

【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 27 年 10 月 1 日 (2015.10.1)

【公開番号】特開 2015-91868 (P2015-91868A)

【公開日】平成 27 年 5 月 14 日 (2015.5.14)

【年通号数】公開・登録公報 2015-032

【出願番号】特願 2015-12176 (P2015-12176)

【国際特許分類】

C 0 7 K 11/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 11/02 Z N A

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 8 月 12 日 (2015.8.12)

【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】

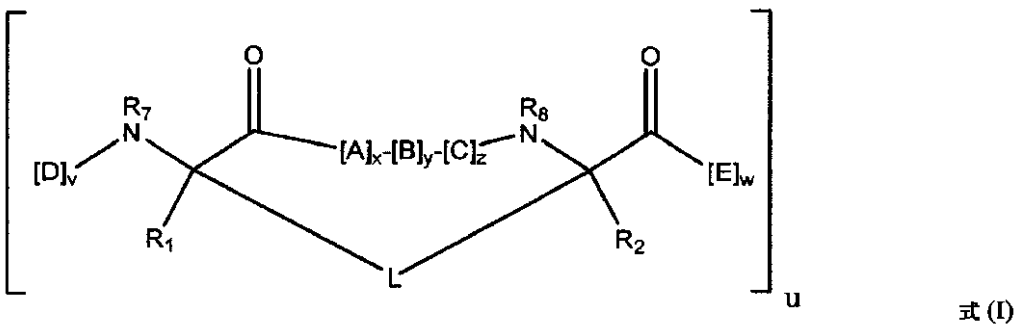
【請求項 1】

インビボ半減期増大した、改善された - ラセンポリペプチドをスクリーニングする方法であって、以下：

a. 親 - ラセンポリペプチドを提供する工程；

b. 該親 - ラセンポリペプチド中に少なくとも 1 つの架橋を配置し、それによって架橋ポリペプチドを得る工程であって、該架橋ポリペプチドが、式 (I)

【化 1】



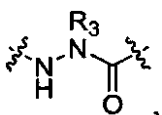
を有し、

式中、

A、C、D、および E はそれぞれ独立して、天然または非天然のアミノ酸であり；

B は、天然または非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 2】



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

R_1 および R_2 はそれぞれ独立して、非置換であるかもしくはハロ - で置換される、-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、ヘテロシクロアルキル、またはさらなる架橋 L であり；

R_3 は、必要に応じて R_5 で置換される、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、またはヘテロシクロアリールであり；

L は、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり；

L_3 は、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 $[-R_4-K-R_4-]_n$ であって、それぞれ、必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 はそれぞれ、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；

K はそれぞれ、O、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 、またはCONR₃であり；

R_5 はそれぞれ、独立して、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；

R_6 はそれぞれ、独立して、-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；

R_7 は、必要に応じて R_5 で置換される、-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またはD残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 は、必要に応じて R_5 で置換される、-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またはE残基を有する環状構造の一部であり；

v および w の各々は独立して 1 ~ 1000 の整数であり；

x、y および z の各々は独立して 0 ~ 10 の整数であり；

u は 1 以上の整数であり；

n は 1 ~ 5 の整数であり；ここで、架橋の少なくとも 1 つが 2 つの炭素原子を接続する、工程；

c . 該架橋ポリペプチドのみかけの血清結合親和性 (K_d^*) を決定する工程；

d . 該架橋ポリペプチドの K_d^* が 1 ~ 70 の範囲にある場合、改善された - らせんポリペプチドとして該架橋ポリペプチドを選択する工程；

e . 該親 - らせんポリペプチドと比較した該改善された - らせんポリペプチドのインビボ半減期を決定する工程；

を包含する、方法。

【請求項 2】

R_1 および R_2 の少なくとも 1 つがアルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R_1 および R_2 の少なくとも 1 つがメチルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

u が 2 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

1 つの架橋に少なくとも 8 個の連続した結合が含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

1つの架橋に9個の連続した結合が含まれる、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

1つの架橋に12個の連続した結合が含まれる、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

1つの架橋に少なくとも7個の炭素原子が含まれる、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

1つの架橋に少なくとも10個の炭素原子が含まれる、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記架橋ポリペプチドがBCL-2ファミリーメンバーの - ラゼンドメインを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記架橋ポリペプチドがBH3ドメインを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記架橋ポリペプチドが表1、2、3または4の配列の少なくとも60%を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記架橋ポリペプチドが表1、2、3または4の配列の少なくとも80%を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記架橋ポリペプチドがエネルギー依存性のプロセスによって細胞膜を透過し、細胞内標的に結合する、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記架橋ポリペプチドが1~10マイクロモル濃度の K_d^* を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記架橋ポリペプチドが3、10、70マイクロモル濃度の K_d^* または3、10、70マイクロモル濃度を超える K_d^* を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記架橋ポリペプチドが、ヒト血液中で0.1~50%という推定の遊離の割合を有するように選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記架橋ポリペプチドが、ヒト血液中で0.15~10%という推定の遊離の割合を有するように選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記架橋ポリペプチドが、前記架橋ポリペプチドのヘリシティ%が水性条件下、室温で25%以上となるように選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記架橋ポリペプチドが、前記架橋ポリペプチドのヘリシティ%が水性条件下、室温で50%以上となるように選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記架橋ポリペプチドが、前記架橋ポリペプチドのヘリシティ%が水性条件下、室温で75%以上となるように選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

前記ポリペプチドのインビボ半減期が静脈内投与後に決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

uが1である、請求項1に記載の方法。