

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514558
(P2025-514558A)

(43)公表日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
		審査請求	有	予備審査請求 未請求 (全81頁)
(21)出願番号	特願2024-566686(P2024-566686)	(71)出願人	515329931	
(86)(22)出願日	令和5年5月17日(2023.5.17)		ヒノバ ファーマシューティカルズ イン	
(85)翻訳文提出日	令和6年11月11日(2024.11.11)		コーポレイテッド	
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/094688		中華人民共和国 スーチュワン, チェン	
(87)国際公開番号	WO2023/222012		ドウ, ケーユアン サウス ロード 5,	
(87)国際公開日	令和5年11月23日(2023.11.23)		ロン ヤオ ビルディング フォードフロ	
(31)優先権主張番号	202210536761.3		アー, ナンバーワン	
(32)優先日	令和4年5月17日(2022.5.17)	(74)代理人	110001427	
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士法人前田特許事務所	
	中国(CN)	(72)発明者	リー ジン	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		中華人民共和国 スーチュワン, チェン	
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		ドウ, ケーユアン サウス ロード 5,	
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		ロン ヤオ ビルディング フォードフロ	
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		アー, ナンバーワン	
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(72)発明者	ドゥー ウー	
	最終頁に続く			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリプルネガティブ乳癌を治療するための薬物

(57)【要約】

トリプルネガティブ乳癌を治療するための薬物である。アンドロゲン受容体を標的とするドサミン系 E 3 リガーゼリガンドを基にしたタンパク質分解剤の、トリプルネガティブ乳癌（アンドロゲン受容体陽性のトリプルネガティブ乳癌を含む）を予防および／または治療するための薬物の調製における使用である。ドサミン系 E 3 リガーゼリガンドを基にしたアンドロゲン受容体のタンパク質分解剤と標的薬物（P I 3 K α 阻害剤、P A R P 阻害剤を含む）、免疫治療薬物または化学療法薬物との組み合わせの、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用である。

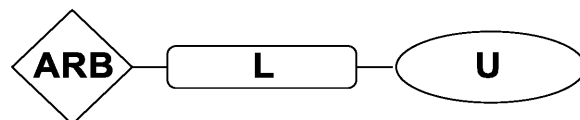
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ドサミン系 E3 リガーゼリガンドを基にしたアンドロゲン受容体を標的とする分解剤の、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用。

【請求項 2】

前記アンドロゲン受容体を標的とする分解剤が、式 (I) に示す PROTAC 二官能性キメラ分子、またはその光学異性体、その互変異性体、その薬学的に許容可能な塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用



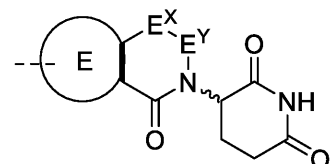
(I)

10

(ただし、ARB はアンドロゲン受容体のリガンドであり、L はリンカーであり、U はドサミン系ベースの E3 リガーゼのリガンドである。)。

【請求項 3】

前記 U が、CRBN 系 E3 リガーゼリガンドであり、以下の構造を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の使用



20

(ただし、E は、未置換および置換のベンゼン環、5 員芳香族複素環、6 員芳香族複素環、ベンゾ芳香族複素環、不飽和ベンゾ複素環であり、

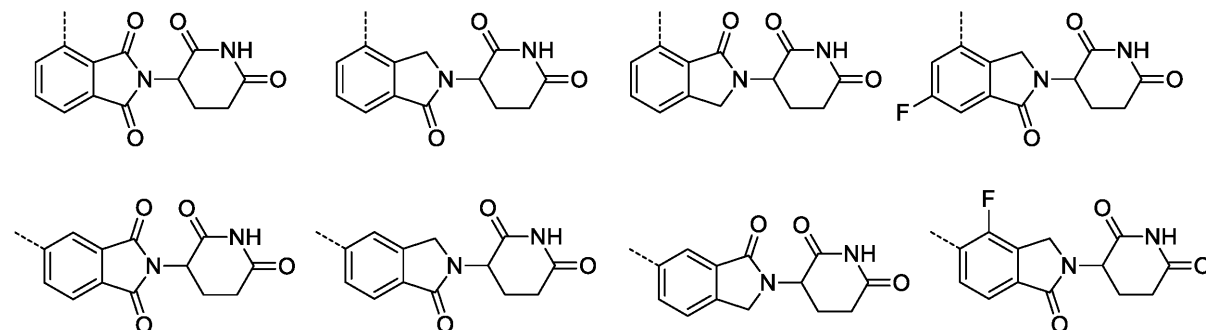
E^X は、無し、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、カルボニル基、- (CH₂) - であり、

E^Y は、無し、H、カルボニル基である。)

30

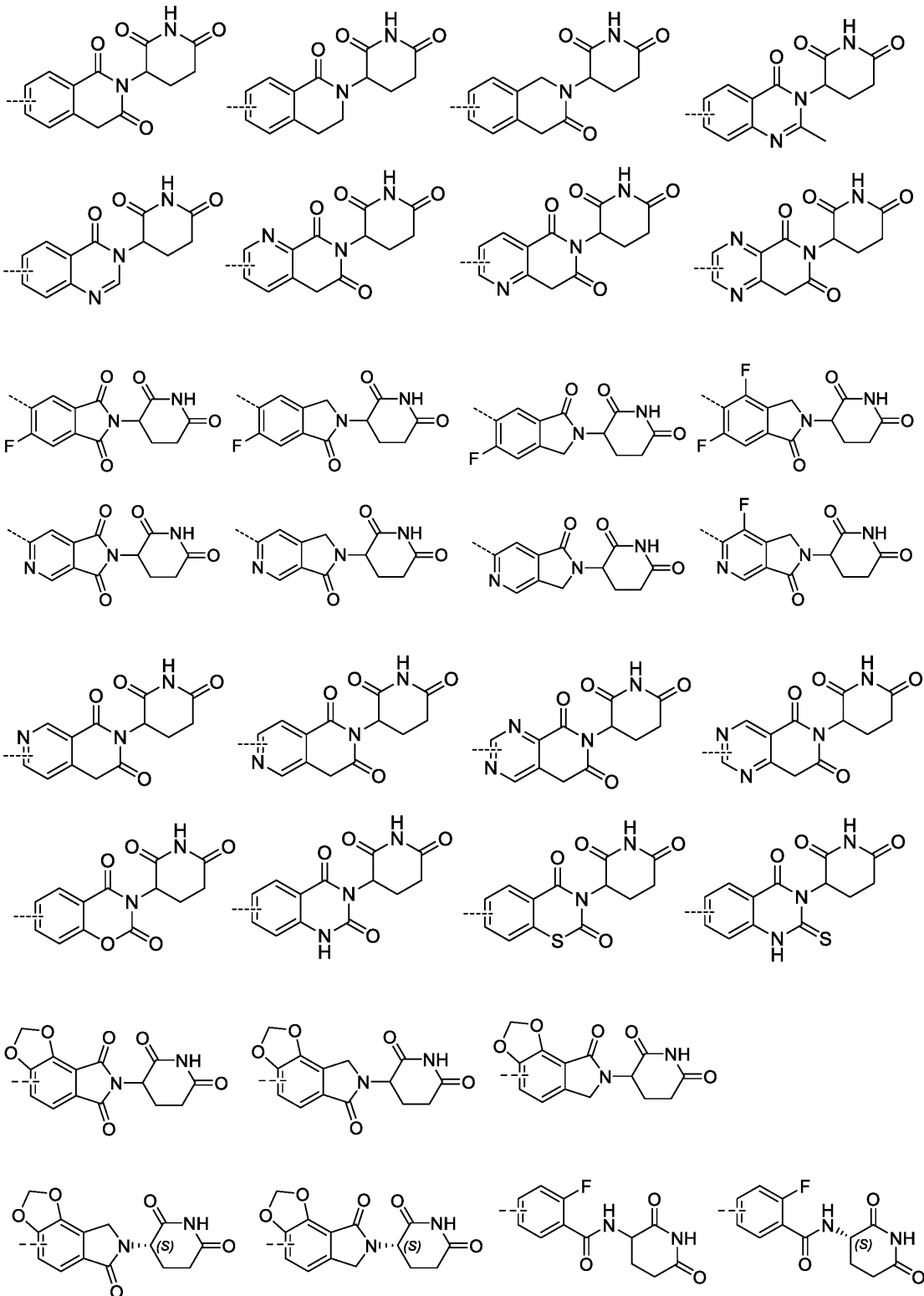
【請求項 4】

前記 U の構造が以下から選択されることを特徴とする、請求項 2 または 3 に記載の使用。



40

50

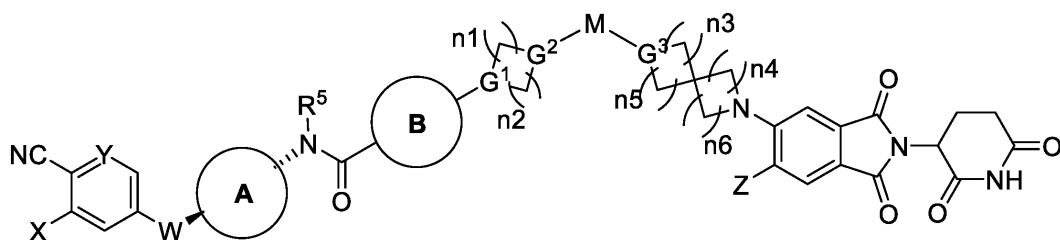


【請求項 5】

前記 PROTAC 二官能性キメラ分子が、ARV-110、ARV-766、HP518、AC0176、GT20029、ASN-1780、ARD-2128、ARD-2585 から選択されることを特徴とする、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

前記 PROTAC 二官能性キメラ分子の構造が、式 (II) に示すとおりであることを特徴とする、請求項 2 に記載の使用



式 (II)

(ただし、Xは、F、Cl、Br、Me、CF₃から選択され、

Yは、CHまたはNから選択され、

Wは、O、S、NMeから選択され、

環Aは、R¹、R²、R³および／またはR⁴で置換された以下の基から選択され、該基は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンであり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵は、それぞれ独立して水素、Meから選択され、

環Bは、5員芳香族複素環、6員芳香族環、6員芳香族複素環から選択され、

G¹、G²、G³は、それぞれ独立してCR⁶、Nから選択され、ここで、R⁶は、H、ハロゲン、ヒドロキシ基から選択され、

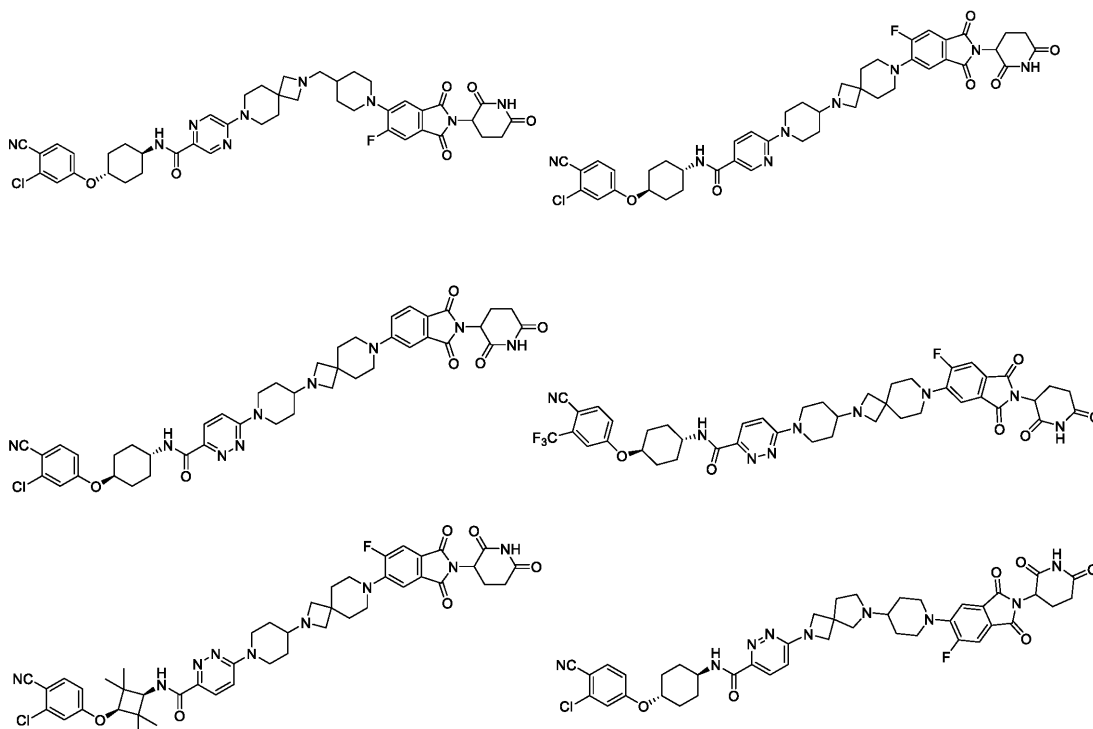
n¹、n²、n³、n⁴、n⁵、n⁶は、それぞれ独立して1または2から選択され、

Mは、CR⁷R⁸から選択され、ここで、R⁷、R⁸は、それぞれ独立してH、Meから選択され、

Zは、H、F、Cl、Meから選択される。)

【請求項7】

前記PROTAC二官能性キメラ分子の構造が、以下から選択されることを特徴とする、請求項2に記載の使用。



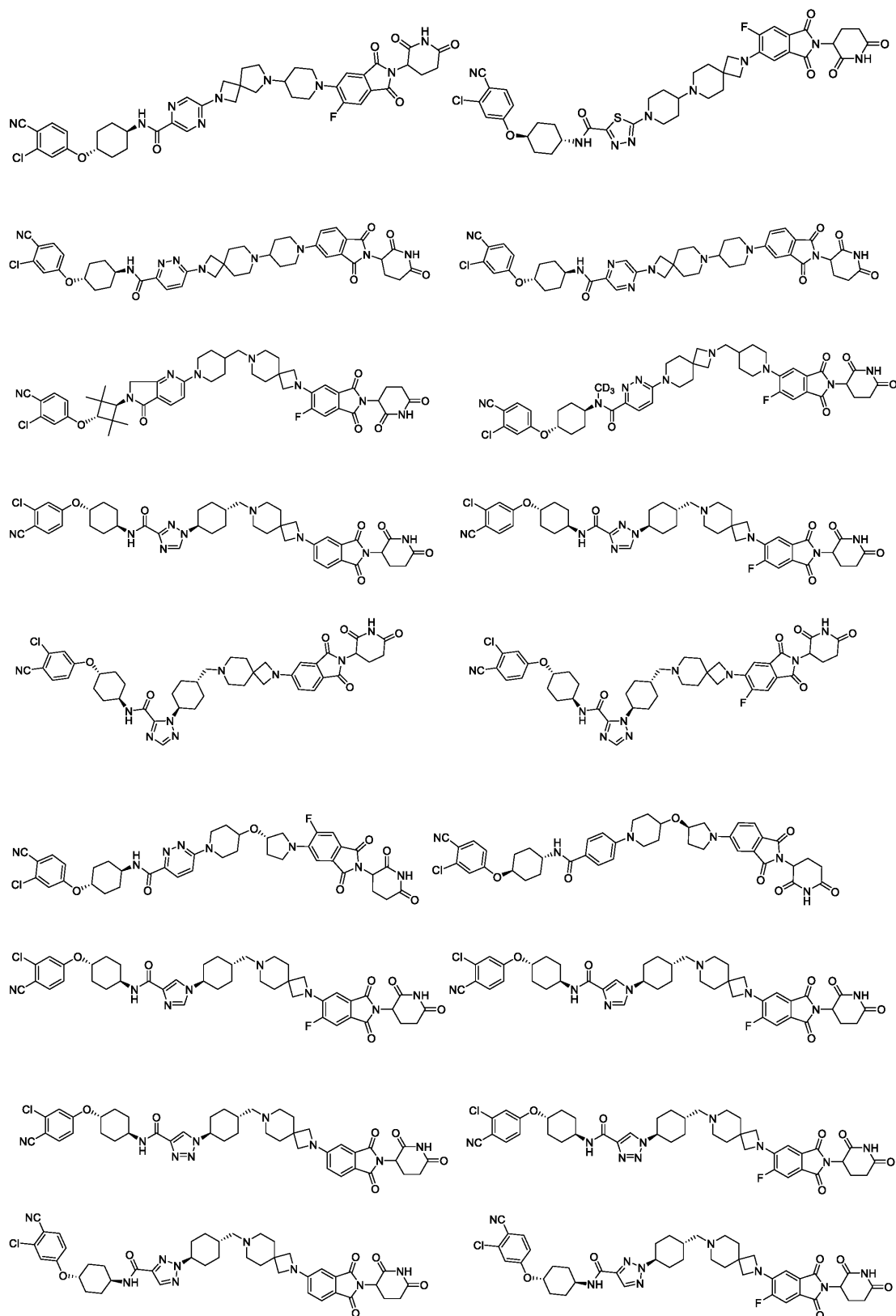
10

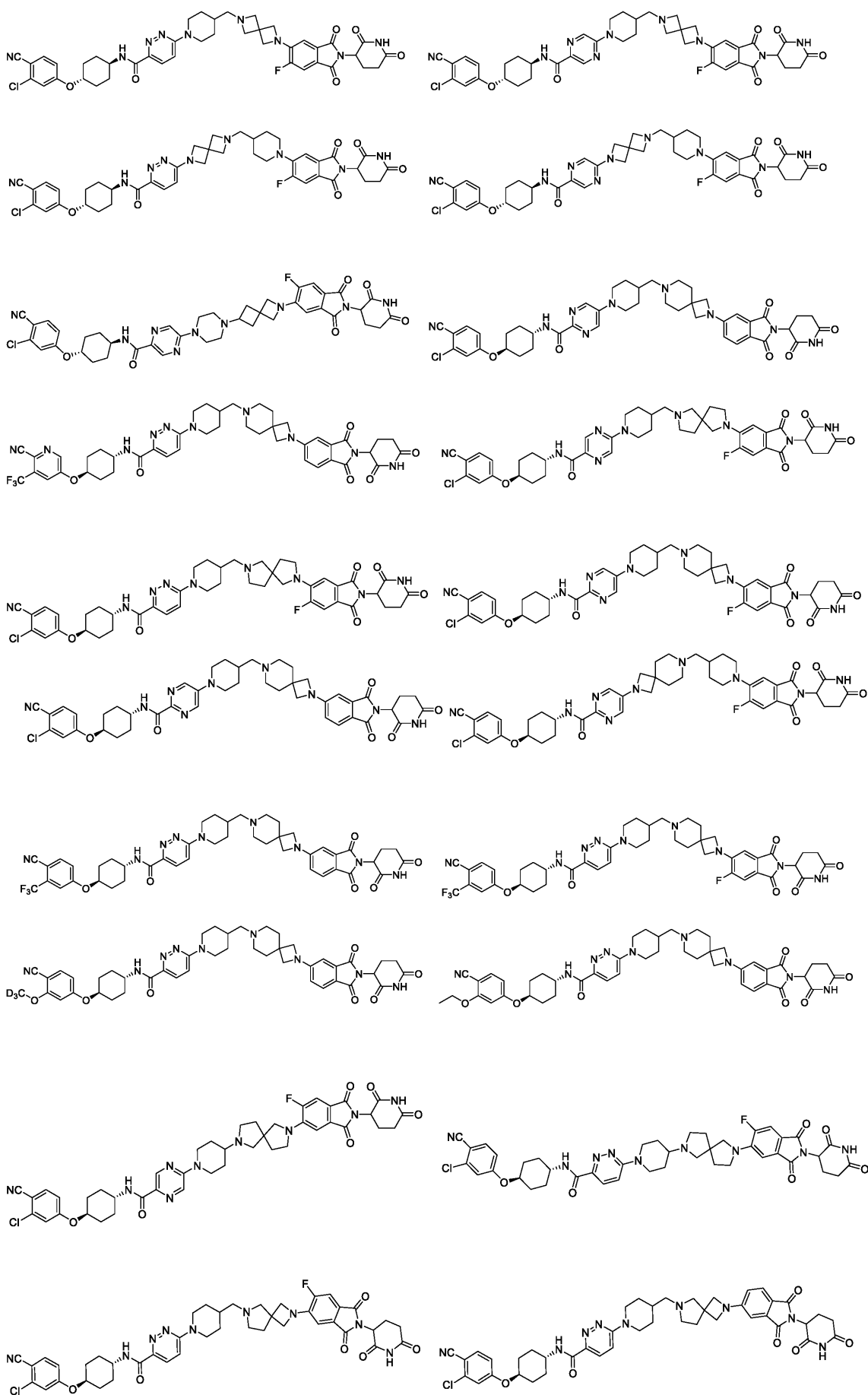
20

30

40

50





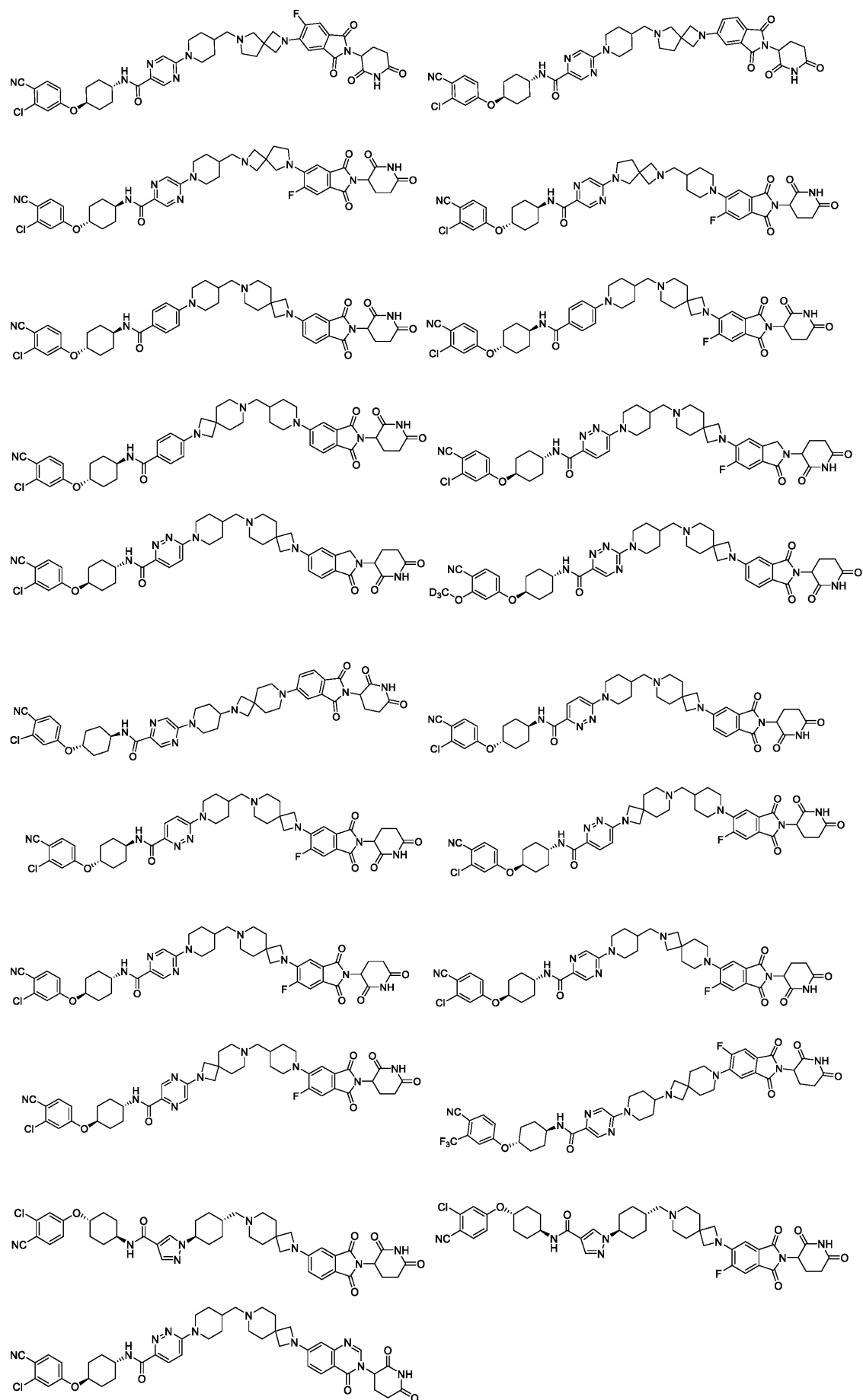
10

20

30

40

50



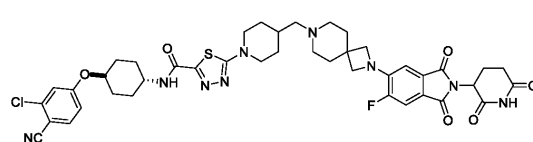
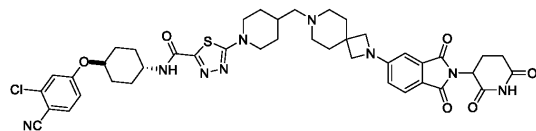
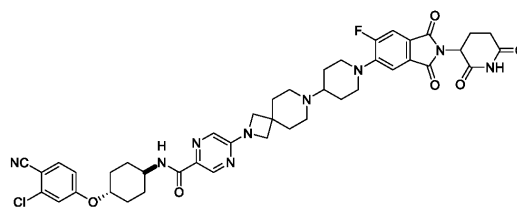
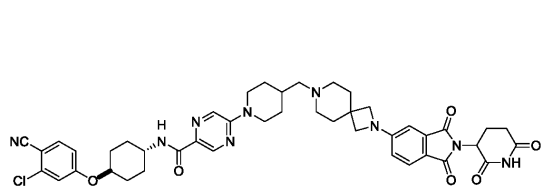
10

20

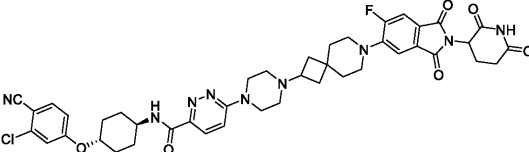
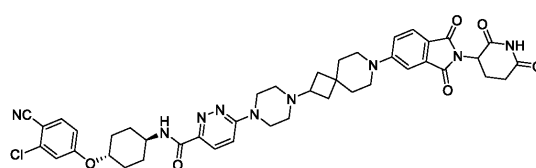
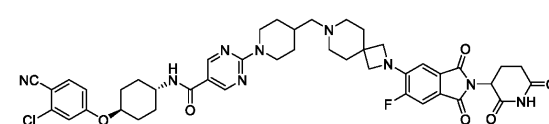
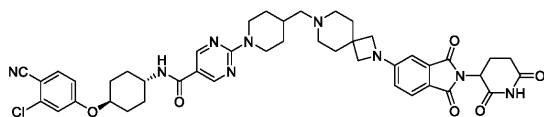
30

40

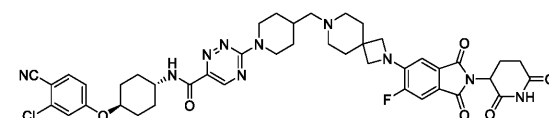
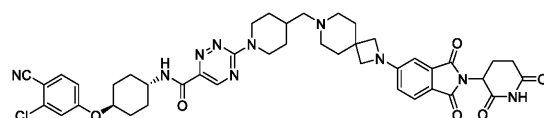
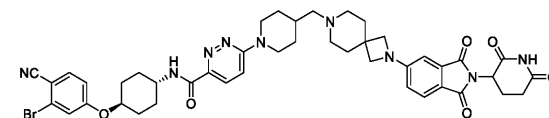
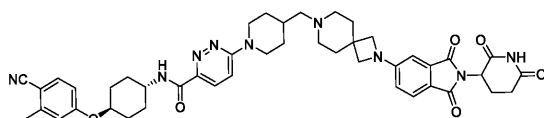
50



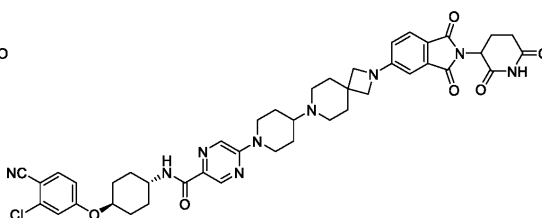
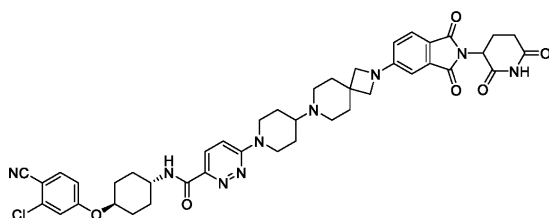
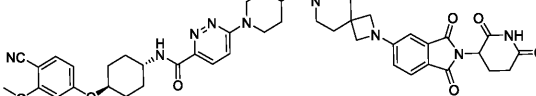
10



20

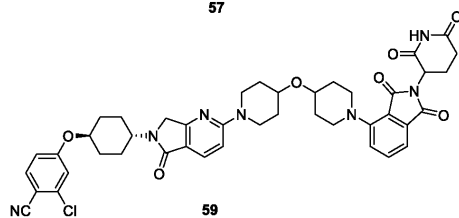
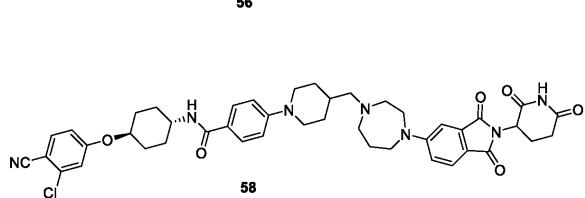
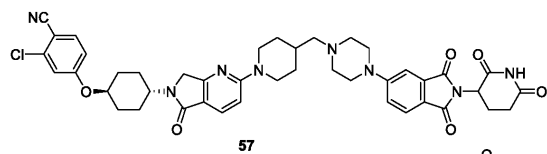
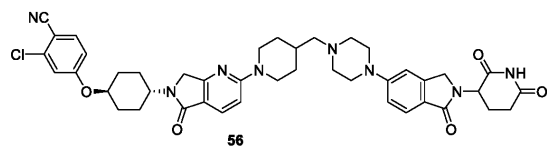
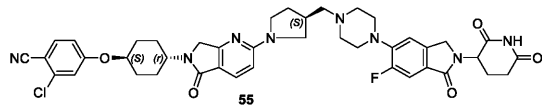
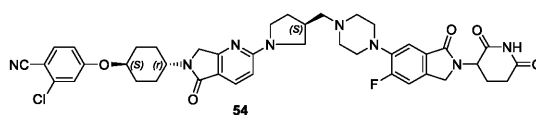
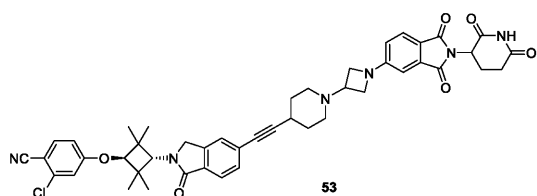
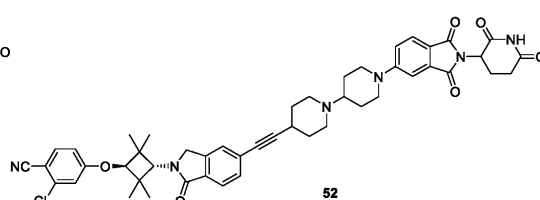
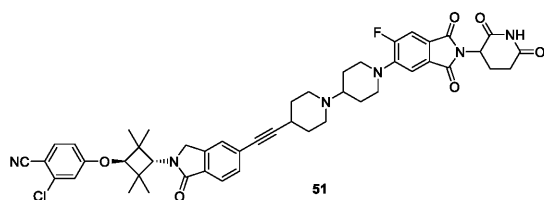
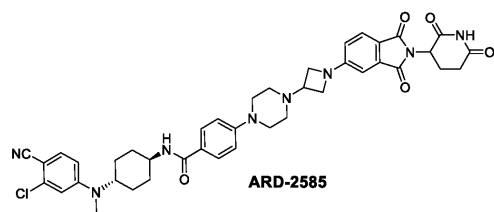
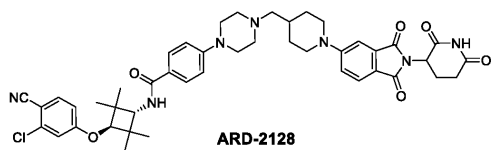
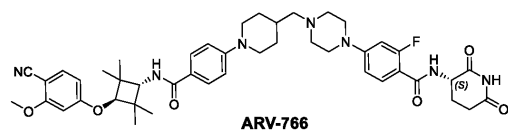
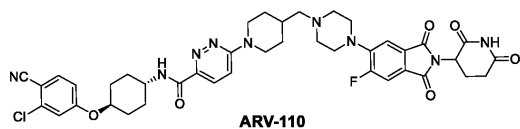


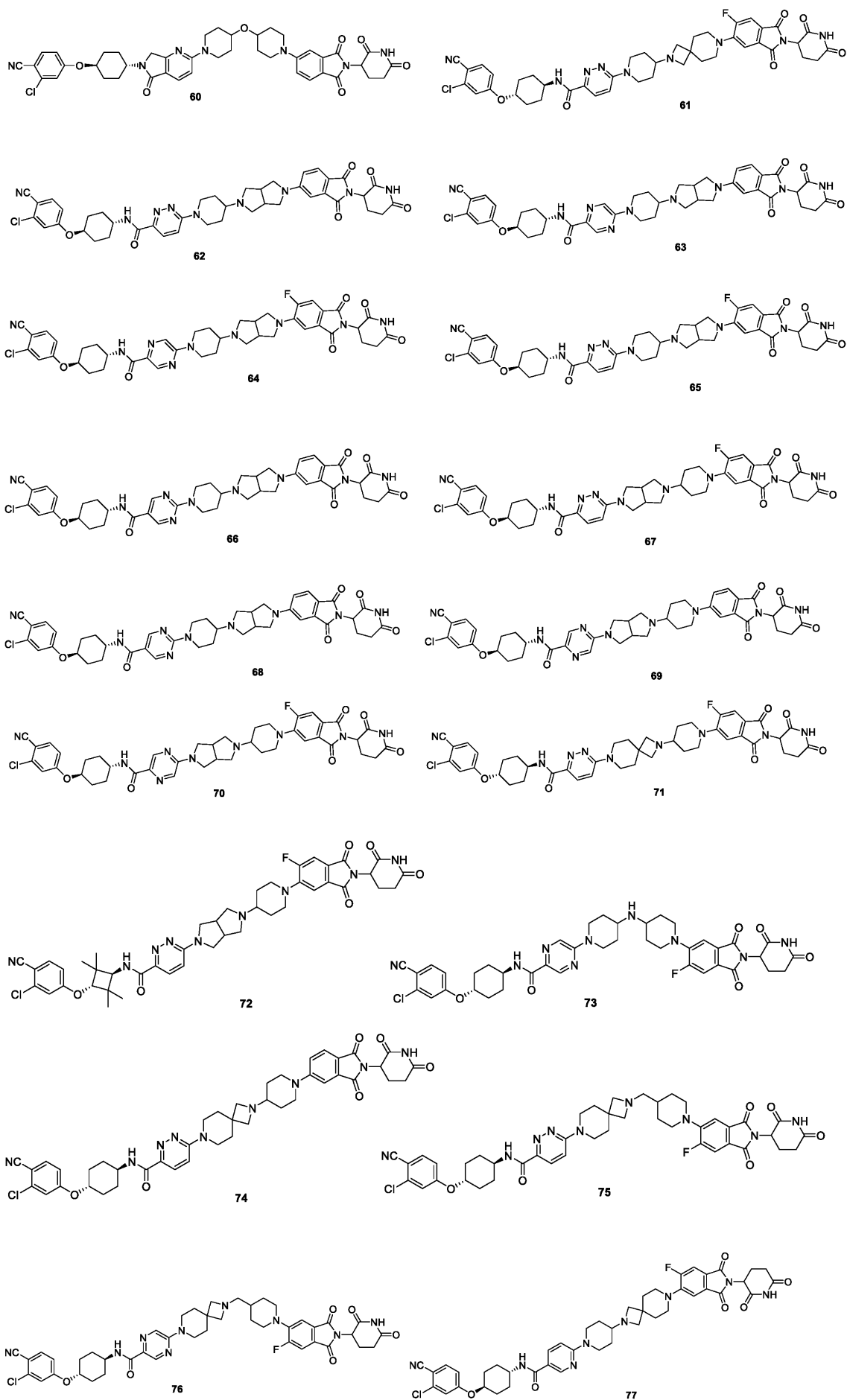
30



40

50





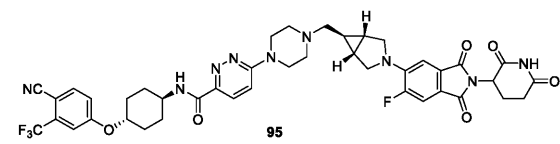
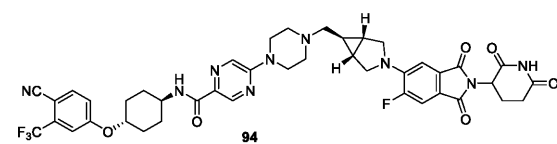
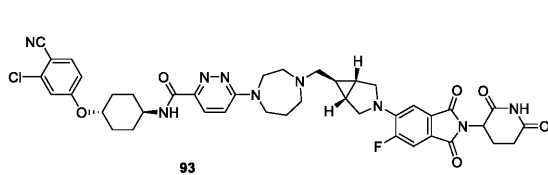
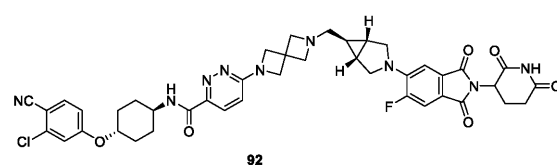
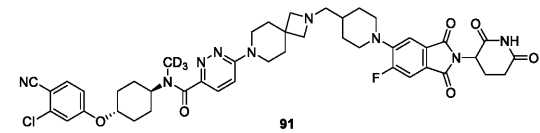
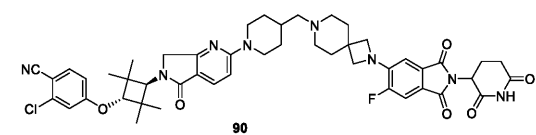
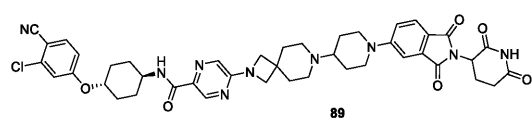
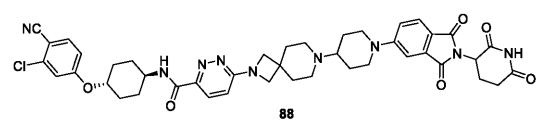
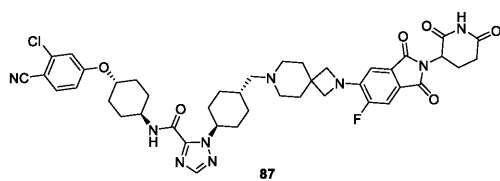
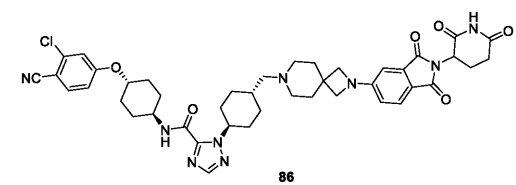
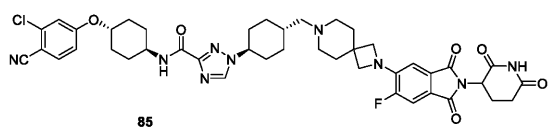
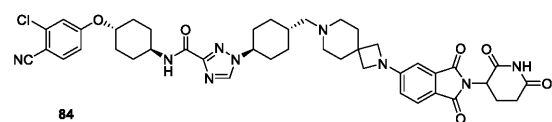
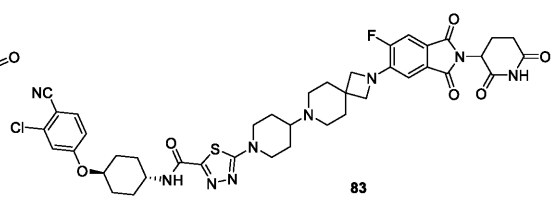
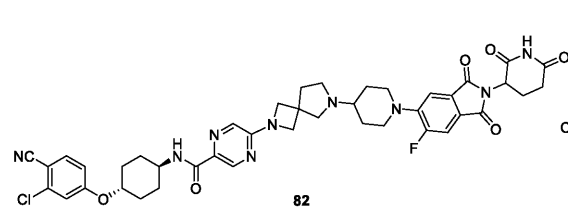
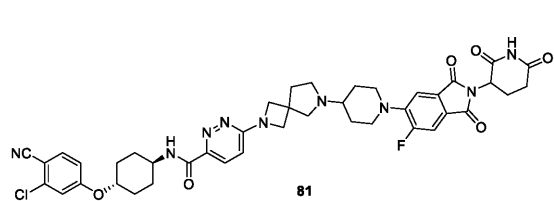
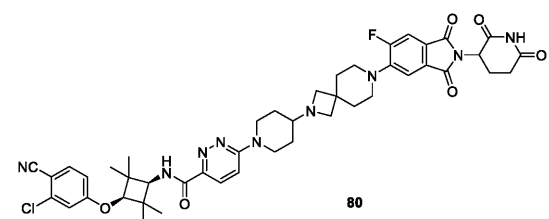
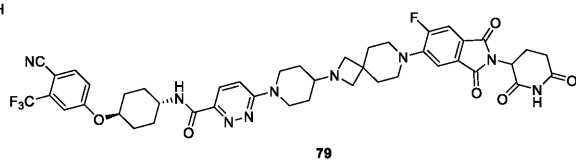
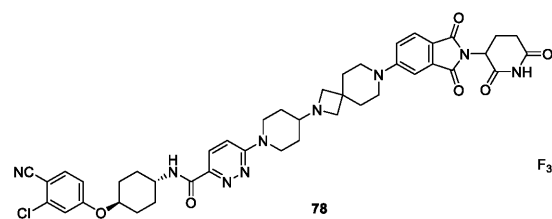
10

20

30

40

50



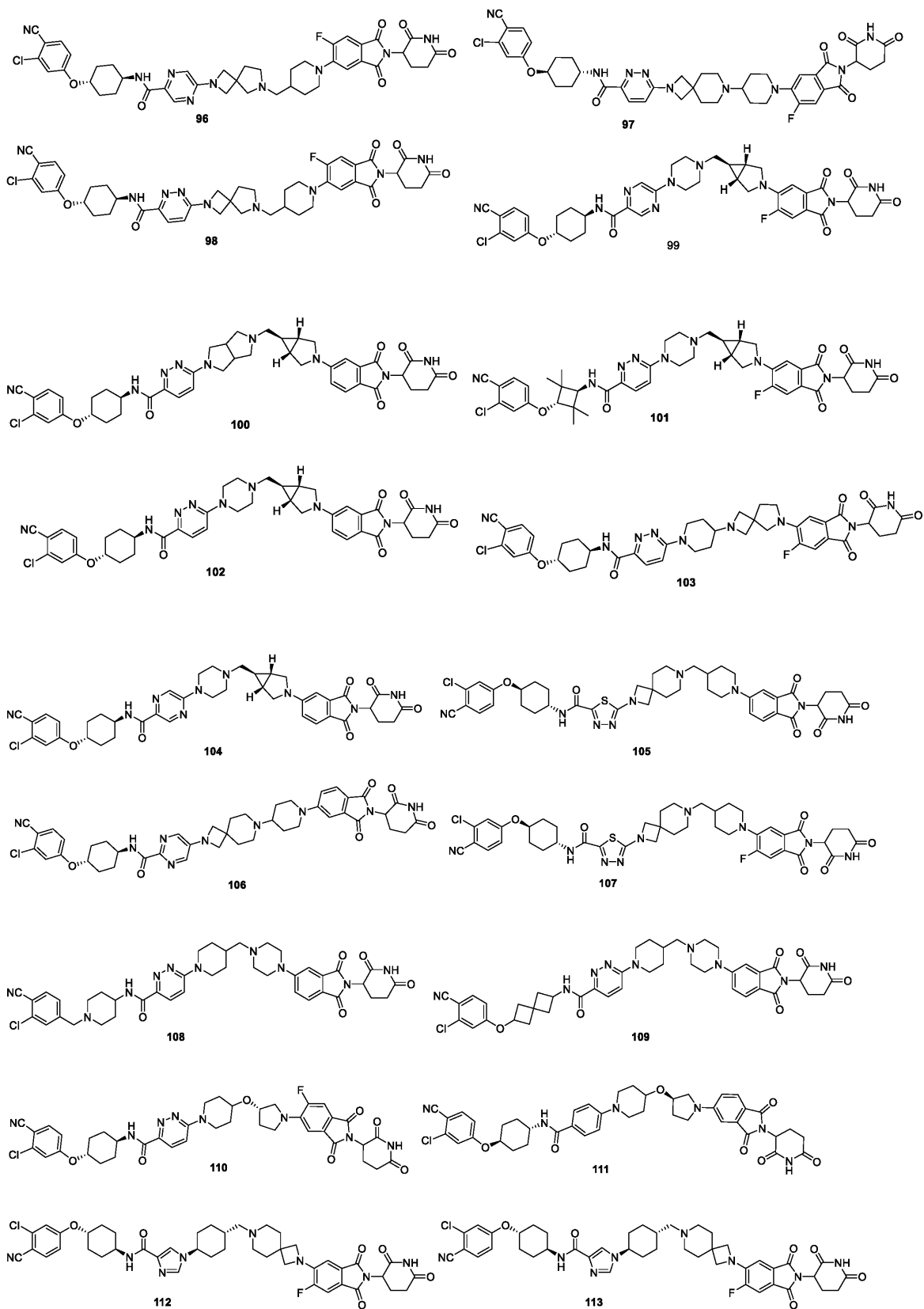
10

20

30

40

50



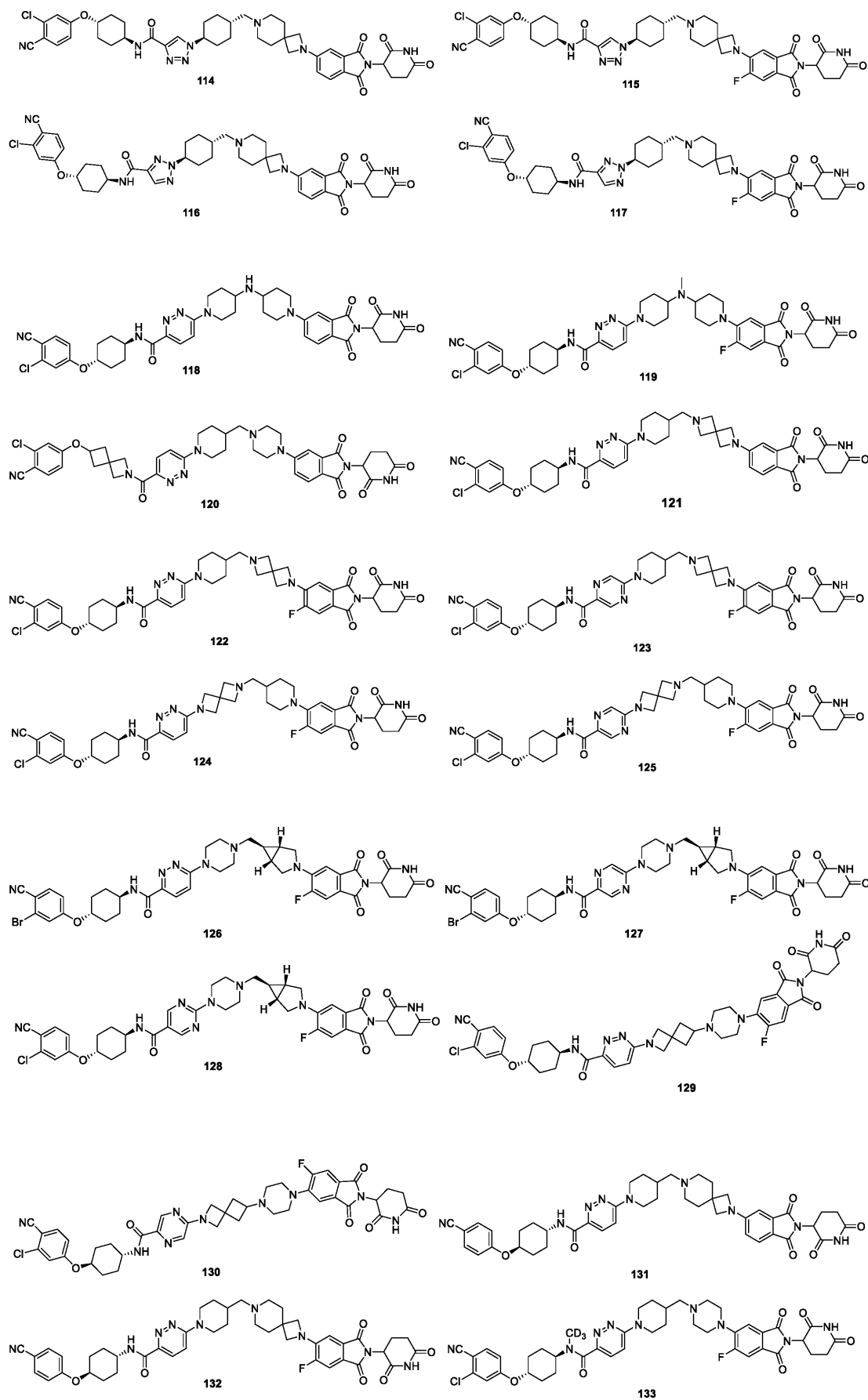
10

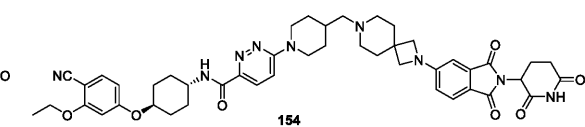
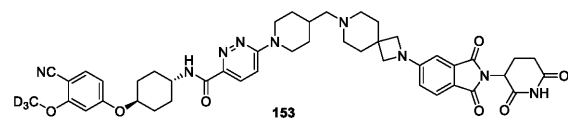
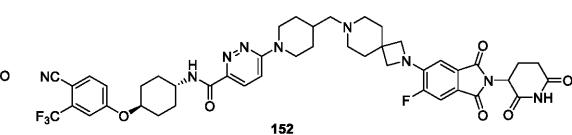
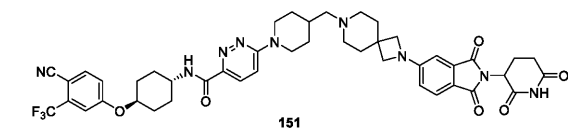
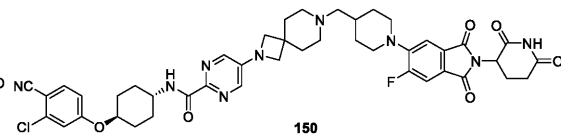
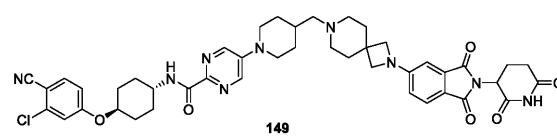
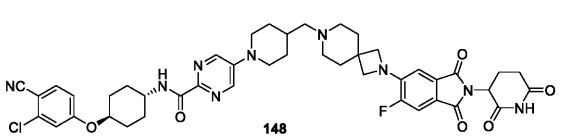
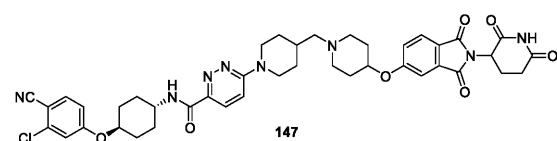
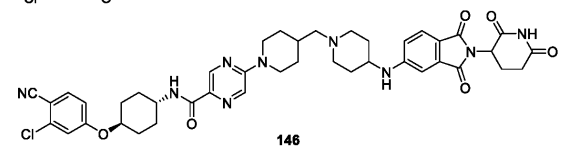
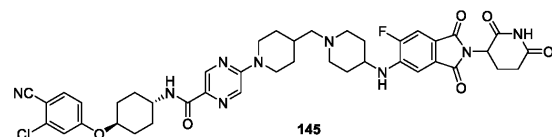
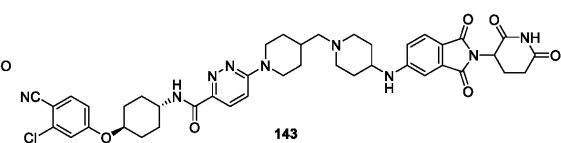
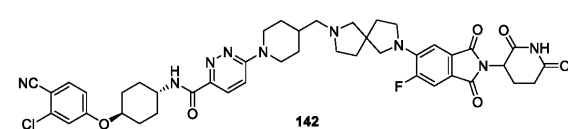
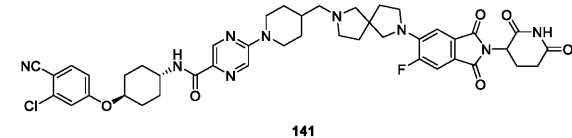
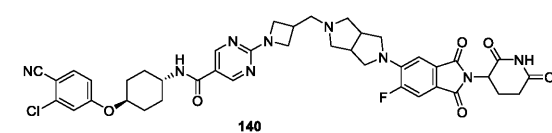
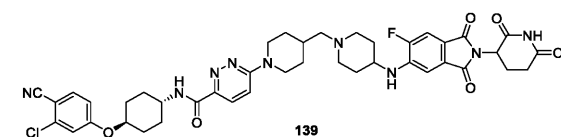
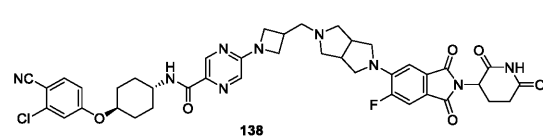
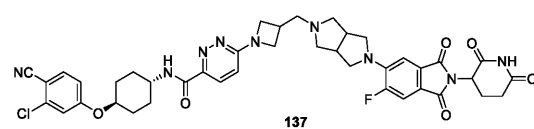
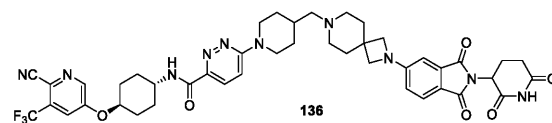
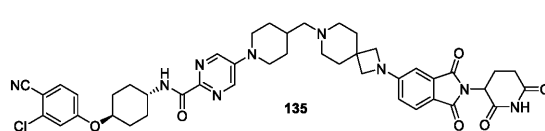
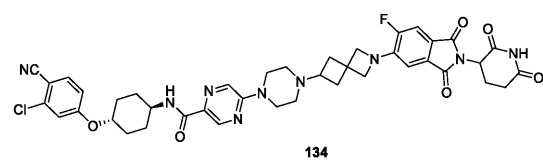
20

30

40

50





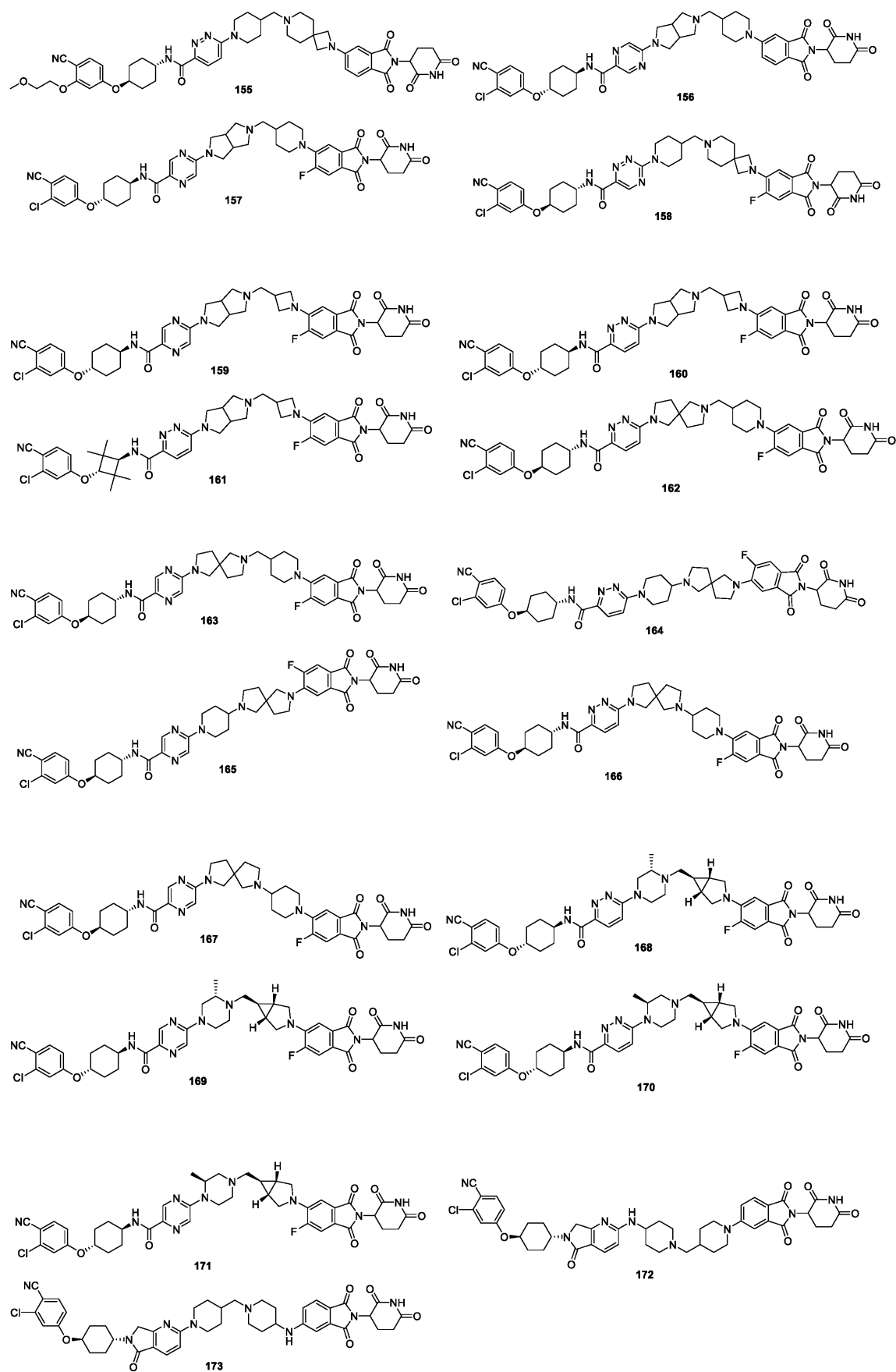
10

20

30

40

50



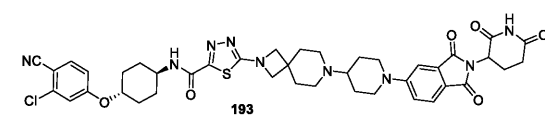
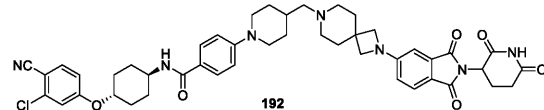
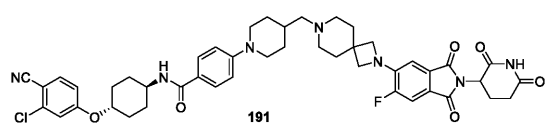
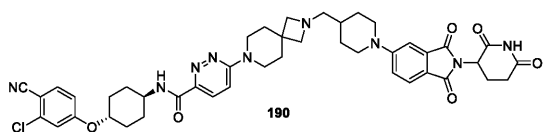
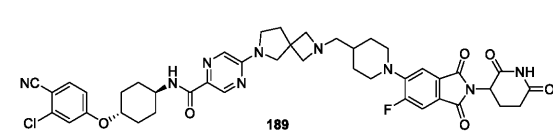
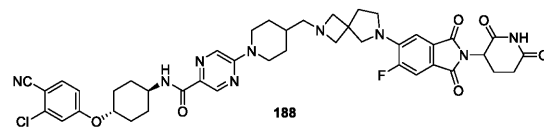
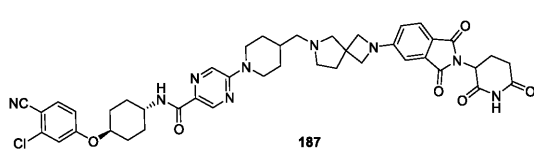
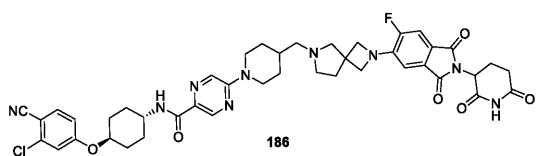
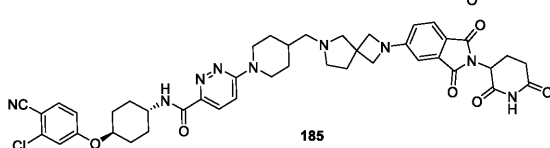
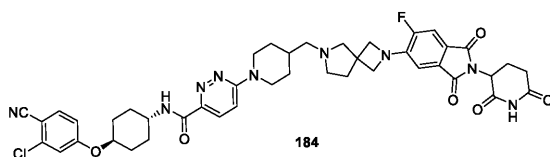
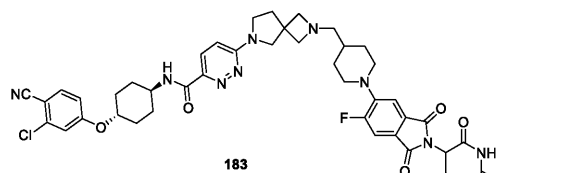
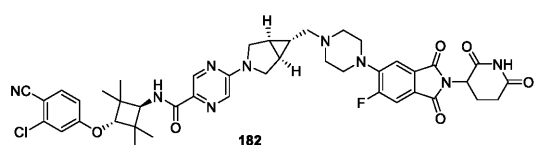
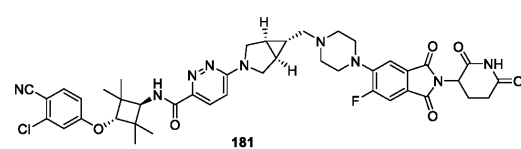
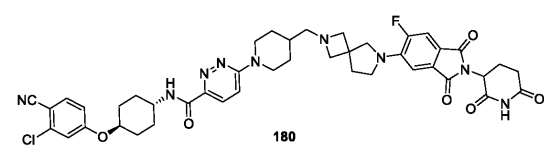
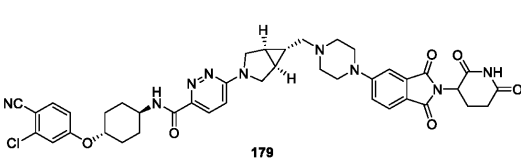
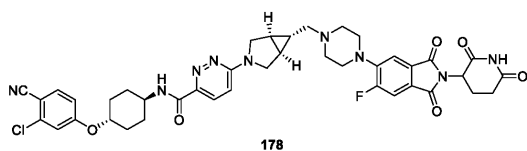
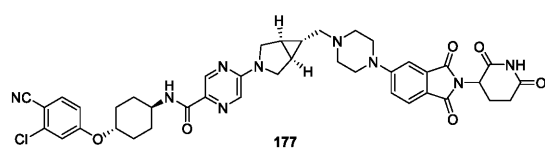
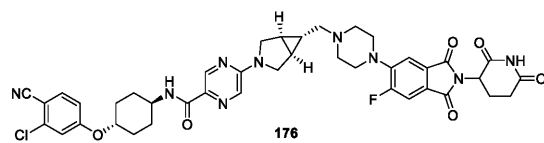
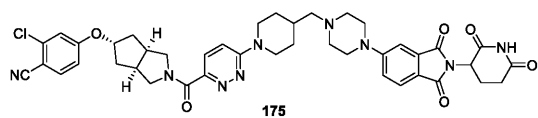
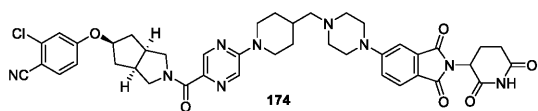
10

20

30

40

50



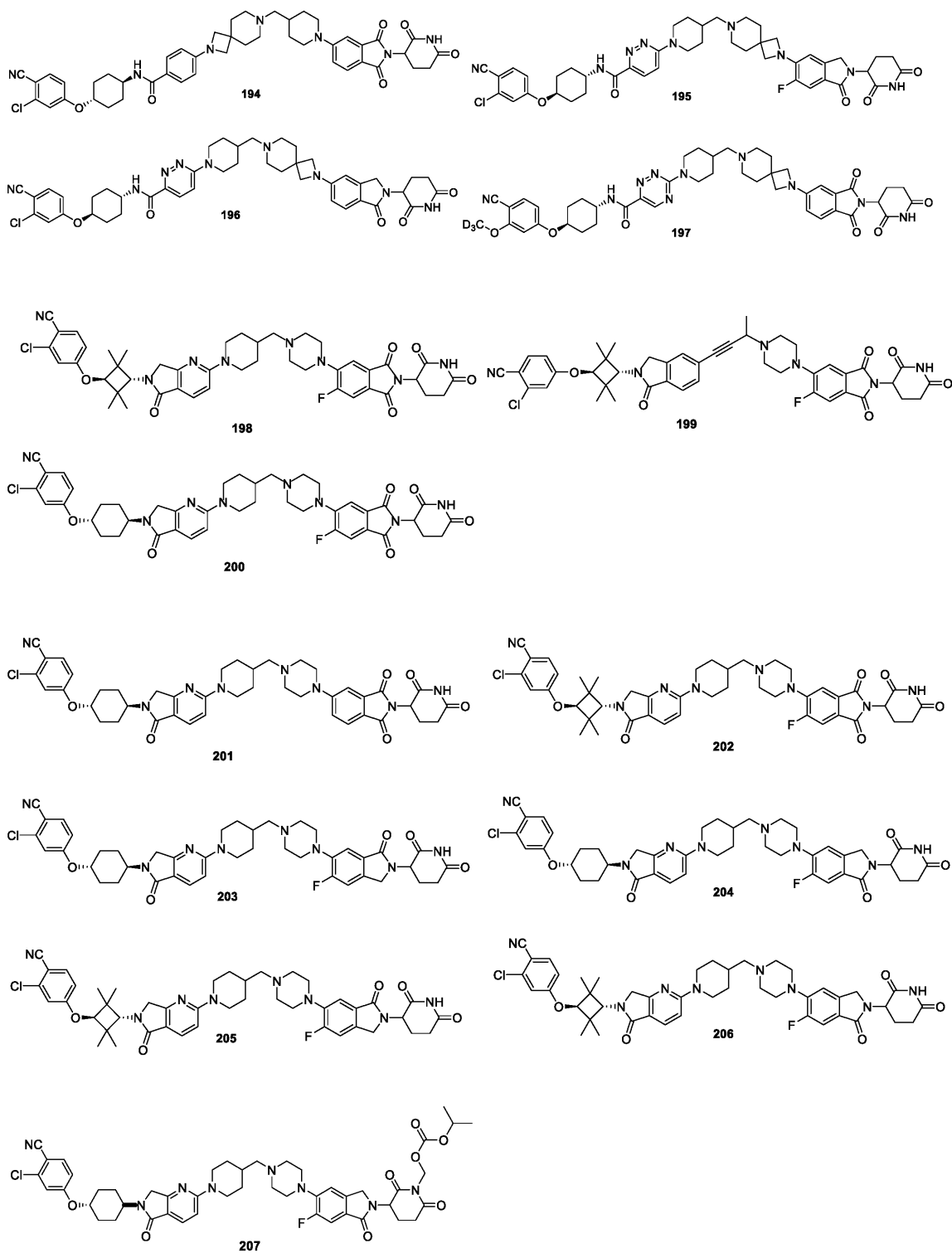
10

20

30

40

50



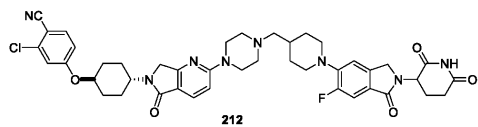
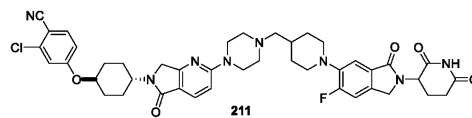
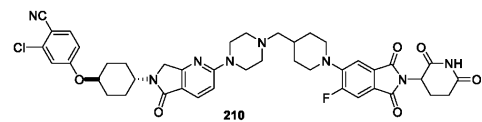
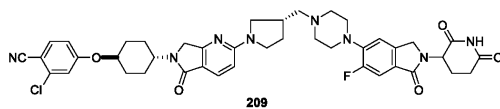
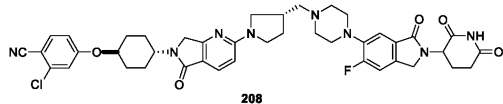
10

20

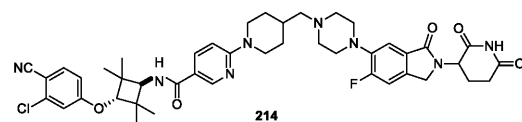
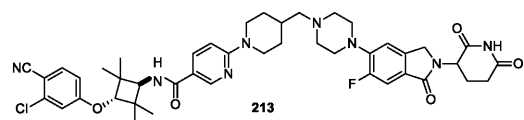
30

40

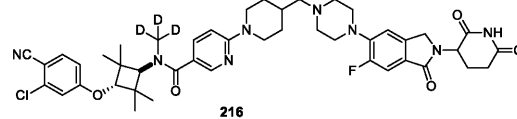
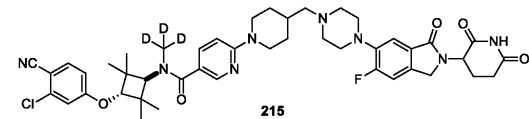
50



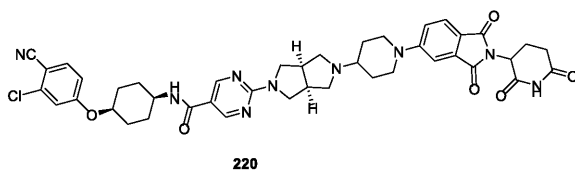
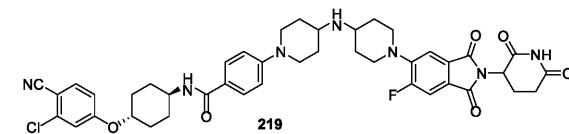
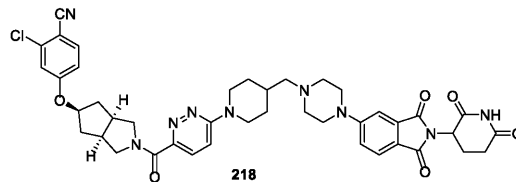
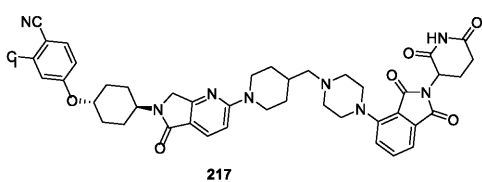
10



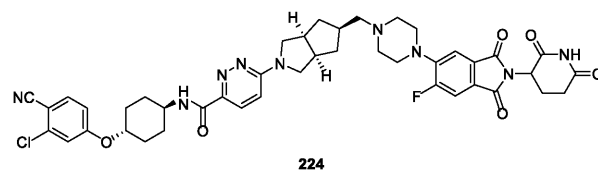
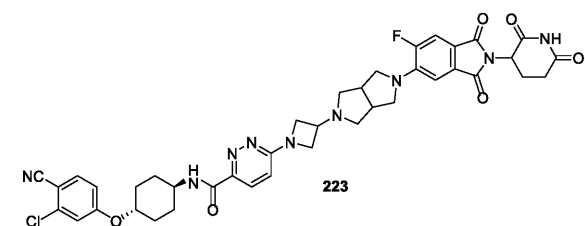
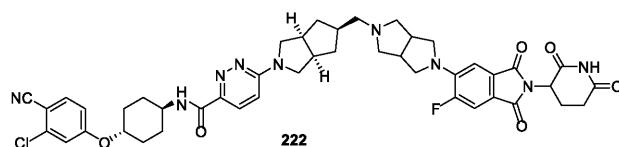
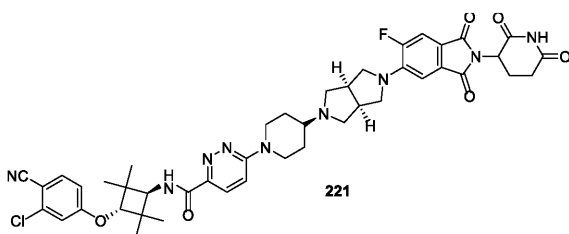
20



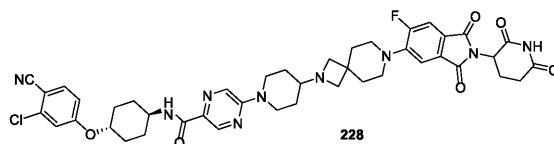
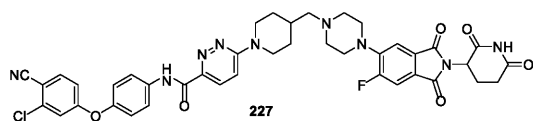
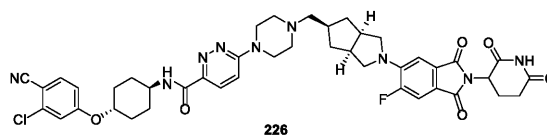
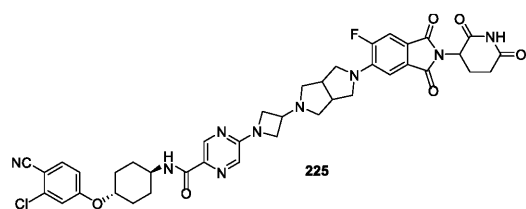
30



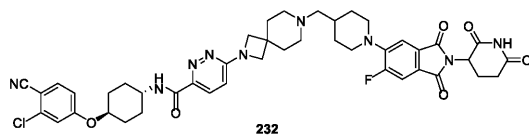
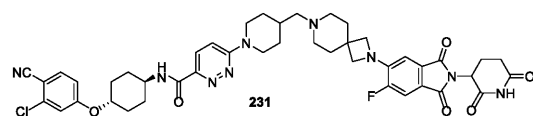
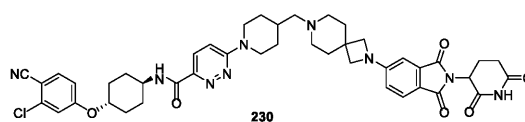
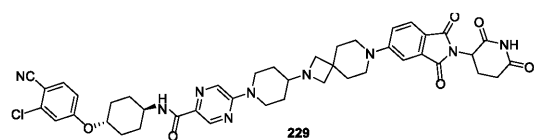
40



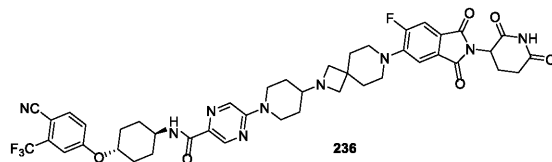
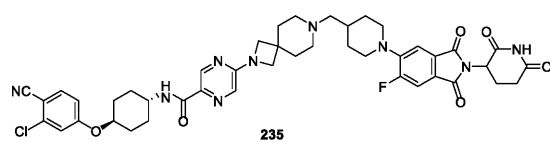
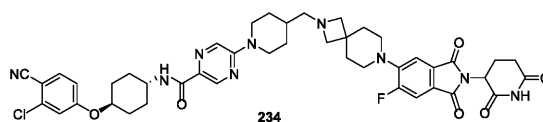
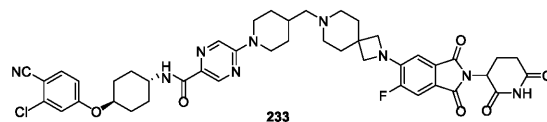
50



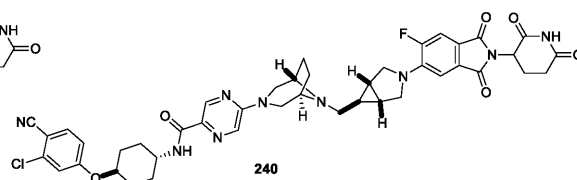
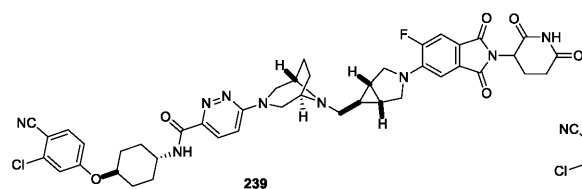
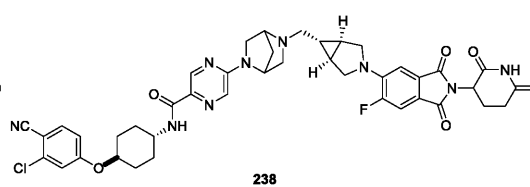
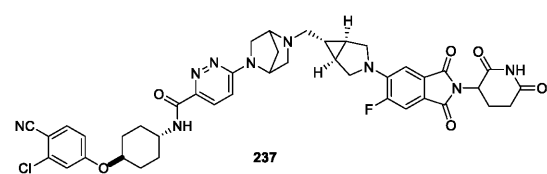
10



20

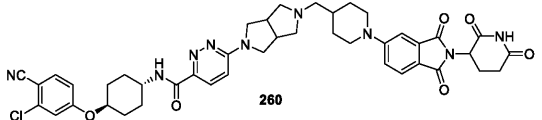
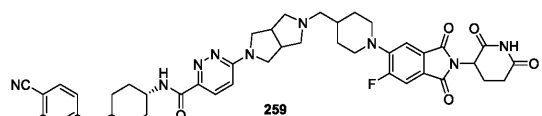
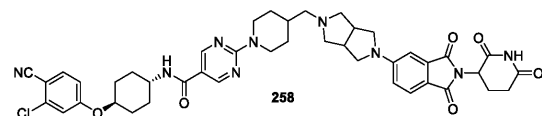
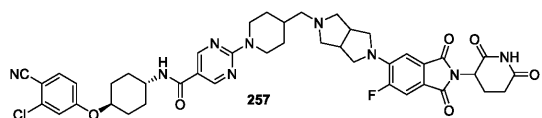
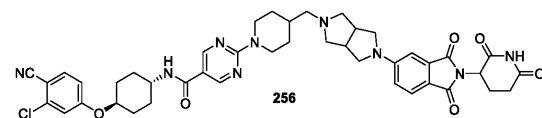
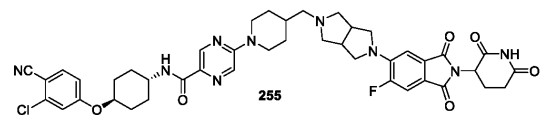
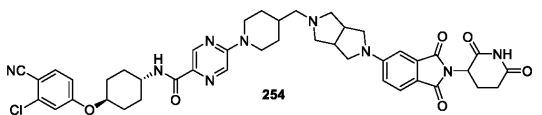
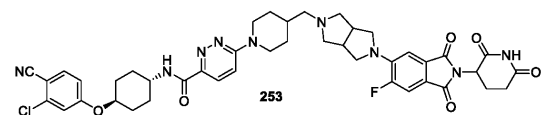
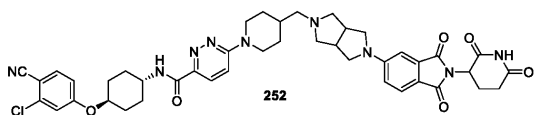
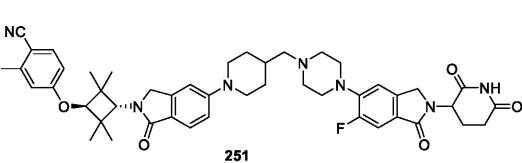
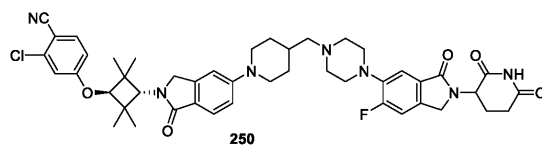
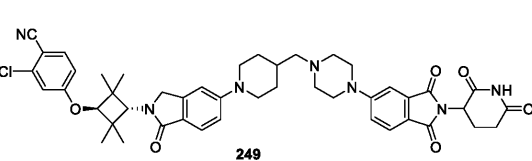
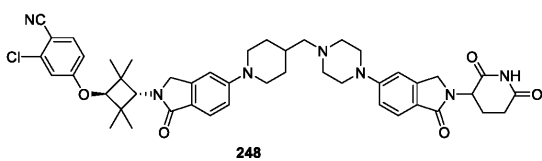
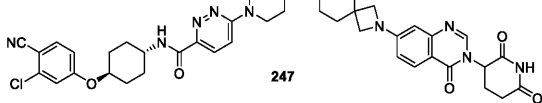
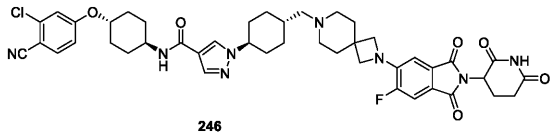
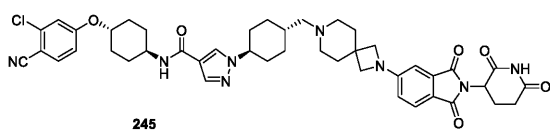
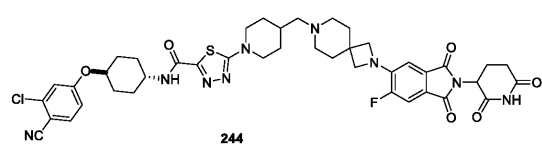
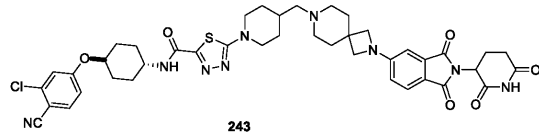
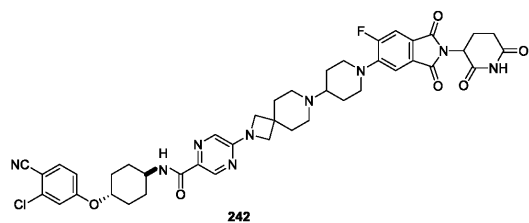
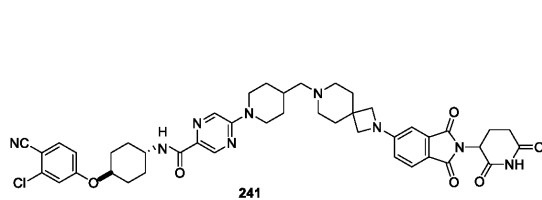


30



40

50



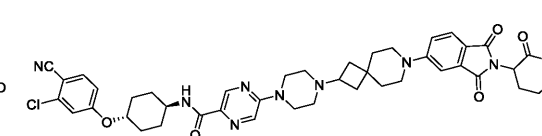
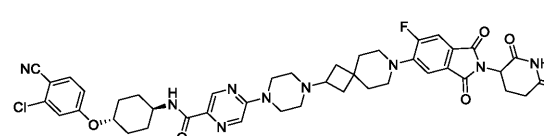
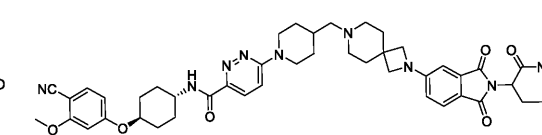
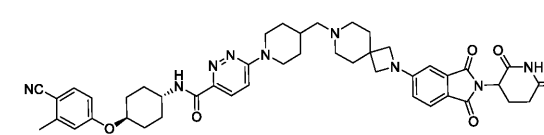
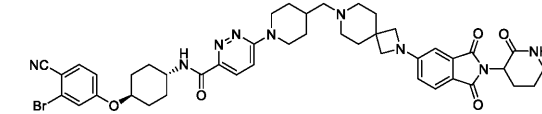
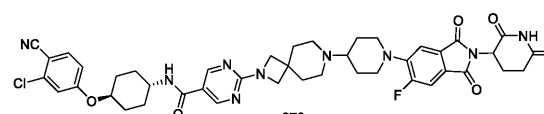
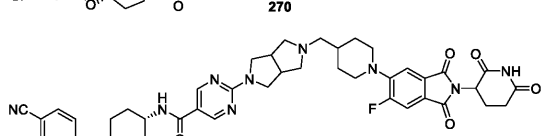
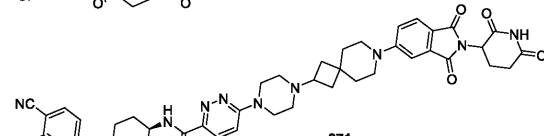
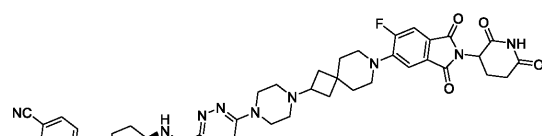
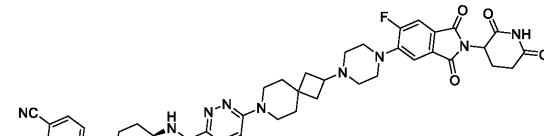
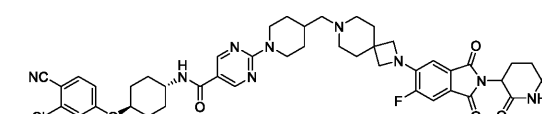
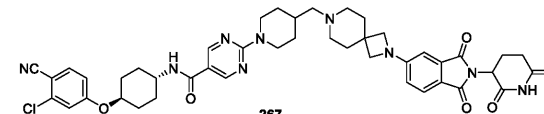
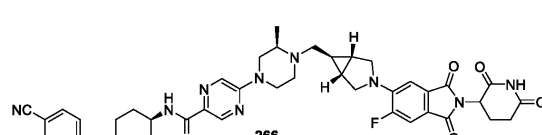
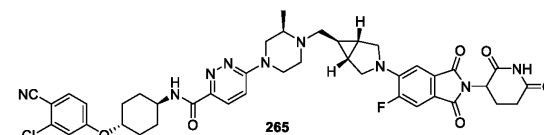
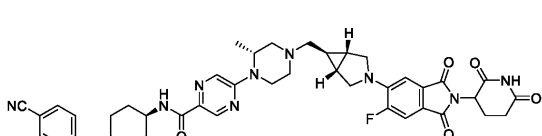
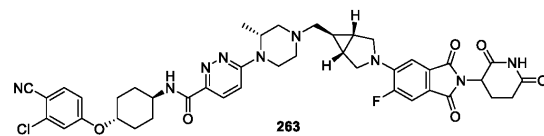
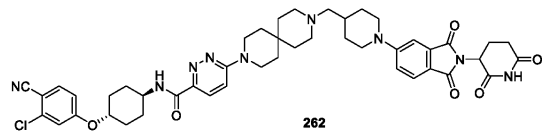
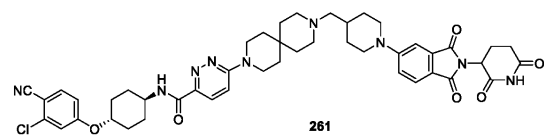
10

20

30

40

50



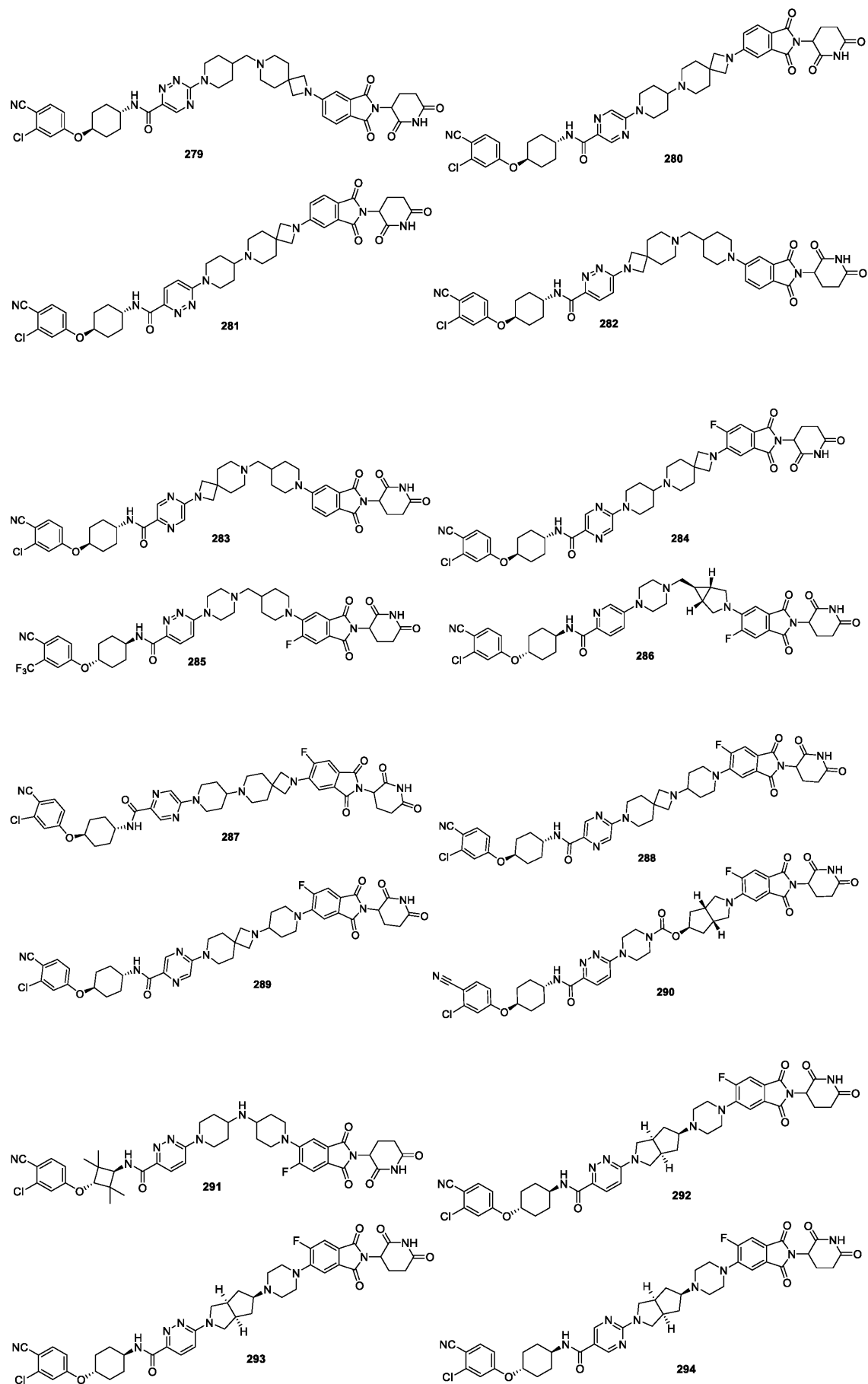
10

20

30

40

50



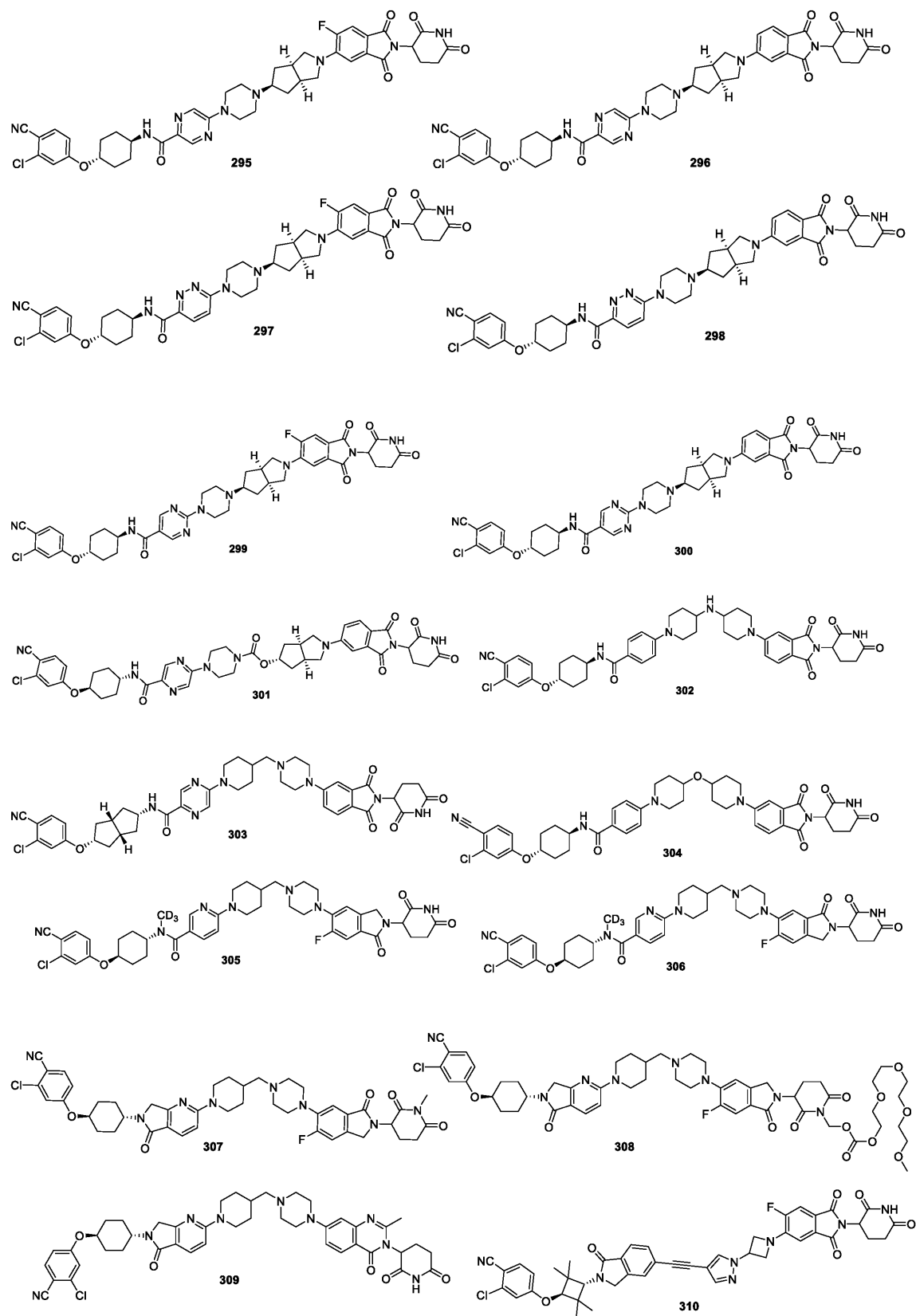
10

20

30

40

50



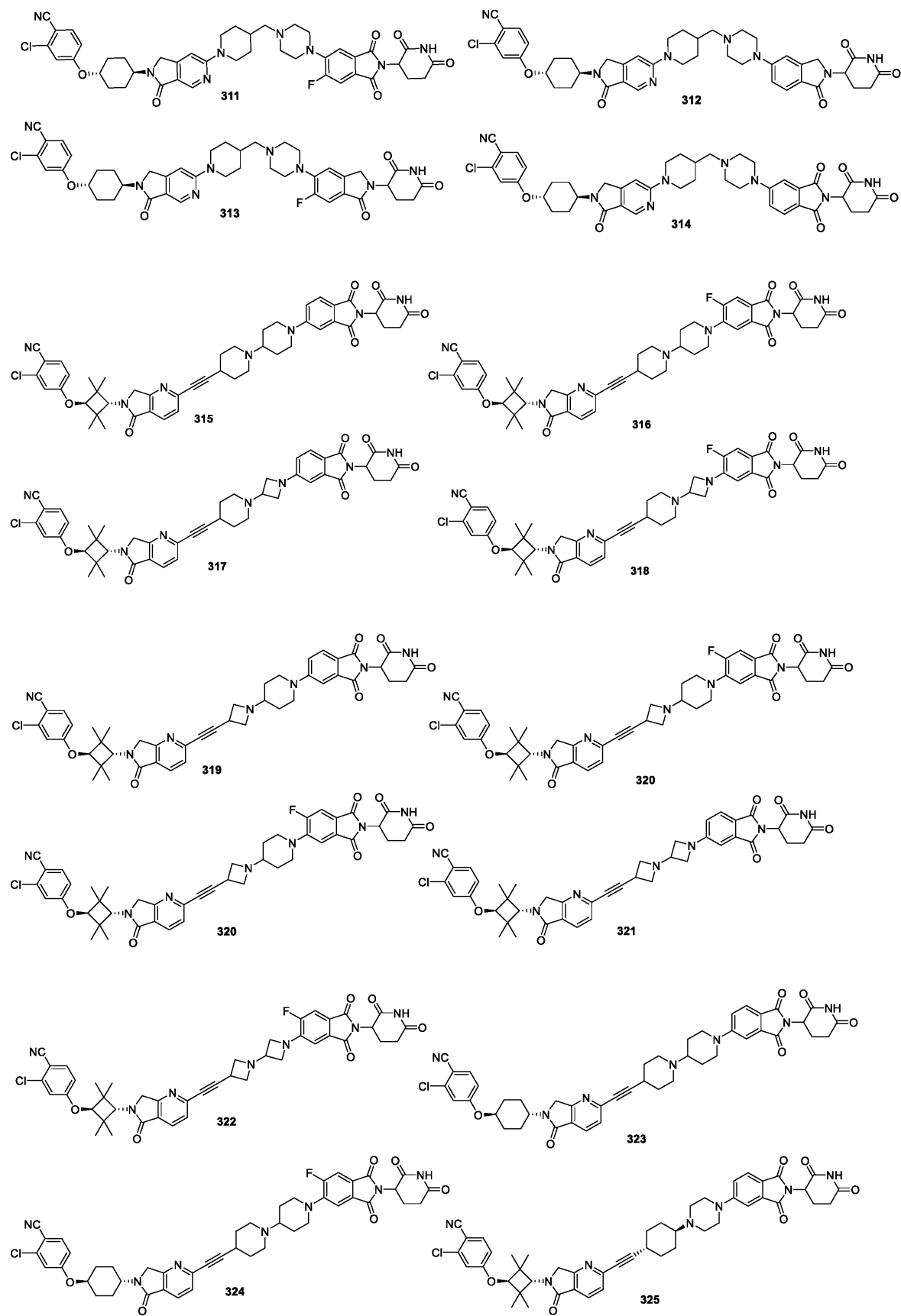
10

20

30

40

50



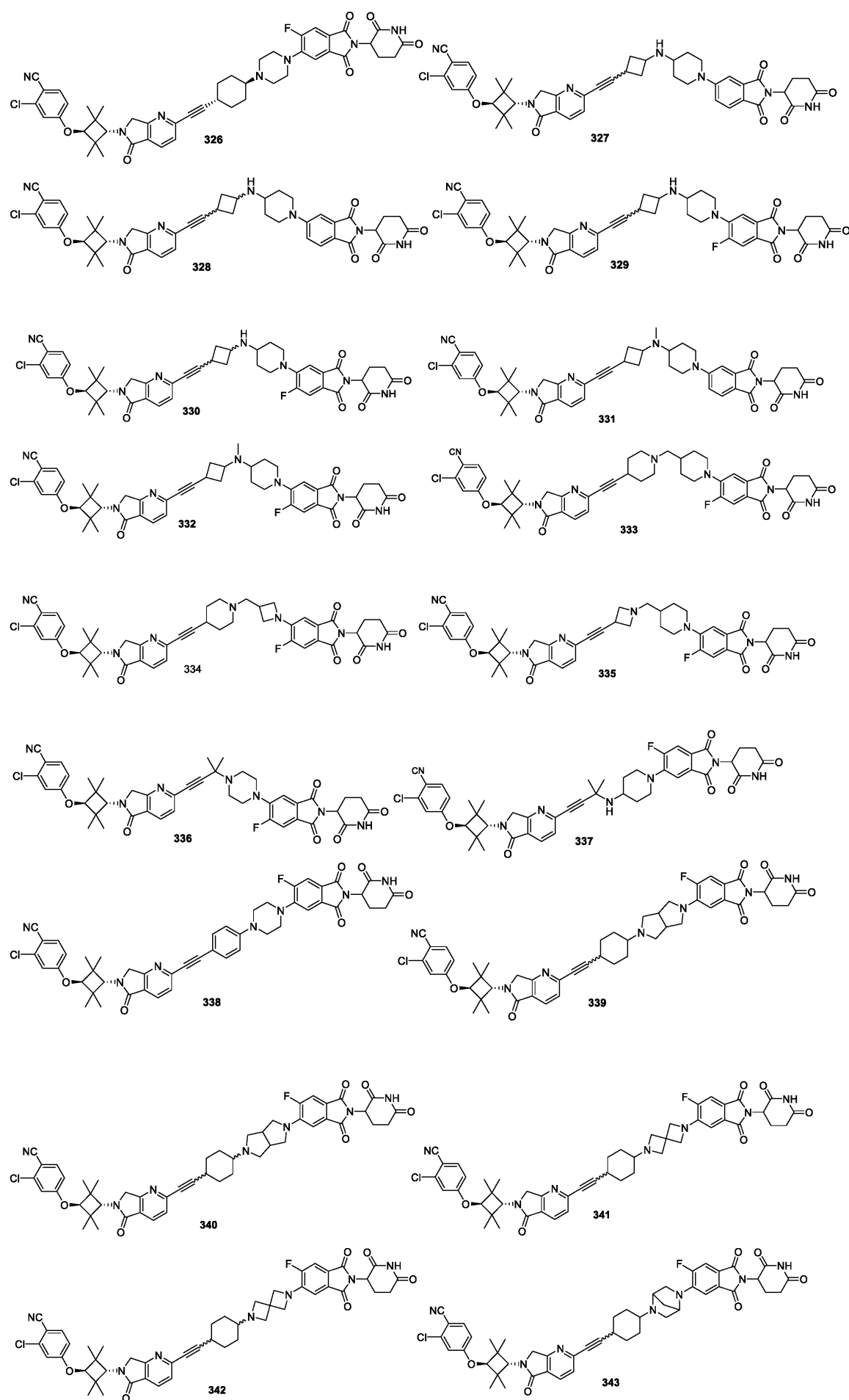
10

20

30

40

50



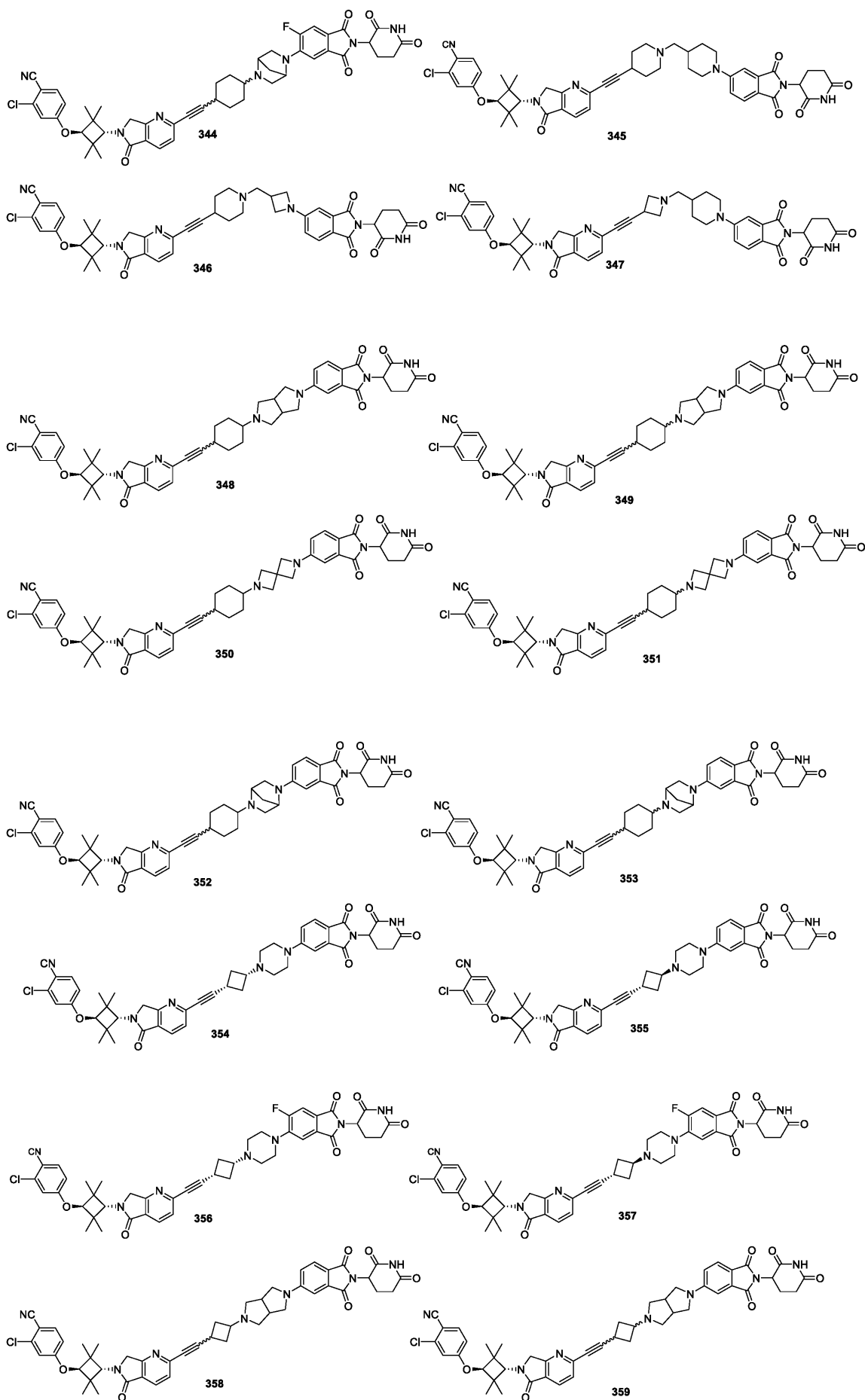
10

20

30

40

50



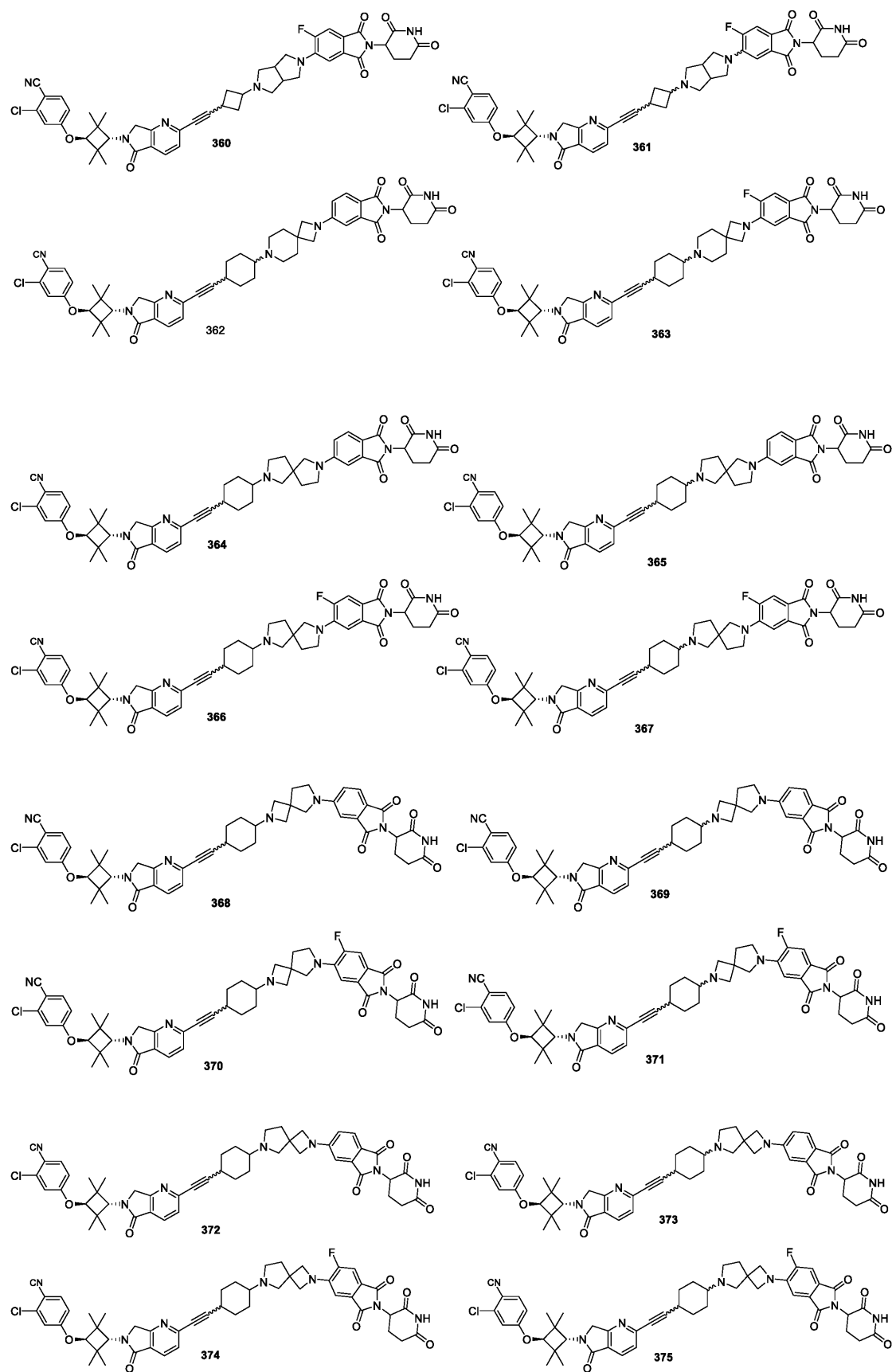
10

20

30

40

50



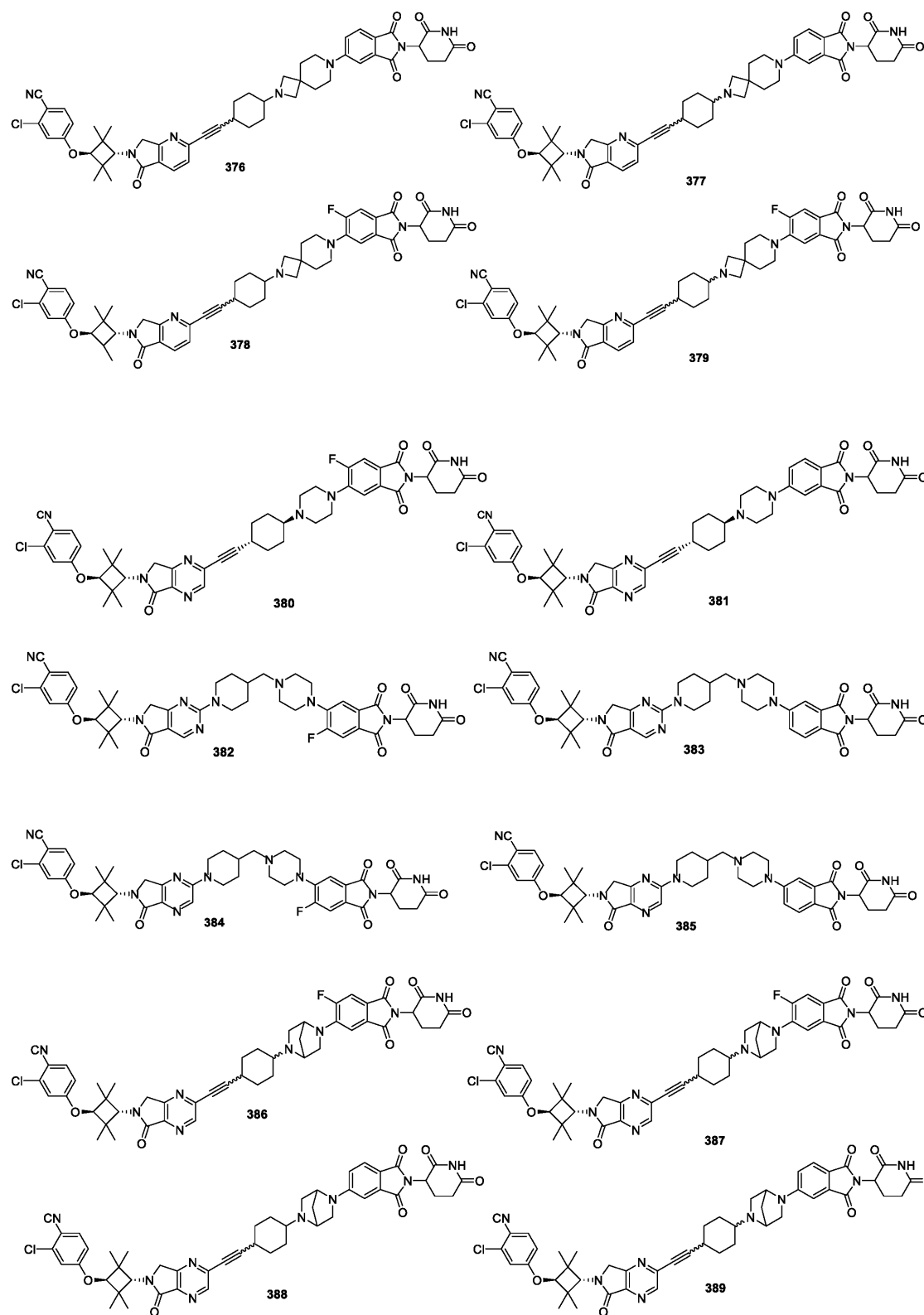
10

20

30

40

50



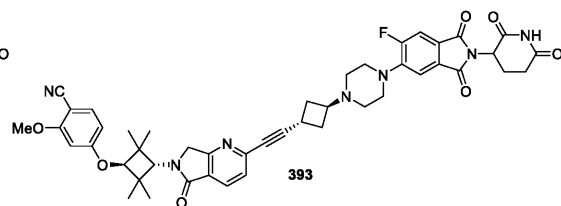
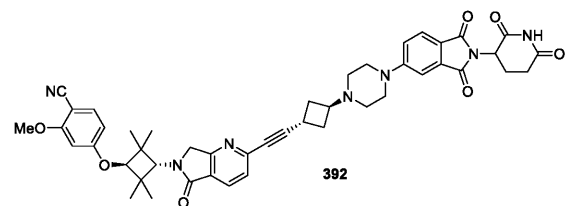
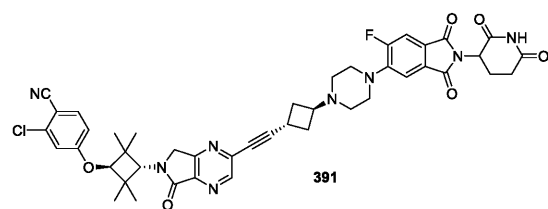
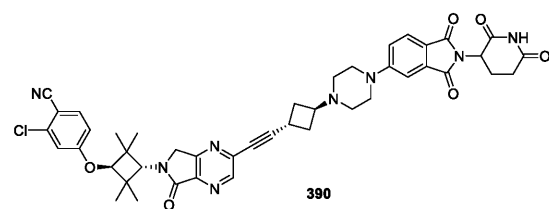
10

20

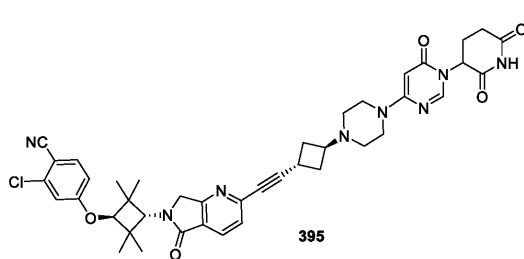
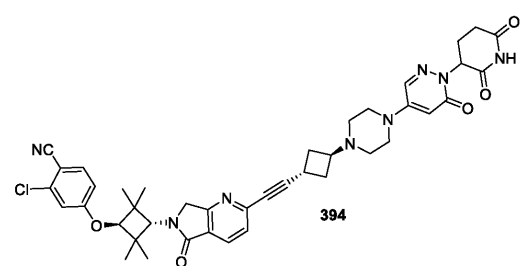
30

40

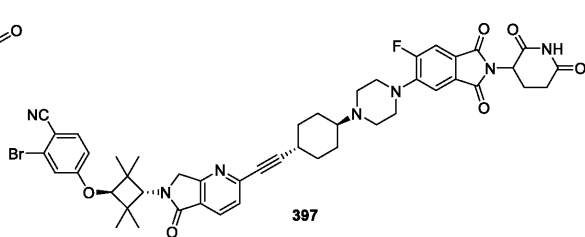
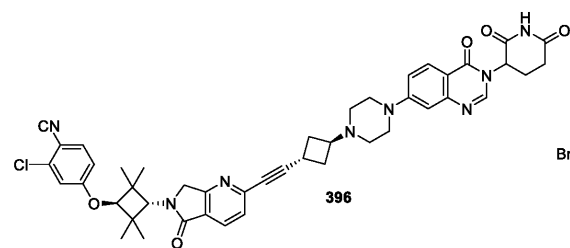
50



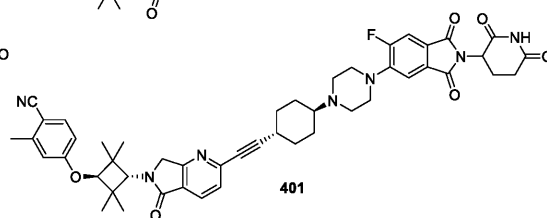
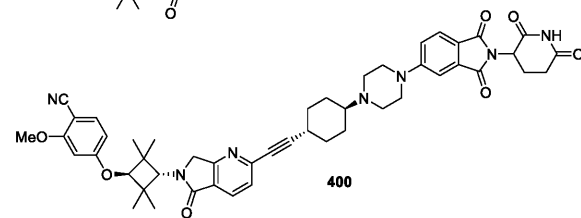
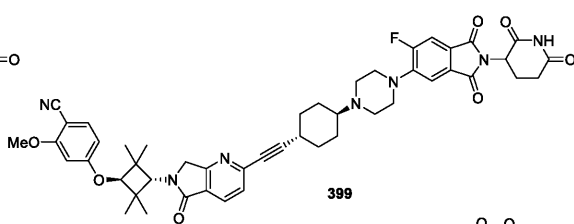
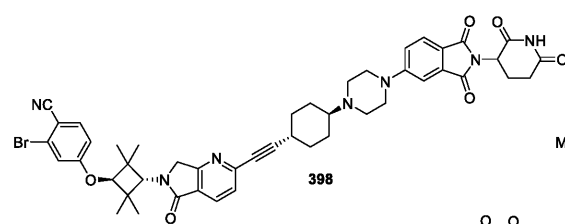
10



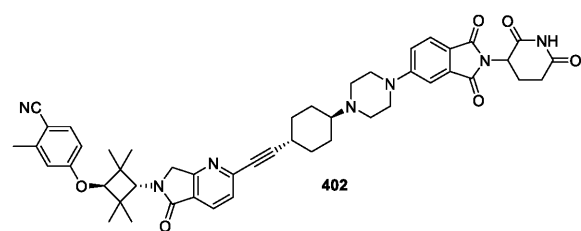
20



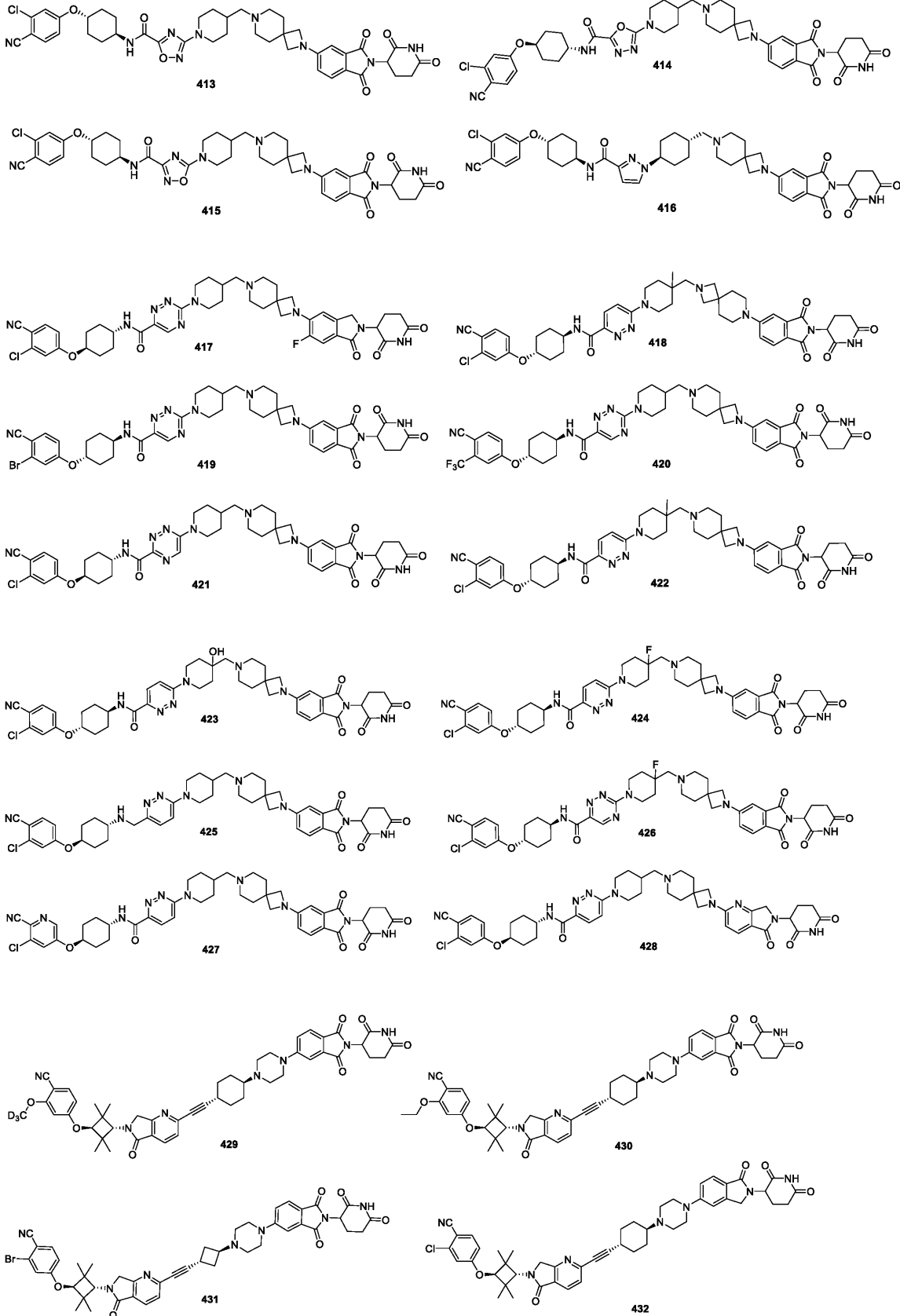
30



40



50



10

20

30

40

50

【請求項 8】

前記トリプルネガティブ乳癌が、アンドロゲン受容体陽性のトリプルネガティブ乳癌であることを特徴とする、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬の分野に属し、具体的には、トリプルネガティブ乳癌を治療するための薬物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

乳癌は、世界的に最も一般的な女性の悪性腫瘍であり、その発病率および死亡率は女性の腫瘍の第1位であることから、女性の心身の健康にとって深刻な脅威およびリスクとなっている。乳癌は、タイプによって生物学的特性や臨床症状が著しく異なり、現在、臨床では、主に免疫組織化学法を用いて、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）およびヒト上皮増殖因子受容体2（HER-2）の検出結果に基づき、乳癌を以下の4つの分子サブタイプに分類している。すなわち、ルミナルAタイプ（ER陽性またはPR陽性、HER-2陰性、Ki67低発現）、ルミナルBタイプ（ER陽性またはPR陽性、HER-2も陽性）、HER-2過剰発現タイプ（ER、PR陰性、HER-2陽性、Ki67は多くが高発現）およびベイサルライクタイプ（ER、PR、HER-2ともに陰性）である。トリプルネガティブ乳癌（triple negative breast cancer, TNBC）は、乳癌の中では悪性度が最も高いサブタイプであり、ER、PRおよびHER-2がいずれも陰性であることを特徴とし、再発率、早期転移率および侵襲性が高く、予後が悪いという特徴を有する。

【0003】

目下、化学療法は乳癌を治療する主な方法の1つである。シクロホスファミド、ドキソルビシン、5-フルオロウラシル（5-FU）は、末期乳癌の治療において最初に選択する化学療法薬物として長らく認められてきたが、パクリタキセルなどの薬物の出現により、次第に多くの臨床医が、パクリタキセルおよびシスプラチンも化学療法として最初に選択し得ると考えるようになった。とはいえ、これら化学療法薬物の治療効果にも、依然として改善の余地がある。

【0004】

アンドロゲン受容体（androgen receptor, AR）は、核内受容体のファミリーに属し、リガンド依存性の転写因子である。ARシグナル伝達経路の異常な調節は、前立腺癌の発症および進行において重要な役割を果たすものであり、研究によって、去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer, CRPC）が依然としてARの作用に依存することが示されている。タンパク質分解誘導キメラ（PROTACs）は、標的タンパク質の分解を誘導することができる小分子として、広く注目されている。二官能性分子であるPROTACsは、標的タンパク質（protein of interest, POI）に結合可能な小分子化合物を含み、その適切な位置にリンカーが導入され、そしてユビキチンプロテアーゼと結合可能な小分子化合物と結合する。得られた小分子プローブは、標的タンパク質とユビキチンプロテアーゼとに同時に結合することができ、それにより標的タンパク質のユビキチン化を促進し、多重にユビキチン化されたタンパク質が、プロテアソームによって認識および分解される。PROTACsの戦略を用いて、アンドロゲン受容体を標的として認識／結合できるタンパク質分解誘導キメラ（AR PROTACs）を調製すれば、細胞内のユビキチン-プロテアソーム分解システムによりアンドロゲン受容体のレベルを制御して、アンドロゲン受容体の分解を誘導することができ、それによって、前立腺癌などのアンドロゲン受容体に制御される関連疾患の治療効果を得ることができる。

【0005】

しかし、アンドロゲン受容体のタンパク質分解誘導キメラを用いてトリプルネガティブ乳癌を治療したという報告は、現在のところまだない。

【発明の概要】

【0006】

本発明の1つの目的は、ドサミン系E3リガーゼリガンドを基にしたアンドロゲン受容体を標的とする分解剤の、トリプルネガティブ乳癌の予防および／または治療のための薬

物の調製における使用を提供することである。

【0007】

本発明の別の目的は、ドサミン系 E3 リガーゼリガンドを基にしたアンドロゲン受容体を標的とする分解剤と標的薬物（PI3K α 阻害剤、PARP 阻害剤を含む）、免疫治療薬物または化学療法薬物との併用の、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用を提供することである。

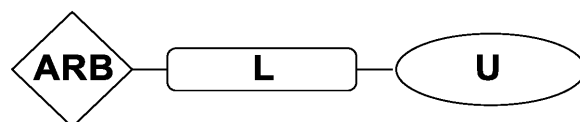
【0008】

本発明は、ドサミン系 E3 リガーゼリガンドを基にしたアンドロゲン受容体を標的とする分解剤の、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用を提供する。

10

【0009】

さらに、前記アンドロゲン受容体を標的とする分解剤は、式（I）に示す PROTAC 二官能性キメラ分子、またはその光学異性体、その互変異性体、その薬学的に許容可能な塩である。



(I)

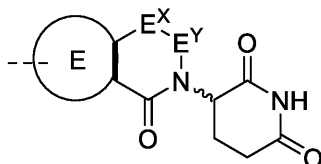
20

【0010】

ただし、ARB はアンドロゲン受容体のリガンドであり、L はリンカーであり、U は E3 リガーゼのリガンドである。

【0011】

さらに、前記 U は、CRBN 系 E3 リガーゼリガンドであり、以下の構造を有する。



30

【0012】

ただし、E は、未置換および置換のベンゼン環、5員芳香族複素環、6員芳香族複素環、ベンゾ芳香族複素環、不飽和ベンゾ複素環であり、

E^X は、無し、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、カルボニル基、-(CH₂)-であり、

E^Y は、無し、H、カルボニル基である。

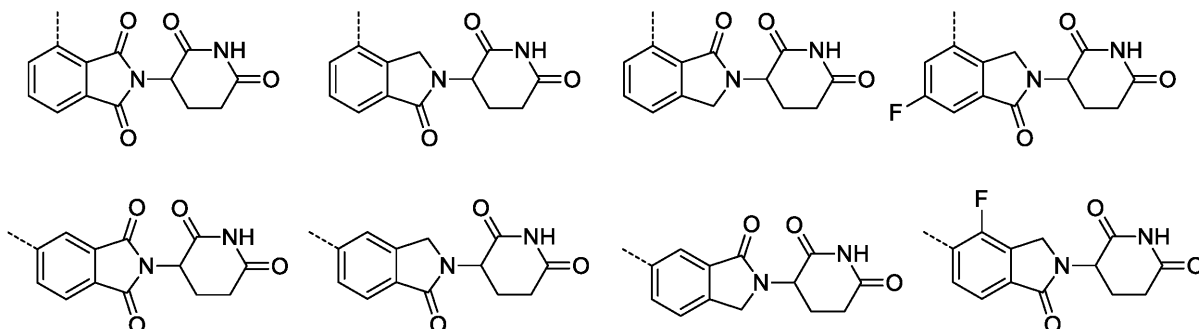
【0013】

さらに、前記 U は、CRBN 系 E3 リガーゼリガンドである。

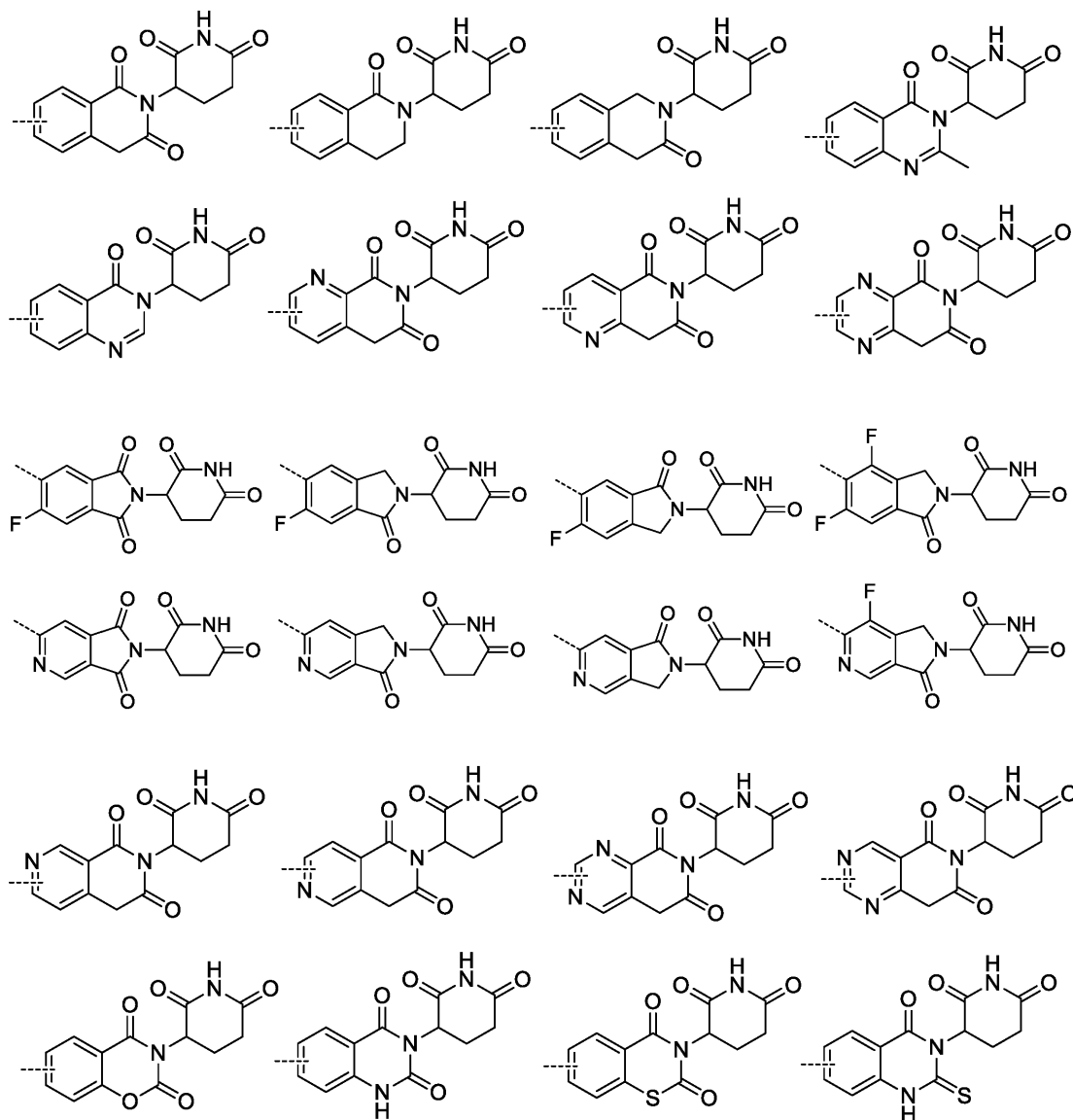
【0014】

さらに、前記 U の構造は以下から選択される。

40



50



10

20

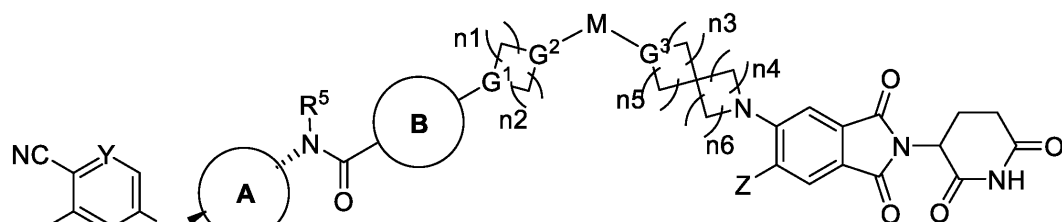
30

【0015】

さらに、前記PROTAC二官能性キメラ分子は、ARV-110、ARV-766、HP518、AC0176、GT20029、ASN-1780、ARD-2128、ARD-2585から選択される。

【0016】

さらに、前記PROTAC二官能性キメラ分子の構造は、式(II)に示すとおりである。



式(II)

40

【0017】

ただし、Xは、F、Cl、Br、Me、CF₃から選択され、
Yは、CHまたはNから選択され、

50

Wは、O、S、NMeから選択され、

環Aは、R¹、R²、R³および／またはR⁴で置換された以下の基から選択され、該基は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンであり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵は、それぞれ独立して水素、Meから選択され、

環Bは、5員芳香族複素環、6員芳香族環、6員芳香族複素環から選択され、

G¹、G²、G³は、それぞれ独立してCR⁶、Nから選択され、ここで、R⁶は、H、ハロゲン、ヒドロキシ基から選択され、

n¹、n²、n³、n⁴、n⁵、n⁶は、それぞれ独立して1または2から選択され、

Mは、CR⁷R⁸から選択され、ここで、R⁷、R⁸は、それぞれ独立してH、Meから選択され、

Zは、H、F、Cl、Meから選択される。

[0018]

さらに、前記PROTAC二官能性キメラ分子の構造は以下から選択される。

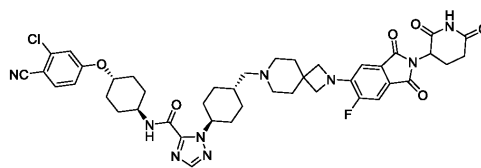
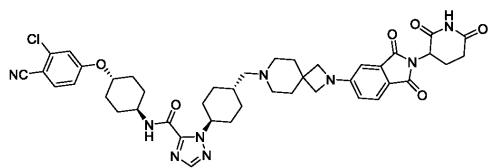
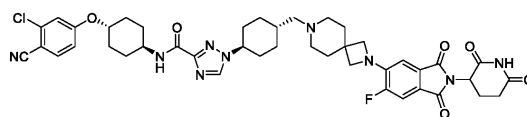
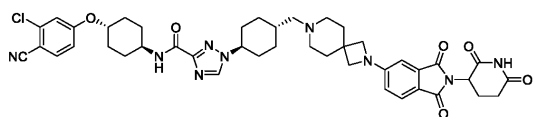
10

20

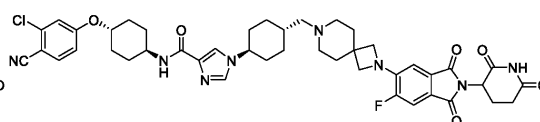
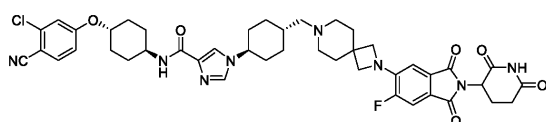
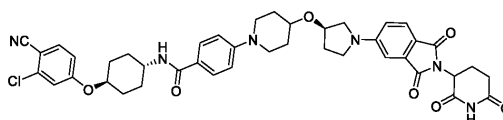
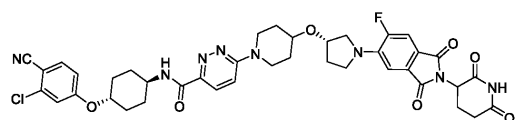
30

40

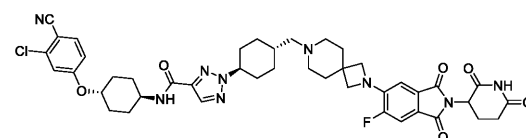
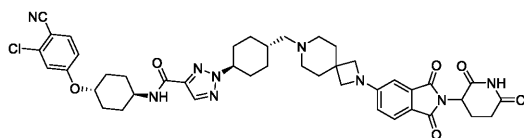
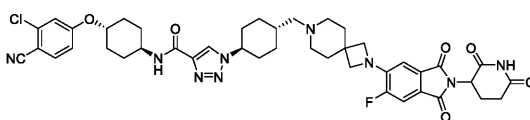
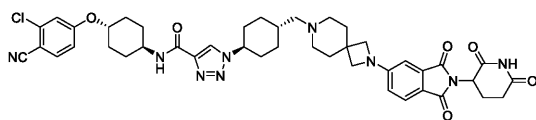
50



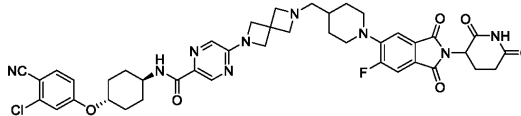
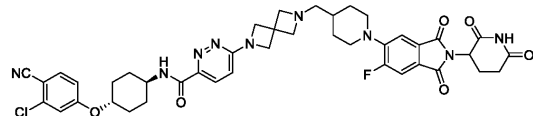
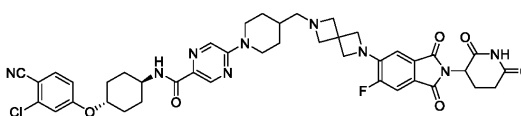
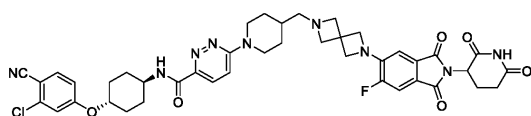
10



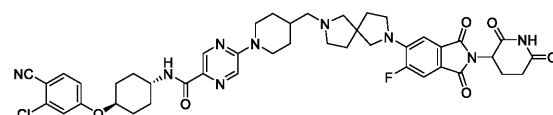
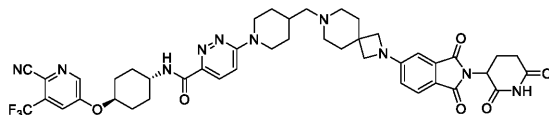
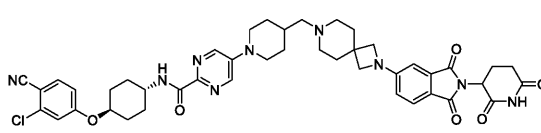
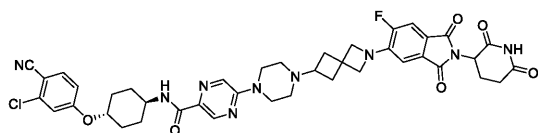
20



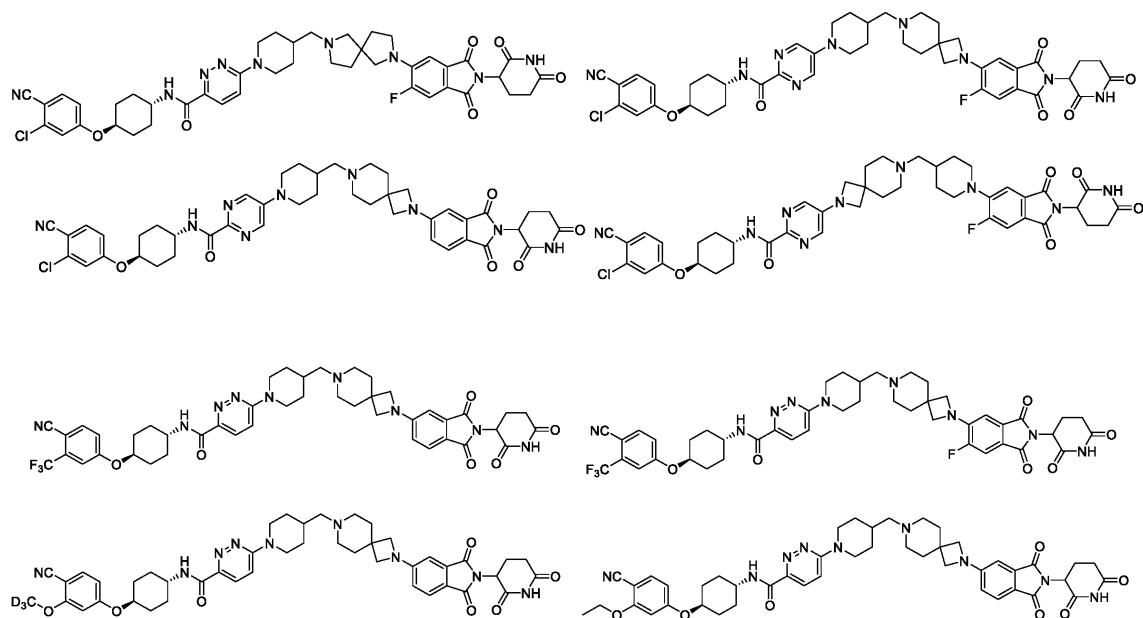
30



40



50



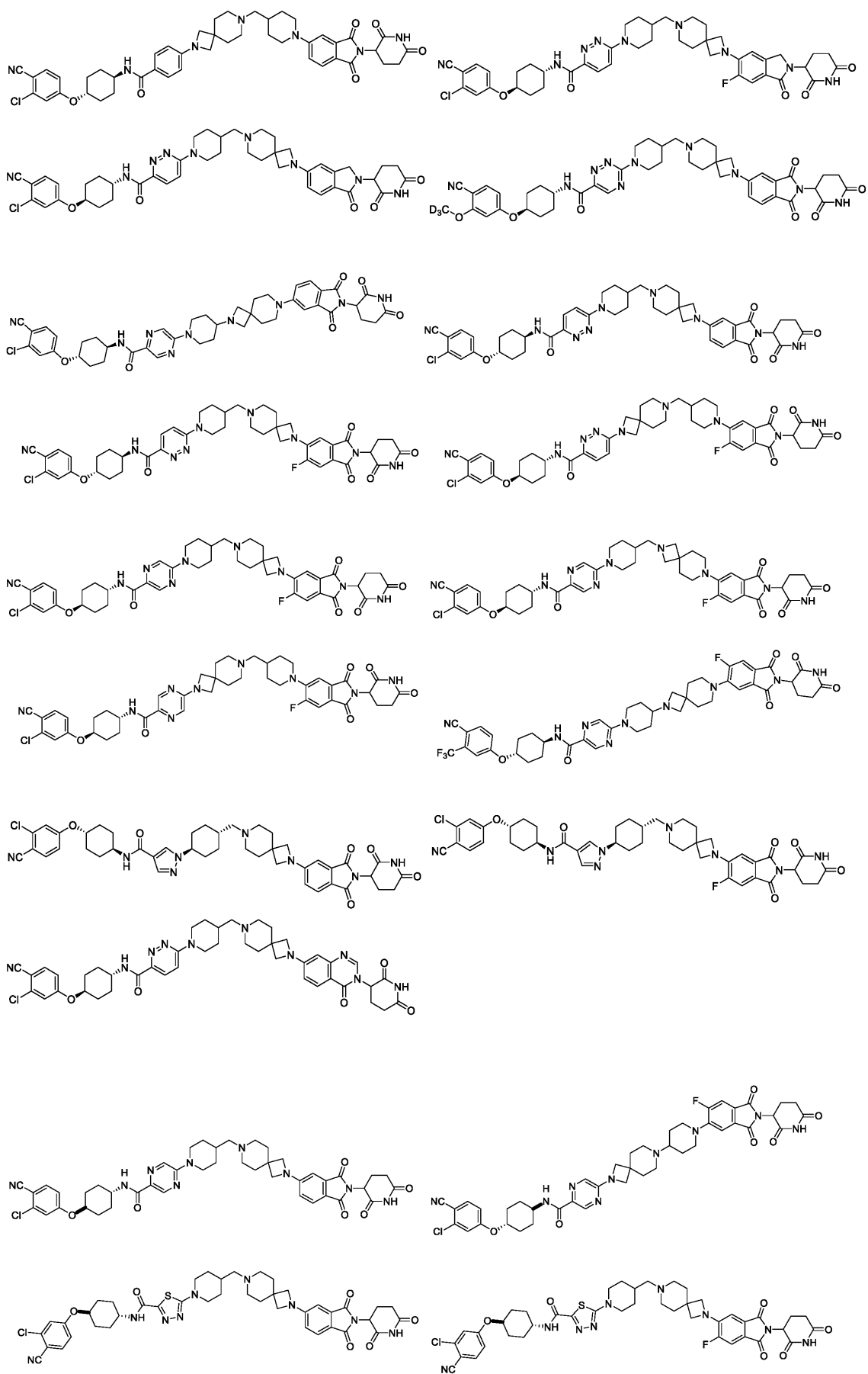
10

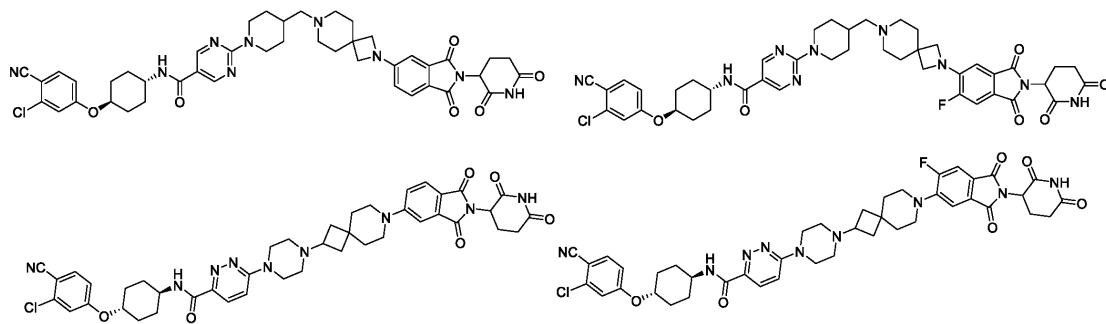
20

30

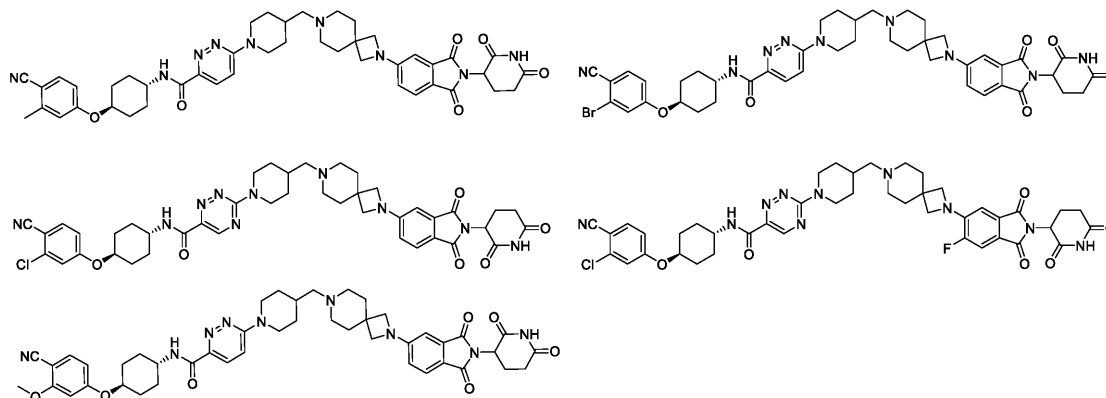
40

50

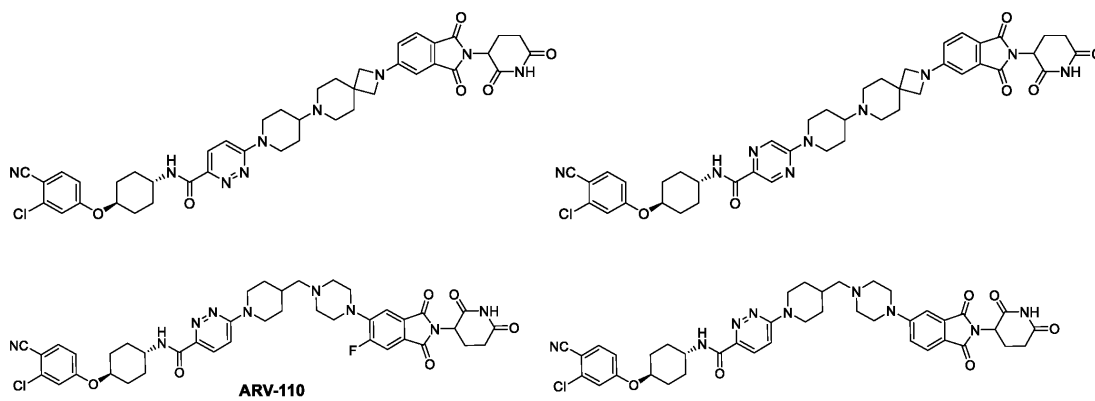




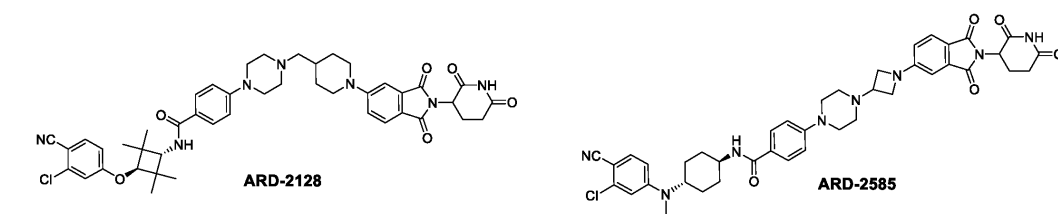
10



20



30



40

50

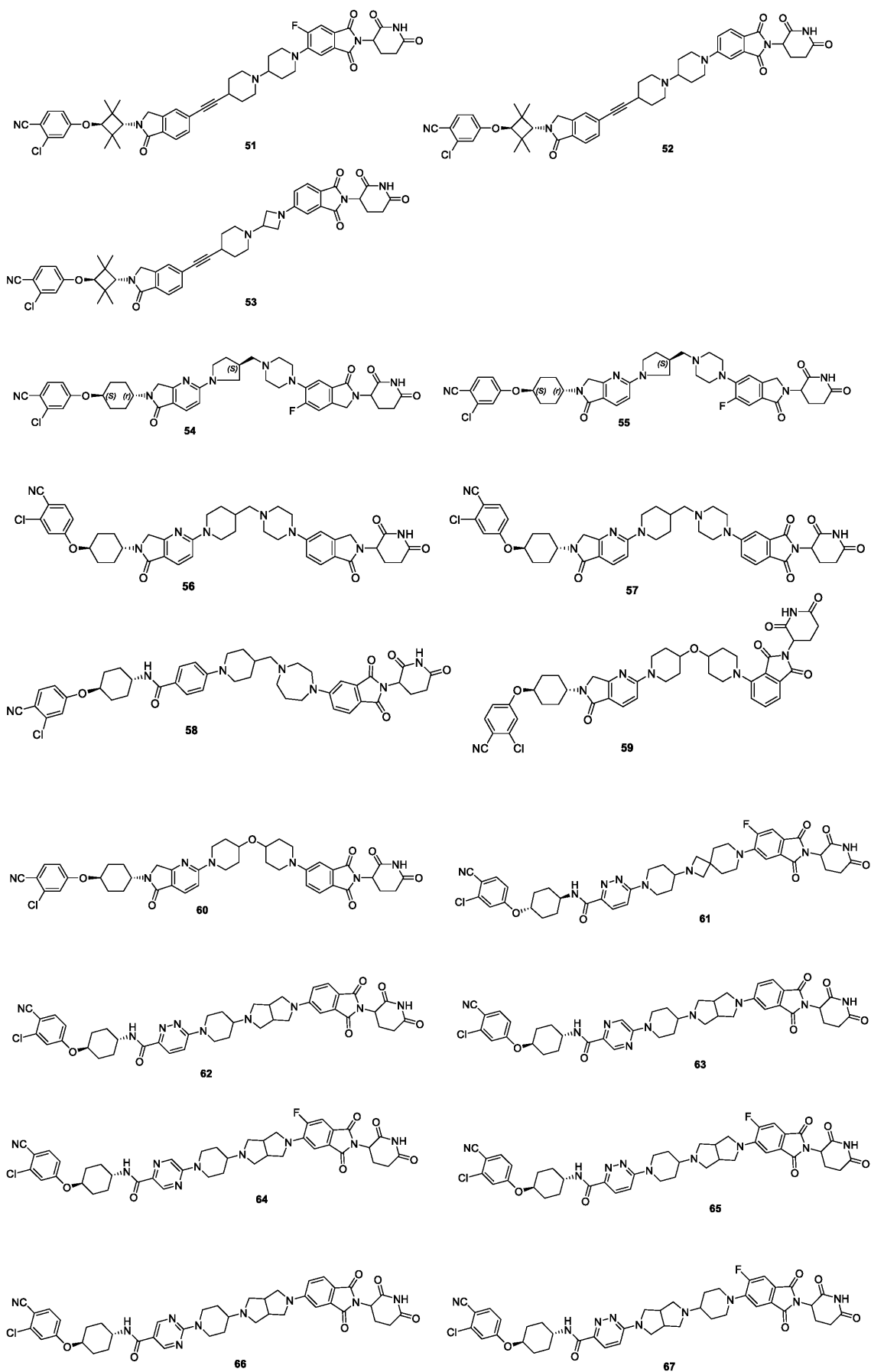
10

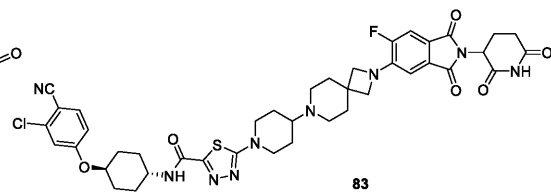
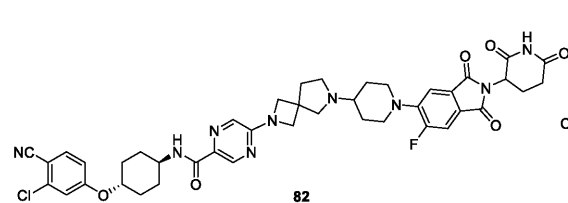
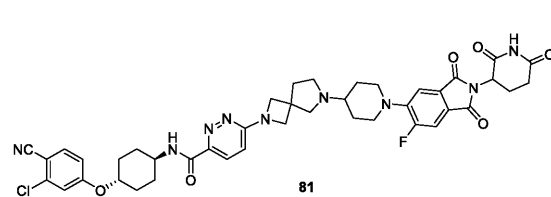
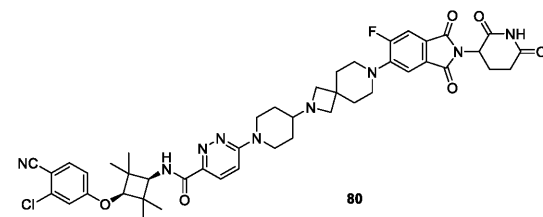
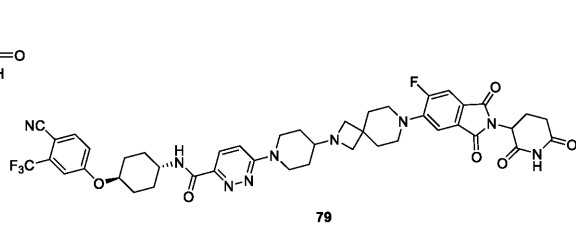
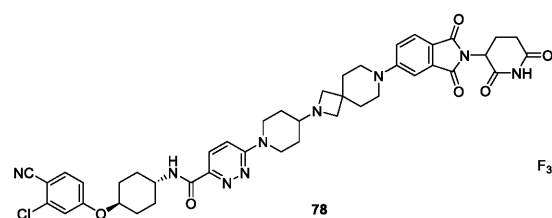
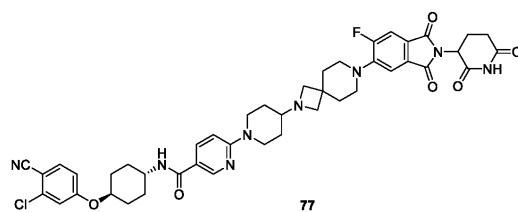
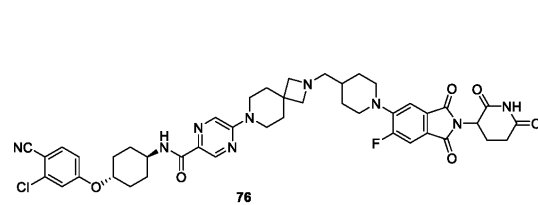
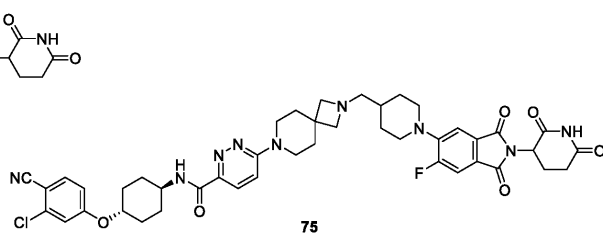
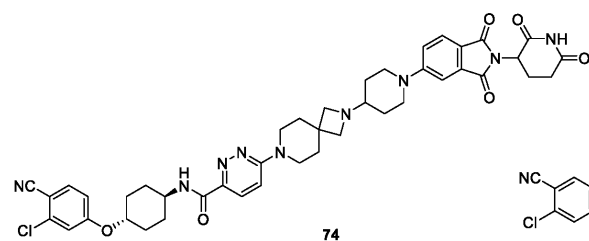
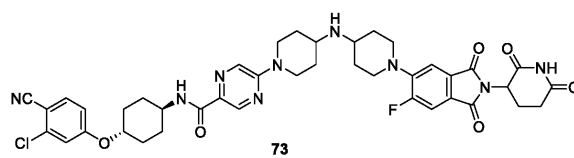
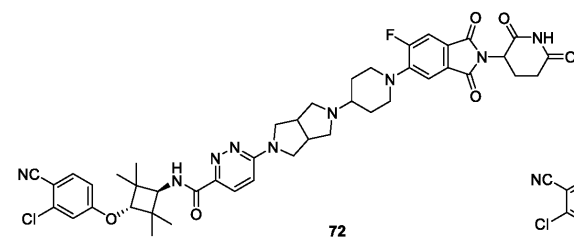
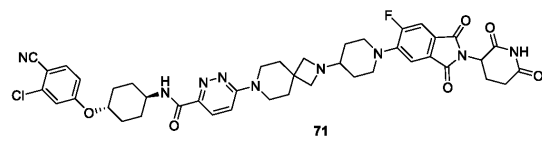
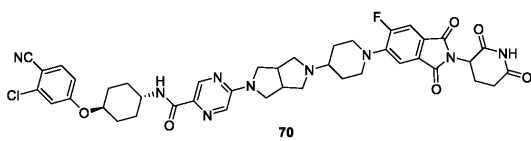
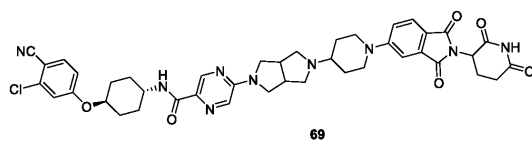
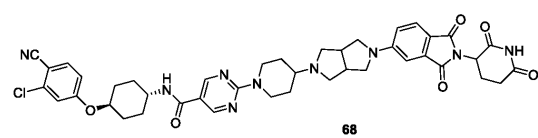
20

30

40

50





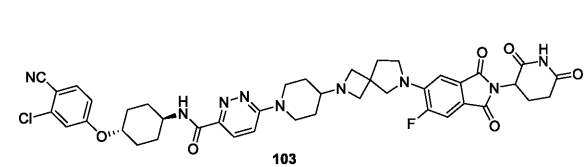
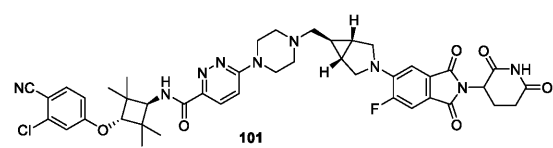
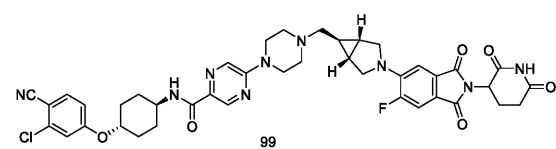
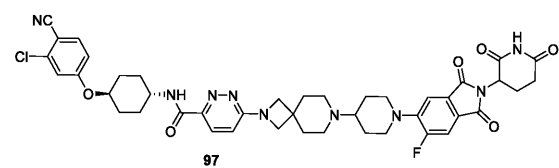
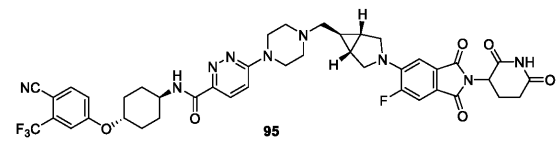
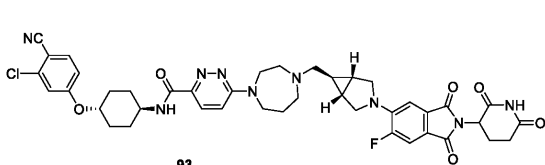
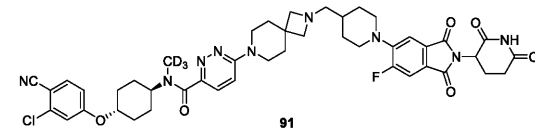
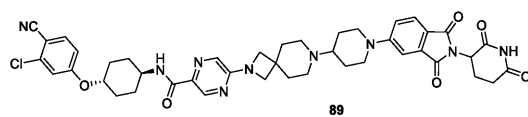
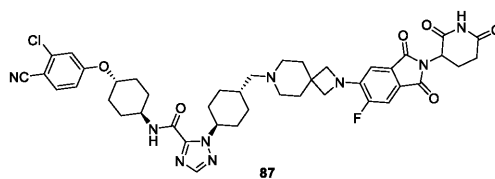
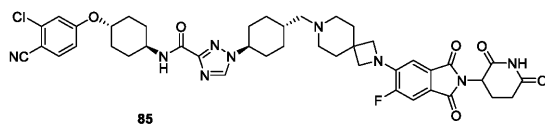
10

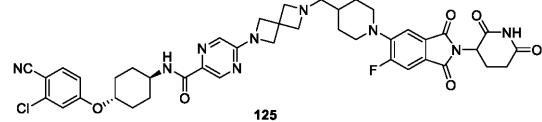
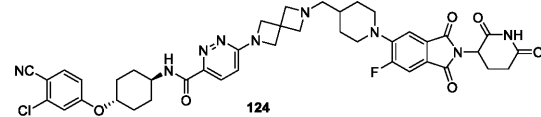
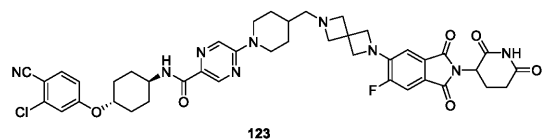
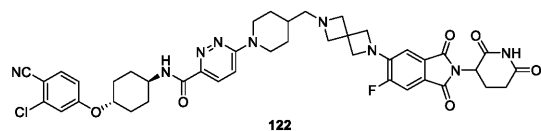
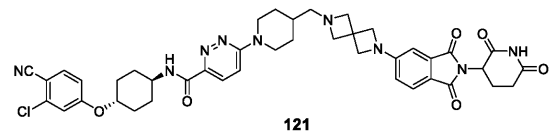
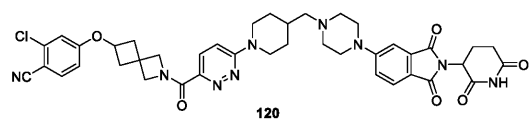
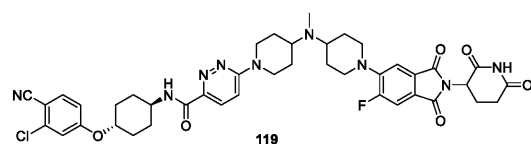
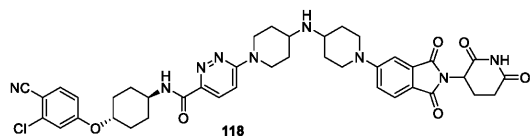
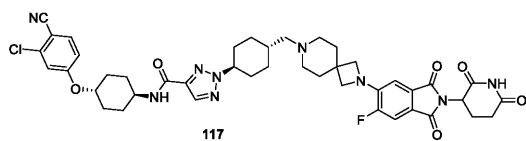
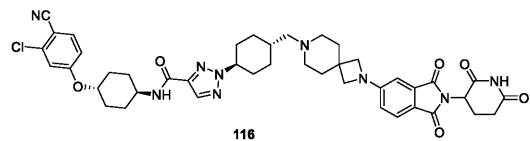
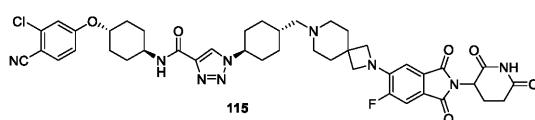
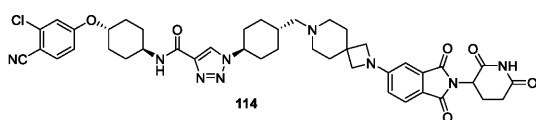
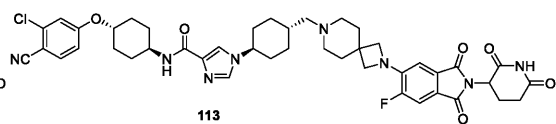
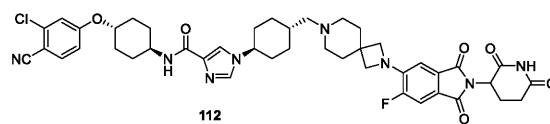
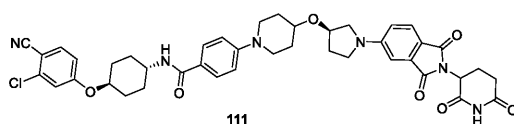
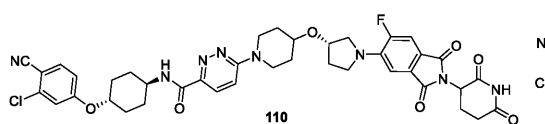
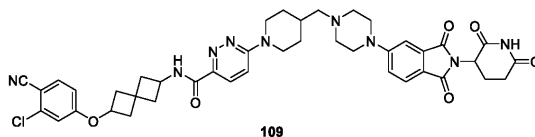
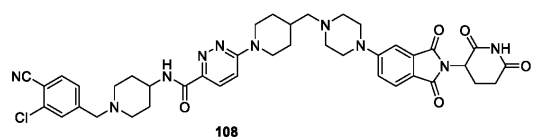
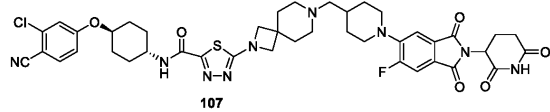
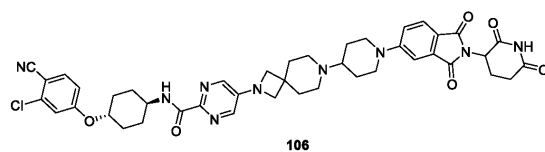
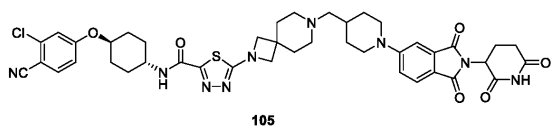
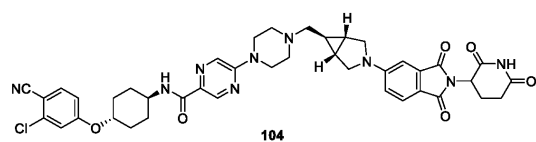
20

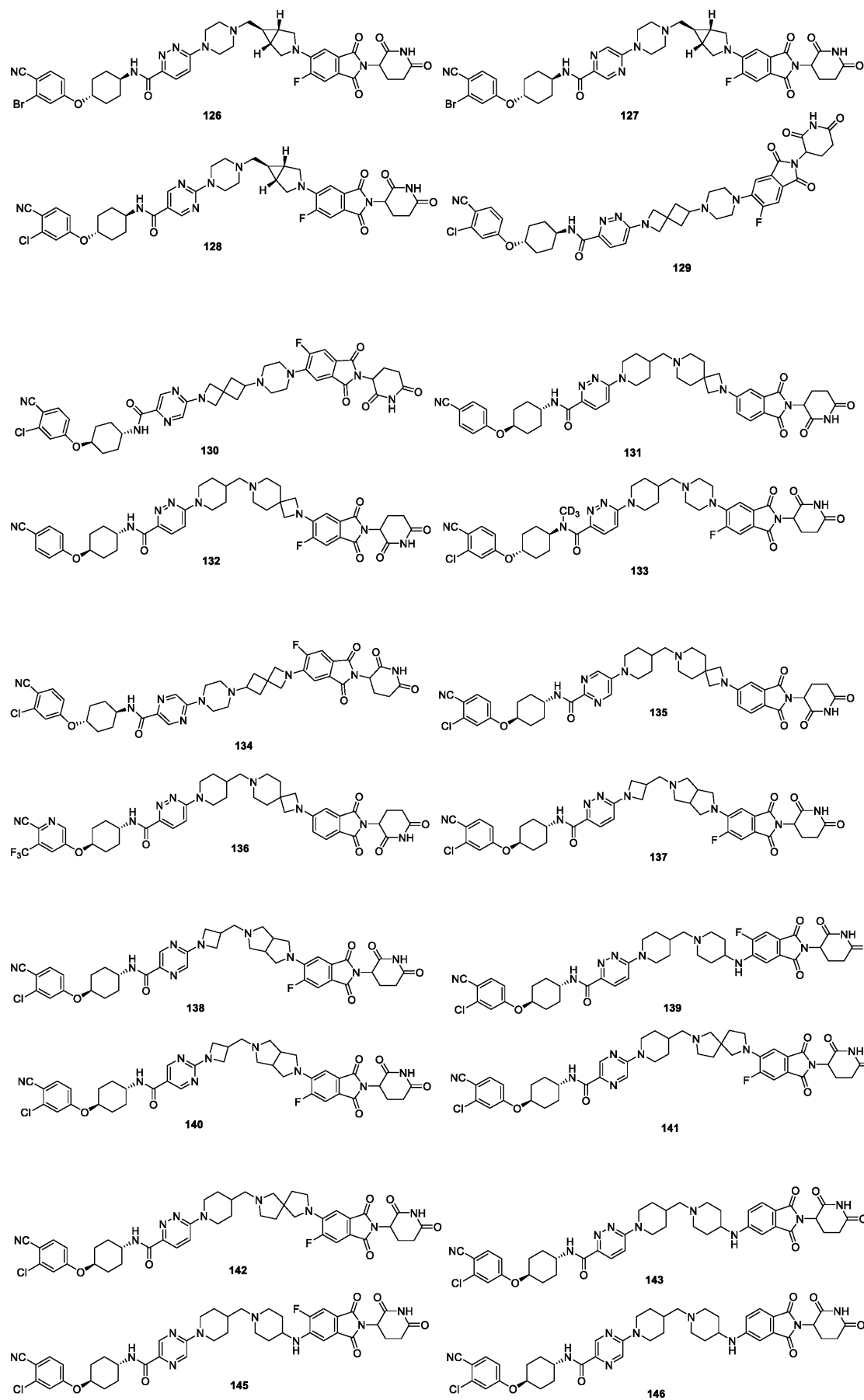
30

40

50







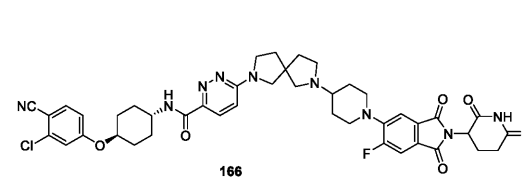
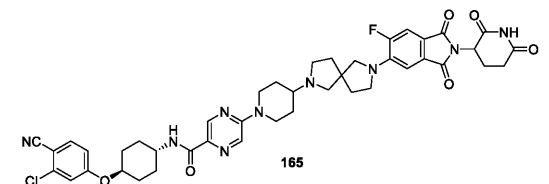
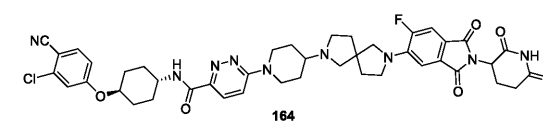
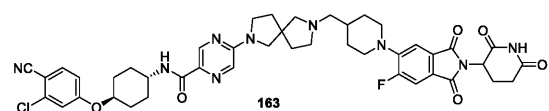
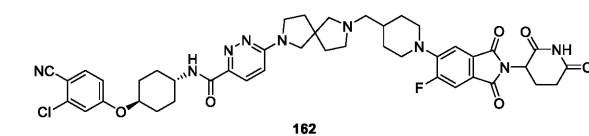
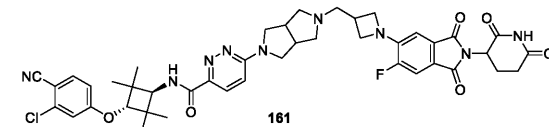
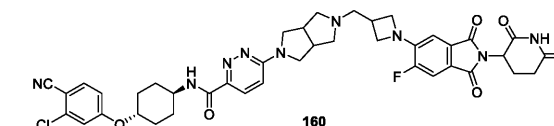
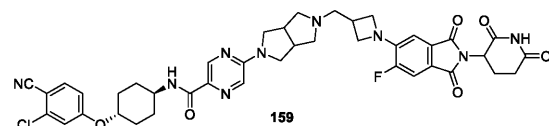
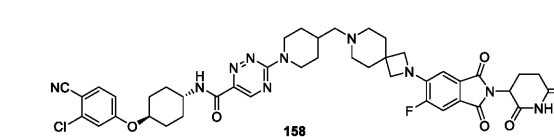
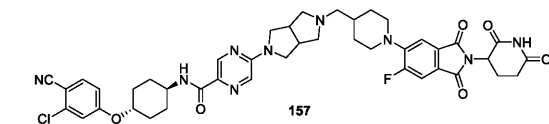
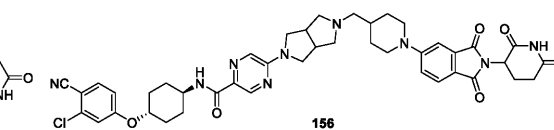
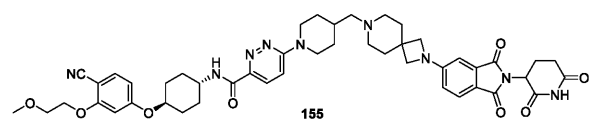
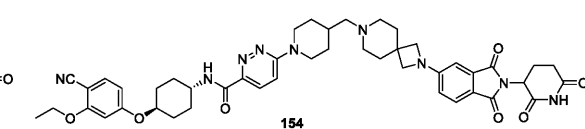
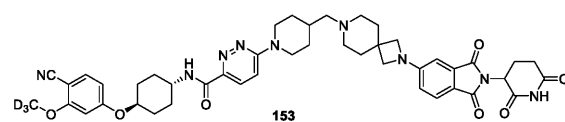
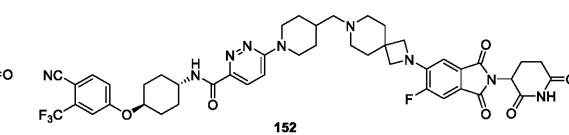
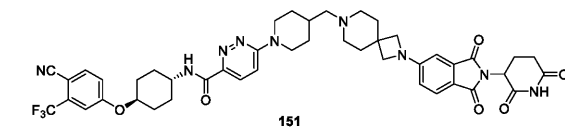
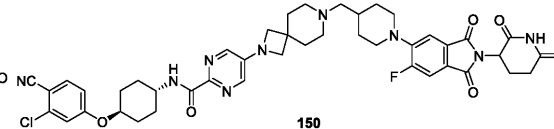
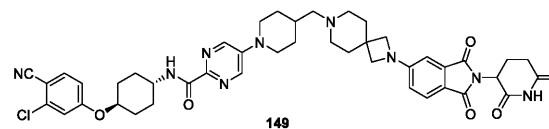
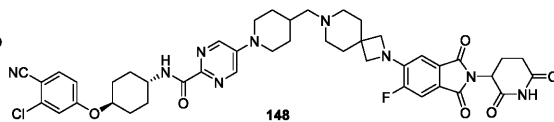
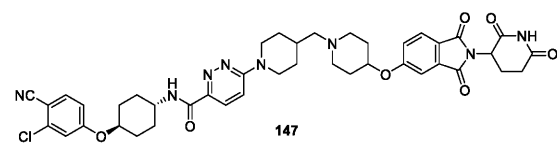
10

20

30

40

50



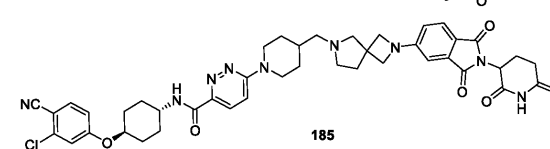
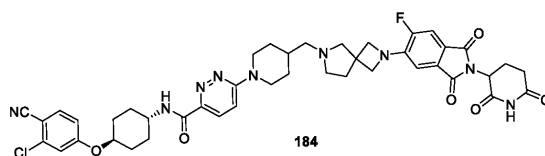
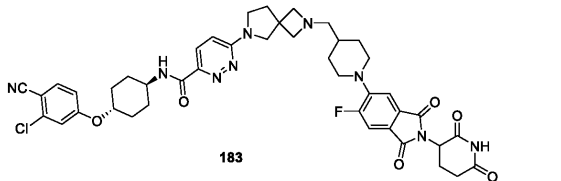
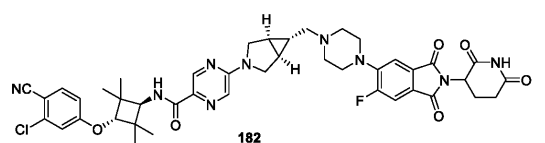
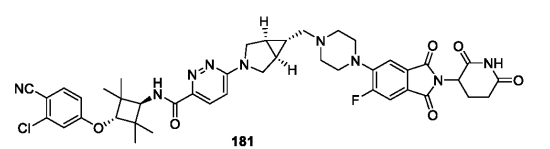
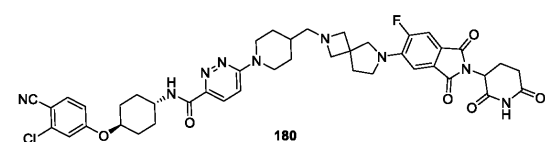
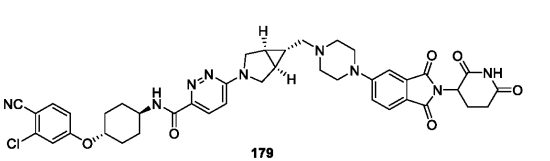
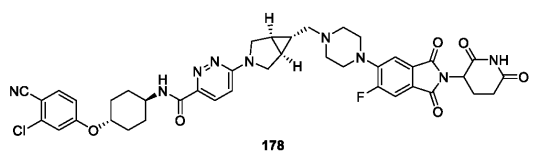
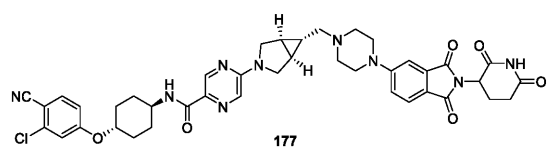
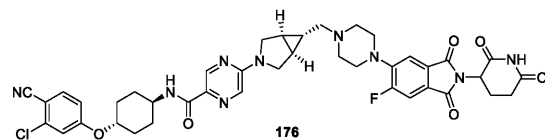
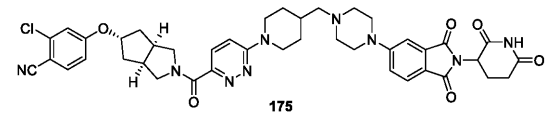
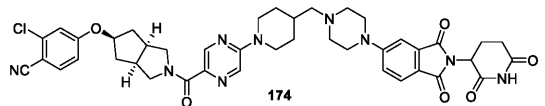
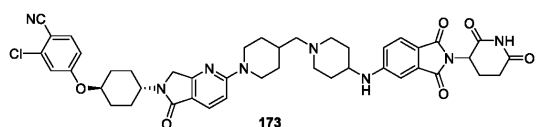
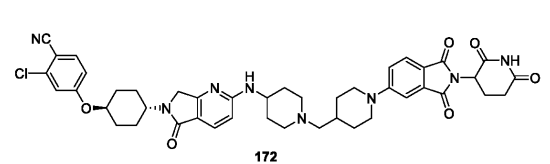
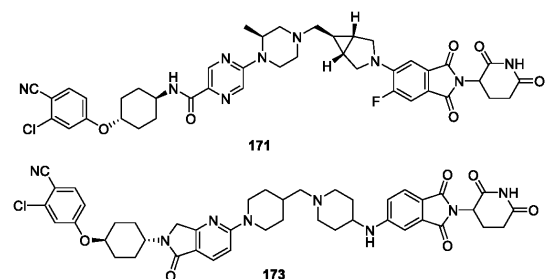
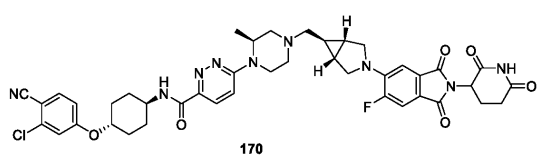
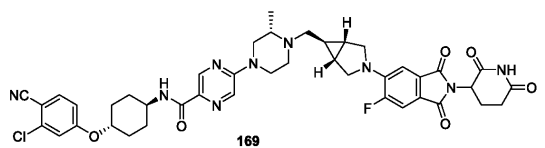
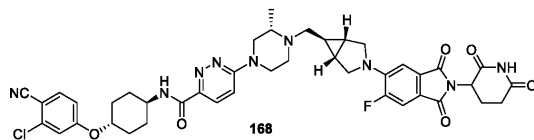
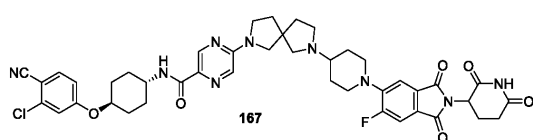
10

20

30

40

50



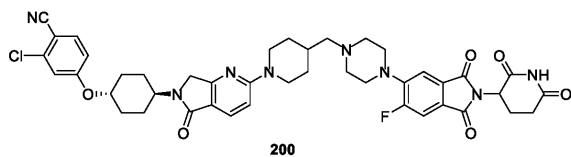
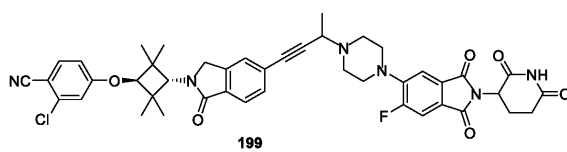
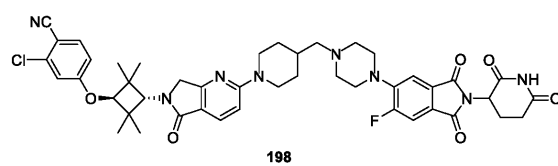
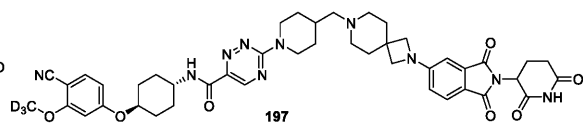
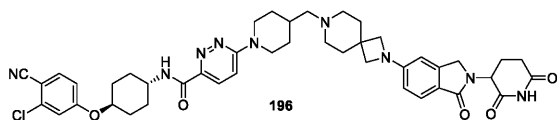
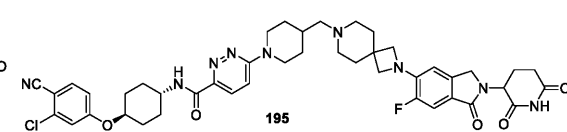
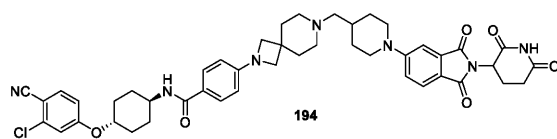
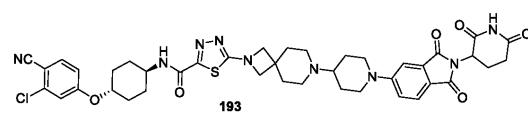
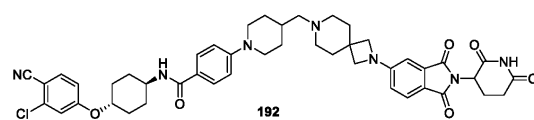
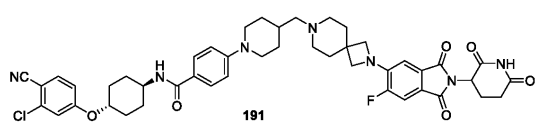
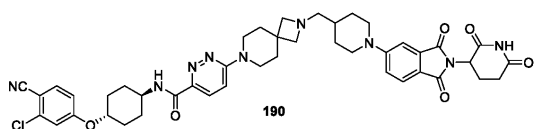
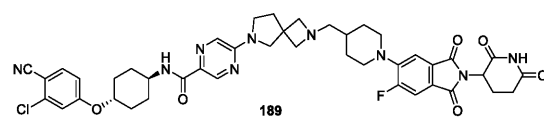
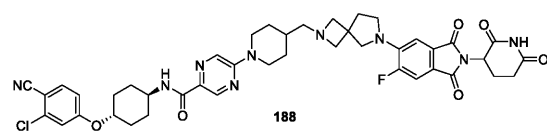
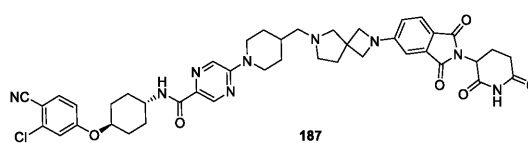
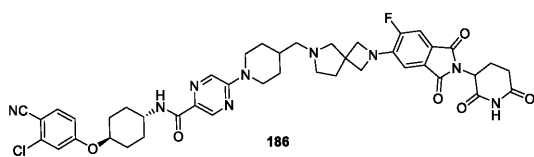
10

20

30

40

50



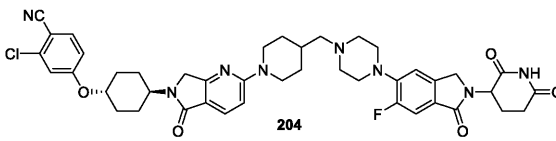
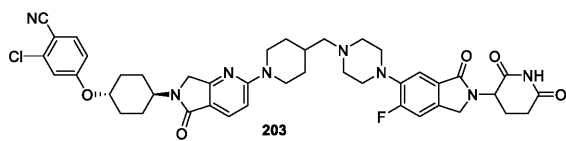
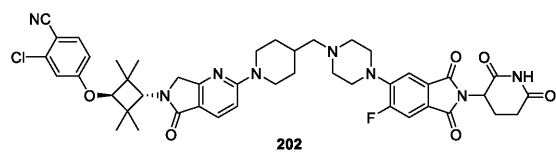
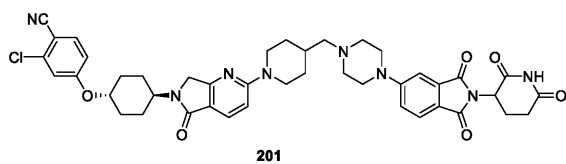
10

20

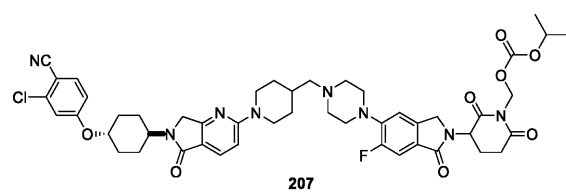
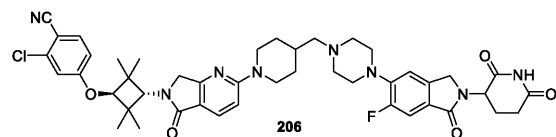
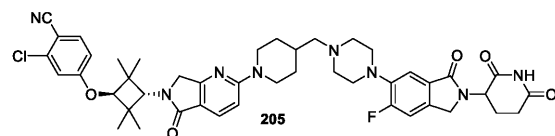
30

40

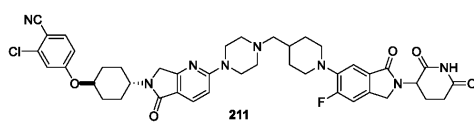
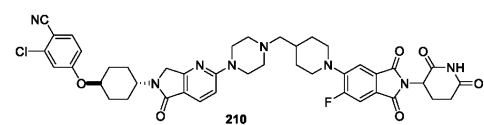
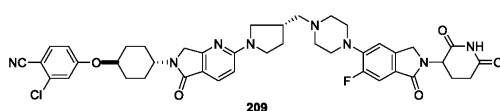
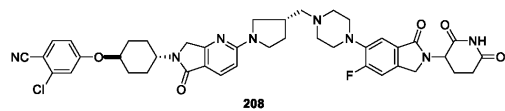
50



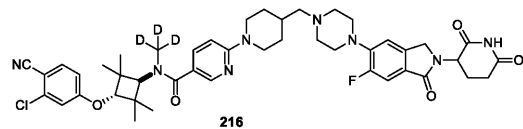
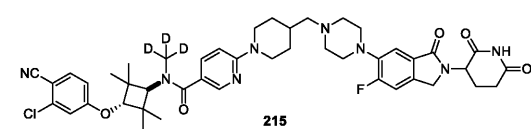
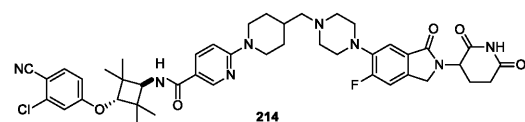
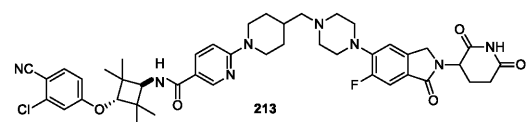
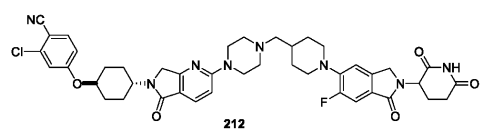
10



20

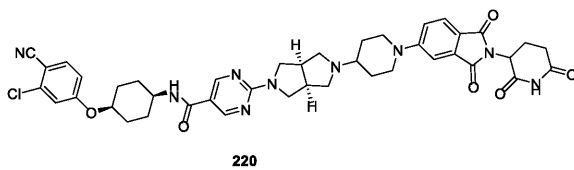
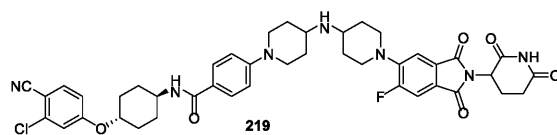
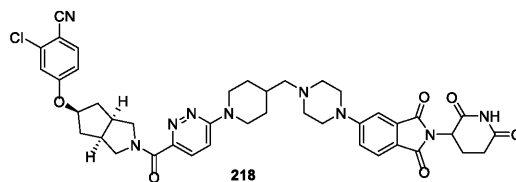
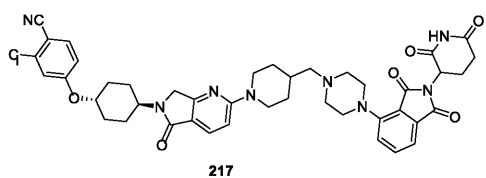


30

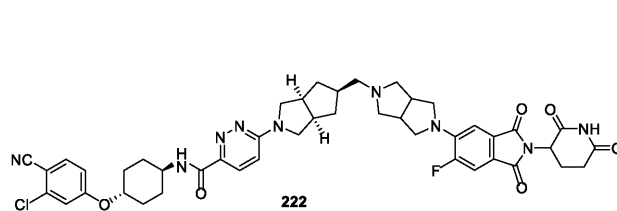
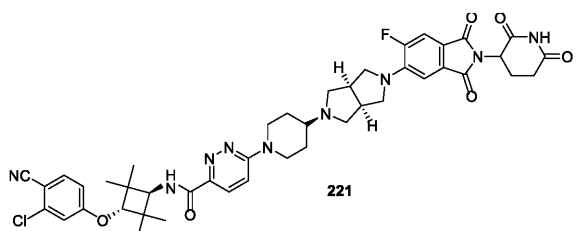


40

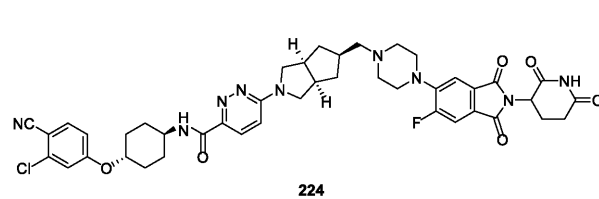
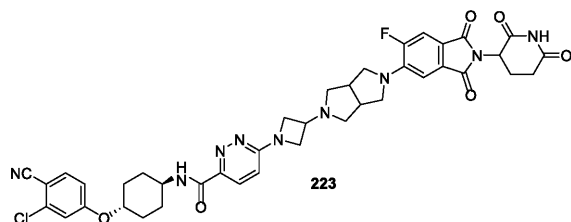
50



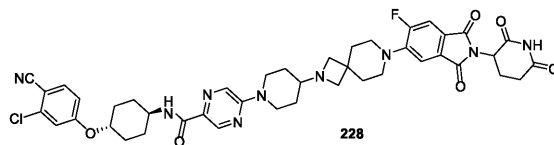
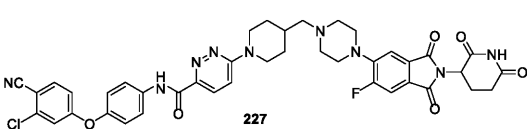
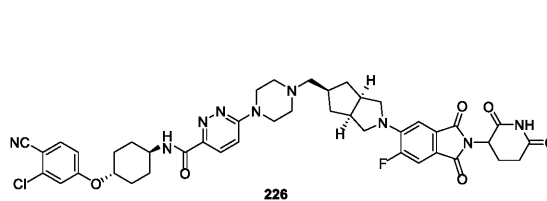
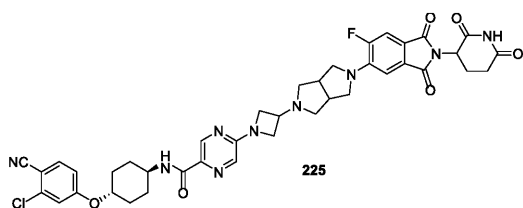
10



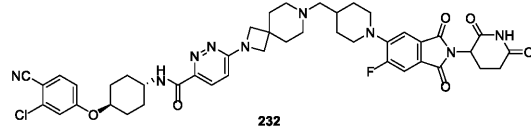
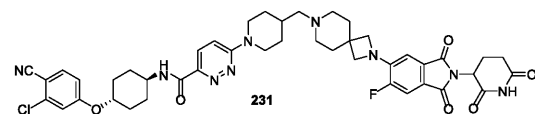
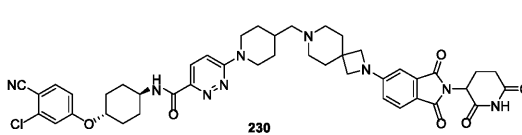
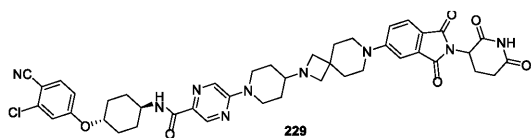
20



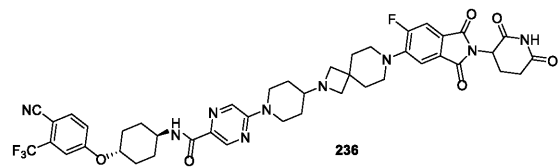
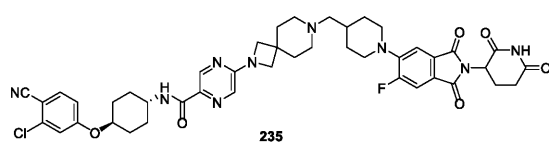
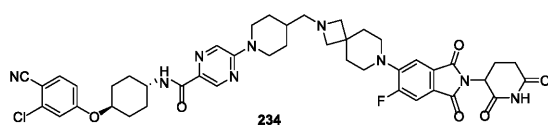
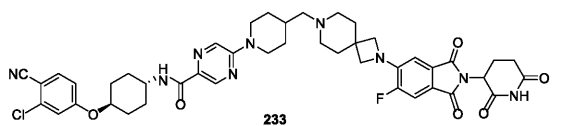
30



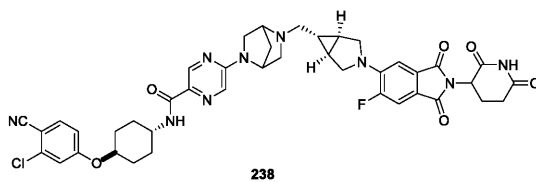
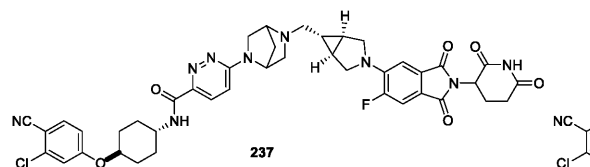
40



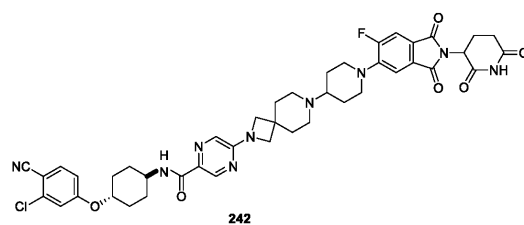
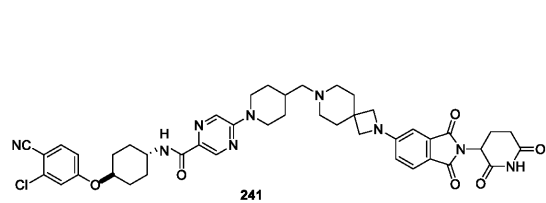
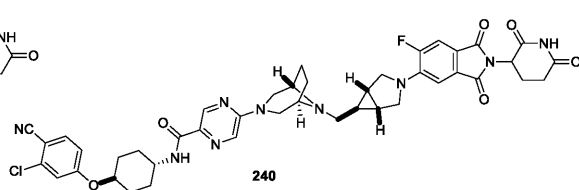
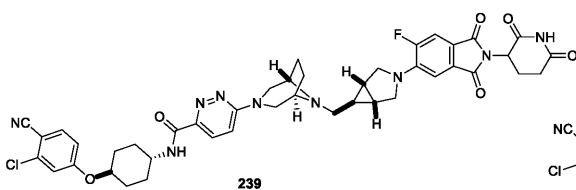
50



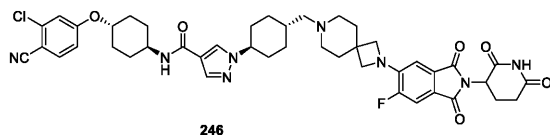
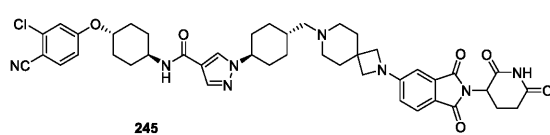
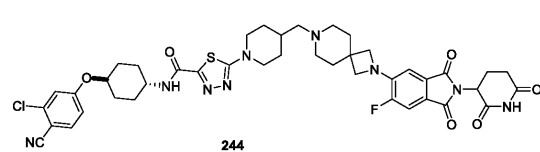
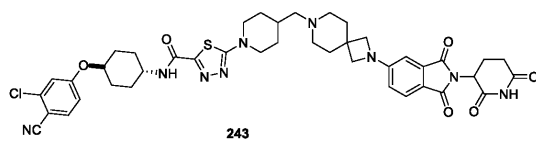
10



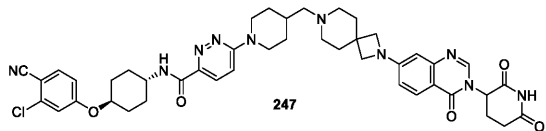
20



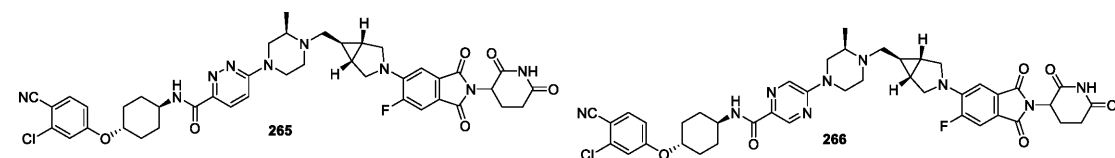
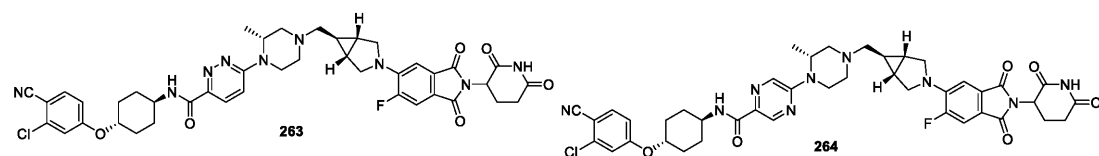
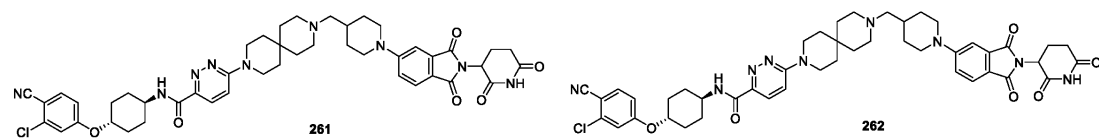
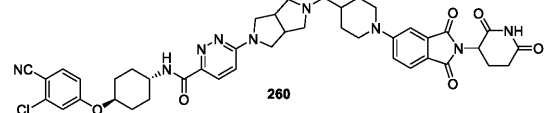
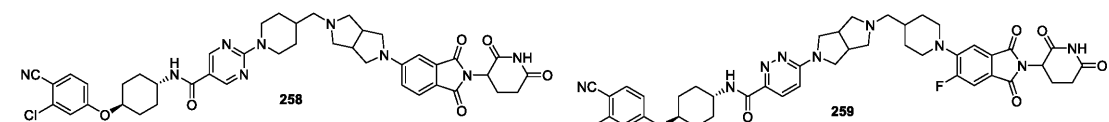
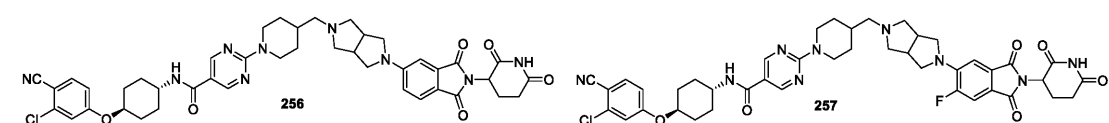
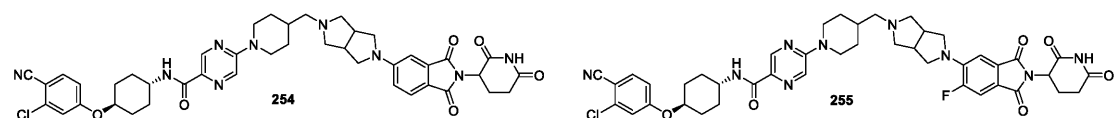
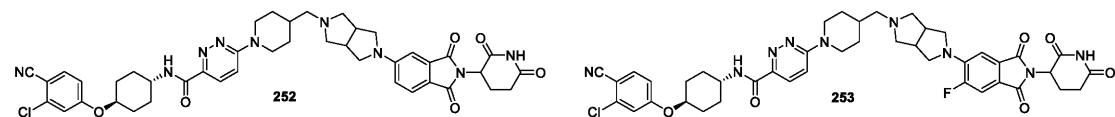
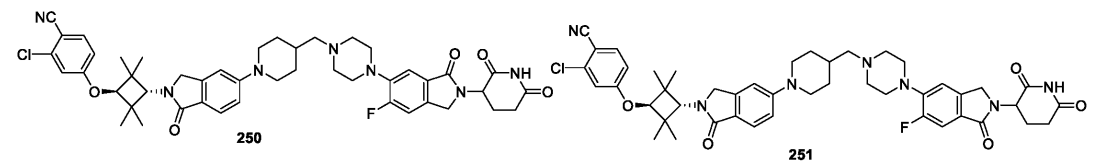
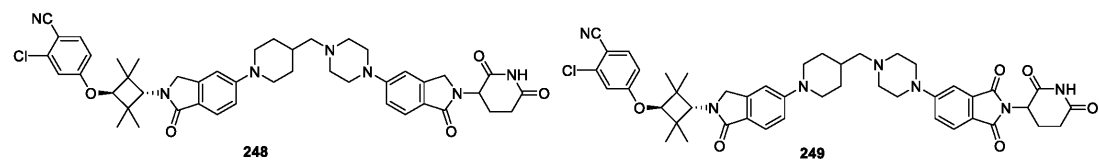
30



40



50



10

20

30

40

50

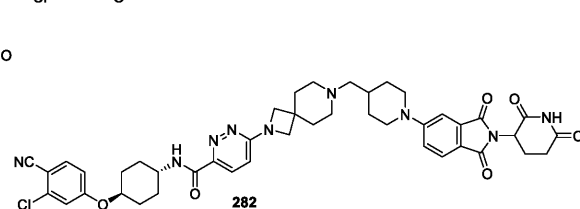
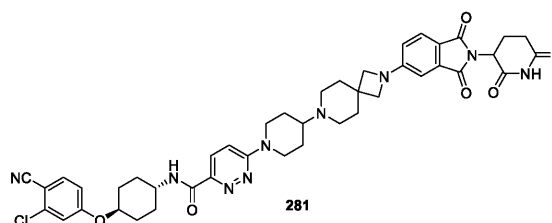
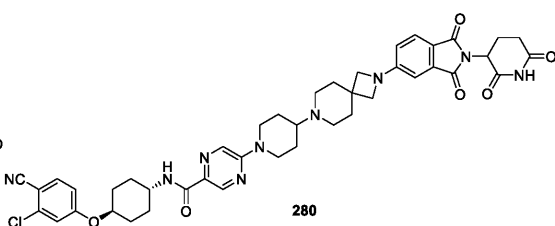
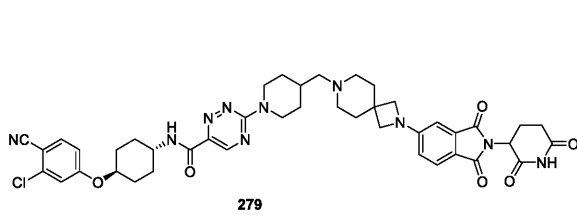
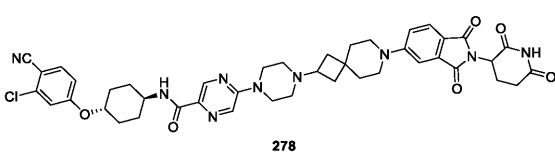
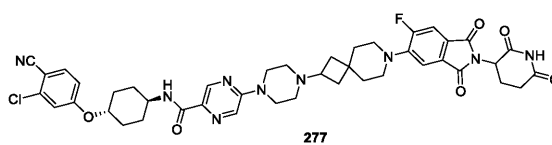
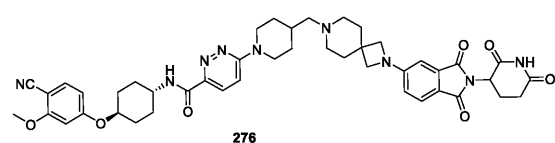
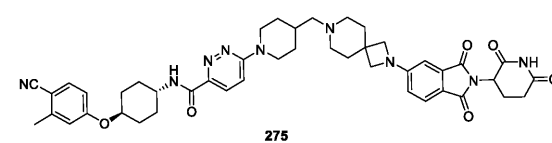
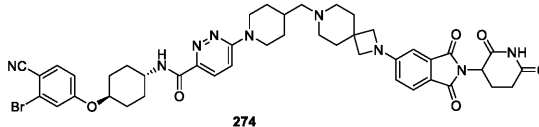
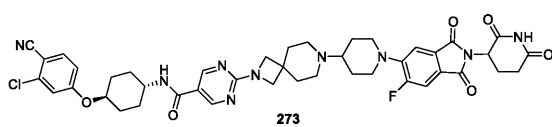
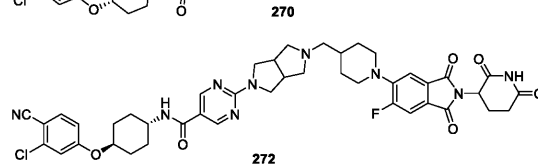
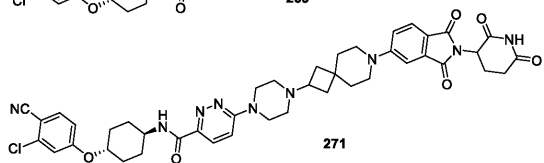
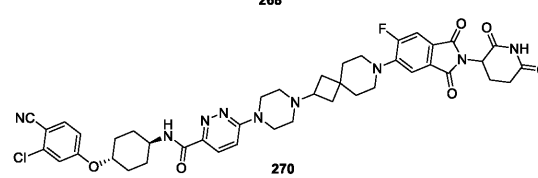
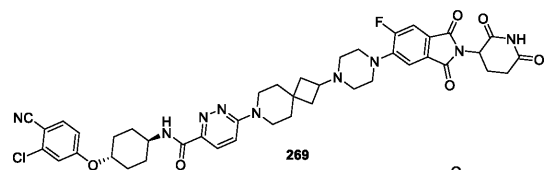
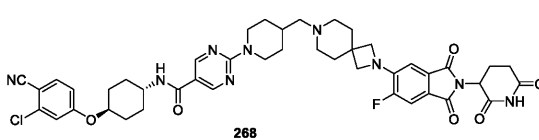
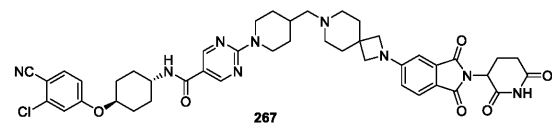
10

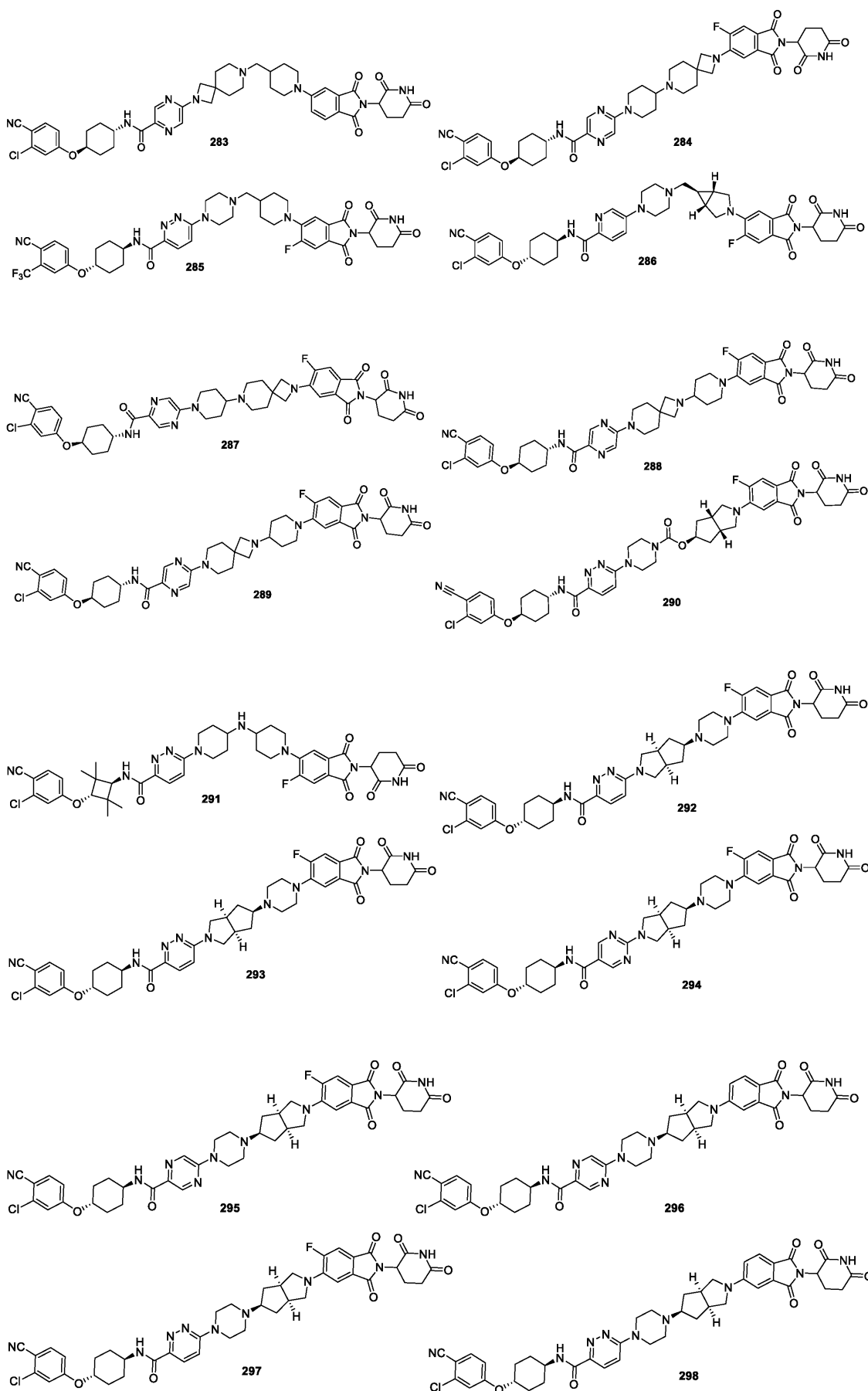
20

30

40

50





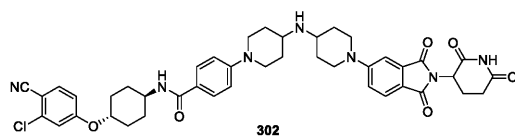
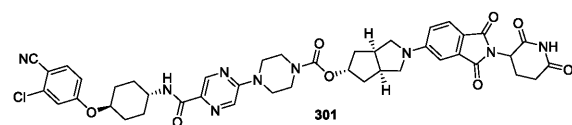
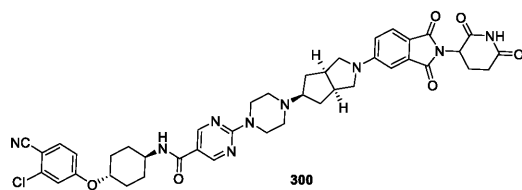
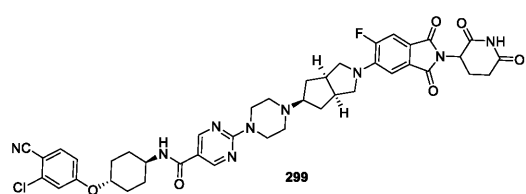
10

20

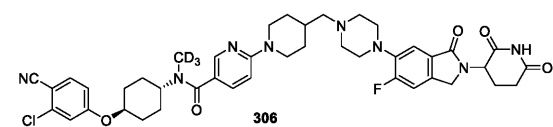
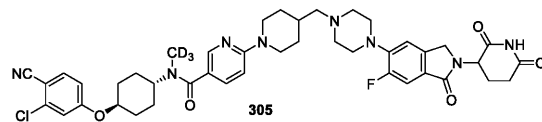
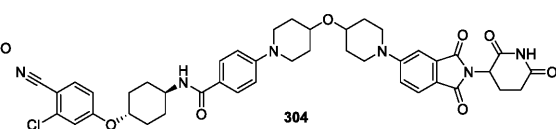
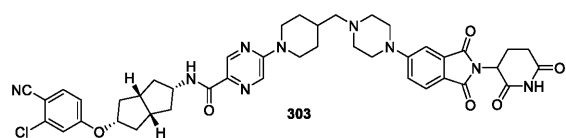
30

40

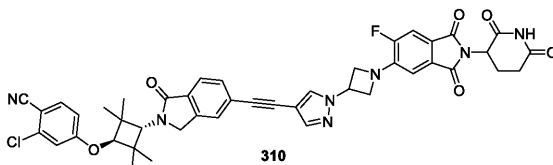
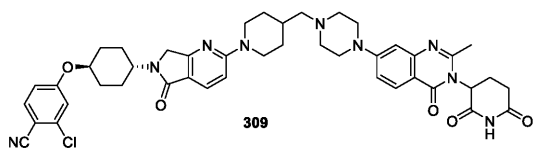
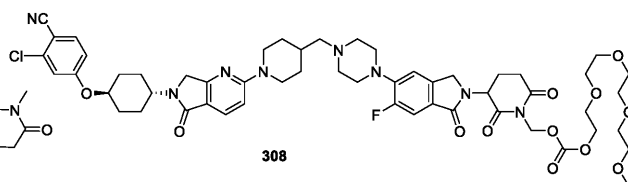
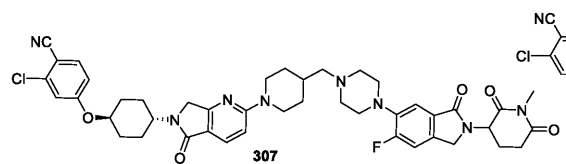
50



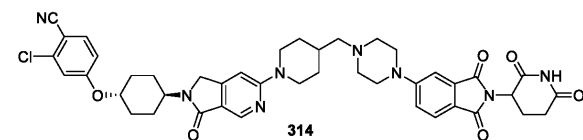
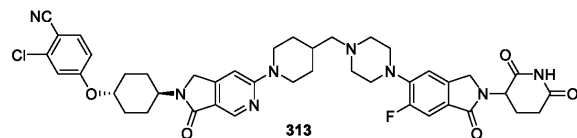
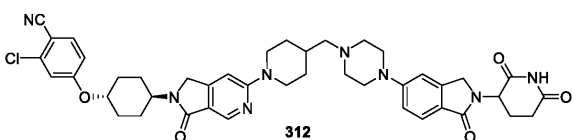
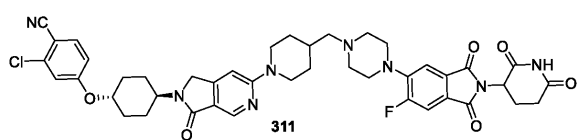
10



20

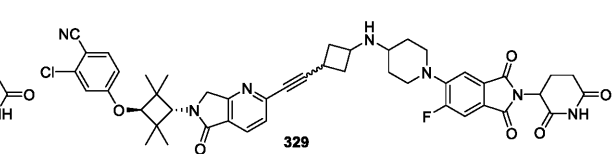
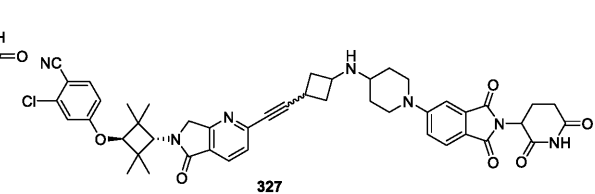
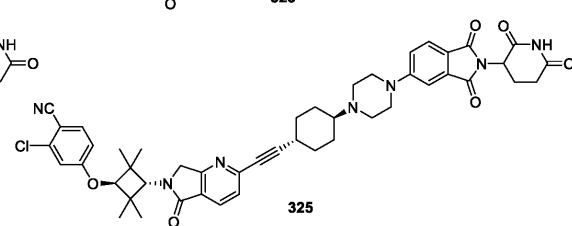
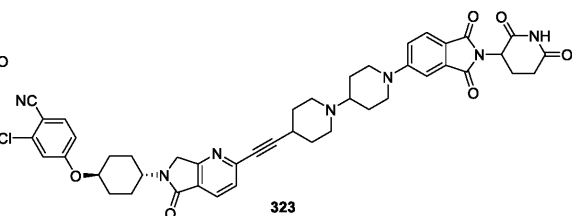
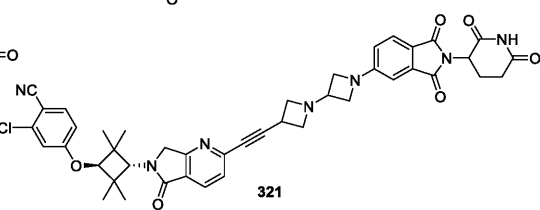
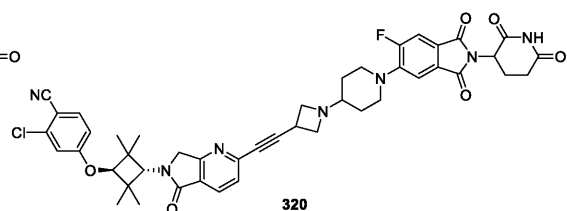
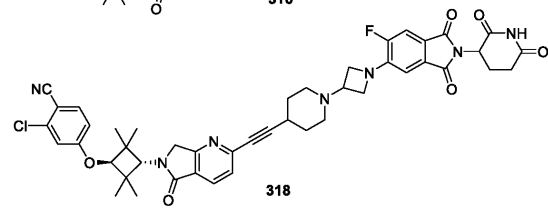
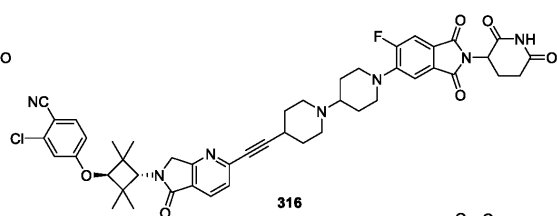


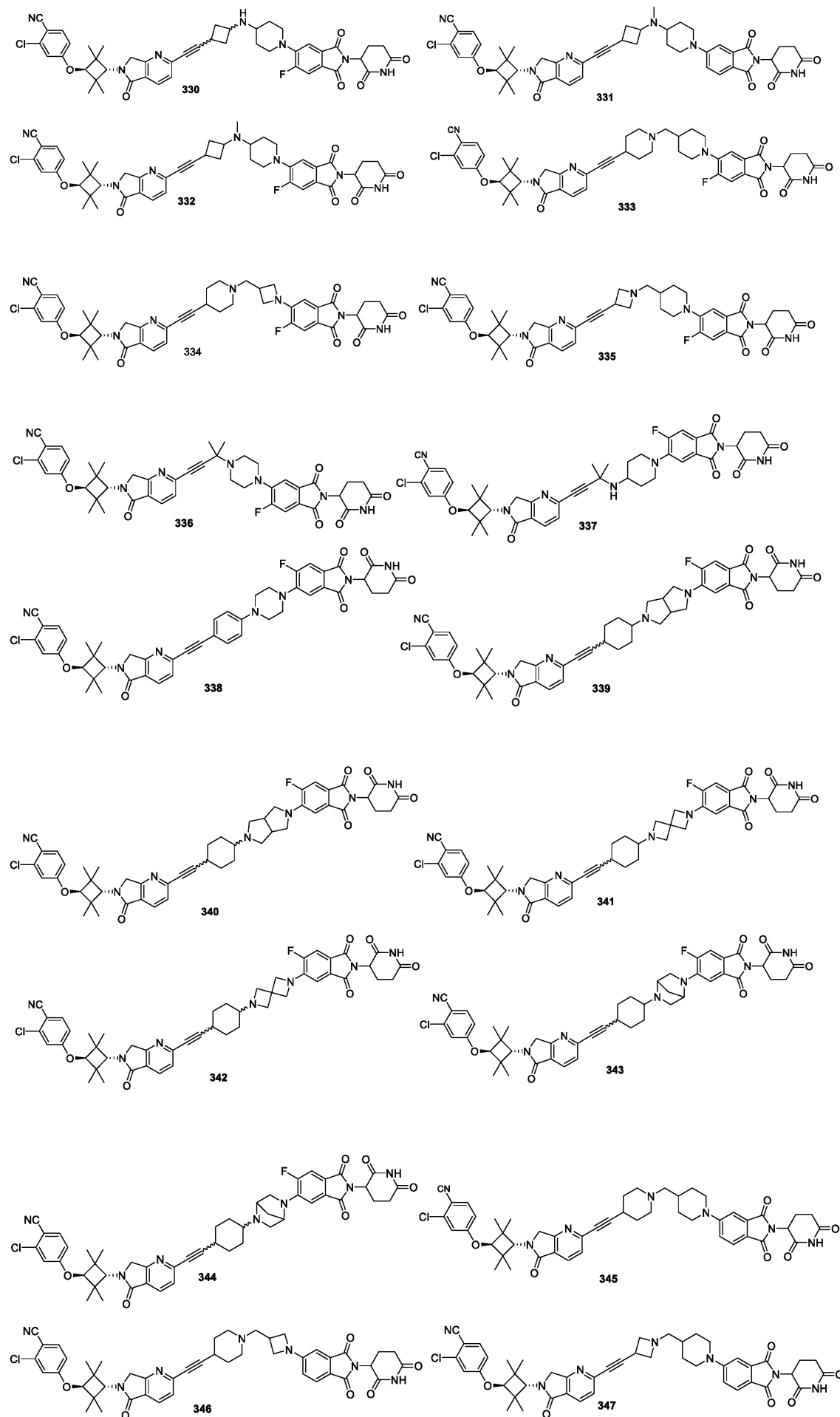
30



40

50





10

20

30

40

50

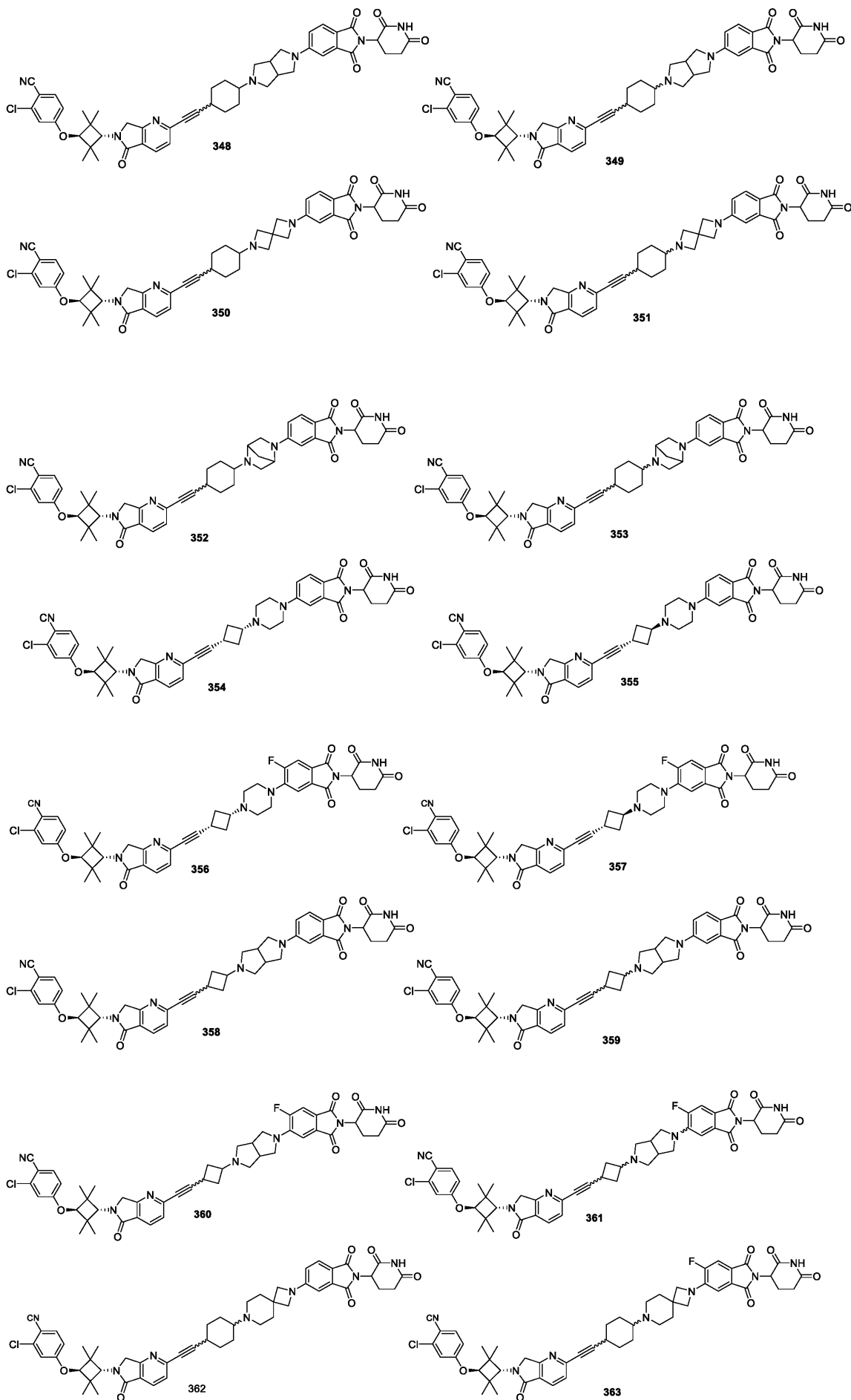
10

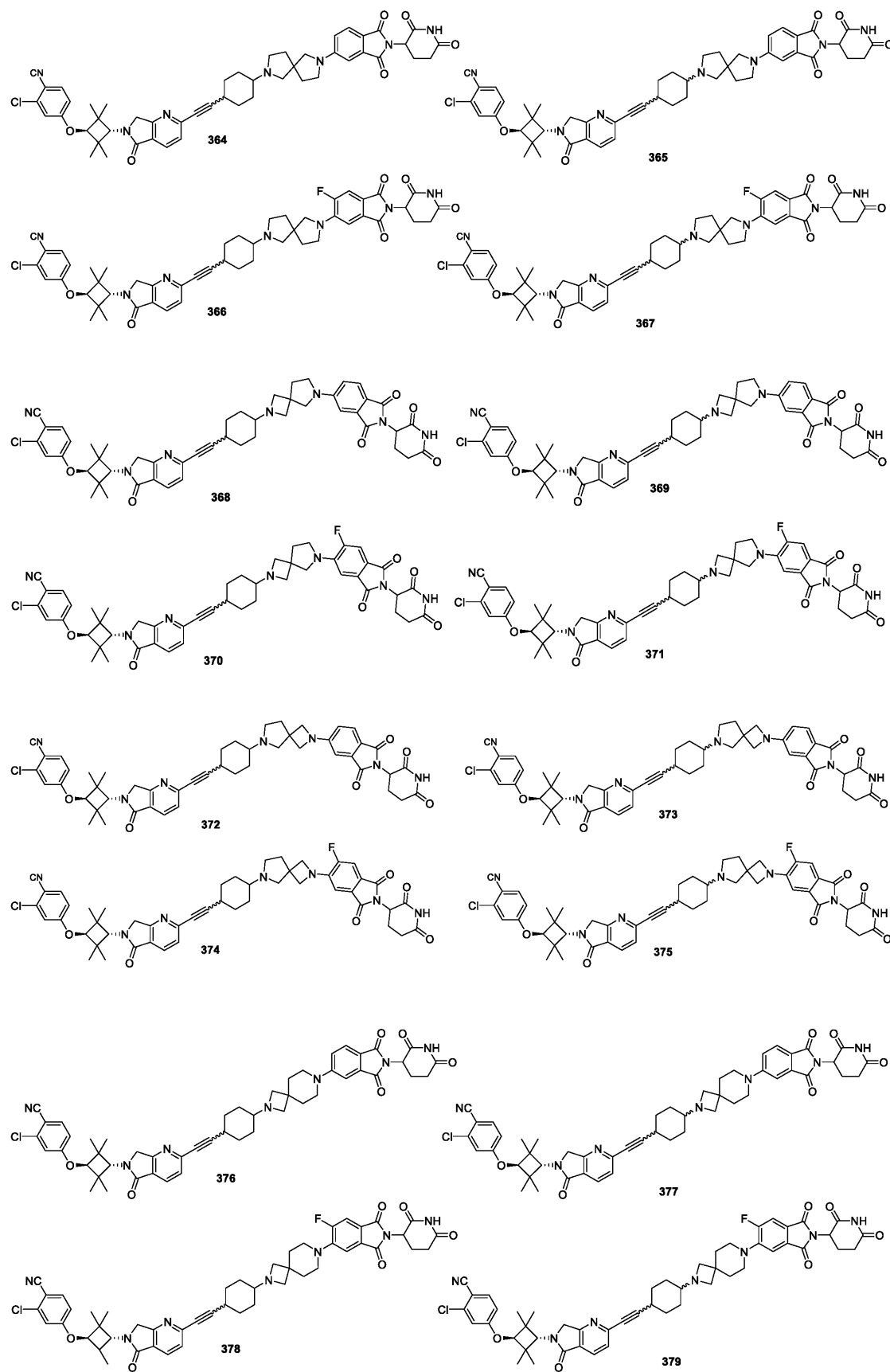
20

30

40

50





10

20

30

40

50

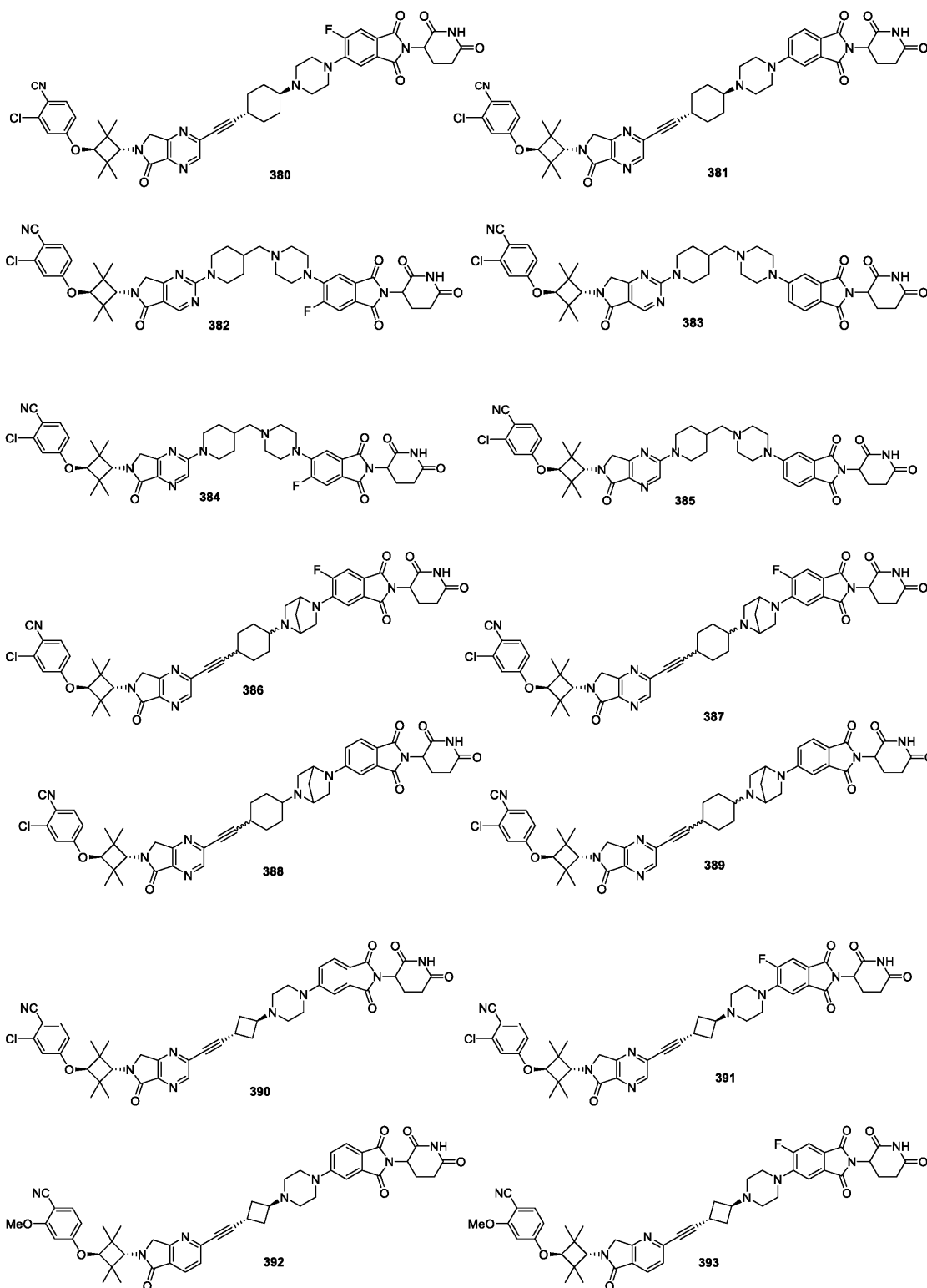
10

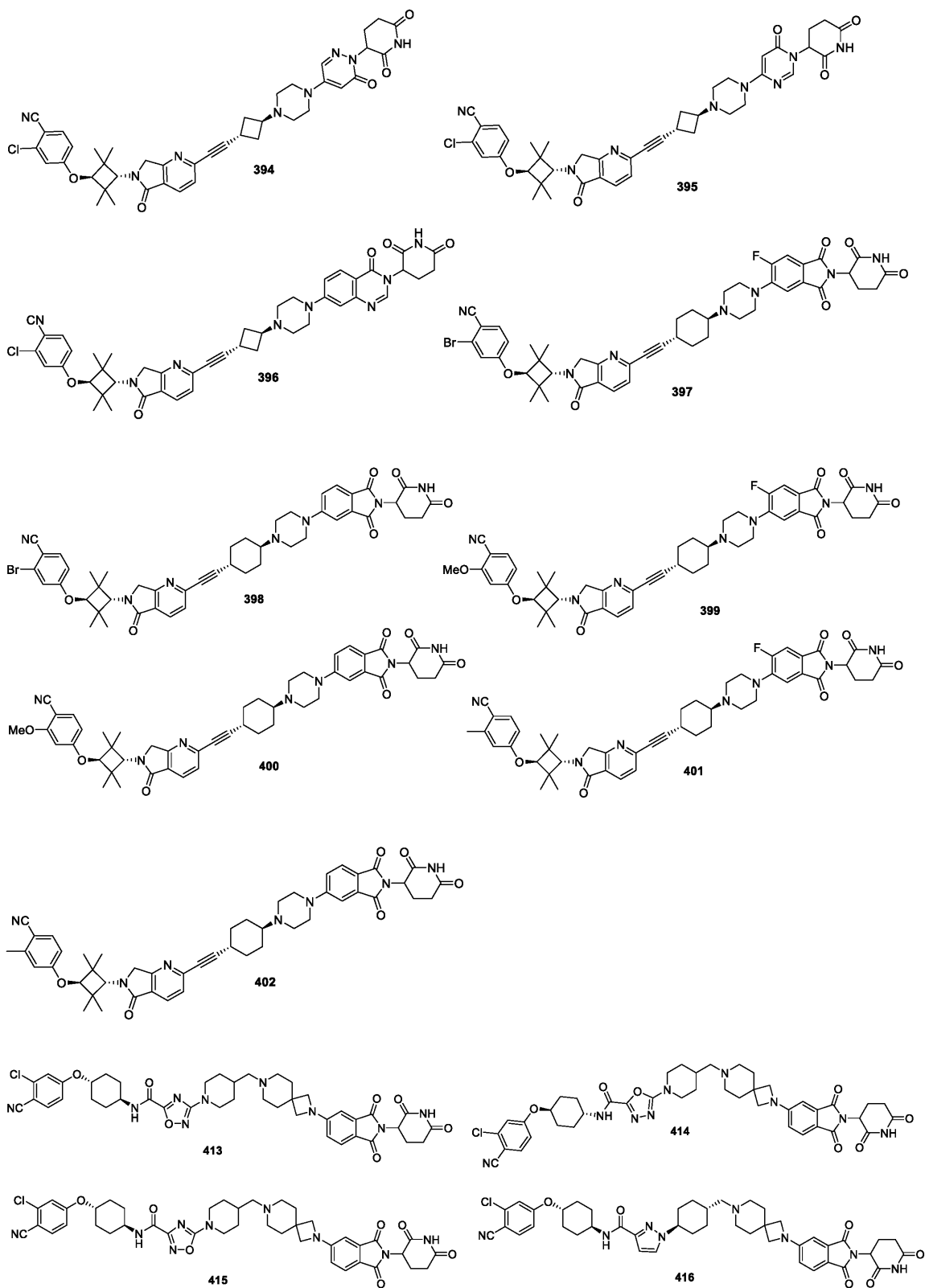
20

30

40

50





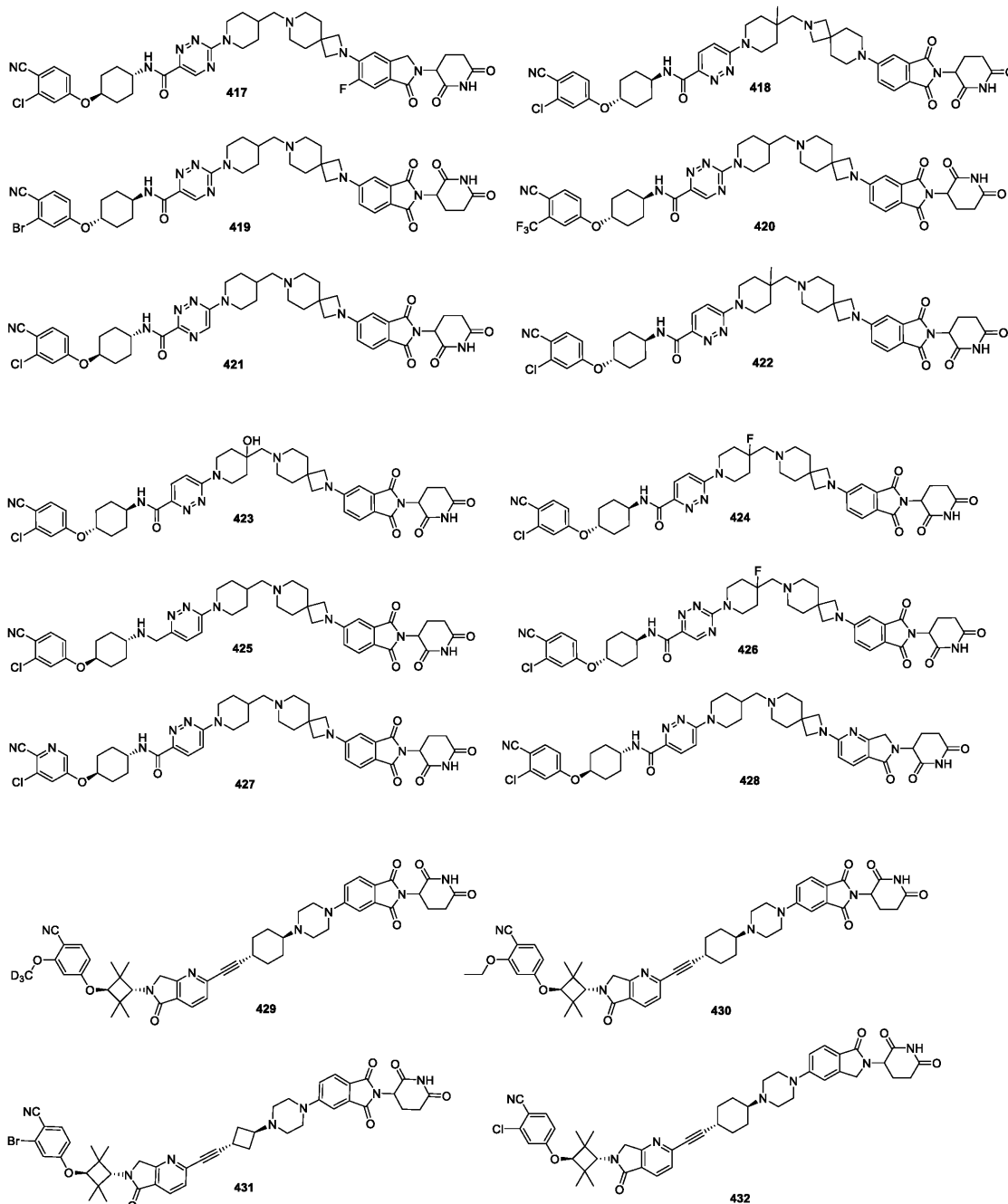
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

さらに、前記トリプルネガティブ乳癌は、アンドロゲン受容体陽性のトリプルネガティブ乳癌である。

【 0 0 2 0 】

本発明はまた、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤と標的薬物との併用の、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用を提供する。

【 0 0 2 1 】

さらに、前記標的薬物は P I 3 K 阻害剤である。

【 0 0 2 2 】

さらに、前記 P I 3 K 阻害剤は P I 3 K α 阻害剤である。

【 0 0 2 3 】

さらに、前記 P I 3 K 阻害剤は、以下の化合物、またはその光学異性体、その互変異性体、その塩、そのプロドラッグ、その水和物、その溶媒和物であり、該化合物が、アルペ

リシブ、GDC-0077、TAK-117、AZD-8186、IPI-549、イデラリシブ、ブパルリシブ、ピララリシブ、コパンリシブ、PX-866、パクサリシブ、デュベリシブ、ウンブラリシブ、タセリシブ、ペリホシン、ブパルリシブ、ダクトリシブ、CUDC-907、ボクスタリシブである。

【0024】

さらに、前記標的薬物はPARP阻害剤である。

【0025】

さらに、前記PARP阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ、タラゾパニブ、ニラパリブ、パミパリブまたはフルゾパリブである。

【0026】

さらに、前記標的薬物はアルペリシブであり、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤とアルペリシブとのモル比は1：27～3：1であり、

または、前記標的薬物はデュベリシブであり、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤とデュベリシブとのモル比は1：30～1：10であり、

または、前記標的薬物はイデラリシブであり、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤とイデラリシブとのモル比は1：270～1：90である。

【0027】

本発明はまた、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤と免疫治療薬物との併用の、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用を提供する。

【0028】

本発明はまた、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤と化学療法薬物との併用の、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製における使用を提供する。

【0029】

さらに、前記化学療法薬物はパクリタキセルまたは5-フルオロウラシルである。

【0030】

さらに、前記化学療法薬物はパクリタキセルであり、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤とパクリタキセルとのモル比は、20：1～5000：1である。

【0031】

または、前記化学療法薬物は5-フルオロウラシルであり、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤と5-フルオロウラシルとのモル比は、1.85：1～5.54：1である。

【0032】

さらに、前記トリプルネガティブ乳癌は、アンドロゲン受容体陽性のトリプルネガティブ乳癌である。

【0033】

さらに、前記アンドロゲン受容体の分解剤は、上記のアンドロゲン受容体の分解剤である。

【0034】

本発明は、アンドロゲン受容体を標的とするタンパク質分解剤がトリプルネガティブ乳癌（アンドロゲン受容体陽性のトリプルネガティブ乳癌を含む）を効果的に予防および／または治療することができ、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製において将来性が期待できることを、初めて見出した。また、本発明は、アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤と、標的薬物（PI3K α 阻害剤、PARP阻害剤を含む）、免疫治療薬物または化学療法薬物とを併用することで、トリプルネガティブ乳癌を効果的に予防および／または治療することができ、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製において将来性が期待できることを、初めて見出した。

【0035】

本発明において使用する用語の定義は以下のとおりである。特に説明がない限り、本文中の基 (group、radical) または用語によって提供される最初の定義は、明細書全編にわたって当該の基または用語に適用され、また、本文中で具体的に定義されていない用語については、開示内容および文脈に基づいて、当業者が考え得る意味を表すものとする。

【0036】

本発明において、「芳香族環」とは、例えば、フェニル基やナフチル基のような、共役の π 電子系を有する全炭素単環式または縮合多環式（すなわち、隣接する炭素原子対を共有する環）基を意味する。前記芳香族環は、他の環状基（飽和および不飽和の環を含む）に縮合してもよいが、窒素、酸素、または硫黄のようなヘテロ原子を含有できず、同時に、母体と結合する点は、共役の π 電子系を有する環における炭素原子上になければならない。

10

【0037】

「複素芳香族環」は、1～複数個のヘテロ原子を含む複素芳香族基を指す。ここでいうヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素を含む。例えば、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、N-アルキルピロリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基等である。前記複素芳香族基の環は、アリール基、複素環基またはシクロアルキル基の環に縮合していてもよく、母体構造に結合している環は複素芳香族基の環である。

【0038】

本発明において、アンドロゲン受容体を標的とする分解剤とは、アンドロゲン受容体分解剤を意味する。

20

【0039】

「薬学的に許容可能な」とは、担体、輸送物、希釈剤、補助材料および／または形成された塩が、通常、薬物の剤形を構成する他の成分と化学的または物理的に許容しあい、受容体と生理学的に許容しあうことを意味する。

【0040】

「塩」は、化合物またはその立体異性体と、無機および／または有機の酸および／または塩基とが組み合わされて形成された酸性および／または塩基性塩であり、両性イオン塩（内塩）も含み、更に第四級アンモニウム塩、例えばアルキルアンモニウム塩も含む。これらの塩は、化合物の最終的な分離および精製において直接得てもよい。化合物またはその立体異性体を、一定量の酸または塩基と適切に（例えば、等しい当量）混合することによって得てもよい。これらの塩は、溶液中で沈殿を形成して濾過により収集するか、または溶媒の蒸発後に回収して得るか、もしくは水性媒体中で反応させた後に凍結乾燥させて得ることもできる。本発明に記載される塩は、化合物の塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、臭化水素酸塩、フッ化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ブタン二酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、またはトリフルオロ酢酸塩であってよい。

30

【0041】

「溶媒和物」は、本発明の化合物と溶媒との溶媒和物を意味し、前記溶媒には、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンが含まれる（これらに限定されない）。

40

【0042】

当然ながら、本発明の上記内容に基づき、当分野の一般的な技術的知識や慣用的手段に照らし、本発明の上記基本的な技術的思想を逸脱しないという前提において、他の様々な形態の修正、置換または変更を行うことができる。

【0043】

以下、実施例という形の具体的な実施形態によって、本発明の上記内容をさらに詳細に説明する。但し、これをもって、本発明の上記主題の範囲が以下の実施例に限定されると理解してはならない。本発明の上記内容に基づいて実現される技術は、いずれも本発明の

50

範囲に属する。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、化合物279とアルペリシブ（Alpelisib）との併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図2】図2は、化合物279とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図3】図3は、化合物281とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図4】図4は、化合物281とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。 10

【図5】図5は、化合物282とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図6】図6は、化合物282とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図7】図7は、ARV-110とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図8】図8は、ARV-110とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図9】図9は、ARV-766とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。 20

【図10】図10は、ARV-766とアルペリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図11】図11は、化合物279とデュベリシブ（Duvellisib）との併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図12】図12は、化合物279とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図13】図13は、化合物281とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図14】図14は、化合物281とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。 30

【図15】図15は、化合物282とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図16】図16は、化合物282とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図17】図17は、ARV-110とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図18】図18は、ARV-110とデュベリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図19】図19は、化合物279とイデラリシブ（Idelalisib）との併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。 40

【図20】図20は、化合物279とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図21】図21は、化合物281とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図22】図22は、化合物281とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図23】図23は、化合物282とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図24】図24は、化合物282とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-4 50

53細胞の増殖阻害効果を示す。

【図25】図25は、ARV-110とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図26】図26は、ARV-110とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図27】図27は、ARV-766とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図28】図28は、ARV-766とイデラリシブとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図29】図29は、化合物279とパクリタキセル（Paclicaxel）との併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。 10

【図30】図30は、化合物279とパクリタキセルとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図31】図31は、化合物281とパクリタキセルとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図32】図32は、化合物282とパクリタキセルとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【図33】図33は、ARV-110とパクリタキセルとの併用投与によるMDA-MB-453細胞の増殖阻害効果を示す。

【発明を実施するための形態】 20

【0045】

本発明に使用される原料および機器はすべて従来の製品であり、市販の製品を購入したものである。

【0046】

実施例1：アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤によるトリプルネガティブ乳癌の治療効果（インビトロ実験）

1. 実験方法

対数増殖期にあるトリプルネガティブ乳癌MDA-MB-453細胞を取り、 4×10^3 個／ウェルの濃度で96ウェル培養プレートに播種した。さらに、 37°C 、5%の CO_2 濃度および飽和湿度の条件のインキュベータで24時間または48時間インキュベートした。陰性対照ウェルには、薬物と同じ体積の、10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640細胞培養培地を加えた。24時間または48時間のインキュベート後、AR PROTACS化合物162、化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766およびAR阻害剤HC-1119を、それぞれ96ウェルプレートに添加した。化合物177、化合物230、化合物259、化合物279、化合物281、化合物282、化合物325、化合物357、化合物400、ARV-110、ARV-766の濃度は、 $0\ \mu\text{M}$ 、 $0.002\ \mu\text{M}$ 、 $0.005\ \mu\text{M}$ 、 $0.014\ \mu\text{M}$ 、 $0.041\ \mu\text{M}$ 、 $0.123\ \mu\text{M}$ 、 $0.370\ \mu\text{M}$ 、 $1.111\ \mu\text{M}$ 、 $3.333\ \mu\text{M}$ または $10\ \mu\text{M}$ である。また、HC-1119の濃度は、 $0\ \mu\text{M}$ 、 $1.23\ \mu\text{M}$ 、 $3.70\ \mu\text{M}$ 、 $11.11\ \mu\text{M}$ 、 $33.33\ \mu\text{M}$ または $100\ \mu\text{M}$ である。 30 40

【0047】

薬物を添加して7～10日間インキュベートした後、各ウェルに $10\ \mu\text{L}$ のCCK-8を添加し、引き続き2時間培養した。マイクロプレートリーダーにて、波長 $450\ \text{nm}$ で各ウェルの吸光度値（OD）を測定した。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、相対生存率＝（投薬ウェルのOD値／対照ウェルのOD値） $\times 100\%$ によって算出した。または、各ウェルから $100\ \mu\text{L}$ の培地を吸引して廃棄し、 $50\ \mu\text{L}$ のCTGを添加した。暗所で2min振盪し、10min静置して、マイクロプレートリーダーを用いてルミネッセンスモードで読み取った。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、相対生存率＝（投薬ウェルのRLU／対照ウェルのRLU値） $\times 100\%$ によって算出した。 50

【 0 0 4 8 】

２．実験結果

(１) 化合物 1 7 7、化合物 2 3 0、化合物 2 5 9、化合物 2 7 9、化合物 2 8 1、化合物 2 8 2、化合物 3 2 5、化合物 3 5 7、化合物 4 0 0、ARV-110、ARV-766 の MDA-MB-453 細胞における IC₅₀ の測定

化合物 1 7 7、化合物 2 3 0、化合物 2 5 9、化合物 2 7 9、化合物 2 8 1、化合物 2 8 2、化合物 3 2 5、化合物 3 5 7、化合物 4 0 0、ARV-110、ARV-766 の MDA-MB-453 細胞における IC₅₀ の測定結果を表 1 に示す。判定基準として、IC₅₀ ≤ 2 μM の場合、A と表記し、IC₅₀ > 2 μM の場合、B と表記した。表 1 から、化合物 1 7 7、化合物 2 3 0、化合物 2 5 9、化合物 2 7 9、化合物 2 8 1、化合物 2 8 2、化合物 3 2 5、化合物 3 5 7、化合物 4 0 0、ARV-110、ARV-766 は、MDA-MB-453 細胞の増殖に対して異なる程度の阻害効果を有し、トリプルネガティブ乳癌の効果的な治療に用いることができる、ということがわかる。

10

【 0 0 4 9 】

【表 1】

MDA-MB-453 細胞における IC ₅₀ の測定結果	
化合物名	IC ₅₀
化合物 1 6 2	B
化合物 1 7 7	B
化合物 2 3 0	B
化合物 2 5 9	B
化合物 2 7 9	A
化合物 2 8 1	A
化合物 2 8 2	A
化合物 3 2 5	B
化合物 3 5 7	A
化合物 4 0 0	A
ARV-110	A
ARV-766	A
HC-1119	B

20

30

40

【 0 0 5 0 】

(２) HC-1119 の MDA-MB-453 細胞における IC₅₀ の測定

HC-1119 の MDA-MB-453 細胞における IC₅₀ の測定結果を表 1 に示す。判定基準として、IC₅₀ ≤ 2 μM の場合、A と表記し、IC₅₀ > 2 μM の場合、B と表記した。表 1 から分かるように、HC-1119 の MDA-MB-453 細胞増殖に対する阻害効果は小さく、AR 阻害剤 HC-1119 のトリプルネガティブ乳癌の治療効果は、AR PROTACs 化合物 1 7 7、化合物 2 3 0、化合物 2 5 9、化合物 2 7 9、化合物 2 8 1、化合物 2 8 2、化合物 3 2 5、化合物 3 5 7、化合物 4 0 0、ARV-110、ARV-766 よりも明らかに弱いことを示している。

50

【0051】

実施例2：アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤とPI3K阻害剤アルペリシブとの併用によるトリプルネガティブ乳癌の治療効果（インビトロ実験）

1. 実験方法

対数増殖期にあるトリプルネガティブ乳癌MDA-MB-453細胞を取り、 4×10^3 個／ウェルの濃度で96ウェル培養プレートに播種した。さらに、 37°C 、5%の CO_2 濃度および飽和湿度の条件のインキュベータで24時間インキュベートした。陰性対照ウェルには、薬物と同じ体積の、10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640細胞培養培地を加えた。24時間のインキュベート後、薬物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766、およびPI3K阻害剤アルペリシブを、相次いで96ウェルプレートに添加した。

10

【0052】

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766の濃度は、 $0\ \mu\text{M}$ 、 $0.002\ \mu\text{M}$ 、 $0.005\ \mu\text{M}$ 、 $0.014\ \mu\text{M}$ 、 $0.041\ \mu\text{M}$ 、 $0.123\ \mu\text{M}$ 、 $0.370\ \mu\text{M}$ 、 $1.111\ \mu\text{M}$ 、 $3.333\ \mu\text{M}$ または $10\ \mu\text{M}$ である。また、アルペリシブの濃度は、 $0\ \mu\text{M}$ 、 $0.123\ \mu\text{M}$ 、 $0.370\ \mu\text{M}$ 、 $1.111\ \mu\text{M}$ 、 $3.333\ \mu\text{M}$ または $10\ \mu\text{M}$ である。

【0053】

薬物を添加して7日間インキュベートした後、各ウェルに $10\ \mu\text{L}$ のCCK-8を添加し、引き続き2時間培養した。マイクロプレートリーダーにて、波長 $450\ \text{nm}$ で各ウェルの吸光度値（OD）を測定した。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、相対生存率＝（投薬ウェルのOD値／対照ウェルのOD値） $\times 100\%$ によって算出した。または、各ウェルから $100\ \mu\text{L}$ の培地を吸引して廃棄し、 $50\ \mu\text{L}$ のCTGを添加した。暗所で2min振盪し、10min静置して、マイクロプレートリーダーを用いてルミネッセンスモードで読み取った。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、相対生存率＝（投薬ウェルのRLU／対照ウェルのRLU値） $\times 100\%$ によって算出した。さらに、薬物の併用係数（Combination index, CI）に基づいて判定した。判定基準として、 $\text{CI} < 1$ となる場合、併用投与が相乗効果を発揮するとした。

20

【0054】

2. 実験結果

（1）化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766とアルペリシブとの併用投与の結果を図1～図10に示す。これらから分かるように、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766とアルペリシブとのモル比が1：27～9：1である場合、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766とアルペリシブとの併用投与は、MDA-MB-453細胞増殖の阻害について相乗効果を有し、相乗効果によるトリプルネガティブ乳癌の治療に用いることができる。

30

【0055】

実施例3：アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤とPI3K阻害剤デュベリシブとの併用によるトリプルネガティブ乳癌の治療効果（インビトロ実験）

40

1. 実験方法

対数増殖期にあるトリプルネガティブ乳癌MDA-MB-453細胞を取り、 4×10^3 個／ウェルの濃度で96ウェル培養プレートに播種した。さらに、 37°C 、5%の CO_2 濃度および飽和湿度の条件のインキュベータで24時間インキュベートした。陰性対照ウェルには、薬物と同じ体積の、10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640細胞培養培地を加えた。24時間のインキュベート後、薬物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、およびPI3K阻害剤デュベリシブを、相次いで96ウェルプレートに添加した。

【0056】

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110の濃度は、 $0\ \mu\text{M}$ 、 $0.$

50

0.02 μ M、0.005 μ M、0.014 μ M、0.041 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、1.111 μ M、3.333 μ Mまたは10 μ Mである。また、デュベリシブの濃度は、0 μ M、1.23 μ M、3.70 μ M、11.11 μ M、33.33 μ Mまたは100 μ Mである。

【0057】

薬物を添加して7～10日間インキュベートした後、各ウェルに10 μ LのCCCK-8を添加し、引き続き2時間培養した。マイクロプレートリーダーにて、波長450 nmで各ウェルの吸光度値(OD)を測定した。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、 $\text{相対生存率} = (\text{投薬ウェルのOD値} / \text{対照ウェルのOD値}) \times 100\%$ によって算出した。または、各ウェルから100 μ Lの培地を吸引して廃棄し、50 μ LのCTGを添加した。暗所で2 min振盪し、10 min静置して、マイクロプレートリーダーを用いてルミネッセンスモードで読み取った。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、 $\text{相対生存率} = (\text{投薬ウェルのRLU} / \text{対照ウェルのRLU値}) \times 100\%$ によって算出した。さらに、薬物の併用係数(CI)に基づいて判定した。判定基準として、 $CI < 1$ となる場合、併用投与が相乗効果を発揮するとした。

10

【0058】

2. 実験結果

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110とデュベリシブとの併用投与の結果を図11～図18に示す。これらから分かるように、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110とデュベリシブとのモル比が1:30～1:1.11である場合、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110とデュベリシブとの併用投与は、MDA-MB-453細胞増殖の阻害について相乗効果を有し、相乗効果によるトリプルネガティブ乳癌の治療に用いることができる。

20

【0059】

実施例4：アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤とPI3K阻害剤イデラリシブとの併用によるトリプルネガティブ乳癌の治療効果(インビトロ実験)

1. 実験方法

対数増殖期にあるトリプルネガティブ乳癌MDA-MB-453細胞を取り、 4×10^3 個/ウェルの濃度で96ウェル培養プレートに播種した。さらに、37℃、5%のCO₂濃度および飽和湿度の条件のインキュベータで24時間インキュベートした。陰性対照ウェルには、薬物と同じ体積の、10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640細胞培養培地を加えた。24時間のインキュベート後、薬物AR PROTACS化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766、およびPI3K阻害剤イデラリシブを、相次いで96ウェルプレートに添加した。

30

【0060】

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766の濃度は、0 μ M、0.002 μ M、0.005 μ M、0.014 μ M、0.041 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、1.111 μ M、3.333 μ Mまたは10 μ Mである。また、イデラリシブの濃度は、0 μ M、1.23 μ M、3.70 μ M、11.11 μ M、33.33 μ Mまたは100 μ Mである。

40

【0061】

薬物を添加して7～10日間インキュベートした後、各ウェルに10 μ LのCCCK-8を添加し、引き続き2時間培養した。マイクロプレートリーダーにて、波長450 nmで各ウェルの吸光度値(OD)を測定した。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、 $\text{相対生存率} = (\text{投薬ウェルのOD値} / \text{対照ウェルのOD値}) \times 100\%$ によって算出した。または、各ウェルから100 μ Lの培地を吸引して廃棄し、50 μ LのCTGを添加した。暗所で2 min振盪し、10 min静置して、マイクロプレートリーダーを用いてルミネッセンスモードで読み取った。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、 $\text{相対生存率} = (\text{投薬ウェルのRLU} / \text{対照ウェルのRLU値}) \times 100\%$ によって算出した。さらに、薬物の併用係数(CI)に基づいて判定した。判定基準として、 $CI < 1$ となる場合、

50

併用投与が相乗効果を発揮するとした。

【0062】

2. 実験結果

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766とイデラリシブとの併用投与の結果を図19～図28に示す。これらから分かるように、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766とイデラリシブとのモル比が1:270～1:3.333である場合、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、ARV-766とイデラリシブとの併用投与は、MDA-MB-453細胞増殖の阻害について相乗効果を有し、相乗効果によるトリプルネガティブ乳癌の治療に用いることができる。

10

【0063】

実施例5：アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤と化学療法薬物パクリタキセルとの併用によるトリプルネガティブ乳癌の治療効果（インビトロ実験）

1. 実験方法

対数増殖期にあるトリプルネガティブ乳癌MDA-MB-453細胞を取り、 4×10^3 個／ウェルの濃度で96ウェル培養プレートに播種した。さらに、37℃、5%のCO₂濃度および飽和湿度の条件のインキュベータで24時間インキュベートした。陰性対照ウェルには、薬物と同じ体積の、10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640細胞培養培地を加えた。24時間のインキュベート後、薬物AR PROTACs化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110、および化学療法薬物パクリタキセルを、相次いで96ウェルプレートに添加した。

20

【0064】

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110の濃度は、0 μM、0.002 μM、0.005 μM、0.014 μM、0.041 μM、0.123 μM、0.370 μM、1.111 μM、3.333 μMまたは10 μMである。また、パクリタキセルの濃度は、0 nM、0.025 nM、0.074 nM、0.222 nM、0.667 nMまたは2 nMである。

【0065】

薬物を添加して7日間インキュベートした後、各ウェルに10 μLのCCK-8を添加し、引き続き2時間培養した。マイクロプレートリーダーにて、波長450 nmで各ウェルの吸光度値（OD）を測定した。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、相対生存率＝（投薬ウェルのOD値／対照ウェルのOD値）×100％によって算出した。または、各ウェルから100 μLの培地を吸引して廃棄し、50 μLのCTGを添加した。暗所で2 min振盪し、10 min静置して、マイクロプレートリーダーを用いてルミネッセンスモードで読み取った。プリズムソフトウェアを用いて、生存率を、相対生存率＝（投薬ウェルのRLU／対照ウェルのRLU値）×100％によって算出した。さらに、薬物の併用係数（CI）に基づいて判定した。判定基準として、CI<1となる場合、併用投与が相乗効果を発揮するとした。

30

【0066】

2. 実験結果

化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110およびパクリタキセルの併用投与の結果を図19～図36に示す。これらから分かるように、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110とパクリタキセルとのモル比が20:1～5000:1である場合、化合物279、化合物281、化合物282、ARV-110とパクリタキセルとの併用投与は、MDA-MB-453細胞増殖の阻害について相乗効果を有し、相乗効果によるトリプルネガティブ乳癌の治療に用いることができる。

40

【0067】

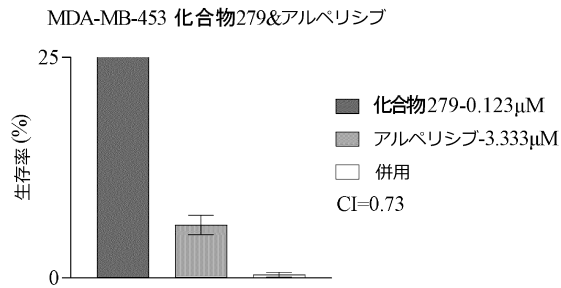
以上のように、本発明は、アンドロゲン受容体を標的とするタンパク質分解剤がトリプルネガティブ乳癌（アンドロゲン受容体陽性のトリプルネガティブ乳癌を含む）を効果的に予防および／または治療することができ、トリプルネガティブ乳癌を予防および／また

50

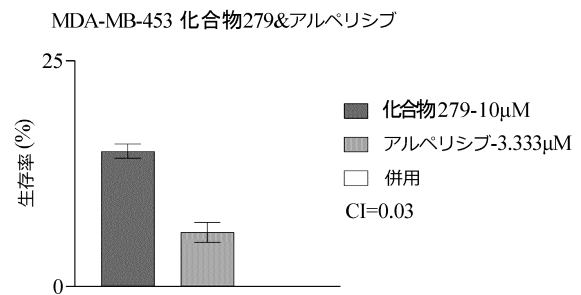
は治療するための薬物の調製において将来性が期待できることを、初めて見出した。また、本発明は、アンドロゲン受容体のタンパク質分解剤と、標的薬物（PI3K α 阻害剤、PARP阻害剤を含む）、免疫治療薬物または化学療法薬物とを併用することで、トリプルネガティブ乳癌を効果的に予防および／または治療することができ、トリプルネガティブ乳癌を予防および／または治療するための薬物の調製において将来性が期待できることを、初めて見出した。

【図面】

【図 1】

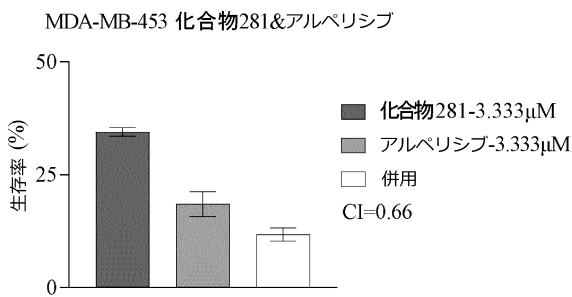


【図 2】

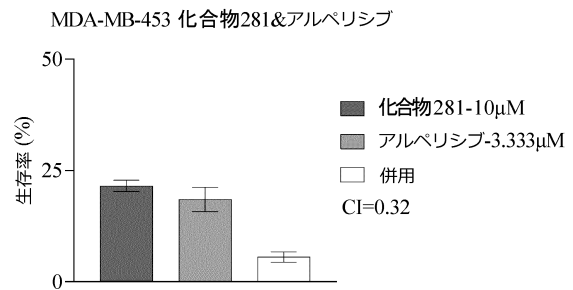


10

【図 3】



【図 4】



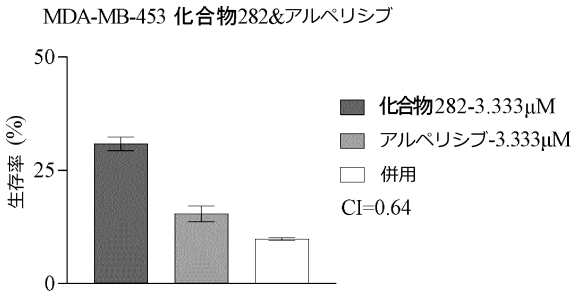
20

30

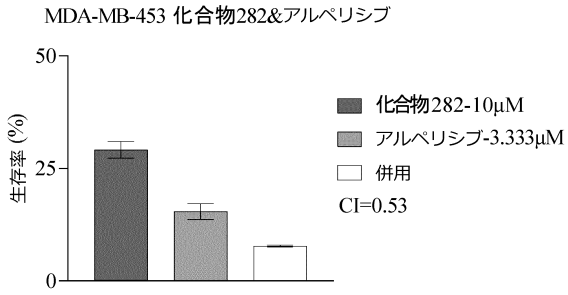
40

50

【図 5】

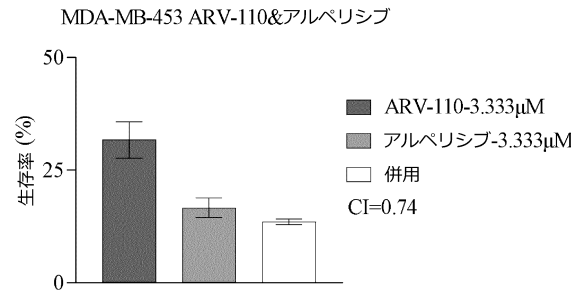


【図 6】

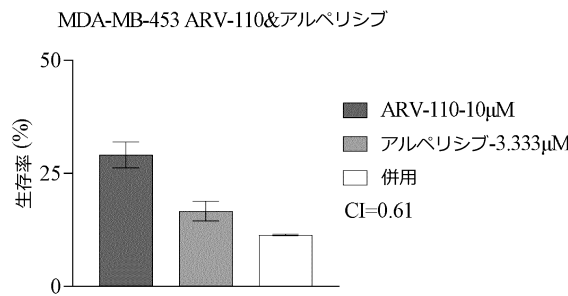


10

【図 7】

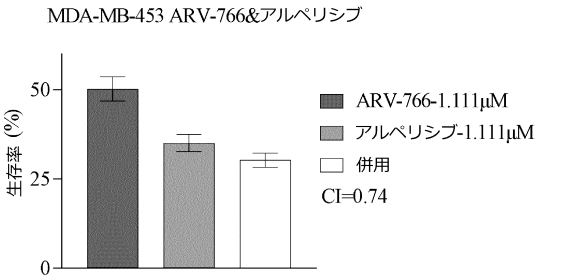


【図 8】

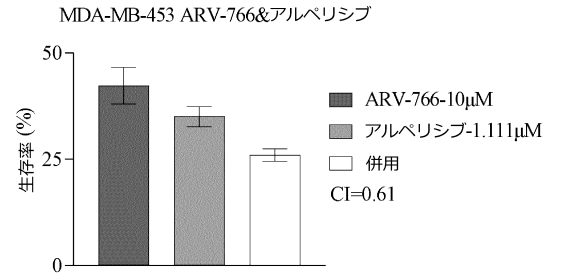


20

【図 9】



【図 10】

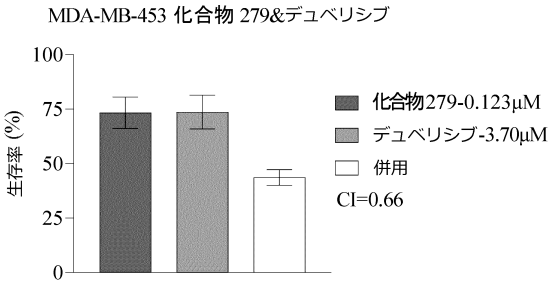


30

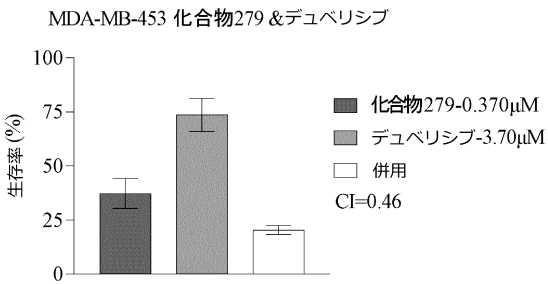
40

50

【図 1 1】

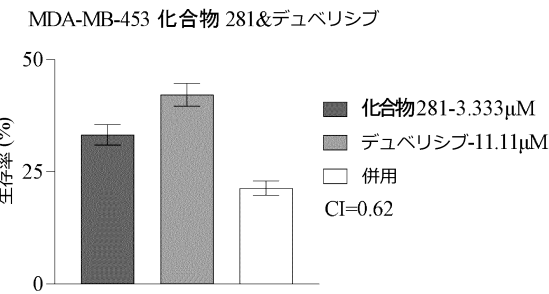


【図 1 2】

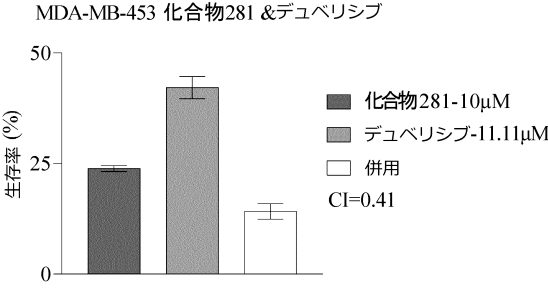


10

【図 1 3】

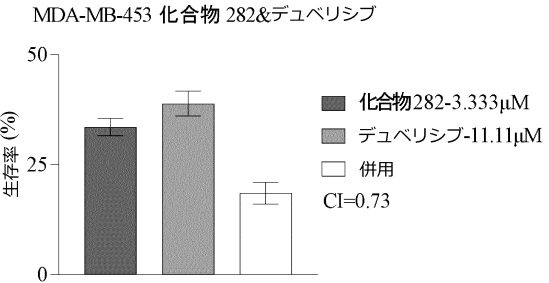


【図 1 4】

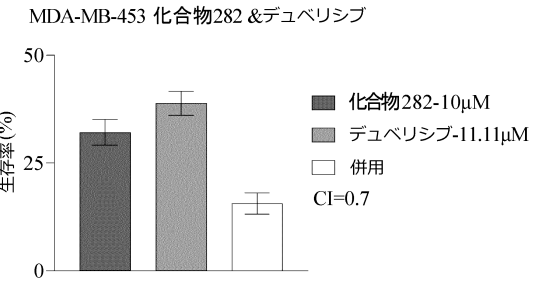


20

【図 1 5】



【図 1 6】

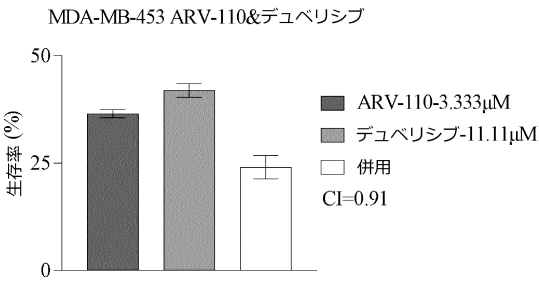


30

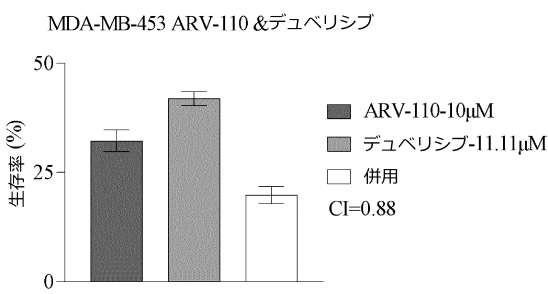
40

50

【図 1 7】

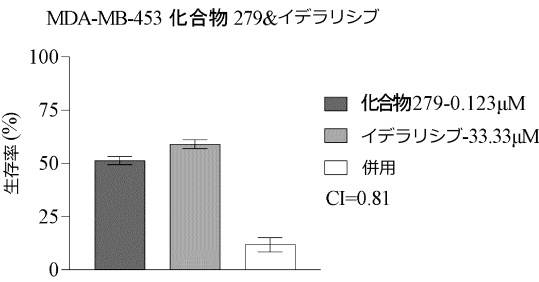


【図 1 8】

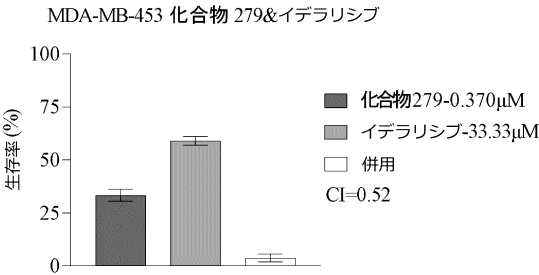


10

【図 1 9】

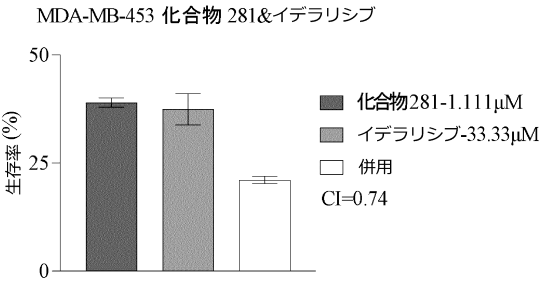


【図 2 0】

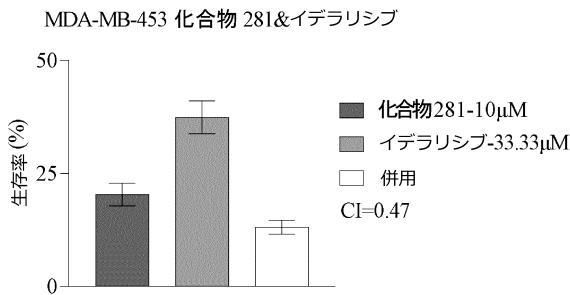


20

【図 2 1】



【図 2 2】



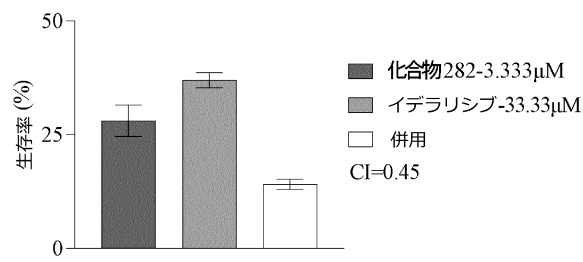
30

40

50

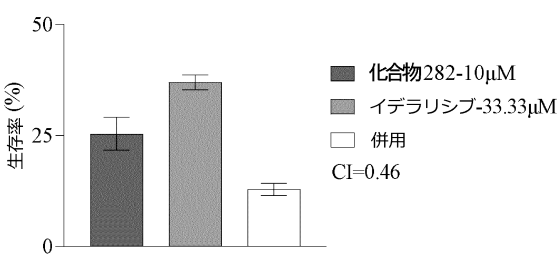
【図 2 3】

MDA-MB-453 化合物 282&イデラリシブ



【図 2 4】

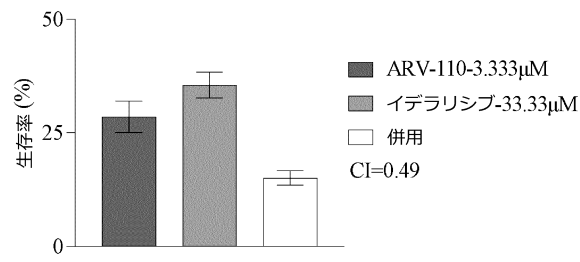
MDA-MB-453 化合物 282&イデラリシブ



10

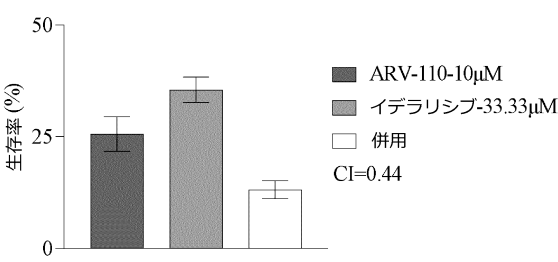
【図 2 5】

MDA-MB-453 ARV-110&イデラリシブ



【図 2 6】

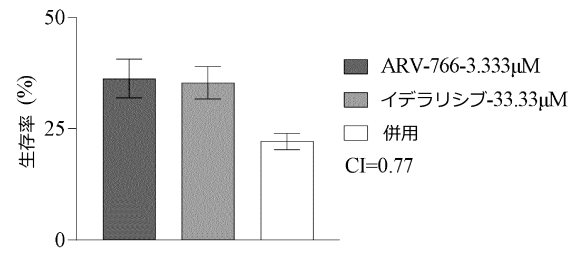
MDA-MB-453 ARV-110&イデラリシブ



20

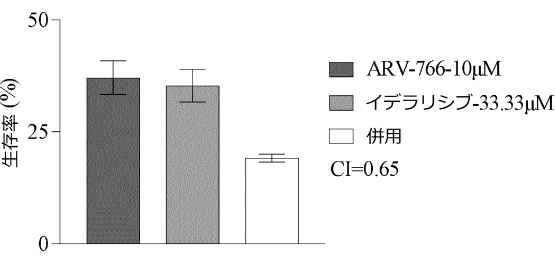
【図 2 7】

MDA-MB-453 ARV-766&イデラリシブ



【図 2 8】

MDA-MB-453 ARV-766&イデラリシブ



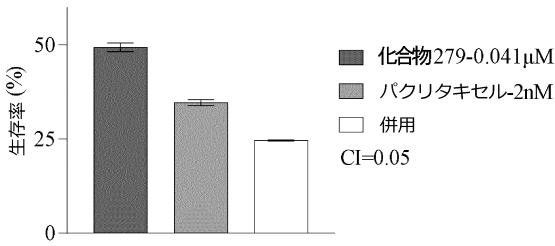
30

40

50

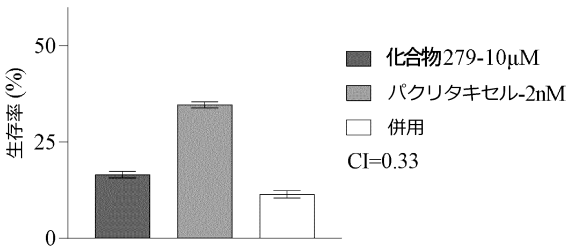
【図 2 9】

MDA-MB-453 化合物 279&パクリタキセル



【図 3 0】

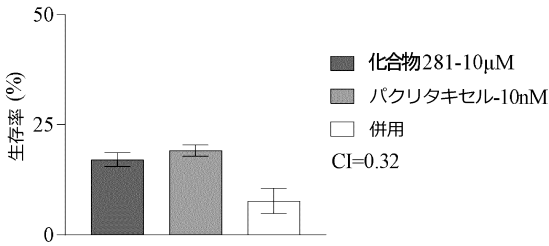
MDA-MB-453 化合物 279&パクリタキセル



10

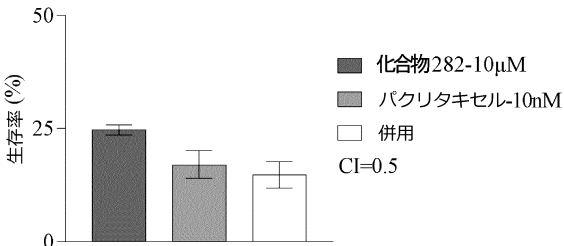
【図 3 1】

MDA-MB-453 化合物 281&パクリタキセル



【図 3 2】

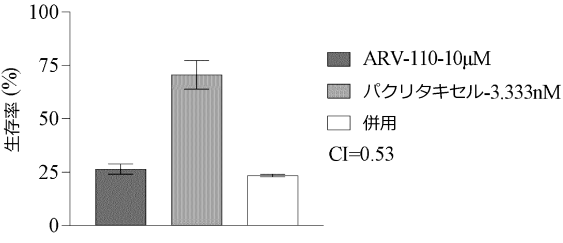
MDA-MB-453 化合物 282&パクリタキセル



20

【図 3 3】

MDA-MB-453 ARV-110&パクリタキセル



30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月11日(2024.11.11)

【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】請求項4

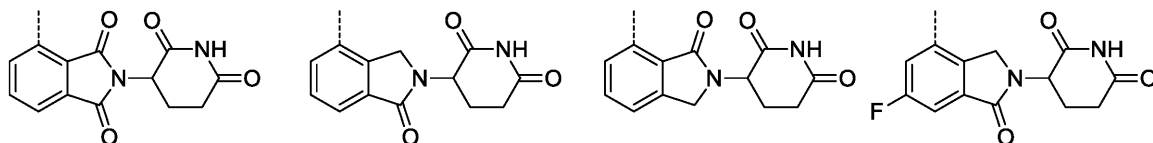
【補正方法】変更

【補正の内容】

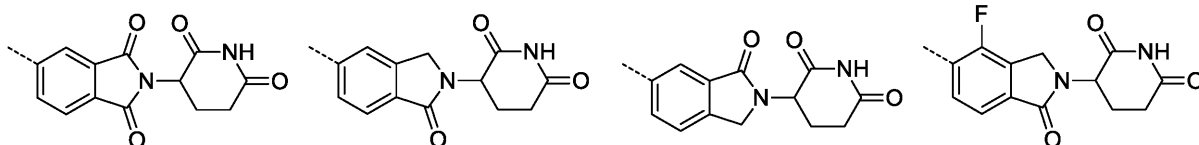
【請求項4】

前記Uの構造が以下から選択されることを特徴とする、請求項2に記載の使用。

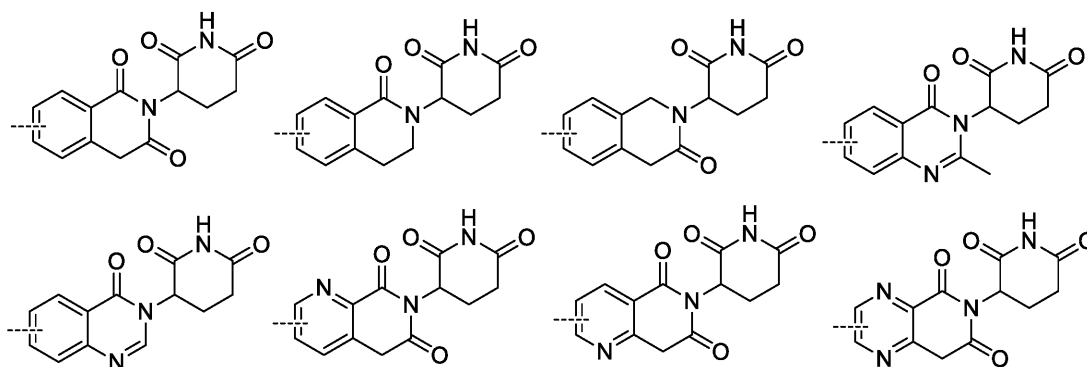
10



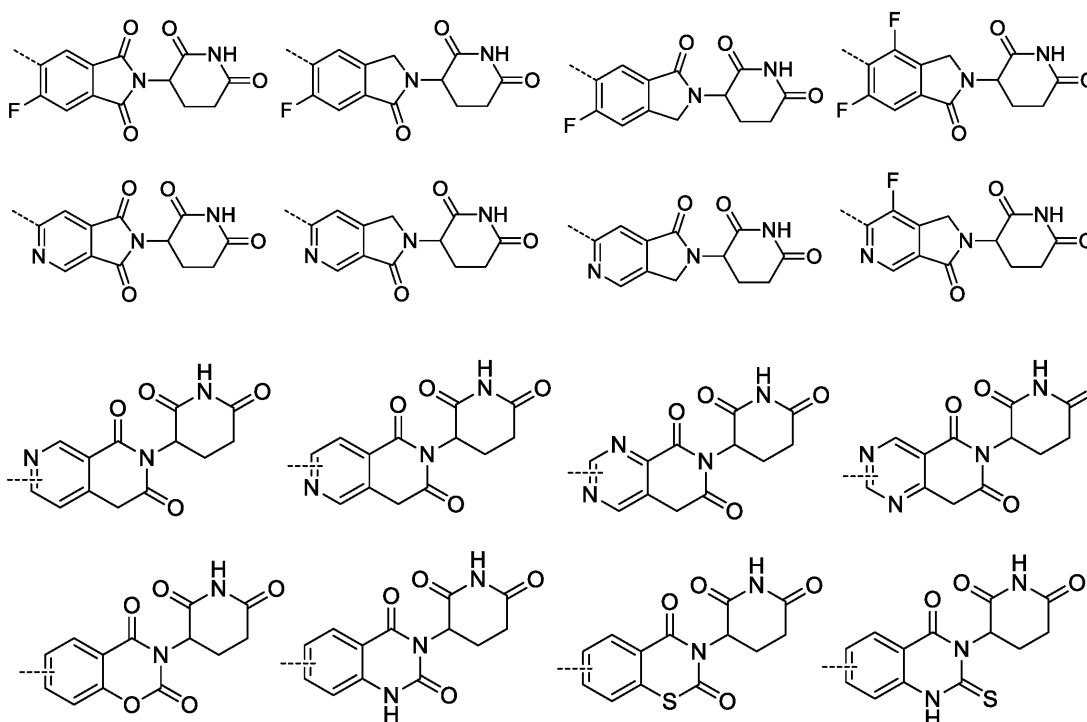
20



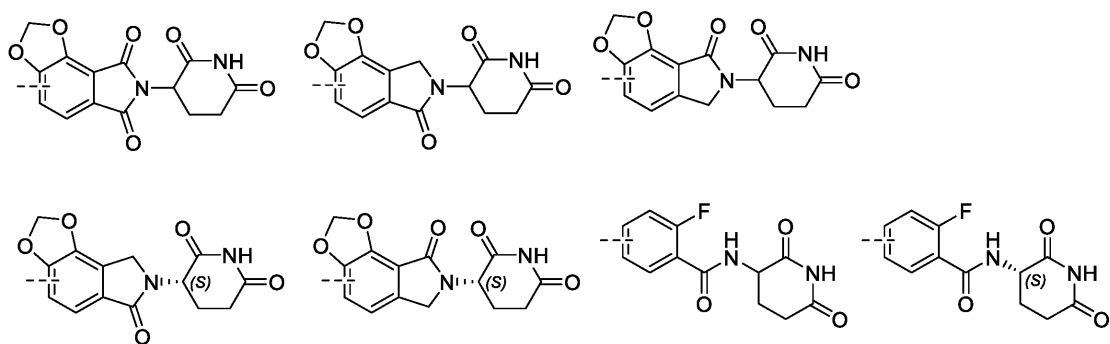
30



40



50



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/094688
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i 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) IPC:A61K,A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; WPABSC; DWPI; WPABS; VEN; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; 中国药物专利数据库, China Medicine Patent Database; 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR; ISI-WEB OF SCIENCE; Pubmed: 蛋白降解靶向嵌合体, 雄激素受体, 度胺, 三阴性乳腺癌, 海创, 李景, PROTAC, AR, Androgen Receptor, crbn ligand, IMID, domide, arv-100, arv-766, ac0176, gt20029, hp518, asn-1780, ard-2128, ard-2585, triple-negative breast cancer, TNBC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WU, Yingchun et al. "Chemical Degradator Enhances the Treatment of Androgen Receptor-Positive Triple-Negative Breast Cancer" <i>Archives of Biochemistry and Biophysics</i> , Vol. 721, 23 March 2022 (2022-03-23), ISSN: 0003-9861, paper number 109194	1-8
Y	HAN, Xin et al. "Strategies toward Discovery of Potent and Orally Bioavailable Proteolysis Targeting Chimera Degradators of Androgen Receptor for the Treatment of Prostate Cancer" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. 17, 25 August 2021 (2021-08-25), ISSN: 1520-4804, pages 12831-12854	1-8
Y	XIANG, Weiguo et al. "Discovery of ARD-2585 as an Exceptionally Potent and Orally Active PROTAC Degradator of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. 18, 02 September 2021 (2021-09-02), ISSN: 1520-4804, pages 13487-13509	1-8
☒ 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 28 August 2023		Date of mailing of the international search report 08 September 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/094688

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	刘斌 等 (LIU, Bin et al.). "基于E3泛素连接酶小分子配体的靶向蛋白降解嵌合体的研究进展 (Research Progress in Proteolysis Targeting Chimeras Based on Small Molecule E3 Ubiquitin Ligase Adaptor)" <i>中国药理学杂志 (Chinese Pharmaceutical Journal)</i> , Vol. 57, No. 5, 31 March 2022 (2022-03-31), ISSN: 1001-2494, pp. 334-341	1-8
A	沈心远等 (SHEN, Xinyuan et al.). "蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC) 连接链优化的研究进展 (Advances in the Optimization of the Linker in Proteolysis-Targeting Chimeras (PROTAC))" <i>药学报 (Acta Pharmaceutica Sinica)</i> , Vol. 56, No. 2, 28 February 2021 (2021-02-28), ISSN: 0513-4870, pages 445-455	1-8

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/094688
A. 主题的分类 A61K31/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC:A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS;WPABSC;DWPI;WPABS;VEN;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI;中国药物专利数据库;百度学术搜索;ISI-WEB OF SCIENCE; Pubmed: 蛋白降解靶向嵌合体, 雄激素受体, 度胺, 三阴性乳腺癌, 海创, 李景, PROTAC, AR, Androgen Receptor, crbn ligand, IMiD, domide, arv-100, arv-766, ac0176, gt20029, hp518, asn-1780, ard-2128, ard-2585, triple-negative breast cancer, TNBC		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WU, Yingchun等. "Chemical degrader enhances the treatment of androgen receptor-positive triple-negative breast cancer" Arch Biochem Biophys., 第721卷, 2022年3月23日 (2022 - 03 - 23), ISSN: 0003-9861, 论文编号109194	1-8
Y	HAN, Xin等. "Strategies toward Discovery of Potent and Orally Bioavailable Proteolysis Targeting Chimera Degraders of Androgen Receptor for the Treatment of Prostate Cancer" J. Med. Chem., 第64卷, 第17期, 2021年8月25日 (2021 - 08 - 25), ISSN: 1520-4804, 第12831 - 12854页	1-8
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☐ 见同族专利附件。 * 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年8月28日		国际检索报告邮寄日期 2023年9月8日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		受权官员 陈蕾 电话号码 (+86) 010-62411158

10

20

30

40

50

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/094688
G. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	XIANG, Weiguo等. "Discovery of ARD-2585 as an Exceptionally Potent and Orally Active PROTAC Degradator of Androgen Receptor for the Treatment of Advanced Prostate Cancer" J Med Chem ., 第64卷, 第18期, 2021年9月2日 (2021 - 09 - 02), ISSN: 1520-4804, 第13487 - 13509页	1-8
A	刘斌等. "基于E3泛素连接酶小分子配体的靶向蛋白降解嵌合体的研究进展" 中国药学杂志, 第57卷, 第5期, 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31), ISSN: 1001-2494, 第334-341页	1-8
A	沈心远等. "蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 连接链优化的研究进展" 药理学学报, 第56卷, 第2期, 2021年2月28日 (2021 - 02 - 28), ISSN: 0513-4870, 第445-455页	1-8

フロントページの続き

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
中華人民共和国 スーチュワン, チェンドウ, ケーユアン サウス ロード 5, ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー, ナンバーワン
(72)発明者 リウ グオチン
中華人民共和国 スーチュワン, チェンドウ, ケーユアン サウス ロード 5, ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー, ナンバーワン
(72)発明者 フォ ヨンシュー
中華人民共和国 スーチュワン, チェンドウ, ケーユアン サウス ロード 5, ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー, ナンバーワン
(72)発明者 チェン コーファン
中華人民共和国 スーチュワン, チェンドウ, ケーユアン サウス ロード 5, ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー, ナンバーワン
(72)発明者 リー シンハイ
中華人民共和国 スーチュワン, チェンドウ, ケーユアン サウス ロード 5, ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー, ナンバーワン
F ターム (参考) 4C084 AA17 NA14 ZB26
4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26