

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【公表番号】特表2017-533889(P2017-533889A)

【公表日】平成29年11月16日(2017.11.16)

【年通号数】公開・登録公報2017-044

【出願番号】特願2017-515963(P2017-515963)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
C 0 7 K	7/50	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/12
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	17/00
C 0 7 K	7/50

Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【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】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む、固形腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において固形腫瘍を処置するための組成物であって、該ペプチド模倣大環状分子は、MDM2タンパク質またはMDMXタンパク質に結合し、該固形腫瘍は、p53不活性化変異を有さない、組成物。

【請求項2】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、p53と前記MDM2またはMDMXとの間の相互作用を妨げる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、週1回、2回または3回使用されることを特徴とする、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、1週

間、2週間または3週間毎に1回使用されることを特徴とする、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項5】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、28日サイクルの1日目、8日目および15日目に使用されることを特徴とする、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項6】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、21日サイクルの1日目、4日目、8日目および11日目に使用されることを特徴とする、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項7】

前記ヒト被験体の体重1キログラム当たり、約0.5～20mgの前記ペプチド模倣大環状分子が、ある用量において存在する、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記ヒト被験体の体重1キログラム当たり、約0.04mg、0.08mg、0.16mg、0.32mg、0.64mg、1.28mg、3.56mg、7.12mg、または14.24mgの前記ペプチド模倣大環状分子が、ある用量において存在する、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、21日サイクルの1日目、4日目、8日目、11日目に使用されることを特徴とし、前記ヒト被験体の体重1キログラム当たり、約0.32mg、0.64mg、1.25mg、2.5mgまたは5.0mgの前記ペプチド模倣大環状分子が、該用量において存在する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項10】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、28日サイクルの1日目、8日目、および15日目に使用されることを特徴とし、前記ヒト被験体の体重1キログラム当たり、約0.16mg、0.32mg、0.64mg、1.25mg、2.5mg、5.0mgまたは10mgの前記ペプチド模倣大環状分子が、該用量において存在する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項11】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、週1回使用されることを特徴とし、前記ヒト被験体の体重1キログラム当たり、約1.25mg、2.5mg、5.0mg、10.0mg、または20.0mgの前記ペプチド模倣大環状分子が、該用量において存在する、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項12】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含むある用量が、0.25～2.0時間の期間に亘り前記ヒト被験体に投与するために製剤化されることを特徴とする、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記固形腫瘍が、安定的な疾患である、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記処置が、前記ヒト被験体が前記組成物で処置されなかった場合に該ヒト被験体の予想される生存時間と比較して、該ヒト被験体の生存時間の増加をもたらす、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記ペプチド模倣大環状分子が、約4時間のin vivoでの循環半減期を有する、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ペプチド模倣大環状分子が、約6時間のin vivoでの循環半減期を有する、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ペプチド模倣大環状分子が、約10時間の生物組織半減期を有する、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記ヒト被験体が、前記固体腫瘍の異なる処置に対して難治性または不兼容性である、請求項1から17のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記ヒト被験体が、前記固体腫瘍の少なくとも1つの不成功である従前の処置または治療を受けている、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記固体腫瘍が、野生型p53タンパク質を発現している、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記固体腫瘍が、膀胱がん、骨がん、乳がん、子宮頸がん、CNSがん、結腸がん、眼の腫瘍、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、脾臓がん、絨毛癌(胎盤の腫瘍)、前立腺がん、肉腫、皮膚がん、軟部組織がん、胃がん、胆嚢がん、胆道がん、腎臓がん、新生芽細胞腫、または神経内分泌がんからなる群から選択される、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記固体腫瘍が、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、肺がん、神経がん、多発性骨髄腫、卵巣がん、皮膚がん、顎下腺癌、平滑筋肉腫、および胸腺腫からなる群から選択される、請求項1から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記組成物が、前記ヒト被験体への静脈内投与のために使用されることを特徴とする、請求項1から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物が、前記ヒト被験体への治療有効量の少なくとも1種のさらなる治療剤、または治療手順と組み合わせて使用するためのものであることを特徴とする、請求項1から23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

ヒト被験体において固体腫瘍を処置するための組成物であって、ある用量が該ヒト被験体の体重1キログラム当たり0.5~20mgのペプチド模倣大環状分子を含み、該用量が、28日サイクルの1日目、8日目および15日目に使用されることを特徴とする、組成物。

【請求項 26】

前記固体腫瘍が、p53不活性化変異を有さない、請求項25に記載の組成物。

【請求項 27】

前記28日サイクルが、2回または3回繰り返される、請求項25または26に記載の組成物。

【請求項 28】

ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む、ヒト被験体において固体腫瘍を処置するための組成物であって、ある用量が、該ヒト被験体の体重1キログラム当たり0.32~10mgのペプチド模倣大環状分子を含み、該用量が、21日サイクルの1日目、4日目、8日目および11日目に使用されることを特徴とする、組成物。

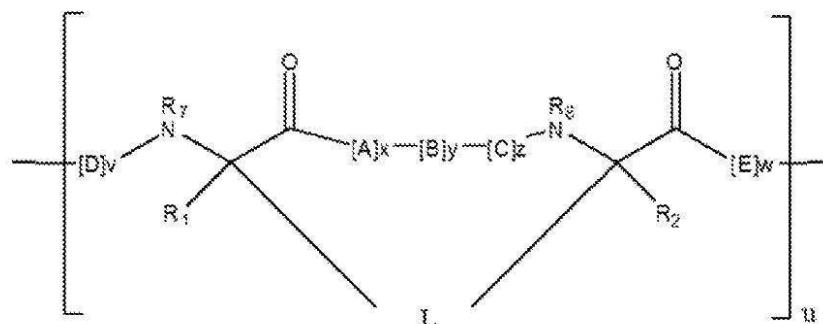
【請求項 29】

前記固体腫瘍が、p53不活性化変異を有さない、請求項28に記載の組成物。

【請求項 30】

前記ペプチド模倣大環状分子が、表3、表3a、表3b、および表3cのいずれかにおけるアミノ酸配列と少なくとも約60%同一であるアミノ酸配列を含み、該ペプチド模倣大環状分子が、以下の式(I)

【化37】



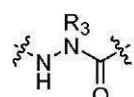
式 (I)

(式中、

各A、C、DおよびEは、独立に、アミノ酸であり、

各Bは、独立に、アミノ酸、

【化38】



、[-NH-L₃-CO-]、[-NH-L₃-SO₂-]、または[-NH-L₃-]であり、

各R₁およびR₂は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ-で置換されている）、または該DもししくはEアミノ酸の1つのアルファ位に結合している大環状分子形成リンカーL'を形成し

、各R₃は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであり（R₅により任意選択で置換されている）、

各LおよびL'は、独立に、式-L₁-L₂-の大環状分子形成リンカーであり、

各L₁、L₂、およびL₃は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または[-R₄-K-R₄-]_nであり、それぞれR₅により任意選択で置換されており、

各R₄は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

各Kは、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、またはCONR₃であり、

各R₅は、独立に、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SO

R₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各R₆は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シク

ロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_7 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、またはD残基を有する環状構造の一部であり、

各 R_8 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリール、もしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、またはE残基を有する環状構造の一部であり、

各 v は、独立に、整数であり、

各 w は、独立に、3~1000の整数であり、

uは、1~10の整数であり、

各 x 、 y および z は、独立に、0~10の整数であり、

各 n は、独立に、1~5の整数である)

または薬学的に許容されるその塩を有する、請求項1から29のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項31】

各 E が、独立に、Ala (アラニン)、D-Ala (D-アラニン)、Aib (-アミノイソ酪酸)、Sar (N-メチルグリシン)、およびSer (セリン)からなる群から選択されるアミノ酸である、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

[D]_v が、-Leu₁-Thr₂を含む、請求項30または31に記載の組成物。

【請求項33】

wが、3~10である、請求項30から32のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項34】

vが、1~10である、請求項30から33のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項35】

各 L_1 および L_2 が、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、またはヘテロシクロアリーレンであり、それぞれ R_5 により任意選択で置換されている、請求項30から34のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項36】

L_1 および L_2 が、独立に、アルキレンまたはアルケニレンである、請求項30から34のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項37】

L が、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである、請求項30から34のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項38】

各 R_1 および R_2 が、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである (非置換であるか、またはハロ-で置換されている)、請求項30から37のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項39】

R_1 および R_2 が、独立に、アルキルである、請求項30から37のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項40】

R_1 および R_2 が、メチルである、請求項30から37のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項41】

$x + y + z = 6$ である、請求項 30 から 40 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 42】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 163、配列番号 124、配列番号 123、配列番号 108、配列番号 397、配列番号 340、配列番号 454、配列番号 360、配列番号 80、配列番号 78、配列番号 16、配列番号 169、配列番号 324、配列番号 258、配列番号 446、配列番号 358、配列番号 464、配列番号 466、配列番号 467、配列番号 376、配列番号 471、配列番号 473、配列番号 475、配列番号 476、配列番号 481、配列番号 482、配列番号 487、配列番号 572、および配列番号 1500 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 43】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 44】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 466 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 79 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 46】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 286 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 47】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 330 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 48】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 340 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 49】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 553 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 50】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、配列番号 561 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 51】

ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む、固形腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において固形腫瘍を処置するための薬学的組成物であって、該ペプチド模倣大環状分子は、MDM2 タンパク質または MDMX タンパク質に結合し、該固形腫瘍は、p53 不活性化変異を有さない、薬学的組成物。

【請求項 52】

ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む、ヒト被験体において固形腫瘍を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、該ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり 0.5 ~ 20 mg のペプチド模倣大環状分子を含み、28 日サイクルの 1 日目、8 日目および 15 日目に使用されることを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 53】

ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む、ヒト被験体において固形腫瘍を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、該ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり 0.32 ~ 10 mg のペプチド模倣大環状分子を含み、21 日サイクルの 1 日目、4 日目、8 日目および 11 日目に使用されることを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 54】

固形腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において固形腫瘍を処置するための医薬品の製造における、請求項 1 から 50 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩の使用。