

【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 0 7 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 0 7 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 】

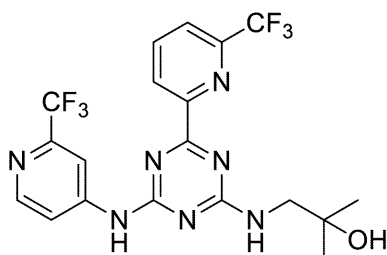
いくつかの実施形態のいくつかの様態をこうして記載してきたが、様々な改変、変更、及び改善が、当業者には容易に思い浮かぶであろうことは認められるべきである。そのような改変、変更、及び改善は、本開示の一部であることが意図されており、かつ本発明の意図及び範囲内であることが意図されている。したがって、上述の記載及び図面は、例に過ぎない。

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 (I D H 2) 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

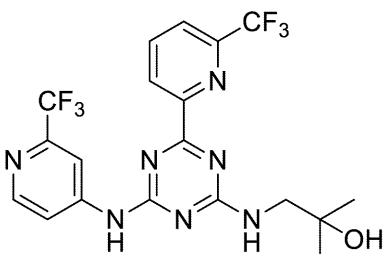
ン - 4 - イル } アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ } プロパン - 2 -
 オール :
 (化 1)



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、I D H 2 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)

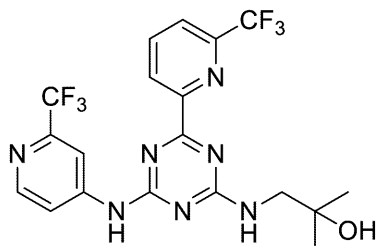
対象において充実性腫瘍を処置する方法であって、前記対象に、下式を有する変異イソ
 クエン酸デヒドロゲナーゼ 2 (I D H 2) 阻害薬 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリ
 フルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン
 - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ } プロパン - 2 - オ
 ール :
 (化 2)



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、I D H 2 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、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 (I D H 2) 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)



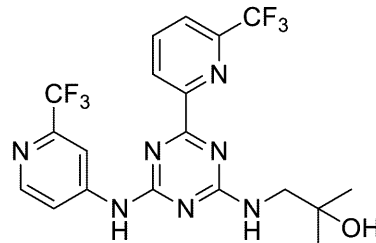
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、
 プロドラッグ、代謝産物、もしくは多形体 (化合物 1) を、R A S 経路阻害薬と組み合わ
 せて投与することを含み、前記血液悪性病変が、I D H 2 の変異アレル及びN R A S の変

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RAS経路阻害薬がMEK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髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、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、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髄性白血病である、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20~2000mg/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13)

化合物1を約50~500mg/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 1 4)

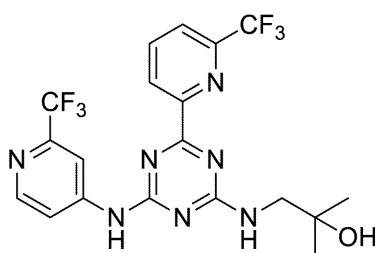
I D H 2 阻害薬で処置するために適したがん対象を同定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ること；(b) I D H 2 の変異アレル及び N R A S の変異アレルについて前記生体試料をスクリーニングすること；ならびに(c) 前記がんが I D H 2 の変異アレルの存在及び N R A S の変異アレルの非存在によって特徴づけられる場合、その対象を I D H 2 阻害薬で処置するために適したがん対象と同定することを含む、前記方法。

(構成 1 5)

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 1 4 に記載の方法。

(構成 1 6)

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 1 5 に記載の方法。

(構成 1 7)

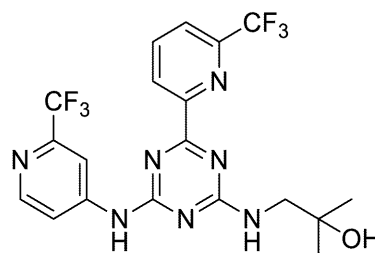
I D H 2 阻害薬及び R A S 経路阻害薬の組み合わせで処置するために適したがん対象を同定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ること；(b) I D H 2 の変異アレル及び N R A S の変異アレルについて前記生体試料をスクリーニングすること；ならびに(c) がんが I D H 2 の変異アレル及び N R A S の変異アレルの存在によって特徴づけられる場合、その対象を、I D H 2 阻害薬及び R A S 経路阻害薬での併用療法で処置するために適したがん対象と同定することを含む、前記方法。

(構成 1 8)

前記がん対象を、I D H 2 阻害薬及び R A S 経路阻害薬で処置することをさらに含む、構成 1 7 に記載の方法。

(構成 1 9)

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 1 8 に記載の方法。

(構成 2 0)

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、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 1 8

に記載の方法。

(構成 2 1)

前記がんが再発または難治性である、構成 1 4 ~ 2 0 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 1 4 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(構成 2 3)

前記血液悪性病変が A M L である、構成 2 2 に記載の方法。

(構成 2 4)

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 2 5)

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。

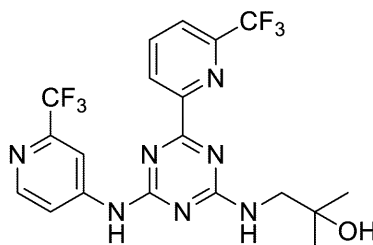
(構成 2 6)

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 ~ 2 5 のいずれかに記載の方法。

(構成 2 7)

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 (I D H 2) 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)

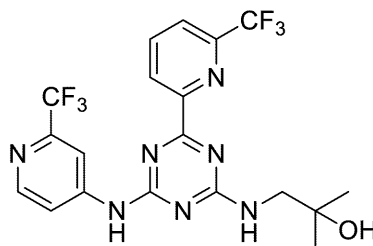


またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝産物、または多形体 (化合物 1) であり、前記血液悪性病変が、I D H 2 の変異アレルの存在及び N R A S の変異アレルの非存在によって特徴づけられる悪性病変である、前記化合物。

(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 (I D H 2) 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、I D H 2 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、前

記化合物。

(構成 2 9)

前記方法が、前記対象に、化合物 1 を R A S 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、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悪性病変である、構成 2 7 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 0)

前記方法が、前記対象に、化合物 1 を R A S 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、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、構成 2 8 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 1)

I D H 2 の前記変異アレルが、I D H 2 R 1 4 0 Q または R 1 7 2 K である、構成 2 7 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 3 2)

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 2 9 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 3 3)

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 3 2 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 4)

前記悪性病変が、それぞれ I D H 1 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 2 7 または 2 9 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 5)

前記悪性病変が、I D H 2 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 2 7、2 9 及び 3 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 3 6)

前記 A M L が再発または難治性である、構成 3 5 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 7)

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 2 8 ~ 3 0 のいずれかに記載の使用のための化合物。

(構成 3 8)

化合物 1 の用量が、約 2 0 ~ 2 0 0 0 m g / 日または約 5 0 ~ 5 0 0 m g / 日である、構成 2 7 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 3 9)

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 A M L 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 A M L である、構成 1 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。