施形態８４～９７のいずれか１つに記載の方法。
【０２６２】
実施形態９９．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍が、マントル細胞リンパ腫（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細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）からなる群のうちの１つ以上から選択される、実施形態９８に記載の方法。
【０２６３】
実施形態１００．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍がマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である、実施形態９９に記載の方法。
【０２６４】
実施形態１００．治療される前記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、実施形態９９に記載の方法。
【０２６５】
実施形態１０１．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍がバーキットリンパ腫である、実施形態９９に記載の方法。
【０２６６】
実施形態１０２．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍が慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である、実施形態９９に記載の方法。
【０２６７】
実施形態１０３．治療される前記Ｂ細胞悪性腫瘍がびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である、実施形態９９に記載の方法。
【０２６８】
実施形態１０４．前記がんが血液悪性腫瘍である、実施形態９９に記載の方法。
【０２６９】
実施形態１０５．前記血液悪性腫瘍が白血病である、実施形態８４～９７のいずれか１つに記載の方法。
【０２７０】
実施形態１０６．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系統骨髄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、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、及び／またはマントル細胞リンパ腫である、実施形態１０５に記載の方法。
【０２７１】
実施形態１０７．前記白血病が急性骨髄性白血病である、実施形態１０６に記載の方法。
【０２７２】
実施形態１０８．前記対象が再発性または難治性急性骨髄性白血病を有する、実施形態１０６に記載の方法。
【０２７３】
実施形態１０９．化合物７が、治療的有効量の以下：

【化８】



化合物７

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも１つのさらなる抗がん剤とを含む医薬的組合せ内にある、実施形態１～１０８のいずれかに記載の方法。

【０２７４】

実施形態１１０．前記抗がん剤がＢＣＬ－２（Ｂ細胞リンパ腫２）タンパク質阻害剤である、実施形態１０９に記載の方法。

【０２７５】

実施形態１１１．前記ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤が、ベネトクラクス、ナビトクラクス、及びＡＢＴ－７３７からなる群のうちの１つ以上から選択される、実施形態１１０に記載の方法。

【０２７６】

実施形態１１２．前記組合せが化合物７及びベネトクラクスである、実施形態１１１に記載の方法。

【実施例】

【０２７７】

合成：材料及び方法

様々な出発物質は、当技術分野で周知されている従来的な合成方法に従って調製することができる。出発物質のいくつかは、試薬の製造業者及び供給業者（例えば、限定されるものではないが、Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｉｇｍａ、ＴＣＩ、Ｗａｋｏ、Ｋａｎｔｏ、Ｆｌｕｏｒｃｈｅｍ、Ａｃｒｏｓ、Ａｂｏｃａｄｏ、Ａｌｆａ、Ｆｌｕｋａなど）から市販されている。

【０２７８】

本開示の化合物は、以下の従来的な方法及びプロセスにより、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。本発明の化合物を製造するには、典型的または最適なプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）としての別段の指定がない限り、異なる方法も使用され得る。最適な反応条件は、用いられる特定の反応体または溶媒に応じて変動し得る。ただし、このような条件は、当業者が従来的な最適化プロセスにより決定することができる。

【０２７９】

加えて、当業者は、ある特定の反応が起こる前に、いくつかの官能基を様々な保護基を用いて保護／脱保護することができることを認識する。特定の官能基を保護及び／または脱保護するのに適した条件ならびに保護基の使用については、当技術分野で周知されている。

【０２８０】

例えば、様々な種類の保護基がＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１及び上記で引用された他の参考文献に記載されている。

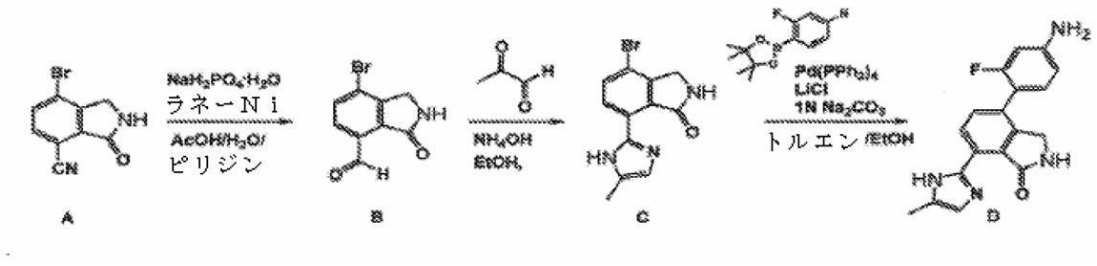
【０２８１】

本発明の１つの実施形態において、本発明の化合物７は、以下に示されるようなスキーム

１に従って中間体の化合物Ｄを合成し、次いで化合物Ｄを反応スキーム２の手順に供することにより、調製することができる。ただし、上記の化合物Ｄの合成方法は反応スキーム１に限定されない。

スキーム１

【化９】



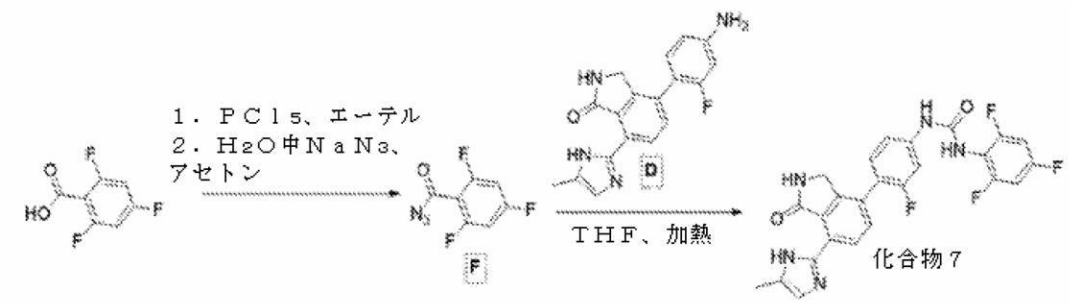
【０２８２】

反応スキーム１の出発物質（すなわち、化合物Ａ）を調製するための方法は国際特許公開第ＷＯ２０１２／０１４０１７号に記載されており、化合物Ｄの調製については米国特許出願公開第ＵＳ２０１５／０３３６９３４号に記載されている。

【０２８３】

実施例１：１－｛３－フルオロ－４－［７－（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］－フェニル｝－３－（２，４，６－トリフルオロ－フェニル）－ウレア（化合物７）の合成

【化１０】



【０２８４】

２，４，６－トリフルオロ安息香酸（０．０８ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）をジエチルエーテル（５．７ｍＬ）中に分散させ、五塩化リン（ＰＣｌ５、０．１１ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、次いで１時間にわたって撹拌した。反応が完了したら、有機溶媒を室温未満の減圧下で濃縮し、次いで反応溶液にアセトン（３．８ｍＬ）を添加することにより希釈した。続いて、水（０．２８ｍＬ）に溶解したアジ化ナトリウム（ＮａＮ３、０．０３５ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと反応溶液に滴下した。室温で２時間撹拌した後、このようにして形成された２，４，６－トリフルオロベンゾイルアジドを酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ＴＨＦ（２ｍＬ）中に分散し、４－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－７－（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）イソインドリン－１－オン（化合物Ｄ、０．０７３ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（７．５ｍＬ）を添加し、次いで９０℃で３時間にわたって撹拌した。反応が完了したら、溶媒を減圧下で濃縮し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：塩化メチレン：メタノール＝２０：１）によって精製して、化合物７（０．０２６ｇ、収率：２３％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ）：１４．４６－１４．３７（ｍ１Ｈ），９．４７－９．４５（ｂｒｍ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝ｌ．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．２７（ｂｒｍ，１Ｈ），７．６３－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．０９－６．８４（ｍ，

１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］：４９６．３．

【０２８５】

ゲノミクス解析の実施例

以下のゲノミクス解析実施例２～４に関しては、公表されている手順［Ｔｙｎｅｒ，Ｊ．Ｗ．，Ｔｏｇｎｏｎ，Ｃ．Ｅ．，Ｂｏｔｔｏｍｌｙ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｇｅｎｏｍｉｃ ｌａｎｄｓｃａｐｅ ｏｆ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋａｅｍｉａ．Ｎａｔｕｒｅ ５６２，５２６－５３１（２０１８） ｄｏｉ：１０．１０３８／ｓ４１５８６－０１８－０６２３－ｚ；Ｋｕｒｔｚ，Ｓ．Ｅ．，Ｅｉｄｅ，Ｃ．Ａ．，Ｋａｅｍｐｆ，Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒｌｙ ｔａｒｇｅｔｅｄ ｄｒｕｇ ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎｓ ｄｅｍｏｎｓｔｒａｔｅ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅｎｅｓｓ ｆｏｒ ｍｙｅｌｏｉｄ－ ａｎｄ ｌｙｍｐｈｏｉｄ－ｄｅｒｉｖｅｄ ｈｅｍａｔｏｌｏｇｉｃ ｍａｌｉｇｎａｎｃｉｅｓ．ＰＮＡＳ Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ５，２０１７ １１４（３６）７５５４－７５６３］（その全体が参照により本明細書に援用される）に従って試験を実施した。

【０２８６】

全ての患者試料の臨床的特徴及び薬物感受性を解析した。ＡＭＬ、ＣＬＬ、ＡＬＬ、及びＭＤＳ／ＭＰＮ、ならびにその他の患者試料を、患者の電子医療記録から得られた臨床、予後、遺伝、細胞遺伝学的、及び表面抗原の特性における拡大疾患特異的パネルに関して解析した。ＡＭＬ試料の遺伝的キャラクタリゼーションには、血液悪性腫瘍で共通して変異している遺伝子の臨床的ディープシークエンシングパネルの結果が含まれた（Ｋｎｉｇｈｔ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，ＯＨＳＵからのＧｅｎｅＴｒａｉｌｓパネル、ＵＴ ＳｏｕｔｈｗｅｓｔｅｒｎからのＦｏｕｎｄａｔｉｏｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ報告書）。

【０２８７】

化合物７及び／またはベネトクラクスを７点濃度系列のウェル内で調製した。単剤に使用するものと同一の７点固定モル濃度系列で４８通りの示された対の阻害剤組合せを用いて、類似のプレートを調製した。ＤＭＳＯの最終濃度は全てのウェルで≦０．１％であった。全ての単剤及び組合せのデスティネーションプレートセットを－２０℃で保存し、使用直前に解凍した。初代単核細胞を、収集から２４時間以内に単一薬剤及び組合せ阻害剤パネルの全体にわたって平板培養した。細胞をウェル当たり１０，０００細胞で、ＦＢＳ（１０％）、Ｌ－グルタミン、ペニシリン／ストレプトマイシン、及びβ－メルカプトエタノール（１０－４Ｍ）を追加したＲＰＭＩ １６４０培地の入ったアッセイプレートに播種した。５％ CO_2中３７℃で３日間培養した後、ＭＴＳ試薬（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６ ＡＱｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ；Ｐｒｏｍｅｇａ）を添加し、４９０ｎｍにおける光学密度を測定し、生の吸光度値を参照ブランク値に合わせて調整し、次いで細胞生存率を決定するために使用した（未処置の対照ウェルを基準に正規化した）。

【０２８８】

多数の初代白血病試料の各々について、化合物７、ベネトクラクス、または２つの化合物の組合せの７点希釈系列の各用量における正規化された生存率値を解析した。用量濃度をｌｏｇ１０変換し、切片及び傾きに対し最尤推定法を使用することによってプロビット回帰曲線を各７点薬物感受性プロファイルに適合させた。プロビットの単調な形状が、細胞傷害剤または阻害剤と共にインキュベートした試料に典型的に見られる用量反応曲線を反映していることから、このパラメトリックモデルは多項式よりも優先して選択された。１００％を超える正規化生存率値（所与プレート上の対照ウェル全体の平均生存率よりも高い細胞生存率を示す）を切断して１００％とし、プロビットモデリングに適したパーセンテージ応答変数を生成した。各試料／薬物対に対する適合済みプロビット曲線から、ＩＣ５０を５０％予測生存率を達成するための最低濃度として定義し、試験した用量範囲にわたる曲線の高さを積分することによってＡＵＣを計算した。予測細胞生存率（すなわち、プロビット曲線の高さ）が最低の試験用量で≦５０％であった場合、または全用量範囲で

＞５０％であった場合、ＩＣ５０をそれぞれ最低用量、最高用量として指定した。７用量点全てにおいて１００％の正規化生存率を有する感受性プロファイルに関しては、ＩＣ５０及びＡＵＣをそれぞれ最高試験用量、最大可能ＡＵＣとして指定した。７用量点全てにおいて０％の生存率を有する感受性プロファイルに関しては、ＩＣ５０及びＡＵＣをそれぞれ最低試験用量、最小プロビット由来ＡＵＣの直下の値（０．５）として指定した。

【０２８９】

等モルの薬物組合せの有効性をその構成単剤と比較して定量化するため、各阻害剤三つ組（薬物組合せ及び２つの単剤）に対する特異的なＩＣ５０値及びＡＵＣ値に基づきＣＲ効果尺度を作成した。ＩＣ５０　ＣＲ値及びＡＵＣ　ＣＲ値をそれぞれ、組合せのＩＣ５０またはＡＵＣ：２つの単剤の最小ＩＣ５０またはＡＵＣの比として定義した。プロビット回帰によってモデル化した各感受性プロファイルに、適合曲線の傾きが水平かどうかの検定のＰ値に基づいた適合統計量を割り当てた。概して、減少する傾きによって得られるより小さい適合統計量はより良好な適合を示し、拡張により、特定の試料／薬物の対についての曲線由来ＩＣ５０及びＡＵＣにおける信頼度の尺度がもたらされる。１未満のＣＲ効果尺度は、試料が、組合せを構成する単剤のいずれかよりも薬物組合せに対し感受性が高いことを示す。

【０２９０】

実施例２．化合物７のゲノミクス解析

ＡＭＬ患者から新たに採取した悪性骨髄または末梢血細胞に対する化合物７の応答と体細胞変異及び発現データとの関連性を試験することにより、化合物７のゲノミクス解析を実施した。臨床状態、遺伝子異常、及び遺伝子発現レベルに伴う薬物感受性、全エクソームシークエンシング（ｎ＝１１８）、ならびにＲＮＡシークエンシングを実施した。ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異を有する患者試料は、野生型（ＷＴ）に比べて、化合物７に対する感受性が高かった。さらに、ＩＤＨ１変異型を有する患者試料は、ＷＴよりも高い感受性を化合物７に示した。最も予想外だったことには、ＩＤＨ１　Ｒ１３２残基変異体を有する患者試料（ｎ＝６）は平均して、ＷＴよりも顕著に高い感受性を化合物７に示した。この関連性は、所与の試験の変異型感受性レベル（Ｙ軸）をその推定効果（Ｘ軸）に伴って示す図１のボルケーノプロットと、各患者試料における化合物７の個別のＩＣ５０を示す図２のスキャッタープロットとで示されている。図２は、各ＡＭＬ患者の骨髄試料における細胞殺滅に向けての化合物７のＩＣ５０を示している。図２に示されているように、ＩＤＨ１変異を有する全ての患者試料におけるＩＣ５０が特に低い。これは、化合物７がＩＤＨ１変異を有する悪性細胞の処置で特に有効であることを示すものである。また、図２は、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異を有する患者試料に対する化合物７の有効性も示している。

【０２９１】

実施例３．化合物７のゲノミクス解析

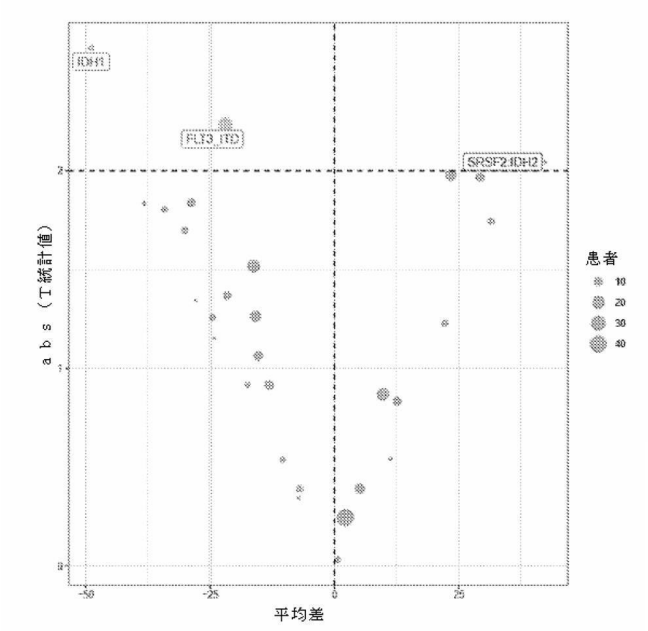
【０２９２】

様々ながん細胞株に対する化合物７の応答と体細胞変異及び発現データとの関連性を試験することにより、化合物７のゲノミクス解析を実施した。阻害剤活性をｅｘ　ｖｉｖｏアッセイによって評価して、新たに単離した初代患者試料に対する薬物の感受性を決定した。細胞生存率は、７２時間の培養後に、テトラゾリウムベースのＭＴＳアッセイならびに薬物の感受性の尺度として計算されたＩＣ５０値及び曲線下面積（ＡＵＣ）値を用いて評価した。ここで使用した培養条件下では、細胞は生存率（＞９０％）を保持するが増殖はしない。

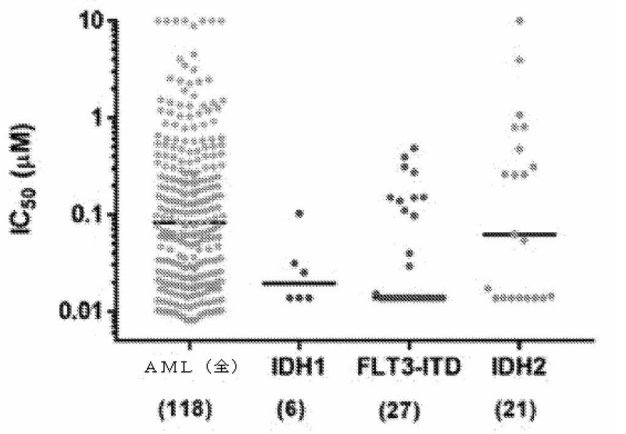
【０２９３】

このアッセイは、化合物７が特定の変異を有する悪性細胞の処置で特に有効であることを示している。ＴＰ５３変異を有するＡＭＬ癌細胞は、概して、野生型ＴＰ５３を有するＡＭＬ細胞よりも様々な薬物に対する感受性が低いが、図３は、化合物７がＴＰ５３変異を有するＡＭＬ細胞の処置において有効性を保持することをスキャッタープロットで示している。図４は、化合物７が、ＩＤＨ野生型ＡＭＬ細胞に比べて、ＩＤＨ変異を有するＡＭＬ細胞の処置で実質的により有効であることを示している。また、図４は、化合物７がＳ

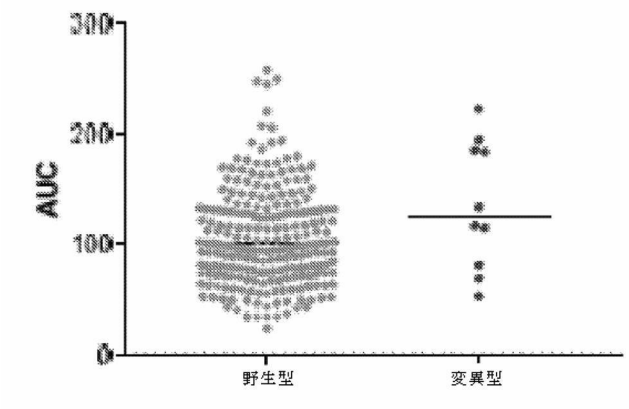
ＲＳＦ２変異を有するがんに対し、野生型とちょうど同程度に有効であることも示している。このことは、スニチニブ及びクレノラニブなどの多くの他の薬物がＳＲＳＦ２変異細胞に抵抗性を示すように思われるため、重要である。
同様に、図５は、化合物７がＡＳＸＬ１変異を有するがんに対し、ＡＭＬ細胞における野生型とちょうど同程度に有効であることも示している。これもまた、スニチニブ及びクレノラニブなどの多くの他の薬剤がＡＳＸＬ１変異細胞に抵抗性を示すように思われるため、重要である。
【０２９４】
実施例４．ベネトクラクスとの組合せにおける化合物７のゲノミクス解析
【０２９５】
図６～９は、化合物７及びベネトクラクスが、ＡＭＬ、ＭＤＳ、及びＢ細胞癌を含む複数のがんにおいて初代がん細胞株を相乗的に殺滅することを示している。
【０２９６】
本明細書で論じられている刊行物は、単に本出願の出願日より前にそれらが開示されていたために提供されている。本明細書のいかなる内容も、本発明が先発明によってこのような刊行物に先行する権利を有しないことを承認するものとして解釈すべきではない。
【０２９７】
全ての刊行物、特許、及び特許出願は、これらの中の任意の図面及び付属書類を含めて、個々の刊行物、特許、または特許出願、図面、もしくは付属書類が、具体的かつ個々に、あらゆる目的においてその全体が参照により組み込まれていることが示されている場合と同じ程度に、あらゆる目的においてその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０２９８】
本発明を、その提唱された特定の実施形態と共に説明してきたが、さらなる変更が可能であること、また本出願が、概して、本発明の原理に従って、ならびに本発明が関係する技術分野内での既知または通例の実施内に収まる、及び上記で示される本質的な特徴に適用され得る、及び添付の請求項の範囲内に従う本開示からの逸脱を含めて、本発明の任意の変形形態、用途、または適応を網羅するように意図されていることが理解されよう。
【図面】
【図１】



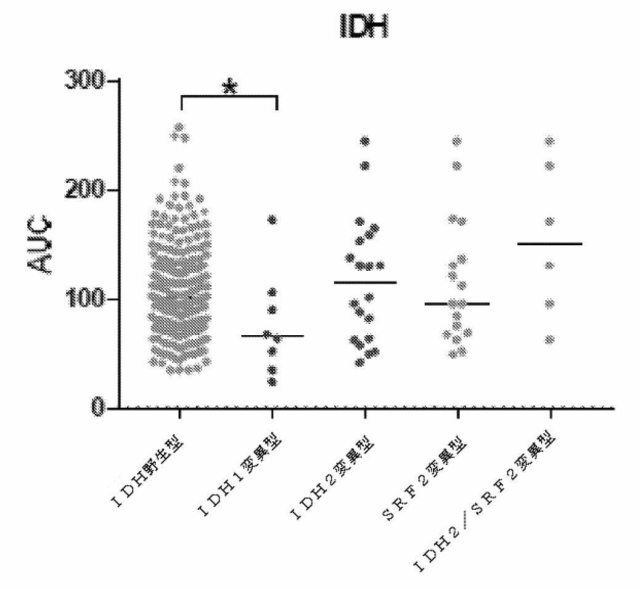
【図２】



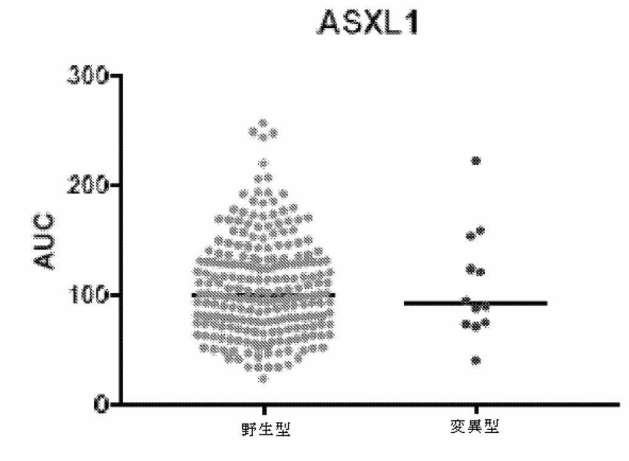
【図３】


300
200
100
0
AUC
野生型
変異型

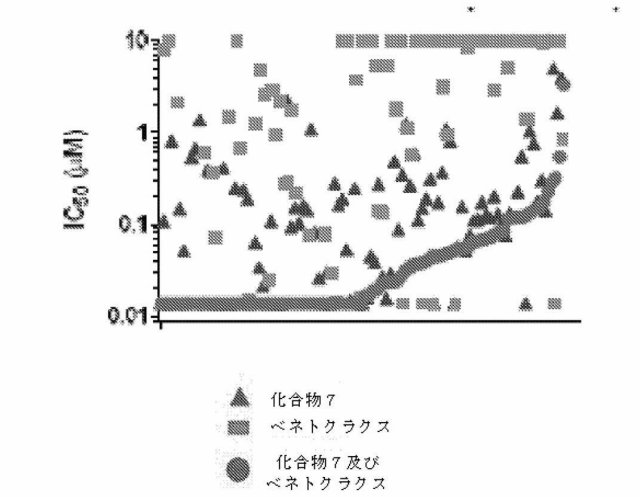
【図４】


IDH
*
300
200
100
0
AUC
IDH野生型
IDH1変異型
IDH2変異型
SRF2変異型
IDH2／SRF2変異型

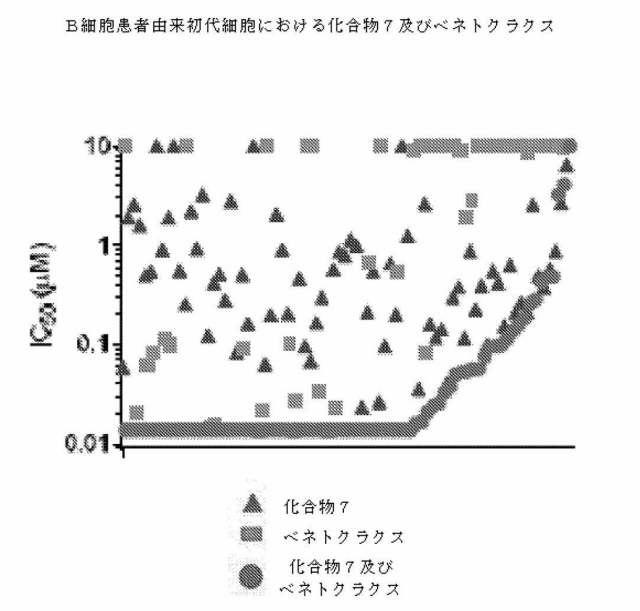
【図５】


ASXL1
300
200
100
0
AUC
野生型
変異型

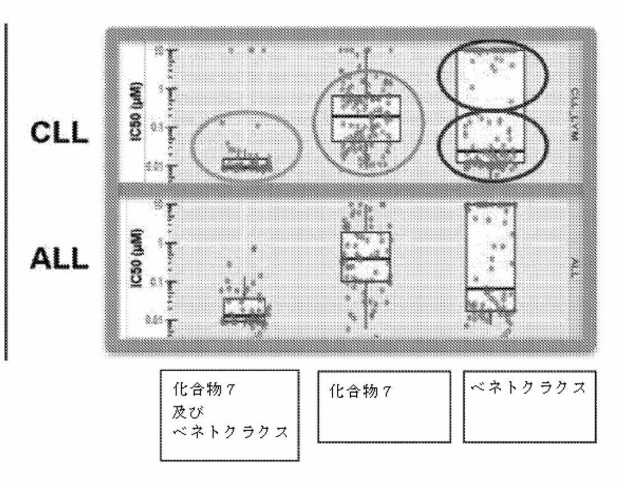
【図６】


初代ＡＭＬ患者試料における化合物７及びベネトクラクス
10
1
0.1
0.01
IC50 (μM)
化合物７
ベネトクラクス
化合物７及び
ベネトクラクス

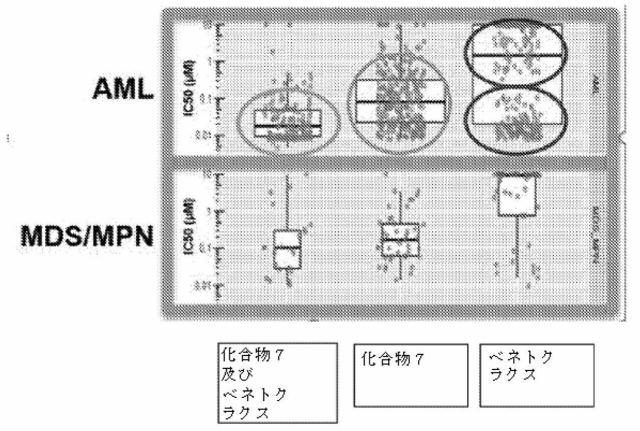
【図７】


B細胞患者由来初代細胞における化合物７及びベネトクラクス
10
1
0.1
0.01
化合物７
ベネトクラクス
化合物７及び
ベネトクラクス

【図８】


CLL
ALL
化合物７
及び
ベネトクラクス
化合物７
ベネトクラクス

【図９】


AML
MDS/MPN
化合物７
及び
ベネトク
ラクス
化合物７
ベネトク
ラクス

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/63993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/4035; 31/17; A61P 35/00 (2020.01)
CPC - A61K 31/4035; A61K 31/17; C07D 403/04; C07D 209/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/0207164 A1 (GILEAD SCIENCES, Inc.) 26 July 2018 (26.07.2018) para [0005]; [0009];[0010];[0019];[0110]-[0112] ;[0178];[0189];[0196];[0197]	1-23
Y	WO 2018/156578 A1 (APTOSE BIOSCIENCES INC. et al.) 30 August 2018 (30.08.2018) para [0012];[0023];[0024];[0179];[0131];[0132];[0182];[0183], Table 5	1-23
A	US 9,758,508 B2 (CRYSTALGENOMICS, INC.) 12 September 2017 (12.09.2017) ENTIRE DOCUMENT	1-23
A	US 2016/0287592 A1 (PHARMACYCLICS, LLC et al.) 06 October 2016 (06.10.2016) ENTIRE DOCUMENT	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 JANUARY 2020	13 FEB 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ライス， ウィリアム

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２０１４， デル マー， ノガレス １３６０１

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC38 BC50 CB05 GA07 MA02 MA04 MA35 MA52
NA05 NA06 ZB26 ZB27