

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6891183号  
(P6891183)

(45) 発行日 令和3年6月18日 (2021.6.18)

(24) 登録日 令和3年5月28日 (2021.5.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 1 1 6

G O 1 N 33/50 (2006.01)

C O 7 D 498/04 C S P

G O 1 N 33/15 (2006.01)

G O 1 N 33/50 Z

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G O 1 N 33/15 Z

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 5 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-540102 (P2018-540102)  
 (86) (22) 出願日 平成29年2月3日 (2017.2.3)  
 (65) 公表番号 特表2019-510738 (P2019-510738A)  
 (43) 公表日 平成31年4月18日 (2019.4.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/016481  
 (87) 国際公開番号 W02017/136708  
 (87) 国際公開日 平成29年8月10日 (2017.8.10)  
 審査請求日 令和1年12月20日 (2019.12.20)  
 (31) 優先権主張番号 62/291,437  
 (32) 優先日 平成28年2月4日 (2016.2.4)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 501335771  
 ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシテ  
 イ  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 212  
 18 バルティモアノー・ス・チャールズ  
 ・ストリート 3400  
 (74) 代理人 100147485  
 弁理士 杉村 憲司  
 (74) 代理人 230118913  
 弁護士 杉村 光嗣  
 (74) 代理人 100214259  
 弁理士 山本 睦也

最終頁に続く

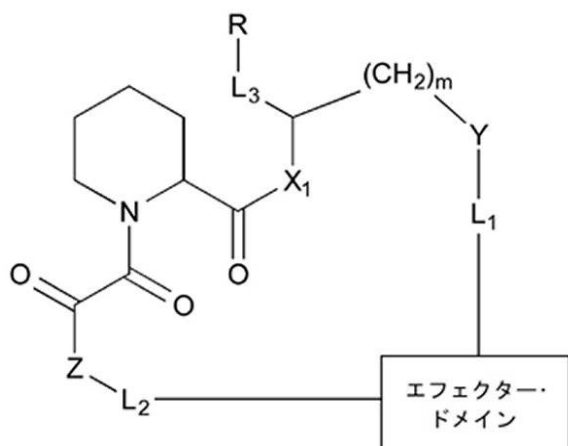
(54) 【発明の名称】 ラパフシン・ライブラリの合成と組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) の化合物：

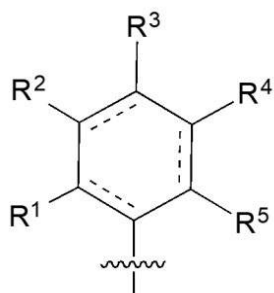
【化 1】



式 (1)

又は、薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物であって、ここで：

R は、  
【化 2】



10

である、

$R^1$ ,  $R^4$ , 及び  $R^5$  はそれぞれ水素である、 $R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれメトキシである；

【化 3】

-----

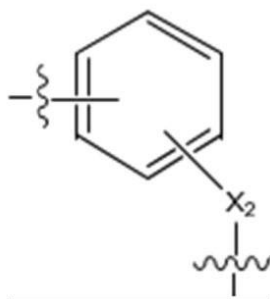
は、二重結合である；

$m = 0$ ；

$X_1$  は、0 若しくは  $NR^6$  である、

Y は、

【化 4】



30

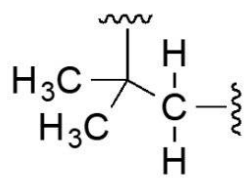
である、

$X_2$  は、0 若しくは  $NR^6C(O)$  である；

$R^6$  は、水素若しくはアルキルである；

Z は

【化 5】



40

である；

$L_1$  は、 $-CH_2-C(O)-$  若しくは  $-(CH_2)_2C(O)-$  である；

$L_2$  は、 $-OCO-CH=CH-(CH_2)_2N(Me)-$  である；

$L_3$  は、 $-CH_2CH_2-$  である；並びに、

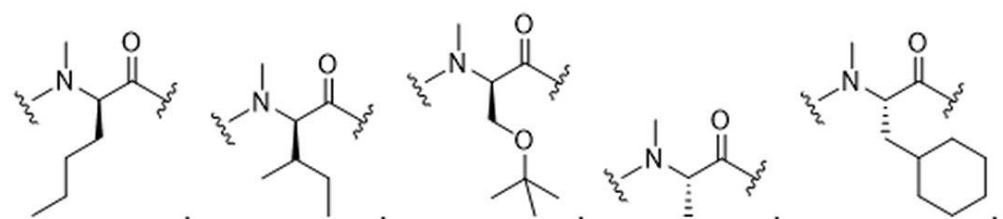
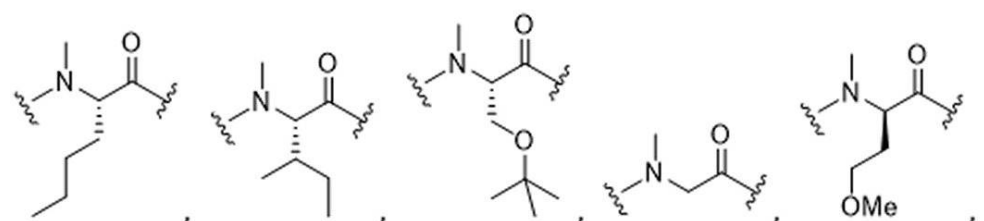
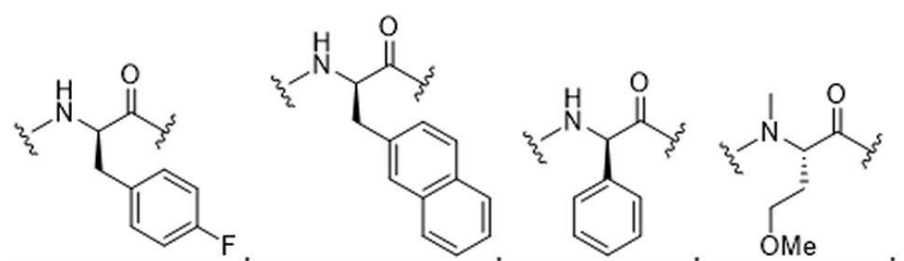
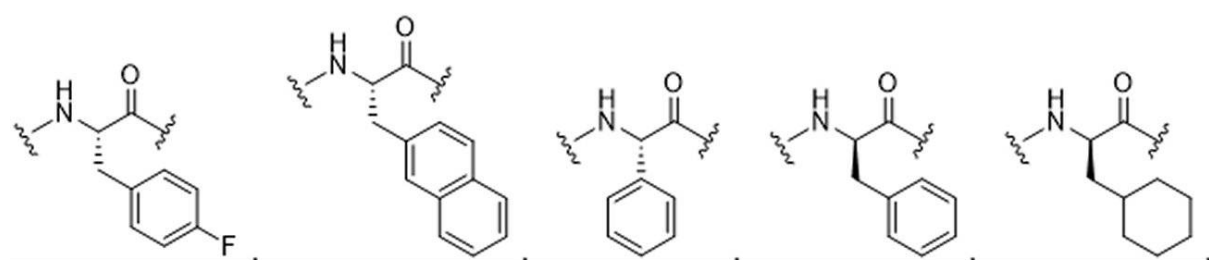
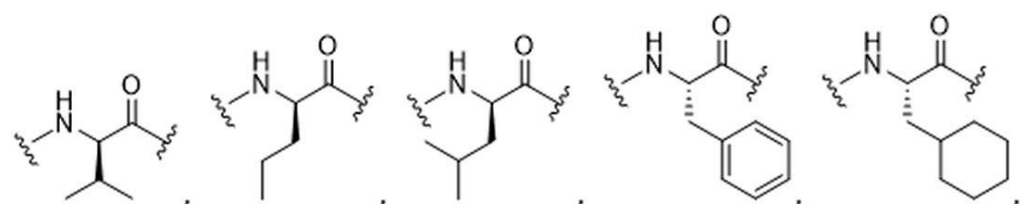
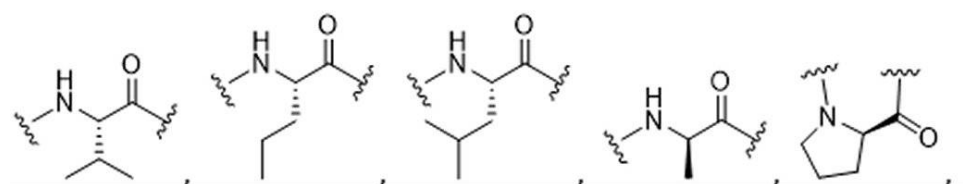
50

ここで、 $AA_1$ 、 $AA_2$ 、 $AA_3$  及び  $AA_4$  は、それぞれ独立して、以下から選択される：

【化 6】



## 【化 7】



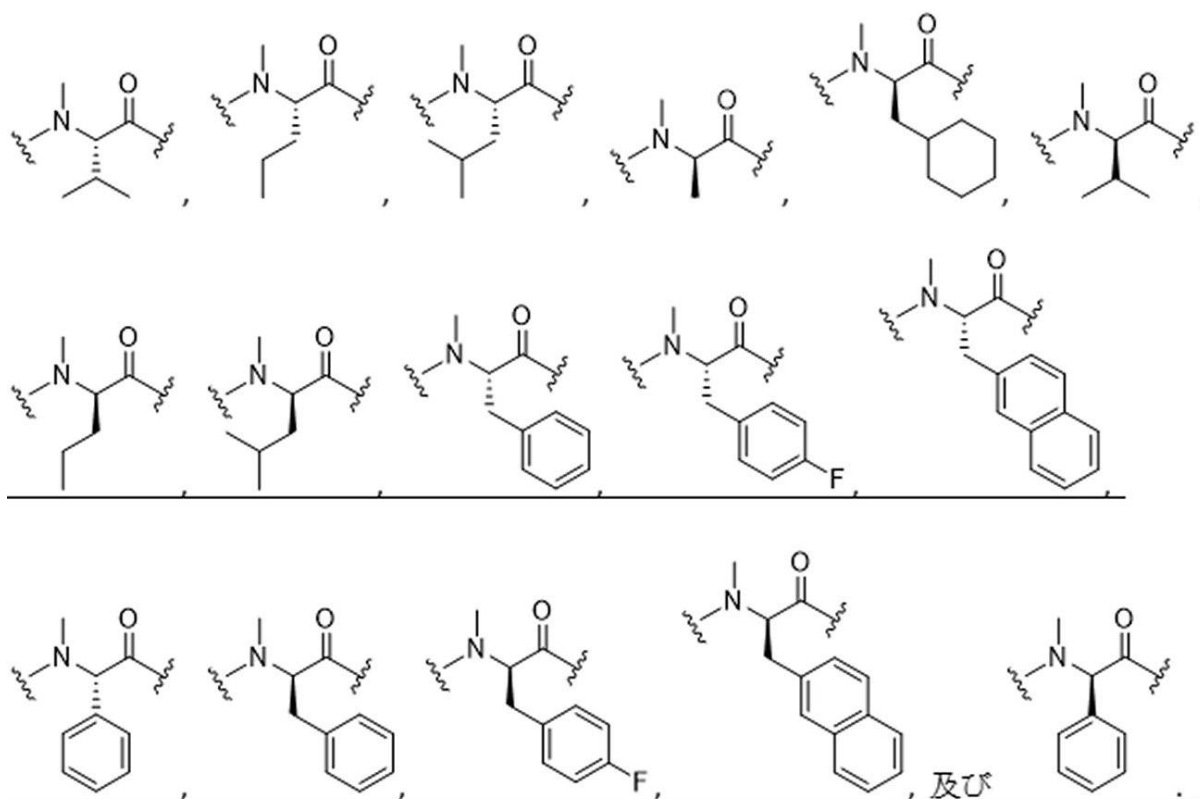
10

20

30

40

## 【化 8】



10

20

。

## 【請求項 2】

$X_2$  が O、及び  $L_1$  が  $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

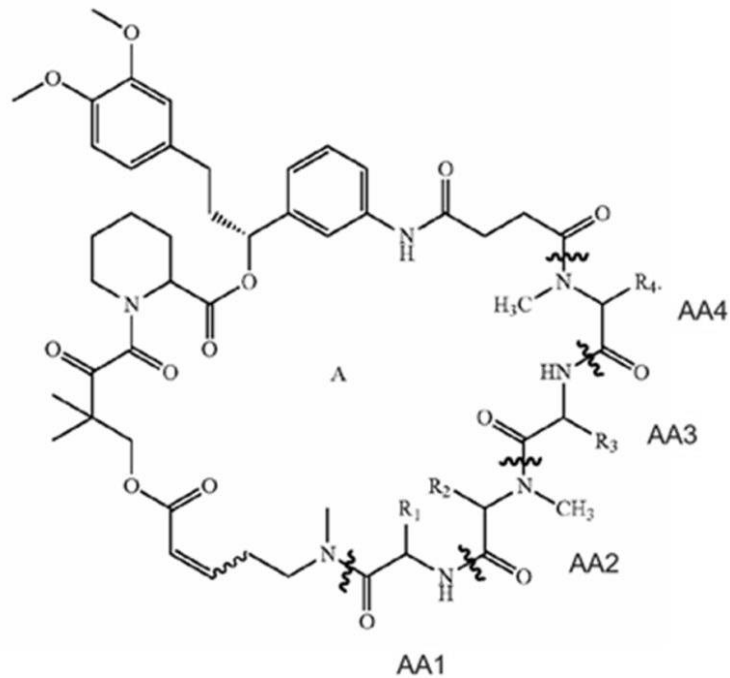
$X_2$  が  $\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})$ 、及び  $L_1$  が  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 4】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 9】



10

20

ここで、前記エフェクター・ドメイン -AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>- (VIII) は、以下からなる群から選択される

【表 1】

化合物名	-AA1-AA2-AA3-AA4- 配列
A15-39-1	Gly-dmPhe-Pro-mVal
A15-39-2	Ala-dmPhe-Pro-mVal
<u>A15-39-4</u>	<u>Nva-dmPhe-Pro-mVal</u>
<u>A15-39-6</u>	<u>Leu-dmPhe-Pro-mVal</u>
A15-39-8	Phe-dmPhe-Pro-mVal
<u>A15-39-15</u>	<u>Phg-dmPhe-Pro-mVal</u>
<u>A15-40-2</u>	<u>Ala-dmPhe-Pro-mIle</u>
<u>A15-40-4</u>	<u>Nva-dmPhe-Pro-mIle</u>
<u>A15-40-15</u>	<u>Phg-dmPhe-Pro-mIle</u>
<u>A15-34-2</u>	<u>Ala-dmPhe-Pro-mLeu</u>

30

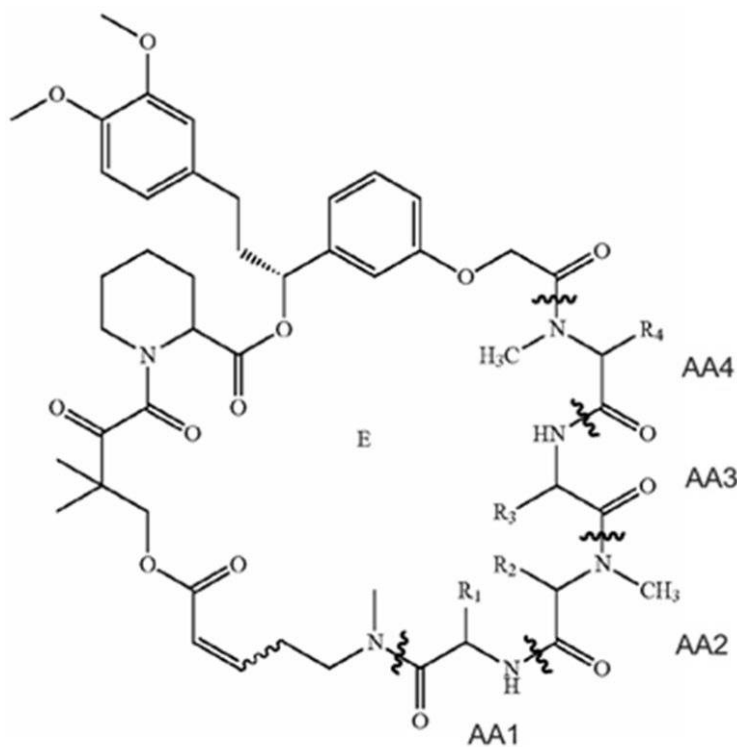
40

°

## 【請求項 5】

以下の式を有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 10】



ここで、前記エフェクター・ドメイン -AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>- (VIII) は、以下からなる群から選択される

## 【表 2】

化合物名	-AA <sub>1</sub> -AA <sub>2</sub> -AA <sub>3</sub> -AA <sub>4</sub> - 配列
E15-39-1	Gly-dmPhe-Pro-mVal
E15-39-2	Ala-dmPhe-Pro-mVal
E15-39-5	HoSMe-dmPhe-Pro-mVal
E15-40-2	Ala-dmPhe-Pro-mIle
E15-40-4	Nva-dmPhe-Pro-mIle
E15-32-2	Ala-dmPhe-Pro-mAla
E15-33-1	Gly-dmPhe-Pro-mNle
<u>E15-33-2</u>	<u>Ala-dmPhe-Pro-mNle</u>
<u>E15-34-1</u>	<u>Gly-dmPhe-Pro-mLeu</u>
<u>E15-34-2</u>	<u>Ala-dmPhe-Pro-mLeu</u>
<u>E15-S-19</u>	<u>Gly-dmPhe-Pro-mNva</u>
<u>E15-S-21</u>	<u>Gly-dmPhe-Pro-dmAla</u>
<u>E15-S-22</u>	<u>Gly-dmPhe-Pro-Ach</u>

## 【 0 0 0 1 】

本出願は、35 U.S.C. § 119(e) による優先権の利益を 2016 年 2 月 4 日に出願された米国仮特許出願第 62/291,437 号に対して主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 0 2 】

助成金の情報

本発明は、国立衛生研究所 (National Institutes of Health) の助成金 DP1CA174428 に基づく政府の支援によってなされた。米国政府は本発明に一定の権利を有する。

## 【 技術分野 】

## 【 0 0 0 3 】

本発明は、広くハイブリッド環状分子に関するものであり、より具体的にはイムノフィリン・リガンド・ファミリーの天然物 FK506 及びラパマイシンに基づくハイブリッド環状ライブラリに関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 4 】

大員環天然物 FK506 及びラパマイシンは、重要な生物学的活性を有する承認された免疫抑制薬である。両方は T 細胞の活性化を阻害することが明らかにされているが、異なるメカニズムを有する。さらに、ラパマイシンは強力な抗増殖活性を有することが示されている。FK506 及びラパマイシンは、特別な作用様式を共有する；即ち、それらは、豊富で広く発現している細胞内タンパク質であるプロリル・シス - トランス・イソメラーゼ FKBP を引き寄せることによって作用し、二量体複合体はその後、それぞれ標的タンパク質であるカルシニューリン及び mTOR に結合し、アロステリックに阻害する。構造的には、FK506 及びラパマイシンは、類似の FKBP 結合ドメインを共有するが、そのエフェクター・ドメインにおいては異なる。FK506 とラパマイシンにおいて、FK506 のエフェクター・ドメインをラパマイシンのエフェクター・ドメインに取り替えると、ターゲットをカルシニューリンから mTOR に変更することが可能であることがわかってきている。FK506 及びラパマイシンの結合ドメインを含む大員環のラパフシン・ライブラリを作成することは、疾患の治療に使用される薬剤を開発するための新たなリードとして大きな可能性を有するはずである。

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 5 】

ヒト・ゲノムの配列決定及びアノテーション (annotation) が完了したことに伴い、ゲノムにコードされたすべてのヒト・タンパク質の完全なカタログが今や利用可能である。しかし、これらのタンパク質の大部分の機能は未知のままである。これらのタンパク質の機能を解明する 1 つの方法は、目的のタンパク質に特異的に結合し、それらの生化学的及び細胞的な機能をかき乱す小分子リガンドを見出すことである。したがって、今日のケミカル・バイオリジストにとっての大きな課題は、新しいタンパク質の機能の解明を容易にするために、そのタンパク質に対する新しい低分子プローブを発見することである。タンパク質チップの開発における最近の進歩によって、ヒト・プロテオームのほぼ全体に対して化学物質ライブラリを同時にスクリーニングするという刺激的で新しい機会が提供されることになった。単一チップは (スライドガラスの形態で)、プロテオーム全体を二重重複して並べて (in duplicate arrays) 提示するのに十分である。最近、1 枚の単一スライド上に 17,000 個のヒト・タンパク質を有するタンパク質チップが製造された。スクリーニングにヒト・タンパク質チップを使用することの大きな利点は、提示されたプロテオーム全体を少量のアッセイ・バッファー (< 3 mL) で一度に調べることができることである。しかしながら、ヒト・タンパク質チップをスクリーニングすることは、これらのチップ上のタンパク質にリガンドが結合するのを検出するための、万能な読み取り方法が無い場合、全てではないにしても、ほとんどの既存の化学物質ライブラリではまだ実現可能ではない。合成ライブラリ中の個々の化合物に人工タグを付加することは可能であるが、

10

20

30

40

50



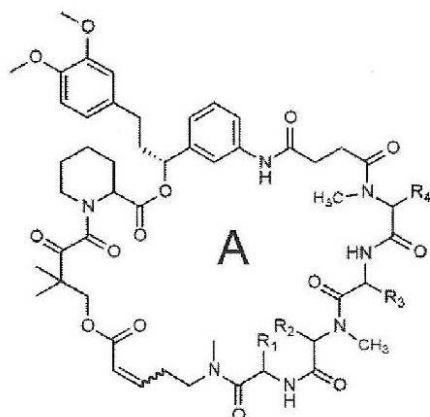
しばしば付加したタグ自体がリガンドの活性を妨害する。したがって、ヒト・プロテオームに対して化学物質ライブラリをスクリーニングするための新しい化合物及び方法が今もなお必要である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

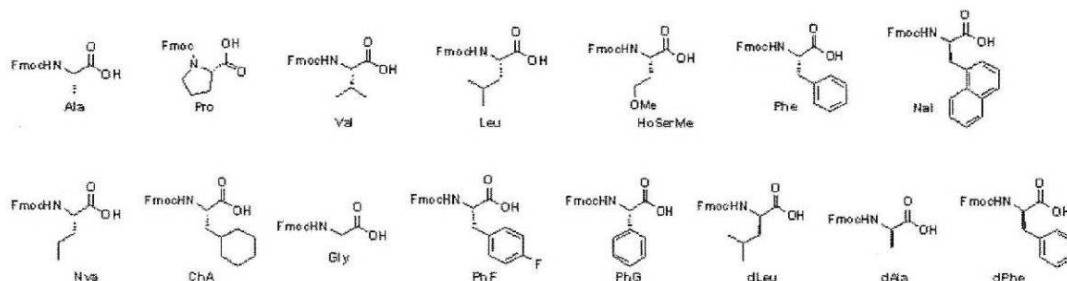
本発明の1つの実施形態は、以下の構造の化合物を提供することである：

【化1】



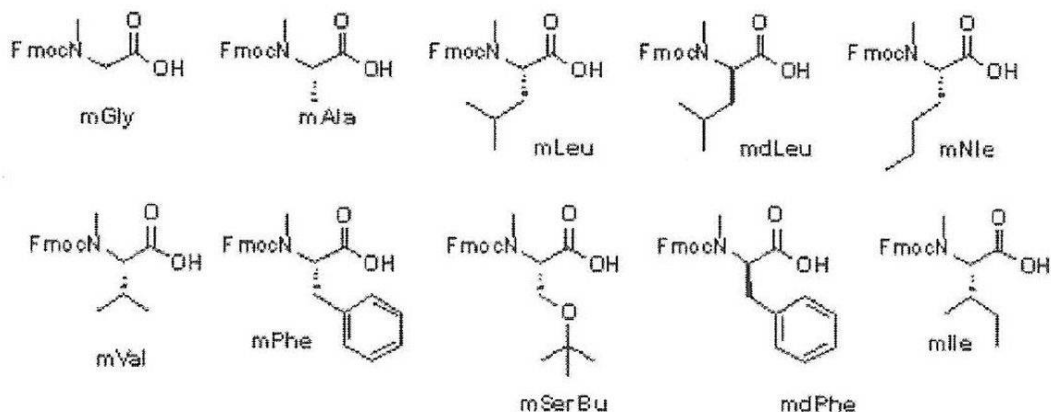
$R_1$  及び  $R_3$  は独立して、以下の化合物の内の何れでも良い：

【化2】



$R_2$  及び  $R_4$  は独立して、以下の化合物の内の何れでも良い：

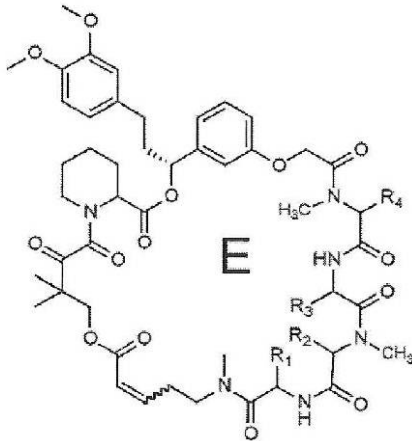
【化3】



【0007】

本発明の別の実施形態は以下の構造の化合物を提供することである：

## 【化 4】



10

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は上記に列記した化合物と同じ群から選択される。

## 【 0 0 0 8】

本発明の別の実施形態は、A15-34-2、A15-39-1、A15-39-2、A15-39-4、A15-39-6、A15-39-8、A15-39-15、A15-40-2、A15-40-4、A15-40-15、E15-32-2、E15-33-1、E15-33-2、E15-34-1、E15-34-2、E15-39-1、E15-39-2、E15-39-5、E15-40-2、E15-40-4、E15-S-19、E15-S-21 及び E15-S-22 を含む化合物を提供することである。

20

## 【 0 0 0 9】

本発明の別の実施形態はラパフシン・ライブラリを作るために「本発明の詳細な記載（“Detailed Description of the Invention”）」に要点を説明した合成方法を提供することである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 1 0】

【図 1】ライブラリ中の化合物の数。

## 【発明を実施するための形態】

## 【実施例】

## 【 0 0 1 1】

30

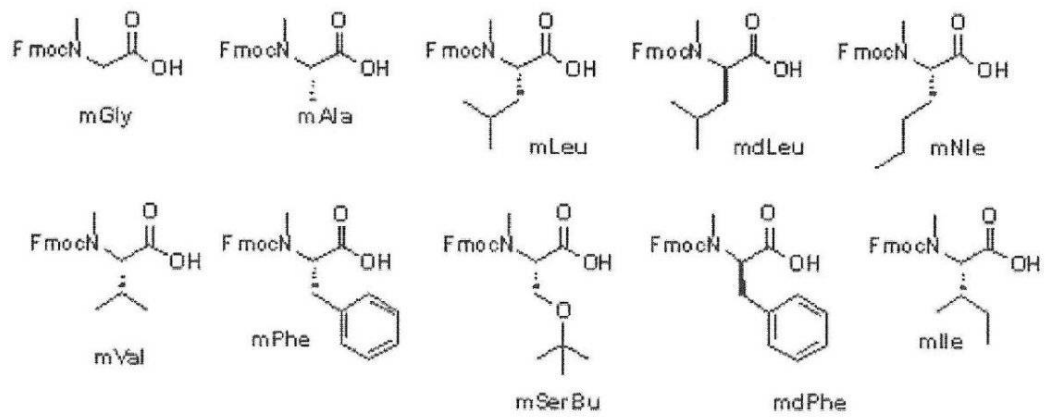
本発明の詳細な説明（Detailed Description of the Invention）

スキーム 1 - アミド化 FKBD 及び エーテル化 FKBD を含むラパフシン分子の合成スキーム。

スキーム 1 中の R<sub>1</sub> 及び R<sub>3</sub> は以下のアミノ酸の群から選択されるアミノ酸である：

スキーム 1 中の R<sub>2</sub> 及び R<sub>4</sub> は以下のアミノ酸の群から選択されるアミノ酸である：

## 【化7】

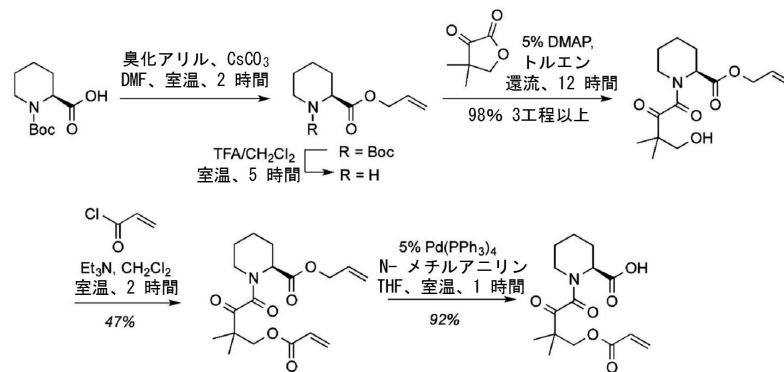


10

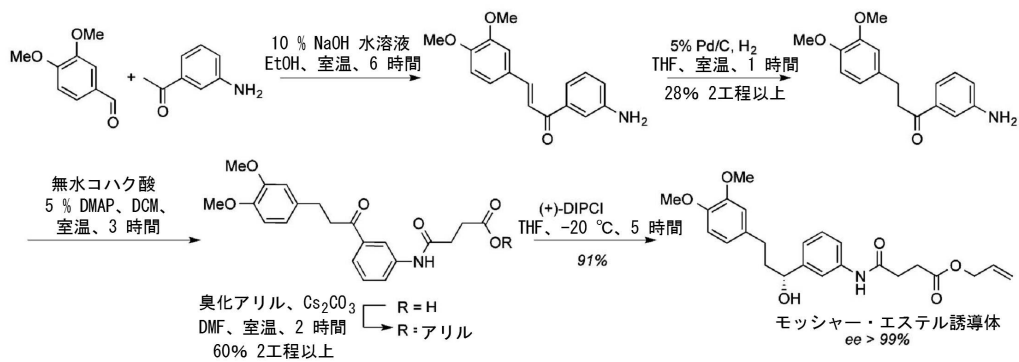
## 【0014】

スキーム 1 中のアミド化 mFKBD の合成は以下の通りである：

## 【化8】



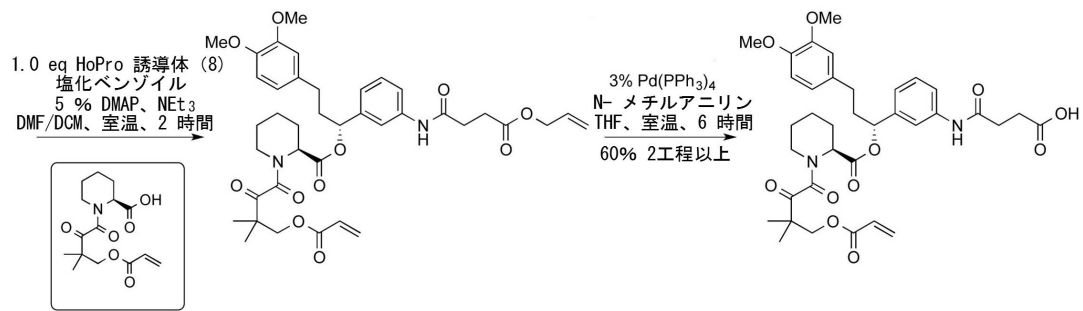
20



30

40

## 【化 9】

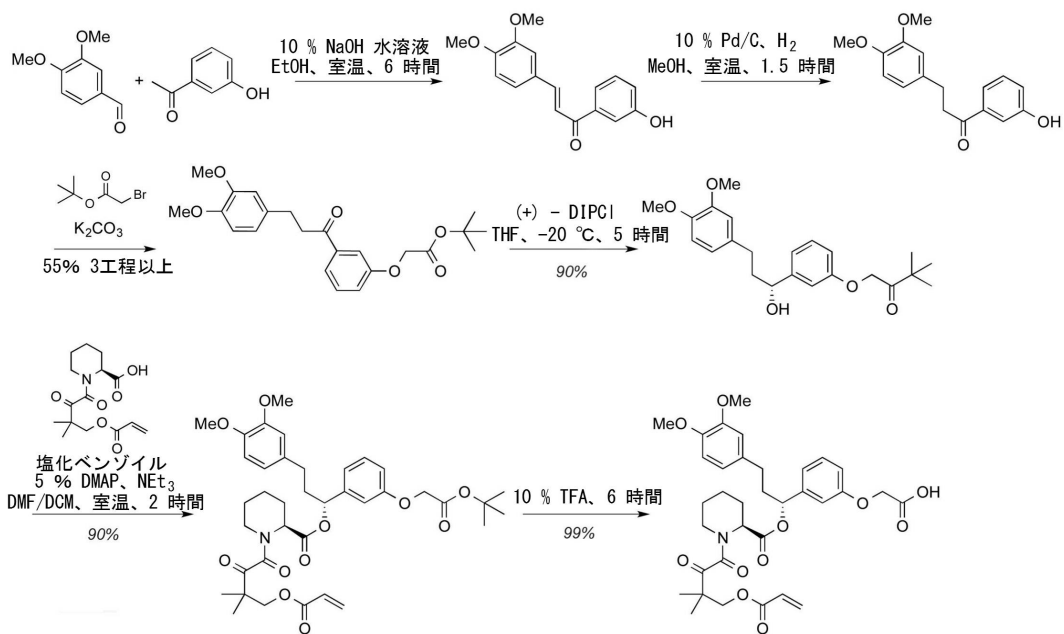


10

## 【0015】

スキーム 1 中のエーテル化 mFKBD の合成は以下の通りである：

## 【化 10】



20

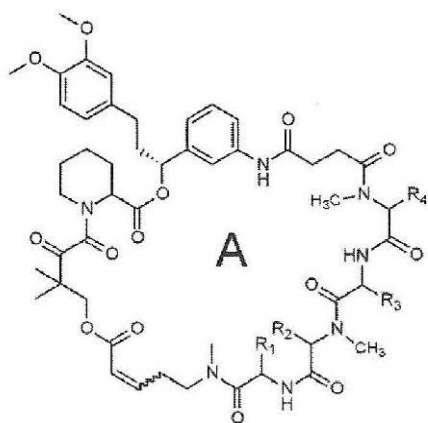
30

## 【0016】

アミド化 mFKBD を有するラパフシンの一般式は、「A」によって表わされる。

40

## 【化 1 1】

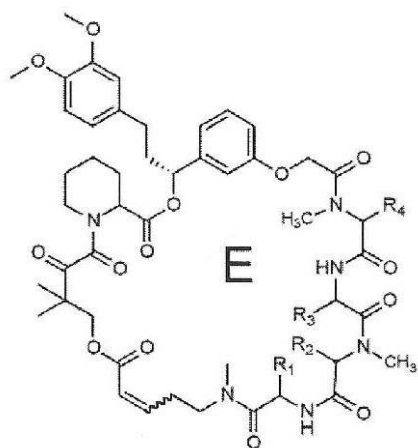


10

## 【 0 0 1 7】

エーテル化 mFKBD を有するラパフシンの一般式は、「E」によって表わされる。

## 【化 1 2】



20

30

## 【 0 0 1 8】

「A」及び「E」の具体例をその特徴とともに表 1 に列記する。

## 【 0 0 1 9】

【表 1】

名称	配列	ヒルスコープ	IC50(nM)	名称	配列	ヒルスコープ	IC50(nM)
A15-39-1	Gly-dmPhe-Pro-mVal	-0.9753	27.95	E15-40-2	Ala-dmPhe-Pro-mIle	-1.212	34.15
A15-39-2	Ala-dmPhe-Pro-mVal	-1.164	23.73	E15-40-4	Nva-dmPhe-Pro-mIle	-1.195	173.1
A15-39-4	Nva-dmPhe-Pro-mVal	-1.112	18	E15-32-2	Ala-dmPhe-Pro-mAla	-1.134	66.71
A15-39-6	Leu-dmPhe-Pro-mVal	-1.105	54.14	E15-33-1	Gly-dmPhe-Pro-mNle	-1.007	13.91
A15-39-8	Phe-dmPhe-Pro-mVal	-1.191	54.99	E15-33-2	Ala-dmPhe-Pro-mNle	-1.017	9.76
A15-39-15	Phg-dmPhe-Pro-mVal	-0.8952	16.51	E15-34-1	Gly-dmPhe-Pro-mLeu	-1.494	28.54
E15-39-1	Gly-dmPhe-Pro-mVal	-1.024	48.88	E15-34-2	Ala-dmPhe-Pro-mLeu	-0.741	10.53
E15-39-2	Ala-dmPhe-Pro-mVal	-1.125	33.54	A15-34-2	Ala-dmPhe-Pro-mLeu	-0.3876	31.45
E15-39-5	HoSMe-dmPhe-Pro-mVal	-0.8614	59.46	E15-S-19	Gly-dmPhe-Pro-mNva	-1.363	42.27
A15-40-2	Ala-dmPhe-Pro-mIle	-0.6276	34.4	E15-S-21	Gly-dmPhe-Pro-mAla	-1.314	154.9
A15-40-4	Nva-dmPhe-Pro-mIle	-0.87	12.19	E15-S-22	Gly-dmPhe-Pro-Ach	-1.236	261.9
A15-40-15	Phg-dmPhe-Pro-mIle	-0.9138	100.1				

## 【0020】

およそ 45,000 化合物をラパフシン・ライブラリの一部として取得した（図 1）。

## 【0021】

本発明を上記の実施例を参照して説明したが、本発明の主旨及び範囲内において、改変及び変形が包含されることは理解されるであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される。

## 【0022】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に援用され、その全体が本明細書に組み込まれる。

1) US 2014/0073581

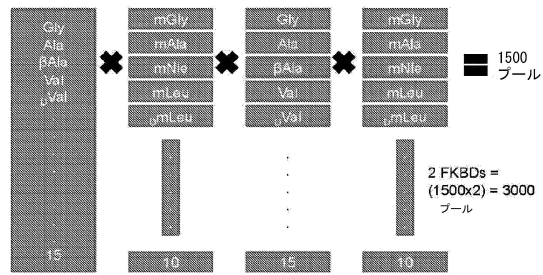
10

20

30

## 【図 1】

1,500個の構成の大きなライブラリ  
(15化合物/プール)



• 15x10x15x10=22,500 化合物

\* 2 FKBD = 45,000 化合物!



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5365 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
C 4 0 B	50/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5365
		C 4 0 B	50/00

(72)発明者 ジュン リュー  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

(72)発明者 ジンシン ワン  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

(72)発明者 ズフェン グオ  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

(72)発明者 サム ホン  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

(72)発明者 ウクン リュー  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

(72)発明者 ハンジン ペン  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

(72)発明者 マニーシャ ダス  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 1 8 バルティモア ノース チャールズ ストリート  
 3 4 0 0

審査官 東 裕子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0073581(US,A1)  
 特開平08-333256(JP,A)  
 国際公開第2014/201405(WO,A1)  
 国際公開第96/040140(WO,A1)  
 特表2011-524413(JP,A)  
 米国特許出願公開第2008/0306098(US,A1)  
 米国特許第05798355(US,A)  
 UPADHYAYA,Punit, Angewandte Chemie International Edition, 2015年, 54, 7602-7606  
 WU,Xianghong, ACS Combinatorial Science, 2011年, 13, 486-495  
 WU,Xianghong, Medchemcomm, 2013年, 4(2), 378-382  
 CHAKRABORTY,T.K., Chemistry & Biology, 1995年, 2, 157-161

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 D  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )