

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年1月25日(2023.1.25)

【国際公開番号】WO 2020/148526

【公表番号】特表2022-517442(P2022-517442A)

【公表日】令和4年3月8日(2022.3.8)

【年通号数】公開公報(特許)2022-041

【出願番号】特願2021-563433(P2021-563433)

【国際特許分類】

10

C 07 K 7/00(2006.01)

A 61 K 47/64(2017.01)

A 61 K 38/10(2006.01)

A 61 K 31/537(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

【F I】

C 07 K 7/00 Z N A

A 61 K 47/64

A 61 K 38/10

20

A 61 K 31/537

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和5年1月12日(2023.1.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0126】

30

BT61BDC-1の二環式薬物コンジュゲートを上述のCAIX競合結合アッセイで試験した。
結果は、表2に示されている:

表2:本発明の二環式薬物コンジュゲートの生物学的アッセイデータ

【表2】

二環式薬物 コンジュゲート	構造	<i>Ki</i> (nM)
BT61BDC-1	<p>61-01-02-N003</p>	6.9*

* n = 1

50

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様 1)

少なくとも2つのループ配列によって隔てられた少なくとも3つのシステイン残基を含むポリペプチド及び該ポリペプチドのシステイン残基と共有結合を形成する芳香族分子スキヤフォールドを含み、その結果、少なくとも2つのポリペプチドループが該分子スキヤフォールド上に形成される、CAIXに特異的なペプチドリガンド。

(態様 2)

前記ループ配列が2つ又は7つのアミノ酸を含む、態様1記載のペプチドリガンド。

(態様 3)

前記ループ配列が、その一方が2つのアミノ酸からなり、そのもう一方が7つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

10

(態様 4)

(化 1)

$C_i-X_1-X_2-C_{ii}-W-I/A/V-D-G-W-V/I/M-P/S/E-C_{iii}$ (配列番号: 12); 又は
 $C_i-W-W-C_{ii}-E-D-I-T-G-R-P-C_{iii}$ (配列番号: 11)

(ここで、 X_1 及び X_2 は、任意のアミノ酸残基を表し、 C_i 、 C_{ii} 、及び C_{iii} は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

20

:から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

(態様 5)

(化 2)

$C_i-X_1-X_2-C_{ii}-W-I/A/V-D-G-W-V/I/M-P/S/E-C_{iii}$ (配列番号: 12)

(ここで、 X_1 ～ X_2 は、任意のアミノ酸残基を表し、 X_3 は、存在しないか、又は任意のアミノ酸を表すかのいずれかであり、 X_4 及び X_5 のうちの一方は、任意のアミノ酸を表し、もう一方は、存在せず、かつ C_i 、 C_{ii} 、及び C_{iii} は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

30

:から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様4記載のペプチドリガンド。

(態様 6)

前記

(化 3)

$C_i-X_1-X_2-C_{ii}-W-I/A/V-D-G-W-V/I/M-P/S/E-C_{iii}$ (配列番号: 12)

のペプチドリガンドが、配列番号1～10:

40

(化 4)

50

C_iAEC_{ii}WIDGWVPC_{iii} (配列番号: 1);
 C_iGEC_{ii}WADGWVPC_{iii} (配列番号: 2);
 C_iTEC_{ii}WWDGWVPC_{iii} (配列番号: 3);
 C_iSEC_{ii}WVDGWVSC_{iii} (配列番号: 4);
 C_iLEC_{ii}WWDGWVPC_{iii} (配列番号: 5);
 C_iEEC_{ii}WVDGWVPC_{iii} (配列番号: 6);
 C_iAEC_{ii}WIDGWVEC_{iii} (配列番号: 7);
 C_iTEC_{ii}WIDGWVPC_{iii} (配列番号: 8);
 C_iREC_{ii}WVDGWVEC_{iii} (配列番号: 9); 及び
 C_iGEC_{ii}WVDGWVSC_{iii} (配列番号: 10);

10

(ここで、C_i、C_{ii}、及びC_{iii}は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

のいずれか1つから選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様4又は態様5記載のペプチドリガンド。

(態様7)

20

前記

(化5)

C_i-X₁-X₂-C_{ii}-W-I/A/V-D-G-W-V/I/M-P/S/E-C_{iii} (配列番号: 12)

のペプチドリガンドが、

A-(配列番号1)-A(本明細書において、61-01-N001と称される);

G-Sar₁₀-A-(配列番号1)(本明細書において、61-01-N005と称される);

A-(配列番号1)-A-Sar₆-K-ビオチン(本明細書において、61-01-N003と称される);

A-(配列番号2)-A(本明細書において、61-01-01-N001と称される);

A-(配列番号3)-A(本明細書において、61-01-02-N001と称される);

G-Sar₁₀-A-(配列番号3)-A(本明細書において、61-01-02-N002と称される);

-Ala-Sar₁₀-A-(配列番号3)(本明細書において、61-01-02-N003と称される);

Ac-A-(配列番号3)-A-Sar₁₀-D-K(本明細書において、61-01-02-N004と称される);

DOTA--Ala-Sar₁₀-A-(配列番号3)(本明細書において、61-01-02-N006と称される);

A-(配列番号4)-A(本明細書において、61-01-03-N001と称される);

A-(配列番号5)-A(本明細書において、61-01-04-N001と称される);

G-Sar₁₀-A-(配列番号5)(本明細書において、61-01-04-N002と称される);

A-(配列番号6)-A(本明細書において、61-01-05-N001と称される);

A-(配列番号7)-A(本明細書において、61-01-06-N001と称される);

A-(配列番号8)-A(本明細書において、61-01-07-N001と称される);

A-(配列番号9)-A(本明細書において、61-01-08-N001と称される); 及び

A-(配列番号10)-A(本明細書において、61-01-09-N001と称される)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様6記載のペプチドリガンド。

(態様8)

前記分子スキャフォールドが1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼン(TBMB)から選択され、前記ペプチドリガンドが、

A-(配列番号1)-A(本明細書において、61-01-N001と称される);

G-Sar₁₀-A-(配列番号1)(本明細書において、61-01-N005と称される);

40

50

A-(配列番号1)-A-Sar₆-K-ビオチン(本明細書において、61-01-N003と称される);

A-(配列番号3)-A(本明細書において、61-01-02-N001と称される);

G-Sar₁₀-A-(配列番号3)-A(本明細書において、61-01-02-N002と称される);

-Ala-Sar₁₀-A-(配列番号3)(本明細書において、61-01-02-N003と称される);

Ac-A-(配列番号3)-A-Sar₁₀-D-K(本明細書において、61-01-02-N004と称される);

DOTA--Ala-Sar₁₀-A-(配列番号3)(本明細書において、61-01-02-N006と称される);

A-(配列番号4)-A(本明細書において、61-01-03-N001と称される);

A-(配列番号5)-A(本明細書において、61-01-04-N001と称される);

G-Sar₁₀-A-(配列番号5)(本明細書において、61-01-04-N002と称される);

10

A-(配列番号6)-A(本明細書において、61-01-05-N001と称される);

A-(配列番号7)-A(本明細書において、61-01-06-N001と称される);

A-(配列番号8)-A(本明細書において、61-01-07-N001と称される);

A-(配列番号9)-A(本明細書において、61-01-08-N001と称される);

A-(配列番号10)-A(本明細書において、61-01-09-N001と称される);及び

A-(配列番号11)-A(本明細書において、61-18-N001と称される)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

(態様9)

前記分子スキヤフォールドが1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼン(TBMB)から選択され、前記ペプチドリガンドが、

20

-Ala-Sar₁₀-A-(配列番号3)(本明細書において、61-01-02-N003と称される)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

(態様10)

前記医薬として許容し得る塩が、遊離酸又はナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム塩から選択される、態様1~9のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様11)

前記CAIXがヒトCAIXである、態様1~10のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様12)

1以上のエフェクター及び/又は官能基にコンジュゲートされた、態様1~11のいずれか一項記載のペプチドリガンドを含む薬物コンジュゲート。

30

(態様13)

1以上の細胞毒性剤にコンジュゲートされた、態様1~11のいずれか一項記載のペプチドリガンドを含む薬物コンジュゲート。

(態様14)

前記細胞毒性剤がDM-1から選択される、態様13記載の薬物コンジュゲート。

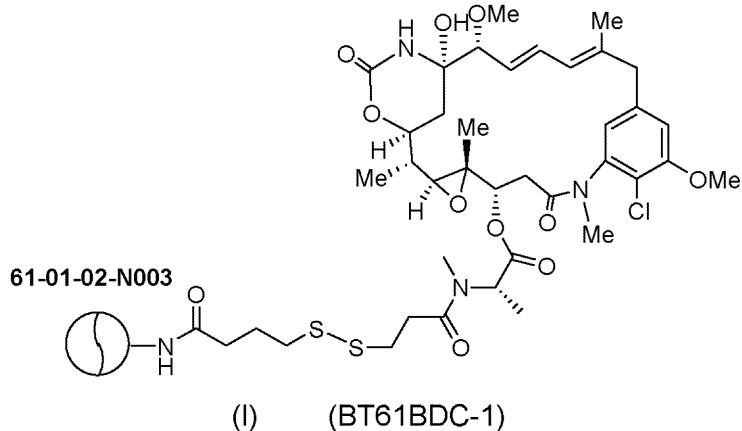
(態様15)

前記細胞毒性剤がDM-1から選択され、前記ペプチドリガンドが-Ala-Sar₁₀-A-(配列番号3)(本明細書において、61-01-02-N003と称される):

(化6)

40

50



10

から選択される、態様13又は態様14記載の薬物コンジュゲート。

(態様16)

態様1～11のいずれか一項記載のペプチドリガンド又は態様12～15のいずれか一項記載の薬物コンジュゲートを1以上の医薬として許容し得る賦形剤との組合せで含む医薬組成物。

(態様17)

CAIXによって媒介される疾患又障害の予防、抑制、又は治療において使用するための、態様1～11のいずれか一項記載のペプチドリガンド又は態様12～15のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

20

30

40

50