

【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24年6月21日(2012.6.21)

【公表番号】特表2012-510430(P2012-510430A)

【公表日】平成24年5月10日(2012.5.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-018

【出願番号】特願2011-528082(P2011-528082)

【国際特許分類】

C 0 7 K 11/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 11/02 Z N A

C 0 7 K 14/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月27日(2012.3.27)

【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】

表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 60 % 同一であるアミノ酸配列を含むペプチド模倣大環状分子であって、該ペプチド模倣大環状分子はらせんを含み、該ペプチド模倣大環状分子は、M y c タンパク質と M a x タンパク質との間の相互作用に対して拮抗する、ペプチド模倣大環状分子。

【請求項 2】

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 80 % 同一である、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 3】

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % 同一である、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 4】

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択される、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 5】

前記ペプチド模倣大環状分子が - らせんを含む、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 6】

前記ペプチド模倣大環状分子が , - 二置換アミノ酸を含む、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 7】

前記ペプチド模倣大環状分子が少なくとも2つのアミノ酸の位置を連結する架橋剤を含む、請求項1に記載のペプチド模倣大環状分子。

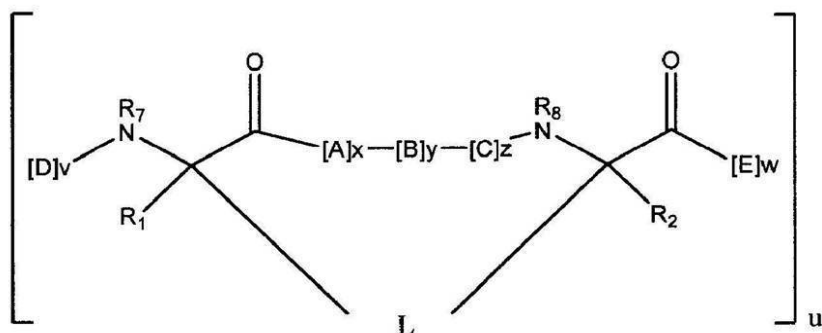
【請求項8】

前記2つのアミノ酸のうちの少なくとも1つが、 α -二置換アミノ酸である、請求項7に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項9】

前記ペプチド模倣大環状分子が式：

【化38】



式 I

式 (I)

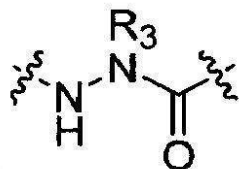
を有し、

式中：

A、C、D、およびEがそれぞれ独立して、天然または非天然のアミノ酸であり；

Bが天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化39】



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

R_1 および R_2 が独立して、非置換またはハロゲンで置換される、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、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、またはヘテロシクロアルキルであって、；

R_3 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、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って、必要に応じて R_5 で置換されており；

L が式 $-L_1-L_2-$ の大環状分子形成リンカーであり；

L_1 および L_2 が独立してアルキレン、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、各々が必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 が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 がそれぞれO、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 または $CONR_3$ であり；

R_5 が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 がそれぞれ独立して - 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 が、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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであるか、または D 残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 が、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、またはヘテロシクロアリールであるか、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 が独立して 1 ~ 1000 の整数であり；

u 、 x 、 y および z が独立して 0 ~ 10 の整数であり；かつ

n が 1 ~ 5 の整数である、請求項 7 に記載のペプチド模倣大環状分子。

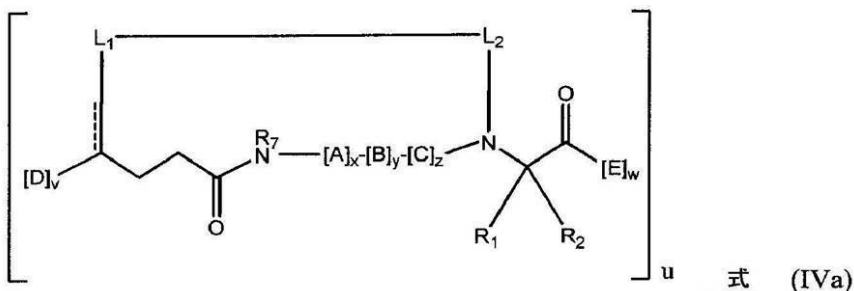
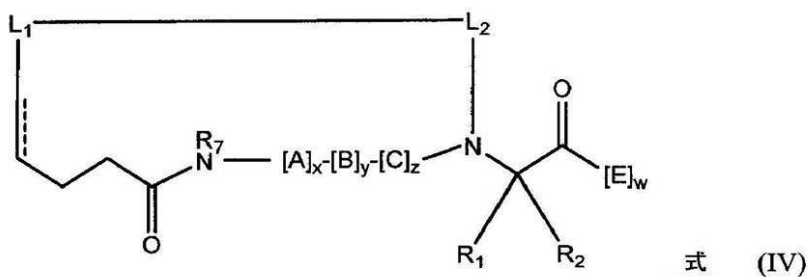
【請求項 10】

前記ペプチド模倣大環状分子が、該ペプチド模倣大環状分子内の第二のアミノ酸に対して第一のアミノ酸の骨格アミノ基を連結する架橋剤を含む、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 11】

前記ペプチド模倣大環状分子が式 (IV) または (IVa)：

【化 40】



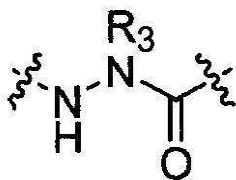
を有し、

式中：

A、C、D、および E が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 が天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 41】



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

R_1 および R_2 が独立して、非置換もしくはハロ - 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、またはヘテロシクロアルキルであるか、または E 残基を有する環状構造の一部であり；

R_3 が水素、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って、必要に応じて R_5 で置換されており；

L_1 および L_2 が独立してアルキレン、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、各々が必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 が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 がそれぞれ O、S、SO、SO₂、CO、CO₂ または CONR₃ であり；

R_5 がそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_6 がそれぞれ独立して - 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 が、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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであり；

v および w が独立して 1 ~ 1000 の整数であり；

u、x、y および z が独立して 0 ~ 10 の整数であり；かつ

n が 1 ~ 5 の整数である、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 12】

被験体において癌を処置するための薬の製造における、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子の使用。

【請求項 13】

被験体において Myc または Max の活性を調節するための薬の製造における、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子の使用。

【請求項 14】

被験体において Myc タンパク質と Max タンパク質との間の相互作用に対して拮抗するための薬の製造における、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子の使用。

【請求項 15】

被験体において癌を処置するための組成物であって、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を含む、組成物。

【請求項 16】

被験体において Myc または Max の活性を調節するための組成物であって、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を含む、組成物。

【請求項 17】

被験体において Myc タンパク質と Max タンパク質との間の相互作用に対して拮抗するための組成物であって、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

さらに、本発明は、被験体において癌を処置する方法であって、本発明のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する方法を提供する。また、被験体において M y c または M a x の活性を調節する方法であって、本発明のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する方法、または被験体において M y c タンパク質と M a x タンパク質との間の相互作用を拮抗する方法であって、このようなペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する方法も提供される。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 60 % 同一であるアミノ酸配列を含むペプチド模倣大環状分子。

(項目 2)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 80 % 同一である、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 3)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 90 % 同一である、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 4)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択される、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 5)

前記ペプチド模倣大環状分子がらせんを含む、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 6)

前記ペプチド模倣大環状分子が - らせんを含む、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 7)

前記ペプチド模倣大環状分子が , - 二置換アミノ酸を含む、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 8)

前記ペプチド模倣大環状分子が少なくとも 2 つのアミノ酸の 位置を連結する架橋剤を含む、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

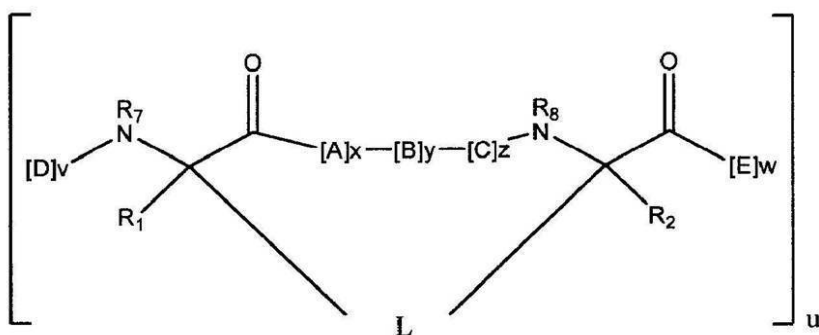
(項目 9)

前記 2 つのアミノ酸のうちの少なくとも 1 つが , - 二置換アミノ酸である、項目 8 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 10)

前記ペプチド模倣大環状分子が式：

【化 38】



式 I

式 (I)

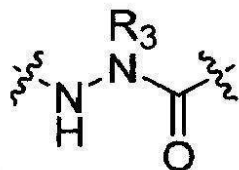
を有し、

式中：

A、C、D、およびEがそれぞれ独立して、天然または非天然のアミノ酸であり；

Bが天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化39】



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

R_1 および R_2 が独立して、非置換またはハロゲンで置換される、 $-H$ 、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、またはヘテロシクロアルキルであって、；

R_3 が水素、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って、必要に応じて R_5 で置換されており；

L が式 $-L_1-L_2-$ の大環状分子形成リンカーであり；

L_1 および L_2 が独立してアルキレン、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、各々が必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 が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 がそれぞれO、S、SO、SO₂、CO、CO₂ またはCONR₃ であり；

R_5 が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 がそれぞれ独立して $-H$ 、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 が、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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであるか、またはD残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 が、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、またはヘテロシクロアリールであるか、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 が独立して1～1000の整数であり；

u、x、y および z が独立して0～10の整数であり；かつ

n が1～5の整数である、項目8に記載のペプチド模倣大環状分子。

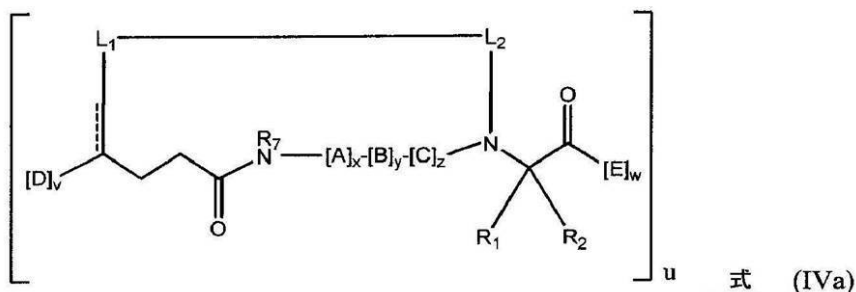
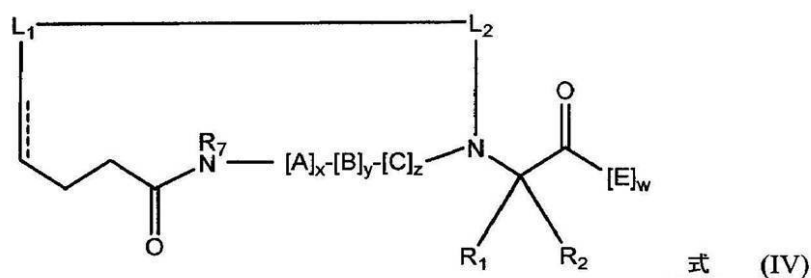
(項目11)

前記ペプチド模倣大環状分子が、該ペプチド模倣大環状分子内の第二のアミノ酸に対して第一のアミノ酸の骨格アミノ基を連結する架橋剤を含む、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 1 2)

前記ペプチド模倣大環状分子が式 (IV) または (IVa) :

【化 4 0】



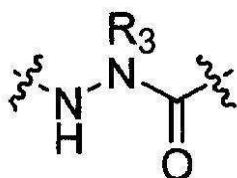
を有し、

式中：

A、C、D、および E が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 が天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 4 1】

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

R_1 および R_2 が独立して、非置換もしくはハロ - 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、またはヘテロシクロアルキルであるか、または E 残基を有する環状構造の一部であり；

R_3 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーールアルキル、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、シクロアリーール、またはヘテロシクロアリーールであって、必要に応じて R_5 で置換されており；

L_1 および L_2 が独立してアルキレン、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、各々が必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 が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 がそれぞれ O、S、SO、SO₂、CO、CO₂ または CONR₃ であり；

R_5 がそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、- OR₆、- N(R₆)₂、- SR₆、- SOR₆、- SO₂R₆、- CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であ

り；

R₆ がそれぞれ独立して - 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；

R₇ が、必要に応じて R₅ 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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであり；

v および w が独立して 1 ~ 1 0 0 0 の整数であり；

u、x、y および z が独立して 0 ~ 1 0 の整数であり；かつ

n が 1 ~ 5 の整数である、項目 1 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 1 3)

被験体において癌を処置する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 1 4)

被験体において M y c または M a x の活性を調節する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 1 5)

被験体において M y c タンパク質と M a x タンパク質との間の相互作用に対して拮抗する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。