

【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】令和 4 年 7 月 13 日 (2022.7.13)

【公開番号】特開 2022-95666 (P2022-95666A)

【公開日】令和 4 年 6 月 28 日 (2022.6.28)

【年通号数】公開公報 (特許) 2022-116

【出願番号】特願 2022-41655 (P2022-41655)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

10

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/00 Z N A

C 0 7 K 7/00

20

C 0 7 K 5/10

C 0 7 K 5/08

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/06

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 38/16

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 7 月 5 日 (2022.7.5)

【手続補正 1】

30

【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

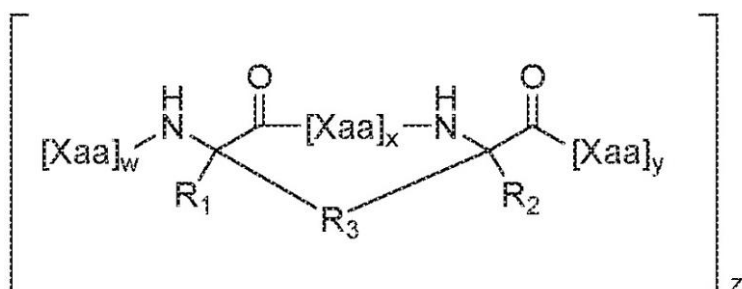
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



40

式 (I)

〔式中、

50

(a) 各 R_1 および R_2 は、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、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、これらはいずれも置換されているかまたは非置換であり；

(b) 各 R_3 は、独立して、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンであり、これらはいずれも置換されているかまたは非置換であり；

(c) 各 x は、独立して、3または6であり；

(d) 各 w および y は、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり；

(e) z は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

(f) 各 X_{aa} は、独立して、アミノ酸である]

10

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、該化合物またはその薬学的に許容される塩が少なくとも1種類の細菌に対して細胞内抗微生物効果を示し、該化合物またはその薬学的に許容される塩が配列番号7に記載のアミノ酸配列を含み（ただし、該アミノ酸配列は、配列番号7に記載のアミノ酸配列に対して4つのアミノ酸置換を含む）、ここで、該4つのアミノ酸置換のうち2つが、

(i) 配列番号7の位置16および20に対応するアミノ酸、

(ii) 配列番号7の位置12および16に対応するアミノ酸、

(iii) 配列番号7の位置9および13に対応するアミノ酸、

(iv) 配列番号7の位置3および7に対応するアミノ酸、

(v) 配列番号7の位置7および14に対応するアミノ酸、または

20

(vi) 配列番号7の位置5および12に対応するアミノ酸

において一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸によるものである、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

化合物またはその薬学的に許容される塩が配列番号7に記載のアミノ酸配列を含む（ただし、該アミノ酸配列は、配列番号7に記載のアミノ酸配列に対して3つのアミノ酸置換を含む）、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

4つのアミノ酸置換のうち1つまたは2つが保存的置換である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項4】

(a) 一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸による2つのアミノ酸置換が、(i) 配列番号7の位置16および20に対応するアミノ酸、(ii) 配列番号7の位置12および16に対応するアミノ酸、または(iii) 配列番号7の位置9および13に対応するアミノ酸においてであり、ここで、 x が3であり； R_3 が C_8 アルキレン、 C_8 アルケニレン、または C_8 アルキニレンであり； x 、 w および y の合計が少なくとも10であるか、または

(b) 一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸による2つのアミノ酸置換が、(v) 配列番号7の位置7および14に対応するアミノ酸、または(vi) 配列番号7の位置5および12に対応するアミノ酸においてであり、ここで、 x が6であり、 R_3 が、 C_{11} アルキレン、 C_{11} アルケニレン、 C_{12} アルキレン、 C_{12} アルケニレン、 C_{13} アルキレン、または C_{13} アルケニレンである、

40

請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_3 が1個、2個、3個、4個、5個または6個の R_4 で置換されており、各 R_4 が、独立して、 $-NH_3$ または $-OH$ であり、ここで、各 $-NH_3$ が別の化学的要素とカップリングしていてもよく、場合によっては、

(a) R_3 が2個の R_4 で置換されており、どちらの R_4 も $-OH$ であるか、または

(b) R_3 が2個の R_4 で置換されており、1個の R_4 が置換されていてもよい $-NH_3$ であり、残りの R_4 が $-OH$ である、

50

請求項 1 または 4 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの X a a が、非天然アミノ酸であるアミノ酸である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

化合物がヘリックスを含み、該ヘリックスが α -ヘリックスであってもよく、R₃ が α -ヘリックスの 1 ~ 2 ターンにまたがっていてもよい、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

(a) 一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸による 2 つのアミノ酸置換が、(i) 配列番号 7 の位置 1 6 および 2 0 に対応するアミノ酸、(i i) 配列番号 7 の位置 1 2 および 1 6 に対応するアミノ酸、(i i i) 配列番号 7 の位置 9 および 1 3 に対応するアミノ酸、または (i v) 配列番号 7 の位置 3 および 7 に対応するアミノ酸においてであり、ここで、一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸による 2 つのアミノ酸置換の各々が (S) - 2 - (4' - ペンテニル) アラニンであるか、または

(b) 一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸による 2 つのアミノ酸置換が、(v) 配列番号 7 の位置 7 および 1 4 に対応するアミノ酸、または (v i) 配列番号 7 の位置 5 および 1 2 に対応するアミノ酸においてであり、ここで、一緒に内部架橋を形成する修飾アミノ酸による 2 つのアミノ酸置換が (S) - 2 - (4' - ペンテニル) アラニンおよび (R) - 2 - (7' - オクテニル) アラニンである、

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

[X a a]_x が R L L、G R V、F P V、W P V、S R A、L Q F P V G (配列番号 6 1)、L Q W P V G (配列番号 6 2)、A G L Q F P (配列番号 6 3)、または A G L Q W P (配列番号 6 4) である、請求項 1 または 8 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 0】

配列番号 3 8、4 2、4 3、4 7、5 5 または 5 7 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含む (ただし、0、1、2 または 3 つのアミノ酸置換を有する) 化合物またはその薬学的に許容される塩であって、該化合物またはその薬学的に許容される塩が、内部架橋されており、少なくとも 1 種類の細菌に対して抗細菌活性を有し、該細菌に対する M I C で投与した場合、赤血球溶血活性アッセイにおいて 1 5 % 未満のヒト赤血球溶血レベルを示し、該 1、2 または 3 つのアミノ酸置換が、配列番号 3 8 の位置 1 6 および 2 0 においてではなく、配列番号 4 2 の位置 1 2 および 1 6 においてではなく、配列番号 4 3 の位置 9 および 1 3 においてではなく、配列番号 4 7 の位置 3 および 7 においてではなく、配列番号 5 5 の位置 7 および 1 4 においてではなく、配列番号 5 7 の位置 7 および 1 4 においてではない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

抗微生物効果が、

(a) 約 0 . 1 μ M ~ 約 5 0 μ M の最小阻止濃度、または

(b) 約 0 . 5 μ M ~ 約 2 0 μ M の最小阻止濃度

である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含む内部架橋ペプチドまたはその薬学的に許容される塩であって、該配列番号 7 に記載のアミノ酸配列が、配列番号 7 と比べて、

(a) 少なくとも 2 つの非天然アミノ酸置換、および

(b) 0 ~ 2 つのさらなるアミノ酸置換

を含むように修飾されており、該少なくとも 2 つの非天然アミノ酸置換が 3 アミノ酸または 6 アミノ酸離れており、該内部架橋ペプチドが、少なくとも 1 種類の細菌の増殖を阻害し、該細菌に対する M I C で投与した場合、赤血球溶血活性アッセイにおいて 1 5 % 未満

10

20

30

40

50

のヒト赤血球溶血レベルを示し、該少なくとも２つの非天然アミノ酸置換のうち２つが、
 (i) 配列番号 7 の位置 1 6 および 2 0 に対応するアミノ酸、
 (i i) 配列番号 7 の位置 1 2 および 1 6 に対応するアミノ酸、
 (i i i) 配列番号 7 の位置 9 および 1 3 に対応するアミノ酸、
 (i v) 配列番号 7 の位置 3 および 7 に対応するアミノ酸、
 (v) 配列番号 7 の位置 7 および 1 4 に対応するアミノ酸、または
 (v i) 配列番号 7 の位置 5 および 1 2 に対応するアミノ酸
 においてである、内部架橋ペプチドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 1 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 1 2 記載の内部架橋ペプチドもしくはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

対象体において微生物によって引き起こされる感染症の処置に用いるための、請求項 1 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

対象体が

(a) 植物、または

(b) 動物であり、該動物が哺乳動物であってもよい、

請求項 1 4 記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 6】

対象体がヒトである、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

微生物が細菌性生物である。請求項 1 4 ~ 1 6 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

(a) 細菌性生物がグラム陽性であるか、

(b) 細菌性生物がグラム陰性であるか、

(c) 細菌性生物がマイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) であるか、または

(d) 細菌性生物がエシェリキア・コリ (*E. coli*) である、

請求項 1 7 記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 9】

さらに、該対象体に抗生物質の治療有効量を投与することを含む、請求項 1 4 ~ 1 8 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

(a) 該医薬組成物と抗生物質とが該感染症を処置するために相乗的に作用するか、または

(b) 該医薬組成物と抗生物質とが該抗生物質に対する感染症の抵抗性を克服するために相乗的に作用する、

請求項 1 9 記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 1】

細菌がエシェリキア・コリ (*E. coli*) またはマイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) である、請求項 1 ~ 1 1 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 1 2 記載の内部架橋ペプチドもしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

請求項 1 2 記載の内部架橋ペプチドの製造方法であって、(i) (a) 少なくとも 2 つの非天然アミノ酸置換、および (b) 0 ~ 2 つのさらなるアミノ酸置換を含むように修飾されている配列番号 7 に記載のアミノ酸配列を含むペプチドを準備すること、および (i i) 該ペプチドを架橋することを含む、方法。

50

【請求項 2 3】

さらに、該内部架橋化合物を滅菌医薬組成物として製剤化することを含む、請求項 2 2 記載の方法。

10

20

30

40

50