

【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 07 K 11/02 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 11/02 Z N A

A 61 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】

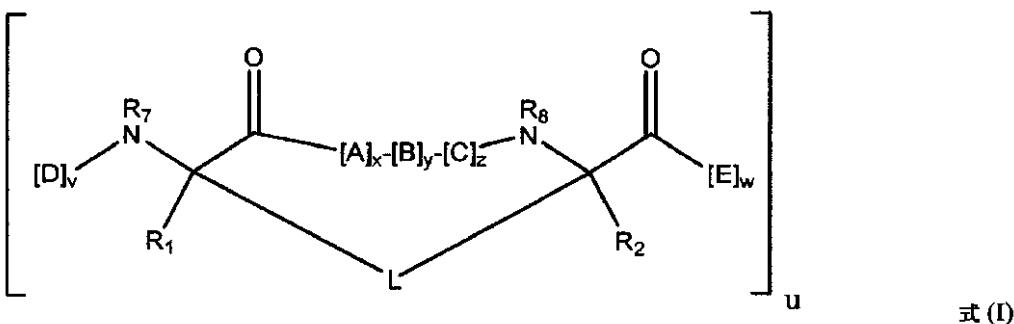
【請求項1】

インビボ半減期増大した、改善された - らせん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. 親らせんポリペプチドを提供する工程；

b. 該親らせん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】



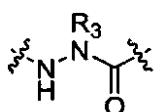
を有し、

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<sub>3</sub>-CO-]、 [-NH-L<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-]、 または [-NH-L<sub>3</sub>-] であり；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> は、必要に応じて R<sub>5</sub> 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<sub>3</sub> 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<sub>4</sub>-K-R<sub>4</sub>-] n であって、それぞれ、必要に応じて R<sub>5</sub> で置換され；

R<sub>4</sub> 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<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、またはCONR<sub>3</sub> であり；

R<sub>5</sub> はそれぞれ、独立して、ハロゲン、アルキル、-OR<sub>6</sub>、-N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、-SR<sub>6</sub>、-SOR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、蛍光性部分、放射性同位体、または治療剤であり；

R<sub>6</sub> 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<sub>7</sub> は、必要に応じて R<sub>5</sub> 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<sub>8</sub> は、必要に応じて R<sub>5</sub> 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 ~ 1 0 0 0 の整数であり；

x、y および z の各々は独立して 0 ~ 1 0 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<sub>d</sub><sup>\*</sup>) を決定する工程；

d . 該架橋ポリペプチドの K<sub>d</sub><sup>\*</sup> が 1 ~ 7 0 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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-らせんドメインを含む、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Kd\*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Kd\*または3、10、70マイクロモル濃度を超えるKd\*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】**

前記架橋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。