

【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21年2月12日(2009.2.12)

【公表番号】特表2008-524167(P2008-524167A)

【公表日】平成20年7月10日(2008.7.10)

【年通号数】公開・登録公報2008-027

【出願番号】特願2007-546073(P2007-546073)

【国際特許分類】

C 0 7 K	7/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	7/06	Z N A
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	31/12	

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月15日(2008.12.15)

【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】

式(I)のペプチド性および/またはペプチド模倣化合物：

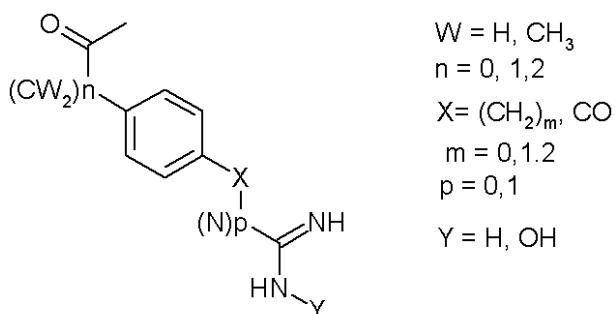
(X⁻) AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇

(I)

[式中：

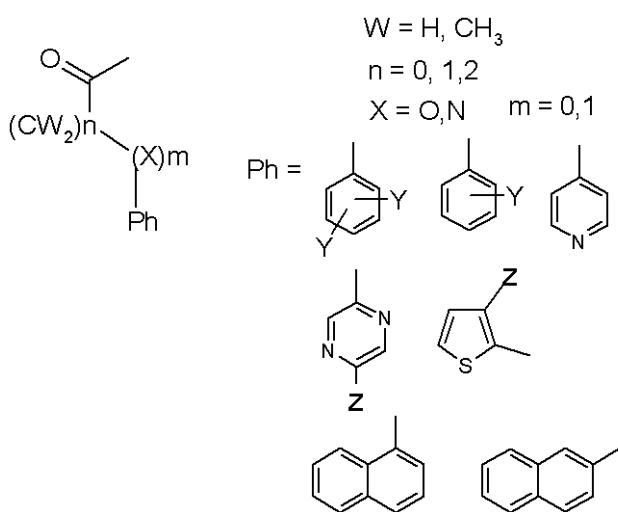
X⁻は、医薬上許容される酸のアニオン、または非存在；基AA₁-AA₇のそれぞれは、同一であっても異なっていてもよく、以下の意味を有するアミノ酸またはアミノ酸模倣体：AA₁=L-アルギニン(Arg)、D-アルギニン(arg)、L-ヒスチジン(His)、D-ヒスチジン(his)の残基、またはアルギニノ模倣体基、ここでアルギニノ模倣体とはアルギニンを置換し、官能基の塩基性度を、アルギニンの塩基性度から塩基性度0に調節する、式(II)、(III)または(IV)の化学構造である：

【化1】



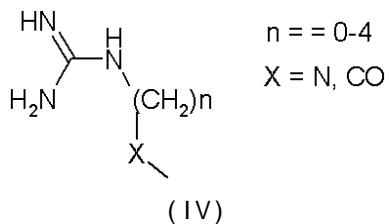
(II)

【化2】

 $\text{Y} = \text{Cl, F, Br, I}$ $\text{Z} = \text{Alk C}_1\text{-C}_4$

(III)

【化3】



または非存在；

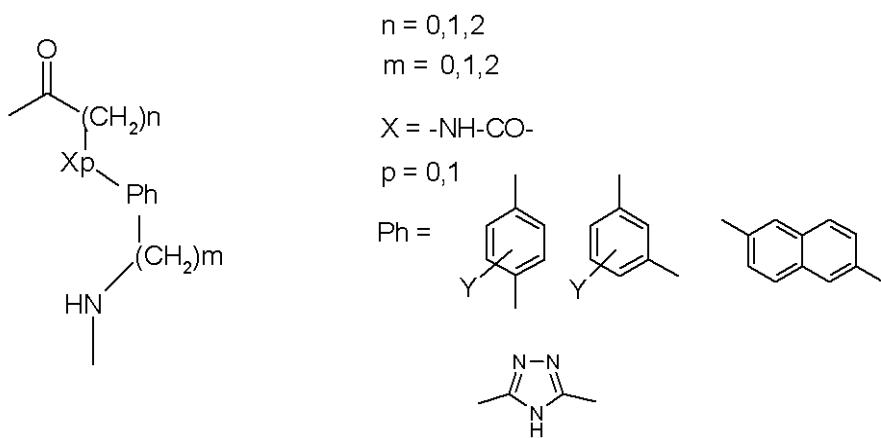
AA₂ = L-アスパラギン酸 (Asp)、D-アスパラギン酸 (asp)、L-アスパラギン (Asn)、D-アスパラギン (asn)、グリシン (gly または Gly)、または非存在；

AA₃ = L-バリン (Val)、D-バリン (val)、アザバリン (AzaVal)、アザグリシン (Azagly)、またはアザロイシン (AzaLeu)；

AA₄ = L-ロイシン (Leu)、D-ロイシン (Ieu)、L-バリン (Val)、D-バリン (val)、L-システイン (Cys)、D-システイン (cys)、アザロイシン (AzaLeu)、アザバリン (AzaVal)；
またはアザグリシン (Azagly)；

AA₂ - AA₃ - AA₄は共にスペーサーによって置換されていてもよく、ここでスペーサーとは、回転自由度が制限された数であって様々に置換および官能化された芳香族リンカーリングを含み、1つのカルボン酸基のみと1つの一級アミン基のみが、アミド結合に関与している、式 (V)の疎水性化学構造である：

【化4】

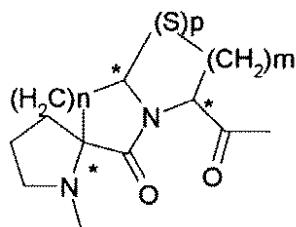


AA₅ = L-プロリン (Pro)、D-プロリン (pro)、シス-4,5-(メタノ)-L-プロリン (cMe-Pro)、シス-4,5-(メタノ)-D-プロリン (cMe-pro)、トランス-4,5-(メタノ)-L-プロリン (tMe-Pro)、またはトランス-4,5-(メタノ)-D-プロリン (tMe-pro)；

AA₆ = グリシン (gly または Gly)、サルコシン (Sar)、またはアザグリシン (Azagly)；

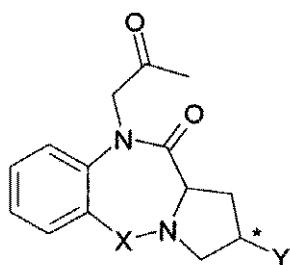
AA₅ - AA₆ は共に -ターン模倣体によって置換されていてもよく、ここで -ターン模倣体とは Pro-Gly -ターンの中央部分を模倣することにより、分子がタンパク質 MyD88 との結合の形成に有用な立体構造を取ることを可能にする、式 (VI) または (VII) の化学構造である：

【化5】

 $n = 0, 1, 2$ $m = 0, 1, 2$ $p = 0, 1$

* = ラセミ体または純粋なエナンチオマー
(VI)

【化6】

 $X = \text{CO, SO}_2$ $Y = \text{H, OH}$

* = ラセミ体または純粋なエナンチオマー
(VII)

AA_7 = グリシン (gly または Gly)、アザグリシン (Azagly)、L-スレオニン (Thr)、D-スレオニン (thr)、L-システイン (Cys)、D-システイン (cys) の残基、または非存在；

$\text{AA}_4 = \text{AA}_7 = \text{Cys}$ または cys である場合、2つのシステインの間にジスルフィド結合が存在する；

$\text{AA}_1, \text{AA}_2, \text{AA}_3, \text{AA}_4, \text{AA}_5, \text{AA}_6$ および AA_7 の一部または全部がアミノ酸である場合、それらはLまたはDのいずれでもよく、配列は逆転していてもしてもよい；

AA_1 - AA_7 残基の間の結合は常にアミド型である；

末端アミン基は遊離であってもよく、分子の輸送に有用な医薬上許容される、アセチル、ホルミル、ベンゾイル、プロピオニル、シクロヘキシル、ミリストイルを含むラジカルによってアシル化されていてもよい；末端カルボキシルはカルボン酸または一級アミドのいずれの形態であってもよい：

ただし以下を条件とする：

少なくとも1つの AA_1 - AA_7 は上記の天然アミノ酸ではない、またはすべての AA_1 - AA_7 が上記の天然アミノ酸である場合、該 AA_1 - AA_7 配列は逆転している]、その個々のエナンチオマー、ジアステレオアイソマー、その混合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

該アルギニノ-模倣体が、アルギニンを置換し、官能基の塩基性度をアルギニンの塩基性度から塩基性度0に調節する化学構造である請求項1の化合物。

【請求項3】

該スペーサーが、回転自由度が制限された数であり、様々に置換および官能化された芳香族リンカー環を含み、1つのみのカルボン酸基と1つのみの一級アミン基がアミド結合に関与している疎水性化学構造である、請求項1の化合物。

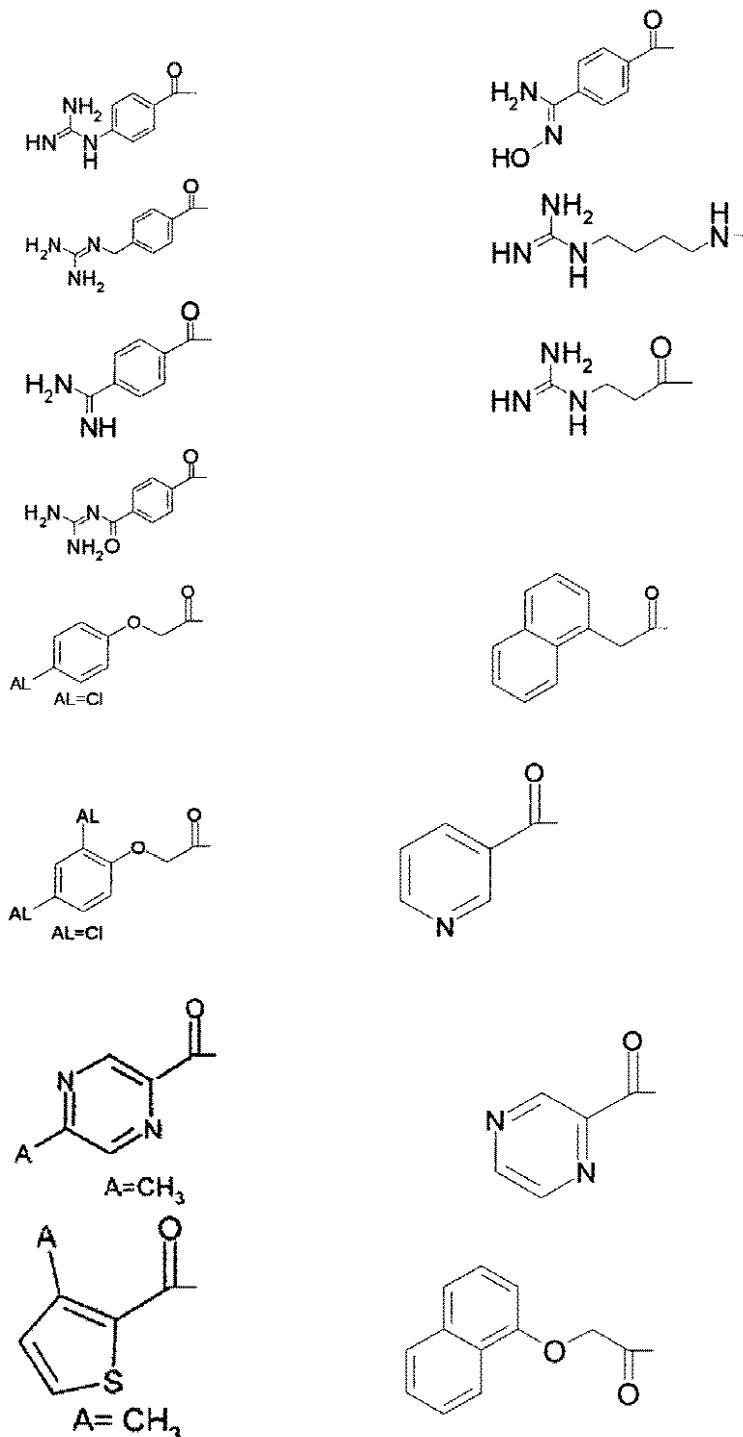
【請求項4】

該 -ターン模倣体が、分子がタンパク質 MyD88との結合の形成に有用な立体構造を取ることを可能にする化学構造である、請求項1の化合物。

【請求項5】

AA₁においてアルギニノ模倣体が以下からなる群から選択される請求項1または2の化合物：

【化7】

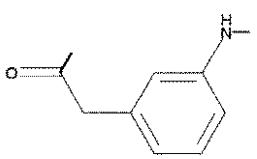
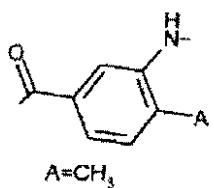
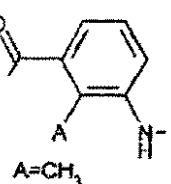
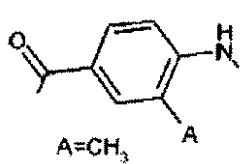
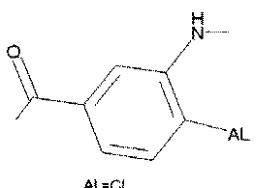
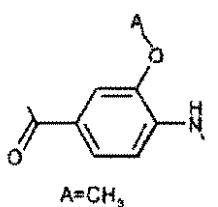
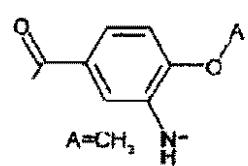


[式中、Aは直鎖または分枝鎖C₁-C₄アルキル基；ALはF、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲン原子]。

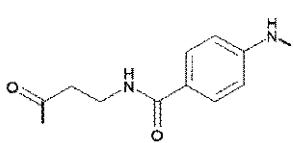
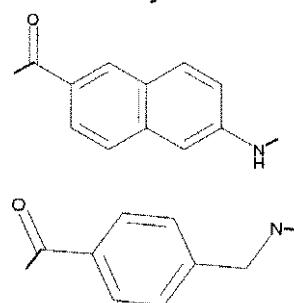
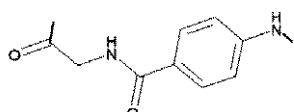
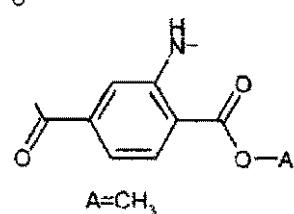
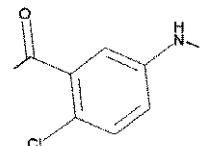
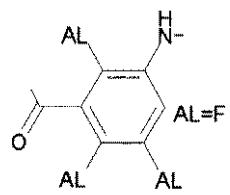
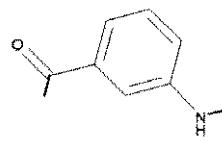
【請求項6】

AA₂-AA₃-AA₄がスペーサー(SPX)_nで置換されており、n=0-3であり、以下からなる群から選択される請求項1～3のいずれかの化合物：

【化 8 - 1】



【化 8 - 2】

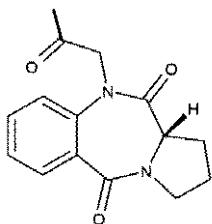
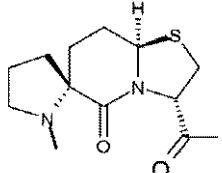
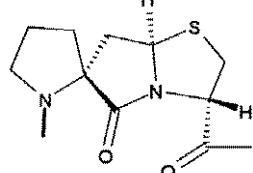
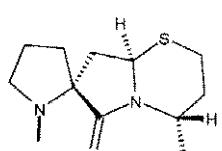
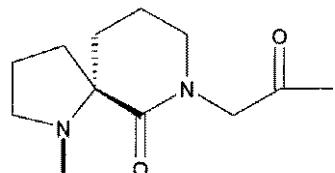
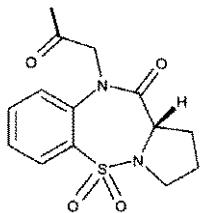
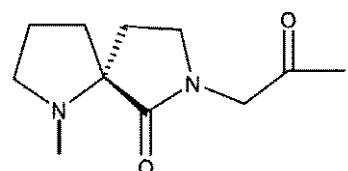
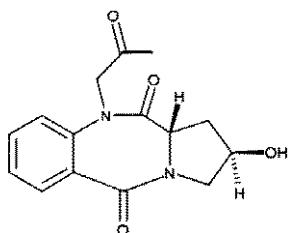
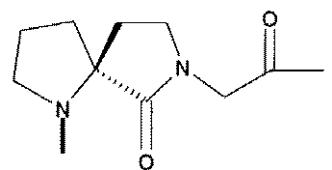


[式中、Aは直鎖または分枝鎖 C₁-C₄ アルキル 基; ALはF、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲン原子]。

【請求項 7】

該 - ターンが以下からなる群から選択される請求項1～4のいずれかの化合物。

【化9】



【請求項8】

式

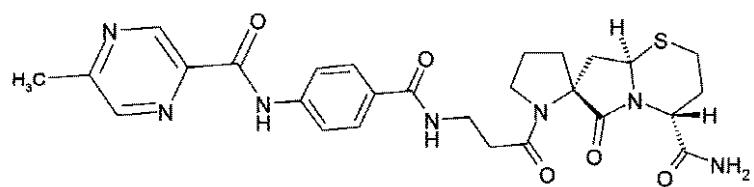
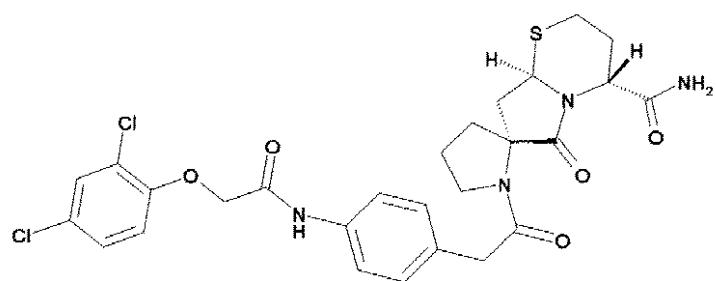
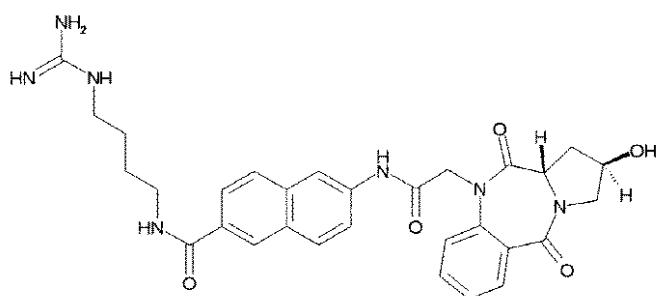
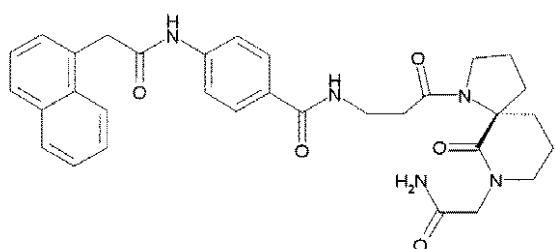
Ac-thr-gly-pro-leu-val-asp-arg-NH₂

を有する請求項1の化合物。

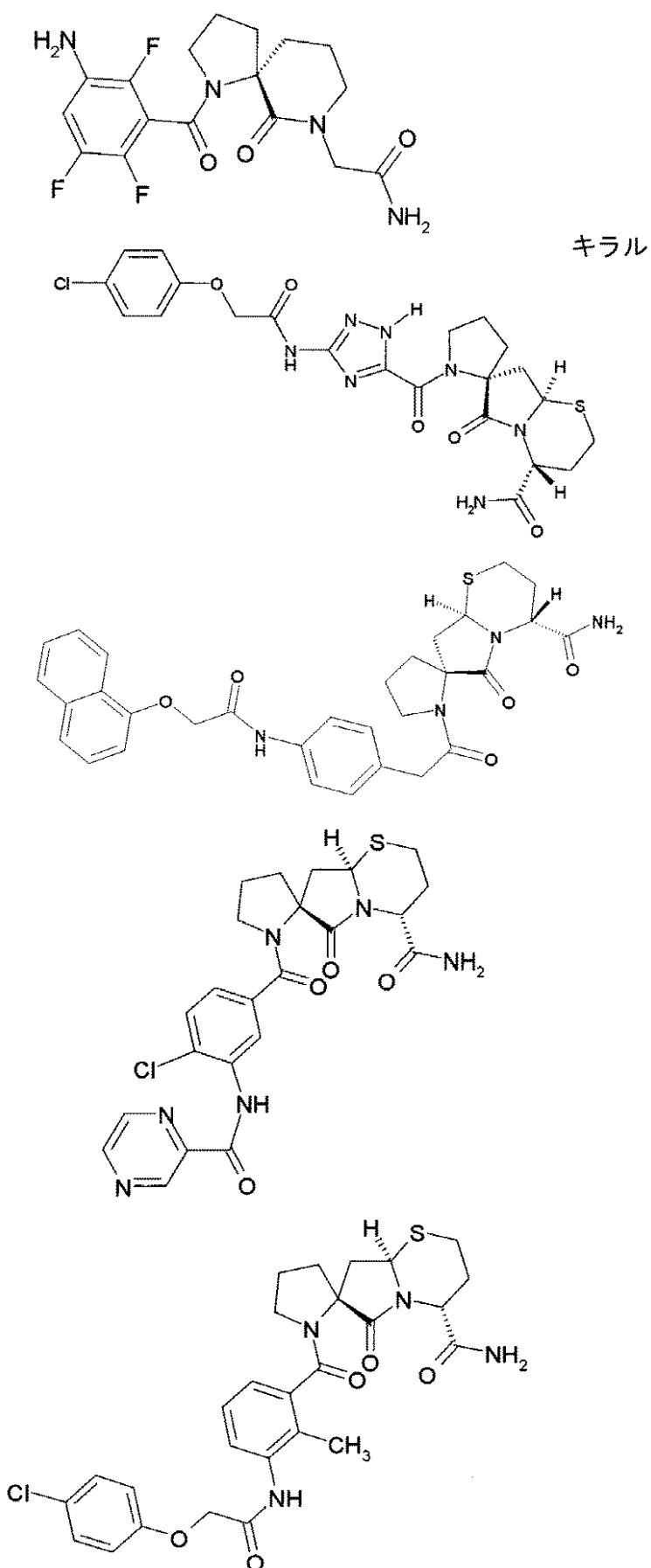
【請求項9】

以下からなる群から選択される請求項1の化合物。

【化 1 0 - 1】



【化 1 0 - 2】



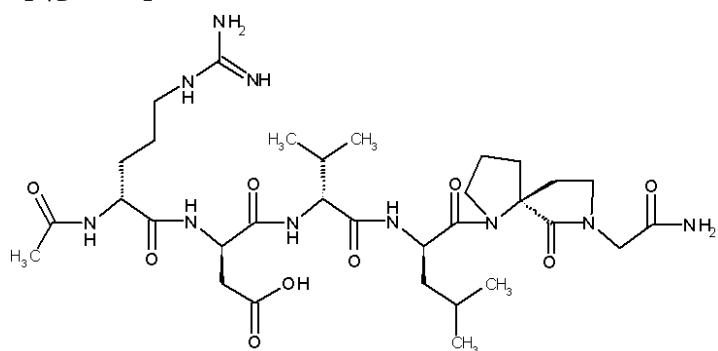
【請求項 1 0】

AA₅ - AA₆が - ターン模倣体で置換されている請求項 1の化合物。

【請求項 11】

式

【化 1 1】



を有する請求項 10の化合物。

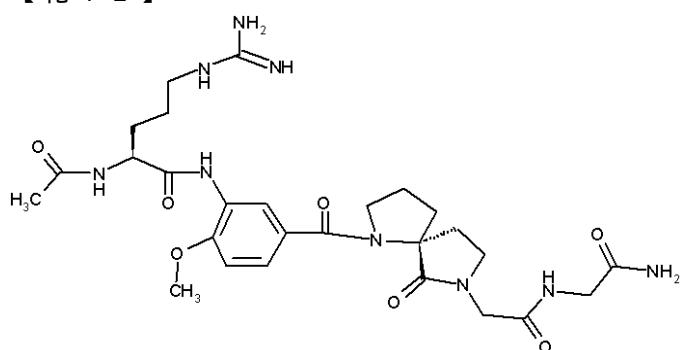
【請求項 12】

AA₂ - AA₃ - AA₄ がスペーサーで置換されており、 AA₅ - AA₆ が - ターン模倣体で置換されている請求項 1の化合物。

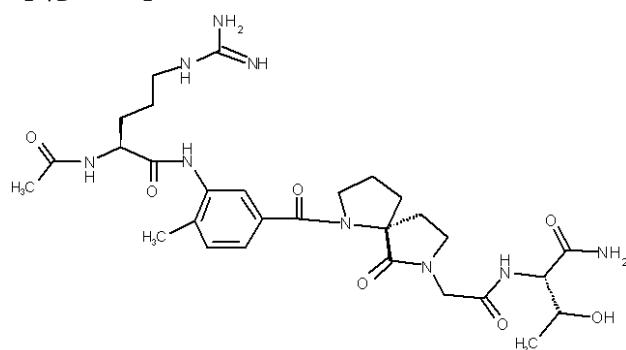
【請求項 13】

以下からなる群から選択される請求項 12の化合物。

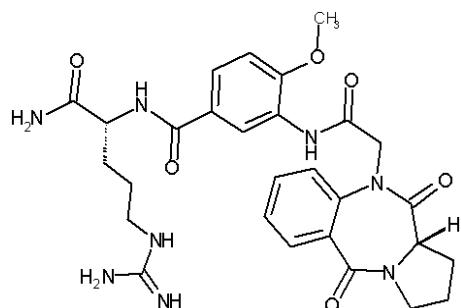
【化 1 2】



【化 1 3】



【化 1 4】



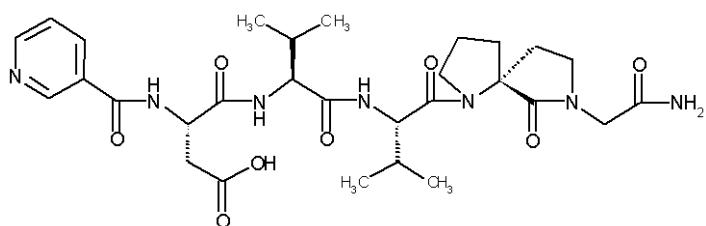
【請求項 14】

AA₁ がアルギニノ模倣体であり、 AA₅ - AA₆ が - ターン模倣体で置換されている請求項 1の化合物。

【請求項 15】

式

【化 15】



を有する請求項 14の化合物。

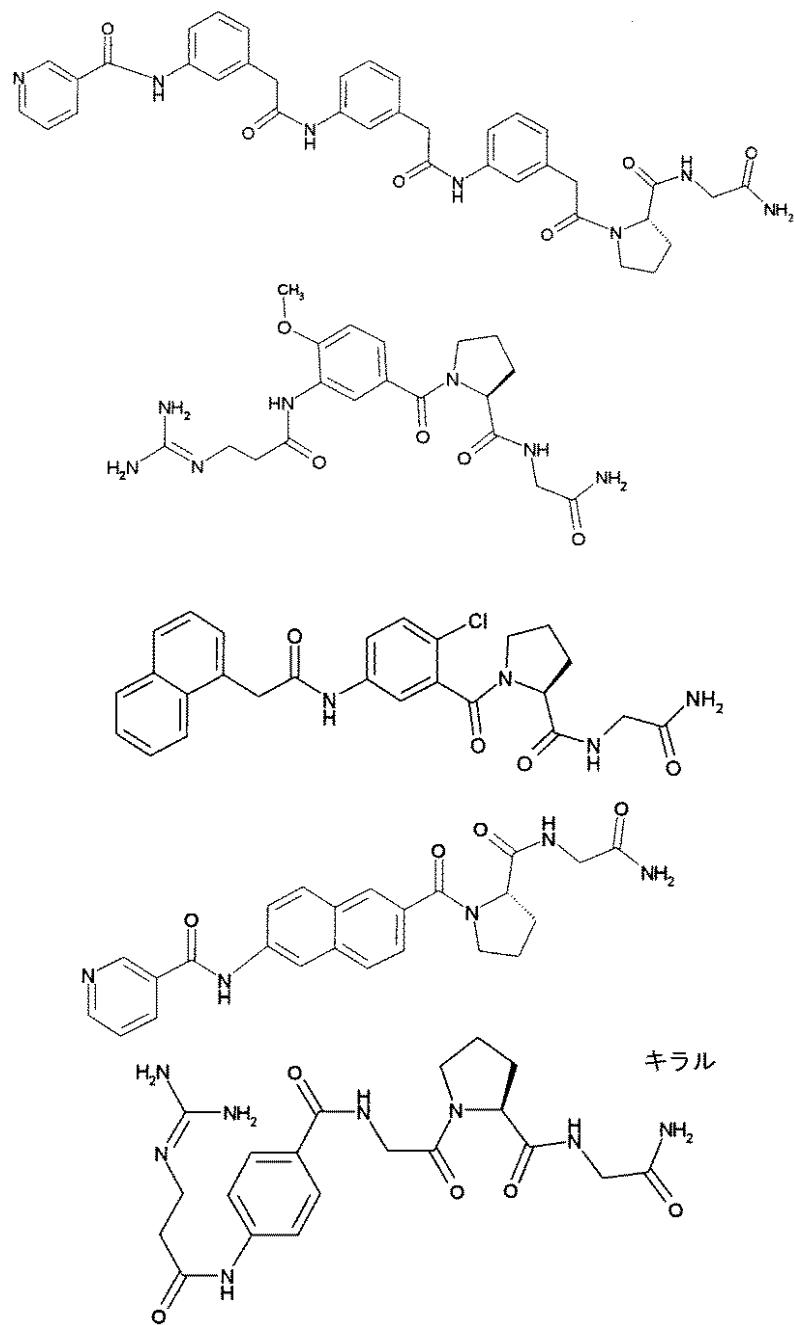
【請求項 16】

AA₁がアルギニノ- 模倣体であり、AA₂-AA₃-AA₄ がスペーサーで置換されている請求項1の化合物。

【請求項 17】

以下からなる群から選択される請求項 16の化合物。

【化16】



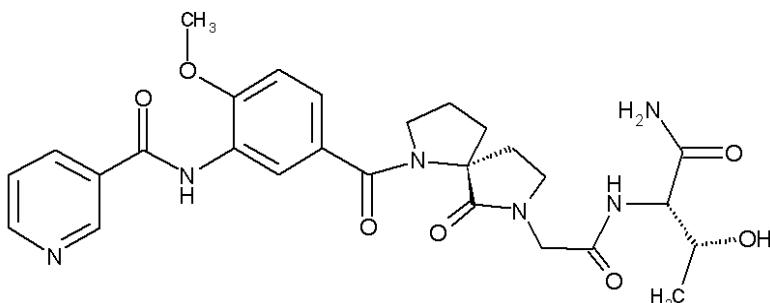
【請求項18】

AA₁がアルギニノ模倣体であり、AA₂-AA₃-AA₄がスペーサーで置換されており、AA₅-AA₆がターン模倣体で置換されており AA₇がアミノ酸である、請求項1の化合物。

【請求項19】

式

【化17】



を有する請求項 18の化合物。

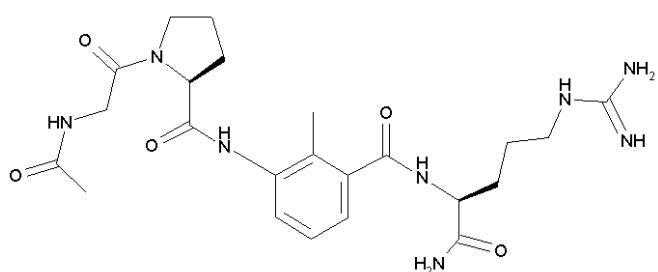
【請求項 20】

AA₂-AA₃-AA₄がスペーサーで置換されている請求項 1の化合物。

【請求項 21】

式

【化18】



を有する請求項 20の化合物。

【請求項 22】

1以上のアミノ酸が1以上のアザ-アミノ酸で置換されている請求項 1の化合物。

【請求項 23】

以下からなる群から選択される請求項 16の化合物：

H-Arg-Gly-AzaVal-Val-Pro-Gly-NH₂
 Ac-Azagly-Azagly-pro-leu-val-asp-arg-NH₂
 Ac-Arg-Asp-Azagly-Val-Pro-Gly-NH₂
 Ac-thr-Azagly-pro-leu-val-asp-arg-NH₂
 Ac-Arg-Asp-Val-AzaVal-Pro-Gly-NH₂
 Ac-Arg-Asp-AzaLeu-Val-Pro-Gly-NH₂。

【請求項 24】

MyD88のTIR ドメインとの相互作用に干渉することによってMyD88タンパク質のホモ二量体化を防ぐ、MyD88の特定のタンパク質部分の模倣体としての請求項1-23のいずれかの化合物の使用。

【請求項 25】

請求項1-23のいずれかの化合物を含む医薬組成物。

【請求項 26】

TLR/IL-R1 受容体系のシグナル伝達系の調節不全に起因する疾患の治療のための請求項1-23のいずれかの化合物を含む医薬組成物。

【請求項 27】

該疾患が、炎症性および自己免疫疾患、心血管およびアテローム生成疾患、敗血症およびショック、移植片拒絶、癌およびウイルス感染症からなる群から選択される、請求項 26の医薬組成物。

【請求項 28】

該炎症性および自己免疫疾患が、関節炎、痛風性関節炎、慢性炎症性腸疾患 (IBD)、乾癬、1型糖尿病、多発性硬化症、喘息および全身性エリテマトーデスからなる群から選択

される、請求項 27の医薬組成物。

【請求項 29】

該心血管およびアテローム生成疾患が、心筋梗塞、ウイルス性心筋炎、アテローム性動脈硬化症、静脈移植アテローム性動脈硬化症、血栓症、再狭窄、ステントによる再狭窄および血管形成術による再狭窄からなる群から選択される、請求項 27の医薬組成物。