(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-510975
(P2024-510975A)
(43)公表日　令和6年3月12日(2024.3.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/437 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*13/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08		
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全25頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-555527(P2023-555527)
(86)(22)出願日　令和4年3月10日(2022.3.10)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月8日(2023.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/019662
(87)国際公開番号　WO2022/192481
(87)国際公開日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(31)優先権主張番号　63/160,319
(32)優先日　令和3年3月12日(2021.3.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ ＳＱＵＩＢＢ ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州 プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162695
弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155
最終頁に続く

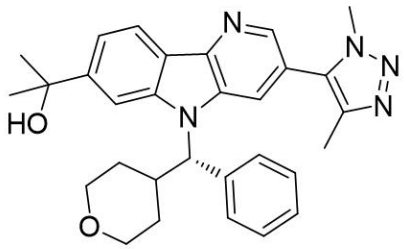
(54)【発明の名称】　前立腺癌を処置する方法

(57)【要約】
本発明は、一般にブロモドメイン阻害剤としての２－[３－(１,４－ジメチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－５－イル)－５－[(Ｓ)－(オキサン－４－イル)(フェニル)メチル]－５Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]インドール－７－イル]プロパン－２－オールである置換三環式誘導体またはその薬学的に許容される塩で前立腺癌を処置する方法に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
処置を必要とする対象における前立腺癌を処置する方法であって、対象に構造
【化１】

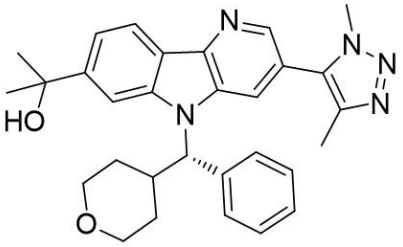


化合物Ａ

を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含み；そして
ここで、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)、神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)、抗アンドロゲン抵抗性前立腺癌またはこれらの任意の組み合わせである、方法。
【請求項２】
前立腺癌が転移である、請求項１の方法。
【請求項３】
処置すべき前立腺癌が進行段階にある、請求項１の方法。
【請求項４】
処置すべき前立腺癌が対象の体の前立腺以外の領域に転移している、請求項１の方法。
【請求項５】
処置すべき前立腺癌が相当期間の寛解の後対象で再発している、請求項１の方法。
【請求項６】
前立腺癌が去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)である、請求項１の方法。
【請求項７】
去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)がアンドロゲン受容体(ＡＲ)発現が低いまたはない神経内分泌表現型により特徴づけられるＡＲ非依存的疾患である、請求項６の方法。
【請求項８】
前立腺癌が神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)である、請求項１の方法。
【請求項９】
方法が前立腺癌の細胞周期停止の誘導を実質的にもたらす、請求項１の方法。
【請求項１０】
「実質的」が前立腺癌の少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または少なくとも約１００％細胞周期停止として定義される、請求項９の方法。
【請求項１１】
方法が前立腺癌の細胞周期停止の誘導を完全にもたらす、請求項１の方法。
【請求項１２】
方法がアンドロゲン非依存的癌細胞のアポトーシスを誘導する、請求項１の方法。
【請求項１３】
方法がアンドロゲン非依存的癌細胞の約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上または約１００％のアポトーシスの誘導をもたらす、請求項１２の方法。

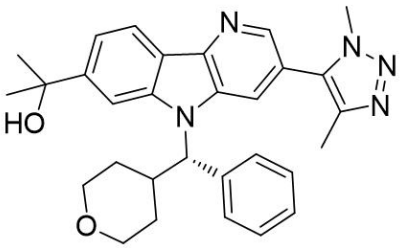
【請求項１４】
(ａ)方法が癌細胞増殖の少なくとも約７０％減少をもたらす；
(ｂ)方法が癌細胞増殖の約７０％～約９９％減少をもたらす；
(ｃ)方法が癌細胞増殖の少なくとも約８０％減少をもたらす；
(ｄ)方法が癌細胞増殖の約８０％～約９９％減少をもたらす；および／または
(ｅ)方法が癌細胞増殖の約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらす、
請求項１の方法。
【請求項１５】
(ａ)方法が腫瘍サイズの少なくとも約４０％減少をもたらす；
(ｂ)方法が腫瘍サイズの約４０％～約９９％減少をもたらす；および／または
(ｃ)方法が腫瘍サイズの約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらす、
請求項１の方法。
【請求項１６】
化合物またはその薬学的に許容される塩が経口投与に適する、請求項１の方法。
【請求項１７】
化合物またはその薬学的に許容される塩が錠剤、ピル、小袋または硬もしくは軟ゼラチンのカプセルの形態である、請求項１６の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年３月１２日出願の米国仮出願６３／１６０,３１９に基づく３５Ｕ.Ｓ.Ｃ.§１１９(ｅ)に従う優先権を主張し、それを全体として本明細書に包含させる。
【０００２】
分野
本出願は、一般にブロモドメイン阻害剤として置換ヘテロ環式誘導体化合物またはその薬学的に許容される塩で前立腺癌を処置するための組成物および方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
前立腺癌は、男性で癌関連死の２番目に多い原因であり、最も一般に診断される癌である。前立腺癌腫瘍は主に前立腺内腔上皮細胞からなる。前立腺内腔上皮細胞の分化は、一部、前立腺特異的マーカーのアンドロゲン受容体(ＡＲ)駆動発現により制御される。ＡＲは、転写因子として機能し、未知のままである機構を介して細胞生存を制御するステロイド受容体である。アンドロゲンの枯渇は正常前立腺内腔上皮細胞を死亡させ、これはその生存におけるＡＲ経路の重要な役割を示す。癌性前立腺細胞はＡＲを発現し続け、その生存はまたアンドロゲンの存在にも依存し、それによりアンドロゲン遮断は進行前立腺癌を有する患者の一般的な治療となっている。前立腺癌の第一選択治療はアンドロゲン遮断療法(ＡＤＴ)を介して循環するアンドロゲンレベルを減らすことを目的とする。ＡＤＴは最初は前立腺癌増殖の低減に有効であるが、処置２～３年後、患者の大部分は去勢抵抗性前立腺癌(ＣＲＰＣ)に進行し、腫瘍増殖は去勢レベルのアンドロゲンしか存在していなくても進行する。疾患進行のこの時点で、治療選択肢の数は極めて限られるようになる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
故に、前立腺癌のためのさらに有効な処置に対するニーズがあり、本発明はそのニーズを満たす。

【課題を解決するための手段】
【０００５】
概要
本発明は、一般に前立腺癌処置のための組成物および方法に関する。本方法は、次の構造を有するブロモドメイン阻害剤化合物(化合物Ａ)またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む：
【化１】



化合物Ａ

【０００６】
本発明の態様および実施態様は、去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)、神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)および抗アンドロゲン抵抗性前立腺癌などの前立腺癌を有する対象の処置のための方法および医薬組成物を提供する。
【０００７】
一つの態様で提供されるのは、処置を必要とする対象における前立腺癌を処置する方法であって、構造
【化２】



化合物Ａ

を有する化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することを含み；ここで、前立腺癌が去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)、神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)、抗アンドロゲン抵抗性前立腺癌またはこれらの任意の組み合わせである、方法である。
【０００８】
ある実施態様において、前立腺癌は転移である。ある実施態様において、処置すべき前立腺癌は進行段階にある。ある実施態様において、処置すべき前立腺癌は、対象の体の前立腺以外の領域に転移している。ある実施態様において、処置すべき前立腺癌は、相当期間の寛解の後対象で再発している。ある実施態様において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)である。ある実施態様において、去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)は、アンドロゲン受容体(ＡＲ)発現が低いまたはない神経内分泌表現型により特徴づけられる、ＡＲ非依存的疾患である。ある実施態様において、前立腺癌は神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)である。
【０００９】
ある実施態様において、方法は、前立腺癌の細胞周期停止の誘導を実質的にもたらす。

ある実施態様において、「実質的」は前立腺癌の少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または少なくとも約１００％細胞周期停止と定義される。ある実施態様において、方法は前立腺癌の細胞周期停止の誘導を完全にもたらす。

【００１０】

ある実施態様において、方法はアンドロゲン非依存的癌細胞のアポトーシスを誘導する。ある実施態様において、方法は、アンドロゲン非依存的癌細胞の約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上または約１００％のアポトーシスの誘導をもたらす。

【００１１】

ある実施態様において、(ａ)方法は癌細胞増殖の少なくとも約７０％減少をもたらす；(ｂ)方法は癌細胞増殖の約７０％～約９９％減少をもたらす；(ｃ)方法は癌細胞増殖の少なくとも約８０％減少をもたらす；(ｄ)方法は癌細胞増殖の約８０％～約９９％減少をもたらす；および／または(ｅ)方法は癌細胞増殖の約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらす。

【００１２】

ある実施態様において、(ａ)方法は腫瘍サイズの少なくとも約４０％減少をもたらす；(ｂ)方法は腫瘍サイズの約４０％～約９９％減少をもたらす；および／または(ｃ)方法は腫瘍サイズの約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらす。

【００１３】

ある実施態様において、化合物またはその薬学的に許容される塩は経口投与に適する。ある実施態様において、化合物またはその薬学的に許容される塩は錠剤、ピル、小袋または硬もしくは軟ゼラチンのカプセルの形態である。

【００１４】

前記概要ならびに以下の図面の記載および詳細な記載の両者とも例示かつ説明である。それらは本発明のさらなる詳細を提供することが意図されるが、限定的と解釈されてはならない。他の目的、利点および新規特性は、本発明の次の詳細な記載から、当業者には容易に明らかである。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１】示す濃度の化合物Ａで３日間処理されたＶＣａＰ細胞を示す。増殖を０日目および３日目療法で測定し、増殖パーセントを、ルシフェラーゼアッセイを使用して決定した。

【００１６】

【図２】示す濃度の化合物Ａで４８ｈ処理されたＶＣａＰ細胞を示す。ＫＬＫ３、ＴＭＰＲＳＳ２、ＭＹＣおよびＨＥＸＩＭ１遺伝子発現をｑＰＣＲにより決定した。

【００１７】

【図３】示す濃度の化合物Ａで３日間処理されたＬＮＣａＰ細胞を示す。増殖を０日目および３日目療法で測定し、増殖パーセントを、ルシフェラーゼアッセイを使用して決定した。

【００１８】

【図４】示す濃度の化合物Ａで４８時間処理されたＬＮＣａＰ細胞を示す。ＫＬＫ３、ＭＹＣおよびＨＥＸＩＭ１遺伝子発現をｑＰＣＲにより決定した。

【００１９】

【図５】示す濃度の化合物Ａで３日間処理された２－２Ｒｖ１細胞を示す。増殖を０日目

および３日目療法で測定し、増殖パーセントを、ルシフェラーゼアッセイを使用して決定した。

【００２０】

【図６】示す濃度の化合物Ａで４８時間処理された２２Ｒｖ１細胞を示す。ＫＬＫ３、ＴＭＰＲＳＳ２、ＭＹＣおよびＨＥＸＩＭ１遺伝子発現をｑＰＣＲにより決定した。

【００２１】

【図７】示す濃度の化合物Ａで３日間処理されたＤＵ１４５細胞を示す。増殖を０日目および３日目療法で測定し、増殖パーセントを、ルシフェラーゼアッセイを使用して決定した。

【００２２】

【図８】示す濃度の化合物Ａで３日間処理されたＰＣ３細胞を示す。増殖を０日目および３日目療法で測定し、増殖パーセントを、ルシフェラーゼアッセイを使用して決定した。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

詳細な記載

Ｉ．概要

本発明は、式(Ｉ)の構造を有するブロモドメイン阻害剤またはその薬学的に許容される塩の治療有効量で前立腺癌を処置する方法に関する。特に、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)、神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)、抗アンドロゲン抵抗性前立腺癌またはこれらの任意の組み合わせである。

【００２４】

ここに記載する何れの実施態様においても、ブロモドメイン阻害剤は、前立腺癌細胞の細胞周期停止を実質的および／または完全に誘導するならびに前立腺癌腫および神経内分泌前立腺癌細胞の細胞死を誘導する量で存在することを、本開示は認識する。本開示はまた前立腺癌の転移が予防および／または遅延される方法も包含する。他の態様において、本開示は、前立腺癌細胞増殖停止が短期、例えば、約１カ月未満の投与後に観察される、方法も包含する。他の態様において、前立腺癌細胞増殖停止は約２０日未満、約１５日未満、約１４日未満、約１３日未満、約１２日未満、約１１日未満、約１０日未満、約９日未満、約８日未満、約７日未満、約６日未満、約５日未満、約４日未満または約３日未満で観察される。これらの期間の何れか後に観察される前立腺癌細胞増殖停止のパーセンテージは、例えば、約１００％、約９５％、約９０％、約８５％、約８０％、約７５％、約７０％、約６５％、約６０％、約５５％、約５０％、約４５％、約４０％、約３５％、約３０％、約２５％または約２０％であり得る。

【００２５】

特に、実施例１は、ブロモおよび末端外ドメイン阻害剤(ＢＥＴｉ)化合物Ａ(２－[３－(１,４－ジメチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－５－イル)－５－[(Ｓ)－(オキサン－４－イル)(フェニル)メチル]－５Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]インドール－７－イル]プロパン－２－オールである)が、前立腺癌腫および神経内分泌前立腺癌細胞において細胞増殖を完全に停止し、細胞死を誘導する能力を詳述する。実験は、(ｉ)前立腺特異的抗原(ＰＳＡ)およびアンドロゲン受容体(ＡＲ)発現を含む臨床的前立腺癌腫の特徴を示すＶＣａＰ細胞；(ii)ヒト前立腺腺癌の転移病変から確立されたＬＮＣａＰ細胞；(iii)エンザルタミドなどのＡＲアンタゴニストに対する抵抗性に介在するＡＲスプライスバリアントＡＲ－Ｖ７を発現する２２Ｒｖ１細胞、(iv)ＤＵ１４５細胞および(ｖ)ＰＣ３細胞(両者とも広く受け入れられているＮＥＰＣ細胞モデルである)を含む、複数の臨床的に許容される細胞モデルを利用した。

【００２６】

具体的に、ＰＳＡおよびＡＲの発現を含む臨床的前立腺癌腫の特徴を示すＶＣａＰ細胞は前立腺癌進行および転移を試験するためのモデルとして使用する。前立腺癌におけるＢＥＴ阻害の役割を試験するために、ＶＣａＰ細胞をＢＥＴｉ化合物Ａで処理した。０日目およびＤＭＳＯに関するＶＣａＰ細胞増殖のパーセント(Ｙ軸)対化合物Ａの量(Ｘ軸)を示

すグラフである図１に図示するとおり、化合物Ａは、０.１μＭの化合物ＡでＶＣａＰ増殖の完全な(１００％)増殖停止を提供した。さらに、化合物Ａは、最高濃度で細胞毒性効果を示した(図１)。

【００２７】

さらに、ＢＥＴタンパク質はＡＲ標的遺伝子の調節を介してＡＲシグナル伝達を制御する。ＢＥＴｉがＡＲ標的遺伝子を調節するか否かを試験するために、ＶＣａＰ細胞を化合物Ａで処理し、遺伝子発現を測定した。２個のＡＲ標的遺伝子カリクレイン関連ペプチダーゼ３(ＫＬＫ３)および膜貫通セリンプロテアーゼ２(ＴＭＰＲＳＳ２)は、化合物Ａで処理後両方とも下方制御された。細胞を４ｎＭの化合物Ａで処理したとき、ＤＭＳＯと比較してＫＬＫ３の９６.９％の下方制御が観察され、一方ＤＭＳＯと比較してＫＬＫ３の９９.４％下方制御が４０ｎＭの化合物Ａで処理された細胞で測定された(図２上部)。発現の減少はＴＭＰＲＳＳ２でも観察され、それぞれ４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物Ａを細胞に投与したとき、３２.８％および５１.９％の下方制御であった(図２上部)。ＭＹＣおよびヘキサメチレンビス－アセトアミド誘導型タンパク質１(ＨＥＸＩＭ１)などのＢＥＴ標的遺伝子も化合物Ａにより調節された。４ｎＭの化合物Ａで処理された細胞において、ＭＹＣ発現の９１.４％減少が観察され、一方４０ｎＭの化合物Ａで処理された細胞において、９５.７％のＭＹＣ下方制御を測定した。ＨＥＸＩＭ１は、４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物ＡをＶＣａＰ細胞に投与したとき、ＤＭＳＯと比較して９６８.０％および１２５７.５％上方制御された(図２下部)。

【００２８】

さらに、前立腺癌におけるＢＥＴｉの役割をさらに補強するために、ＬＮＣａＰ細胞をＢＥＴｉ化合物Ａで処理した。化合物Ａでの処理は、わずか３日間の処理後完全な(１００％)増殖停止を提供した(図３)。図３は、０日目およびＤＭＳＯに関するＬＮＣａＰ細胞増殖のパーセント(Ｙ軸)対化合物Ａの量(Ｘ軸)を示すグラフである。これらの結果は、ＶＣａＰおよびＬＮＣａＰ細胞両方で細胞増殖の１００％減少を示した。

【００２９】

さらに、ＡＲシグナル伝達を化合物Ａでの処理後ＬＮＣａＰ細胞でモニターし、ＫＬＫ３の下方制御が観察され、それぞれ４ｎＭまたは４０ｎＭを細胞に投与したとき、５８.８％および９２.０％の下方制御であった(図４)。ＢＥＴｉ標的遺伝子も調節された。４ｎＭの化合物Ａを細胞に投与したとき、８４.１％のＭＹＣの下方制御が観察され、９３.６％の下方制御が、４０ｎＭの化合物ＡをＬＮＣａＰ細胞に投与したとき測定された。最後に、細胞をそれぞれ４ｎＭおよび４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき、４４６.８％および５３３.３％のＨＥＸＩＭ１の上方制御が測定された(図４)。

【００３０】

前立腺癌に対する現在の標準治療はアンドロゲン遮断療法(ＡＤＴ)を含むが、迅速な寛解後、癌細胞は最終的に抵抗性を獲得し、去勢抵抗性前立腺癌(ＣＲＰＣ)が進行する。２２Ｒｖ.１前立腺癌細胞は、エンザルタミドなどのＡＲアンタゴニストに対する抵抗性に介在するＡＲスプライスバリアントＡＲ－Ｖ７を発現する。この細胞株をＣＲＰＣのモデルとして使用した。ＣＲＰＣにおけるＢＥＴｉの役割を試験するために、２２Ｒｖ.１細胞を化合物Ａで処理した。ＢＥＴｉは２２Ｒｖ.１増殖に負に影響し、IC_{50}＝０.００１７であった(図５)。図５は、０日目およびＤＭＳＯに関する２２ＲＶ.１細胞増殖のパーセント(Ｙ軸)対化合物Ａの量(Ｘ軸)を示すグラフである。

【００３１】

ＡＲ標的遺伝子に対する化合物Ａの効果を決定するために、２２Ｒｖ.１細胞を、２種の異なる濃度の化合物Ａ(４ｎＭおよび４０ｎＭ)で処理した。ＡＲ標的遺伝子は両者とも強力に下方制御され、４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物Ａを細胞に投与したとき、ＫＬＫ３について９９.９％または９９.８％の下方制御が観察された。ＤＭＳＯに対して９７.０％または９７.８％の減少が、細胞をそれぞれ４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき、ＴＭＰＲＳＳ２について測定された(図６上部)。ＢＥＴ標的遺伝子ＭＹＣは下方制御され、４ｎＭの化合物Ａを添加したとき９８.５％下方制御であり、細胞を４０ｎＭの化

合物Ａで処理したとき９９.３％下方制御であった。細胞を４ｎＭの化合物Ａで処理したとき、ＨＥＸＩＭ１の３１％の誘導が観察され、一方９１.５％の上方制御が細胞を４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき観察された(図６下部)。ＶＣａＰおよびＬＮＣａＰで観察されたのと同様、ＢＥＴｉ処理細胞においてＣＲＰＣ　２２Ｒｖ.１の細胞増殖は障害され、ＡＲシグナル伝達は誤制御される。

【００３２】

ＣＲＰＣ患者の一部は、ＡＲ発現が低いまたはない神経内分泌(ＮＥ)表現型により特徴づけられる、ＡＲ非依存的疾患を発症する。薬物抵抗性およびＮＥ表現型の発症に至る機序はまだ完全には理解されていない。前立腺癌細胞ＤＵ１４５は、アンドロゲンに応答しないＡＲ陰性細胞株である。ＡＲ陰性細胞におけるＢＥＴｉの効果を試験するために、ＤＵ１４５を化合物Ａで処理し、ＤＵ１４５増殖の６１.９％減少が観察された(図７)。図７は、０日目およびＤＭＳＯに関するＤＵ１４５細胞の細胞増殖のパーセント(Ｙ軸)対化合物Ａの量(Ｘ軸)を図示するグラフである。

【００３３】

前立腺癌細胞ＰＣ３は広く受け入れられているＮＥＰＣ細胞モデルである。ＮＥＰＣに対するＢＥＴｉの効果をさらに補強するために、ＰＣ３細胞を化合物Ａで処理した。化合物ＡはＰＣ３増殖の６７％減少を示した(ＩＣ$_{50}$　化合物Ａ＝０.００４１)(図８)。図８は、０日目およびＤＭＳＯに関するＰＣ３細胞の細胞増殖のパーセント(Ｙ軸)対化合物Ａの量(Ｘ軸)を図示するグラフである。

【００３４】

これらのデータは、ＢＥＴｉ化合物Ａが試験した全神経内分泌前立腺癌モデルの細胞増殖の≧６１.９％減少を引き起こしたことを示す。

【００３５】

まとめると、データはＢＥＴｉ化合物Ａが前立腺癌腫細胞における細胞増殖を実質的および／または完全に停止するおよび細胞死を誘導する能力を示し、固形腫瘍の新規な標的療法としての化合物Ａおよび構造的に関連する化合物の使用を支持する。

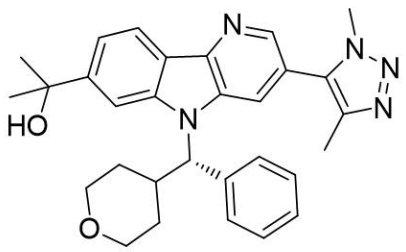
【００３６】

ブロモドメイン阻害剤として有用な三環式化合物は、米国特許出願１４／５８０,３５５(米国特許９,４５８,１５５)に開示される。

【００３７】

ここに記載する実施態様の何れにおいても、化合物Ａは次の構造

【化３】



化合物Ａ

を有する２－[３－(１,４－ジメチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－５－イル)－５－[(Ｓ)－(オキサン－４－イル)(フェニル)メチル]－５Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]インドール－７－イル]プロパン－２－オールまたはその薬学的に許容される塩である。上記化合物の化学式は$C_{30}H_{33}N_5O_2$であり、分子量は４９５.６２である。この化合物の合成は、米国特許出願１４／５８０,３５５(米国特許９,４５８,１５５)に開示される。

【００３８】

薬学的に許容される塩は、化合物と、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの薬学的に許容される無機酸；または例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン

酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１,２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、３級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸の反応により形成された、例えば酸付加塩などの、化合物と薬学的に許容される無機酸の反応により形成された酸付加塩を含むが、これらに限定されない。

【００３９】

II. 医薬組成物

ここに記載する実施態様の何れにおいても、ここに記載するブロモドメイン阻害剤またはその薬学的に許容される塩は医薬組成物に製剤化される。

【００４０】

医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用される製剤への処理を容易にする１以上の薬学的に許容される不活性成分を使用して、慣用法で製剤化される。適切な製剤は選択する投与経路に依存する。ある実施態様において、ここに開示する医薬組成物は、水性担体、緩衝液および／または希釈剤などの１以上の薬学的に許容される担体を含む。

【００４１】

ここに記載する化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能とするあらゆる方法により実施できる。これらの方法は、経腸経路(経口、胃または十二指腸栄養チューブ、直腸坐薬および直腸浣腸を含む)、非経腸経路(動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、脊髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、髄腔内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む注射または注入)、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側および局所(皮膚上、経皮、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内)投与を介する送達を含むが、これらに限定されず、大部分の適当な経路は、例えばレシピエントの状態および障害に依存する。例として、ここに記載する化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリームまたは軟膏などの局所適用、注射、カテーテルまたはインプラントにより、処置を必要とする領域に局所的に投与され得る。投与はまた罹患組織または臓器の部位への直接注射であり得る。

【００４２】

ある実施態様において、経口投与に適する医薬組成物は、各々予め決定された量の活性成分を含むカプセル、カシェまたは錠剤などの分離した単位として；粉末または顆粒として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして提供される。ある実施態様において、活性成分はボーラス、舐剤またはペーストとして提供される。

【００４３】

経口で使用できる医薬組成物は、錠剤、ゼラチン製のプッシュフィットカプセルならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から製造された軟、密封カプセルを含む。錠剤は、所望により１以上のアクセサリー成分と共に、圧縮または鋳造により製造され得る。圧縮錠剤は、所望により結合剤、不活性希釈剤または潤滑、表面活性または分散剤と混合した、粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を適当な機械で圧縮することにより製造できる。鋳造錠剤は、不活性液体希釈剤で示された粉砕化合物の混合物を、適当な機械で鋳造することにより製造され得る。ある実施態様において、錠剤はコーティングされまたは割線を入れられ、その中の活性成分のゆっくりしたまたは制御された放出を提供するよう製剤される。経口投与のための全ての製剤は、このような投与に適する投与量であるべきである。プッシュフィットカプセルは、活性成分をラクトースなどの増量剤、デンプンなどの結合剤および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤および、所望により、安定化剤と混合して含み得る。軟カプセルにおいて、活性化合物は脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの適当な液体に溶解または懸濁され得る。適当な非毒性固体担体はまた医薬グレードのマンニ

トール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む。

【００４４】

ここに記載する化合物はまた投与経路により適当な担体または媒体と組み合わせまたは協調的に投与され得る。ここで使用する用語「担体」は、薬学的に許容される固体または液体増量剤、希釈剤または封入材を含む。水含有液体担体は、酸性化剤、アルカリ化剤、抗微生物防腐剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート剤、錯化剤、可溶化剤、湿潤剤、溶媒、懸濁および／または増粘剤、等張化剤、湿潤剤または他の生体適合性物質などの薬学的に許容される添加剤を含み得る。上記カテゴリーにより列記される成分の一覧は、U.S. Pharmacopeia National Formulary, 1857-1859, and (1990)に見ることができる。薬学的に許容される担体として役立ち得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースならびにナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐薬蝋などの添加物；ピーナツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液、エチルアルコールおよびリン酸緩衝溶液ならびに医薬製剤で使用される他の非毒性適合性物質である。湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤も、考案者の要求により組成物に存在し得る。薬学的に許容される抗酸化剤の例は、アスコルビン酸、塩酸システイン、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水可溶性抗酸化剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(ＢＨＡ)、ブチル化ヒドロキシトルエン(ＢＨＴ)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロールなどの油可溶性抗酸化剤；およびクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(ＥＤＴＡ)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤を含む。

【００４５】

本発明の医薬組成物はまた１以上の結合剤、充填剤、滑沢剤、懸濁化剤、甘味剤、風味剤、防腐剤、緩衝液、湿潤剤、崩壊剤、発泡剤および他の添加物も含み得る。このような添加物は当分野で知られる。充填剤の例は、ラクトース一水和物、ラクトース無水および種々のデンプンを含む；結合剤の例は種々のセルロースおよび架橋ポリビニルピロリドン、Avicel(登録商標)PH101およびAvicel(登録商標)PH102などの微結晶セルロース、微結晶セルロースおよびケイ化微結晶セルロース(ProSolv SMCC^{TM})を含む。適当な滑沢剤は、圧縮されるように粉末の流動性に作用する薬剤を含み、Aerosil(登録商標)200などのコロイド状二酸化ケイ素、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびシリカゲルを含み得る。甘味剤の例は、スクロース、キシリトール、サッカリンナトリウム、サイクラミン酸、アスパルテームおよびアセスルファムなどのあらゆる天然または人工甘味剤を含み得る。風味剤の例は、Magnasweet(登録商標)(MAFCOの商標)、風船ガムフレーバーおよび果実フレーバーなどを含み得る。防腐剤の例は、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルまたはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール性化合物または塩化ベンザルコニウムなどの４級化合物を含む。

【００４６】

治療投与に使用する医薬は無菌であり得る。例えば滅菌濾過膜(例えば、０.２ミクロン膜)を通す濾過により、容易に滅菌できる。あらゆる薬学的に許容される滅菌方法を本発明の組成物に使用できる。

【００４７】
ここに記載する化合物またはその塩を含む医薬組成物は、個々の患者の臨床状態、投与方法、投与スケジュールおよび実施者に知られる他の因子を考慮して、適正な医療行為と調和する様式で、製剤化および投与される。
【００４８】
III. 処置方法
本出願は、ここに記載するブロモドメイン阻害剤またはその薬学的に許容される塩の何れかを使用する、前立腺癌を処置する方法を提供する。
【００４９】
ここに記載する実施態様の何れにおいても、ブロモドメイン阻害剤の治療有効量が使用され得る。ある実施態様において、ブロモドメイン阻害剤またはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、前立腺癌細胞の細胞周期停止を実質的に誘導する量である。ある実施態様において、ブロモドメイン１阻害剤またはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、前立腺癌細胞の細胞周期停止を完全に誘導する量である。ある実施態様において、ブロモドメイン阻害剤またはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、アンドロゲン非依存的癌細胞のアポトーシスを誘導する量である。
【００５０】
ここに記載する方法のある態様において、方法は前立腺癌細胞の細胞周期停止の実質的な誘導をもたらし、ここで、「実質的」は前立腺癌細胞の少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または少なくとも約１００％の細胞周期停止として定義される。前立腺癌細胞の細胞周期停止パーセントは、任意の臨床的に許容される技術を使用して、測定できる。
【００５１】
ここに記載する方法の他の態様において、方法は、前立腺癌細胞の細胞周期停止の完全な誘導をもたらす。前立腺癌細胞の細胞周期停止は、あらゆる臨床的に許容される技術を使用して、測定できる。
【００５２】
最後に、ここに記載する方法の他の態様において、方法は、アンドロゲン非依存的癌細胞のアポトーシスの誘導をもたらす。例えば、方法は、アンドロゲン非依存的癌細胞の約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約４５％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約７５％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上または約１００％アポトーシスの誘導をもたらし得る。アンドロゲン非依存的癌細胞のアポトーシスは、あらゆる臨床的に許容される技術を使用して、測定できる。
【００５３】
ある態様で提供されるのは、対象にブロモドメイン阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含む、処置を必要とする対象における前立腺癌を処置する方法である。
【００５４】
ここに記載する実施態様の何れにおいても、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)、神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)、抗アンドロゲン抵抗性前立腺癌またはこれらの任意の組み合わせであり得る。ある実施態様において、前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌(ＣＰＲＣ)である。ある実施態様において、前立腺癌は神経内分泌前立腺癌(ＮＥＰＣ)である。ある実施態様において、前立腺癌は抗アンドロゲン抵抗性前立腺癌である。
【００５５】
ここに記載する実施態様の何れにおいても、処置すべき前立腺癌は進行段階にあり得る。ここに記載する実施態様の何れにおいても、前立腺癌は転移であり得る。ここに記載する実施態様の何れにおいても、処置すべき前立腺癌は患者の体の前立腺以外の領域への転移が存在し得る。ここに記載する実施態様の何れにおいても、処置すべき前立腺癌は、相

当期間の寛解後、患者において再発しているものであり得る。

【００５６】

ここに記載する実施態様の何れにおいても、方法は、(ａ)癌細胞増殖の少なくとも約４０％減少；(ｂ)癌細胞増殖の約４０％～約９９％減少；および／または(ｃ)癌細胞増殖の約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらし得る。ある実施態様において、方法は癌細胞増殖の少なくとも約４０％減少をもたらす。ある実施態様において、方法は癌細胞増殖の約４０％～約９９％減少をもたらす。ある実施態様において、方法は癌細胞増殖の約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらす。

【００５７】

ここに記載する実施態様の何れにおいても、方法は、(ａ)腫瘍サイズの少なくとも約４０％減少；(ｂ)腫瘍サイズの約４０％～約９９％減少；および／または(ｃ)腫瘍サイズの約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらし得る。ある実施態様において、方法は腫瘍サイズの少なくとも約４０％減少をもたらす。ある実施態様において、方法は腫瘍サイズの約４０％～約９９％減少をもたらす。ある実施態様において、方法は腫瘍サイズの約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％または約９９％減少をもたらす。

【００５８】

Ａ．投与経路

投与は、どんな投与経路を介してもよい。非限定的例は、経鼻、舌下、頬側、直腸、静脈内、動脈内、皮内、腹腔内、髄腔内、筋肉内、硬膜外、脳内、脳室内、経皮またはこれらの任意の組み合わせを含む。

【００５９】

ここに記載する化合物または医薬組成物は、処置および／または予防する疾患に適する方法で投与される。適切な用量ならびに適当な投与期間および頻度は、患者の状態、患者の疾患のタイプおよび重症度、活性成分の特定の形態および投与方法などの因子により決定される。一般に、適切な用量および処置レジメンは、治療および／または予防利益(例えば、より頻繁な完全なまたは部分寛解または長期無疾患および／または全生存または症状重症度低減などの臨床的アウトカム改善)を提供するのに十分な量の組成物を提供する。最適用量は、一般に実験モデルおよび／または臨床治験を使用して、決定される。最適用量は患者の体格、体重または血液量に依存する。

【００６０】

ここに記載する実施態様の何れにおいても、ブロモドメイン阻害剤またはその医薬的に許容される塩は経口投与に適する。経口投与に適する形態は、錠剤、丸剤、サシェ剤または硬もしくは軟ゼラチンカプセル剤を含むが、これらに限定されない。

【００６１】

Ｂ．キット

ここに記載する本発明の化合物または組成物を、指示または添付文書と共に包装するかまたはキットに入れてよい。このような指示または添付文書は、ブロモドメイン阻害剤またはその塩の保存可能期間を考慮に入れた、時間、温度および光などの推奨保存条件に対処し得る。このような指示または添付文書は、野外で、管理された病院、クリニックまたはオフィス条件の外での使用が必要となり得る製剤について保存の容易さなどのここに記載する化合物または誘導体またはその塩の特定の利点にも対処し得る。

【００６２】

本発明はまた１以上のここに開示する医薬組成物で満たされた１以上のコンテナを含む医薬パックまたはキットも提供する。キットは、例えば、溶解すべき粉末、錠剤としてまたは無菌溶液として、適切な量の医薬組成物で満たされたコンテナを含み得る。このようなコンテナに付随するのは、ヒト投与のための製造、使用または販売についての当局の承認を反映する、医薬または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府当局により規定された形態の通知であり得る。さらに、ブロモドメイン阻害剤またはその塩は、他の治療化合物と共に用い得る。

【００６３】

ある態様において、キットは１以上のデバイスを含んでよく、ここで、デバイスは製品の物理的完全性を保護する第一保護包装または第二保護包装または第三保護包装内に包装されていてよい。第一、第二または第三保護包装の１以上は、ホイルポーチを含み得る。キットは、デバイスの使用のための指示をさらに含み得る。ある態様において、キットは２以上のデバイスを含む。

【００６４】

ある態様において、キットはデバイスを含み得て、さらに使用のための指示を含み得る。ある態様において、指示はデバイスの管理者のための視覚的補助／画像および／または指示書を含み得る。

【００６５】

IV. 定義

次の定義を、本明細書をとおして使用される特定の用語の理解を容易にするために提供する。

【００６６】

ここで使用する技術的および科学的用語は、特に断らない限り、当業者により共通して理解される意味を有し得る。当業者に知られる任意の適当な物質および／または方法を、ここに記載する方法の実施に際して利用できる。

【００６７】

本明細書および添付する特許請求の範囲の記載において、文脈から他のことが明らかに支持されない限り、単数表現「ある」および「本」は相互交換可能に使用され、同様に複数形態を含むことを意図し、各意味の範囲内に入る。また、ここで使用される「および／または」は、列記された項目の１以上をいい、任意かつ全ての可能な組み合わせならびに代替として解釈されるとき(「または」)組み合わせではないものを包含する。

【００６８】

ここで使用する「約」は当業者により理解され、使用される状況によって、ある程度変わる。使用されている文脈から本用語の使用が当業者には明確ではないとき、「約」は特定の用語の±１０％までを意味する。

【００６９】

ここで使用する用語「投与」するは、投与のための処方ならびに実際の投与を含み、処置される対象または他者による物理的投与を含む。

【００７０】

ここで使用する「対象」、「患者」または「個体」は、あらゆる対象、患者または個体をいい、これら用語はここでは相互交換可能に使用される。これに関連して、用語「対象」、「患者」および「個体」は哺乳動物、特にヒトを含む。「処置を必要とする」と共に使用されるならば、用語「対象」、「患者」または「個体」は特定の症状または障害を有するまたはリスクにあるあらゆる対象、患者または個体を意図する。

【００７１】

「用量」または「量」の文脈でここで使用する用語「治療有効」または「有効」は、１以上の化合物が投与される対象の特定の薬理学的効果を提供する用量または量をいう。治療有効量は、その用量が当業者により治療有効量であるとみなされるとしても、常にある対象において意図する効果を達成するのに有効であるわけではないことは強調しておく。利便性のためだけに、例示的投与量をここに提供する。当業者は、そのような量を、特定

の症状または障害を有する特定の対象の処置のために、ここに開示する方法に応じて調節できる。治療有効量は投与経路および剤形に基づき変わり得る。

【００７２】

用語「処置」、「処置する」またはその何らかの変形は、(ｉ)１以上の特定の症状および／または(ii)特定の障害の１以上の症状または影響の低減、改善または排除を含む。用語「予防」、「予防する」またはその何らかの変形は、(ｉ)１以上の特定の症状および／または(ii)特定の障害の１以上の症状または影響の発生のリスクの低減、改善または排除を含む。

【００７３】

「薬学的に許容される塩」は酸および塩基両方の付加塩を含む。ここに記載する置換ヘテロ環式誘導体化合物の何れかの薬学的に許容される塩は、任意かつ全ての薬学的に適当な塩形態を含むことを意図する。ここに記載する化合物の好ましい薬学的に許容される塩は薬学的に許容される酸付加塩および薬学的に許容される塩基付加塩である。

【００７４】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および性質を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではなくかつ塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、リン酸などの無機酸と形成される塩をいう。また包含されるのは、脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸と形成される塩を含み、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。故に、塩の例は硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ－安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸などを含む。また意図されるのは、アルギニン酸塩、グルコン酸塩およびガラクツロン酸塩などのアミノ酸の塩である(例えば、Ｂｅｒｇｅ Ｓ.Ｍ. ｅｔ ａｌ., Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ, Ｊ. Ｐｈａｒｍａ. Ｓｃｉ. ６６:１-１９ (１９９７)参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、ある実施態様において、塩を形成するための当業者が熟知する方法および技術に従い、遊離塩基形態と、十分な量の所望の酸を接触させることにより、製造する。

【００７５】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない、遊離酸の生物学的有効性および性質を保持する塩をいう。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の添加により形成する。薬学的に許容される塩基付加塩は、ある実施態様において、アルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンと形成される。無機塩基由来の塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。有機塩基由来の塩は、１級、２級および３級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、Ｎ,Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含むが、これら

に限定されない。Berge et al., supra参照。
【実施例】
【００７６】
次の実施例において使用する限り、化合物Ａは２－[３－(１,４－ジメチル－１Ｈ－１,２,３－トリアゾール－５－イル)－５－[(Ｓ)－(オキサン－４－イル)(フェニル)メチル]－５Ｈ－ピリド[３,２－ｂ]インドール－７－イル]プロパン－２－オールをいう。
【００７７】
下のリストは、次の実施例で使用する略語を特定する。
【表１】

略語	完全名称
ＢＥＴ	ブロモおよび末端外ドメイン
ＰＳＡ	前立腺特異的抗原
ＡＲ	アンドロゲン受容体
ＢＥＴｉ	ＢＥＴ阻害剤
ＫＬＫ３	カリクレイン関連ペプチダーゼ３
ＴＰＲＳＳ２	膜貫通セリンプロテアーゼ２
ＨＥＸＩＭ１	ヘキサメチレンビスーアセトアミド誘導型タンパク質１
ＡＤＴ	アンドロゲン遮断療法
ＣＲＰＣ	去勢抵抗性前立腺癌
ＮＥ	神経内分泌
ＮＥＰＣ	神経内分泌前立腺癌

【００７８】
実施例１
次の実施例は、ＢＥＴｉ化合物Ａが前立腺癌腫および神経内分泌前立腺癌細胞を完全に細胞増殖停止し、細胞死の誘導する能力を評価する。
【００７９】
材料および方法
細胞培養
ＶＣａＰ、ＬＮＣａＰ、２２Ｒｖ.１、ＤＵ１４５およびＰＣ３癌細胞株をＡＴＣＣから得た。ＶＣａＰを８％ＦＢＳ添加ＤＭＥＭ培地で培養し、ＬＮＣａＰ、２２Ｒｖ.１およびＤＵ１４５を１０％ＦＢＳ添加ＲＰＭＩ１６４０培地で培養し、ＰＣ３を１０％ＦＢＳ添加Ｆ１２Ｋ培地で培養した。
【００８０】
増殖アッセイ
細胞を９６ウェル形式で播種し、処理前２４時間付着させた。薬物を１μＭから０.１ｎＭまで１：３でタイトレートし、トリプリケートで９用量であった。細胞増殖を処理日(０日目)および３日目に、製造業者の指示に従いCell Titer-Glo試薬(Promega)を使用して、測定した。ＤＭＳＯ培地対照および０日目に対して正規化した細胞増殖を、GraphPad Prism 7.03(GraphPad Software, Inc.)を使用して非線形回帰によりフィッティングした。
【００８１】
遺伝子発現分析
細胞を６ウェル形式で播種し、処理前２４時間付着させた。細胞を４８時間処理し、その後集めた。ＲＮＡを、製造業者の指示に従いRNeasyキット(Qiagen)を使用して、細胞から精製した。定量的ＲＴＰＣＲを、ABI QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR SystemでTaqMan assay(Thermo Fisher Scientific)を使用して、実施した。
【００８２】

結果

化合物Ａは、前立腺癌腫細胞の完全な増殖停止をもたらし、細胞死を誘導する。

ＶＣａＰ細胞は前立腺特異的抗原(ＰＳＡ)およびアンドロゲン受容体(ＡＲ)の発現を含む臨床的前立腺癌腫の特徴を示し、前立腺癌進行および転移を試験するためのモデルとして使用する。前立腺癌におけるＢＥＴ阻害の役割を試験するために、ＶＣａＰ細胞をＢＥＴ阻害剤(ＢＥＴｉ)化合物Ａで処理する。化合物Ａは、０.１μＭでＶＣａＰ増殖に影響し、完全な(１００％)増殖停止を引き起こす。さらに、最高濃度で化合物Ａは細胞毒性効果を示す(図１)。

ＢＥＴタンパク質はＡＲ標的遺伝子の調節を介してＡＲシグナル伝達を制御する。ＢＥＴｉがＡＲ標的遺伝子を調節するか否かを試験するために、ＶＣａＰ細胞を化合物Ａで処理し、遺伝子発現を測定した。２個のＡＲ標的遺伝子カリクレイン関連ペプチダーゼ３(ＫＬＫ３)および膜貫通セリンプロテアーゼ２(ＴＭＰＲＳＳ２)は、化合物Ａで処理後両方とも下方制御される。細胞を４ｎＭの化合物Ａで処理したとき、ＫＬＫ３の９６.９％の下方制御が観察され、一方９９.４％下方制御が細胞を４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき観察された(図２上部)。ＴＭＰＲＳＳ２でも下方制御が観察され、それぞれ４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物Ａを細胞に投与したとき３２.８％および５１.９％の下方制御であった(図２上部)。ＭＹＣおよびヘキサメチレンビス－アセトアミド誘導型タンパク質１(ＨＥＸＩＭ１)などのＢＥＴ標的遺伝子も化合物Ａにより調節された。４ｎＭの化合物Ａで処理された細胞において、ＭＹＣ発現の９１.４％減少が観察され、一方４０ｎＭの化合物Ａで処理された細胞において、９５.７％のＭＹＣ下方制御を測定した。ＨＥＸＩＭ１は、４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物ＡをＶＣａＰ細胞に投与したとき、ＤＭＳＯと比較して９６８.０％および１２５７.５％上方制御された(図２下部)。

前立腺癌におけるＢＥＴｉの役割をさらに補強するために、ヒト前立腺腺癌の転移病変から確立されたＬＮＣａＰ細胞を化合物Ａで処理した。化合物Ａでの処理は、１μＭで完全な(１００％)増殖停止を引き起こした(図３)。

ＡＲシグナル伝達を化合物Ａでの処理後ＬＮＣａＰ細胞でモニターし、ＫＬＫ３の下方制御が観察され、それぞれ４ｎＭまたは４０ｎＭを細胞に投与したとき、５８.８％および９２.０％の下方制御であった(図４)。ＢＥＴｉ標的遺伝子も調節された。４ｎＭの化合物Ａを細胞に投与したとき、８４.１％のＭＹＣの下方制御が観察され、９３.６％の下方制御が、４０ｎＭの化合物ＡをＬＮＣａＰ細胞に投与したとき測定された。最後に、細胞をそれぞれ４ｎＭおよび４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき、４４６.８％および５３３.３％のＨＥＸＩＭ１の上方制御が測定された(図４)。

【００８３】

化合物Ａは、去勢抵抗性前立腺癌細胞の増殖を障害する。

前立腺癌に対する現在の標準治療はアンドロゲン遮断療法(ＡＤＴ)からなるが、迅速な寛解後、癌細胞は最終的に抵抗性を獲得し、去勢抵抗性前立腺癌(ＣＲＰＣ)が進行する。

２２Ｒｖ.１前立腺癌細胞は、エンザルタミドなどのＡＲアンタゴニストに対する抵抗性に介在するＡＲスプライスバリアントＡＲ－Ｖ７を発現する。この細胞株をＣＲＰＣのモデルとして使用した。ＣＲＰＣにおけるＢＥＴｉの役割を試験するために、２２Ｒｖ.１細胞を化合物Ａで処理した。ＢＥＴｉは２２Ｒｖ.１増殖に負に影響し、IC_{50}＝０.００１７であった(図５)。

ＡＲ標的遺伝子に対する化合物Ａの効果を決定するために、２２Ｒｖ.１細胞を、２種の異なる濃度の化合物Ａで処理した(４ｎＭおよび４０ｎＭ)。ＡＲ標的遺伝子は両者とも強力に下方制御され、４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物Ａを細胞に投与したとき、ＫＬＫ３について９９.９％または９９.８％の下方制御が観察された。ＤＭＳＯに対して９７.０％または９７.８％の減少が、細胞をそれぞれ４ｎＭまたは４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき、ＴＭＰＲＳＳ２について測定された(図６上部)。ＢＥＴ標的遺伝子ＭＹＣは下方制御され、４ｎＭの化合物Ａを添加したとき９８.５％下方制御であり、細胞を４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき９９.３％下方制御であった。ＨＥＸＩＭ１は上方制御され、細胞を４ｎＭの化合物Ａで処理したとき３１％の誘導が観察され、一方９１.５％の上方制御が

細胞を４０ｎＭの化合物Ａで処理したとき観察された(図６下部)。
ＶＣａＰおよびＬＮＣａＰで観察されたのと同様、ＢＥＴｉ処理細胞においてＣＲＰＣ２２Ｒｖ.１の細胞増殖は障害され、ＡＲシグナル伝達は誤制御される。
【００８４】
化合物Ａは神経内分泌前立腺癌細胞の増殖を強く減少させる。
ＣＲＰＣ患者の一部は、ＡＲ発現が低いまたはない神経内分泌(ＮＥ)表現型により特徴づけられる、ＡＲ非依存的疾患を発症する。
前立腺癌細胞ＤＵ１４５は、アンドロゲンに応答しないＡＲ陰性細胞株である。ＡＲ陰性細胞におけるＢＥＴｉの効果を試験するために、ＤＵ１４５を化合物Ａで処理し、ＤＵ１４５増殖の６１.９％減少が観察された(図７)。
前立腺癌細胞ＰＣ３は、ＮＥＰＣ細胞モデルとして広く受け入れられている他のＡＲ陰性細胞株である。ＮＥＰＣに対するＢＥＴｉの効果を試験するために、ＰＣ３細胞を化合物Ａで処理した。化合物ＡはＰＣ３増殖の６７％減少を示し、IC_{50}＝０.００４１であった(図８)。
【００８５】
まとめると、我々のデータは、化合物Ａが前立腺癌腫細胞の細胞増殖を停止し、ＡＲシグナル伝達に影響する能力を示し、これら固形腫瘍のための新規かつ標的化療法としての可能性を指示する。
【００８６】
ある実施態様が例示され、記載されているが、次の特許請求の範囲に定義される広い範囲の技術から逸脱することなく、当分野における通常の技術に従い、変更および就職をなし得ることは理解されるべきである。
【００８７】
ここに例示的に記載する実施態様は、ここに具体的に開示されない任意の１以上の要素、１以上の限定の非存在下でも適切に実施され得る。故に、例えば、用語「含む」、「包含する」、「含有する」などは、広くかつ限定なしと解釈されなければならない。さらに、ここで用いる用語および表現は、記載の観点で使用されており、そのような用語および表現の使用により、示しかつ記載する性質の何らかの等価物またはその一部を除外する意図はなく、むしろ請求する技術の範囲内で種々の修飾が可能であることが認識される。さらに、用語「本質的にからなる」は、特に言及される要素および請求する技術の基本的かつ新規な性質に実質的に影響しない付加的要素を含むと理解される。用語「からなる」は、特定していないあらゆる要素を除外する。
【００８８】
本開示は、本明細書に記載される特定の実施態様の観点で限定されるべきではない。当業者には明らかなとおり、精神および範囲から逸脱することなく、多くの修飾および改変がなされ得る。ここに挙げるものに加えて、本発明の範囲内の機能的に等価な方法および組成物は、前記から当業者に明らかである。このような修飾および改変は、添付する特許請求の範囲の範囲内に入ると意図される。本発明は、添付する特許請求の範囲の観点でのみ、そのような特許請求の範囲が権利を与える等価な均等物の完全な範囲とともに限定される。本発明は、当然変わり得る特定の方法、試薬、化合物または組成物に限定されないことは理解されるべきである。またここで使用する用語は特定の実施態様を記載する目的のみで使用し、限定的であることを意図しないことは理解されるべきである。
【００８９】
さらに、本は詰めの性質または態様がマーカッシュグループで記載されているとき、当業者は、本発明は、該マーカッシュグループの任意の個々のメンバーまたはメンバーの下位群の観点でも記載されることを認識する。
【００９０】
当業者には理解されるとおり、任意かつ全ての目的で、特に書面を提供する観点で、ここに開示する全ての範囲はまた、終点を含む任意かつ全ての可能な部分範囲およびその部分範囲の組み合わせも包含する。あらゆる列記する範囲は、同じ範囲を少なくとも等しい

半分、１／３、１／４、１／５、１／１０などに分解されることを十分に記載し可能とすることは容易に認識され得る。非限定的例として、ここに記載する各範囲を、下１／３、中１／３および上１／３に容易に分解できるなどである。また当業者には理解されるとおり、「まで」、「少なくとも」、「を超える」、「未満」などの用語は、記載する数値を含み、上記のとおり、部分範囲にその後分解できる範囲をいう。最後に、当業者には理解されるとおり、範囲は個々のメンバーを含む。

【００９１】

本明細書に記載する全ての刊行物、特許出願、交付済み特許および他の文献は、各個々の刊行物、特許出願、交付済み特許および他の文献が、具体的かつ個々に引用により全体として本明細書に包含されると示されたのと同程度、引用により本明細書に包含される。引用により包含する文書に含まれる定義は、本明細書における定義と矛盾する限りにおいて、除外される。

【００９２】

他の実施態様は次の特許請求の範囲に示される。

【図面】

【図１】

ＢＥＴｉ化合物Ａは前立腺癌腫細胞の完全な増殖停止を引き起こし、細胞死を誘導する。

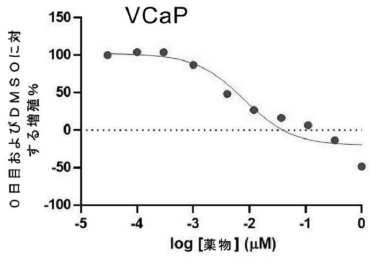


図１　ＶＣａＰ細胞を示す濃度の化合物Ａで３日間処理した。増殖をルシフェラーゼアッセイを使用して０日目および３日目に測定し、増殖パーセントを決定した。

【図２】

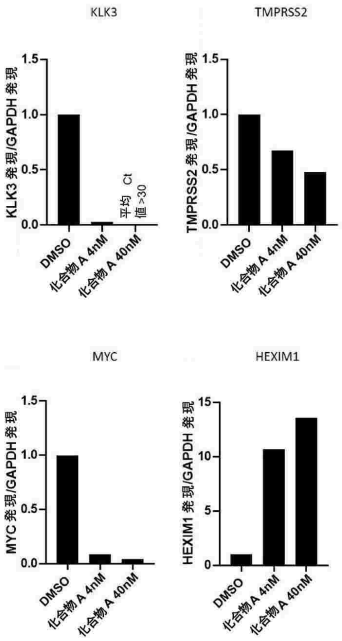


図２　ＶＣａＰ細胞を示す濃度の化合物Ａで４８時間処理した。ＫＬＫ３、ＴＭＰＲＳＳ２、ＭＹＣおよびＨＥＸＩＭ１遺伝子発現をｑＰＣＲにより決定した。

【図３】

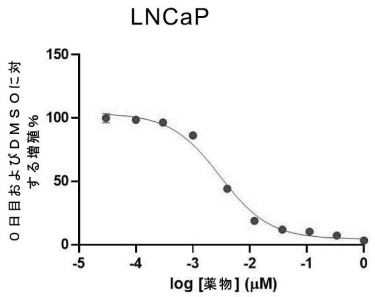


図３　ＬＮＣａＰ細胞を示す濃度の化合物Ａで３日間処理した。増殖をルシフェラーゼアッセイを使用して０日目および３日目に測定し、増殖パーセントを決定した。

【図４】

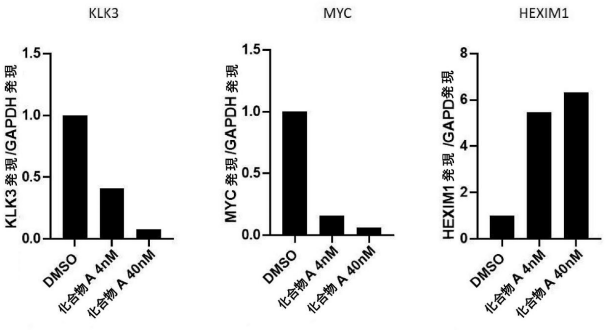


図４　ＬＮＣａＰ細胞を示す濃度の化合物Ａで４８時間処理した。ＫＬＫ３、ＭＹＣおよびＨＥＸＩＭ１遺伝子発現をｑＰＣＲにより決定した。

【図５】

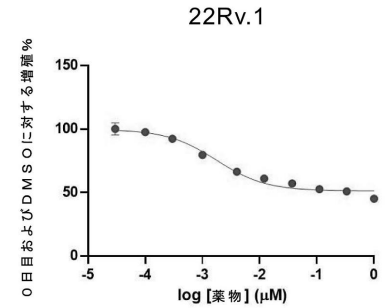


図５　２２Ｒｖ．１細胞を示す濃度の化合物Ａで３日間処理した。増殖をルシフェラーゼアッセイを使用して０日目および３日目に測定し、増殖パーセントを決定した。

【図６】

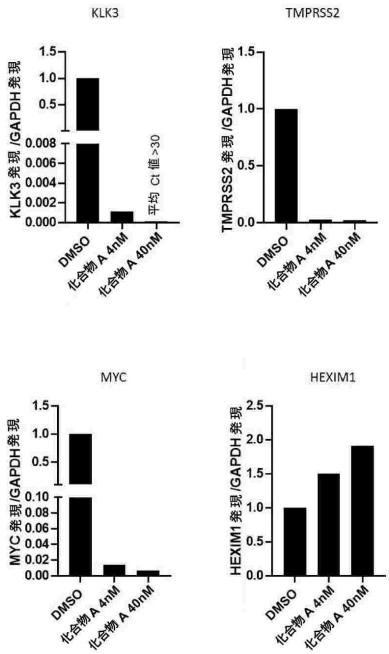


図６　２２Ｒｖ．１細胞を示す濃度の化合物Ａで４８時間処理した。ＫＬＫ３、ＴＭＰＲＳＳ２、ＭＹＣおよびＨＥＸＩＭ１遺伝子発現をｑＰＣＲにより決定した。

【図７】

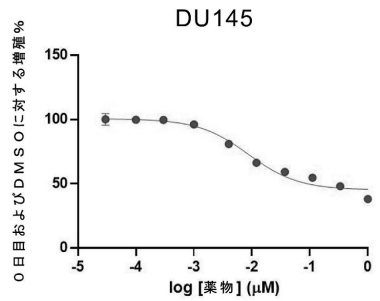


図７　ＤＵ１４５細胞を示す濃度の化合物Ａで３日間処理した。増殖をルシフェラーゼアッセイを使用して０日目および３日目に測定し、増殖パーセントを決定した。

【図８】

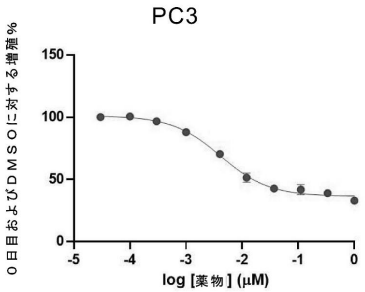


図８　ＰＣ３細胞を示す濃度の化合物Ａで３日間処理した。増殖をルシフェラーゼアッセイを使用して０日目および３日目に測定し、増殖パーセントを決定した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/437 A61K9/00 A61P35/00 A61P35/04
ADD.

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)
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)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/176864 A1 (NORRIS DEREK J [US] ET AL) 23 June 2016 (2016-06-23) pages 42, 44; compound 54 paragraphs [0200], [1220] ----- -/--	1-17

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 June 2022	24/06/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Houyvet-Landriscina

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019662

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hilton J ET AL: "Initial results from a phase I/IIa trial evaluating BMS-986158, an inhibitor of the bromodomain and extra-terminal (BET) proteins, in patients (pts) with advanced cancer", Annals of Oncology, 1 October 2018 (2018-10-01), page viii134, XP055931363, Retrieved from the Internet: URL:https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)48878-9/fulltext#relatedArticles [retrieved on 2022-06-14] abstract	1-17
Y	YIN MINGZHU ET AL: "Potent BRD4 inhibitor suppresses cancer cell-macrophage interaction", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 11, no. 1, 14 April 2020 (2020-04-14), XP055931388, DOI: 10.1038/s41467-020-15290-0 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467-020-15290-0.pdf> page 3; figure 1	1-17
Y	WO 2019/080941 A1 (JACOBIO BETA PHARMACEUTICALS CO LTD [CN] ET AL.) 2 May 2019 (2019-05-02) pages 76, 80; examples 9, 12 page 119; table 4	1-17
Y	ANASTASIA WYCE ET AL: "Inhibition of BET bromodomain proteins as a therapeutic approach in prostate cancer.", ONCOTARGET, vol. 4, no. 12, 26 December 2013 (2013-12-26), pages 2419-2429, XP055408608, United States ISSN: 1949-2553, DOI: 10.18632/oncotarget.1572 the whole document	1-17

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/019662

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WELTI JONATHAN ET AL: "Targeting Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Family Proteins in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 24, no. 13, 19 March 2018 (2018-03-19), pages 3149-3162, XP055922706, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3571 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/clincancerres/article/24/13/3149/80791/Targeting-Bromodomain-and-Extra-Terminal-BET> the whole document -----	1-17
X,P	WO 2021/175432 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 10 September 2021 (2021-09-10) claims 2, 6 -----	1-17
Y,P	GAVAI ASHVINIKUMAR V. ET AL: "Discovery and Preclinical Pharmacology of an Oral Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Inhibitor Using Scaffold-Hopping and Structure-Guided Drug Design", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 64, no. 19, 20 September 2021 (2021-09-20), pages 14247-14265, XP055924533, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00625 the whole document -----	1-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/019662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016176864 A1	23-06-2016	US 2016176864 A1	23-06-2016
		US 2016326173 A1	10-11-2016
		US 2017327498 A1	16-11-2017
WO 2019080941 A1	02-05-2019	CN 111356695 A	30-06-2020
		WO 2019080941 A1	02-05-2019
WO 2021175432 A1	10-09-2021	TW 202146016 A	16-12-2021
		WO 2021175432 A1	10-09-2021
		WO 2021175824 A1	10-09-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20		
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14		
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

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

弁理士　水原 正弘

(74)代理人　100162684

弁理士　呉 英燦

(72)発明者　マラテスタ，マルティナ

アメリカ合衆国９４１５８カリフォルニア州サンフランシスコ、オーウェンズ・ストリート１５００、スウィート６００、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者　フィルバロフ，エレン ホープ

アメリカ合衆国９４１５８カリフォルニア州サンフランシスコ、オーウェンズ・ストリート１５００、スウィート６００、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

Ｆターム（参考）　4C076　AA29 AA36 AA54 AA56 BB01 CC27 FF70

4C086　AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA35 MA37 MA41 MA52 NA14 ZB21 ZB26 ZC20