

【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2年1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2019-502669(P2019-502669A)

【公表日】平成31年1月31日(2019.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2019-004

【出願番号】特願2018-528735(P2018-528735)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/53	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
A 6 1 K	31/166	(2006.01)
A 6 1 K	31/4523	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 07 D	401/14	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/166	
A 6 1 K	31/4523	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 07 D	401/14	C S P
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月28日(2019.11.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 6 6】

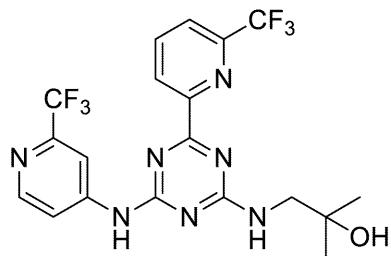
いくつかの実施形態のいくつかの様態をこうして記載してきたが、様々な改変、変更、及び改善が、当業者には容易に思い浮かぶであろうことは認められるべきである。そのような改変、変更、及び改善は、本開示の一部であることが意図されており、かつ本発明の意図及び範囲内であることが意図されている。したがって、上述の記載及び図面は、例に過ぎない。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

対象において血液悪性病変を処置する方法であって、前記対象に、下式を有する変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼ2( IDH2 )阻害薬2-メチル-1-[ (4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジ

ン - 4 - イル ] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) アミノ ] プロパン - 2 - オール :  
( 化 1 )

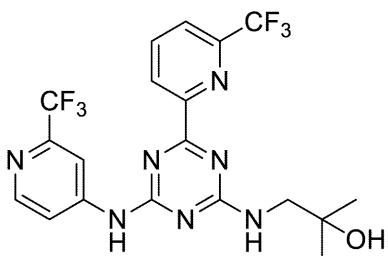


またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、もしくは多形体（化合物 1）を投与することを含み、前記血液悪性病変が、IDH2 の変異アレルの存在及びNRAS の変異アレルの非存在によって特徴づけられる悪性病変である、前記方法。

( 構成 2 )

対象において充実性腫瘍を処置する方法であって、前記対象に、下式を有する変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 2 (IDH2) 阻害薬 2 - メチル - 1 - [ (4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) アミノ ] プロパン - 2 - オール :

( 化 2 )

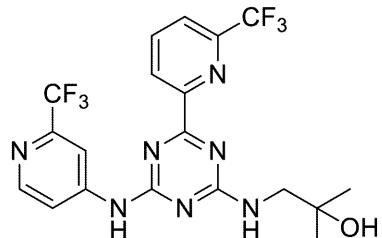


またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、もしくは多形体（化合物 1）を投与することを含み、前記充実性腫瘍が、IDH2 の変異アレルの存在及びNRAS の変異アレルの非存在によって特徴づけられる、前記方法。

( 構成 3 )

対象において血液悪性病変を処置する方法であって、前記対象に、下式を有する変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 2 (IDH2) 阻害薬 2 - メチル - 1 - [ (4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) アミノ ] プロパン - 2 - オール :

( 化 3 )



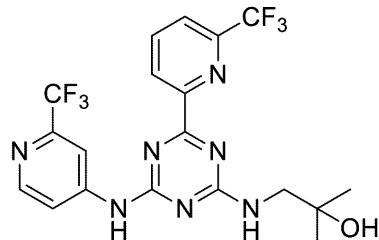
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、もしくは多形体（化合物 1）を、RAS 経路阻害薬と組み合わせて投与することを含み、前記血液悪性病変が、IDH2 の変異アレル及びNRAS の変

異アレルの存在によって特徴づけられる悪性病変である、前記方法。

### (構成4)

対象において充実性腫瘍を処置する方法であつて、前記対象に、下式を有する変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼ2（IDH2）阻害薬2-メチル-1-[（4-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-6-{[2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ]プロパン-2-オール：

( 化 4 )



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、もしくは多形体(化合物1)を、RAS経路阻害薬と組み合わせて投与することを含み、前記充実性腫瘍が、IDH2の変異アレル及びNRASの変異アレルの存在によって特徴づけられる、前記方法。

(構成5)

IDH2 の前記変異アレルが、IDH2 R140Q または R172K である、構成 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(構成6)

前記 R A S 経路阻害薬が M E K キナーゼ阻害薬である、構成 3 または 4 に記載の方法。

(構成7)

前記 M E K キナーゼ阻害薬が、トラメチニブ、セルメチニブ、ビニメチニブ、P D - 3 2 5 9 0 1、コビメチニブ、C I - 1 0 4 0 及び P D 0 3 5 9 0 1 から選択される、構成 6 に記載の方法。

(構成 8)

前記悪性病変が、それぞれIDH2の変異アレルの存在によって特徴づけられる急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性新生物、慢性骨髓性単球性白血病、B細胞急性リンパ芽球性白血病、またはリンパ腫であり、化合物1の治療有効量を前記対象に投与することを含む。構成1または3に記載の方法。

（構成 9 ）

前記悪性病変が、IDH2の変異アレルの存在によって特徴づけられる急性骨髓性白血病である。構成1、3及び8のいずれか1項に記載の方法。

(構成 10)

前記悪性病変が、IDH2の変異アレルの存在によって特徴づけられる再発または難治性急性骨髄性白血病である。構成1、3及び8～9のいずれか1項に記載の方法。

（構成 11）

前記充実性腫瘍が、それぞれ I D H 2 の変異アレルの存在によって特徴づけられる神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌、血管免疫芽細胞性 T 細胞リンパ腫、肉腫、または非小細胞肺癌であり、前記対象に化合物 1 の治療有効量を投与することを含む、構成 2 または 4 に記載の方法。

(構成 12)

化合物 1 を約 20 ~ 2000 mg / 日の用量で投与する、構成 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

性記載の方法

化合物 1 を約 50 ~ 500 mg / 日の用量で投与する、構成 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法

(構成14)

ＩＤＨ2阻害薬で処置するために適したがん対象を同定する方法であって、(a)がんを有する対象から生体試料を得ること；(b)ＩＤＨ2の変異アレル及びN R A Sの変異アレルについて前記生体試料をスクリーニングすること；ならびに(c)前記がんがＩＤＨ2の変異アレルの存在及びN R A Sの変異アレルの非存在によって特徴づけられる場合、その対象をＩＤＨ2阻害薬で処置するために適したがん対象と同定することを含む、前記方法。

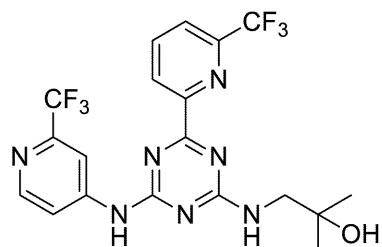
(構成15)

前記がん対象を I D H 2 阻害薬で処置することをさらに含む、構成 14 に記載の方法。

(構成16)

前記 I D H 2 阻害薬が、下式を有する 2 - メチル - 1 - [ ( 4 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) アミノ ] プロパン - 2 - オール：

( 化 5 )



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、または多形体（化合物1）である、構成15に記載の方法。

(構成 17)

I D H 2 阻害薬及びR A S 経路阻害薬の組み合わせで処置するために適したがん対象を同定する方法であって、( a )がんを有する対象から生体試料を得ること；( b ) I D H 2 の変異アレル及びN R A S の変異アレルについて前記生体試料をスクリーニングすること；ならびに( c )がんがI D H 2 の変異アレル及びN R A S の変異アレルの存在によって特徴づけられる場合、その対象を、I D H 2 阻害薬及びR A S 経路阻害薬での併用療法で処置するために適したがん対象と同定することを含む、前記方法。

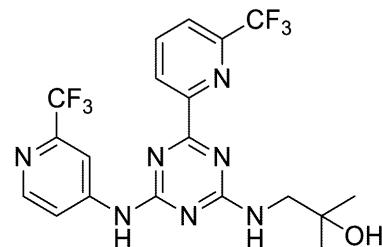
( 構成 1 8 )

前記がん対象を、IDH2阻害薬及びRAS経路阻害薬で処置することをさらに含む、構成17に記載の方法。

(構成19)

前記 I D H 2 阻害薬が、下式を有する 2 - メチル - 1 - [ ( 4 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 6 - { [ 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ] アミノ } - 1 - 3 - 5 - トリアジン - 2 - イル ) アミノ ] プロパン - 2 - オール；

(化 6 )



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、または多形体（化合物1）である、構成18に記載の方法。

(構成 20)

前記 R A S 経路阻害薬が、トラメチニブ、セルメチニブ、ビニメチニブ、P D - 3 2 5  
9 0 1、ヨビメチニブ、C I - 1 0 4 0 及び P D 0 3 5 9 0 1 から選択される、構成 1 8

に記載の方法。

(構成21)

前記がんが再発または難治性である、構成 14~20 のいずれか 1 項に記載の方法。

### ( 構成 2 2 )

前記がんが充実性腫瘍または血液悪性病変である、構成 14～21のいずれか1項に記載の方法。

(構成23)

前記血液悪性病変がAMLである、構成22に記載の方法。

(構成24)

前記 A M L が再発または難治性である、構成 2 3 に記載の方法。

(構成25)

前記対象が3つ以下の同時発生変異を持つ、構成1または2に記載の方法。

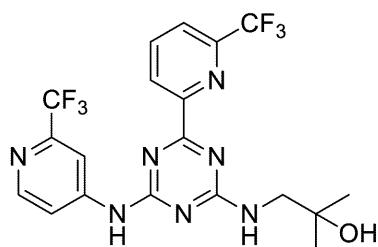
(構成26)

前記N R A S変異が残基G 1 2、G 1 3またはQ 6 1にある、構成1～2及び8～25のいずれかに記載の方法。

(構成 27)

対象において血液悪性病変を処置する方法において使用するための化合物であって、下式を有する変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼ2（IDH2）阻害薬2-メチル-1-[（4-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-6-{[2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]プロパン-2-オール：

（化 7 ）

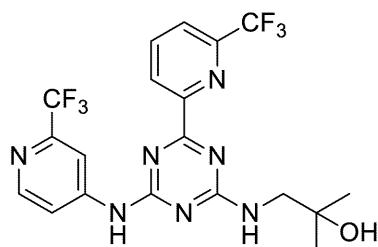


またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、または多形体（化合物1）であり、前記血液悪性病変が、IDH2の変異アレルの存在及びNRASの変異アレルの非存在によって特徴づけられる悪性病変である、前記化合物。

( 構成 2 8 )

対象において充実性腫瘍を処置する方法において使用するための化合物であって、下式を有する変異イソクエン酸デヒドロゲナーゼ2（IDH2）阻害薬2-メチル-1-[（4-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]-6-{[2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ]プロパン-2-オール：

( 化 8 )



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、もしくは多形体（化合物1）であり、前記充実性腫瘍が、IDH2の変異アレルの存在及びNRASの変異アレルの非存在によって特徴づけられる、前

記化合物。

(構成 29)

前記方法が、前記対象に、化合物1をRAS経路阻害薬と組み合わせて投与することを含み、前記血液悪性病変が、IDH2の変異アレル及びN R A Sの変異アレルの存在によって特徴づけられる悪性病変である、構成27に記載の使用のための化合物。

(構成 30)

前記方法が、前記対象に、化合物1をRAS経路阻害薬と組み合わせて投与することを含み、前記充実性腫瘍が、IDH2の変異アレル及びN R A Sの変異アレルの存在によって特徴づけられる、構成28に記載の使用のための化合物。

(構成 31)

IDH2の前記変異アレルが、IDH2 R140QまたはR172Kである、構成27～30のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

(構成 32)

前記RAS経路阻害薬がMEKキナーゼ阻害薬である、構成29～31のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

(構成 33)

前記MEKキナーゼ阻害薬が、トラメチニブ、セルメチニブ、ビニメチニブ、PD-325901、コビメチニブ、CI-1040及びPD035901から選択される、構成32に記載の使用のための化合物。

(構成 34)

前記悪性病変が、それぞれIDH1の変異アレルの存在によって特徴づけられる急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性単球性白血病、B細胞急性リンパ芽球性白血病、またはリンパ腫であり、前記方法が、化合物2の治療有効量を前記対象に投与することを含む、構成27または29に記載の使用のための化合物。

(構成 35)

前記悪性病変が、IDH2の変異アレルの存在によって特徴づけられる急性骨髄性白血病である、構成27、29及び34のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

(構成 36)

前記AMLが再発または難治性である、構成35に記載の使用のための化合物。

(構成 37)

前記充実性腫瘍が、それぞれIDH2の変異アレルの存在によって特徴づけられる神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、肉腫、または非小細胞肺癌であり、前記方法が、化合物1の治療有効量を対象に投与することを含む、構成28～30のいずれかに記載の使用のための化合物。

(構成 38)

化合物1の用量が、約20～2000mg/日または約50～500mg/日である、構成27～37のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

(構成 39)

前記がんが、充実性腫瘍または血液悪性病変であり、任意選択で前記血液悪性病変がAMLであり、任意選択で前記血液悪性病変が再発または難治性AMLである、構成14～26のいずれか1項に記載の方法。