

【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、M D M 2 タンパク質または M D M X タンパク質に結合し、該固形腫瘍は、p 5 3 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、p 5 3 と前記 M D M 2 または M D M X 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、前記固形腫瘍の異なる処置に対して難治性または不寛容性である、  
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、前記固形腫瘍の少なくとも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】**

前記固形腫瘍が、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】**

前記固形腫瘍が、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、膵臓がん、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】**

前記固形腫瘍が、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形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】**

前記固形腫瘍が、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形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。

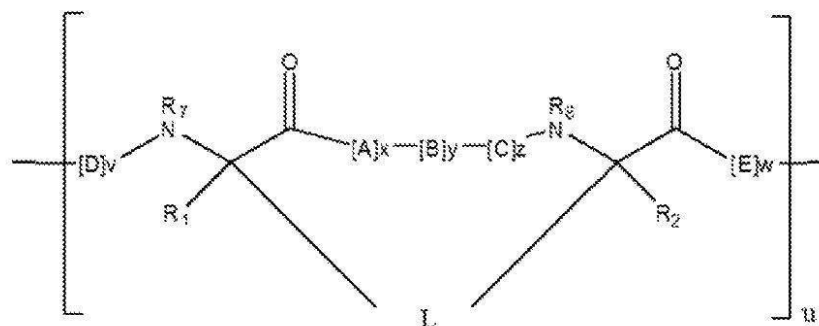
**【請求項 29】**

前記固形腫瘍が、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 3 a、表 3 b、および表 3 c 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)

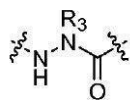
【化 37】



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】



、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または  $[-NH-L_3-]$  であり、

各  $R_1$  および  $R_2$  は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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  $R_3$  は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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、シクロアリーール、もしくはヘテロシクロアリーールであり（ $R_5$  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  $-L_1-L_2-$  の大環状分子形成リンカーであり、

各  $L_1$ 、 $L_2$ 、および  $L_3$  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  $[-R_4-K-R_4-]_n$  であり、それぞれ  $R_5$  により任意選択で置換されており、

各  $R_4$  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、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $CO$ 、 $CO_2$ 、または  $CONR_3$  であり、

各  $R_5$  は、独立に、ハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり、

各  $R_6$  は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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（ $\alpha$ -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、-Leu $_1$ -Thr $_2$  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0.5～20mg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0.32～10mg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。