

【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 7 月 30 日 (2020.7.30)

【公表番号】特表 2019-518765 (P2019-518765A)

【公表日】令和 1 年 7 月 4 日 (2019.7.4)

【年通号数】公開・登録公報 2019-026

【出願番号】特願 2018-566897 (P2018-566897)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 19 日 (2020.6.19)

【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

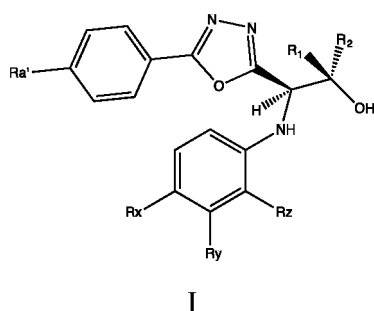
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



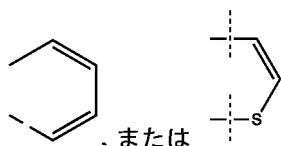
(式中、

$R_x = \text{CN}$;

$R_y = \text{CF}_3$ もしくは Cl ;

$R_z = \text{CH}_3$ 、 CH_2CH_3 もしくは Cl ; または
 R_y および R_z は一緒になって :

【化 2】



を形成する ;

R_a は、 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 OH もしくは OSO_3^- であり ; ならびに

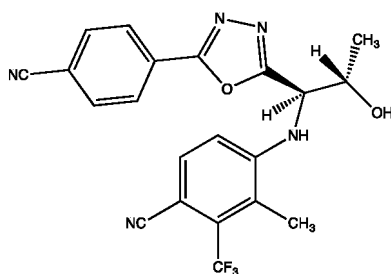
R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、水素およびメチルからなる群より選択される)

の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその薬学的に許容され得る溶媒和物を含む、AR+/ER+乳癌の治療に使用するための医薬組成物。

【請求項 2】

式 I の化合物が、化合物 II :

【化 3】



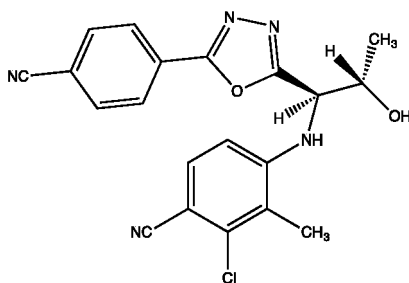
化合物 II

である、請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

式 I の化合物が、RAD140 (化合物 III) :

【化 4】



化合物 III

である、請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

(i) 該被験体が、アジュバント設定 (adjuvant setting) において治療される ;

(ii) 該被験体が、1つ以上の内分泌学的薬剤による治療後に疾患の進行を有しており、任意に、該1つ以上の内分泌学的薬剤が、SERM、SERD、プロゲスチン、アロマターゼ阻害剤およびそれらの組合せからなる群より選択される ; または

(iii) 該被験体が、CDK4/6阻害剤、mTOR阻害剤、BCL-2阻害剤、PI3K阻害剤およびそれら

の組合せからなる群より選択される1つ以上の薬剤による治療後に疾患の進行を有している、

請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

式Iの化合物が、RAD140であり、前記RAD140が、1日当たり10～500mg、10mg～250mgまたは25mg～250mgで投与される、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項6】

該被験体が、1つ以上の変異を含むESR1を発現する、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項7】

(i) 前記変異が、非変異ESR1と比較して、リガンドの結合親和性に影響する；

(ii) 前記変異が、非変異ESR1の配列から少なくとも10個の連続したアミノ酸および別のヒトタンパク質から少なくとも10個の連続したアミノ酸を含む融合タンパク質を生じる；または

(iii) 前記変異が、ESR1-AKAP12、ESR1-CCDC170、ESR1-YAP1、ESR1-POLH、ESR1-PCDH11Xおよびそれらの組合せからなる群より選択される1つ以上の変異を含む、

請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

該治療が、CDK4/6阻害剤の投与をさらに含み、前記CDK4/6阻害剤が、CDK4およびCDK6に対して<100nMのIC₅₀を有する、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記CDK4/6阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブおよびアベマシクリブからなる群より選択される、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記治療が、

(i) シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、リダファロリムスおよびMLN0128からなる群より選択されるmTOR阻害剤；あるいは

(ii) BEZ235、GDC-0980、BKM120、GDC-0941、BYL719、GDC-0032、MK2206、GDC-0068、GSK2110183、GSK2141795、AZD5363、AZD2014、MLN0128またはCC-223からなる群より選択されるPI3K阻害剤；

(iii) タラゾパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、beigene290、E7449、KX01、ABT767、CK102、JPI289、KX02、IMP4297、SC10914、NT125、PJ34、VPI289またはANG-3186からなる群より選択されるPARP阻害剤；あるいは

(iv) 7-((4-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3-(3-(ナフタレン-1-イルオキシ)プロピル)-1H-インドール-2-カルボン酸、S63845、オマサタキシン、セリシクリブ、UMI-77、AT101、サブトクラックスまたはTW-37からなる群より選択されるMCL-1阻害剤；あるいは

(v) ベネトクラックス、ナビトクラックス、ABT737、G3139またはS55746からなる群より選択されるBCL-2阻害剤

の投与をさらに含む、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項11】

mTOR阻害剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤、PARP阻害剤、BCL2阻害剤、MCL-1阻害剤およびそれらの組合せからなる群より選択される1つ以上の薬剤と一緒にARアゴニストを含む、AR+/ER+乳癌を治療するための医薬組成物。

【請求項12】

(i) 前記ARアゴニストが選択的アンドロゲン受容体調節剤である；または

(ii) 前記ARアゴニストが、2-クロロ-4-[[[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-シクロペンチル]アミノ]-3-メチル-ベンゾニトリル、PF-06260414、エノボサルム、BMS-564929、LGD-4033、AC-262356、JNJ-28330835、S-40503、GSK-2881078、AZD-3514、MK4541、LG121071、GLPG0492、NEP28、YK11、MK0773、ACP-105、LY-2452473、S-101479、S-40542、S-42お

よびLGD-3303からなる群より選択される選択的アンドロゲン受容体調節剤である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項13】

(i)前記m-TOR阻害剤が、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、リダファロリムスまたはMLN0128からなる群より選択される；

(ii)前記CDK4/6阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブまたはアベマシクリブからなる群より選択される；

(iii)前記PI3K阻害剤が、BEZ235、GDC-0980、BKM120、GDC-0941、BYL719、GDC-0032、MK2206、GDC-0068、GSK2110183、GSK2141795、AZD5363、AZD2014、MLN0128またはCC-223からなる群より選択される；

(iv)前記PARP阻害剤が、タラゾパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、beigene290、E7449、KX01、ABT767、CK102、JPI289、KX02、IMP4297、SC10914、NT125、PJ34、VPI289またはANG-3186からなる群より選択される；

(v)前記MCL-1阻害剤が、7-(5-((4-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3-(3-(ナフタレン-1-イルオキシ)プロピル)-1H-インドール-2-カルボン酸、S63845、オマサタキシン、セリシクリブ、UMI-77、AT101、サブトクラックスまたはTW-37からなる群より選択される；

(vi)前記BCL-2阻害剤が、ベネトクラックス、ナビトクラックス、ABT737、G3139またはS55746からなる群より選択される、

請求項1記載の医薬組成物。

【請求項14】

ARアゴニストを含む、被験体においてAR+/ER+乳癌の治療に使用するための医薬組成物であって、前記被験体が1つ以上のESR1変異を有する、医薬組成物。

【請求項15】

(i)前記変異が、非変異ESR1と比較して、リガンドの結合親和性に影響する；

(ii)前記変異が、非変異ESR1と比較して、変異したESR1に対するエストラジオール親和性の低減を生じる；

(iii)前記変異が、ESR1経路を介して、リガンド依存的に、またはリガンドに独立してシグナル伝達する；

(iv)前記変異が、非変異ESR1の配列から少なくとも10個の連続したアミノ酸および別のヒトタンパク質から少なくとも10個の連続したアミノ酸を含む融合タンパク質を生じる；

(v)前記変異が、ESR1の正常(非変異)リガンド結合ドメインアミノ酸配列から10個以上の連続したアミノ酸を欠損するESR1を生じる；あるいは

(vi)前記変異が、ESR1-AKAP12、ESR1-CCDC170、ESR1-YAP1、ESR1-POLH、ESR1-PCDH11Xおよびそれらの組合せからなる群より選択される融合である、

請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記被験体が、以前の内分泌学的治療による治療後に疾患の進行を有していた、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記被験体が、mTOR阻害剤、CDK4/6阻害剤、PI3K阻害剤、PARP阻害剤、BCL2阻害剤、MCL-1阻害剤およびそれらの組合せからなる群より選択される1つ以上の薬剤による治療後に疾患の進行を有していた、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記被験体が女性である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記乳癌が、局所的、進行性または転移性である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項20】

該治療が、

(i) パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブおよびアベマシクリブからなる群より選択されるCDK4/6阻害剤；

(ii) シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、リダファロリムスおよびMLN0128からなる群より選択されるmTOR阻害剤；

(iii) BEZ235、GDC-0980、BKM120、GDC-0941、BYL719、GDC-0032、MK2206、GDC-0068、GSK2110183、GSK2141795、AZD5363、AZD2014、MLN0128またはCC-223からなる群より選択されるPI3K阻害剤；

(iv) タラゾパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、beigene290、E7449、KX01、ABT767、CK102、JPI289、KX02、IMP4297、SC10914、NT125、PJ34、VPI289またはANG-3186からなる群より選択されるPARP阻害剤；

(v) 7-(5-((4-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)フェノキシ)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3-(3-(ナフタレン-1-イルオキシ)プロピル)-1H-インドール-2-カルボン酸、S63845、オマサタキシン、セリシクリブ、UMI-77、AT101、サブトクラックスまたはTW-37からなる群より選択されるMCL-1阻害剤；あるいは

(vi) ベネトクラックス、ナビトクラックス、ABT737、G3139またはS55746からなる群より選択されるBCL-2阻害剤

の投与をさらに含む、請求項 1 4 記載の 医薬組成物。