

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7105696号**  
**(P7105696)**

(45)発行日 令和4年7月25日(2022.7.25)

(24)登録日 令和4年7月14日(2022.7.14)

(51)国際特許分類

C 0 7 K	14/00 (2006.01)	F I	C 0 7 K	14/00	Z N A
C 0 7 K	5/00 (2006.01)		C 0 7 K	5/00	
C 0 7 K	7/00 (2006.01)		C 0 7 K	7/00	
A 6 1 K	38/12 (2006.01)		A 6 1 K	38/12	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)		A 6 1 K	45/00	

請求項の数 13 (全86頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-545479(P2018-545479)

(86)(22)出願日 平成29年2月28日(2017.2.28)

(65)公表番号 特表2019-513696(P2019-513696)  
A)

(43)公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/019953

(87)国際公開番号 WO2017/151617

(87)国際公開日 平成29年9月8日(2017.9.8)

審査請求日 令和2年2月27日(2020.2.27)

(31)優先権主張番号 62/301,426

(32)優先日 平成28年2月29日(2016.2.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 399052796

デイナ ファーバー キャンサー インス  
ティチュート, インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, ボストン, ブルックライン ア  
ベニュー 450

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 100156144  
ロレン・ディ・ウォレンスキー  
アメリカ合衆国 02459マサチューセット州ニュートン・センター、コモンウェルス・アベニュー 811番  
リダ・モータダ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 感染症を治療するステープル化細胞内ターゲティング抗微生物ペプチド

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

化合物が、B F S t a p(i + 4)7 (配列番号43)、B F S t a p(i + 4)11 (配列番号47)、B F S t a p(i + 7)6 (配列番号55)、B F S t a p(i + 7)8 (配列番号57)、B F S t a p(i + 4)2 (配列番号38)、またはB F S t a p(i + 4)6 (配列番号42)のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、少なくとも1種類の微生物に対して細胞内抗微生物効果を示す、化合物またはその薬学的に許容される塩。

**【請求項2】**

化合物が、B F S t a p(i + 4)7 (配列番号43)のアミノ酸配列を含む、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】**

化合物が、B F S t a p(i + 4)11 (配列番号47)のアミノ酸配列を含む、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4】**

化合物が、B F S t a p(i + 7)6 (配列番号55)のアミノ酸配列を含む、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5】**

請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

**【請求項 6】**

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おける使用のための請求項1～4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5記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

対象体が

(a) 植物、または

(b) 動物(該動物は哺乳動物であってもよい)

である、請求項6に記載の使用のための請求項1～4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5記載の医薬組成物。

10

**【請求項 8】**

対象体がヒトである、請求項6に記載の使用のための請求項1～4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5記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

微生物が細菌性生物であり、

(a) 細菌性生物がグラム陽性であってもよいか、

(b) 細菌性生物がグラム陰性であってもよいか、または

(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)であってもよい、

請求項6～8いずれか1項記載の使用のための請求項1～4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5記載の医薬組成物。

20

**【請求項 10】**

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6～9いずれか1項記載の使用のための請求項1～4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5記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

(a) 化合物および抗生物質が該感染症を治療するために相乗的に作用するか、または

(b) 化合物および抗生物質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10記載の使用のための請求項1～4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5記載の医薬組成物。

30

**【請求項 12】**

請求項1記載の化合物の製造方法であって、(i) B F S t a p(i+4)7(配列番号43)、B F S t a p(i+4)11(配列番号47)、B F S t a p(i+7)6(配列番号55)、B F S t a p(i+7)8(配列番号57)、B F S t a p(i+4)2(配列番号38)、またはB F S t a p(i+4)6(配列番号42)のいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチドを準備すること、および(ii)該ペプチドを架橋することを含む、方法。

**【請求項 13】**

さらに、該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12記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

40

**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

本願は、2016年2月29日も出願された米国仮出願第62/301,426号の利益を主張する(その記載内容は、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する)。

**【0002】**

技術の分野

本開示は、細胞内ターゲティング抗微生物ペプチドの構造安定化、ならびに細菌性および他の病原性感染症を治療するために該ペプチドを使用する方法に関する。

**【背景技術】**

50

### 【 0 0 0 3 】

抗生素質スーパー耐性菌の増加は、世界中の医療システムにとって大きな脅威である。米国単独で、疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）（CDC）は、抗生素質耐性感染症に起因する医療費が年間200億ドルになると推定している[1]（非特許文献1）。ここ10年間にわたって抗生素質のパイプラインは枯渇しており、耐性感染症に対処するために我々の抗生素質の在庫を補充する薬物候補はごくわずかである[2～4]（非特許文献2～非特許文献4）。加えて、規制ハードル、ならびに製薬およびバイオテクノロジー企業が抗生素質の研究に投資することに対する低い奨励金に起因して、抗生素質発見の負担は、学術研究センターおよび病院にかかってきている[5～6]（非特許文献5、非特許文献6）。これらの出来事は、新規薬剤を開発する会社への多額の奨励金を導入し、有望な抗生素質候補の医薬品承認プロセスの処理速度を上げる、米国抗生素質開発奨励法（U.S. Generating Antibiotic Incentives Act）および革新的医薬品イニシアティブ・悪玉耐性菌に対する新薬（Innovative Medicines Initiative New Drugs for Bad Bugs）などの新たな政府の取り組みにつながっている[2]（非特許文献2）。さらにまた、オバマ政権は、近年、抗生素質耐性激増に対する監視の強化および抗生素質創薬への投資に12億ドルを割り当てた。

10

### 【 0 0 0 4 】

このような構想は正しい方向への重要なステップであるが、抗生素質創薬技術における革新の必要性は、薬物パイプラインに新しい候補を補充するために非常に重要である。伝統的な創薬技術は、これまで非常に我々の役に立ってきた；しかしながら、細菌耐性は経時的に進化してきているので、これらの技術は、次第に時代遅れとなってきている。現在、バクテリオファージ療法およびワクチン接種のような代替治療オプションが大いに探究されており、抗生素質耐性の負担の軽減に役立つ可能性があり、その有病率の低下にさえ役立つ可能性がある[7～10]（非特許文献7～非特許文献10）。それにもかかわらず、新規抗生素質を緊急に必要としている患者のベッドサイドにこのような治療法が届くまでには多くの研究開発が必要である。他の治療オプションも研究されていて進んでいるが、微生物感染症に使用できる最も有効で信頼性のある治療手法は抗生素質である。かくして、それらの継続的な開発は極めて重要なものであり、候補を開発することができる天然化合物の新しいリザーバーの必要性も極めて重要である。1つの有効なリザーバーは、抗微生物ペプチド（AMP）と称される化合物群である。

20

### 【 0 0 0 5 】

AMPは、微生物侵入に対して（特に、体液性免疫応答の重要な要素として）不可欠な防衛線を形成する、進化的に保存されたクラスのタンパク質である[2]（非特許文献2）。これらのペプチドは、多くの異種生物によって生産され、細菌、真菌類および原生動物に対して、ならびにウイルスに対してさえも、広範囲の活性を呈することが見出されている。

30

### 【 0 0 0 6 】

AMPは、4つの主な構造群に分けることができる：4つのうち2つのジスルフィド架橋を有する安定化シートペプチド；1つのジスルフィド架橋を有するループペプチド；ヘリックスペプチド；ならびにアルギニン、グリシン、プロリン、トリプトファンおよびヒスチジンにおいて豊富な拡張構造[2～4]（非特許文献2～非特許文献4）。典型的には12～50アミノ酸長であるこれらのペプチドは、通常、両親媒性特性を有するカチオンである。これらの生物物理学的特性により、それらが細菌膜と相互作用して、膜の完全性もしくは移行の破壊、および細胞内プロセスの破壊を生じる[3～5]（非特許文献3～非特許文献5）。AMPの他の特性としては、サイトカイン産生の増加、免疫細胞の活性化、および創傷治癒の促進などの種々のメカニズムを介する免疫系調節が挙げられる[6、7]（非特許文献6、非特許文献7）。

40

### 【 0 0 0 7 】

ある種のヘリックスAMPの膜溶解特性ならびに利用可能な膨大な量の構造的およびメカニズム的データに起因して、該ヘリックスAMPに多くの焦点が課せられてきたが、他のファミリーのAMPは、研究も特徴付けもされないままである。これらのあまり特徴

50

付けられていないAMPとしては、細胞内ターゲティング抗微生物ペプチド(I-TAMP)として知られている一群のAMPが挙げられる。それらの膜を横切って移行する能力に起因して、このクラスのAMPは、DNA合成、タンパク質合成、シャペロン支援タンパク質(chaperone-assisted protein)フォールディング、酵素活性、および/または細胞壁合成の阻害を包含する、微生物細胞内部の種々の微生物プロセスを標的とすることができます[3、8](非特許文献3、非特許文献8)。I-TAMPは、魚類、軟体動物、昆虫、両生動物および哺乳動物において発見されている[3、9](非特許文献3、非特許文献9)。しかしながら、高濃度ではほとんどのAMPは溶解性となり、現行のモデル膜系はあまりに単純すぎるので、これらのAMPを適切に特徴付けるのは困難であった[8](非特許文献8)。

10

#### 【0008】

それにもかかわらず、ある種の細胞内ターゲティング抗微生物ペプチドは十分に研究されており、それらの作用モードに関してコンセンサスが得られている。このようなペプチドの1つは、アジアヒキガエル(Asian toad)(*Bufo bufo garagriozans*)の胃組織から単離されたヒストン由来AMP(H-DAMP)であるブフォリンIIである[13](非特許文献11)。マガイニンIIのような他の両生動物AMPとは異なって、ブフォリンIIは細菌膜の完全性を破壊しない。その代わり、ブフォリンIIは、細菌サイトゾルに移行し、DNAと結合し、転写を阻害することができる[10](非特許文献10)。それにもかかわらず、ブフォリンIIを包含するI-TAMPの一般的に乏しい安定性および低い効力は、有効な医薬品としてのブフォリンIIおよび/または他のI-TAMPの開発への関心を低下させ、それらを研究試薬としての使用に降格させた。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0009】

【文献】J.R.E.C.L.R.T.C.H.R.P.G.D.A.P.D.M.C. R Monina Klevens, Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002, Public Health Reports. 122 (2007) 160.

M. Zasloff, Antimicrobial peptides of multicellular organisms, Nature. 415 (2002) 389-395. doi:10.1038/415389a.

K.A. Brogden, Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? Nat. Rev. Microbiol. 3 (2005) 238-250. doi:10.1038/nrmicro1098.  
C.D. Fjell, J.A. Hiss, R.E.W. Hancock, G. Schneider, Designing antimicrobial peptides: form follows function, Nat Rev Drug Discov. 11 (2011) 37-51. doi:10.1038/nrd3591.

30

Y.J. Gordon, E.G. Romanowski, A.M. McDermott, A Review of Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential as Anti-Infective Drugs, Curr Eye Res. 30 (2005) 505-515. doi:10.1080/02713680590968637.

S.C. Mansour, O.M. Pena, R.E.W. Hancock, Host defense peptides: front-line immunomodulators, Trends Immunol. 35 (2014) 443-450. doi:10.1016/j.it.2014.07.004.

40

H.D. Thaker, A. Som, F. Ayaz, D. Lui, W. Pan, R.W. Scott, et al., Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides with Immunomodulatory Responses, J. Am. Chem. Soc. 134 (2012) 11088-11091. doi:10.1021/ja303304j.

P. Shah, F.S.H. Hsiao, Y.H. Ho, C.S. Chen, The proteome targets of intracellular targeting antimicrobial peptides, Proteomics. (2015). doi:10.1002/pmic.201500380.

P. Nicolas, Multifunctional host defense peptides: intracellular targeting antimicrobial peptides, FEBS Journal. 276 (2009) 6483-6496. doi:10.1111/j.1742-4658.2009.07359.x.

G.S. Yi, C.B. Park, S.C. Kim, C. Cheong, Solution structure of an antimicrobial

50

peptide buforin II, FEBS Letters. 398 (1996) 87-90.

C.B. Park, K.S. Yi, K. Matsuzaki, M.S. Kim, S.C. Kim, Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A-derived antimicrobial peptide: The proline hinge is responsible for the cell-penetrating ability of buforin II, Proceedings of the National Academy of Sciences. 97 (2000) 8245-8250. doi:10.1073/pnas.150518097.

**【発明の概要】**

**【課題を解決するための手段】**

**【0010】**

**概要**

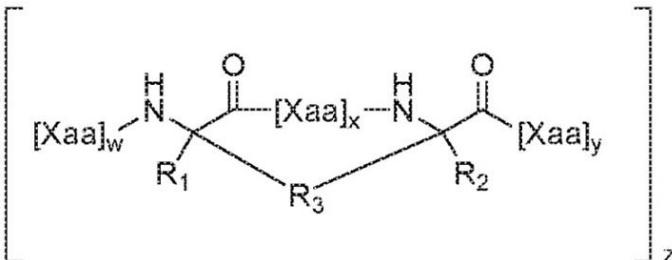
本書は、全炭化水素ステープル(staple(s))のI-TAMP配列への設置、それにより、増強された抗微生物活性を有していて、しかも、対象外の毒性が皆無かそれに近い化合物を生じることを記載している。ペプチドの炭化水素ステープリング(stapling)は、I-TAMPの重要なサブコンポーネントのヘリックス二次構造を反復し、それにより、それらの細菌内への移入を増強し、その結果として、細菌細胞の内部でのそれらの生物活性を増強する[14、15]。炭化水素ステープリングは、改善されたヘリックス安定化に加えて、タンパク質分解抵抗性を増強し、それにより、しばしばインビボで急速分解の影響を受けやすい天然ペプチドと比べて改善された薬物動態特性を与える[16]。さらにまた、いくつかの実施態様において、本書のステープル化I-TAMPは、溶解活性が全くないかもしくは最小であるか、または標的微生物細胞に対する細胞増殖阻害活性を有し得る。本開示は、炭化水素ステープリングをI-TAMP内の別々の配列に適用することにより、構造安定化、抗微生物活性の増強、および溶血活性の有意な低下をもたらすことを示している。

10

**【0011】**

さらに詳しくは、本書は、式(I)

**【化1】**



30

**式(I)**

[式中、

各Xaaは、独立して、アミノ酸であり；

各R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>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または非置換であり；

各R<sub>3</sub>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または非置換であり；

各R<sub>4</sub>は、独立して、-NH<sub>3</sub>または-OHであり、ここで、各-NH<sub>3</sub>は、別の化学的要素(chemical entity)とカップリングしていてもよく；

各xは、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

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；

zは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である]

を有する内部架橋(ICAL)微生物内細胞ターゲティング抗微生物ペプチド(intra-micr

40

50

obial cell targeting anti-microbial peptide) (I-TAMP) (ここで、該ペプチドは、少なくとも1つの微生物に対して細胞内抗微生物効果を示す)またはその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0012】

いくつかの実施態様において、

各R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル、アルケニル、アルキニルであるか、または

各R<sub>3</sub>は、1～6個のR<sub>4</sub>で置換された、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン(例えば、C<sub>8</sub>またはC<sub>11</sub>アルケニレン)であり；

各R<sub>4</sub>は、独立して、-NH<sub>3</sub>または-OHであり、ここで、各-NH<sub>3</sub>は、ベンジル酸誘導体、酵素阻害剤、炭水化物基、ヒドロキシル基、ホスフェート基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、またはコンジュゲーション(conjugation)もしくは官能基化(functionalization)のためのリンカーなどの化学的要素とカップリングしていてもよく；

xは、2、3または6であり、R<sub>3</sub>は、対応する親非内部架橋AMPと比べて、少なくとも一対のアミノ酸の側鎖と置き換わり；

wおよびyは、独立して、0～20の整数であり；

zは、1～10の整数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)であり)；

各Xaaは、独立して、アミノ酸(例えば、20種類の天然アミノ酸または非天然アミノ酸のうちの1つ)であり、

ただし、xが2である場合、R<sub>3</sub>はC<sub>8</sub>アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり；xが3である場合、R<sub>3</sub>はC<sub>8</sub>アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり；xが6である場合、R<sub>3</sub>はC<sub>11</sub>アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、ただし、x、wおよびyの合計は少なくとも10であり、

したがって、該ICL-I-TAMPは、配列番号1～13のうちいずれか1つの配列の少なくとも10個の連続するアミノ酸、または1、2、3、4もしくは5個のアミノ酸置換を有するその変異体、または(a)対応する親非内部架橋AMPと比べて、この10個の連続するアミノ酸内で、2、3または6アミノ酸離れている少なくとも一対(例えば、一対または二対)のアミノ酸の側鎖が、式Iに記載されている該アミノ酸対の炭素を結合する連結基R<sub>3</sub>に置き換わっていること；および(b)該アミノ酸対の第1の炭素が式Iに記載されているようにR<sub>1</sub>で置換されており、該アミノ酸対の第2の炭素が式Iに記載されているようにR<sub>2</sub>で置換されていることを除いては本書に記載の別のポリペプチド配列を含有する。R<sub>3</sub>は2個のR<sub>4</sub>で置換され得、該R<sub>4</sub>は-OHであり得る。別法として、R<sub>3</sub>は、置換されていてもよい-NH<sub>3</sub>であり得、他方は-OHである。

#### 【0013】

さらにまた、本書は、さらに、アミノ酸を含有する内部架橋(ICL)微生物内細胞ターゲティング抗微生物ペプチド(I-TAMP)であって、2、3または6アミノ酸離れている少なくとも一対(例えば、一対または二対)のアミノ酸の側鎖が、対応する親非内部架橋AMPと比べて、

各R<sub>3</sub>が、独立して、1～6個のR<sub>4</sub>によって置換されていてもよい、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン(例えば、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>またはC<sub>11</sub>アルケニレン)であり；

各R<sub>4</sub>が、独立して、-NH<sub>3</sub>または-OHであり、ここで、各-NH<sub>3</sub>が置換されていてもよく；各R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、独立して、置換または非置換の、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>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る

ような、一対のアミノ酸の炭素を結合する連結基R<sub>3</sub>に置き換わっている、内部架橋(ICL)微生物内細胞ターゲティング抗微生物ペプチド(I-TAMP)を提供する。

#### 【0014】

いくつかの実施態様において、該ICL-I-TAMPは、配列番号1～13の少なくとも10個の連続するアミノ酸、または1、2、3、4または5個のアミノ酸置換を有する

10

20

30

40

50

その変異体、または(a)に対応する親非内部架橋AMPと比べて、この10個の連続するアミノ酸内で、2、3または6アミノ酸離れている少なくとも一対(例えば、一対または二対)のアミノ酸の側鎖が、該アミノ酸対の炭素を結合する連結基R<sub>3</sub>に置き換わっていること、および連結基R<sub>3</sub>に置き換わった側鎖を有する各アミノ酸対の炭素のHが、独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキル、アルケニルまたはアルキニルによって置き換わっていてもよいことを除いては本書に記載の別のポリペプチド配列を含有する。このペプチドは、配列番号7の少なくとも10個の連続するアミノ酸を含有する。

#### 【0015】

上記のICL I-TAMPのどちらかは、配列番号14~60のうちいずれか1つの配列を含有することができる。それらは、例えば、BFStap(i+4)2、BFStap(i+4)3、BFStap(i+4)4、BFStap(i+4)6、BFStap(i+4)7、BFStap(i+4)8、BFStap(i+4)11、BFStap(i+7)1、BFStap(i+7)2、BFStap(i+7)3、BFStap(i+7)4、BFStap(i+7)5、BFStap(i+7)6、BFStap(i+7)7、BFStap(i+7)8、またはBFStap(i+7)9の配列を含有することができる。ある場合には、上記のICL I-TAMPは、配列番号43、47または55のうちいずれか1つの配列を含有することができる。

10

#### 【0016】

本書は、また、微生物感染の治療または予防方法であって、微生物性生物(microbial organism)が感染している対象体または微生物性生物が感染するリスクを有する対象体に、上記のICL I-TAMPのいずれかの有効量を投与することを含む方法を特徴とする。該対象体は、動物または植物であり得る。該動物は、哺乳動物、例えば、ヒトであり得る。該微生物性生物は、細菌性生物(bacterial organism)、例えば、グラム陽性細菌性生物またはグラム陰性細菌性生物であり得る。該方法は、さらに、少なくとも1種類の抗生物質の有効量を投与することを含むことができる。該抗生物質は、ICL I-TAMPと相乗的に作用して微生物性生物の感染を阻害または予防することができる。ICL I-TAMPおよび抗生物質は相乗的に作用して抗生物質に対する耐性を克服または予防することができる。

20

#### 【0017】

本書の別の態様は、上記のICL I-TAMPのいずれかの1つ以上を含有する組成物である。該組成物は、さらに、医療または衛生デバイスを含有することができる。この1つ以上のICL I-TAMPは、医療または衛生デバイスを被覆すること、または該機器に含浸させることができる。該組成物は、また、1種類以上の抗生物質を含有することができる。

30

#### 【0018】

上記のICL I-TAMPSのいずれかの1つ以上と接触させることを含む、微生物性生物の増殖を阻害するかまたは微生物性生物を死滅させる方法もまた本書によって提供される。該微生物性生物は、細胞外微生物性生物または細胞内微生物性生物であり得る。この接触は、該微生物性生物を含む対象体において起こり得る。別法として、該方法は、インピトロ法であり得る。該方法は、本書に記載の特徴(例えば、微生物感染の治療または予防方法について上記したもの)のいずれかを用いて実行され得ると解される。

40

#### 【0019】

本書の別の特徴は、上記のICL I-TAMPのいずれかの製造方法であって、ICL I-TAMPが第1の表面疎水性パッチを含むヘリックス領域を含み、連結基との置き換えが、対応する親非内部架橋I-TAMPと比べて、内部架橋ペプチド上の該第1の疎水性パッチと1つ以上のさらなる表面疎水性パッチとの間の不連続性を維持するかまたは引き起こすようなICL I-TAMPを合成することを含む方法である。この方法は、また、該連結基に加水分解修飾(hydrolyzing modification)、例えば、ジヒドロキシリ化を附加することを包含し得る。

#### 【0020】

50

本書のさらに別の特徴は、上記の I C L I - T A M P のいずれかを設計する方法であつて、

- I C L I - T A M P の 1 つ以上のパネルを作成すること（各パネルは、（ a ） 2 、 3 または 6 アミノ酸離れている少なくとも一対のアミノ酸の側鎖が、該アミノ酸対の 炭素を結合する連結基 R<sub>3</sub> によって置き換えられており；（ b ）各パネルの各メンバーにおいて、該アミノ酸対が、関連するパネルの他のメンバーと比べて異なる位置にある、複数のパネルメンバー I C L I - T A M P を含有する）；および

- （ i ）関連するメンバーの ヘリックス領域における第 1 の表面疎水性パッチと、該メンバーの ヘリックス領域における 1 つ以上のさらなる表面疎水性パッチとの間の不連続性の存在について；および（ i i ）能力についての各パネルの各メンバーが微生物細胞中に移動する能力および哺乳動物細胞を溶解するかまたはその増殖を阻害する能力について、全てのパネルの各メンバーを試験すること

を含む方法である。該方法は、また、微生物細胞中に移動する能力が比較的高く、および / または哺乳動物細胞を溶解するかまたはその増殖を阻害する能力が比較的低い、全てのパネルの 1 つまたは複数のメンバーを製造することを含み得る。

#### 【 0 0 2 1 】

本書で用いる場合、用語「約」および「およそ」とは、所定の値または状態の ± 10 % 以内、好ましくは該値または状態の ± 5 % 以内であると定義される。

#### 【 0 0 2 2 】

他に特記しない限り、本書で用いる技術用語及び科学用語はすべて、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。方法および物質は、本発明において用いるために本書に記載される；当該技術分野で知られている他の好適な方法および物質を用いることもできる。物質、方法および実施例は、例示的であつて、限定を意図するものではない。本書に記載の刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリーおよび他の文献はすべて、出典明示によりその全体として本書の一部を構成する。矛盾する場合、定義を含む本明細書が支配する。

#### 【 0 0 2 3 】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかである。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 2 4 】

【図 1】図 1 は、ブフォリン II および例示的ステープル化アナログの配列を示すチャートである。ステープル化誘導体の配列とともに整列したブフォリン II 配列は、X , X 対によって表される i , i + 4 ステープルの位置、および 8 , X 対によって表される i , i + 7 ステープルの位置を示す。変異した他の残基は囲まれる。一番上から下まで挙げられた配列は、配列番号 37 ~ 60 および 7 に対応する。「8」は、(R) - 2 - (7' - オクテニル)アラニンである；「X」は、(S) - 2 - (4' - ペンテニル)アラニンである。

【図 2】図 2 は、トリフルオロエタノール (T F E ) の不在下および存在下におけるブフォリン II および i , i + 4 ステープル化アナログの円偏光二色性 (C D ) スペクトルを示す。図 2 のパネル A は、緩衝溶液中のブフォリン II (F 10 W) および i , i + 4 ステープル化アナログの C D スペクトルのグラフである。図 2 のパネル B は、T F E : 緩衝液 (1 : 1) 混合物中のブフォリン II (F 10 W) および i , i + 4 ステープル化アナログの C D スペクトルのグラフである。

【図 3】図 3 は、トリフルオロエタノール (T F E ) の不在下および存在下におけるブフォリン II および i , i + 7 ステープル化アナログの円偏光二色性スペクトルを示す。図 3 のパネル A は、緩衝溶液中のブフォリン II (F 10 W) および i , i + 7 ステープル化アナログの C D スペクトルのグラフである。図 3 のパネル B は、T F E : 緩衝液 (1 : 1) 混合物中のブフォリン II (F 10 W) および i , i + 7 ステープル化アナログの C D スペクトルのグラフである。

#### 【図 4】図 4 のパネル A は、さまざまな種類のステープルを作成するために使用した非天

10

20

30

40

50

然アミノ酸の化学構造を示す。図4のパネルBは、さまざまな長さのステープルを有するペプチドを例示する。図4のパネルCは、ペプチド配列に沿ったステープルウォークを例示する。

【図5】図5は、例示的ステープルウォークとともに、さまざまな種類の二重および三重ステーピングストラテジーの表示を示す概略図である。

【図6】図6は、さまざまな長さの分岐した二重ステープル部分を用いて例示的ステープルウォークを示す概略図である。

【図7】図7は、ステープル化抗微生物ペプチド誘導体を作成するために用いた例示的化学的变化を示す概略図である。

【図8】図8は、ステープル化ブフォリンIIアナログの溶血性を示すグラフである。ステープル化ブフォリンIIアナログをリン酸緩衝液中にて1% v/vヒト赤血球(RBC)と一緒に37℃で1時間インキュベートし、次いで、上清を回収し、570nmのUV吸光度を用いてヘモグロビン放出を測定した。ステープル化溶解性対照ペプチド(lytic control peptide)とは対照的に、ブフォリンIIアナログは、50μg/mLまでの全ての試験濃度で5%未満の溶血レベルを示した。  
10

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0025】

###### 詳細な説明

I-TAMP配列は、微生物細胞内で抗微生物活性を達成する微生物細胞移動の独特な性質を有する。この開示は、治療法の開発のために抗微生物効力およびタンパク質分解安定性を最適化/最大化する構造的に安定化されたI-TAMPの開発を報告する。このような構造安定化I-TAMPは、溶解活性が全くないかもしくは最小限でなければならないか、またはターゲット微生物細胞に対して細胞増殖阻害活性を有しなければならないことが理解されるであろう。このようなドラッグ・リパーザシング(drug repurposing)は、メトトレキサートのようなFDA承認薬剤を選択的な抗微生物剤に変換するための別の非常に重要な道である。かくして、本発明は、I-TAMP構造を化学的に安定化すること、および治療カーゴ(therapeutic cargo)の細菌送達にそれらを適合させることによって、I-TAMPを抗微生物剤として開発する際の従前の制限に取り組むものである。  
20

##### 【0026】

概念実証として、本発明者らは、ブフォリンIIの配列に炭化水素ステーピングを適用した。ブフォリンII配列内の特定の位置で炭化水素ステープルをインストールすることによって、本発明者らは、例えば非修飾(親)ブフォリンII配列と比べて抗微生物活性の200倍増大を包含する、効力の劇的な増大を達成した。これらの効力増強は、円偏光二色性分光法によって決定される構造安定化によって行われた。さらにまた、これらの活性増大は、必ずしも、ヒト赤血球に対する非特異的溶血活性の増大を伴うものではなかった。例えば、特定の例では、溶血活性は、細菌処理のための最小阻止濃度(MIC)よりも10倍高い濃度でのみ同定され、有意で広い治療域に光を当てる。  
30

##### 【0027】

重要なことに、細菌膜通過を含むブフォリンIIの作用機序は、その他の点ではグラム陰性細菌の内部にアクセスすることができない抗生物質にブフォリンIIをリンクするキメラ化合物の開発を可能にする。さらにまた、I-TAMPについて発見された特定のステーピングストラテジーは、このAMPの細菌取り込み能力とインビボ適用のためのペプチドの安定性との両方を強化する。  
40

##### 【0028】

本発明は、さらに、細胞内AMPが治療抵抗を克服するための新しい治療薬を可能にする可能性を利用する新規な機械を提供する。ブフォリンIIのようなI-TAMPは、細菌の膜を横切って移動することによって細菌細胞内ターゲットに対して作用するので、ステープル化I-TAMPは、細菌膜不浸透に起因して以前は有効ではなかった抗生物質のリパーザシングを可能にする、細菌の選択的ターゲティングのための新しい送達プラットフォームを提供する。例示的クラスのカーゴは、その他の点ではグラム陰性細菌の外膜によ  
50

ってブロックされるグラム陽性抗微生物剤、例えば ラクタム系薬剤である。さらなるクラスのカーゴとしては、例えば、その他の点ではヒト使用に有毒であるが選択的に細菌をターゲットとすることができる抗生物質、および細菌クロスターゲット (bacterial cross-target) を有する癌治療剤、例えば、メトトレキサートが挙げられる[19]。

## 【 0 0 2 9 】

## 魚由来の I - T A M P

本発明の原理および方法は、魚において抗微生物剤として機能する全ての I - T A M P ( 例えは、皮および / または腸分泌物におけるものを包含する ) およびそのステープル化アナログに適用される。本願の例として、以下の配列および例示的ステープル化アナログを以下に記載する。以下に記載されたこれらの配列および他のすべてにおいて、「 X 」は、ステープルの位置を示す。該配列のうちいくつかは、C 末端に「 - NH<sub>2</sub> 」を含有する ; これは、C 末端残基のアミド化を示す。

リューロシジン (Pleurocidin) (ヒラメ (winter flounder) 由来)

GWGSFFKKAAHVGKHSVGAALTHYL-NH<sub>2</sub> (配列番号 1)

GWXSFFXKAAHXGKHXGKAALTHYL-NH<sub>2</sub> (配列番号 14)

GWGSFFKKXAHVXKHVGKXALTXYL-NH<sub>2</sub> (配列番号 15)

10

## ヒポシン (Hipposin) (タイセイヨウオヒョウ (Atlantic halibut) 由来)

20

SGRGKTGGKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGN  
YAHRVGAGAPVYL (配列番号 2)

SGRXKTGGKAXAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGN  
YAHRVGAGAPVYL (配列番号 16)

SGRGKTGGKXRAKXKTRSSRAGLQFPXGRVXRLLRKGN  
YAHRVGAGAPVYL (配列番号 17)

## ヒマンチュリン (Himanturin) (Round Whip Ray, H. pastinacoides 由来)

30

KAKSRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYAERVGAGAPVY  
L (配列番号 3)

KAKSRXSRAXLQFPVGRVHRLLRKGNYAXRVGAGAXVY  
L (配列番号 18)

KAKSRSSRAGLXF PVXRVHRLLRKGNYXERVGAGXPVY  
L (配列番号 19)

## ニジマス H 2 A (Rainbow Trout H2A) (ニジマス (Oncorhynchus mykiss) 由来)

40

SGRGKTGGKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGN  
YAERVGAGAPVYL (配列番号 4)

SGRGKTGGKARAKAKTRSSXAGLQFPXGRVHRLLRXGN  
YAERXGAGAPVYL (配列番号 20)

SGRGKTGGKXRAKAKTXSSRAGLQFPVGRVHRLXRKGN  
YAXRVGAGAPVYL (配列番号 21)

## 【 0 0 3 0 】

50

### 軟体動物由来の I - T A M P

本発明の原理および方法は、軟体動物において抗微生物剤として機能する全ての I - T A M P (例えば、皮および / または腸分泌物におけるものを包含する) およびそのステープル化アナログに適用される。本願の例として、以下の配列および例示的ステープル化アナログを以下に記載する。

アブヒシン (Abhisin) (アワビ (*Haliotis discus*) 由来)

MS G R G K G G K T K A K A K S R S S R A G L Q F P V G R I H R L L R K G N  
Y A (配列番号 5)

MS G R G K G X K T K A K A X S R S S R A G L Q F P V G R I H R L L R K G N  
Y A (配列番号 22)

MS G R G K G G K T K A K A K S R S S R A G L Q F P X G R I H R L X R K G N  
Y A (配列番号 23)

10

### ホタテガイAMP (Scallop AMP) (アズマニシキ (*Chlamys farreri*) 由来)

MS G R G K G G K V K G K A K S R S S R A G L Q F P V G R I H R L L R K G N  
Y A (配列番号 6)

X S G R G K G X K V K G K A K S R S S R A G L Q F P V G R I H R L L R K G N  
Y A (配列番号 24)

20

MS G R G K G G K V K G K X K S R S S R X G L Q F P V G R I H R L L R K G N  
Y A (配列番号 25)

### 【0031】

#### 両生類由来の I - T A M P

本発明の原理および方法は、両生類において抗微生物剤として機能する全ての I - T A M P (例えば、分泌物におけるものを包含する) およびそのステープル化アナログに適用される。本願の例として、以下の配列および例示的ステープル化アナログを以下に記載する。

30 ブフォリン (アジアヒキガエル (*Asian Toad Bufo garagrizans*) 由来の胃分泌物 - 以下の例はブフォリン II である)

T R S S R A G L Q F P V G R V H R L L R K (配列番号 7)

T R S S R A G L Q F P X G R X H R L L R K (配列番号 26)

T R S S R A G L Q F P V G R X H R L X R K (配列番号 27)

T R S S R A G L Q F P X G R V H R L X R K (配列番号 28)

30

### 【0032】

#### 哺乳動物由来の I - T A M P

本発明の原理および方法は、哺乳動物において抗微生物剤として機能する全ての I - T A M P (例えば、分泌物におけるものを包含する) およびそのステープル化アナログに適用される。本願の例として、以下の配列および例示的ステープル化アナログを以下に記載する。

ヒトヒストンH1切断型アナログ

40

50

KLNKKAASGE (配列番号 8)  
 KLNKKAASGEAKPKA (配列番号 9)  
 KAKSPKKAKA (配列番号 10)  
 KXNKKXASGEAKPKA (配列番号 29)  
 KAXSPKKAKX (配列番号 30)

### ヒスタチン 5 (Histatin 5) (ヒト由来)

DSHAKRKKGYKRKFHEKHHSHRGY (配列番号 11)  
 DSHAXRKKGYKRXFHEKHHSHRGY (配列番号 31)  
 DS XAKRXXKGYKRKXHEKHHSXRGY (配列番号 32)

10

### 【0033】

#### 昆虫由来の I - T A M P

本発明の原理および方法は、昆虫において抗微生物剤として機能する全ての I - T A M P (例えば、皮および / または腸分泌物におけるものを包含する) およびそのステープル化アナログに適用される。本願の例として、以下の配列および例示的ステープル化アナログを以下に記載する。

20

#### ドロソシン (ショウジョウバエ由来)

GKPRPYSPRP (T\*) SHPRPIRV (配列番号 12)  
 T\*: トレオニンがグリコシル化されている。  
 XKPRPYSXRP (T\*) SHPRPIRV (配列番号 33)  
 GKPRPYXPRP (T\*) SHXRPPIRV (配列番号 34)

### アピデシン I B (ミツバチ由来)

30

GNNRPVYIPQPRPPHPRL (配列番号 13)  
 GNNRPXYIPQPRXPHPRL (配列番号 35)  
 GNNXPVYXPQPRPPXPRX (配列番号 36)

### 【0034】

本開示は、内部 (分子内) 架橋 (またはステープル) によって結合された少なくとも 2 つの修飾アミノ酸を含む (ここで、この少なくとも 2 つのアミノ酸は、2、3 または 6 アミノ酸離れている)、抗細菌ペプチド (AMP) に関連する構造的に安定化されたペプチド (AMP の安定化された ヘリックスまたは安定化 AMP もしくは STAMP と称される場合がある) を提供する。本書における安定化ペプチドとしては、2 つのステープルを有するペプチドおよび / またはステッチ化 (stitched) ペプチドを包含するステープル化ペプチドが挙げられる。本開示のこの構造安定化ペプチドは、一般的に I - T A M P から誘導される。

40

### 【0035】

例えば、いくつかの実施態様において、該化合物は、対応する非架橋ペプチドと比べて、円偏光二色性によって決定される ヘリックス度が少なくとも 1.25 倍、1.5 倍、1.75 倍または 2 倍の増加を示す。いくつかの実施態様において、該化合物は、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約

50

55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%または約100%のヘリックス度を示す。

### 【0036】

アミノ酸は、本書において当該ペプチドの基本単位である。用語「アミノ酸」とは、アミノ基およびカルボキシル基の両方ならびに側鎖を含有する分子をいう。本書に記載のペプチドへの組み込みに適したアミノ酸としては、天然アミノ酸、例えばペプチドに見られる20種類の一般的な天然アミノ酸（例えば、Ala(A)、Arg(R)、Asn(N)、Cys(C)、Asp(D)、Gln(Q)、Glu(E)、Gly(G)、His(H)、Ile(I)、Leu(L)、Lys(K)、Met(M)、Phe(F)、Pro(P)、Ser(S)、Thr(T)、Trp(W)、Tyr(Y)、およびVal(V)）のD異性体およびL異性体、非天然アミノ酸（-, -二置換およびN-アルキル化アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない）、天然アミノ酸（例えば、アラニン）、ならびに非天然アミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のペプチドの構築に用いられるアミノ酸は、有機合成によって調製されることができるか、または、天然原料の分解もしくは天然原料からの単離のような他の経路によって得られることができる。

### 【0037】

多くの公知の非天然アミノ酸が存在し、そのいずれも本発明のペプチドに含まれ得る。非天然アミノ酸のいくつかの非限定的な例は、4-ヒドロキシプロリン、デスマシン、アミノ酪酸、シアノアラニン、ノルバリン、4-(E)-ブテニル-4(R)-メチル-N-メチル-L-トレオニン、N-メチル-L-ロイシン、1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸、1-アミノ-2-フェニル-シクロプロパンカルボン酸、1-アミノ-シクロブタンカルボン酸、4-アミノ-シクロペンタカルボン酸、3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸、4-ピペリジル酢酸、4-アミノ-1-メチルピロール-2-カルボン酸、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、2-アミノヘプタン二酸、4-(アミノメチル)安息香酸、4-アミノ安息香酸、オルト置換、メタ置換および/またはパラ置換フェニルアラニン（例えば、-C(=O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>；-CF<sub>3</sub>；-CN；-ハロ；-NO<sub>2</sub>；CH<sub>3</sub>で置換された）、二置換フェニルアラニン、置換チロシン（例えば、さらに、-C(=O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>；-CF<sub>3</sub>；-CN；-ハロ；-NO<sub>2</sub>；CH<sub>3</sub>で置換された）、ならびにスタチンである。加えて、アミノ酸は、数例を挙げると、ヒドロキシル化、リン酸化、スルホン化、アシリ化およびグリコシル化されているアミノ酸残基を包含するように誘導体化され得る。

### 【0038】

「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド（アミド）結合によって一緒に結合されたアミノ酸残基のポリマーを含む。これらの用語は、本書で用いる場合、あらゆるサイズ、構造または機能を有するタンパク質、ポリペプチドおよびペプチドをいう。典型的には、ペプチドまたはポリペプチドは、少なくとも3アミノ酸長である。ペプチドまたはポリペプチドは、個々のタンパク質、またはタンパク質の集合をいうことができる。いくつかの場合において、ペプチドは、天然アミノ酸だけを包含することができるが、当該技術分野で知られている非天然アミノ酸（すなわち、自然界には存在しないがポリペプチド鎖に組み込むことができる化合物）および/またはアミノ酸アナログを代替使用することができる。また、ペプチドまたはポリペプチド中の1つ以上のアミノ酸は、例えば、炭水化物基、ヒドロキシル基、ホスフェート基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、コンジュゲーション（conjugation）または官能基化（functionalization）または他の修飾のためのリンカーなどの化学的要素の付加によって、修飾され得る。ペプチドまたはポリペプチドは、また、單一分子であってもよいか、またはタンパク質のような多分子複合体であってよい。ペプチドまたはポリペプチドは、天然タンパク質またはペプチドの单なる断片であってよい。ペプチドまたはポリペプチドは、天然、組換えもしくは合成またはそれらのあらゆる組合せであってよい。「ジペプチド」とは、共有結合した2つのアミノ酸をいう。

10

20

30

40

50

**【 0 0 3 9 】**

いくつかの場合において、ペプチドは、ヘリックス二次構造を有しているかまたは有するように誘導され得る。

**【 0 0 4 0 】**

いくつかの場合において、ペプチドは、1、2、3、4または5個のアミノ酸置換を含む（例えば、1、2、3、4もしくは5個のアミノ酸がAに置き換えられているか、または1、2、3、4もしくは5個のアミノ酸が保存的に置換されている）修飾ペプチドである。

**【 0 0 4 1 】**

いくつかの場合において、安定化ペプチドは、配列番号1～13のうちの1つに対して少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%または100%）の同一性を有するI-TAMP、または1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、好ましくは1～2、1～3、1～4、または1～5個）の保存的アミノ酸置換を有する配列番号1～13のうちの1つを含むI-TAMPから生成され得る。いくつかの場合において、安定化ペプチドは、配列番号14～36のうちの1つに対して少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%または100%）の同一性を有することができるか、または1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、好ましくは1～2、1～3、1～4、または1～5）の保存的アミノ酸置換を有する配列番号1～13のうちの1つを含むことができる。いくつかの場合において、安定化ペプチドは、1つまたは2つのステープル（例えば、2または3（または6）アミノ酸離れている2つのアミノ酸の間に1つのステープル、または2または3（または6）アミノ酸離れている2つのアミノ酸の間にそれぞれ2つのステープル）を有する配列番号1～13のうちの1つの配列を有する。加えて、この安定化ペプチドにおけるアミノ酸のうち1、2、3、4または5個（その側鎖はステープルと置き換えられていない）は、保存的置換によって置き換えられ得るか、またはAによって置き換えられ得る。いくつかの場合において、安定化ペプチドは、配列番号37～60のうちの1つの配列を有する。別の場合において、安定化ペプチドは、配列番号43、47または55のうちの1つの配列を有する。

10

20

30

40

**【 0 0 4 2 】**

いくつかの場合において、「保存的アミノ酸置換」は、1つのアミノ酸残基が類似の側鎖を有する別のアミノ酸残基と置き換えられる置換を包含することができる。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、分枝側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を包含する。

**【 0 0 4 3 】**

アミノ酸配列間のパーセント同一性を決定する方法は、当該技術分野で知られている。例えば、該配列は、最適な比較を目的として整列される（例えば、最適な整列のために第1のアミノ酸および第2のアミノ酸のうちの1つもしくは両方または核酸配列にギャップを導入することができ、比較の目的で非相同配列を廃棄することができる）。比較の目的で整列させた参照配列の長さは、該参照配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、または少なくとも70%、80%、90%もしくは100%であり得る。次に、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列における位置が、第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占領されている場合

50

、該分子は、その位置で同一である。2つのアミノ酸の間のパーセント同一性の決定は、例えばBLAST 2.0 プログラムを用いて行うことができる。配列比較は、非ギャップ整列を用い、デフォルトパラメータ (Blossom 62マトリックス、ギャップ存在コスト (gap existence cost) 11、残基当たりギャップコスト (per residue gapped cost) 1、および 比 0.85) を用いて、行われる。BLAST プログラムに用いられる数学的アルゴリズムは、Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997) に記載されている。

#### 【0044】

上記のとおり、本書におけるペプチドは、一緒になって内部（分子内）架橋（またはステープル）を形成する少なくとも2つの修飾アミノ酸（ここで、この少なくとも2つの修飾アミノ酸は、(A) 2アミノ酸離れている（すなわち、 $i, i+3$ ）か、(B) 3アミノ酸離れている（すなわち、 $i, i+4$ ）か、または(C) 6アミノ酸離れている（すなわち、 $i, i+7$ ））を含む。

10

#### 【0045】

$i$  と  $i+3$  との間の架橋の場合、該架橋は、例えば、C<sub>7</sub>アルキレンまたはアルケニレンであり得る。 $i$  と  $i+4$  との間の架橋の場合、該架橋は、例えば、C<sub>8</sub>アルキレンまたはアルケニレンであり得る。 $i$  と  $i+7$  との間の架橋の場合、該架橋は、例えば、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、またはC<sub>13</sub>アルキレンまたはアルケニレンであり得る。架橋がアルケニレンである場合、1つ以上の二重結合が存在することができる。

20

#### 【0046】

$i$  と  $i+3$  との間の架橋の場合、該架橋は、例えば、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、またはC<sub>8</sub>アルキレンまたはアルケニレン（例えば、1つの二重結合を有するC<sub>6</sub>アルケニレン）であり得る。 $i$  と  $i+4$  との間の架橋の場合、該架橋は、例えば、C<sub>8</sub>アルキレンまたはアルケニレンであり得る。 $i$  と  $i+7$  との間の架橋の場合、該架橋は、例えば、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub>、またはC<sub>13</sub>アルキレンまたはアルケニレン（例えば、1つの二重結合を有するC<sub>11</sub>アルケニレン）であり得る。該架橋がアルケニレンである場合、1つ以上の二重結合が存在することができる。該架橋は、-OH および -NH<sub>3</sub>から選択される1~5個の置換基で置換されてもよい。

#### 【0047】

「ペプチドステーピング」とは、架橋環を形成するために閉環メタセシス (RCM) 反応を用いてポリペプチド鎖に存在する2つのオレフィン含有側鎖（例えば、架橋可能な側鎖）が共有結合される（例えば、「一緒にステープル化される」）合成方法に由来する造語である (Blackwell et al., J. Org. Chem., 66: 5291-5302, 2001; Angew et al., Chem. Int. Ed. 37:3281, 1994)。本書で用いる場合、用語「ペプチドステーピング」とは、単独で「ステープル化」されたポリペプチドを提供するために、反応を促進させるためにいくつもの反応条件および/または触媒を用いて、ポリペプチド鎖中に存在し得る2つ（例えば、少なくとも一対）の二重結合含有側鎖、三重結合含有側鎖、または二重結合および三重結合含有側鎖を結合することを包含する。用語「多重にステープル化」されたポリペプチドとは、2つ以上の個別のステープルを含有するこれらのポリペプチドをいい、種々のスペーシングおよび組成の2つ、3つまたはそれ以上の独立したステープルを含有し得る。加えて、本書で用いる場合、用語「ペプチドステッチング」とは、2つのステープルが例えば共通の残基に連結されている「ステッチ化」された（例えば、タンデムにまたは多重にステープル化された）ポリペプチドを提供するための单一のポリペプチド鎖における複数の直列の「ステーピング」事象をいう。ペプチドステッチングは、例えば、国際公開第2008/121767号および国際公開第2010/068684号に記載されている（どちらも出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。いくつかの場合、本書で用いる場合、ステープルは、不飽和結合を保持することができるか、または還元され得る（例えば、下記のステッチングのパラグラフの記載に記載されるとおり）。

30

#### 【0048】

40

50

多くのペプチドステープルは全炭化水素架橋を有するが、他のタイプの架橋またはステープルを用いることができる。例えば、トリアゾール含有（例えば、1,4-トリアゾールまたは1,5-トリアゾール）架橋を用いることができる（例えば、Kawamoto et al. 2012 Journal of Medicinal Chemistry 55:1137；国際公開第2010/060112号を参照）。

#### 【0049】

全炭化水素架橋を用いるペプチドのステーピングは、特に生理学的に関連する条件下で、天然の立体構造および/または二次構造を維持するのに役立つことが示されている（例えば、Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc., 122:5891-5892, 2000; Walensky et al., Science, 305:1466-1470, 2004を参照）。

10

#### 【0050】

ヘリックス二次構造を有する傾向にある全炭化水素架橋による本書におけるペプチドのステーピングは、安定性および種々の薬物動態学的特性を向上させることができる。

#### 【0051】

本書における安定化ペプチドは、少なくとも2つの内部架橋またはステープル化アミノ酸を包含し、ここで、この少なくとも2つのアミノ酸は、例えば、2アミノ酸離れている（すなわち、 $i, i + 3$ ）か、3アミノ酸離れている（すなわち、 $i, i + 4$ ）か、または6アミノ酸離れている（すなわち、 $i, i + 7$ ）。内部架橋（例えば、ステープル）を支持するために少なくとも2つのアミノ酸が必要であるが、例えばさらなる内部架橋（例えば、ステープル）を支持するために、ペプチド中にさらなる内部架橋アミノ酸対を含むことができる。例えば、ペプチドは、1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上のステープルを含むことができる。

20

#### 【0052】

図4のパネルAは、さまざまな架橋化合物を作成するために使用することができる非天然アミノ酸の化学構造例を示す。図4のパネルBは、 $i$ 残基と $i + 3$ 残基との間、 $i$ 残基と $i + 4$ 残基との間、および $i$ 残基と $i + 7$ 残基との間に炭化水素架橋を有するペプチドを例示する。図4のパネルCは、ペプチド配列に沿ったステープルウォークを例示する。図5は、二重および三重のステーピングストラテジーを有するさまざまなペプチド配列、ならびに例示的ステープルウォークを例示する。

30

#### 【0053】

別法としてまたは加えて、ペプチドは、例えば共通起源から生じる2つのステープルを生じる、3つの内部架橋またはステッチ化アミノ酸を含むことができる。ペプチドステッチは、少なくとも3つの内部架橋アミノ酸を含み、ここで、3つのアミノ酸の中央（本書においてコアまたは中央アミノ酸と称される）は、この2つの隣接修飾アミノ酸の各々と（

炭素間で）内部架橋を形成する。該コアアミノ酸の炭素は、飽和されていても飽和されていなくてもよい、該ペプチドにおける他のアミノ酸の炭素との内部架橋である側鎖を有する。該コアアミノ酸と架橋されたアミノ酸は、該コアアミノ酸からいずれかの方向に2、3または6アミノ酸離れていることができる（例えば、 $i, i - 3, i, i - 4, i, i - 7, i, i + 3, i, i + 4, i, i + 7$ （ここで、「 $i$ 」はコアアミノ酸である）。該コアのいずれかの側のアミノ酸の数（例えば、コアアミノ酸と該コアに架橋したアミノ酸との間）は、同じであっても異なってもよい。

40

#### 【0054】

いくつかの態様において、本書におけるペプチドは、少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ）のステープルおよび少なくとも1つ（例えば、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ）のステッチの組み合わせを含むことができる。図6は、さまざまな長さの分岐したステッチ化部分を用いてステープルウォーク例を例示する。

#### 【0055】

修飾（例えば、内部架橋を支持するため）のためのアミノ酸の選択は、また、ステープルスキャンによって促進され得る。用語「ステープルスキャン」とは、ステープル化ペプチドのライブラリーの合成をいい、これにより、 $i$ と $i + 3$ ； $i$ と $i + 4$ ；および $i$ と $i +$

50

7の単一および複数のステープルまたはステッチの位置は、ステープル化またはステッチ化構築物について所望の、有効な、好適な、または最適な特性および活性を同定するために全ての可能な位置をサンプリングしてペプチド配列の長さに沿って連続して配置される。ステープルスキャン方法の例は図面に例示される。好適なテザー (tether) は、本書、ならびに例えば米国特許出願公開第2005/0250680号、PCT出願PCT/US2008/058575、国際公開第2009/108261号および国際公開第2010/148335号に記載されている。

#### 【0056】

本書に記載のペプチドにおける使用に適切なアミノ酸側鎖は当該技術分野において知られている。例えば、好適なアミノ酸側鎖としては、メチル (アラニンの アミノ酸側鎖がメチルであるので)、4 - ヒドロキシフェニルメチル (チロシンの アミノ酸側鎖が4 - ヒドロキシフェニルメチルであるので) およびチオメチル (システインの アミノ酸側鎖がチオメチルであるので) などが挙げられる。「末端不飽和アミノ酸側鎖 (terminally unsaturated amino acid side chain)」とは、ポリペプチド鎖における他の末端不飽和部分 (terminal unsaturated moiety) との架橋反応に関する末端不飽和部分、例えば置換もしくは非置換の二重結合 (例えば、オレフィン系) または三重結合 (例えば、アセチレン系) を有するアミノ酸側鎖をいう。特定の態様において、「末端不飽和アミノ酸側鎖」は、末端オレフィン系アミノ酸側鎖 (terminal olefinic amino acid side chain) である。特定の態様において、「末端不飽和アミノ酸側鎖」は、末端アセチレン系アミノ酸側鎖 (terminal acetylenic amino acid side chain) である。特定の態様において、「末端不飽和アミノ酸側鎖」の末端部分は、それ以上置換されていない。

10

#### 【0057】

上記のとおり、内部テザーまたは架橋は、1ヘリカルターンの長さにわたって (すなわち、約3.4アミノ酸 (すなわち、 $i, i + 3$ 、または $i, i + 4$ ) ) または2ヘリカルターンの長さにわたって (すなわち、約7アミノ酸 (すなわち、 $i, i + 7$ )) 伸びができる。したがって、 $i$ と $i + 3$  ;  $i$ と $i + 4$  ; または $i$ と $i + 7$ に位置するアミノ酸は、化学修飾および架橋の理想的な候補である。かくして、例えば、ペプチドが配列...Xaa<sub>1</sub>、Xaa<sub>2</sub>、Xaa<sub>3</sub>、Xaa<sub>4</sub>、Xaa<sub>5</sub>、Xaa<sub>6</sub>、Xaa<sub>7</sub>、Xaa<sub>8</sub>、Xaa<sub>9</sub>... (ここで、「...」は、さらなるアミノ酸の任意の存在を示す) を有する場合、Xaa<sub>1</sub>とXaa<sub>4</sub>との間、またはXaa<sub>1</sub>とXaa<sub>5</sub>との間、またはXaa<sub>1</sub>とXaa<sub>8</sub>との間の架橋は、Xaa<sub>2</sub>とXaa<sub>5</sub>との間、またはXaa<sub>2</sub>とXaa<sub>6</sub>との間、またはXaa<sub>2</sub>とXaa<sub>9</sub>との間などの架橋と同様に有用である。

20

#### 【0058】

ポリペプチドは、さらに配列を安定化するため、または、より長いポリペプチドストレッチの安定化を促進するために、ポリペプチド配列内に2つ以上の架橋を含むことができる。該ポリペプチドが1つの部分で容易に合成するには長すぎる場合、別々に合成した架橋ペプチドをネイティブ化学ライゲーション (native chemical ligation) と称される技術によって結合することができる (例えば、Bang, et al., J. Am. Chem. Soc. 126:1377)。別法として、大きいペプチドは、フゼオン (Fuzeon) の工業的合成におけるように、収束的手法を用いてルーチン的に合成され、これにより、完全に保護された断片は、特異的かつ連続的に反応し、最後に脱保護した後に、所望の全長生成物を形成する。図7は、ステープル化抗微生物ペプチド誘導体を作成するために用いられる化学的变化の例を示す概略図である。

30

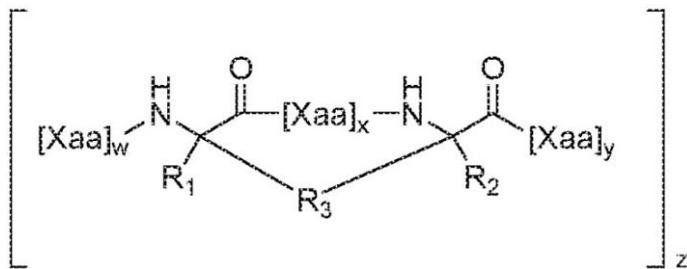
#### 【0059】

化合物

本発明は、式(I) :

40

## 【化2】



式(I)

10

[式中、

各 Xaa は、独立して、アミノ酸であり；

各 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立して、H、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 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；各 R<sub>3</sub> は、独立して、1 ~ 6 個の R<sub>4</sub> で置換されている、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン（例えば、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>11</sub> アルケニレン）であり；各 R<sub>4</sub> は、独立して、-NH<sub>3</sub> または -OH であり、ここで、各 -NH<sub>3</sub> は、置換されてもよく；ここで、各 R<sub>3</sub> は、対応する親（すなわち、非修飾）非内部架橋 AMP と比べて、2、3 または 6 アミノ酸離れている（すなわち、x = 2、3 または 6）少なくとも一対（例えば、一対または二対）のアミノ酸の側鎖と置き換わる]

で示される修飾ポリペプチドまたはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

## 【0060】

上記および本書の他の記載箇所で用いる場合、「対応する親（すなわち、非修飾）非内部架橋 AMP」は、野生型 AMP、または本書に記載の内部架橋を含まないことを除けば本書に記載の野生型 AMP の変種のいずれかであり得る。

## 【0061】

式Iの場合、記載された態様のなかに以下の態様がある。

30

## 【0062】

x = 2（すなわち、i + 3 リンケージ）の場合、R<sub>3</sub> は、例えば、C<sub>7</sub> アルキレンまたはアルケニレンであり得る。それがアルケニレンである場合、1つ以上の二重結合が存在し得る。x = 6（すなわち、i + 4 リンケージ）の場合、R<sub>3</sub> は、例えば、C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub> または C<sub>13</sub> アルキレンまたはアルケニレンであり得る。それがアルケニレンである場合、1つ以上の二重結合が存在し得る。x = 3（すなわち、i + 4 リンケージ）の場合、R<sub>3</sub> は、例えば、C<sub>8</sub> アルキレンまたはアルケニレンであり得る。それがアルケニレンである場合、1つ以上の二重結合が存在し得る。

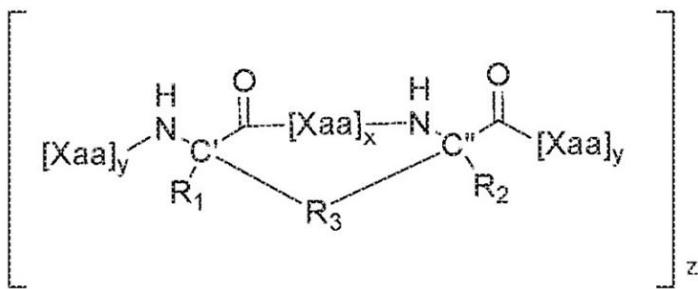
## 【0063】

特定の場合、2つの、二置換立体中心（炭素）は、ともに R 配置または S 配置であるか（例えば、i, i + 4 架橋）、または1つの立体中心が R であり、残りの立体中心が S である（例えば、i, i + 7 架橋）。かくして、式Iが

40

50

## 【化3】



10

として示される場合、例えば $x$ が3である場合、C'およびC''二置換立体中心は、ともにR配置であり得るか、またはそれらはともにS配置であり得る。 $x$ が6である場合、C'二置換立体中心がR配置であり、C''二置換立体中心がS配置であるか、または、C'二置換立体中心がS配置であり、C''二置換立体中心がR配置である。R<sub>3</sub>二重結合は、EまたはZ立体化学配置であり得る。類似の配置は、すぐ上に示した式におけるC'およびC''に対応する式IIにおける炭素についても可能である。

## 【0064】

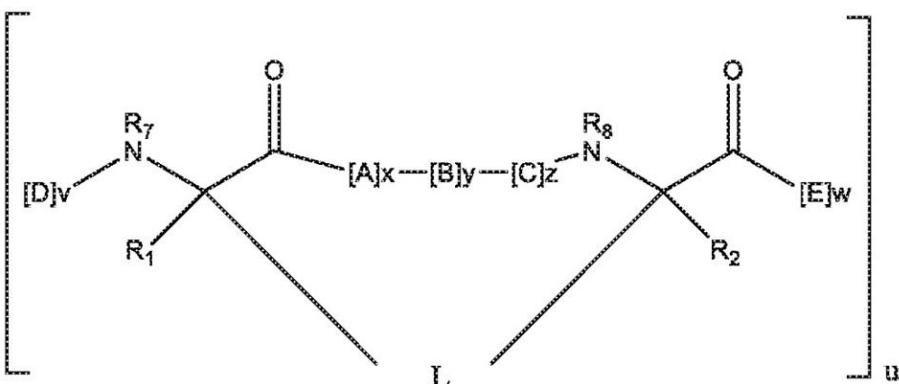
いくつかの場合において、ポリペプチドは、架橋に置き換えられる該アミノ酸側鎖に加えて配列番号1～13のいずれかにおける1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個または12個のアミノ酸交換（例えば、保存的アミノ酸交換）を有するアミノ酸配列を包含する。

20

## 【0065】

いくつかの実施態様において、化合物は、式(I I)：

## 【化4】



30

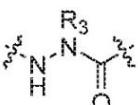
式 (II)

## [式中、

- 各A、C、DおよびEは、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；
- 各Bは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

40

## 【化5】



、[-NH-L<sub>4</sub>-CO-]、[-NH-L<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-]、または[-NH-L<sub>4</sub>-]であり；  
- 各R<sub>1</sub>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、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（これらのいずれも非置換であるかまたは置換されている）、またはR<sub>1</sub>ならびに、R<sub>1</sub>およびLの両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；

50

- 各 R<sub>2</sub>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、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（これらのいずれも非置換であるかまたは置換されている）、または R<sub>2</sub>ならびに、R<sub>2</sub>および L の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；

- 各 R<sub>3</sub>は、独立して、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、アリールまたはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各 L は、独立して、大環状分子（macrocycle）形成リンカーであり；

- 各 L<sub>4</sub>は、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、アリーレン、ヘテロアリーレンまたは[-R<sub>4</sub> - K - R<sub>4</sub> - ]<sub>n</sub>（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各 R<sub>4</sub>は、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、アリーレンまたはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各 K は、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、CONR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>、NR<sub>3</sub>q、CONR<sub>3</sub>q、OCNOR<sub>3</sub>q、またはOSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>q であり（ここで、各 R<sub>3</sub>q は、独立して、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>の結合点である）；

- 各 n は、独立して、1、2、3、4 または 5 であり；

- 各 R<sub>7</sub>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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、または D 残基との環状構造の一部であり；

- 各 R<sub>8</sub>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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、または E 残基との環状構造の一部であり；

- 各 v および w は、独立して、0 ~ 1 0 0 0、1 ~ 1 0 0 0、または 3 ~ 1 0 0 0 の整数であり；

- 各 x、y および z は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 あり；

- u は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 である】  
を有する。

#### 【0066】

いくつかの実施態様において、各 v および w は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 2 0 である。いくつかの実施態様において、各 w は、独立して、3 ~ 1 0 0 0、例えば、3 ~ 5 0 0、3 ~ 2 0 0、3 ~ 1 0 0、3 ~ 5 0、3 ~ 3 0、3 ~ 2 0、または 3 ~ 1 0 の整数である。いくつかの実施態様において、w は、3 ~ 1 0、例えば、3 ~ 6、3 ~ 8、6 ~ 8、または 6 ~ 1 0 の整数である。いくつかの実施態様において、w は、3 である。他の実施態様において、w は 6 である。いくつかの実施態様において、各 v は、独立して、1 ~ 1 0 0 0、例えば、1 ~ 5 0 0、1 ~ 2 0 0、1 ~ 1 0 0、1 ~ 5 0、1 ~ 3 0、1 ~ 2 0、または 1 ~ 1 0 の整数である。いくつかの実施態様において、v は 2 である。

#### 【0067】

一例において、R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>の少なくとも一方は、非置換であるかまたはハロ - で置換されたアルキルである。別の例において、R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>はともに、独立して、非置換であるかまたはハロ - で置換されたアルキルである。いくつかの態様において、R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>の少なくとも一方はメチルである。他の態様において、R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>はメチルである。

#### 【0068】

いくつかの実施態様において、x + y + z は少なくとも 2 または少なくとも 3 である。他

10

20

30

40

50

の実施態様において、 $x + y + z$  は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  の合計は 3 または 6 である。いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  の合計は 3 である。他の実施態様において、 $x + y + z$  の合計は 6 である。

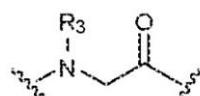
〔 0 0 6 9 〕

大環状分子または大環状分子前駆体における A、B、C、D または E の各出現は独立して選択される。例えば、式 $[A]_x$ によって表される配列は、 $x$ が 3 である場合、アミノ酸が同一ではない実施態様（例えば、G1n - Asp - Ala）、およびアミノ酸が同一である実施態様（例えば、G1n - G1n - G1n）を包含する。これは、所定の範囲の  $x$ 、 $y$  または  $z$  の値について当てはまる。同様に、 $u$  が 1 よりも大きい場合、各化合物は、同一または異なる化合物を包含し得る。例えば、化合物は、異なるリンカー長または化学組成を含む化合物を含み得る。

〔 0 0 7 0 〕

いくつかの実施態様において、該化合物は、ヘリックス内水素結合を可能にさせる、R<sub>8</sub>-Hである。ヘリックスである二次構造を含む。いくつかの実施態様において、A、B、C、DまたはEの少なくとも1つは、-二置換アミノ酸である。一例において、Bは、-二置換アミノ酸である。例えば、A、B、C、DまたはEの少なくとも1つは、2-アミノイソ酪酸である。他の実施態様において、A、B、C、DまたはEの少なくとも1つは

【化 6】



である。

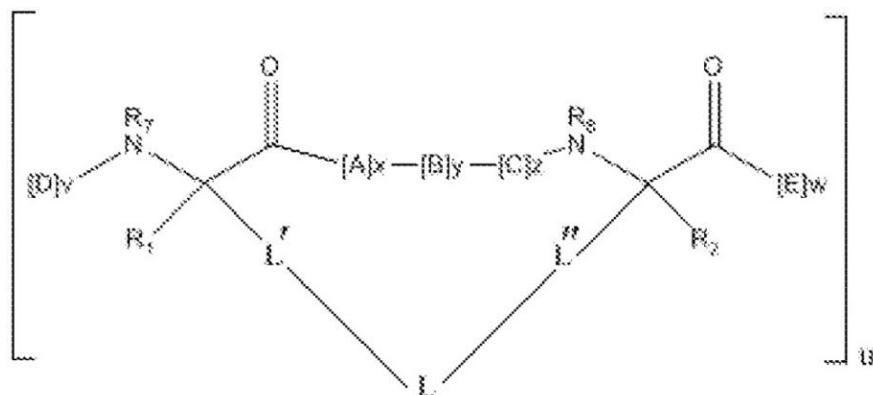
[ 0 0 7 1 ]

他の実施態様において、第1のCから第2のCまで測定した大環状分子形成リンカーリーの長さは、第1のCと第2のCの間のものを包含するが必ずしもこれに限定されるわけではない該化合物の残基によって形成されるヘリックスのような所望の二次ペプチド構造を安定化させるように選択される。

( 0 0 7 2 )

いくつかの態様において、式(II)で示される化合物は、式(IIa)：

【化7】

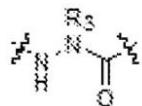


### 式 (I I a)

〔式中、

- 各 A、C、D および E は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；
  - 各 B は、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

## 【化 8】



- 、 [- N H - L<sub>4</sub> - C O - ]、 [- N H - L<sub>4</sub> - S O<sub>2</sub> - ]、 または [- N H - L<sub>4</sub> - ] であり；
- 各 L 是、 独立して、 大環状分子形成リンカーであり；
  - 各 L' 是、 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、 アリーレンもしくはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、 または結合であるか、 または R<sub>1</sub> ならびに、 R<sub>1</sub> および L' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
  - 各 L'' 是、 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、 アリーレンもしくはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、 または結合であるか、 または R<sub>2</sub> ならびに、 R<sub>2</sub> および L'' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
  - 各 R<sub>1</sub> 是、 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、 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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、 または L' ならびに、 R<sub>1</sub> および L' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
  - 各 R<sub>2</sub> 是、 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、 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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、 または L'' ならびに、 R<sub>2</sub> および L'' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
  - R<sub>3</sub> 是、 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、 アリールまたはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
  - 各 L<sub>4</sub> 是、 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、 アリーレン、 ヘテロアリーレン、 または [- R<sub>4</sub> - K - R<sub>4</sub> - ]<sub>n</sub>（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
  - 各 R<sub>4</sub> 是、 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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
  - 各 K 是、 独立して、 O、 S、 S O、 S O<sub>2</sub>、 C O、 C O<sub>2</sub>、 C O N R<sub>3</sub>、 O S O<sub>2</sub> N R<sub>3</sub>、 N R<sub>3</sub>q、 C O N R<sub>3</sub>q、 O C O N R<sub>3</sub>q、 または O S O<sub>2</sub> N R<sub>3</sub>q であり（ここで、 各 R<sub>3</sub>q 是、 独立して、 R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> への結合点である）；
  - 各 n 是、 独立して、 1、 2、 3、 4 または 5 であり；
  - 各 R<sub>7</sub> 是、 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、 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、 アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、 または D 残基との環状構造の一部であり；
  - 各 R<sub>8</sub> 是、 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、 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、 アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、 または E 残基との環状構造の一部であり；
  - 各 v および w 是、 独立して、 0 ~ 1 0 0 0、 1 ~ 1 0 0 0、 または 3 ~ 1 0 0 0 の整数であり；
  - 各 x、 y および z 是、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 1 0 であり；
  - u 是、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 1 0 である】
- を有する。

10

20

30

40

50

## 【0073】

いくつかの実施態様において、 $L$ は、式 $-L_1-L_2-$ で示される大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $L_1$ および $L_2$ は、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、アリーレン、ヘテロアリーレンまたは $[-R_4-K-R_4-]_n$ （これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）である。

## 【0074】

一例において、 $R_1$ および $R_2$ の少なくとも一方は、非置換であるかまたはハロ-で置換されたアルキルである。別の例において、 $R_1$ および $R_2$ はともに、独立して、非置換であるかまたはハロ-で置換されたアルキルである。いくつかの態様において、 $R_1$ および $R_2$ の少なくとも一方はメチルである。他の実施態様において、 $R_1$ および $R_2$ はメチルである。

10

## 【0075】

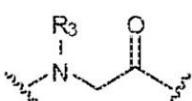
いくつかの実施態様において、 $x+y+z$ は少なくとも2または少なくとも3である。他の実施態様において、 $x+y+z$ は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。大環状分子または大環状分子前駆体におけるA、B、C、DまたはEの各出現は独立して選択される。例えば、式 $[A]_x$ によって表される配列は、 $x$ が3である場合、アミノ酸が同一ではない実施態様（例えば、G1n-Asp-Ala）、およびアミノ酸が同一である実施態様（例えば、G1n-G1n-G1n）を包含する。これは、所定の範囲の $x$ 、 $y$ または $z$ の値について当てはまる。同様に、 $u$ が1よりも大きい場合、各化合物は、同一または異なる部分を包含し得る。例えば、化合物は、異なるリンカー長または化学組成を含む部分を含み得る。

20

## 【0076】

いくつかの実施態様において、該化合物は、ヘリックス内水素結合を可能にさせる、 $R_8$ が-Hであるヘリックスである二次構造を含む。いくつかの実施態様において、A、B、C、DまたはEの少なくとも1つは、-二置換アミノ酸である。一例において、Bは、-二置換アミノ酸である。例えば、A、B、C、DまたはEの少なくとも1つは、2-アミノイソ酪酸である。他の実施態様において、A、B、C、DまたはEの少なくとも1つは、

## 【化9】



30

である。

## 【0077】

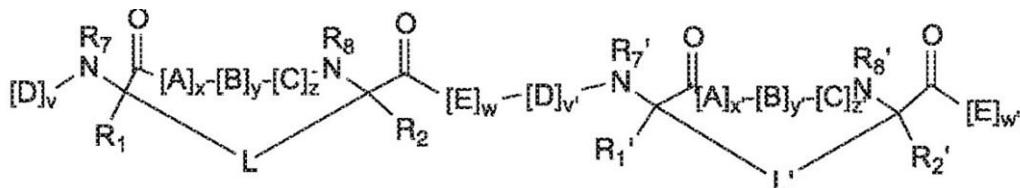
他の実施態様において、第1のCから第2のCまで測定した大環状分子形成リンカー $L$ の長さは、第1のCと第2のCの間のものを包含するが必ずしもこれに限定されるわけではない該化合物の残基によって形成されるヘリックスのような所望の二次ペプチド構造を安定化させるように選択される。

40

## 【0078】

いくつかの実施態様において、式(I I)で示される化合物は、式(I I b)：

## 【化10】



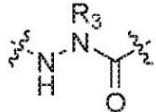
(式I I b)

50

[式中、

- 各 A、C、D および E は、独立して、アミノ酸であり（ここで、A、B、C、D および E は、大環状分子形成リンカー L および L' によって連結された架橋アミノ酸と一緒にになってターゲットペプチドのアミノ酸配列を形成する）；
- 各 B は、独立して、アミノ酸、

【化 1 1】



10

- 、 [- N H - L<sub>4</sub> - C O - ]、 [- N H - L<sub>4</sub> - S O<sub>2</sub> - ]、または[- N H - L<sub>4</sub> - ]であり；
- L は、式 - L<sub>1</sub> - L<sub>2</sub> - で示される大環状分子形成リンカーであり；
- 各 R<sub>1</sub> 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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または L ならびに、R<sub>1</sub> および L の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- 各 R<sub>2</sub> 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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または L ならびに、R<sub>2</sub> および L の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- R<sub>3</sub> は、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、アリールまたはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
- L' は、式 - L<sub>1</sub>' - L<sub>2</sub>' - で示される大環状分子形成リンカーであり；
- 各 R<sub>1</sub>' 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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または L' ならびに、R<sub>1</sub>' および L' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- 各 R<sub>2</sub>' 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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または L' ならびに、R<sub>2</sub>' および L' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- 各 R<sub>2</sub>' 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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または L' ならびに、R<sub>2</sub>' および L' の両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- 各 R<sub>4</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、アリーレンまたはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
- 各 K は、独立して、O、S、S O、S O<sub>2</sub>、C O、C O<sub>2</sub>、C O N R<sub>3</sub>、O S O<sub>2</sub> N R<sub>3</sub>、N R<sub>3</sub>q、C O N R<sub>3</sub>q、O C O N R<sub>3</sub>q、またはO S O<sub>2</sub> N R<sub>3</sub>q であり（ここで、各 R<sub>3</sub>q は、独立して、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>'、または R<sub>2</sub>' への結合点である）；
- 各 n は、独立して、1、2、3、4 または 5 であり；
- 各 R<sub>7</sub> 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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、または D 残基との環状構造の一部であり；
- 各 R<sub>8</sub> 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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）

20

30

40

50

)、またはE残基との環状構造の一部であり；

- 各R<sub>7</sub>'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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、またはD残基との環状構造の一部であり；
- 各R<sub>8</sub>'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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、またはE残基との環状構造の一部であり；
- 各x、yおよびzは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；
- 各x'、y'およびz'は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；
- 各vおよびwは、独立して、0～1000、1～1000、または3～1000の整数であり；
- 各v'およびw'は、独立して、0～1000、1～1000、または3～1000の整数であり；
- 各nは、1、2、3、4または5である】

を有する。

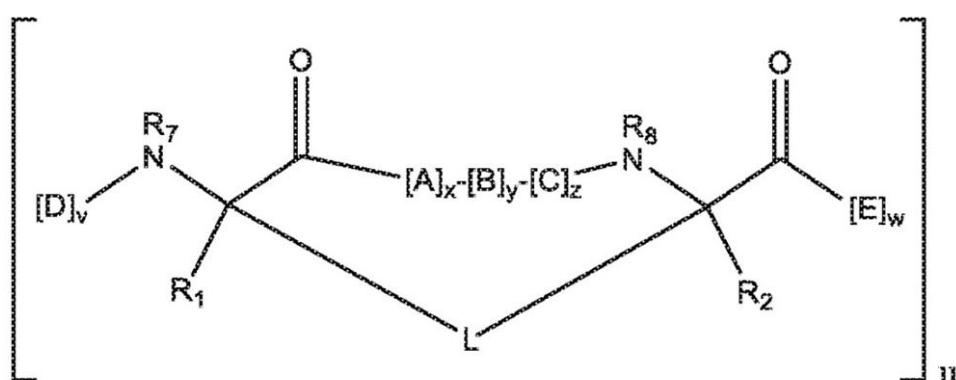
#### 【0079】

いくつかの実施態様において、x'+y'+z'の合計は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり、例えば3または6であり、少なくとも2、または少なくとも3である。

#### 【0080】

いくつかの実施態様において、該化合物は、式(IIC)：

#### 【化12】

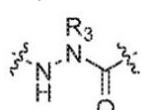


式(IIC)

〔式中、

- 各A、C、DおよびEは、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；
- 各Bは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

#### 【化13】



、[-NH-L<sub>4</sub>-CO-]、[-NH-L<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-]、または[-NH-L<sub>4</sub>-]であり；

- 各R<sub>1</sub>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、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

10

20

30

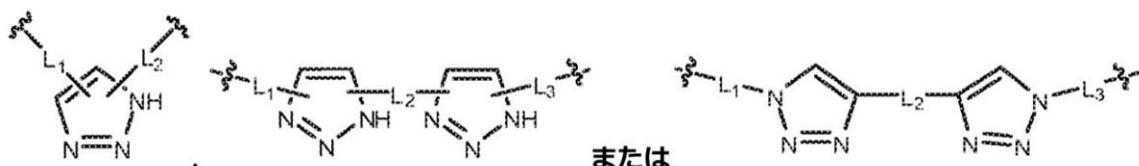
40

50

(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であるか、またはR<sub>1</sub>ならびに、R<sub>1</sub>およびLの両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し;

- 各R<sub>2</sub>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、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(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であるか、またはR<sub>2</sub>ならびに、R<sub>2</sub>およびLの両方が結合している原子と一緒にになって環を形成し;
- 各R<sub>3</sub>は、独立して、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、アリールまたはヘテロアリール(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり;
- 各Lは、独立して、式

**【化14】**



で示される大環状分子形成リンカーであり;

- 各L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>およびL<sub>3</sub>は、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、アリーレン、ヘテロアリーレンまたは[-R<sub>4</sub>-K-R<sub>4</sub>-]<sub>n</sub>(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり;
- 各R<sub>4</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、アリーレンまたはヘテロアリーレン(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり;
- 各Kは、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、CONR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>、NR<sub>3q</sub>、CONR<sub>3q</sub>、OCONR<sub>3q</sub>、またはOSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>であり(ここで、各R<sub>3q</sub>は、独立して、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>への結合点である);
- 各R<sub>7</sub>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、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、アリールもしくはヘテロアリール(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)、またはD残基との環状構造の一部であり;
- 各R<sub>8</sub>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、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、アリールもしくはヘテロアリール(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)、またはE残基との環状構造の一部であり;
- 各vおよびwは、独立して、0~1000、1~1000、または3~1000の整数であり;
- 各x、yおよびzは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり;
- uは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり;
- 各nは、1、2、3、4または5である]

を有する。

**【0081】**

一例において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の少なくとも一方は、非置換であるかまたはハロ-で置換されたアルキルである。別の例において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はともに、独立して、非置換であるかまたはハロ-で置換されたアルキルである。いくつかの態様において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の少なくとも一方はメチルである。他の態様において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はメチルである。

**【0082】**

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  は少なくとも 2 または少なくとも 3 である。他の実施態様において、 $x + y + z$  は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。大環状分子または大環状分子前駆体における A、B、C、D または E の各出現は独立して選択される。例えば、式 [A]<sub>x</sub> によって表される配列は、 $x$  が 3 である場合、アミノ酸が同一ではない実施態様（例えば、G1n - Asp - Ala）、およびアミノ酸が同一である実施態様（例えば、G1n - G1n - G1n）を包含する。これは、所定の範囲の  $x$ 、 $y$  または  $z$  の値について当てはまる。

#### 【0083】

いくつかの実施態様において、E によって表される最初の 2 つのアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。いくつかの実施態様において、E によって表される最初の 3 つのアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。いくつかの実施態様において、E によって表される最初の 4 つのアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。いくつかの実施態様において、E に関する  $i + 1$ 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、 $i + 5$ 、および / または  $i + 6$  であるアミノ酸の 1 つ以上または各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。

10

#### 【0084】

いくつかの実施態様において、E によって表される第1の C 末端アミノ酸および / または第2の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、E によって表される第1の C 末端アミノ酸および / または第2の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、E によって表される第1の C 末端アミノ酸、第2の C 末端アミノ酸および / または第3の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、E によって表される第1の C 末端アミノ酸、第2の C 末端アミノ酸および / または第3の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、E に関して  $i + 1$ 、 $i + 2$ 、 $i + 3$ 、 $i + 4$ 、 $i + 5$ 、および / または  $i + 6$  であるアミノ酸の 1 つ以上または各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。

20

#### 【0085】

いくつかの実施態様において、各  $w$  は、独立して、1 ~ 1000 の整数である。例えば、E によって表される第1のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 $w$  は、2 ~ 1000 である。例えば、E によって表される第2のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 $w$  は、3 ~ 1000 である。例えば、E によって表される第3のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。E によって表される第3のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 $w$  は、4 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は、5 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は、6 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は、7 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は、8 ~ 1000 である。

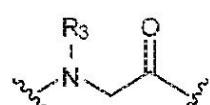
30

#### 【0086】

いくつかの実施態様において、該化合物は、ヘリックス内水素結合を可能にさせる、R<sub>8</sub> が - H であるヘリックスである二次構造を含む。いくつかの実施態様において、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、- 二置換アミノ酸である。一例において、B は、- 二置換アミノ酸である。例えば、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、2 - アミノイソ酪酸である。他の実施態様において、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、

40

#### 【化15】



である。

#### 【0087】

他の実施態様において、第1の C から第2の C まで測定した大環状分子形成リンカー

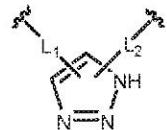
50

$L$  の長さは、第1の C と第2の C の間のものを包含するが必ずしもこれに限定されるわけではない該化合物の残基によって形成されるヘリックスのような所望の二次ペプチド構造を安定化させるように選択される。

## 【0088】

いくつかの態様において、 $L$  は、式

## 【化16】



10

で示される大環状分子形成リンカーである。

## 【0089】

いくつかの態様において、 $L$  は、式

## 【化17】



20

で示される大環状分子形成リンカーまたはその互変異性体である。

## 【0090】

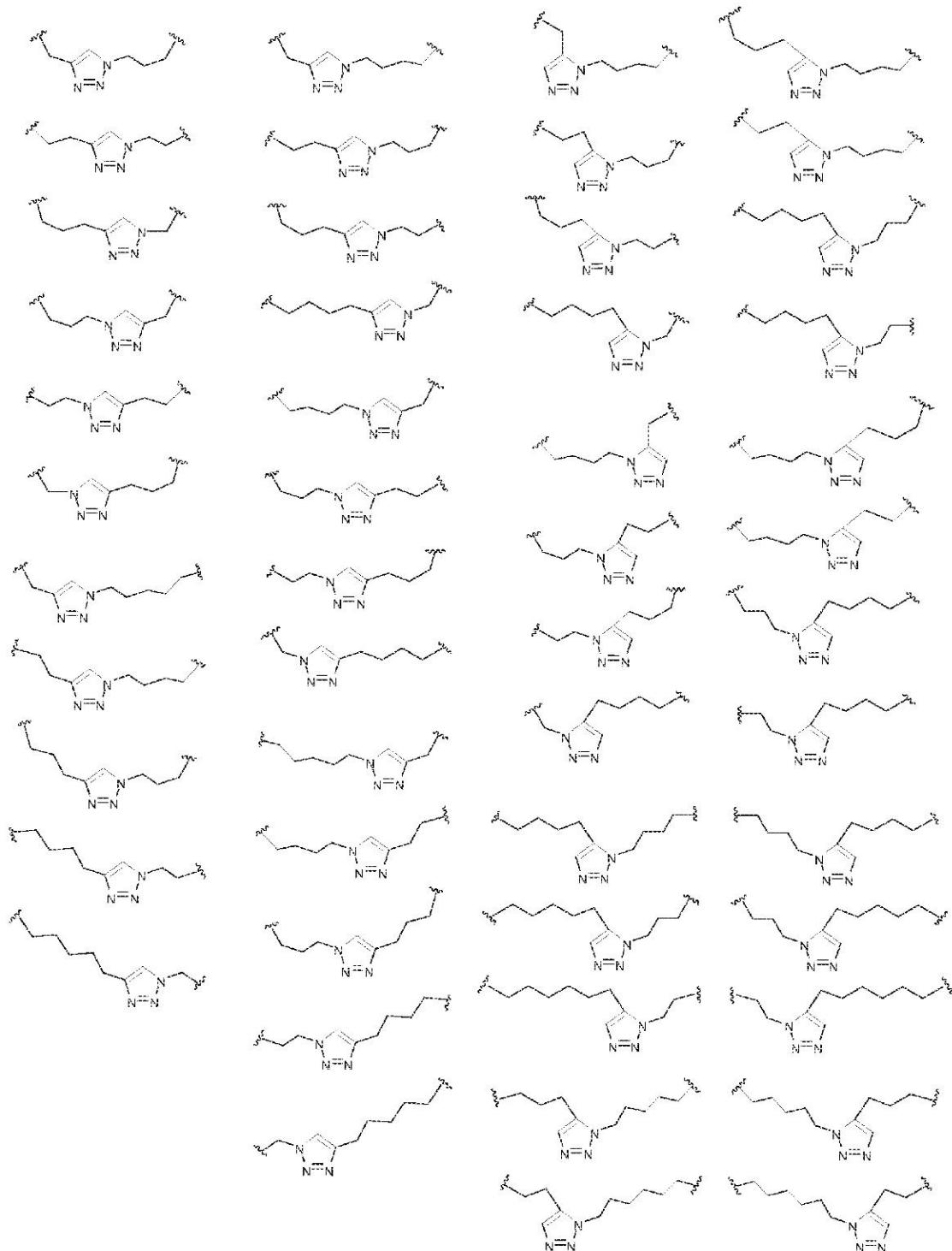
大環状分子形成リンカー  $L$  の典型的な態様は、以下に示される。

30

40

50

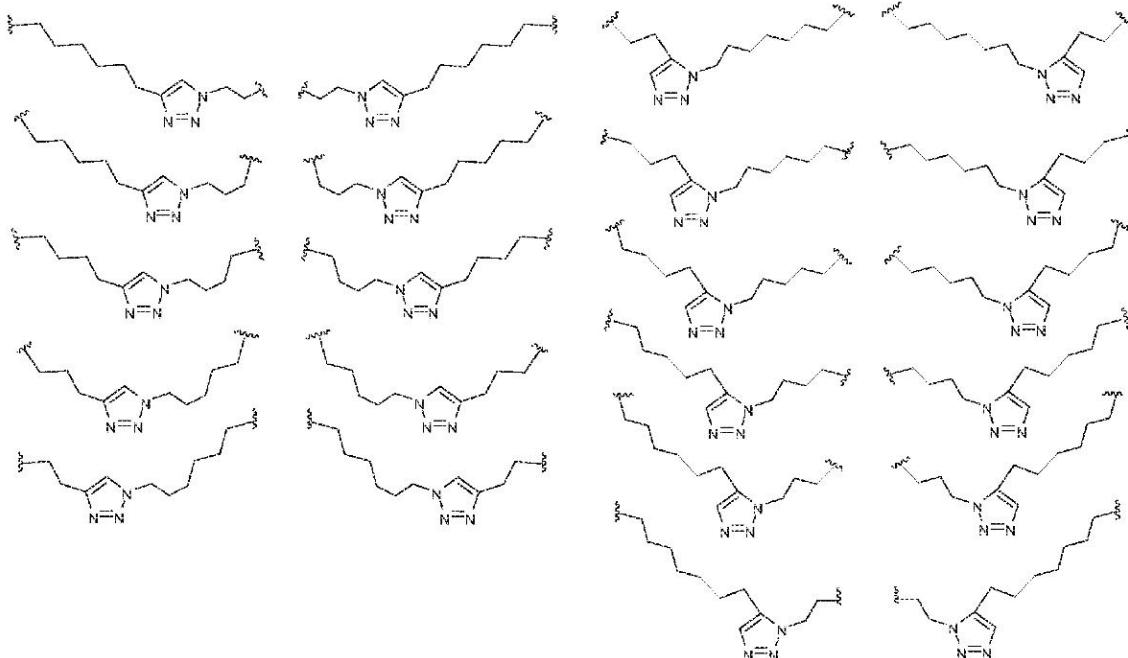
【化 18】



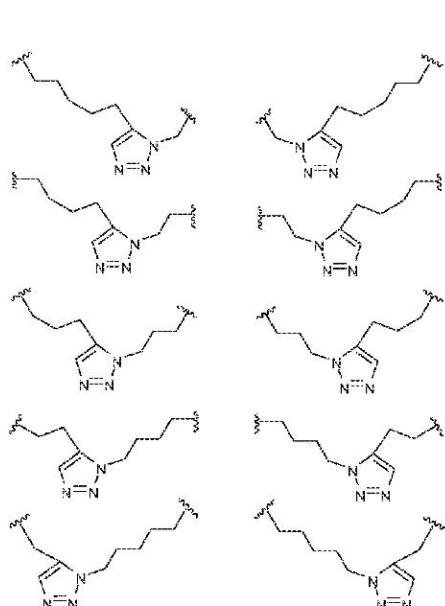
40

50

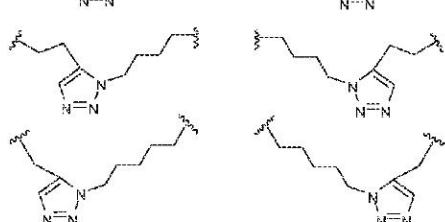
## 【化 1 9】



10



20



30

## 【0 0 9 1】

トリアゾール架橋基 (crosslinker) の形成に用いられるアミノ酸は、下記の説明に従つて表される。各アミノ酸の 1 位の立体化学は、他に特記しない限り、S である。アジドアミノ酸については、示された炭素原子の数は、炭素と末端のアジドとの間にあるメチレン単位の数をいう。アルキンアミノ酸については、示された炭素原子の数は、1 位とトリアゾール部分との間にあるメチレン単位の数に、アルキンに由来するトリアゾール基内の 2 つの炭素原子を足した数をいう。

40

\$ 5 a 5 - M e アルキン 1,5 トリアゾール (5 炭素)

\$ 5 n 3 - M e アジド 1,5 トリアゾール (3 炭素)

\$ 4 r n 6 - M e R - アジド 1,4 トリアゾール (6 炭素)

\$ 4 a 5 - M e アルキン 1,4 トリアゾール (5 炭素)

## 【0 0 9 2】

大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 1 ターンにまたがる場合、該リンクエージは、およそ 4 個の原子 ~ 12 個の原子、およそ 6 個の原子 ~ 10 個の原子、またはおよそ

50

8 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 2 ターンにまたがる場合、該リンケージは、およそ 7 個の原子～15 個の原子、およそ 9 個の原子～13 個の原子、またはおよそ 11 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 3 ターンにまたがる場合、該リンケージは、およそ 13 個の原子～21 個の原子、およそ 15 個の原子～19 個の原子、またはおよそ 17 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 4 ターンにまたがる場合、該リンケージは、およそ 19 個の原子～27 個の原子、およそ 21 個の原子～25 個の原子、またはおよそ 23 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 5 ターンにまたがる場合、該リンケージは、およそ 25 個の原子～33 個の原子、およそ 27 個の原子～31 個の原子、またはおよそ 29 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 1 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 17 個の構成員～25 個の構成員、およそ 19 個の構成員～23 個の構成員、またはおよそ 21 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 1 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 17 個の構成員～25 個の構成員、およそ 19 個の構成員～23 個の構成員、またはおよそ 21 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 3 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 44 個の構成員～52 個の構成員、およそ 46 個の構成員～50 個の構成員、またはおよそ 48 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 4 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 59 個の構成員～67 個の構成員、およそ 61 個の構成員～65 個の構成員、またはおよそ 63 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーが ヘリックスのおよそ 5 ターンに及ぶ場合、得られた大環状分子は、およそ 74 個の構成員～82 個の構成員、およそ 76 個の構成員～80 個の構成員、またはおよそ 78 個の構成員を含有する環を形成する。

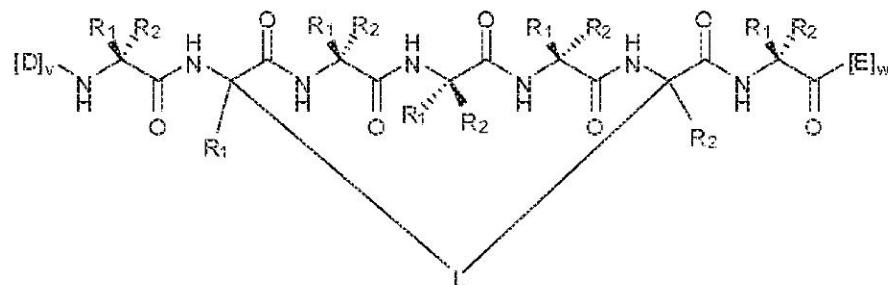
### 【0093】

本書におけるいずれの実施態様においても、各 v、w、v' および w' は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49 または 50 であり得る。本書におけるいずれの実施態様においても、各 v、w、v' および w' は、独立して、0～1000、0～500、0～400、0～300、0～200、0～100、0～50、0～40、0～30、0～25、0～20、0～15、0～10、0～8、0～6、0～5、1～1000、1～500、1～400、1～300、1～200、1～100、1～50、1～40、1～30、1～25、1～20、1～15、1～10、1～8、1～6、1～5、3～1000、3～500、3～400、3～300、3～200、3～100、3～50、3～40、3～30、3～25、3～20、3～15、3～10、3～8、3～6 または 3～5 であり得る。

### 【0094】

ある実施態様において、式 (II) で示される化合物は、

#### 【化 20】



10

20

30

40

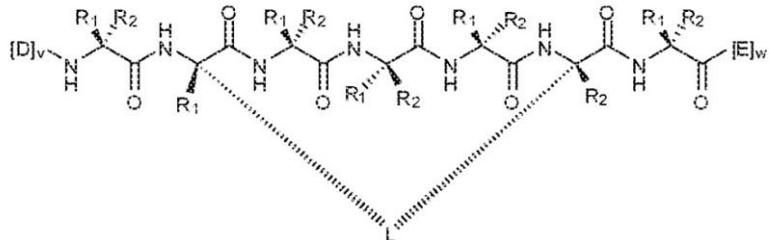
50

[式中、各R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）である]である。

**【0095】**

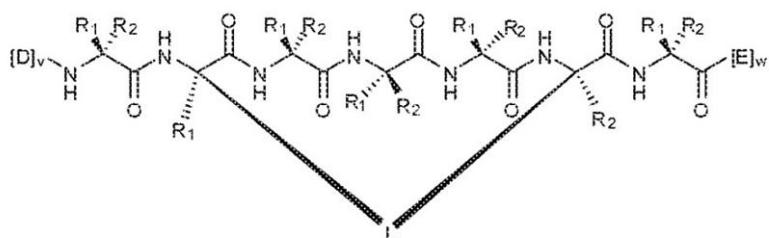
関連する実施態様において、該化合物は、

**【化21】**



10

または



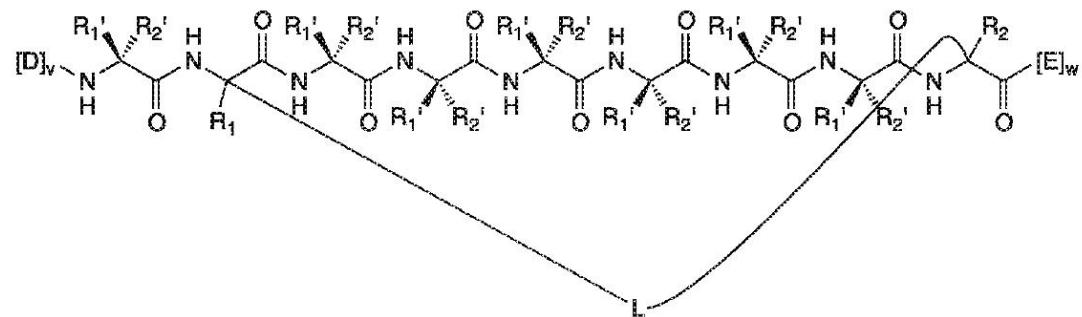
20

である式(I I)の構造を含む。

**【0096】**

いくつかの実施態様において、式(I I)で示される化合物は、

**【化22】**



30

[式中、各R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>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、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（非置換であるかまたはハロ-で置換された）である]である。

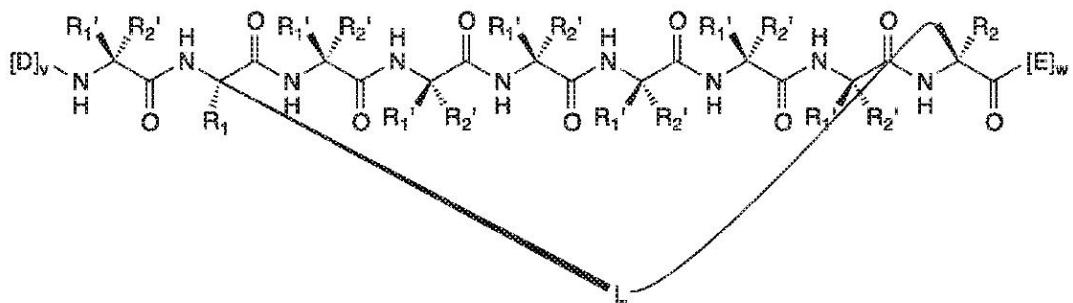
40

**【0097】**

関連する実施態様において、式(I I)で示される化合物は、

50

## 【化 2 3】



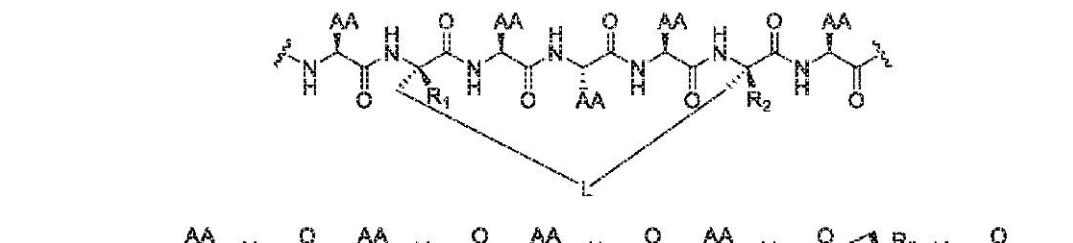
10

[式中、各R<sub>1'</sub>およびR<sub>2'</sub>は、独立して、アミノ酸側鎖である]  
である。

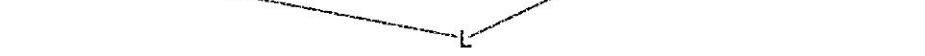
## 【0098】

他の実施態様において、式(II)で示される化合物は、以下に示される式のいずれかによつて示される化合物である：

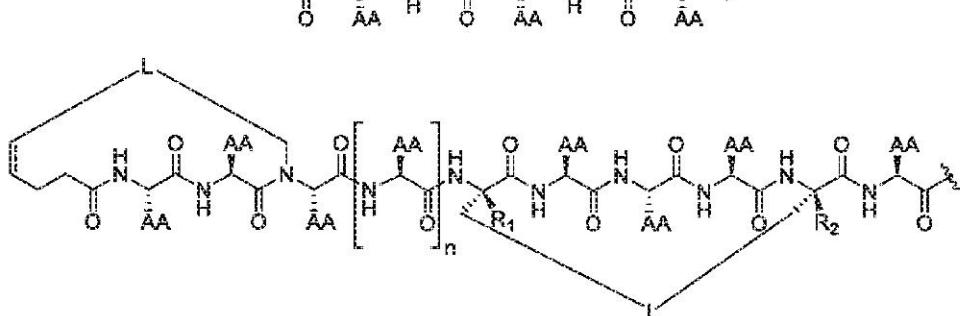
## 【化 2 4】



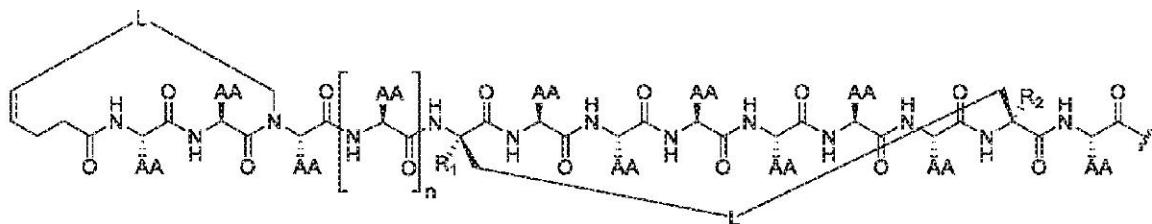
20



30

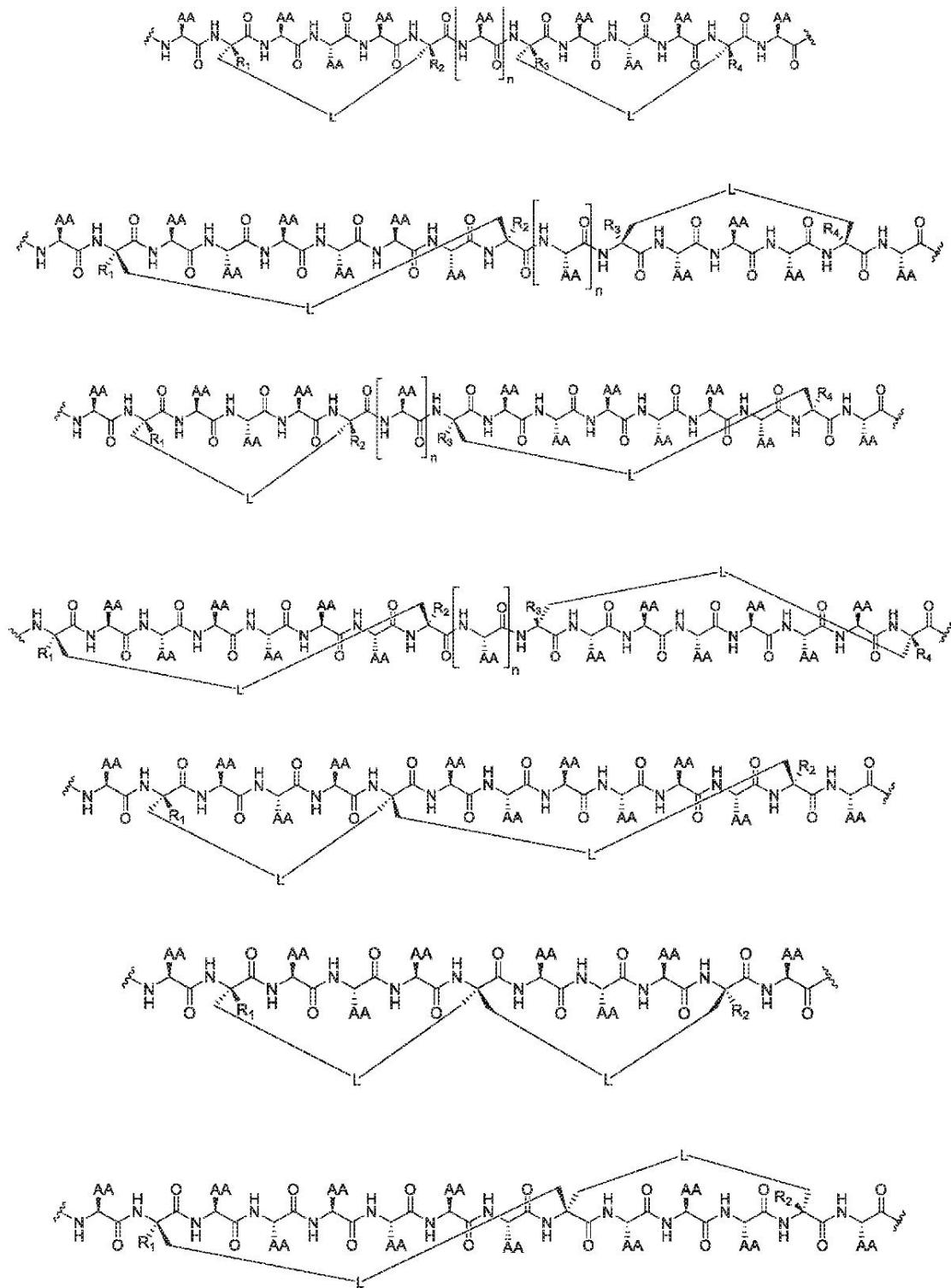


40

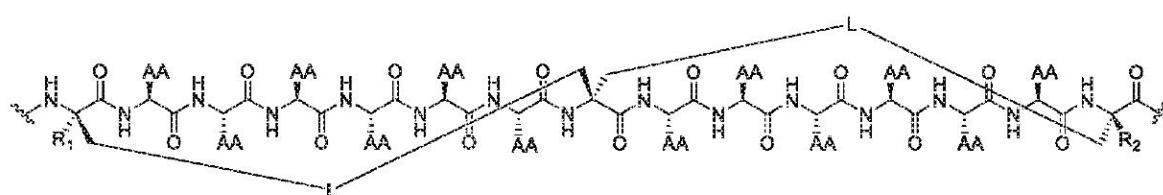


50

## 【化 2 5】



## 【化 2 6】



式中、「AA」は、いずれかの天然または非天然アミノ酸側鎖を表し、

## 【化27】

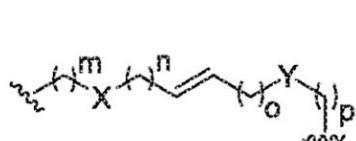
「 $\text{---}^n$ 」

は、上記で定義した[D]<sub>v</sub>または[E]<sub>w</sub>であり、nは、0～20、50、100、200、300、400または500の整数である。いくつかの実施態様において、前のパラグラフで示される置換基「n」は0である。他の実施態様において、前のパラグラフで示される置換基「n」は50未満、40、30、20、10または5である。

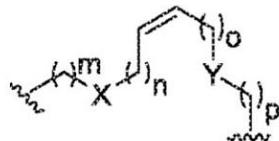
## 【0099】

大環状分子形成リンカーLの典型的な実施態様は、以下に示される。

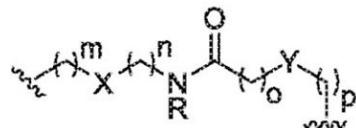
## 【化28】



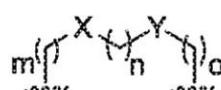
式中、X, Y = -CH<sub>2</sub>-、O、SまたはNH  
m, n, o, p = 0-10



式中、X, Y = -CH<sub>2</sub>-、O、SまたはNH  
m, n, o, p = 0-10



式中、X, Y = -CH<sub>2</sub>-、O、SまたはNH  
m, n, o, p = 0-10  
R = H, アルキル、他の置換基



式中、X, Y = -CH<sub>2</sub>-、O、SまたはNH  
m, n, o = 0-10

10

20

## 【0100】

他の実施態様において、式(I)で示される化合物における[D]および/E]は、細胞取り込みを促進するためにさらに修飾される。いくつかの実施態様において、化合物の脂質付加またはPEG化は、細胞取り込みを促進し、バイオアベイラビリティを上昇させ、血液循環を増加させ、薬物動態を変化させ、免疫原性を低下させ、および/E]または、必要投与回数を減少させる。

30

## 【0101】

他の実施態様において、式(I)で示される化合物における[D]および[E]の少なくとも1つは、化合物が少なくとも2つの大環状分子形成リンカーを含むようにさらなる大環状分子形成リンカーを含む部分を表す。特定の実施態様において、化合物は2つの大環状分子形成リンカーを含む。ある実施態様において、uは2である。

40

## 【0102】

いくつかの実施態様において、Lは、式-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-で示される大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>は、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、アリーレン、ヘテロアリーレン、または[-R<sub>4</sub>-K-R<sub>4</sub>-]<sub>n</sub>(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり;各R<sub>4</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、アリーレンまたはヘテロアリーレン(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり;各Kは、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、CONR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>、NR<sub>3q</sub>、CONR<sub>3q</sub>、OCOCONR<sub>3q</sub>、またはOSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>であり(ここで、各R<sub>3q</sub>は、独立して、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>への結合点である);各nは、独立して、1、2、3、4ま

50

たは 5 である。

**【 0 1 0 3 】**

本書に記載の式のいずれかの実施態様において、 $L_1$  および  $L_2$  は、単独でまたは組み合わせて、トリアゾールまたはチオエーテルを形成する。

**【 0 1 0 4 】**

本書に記載の式のいずれかの実施態様において、 $L_1$  および  $L_2$  は、単独でまたは組み合わせて、トリアゾールまたはチオエーテルを形成しない。

**【 0 1 0 5 】**

他の実施態様において、第1の 炭素から第2の 炭素まで測定した大環状分子形成リンカーリーの長さは、第1の 炭素と第2の 炭素の間のものを包含するが必ずしもこれに限定されるわけではない該化合物の残基によって形成されるヘリックスのような所望の二次ペプチド構造を安定化させるように選択される。

10

**【 0 1 0 6 】**

一例において、 $R_1$  および  $R_2$  の少なくとも一方は、非置換であるかまたはハロ-で置換されているアルキルである。別の例において、 $R_1$  および  $R_2$  はともに、独立して、非置換であるかまたはハロ-で置換されたアルキルである。いくつかの実施態様において、 $R_1$  および  $R_2$  の少なくとも一方はメチルである。他の実施態様において、 $R_1$  および  $R_2$  はメチルである。

**【 0 1 0 7 】**

いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  は少なくとも 2 または少なくとも 3 である。他の実施態様において、 $x + y + z$  は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。大環状分子または大環状分子前駆体における A、B、C、D または E の各出現は独立して選択される。例えば、式  $[A]_x$  によって表される配列は、 $x$  が 3 である場合、アミノ酸が同一ではない実施態様（例えば、Gln - Asp - Ala）、およびアミノ酸が同一である実施態様（例えば、Gln - Gln - Gln）を包含する。これは、所定の範囲の  $x$ 、 $y$  または  $z$  の値について当てはまる。同様に、 $u$  が 1 よりも大きい場合、各化合物は、同一または異なる化合物を包含し得る。例えば、化合物は、異なるリンカーレンまたは化学組成を含む化合物を含み得る。

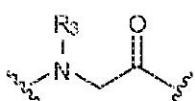
20

**【 0 1 0 8 】**

いくつかの実施態様において、該化合物は、ヘリックス内水素結合を可能にさせる、 $R_8$  が -H であるヘリックスである二次構造を含む。いくつかの実施態様において、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、-二置換アミノ酸である。一例において、B は、-二置換アミノ酸である。例えば、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、2-アミノイソ酪酸である。他の実施態様において、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは

30

**【 化 2 9 】**



40

である。

**【 0 1 0 9 】**

いくつかの実施態様において、 $w$  は、1 ~ 1000 である。例えば、E によって表される第1のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 $w$  は、2 ~ 1000 である。例えば、E によって表される第2のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 $w$  は、3 ~ 1000 である。例えば、E によって表される第3のアミノ酸は、小さい疎水性側鎖を含むことができる。例えば、E によって表される第3のアミノ酸は小さい疎水性側鎖を含むことができる。いくつかの実施態様において、 $w$  は、4 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は 5 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は 6 ~ 1000 である。いくつかの実施態様において

50

、 w は 7 ~ 1 0 0 0 である。いくつかの実施態様において、 w は 8 ~ 1 0 0 0 である。いくつかの実施態様において、 w は、 3 ~ 1 0 、例えば 3 ~ 6 、 3 ~ 8 、 6 ~ 8 、または 6 ~ 1 0 の整数である。いくつかの実施態様において、 w は 3 である。他の実施態様において、 w は、 6 である。いくつかの実施態様において、 v は、 1 ~ 1 0 、例えば、 2 ~ 5 の整数である。いくつかの実施態様において、 v は 2 である。いくつかの実施態様において、 v は 3 である。

#### 【 0 1 1 0 】

いくつかの実施態様において、 E によって表される第 1 の 2 個のアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 E によって表される第 1 の 3 個のアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 E によって表される第 1 の 4 個のアミノ酸の各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。

10

#### 【 0 1 1 1 】

いくつかの実施態様において、 E によって表される第 1 の C 末端アミノ酸および / または第 2 の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、 E によって表される第 1 の C 末端アミノ酸および / または第 2 の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。いくつかの実施態様において、 E によって表される第 1 の C 末端アミノ酸、第 2 の C 末端アミノ酸、および / または第 3 の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖を含む。例えば、 E によって表される第 1 の C 末端アミノ酸、第 2 の C 末端アミノ酸、および / または第 3 の C 末端アミノ酸は、疎水性側鎖、例えば小さい疎水性側鎖を含む。

20

#### 【 0 1 1 2 】

いくつかの実施態様において、第 1 の E に関して i + 1 、 i + 2 、 i + 3 、 i + 4 、 i + 5 、および / または i + 6 であるアミノ酸の 1 つ以上または各々は、非荷電側鎖または負荷電側鎖を含む。いくつかの実施態様において、各 E は、独立して、 A l a ( アラニン ) 、 D - A l a ( D - アラニン ) 、 A i b ( - アミノイソ酪酸 ) 、 S a r ( N - メチルグリシン ) および S e r ( セリン ) からなる群から選択されるアミノ酸である。

#### 【 0 1 1 3 】

他の実施態様において、式 I 、 I a 、 I b または I c で示される化合物における [D] および / または [E] は、細胞取り込みを促進するためにさらに修飾される。いくつかの実施態様において、化合物の脂質付加または P E G 化は、細胞取り込みを促進し、バイオアベイラビリティを上昇させ、血液循環を増加させ、薬物動態を変化させ、免疫原性を低下させ、および / または、必要投与回数を減少させる。

30

#### 【 0 1 1 4 】

他の実施態様において、式 I 、 I a 、 I b または I c で示される化合物における [D] および [E] の少なくとも 1 つは、化合物が少なくとも 2 つの大環状分子形成リンカーを含むようにさらなる大環状分子形成リンカーを含む部分を表す。特定の実施態様において、化合物は 2 つの大環状分子形成リンカーを含む。ある実施態様において、 u は 2 である。

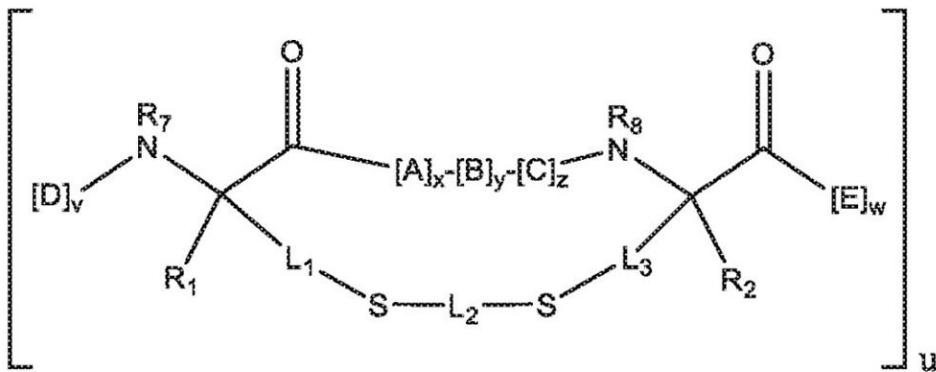
#### 【 0 1 1 5 】

他の実施態様において、本発明は、式 ( I I I ) :

40

50

## 【化 3 0】



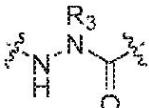
式 (III)

10

[ 式中、

- 各 A、C、D および E は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；
- 各 B は、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

## 【化 3 1】



20

- 、[- NH - L<sub>4</sub> - CO - ]、[- NH - L<sub>4</sub> - SO<sub>2</sub> - ]、または[- NH - L<sub>4</sub> - ]であり；
- 各 R<sub>1</sub>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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または R<sub>1</sub>ならびに、R<sub>1</sub>および L が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- 各 R<sub>2</sub>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、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であるか、または R<sub>2</sub>ならびに、R<sub>2</sub>および L が結合している原子と一緒にになって環を形成し；
- 各 R<sub>3</sub>は、独立して、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、アリールまたはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
- 各 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、および L<sub>4</sub>は、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、アリーレン、ヘテロアリーレンまたは[- R<sub>4</sub> - K - R<sub>4</sub> - ]<sub>n</sub>（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
- 各 K は、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、CONR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>、NR<sub>3q</sub>、CONNR<sub>3q</sub>、OCOCONR<sub>3q</sub>、またはOSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>であり（ここで、各 R<sub>3q</sub>は、独立して、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>への結合点である）；
- 各 R<sub>4</sub>は、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、アリーレンまたはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；
- 各 R<sub>7</sub>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、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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、または D 残基との環状構造の一部であり；
- 各 R<sub>8</sub>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、

30

40

40

50

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、アリールもしくはヘテロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、またはE残基との環状構造の一部であり；

- 各vおよびwは、独立して、0～1000、1～1000、または3～1000の整数であり；

- 各x、yおよびzは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

- uは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

- 各nは、独立して、1、2、3、4または5である】

で示される化合物を提供する。

10

#### 【0116】

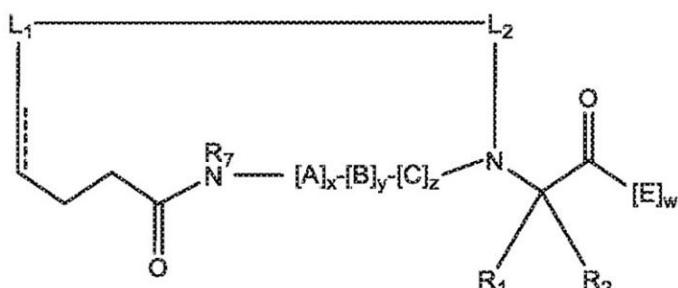
いくつかの実施態様において、第1の炭素から第2の炭素まで測定した大環状分子形成リンカー[-L<sub>1</sub>-S-L<sub>2</sub>-S-L<sub>3</sub>-]の長さは、第1の炭素と第2の炭素の間のものを包含するが必ずしもこれに限定されるわけではない該化合物の残基によって形成されるヘリックス（310ヘリックスまたはヘリックスが挙げられるがこれらに限定されない）のような所望の二次ペプチド構造を安定化させるように選択される。いくつかの実施態様において、チオール部分は、アミノ酸残基であるL-システイン、D-システイン、-メチル-L-システイン、-メチル-D-システイン、L-ホモシステイン、D-ホモシステイン、-メチル-L-ホモシステイン、または-メチル-D-ホモシステインの側鎖である。ビスアルキル化試薬は、一般式X-L<sub>2</sub>-Y（式中、L<sub>2</sub>はリンカー部分であり、XおよびYは、L<sub>2</sub>と結合を形成するために-SH部分に置き換えられる脱離基である）で示されるものである。いくつかの実施態様において、XおよびYはハロゲン、例えば、I、BrまたはClである。

20

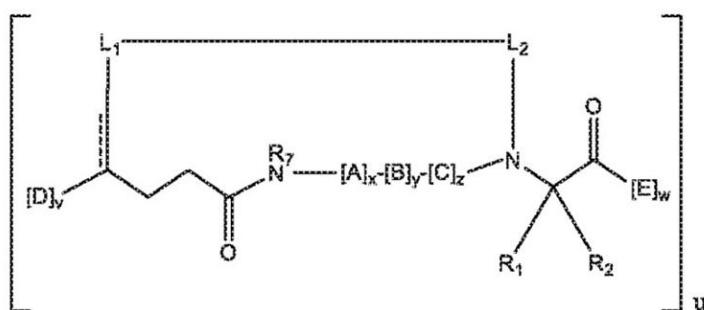
#### 【0117】

他の実施態様において、本発明は、式(IV)または(IVa)：

#### 【化32】



式(IV)



式(IVa)

30

#### [式中、

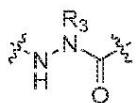
- 各A、C、DおよびEは、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；

- 各Bは、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

40

50

## 【化33】



- 、 [- N H - L<sub>4</sub> - C O - ]、 [- N H - L<sub>4</sub> - S O<sub>2</sub> - ]、 または [- N H - L<sub>4</sub> - ] であり；  
 - 各 R<sub>1</sub> 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、 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  
 (これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)、 または E 残基との環状構造  
 の一部であり；  
 10  
 - 各 R<sub>2</sub> 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、 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  
 (これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)、 または E 残基との環状構造  
 の一部であり；  
 - 各 R<sub>3</sub> は、 独立して、 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、 ア  
 リールまたはヘテロアリール (これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)  
 20  
 あり；  
 - 各 L は、 独立して、 式 - L<sub>1</sub> - L<sub>2</sub> - で示される大環状分子形成リンカーであり；  
 - 各 L<sub>1</sub>、 L<sub>2</sub>、 および L<sub>4</sub> は、 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、 アリーレン、 ヘテロア  
 リーレン、 または [- R<sub>4</sub> - K - R<sub>4</sub> - ]<sub>n</sub> (これらはいずれも非置換であるかまたは置換  
 されている) であり；  
 - 各 R<sub>4</sub> は、 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、 アリーレンまたはヘテロアリーレン (これ  
 らはいずれも非置換であるかまたは置換されている) であり；  
 - 各 K は、 独立して、 O、 S、 S O、 S O<sub>2</sub>、 C O、 C O<sub>2</sub>、 C O N R<sub>3</sub>、 O S O<sub>2</sub> N R<sub>3</sub>  
 、 N R<sub>3</sub>q、 C O N R<sub>3</sub>q、 O C O N R<sub>3</sub>q、 または O S O<sub>2</sub> N R<sub>3</sub>q であり (ここで、 各 R<sub>3</sub>q  
 は、 独立して、 R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> への結合点である)；  
 - 各 R<sub>7</sub> 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、 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、 ア  
 リールまたはヘテロアリール (これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)  
 30  
 あり；  
 - 各 v および w は、 独立して、 0 ~ 1 0 0 0、 1 ~ 1 0 0 0、 または 3 ~ 1 0 0 0 の整  
 数であり；  
 - 各 x、 y および z は、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 1  
 0 あり；  
 - u は、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 10 あり；  
 - 各 n は、 独立して、 1、 2、 3、 4、 5 である]

で示される化合物を提供する。

## 【0118】

一例において、 L<sub>1</sub> および L<sub>2</sub> は、 単独でまたは組み合わせて、 トリアゾールまたはチオエ  
 テルを形成しない。

## 【0119】

一例において、 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> の少なくとも一方は、 非置換であるかまたはハロ - で置換さ  
 れたアルキルである。別の例において、 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はともに、 独立して、 非置換である  
 かまたはハロ - で置換されたアルキルである。いくつかの実施態様において、 R<sub>1</sub> および R  
 2 の少なくとも一方はメチルである。他の実施態様において、 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はメチルであ  
 る。

## 【0120】

10

20

30

40

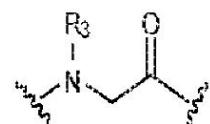
50

いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  は少なくとも 1 である。他の実施態様において、 $x + y + z$  は少なくとも 2 である。他の実施態様において、 $x + y + z$  は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。大環状分子または大環状分子前駆体における A、B、C、D または E の各出現は独立して選択される。例えば、式 [A]<sub>x</sub> によって表される配列は、x が 3 である場合、アミノ酸が同一ではない実施態様（例えば、G1n - Asp - Ala）、およびアミノ酸が同一である実施態様（例えば、G1n - G1n - G1n）を包含する。これは、所定の範囲の x、y または z の値について当てはまる。

### 【0121】

いくつかの実施態様において、該化合物は、ヘリックス内水素結合を可能にさせる、R<sub>8</sub> が -H である ヘリックスである二次構造を含む。いくつかの実施態様において、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、-， - 二置換アミノ酸である。一例において、B は、-， - 二置換アミノ酸である。例えば、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは、2-アミノイソ酪酸である。他の実施態様において、A、B、C、D または E の少なくとも 1 つは

### 【化34】



10

20

である。

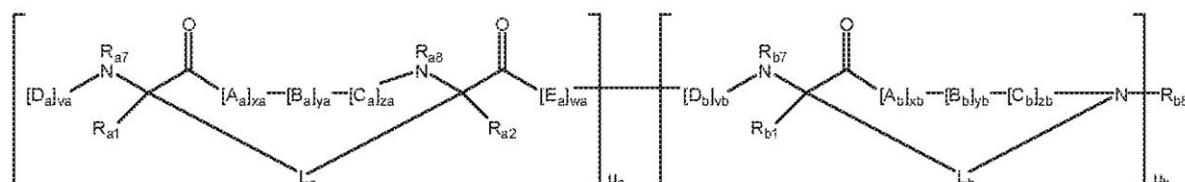
### 【0122】

他の実施態様において、第1の C から第2の C まで測定した大環状分子形成リンカーリの長さは、第1の C と第2の C の間のものを包含するが必ずしもこれに限定されるわけではない該化合物の残基によって形成される ヘリックスのような所望の二次ペプチド構造を安定化させるように選択される。

### 【0123】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、式 (V) または式 (Va) :

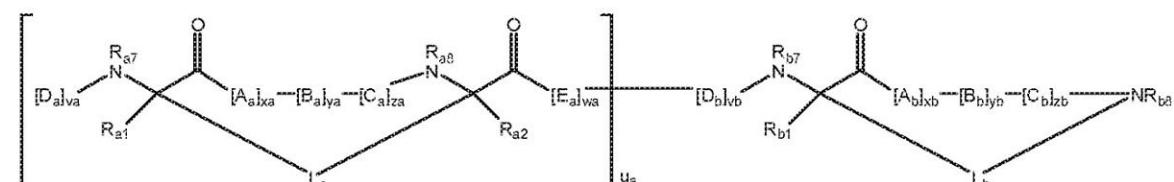
### 【化35】



30

式 (V)

または



40

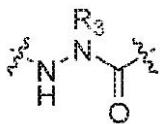
式 (Va)

[式中、

- 各 A<sub>a</sub>、C<sub>a</sub>、D<sub>a</sub>、E<sub>a</sub>、A<sub>b</sub>、C<sub>b</sub> および D<sub>b</sub> は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり；
- 各 B<sub>a</sub> および B<sub>b</sub> は、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、

50

## 【化36】



、[ - N H - L<sub>4</sub> - C O - ]、[ - N H - L<sub>4</sub> - S O<sub>2</sub> - ]、または[ - N H - L<sub>4</sub> - ]であり；  
 - 各R<sub>a1</sub>は、独立して、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、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）；またはHであるか；またはR<sub>a1</sub>は、D<sub>a</sub>またはE<sub>a</sub>アミノ酸のうち1つのアミノ酸の1位に連結する大環状分子形成リンカーレ'を形成するか；またはL<sub>a</sub>と一緒にになって、非置換であるかまたは置換されている環を形成し；

- 各R<sub>a2</sub>は、独立して、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、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）；またはHであるか；またはR<sub>a2</sub>は、D<sub>a</sub>またはE<sub>a</sub>アミノ酸のうち1つのアミノ酸の1位に連結する大環状分子形成リンカーレ'を形成するか；またはL<sub>a</sub>と一緒にになって、非置換であるかまたは置換されている環を形成し；

- 各R<sub>b1</sub>は、独立して、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、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）；またはHであるか；またはR<sub>b1</sub>は、D<sub>b</sub>アミノ酸のうちの1つのアミノ酸の1位に連結する大環状分子形成リンカーレ'を形成するか；またはL<sub>b</sub>と一緒にになって、非置換であるかまたは置換されている環を形成し；

- 各R<sub>3</sub>は、独立して、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、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリール（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）、またはHであり；

- 各L<sub>a</sub>は、独立して、大環状分子形成リンカーであり、非置換であるかまたは置換されているR<sub>a1</sub>またはR<sub>a2</sub>との環を形成してもよく；

- 各L<sub>b</sub>は、独立して、大環状分子形成リンカーであり、非置換であるかまたは置換されているR<sub>b1</sub>との環を形成してもよく；

- 各L'は、独立して、大環状分子形成リンカーであり；

- 各L<sub>4</sub>は、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<sub>4</sub> - K - R<sub>4</sub> - ]<sub>n</sub>（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各R<sub>4</sub>は、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、アリーレンまたはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各Kは、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、OCO<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>、CONR<sub>3</sub>、OCO NR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>、NR<sub>3q</sub>、CONR<sub>3q</sub>、OCO NR<sub>3q</sub>、またはOSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>（ここで、各R<sub>3q</sub>は、独立して、R<sub>a1</sub>、R<sub>a2</sub>またはR<sub>b1</sub>への結合点である）であり；

- 各R<sub>a7</sub>は、独立して、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（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）；またはH；またはD<sub>a</sub>アミノ酸との環状構造の一部であり；

- 各R<sub>b7</sub>は、独立して、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

10

20

30

40

50

アリールもしくはヘテロシクロアリール(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている) ; またはH ; またはD<sub>b</sub>アミノ酸との環状構造の一部であり ;

- 各R<sub>a8</sub>は、独立して、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(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている) ; またはH ; またはE<sub>a</sub>アミノ酸との環状構造の一部であり ;

- 各R<sub>b8</sub>は、独立して、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(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている) ; またはH ; または1~1000アミノ酸残基のアミノ酸配列であり ;

- 各v<sub>a</sub>およびv<sub>b</sub>は、独立して、0~1000の整数であり ;

- 各w<sub>a</sub>およびw<sub>b</sub>は、独立して、0~1000の整数であり ;

- 各u<sub>a</sub>およびu<sub>b</sub>は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり、ここで、u<sub>a</sub>+u<sub>b</sub>は少なくとも1であり ;

- 各x<sub>a</sub>およびx<sub>b</sub>は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり ;

- 各y<sub>a</sub>およびy<sub>b</sub>は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり ;

- 各z<sub>a</sub>およびz<sub>b</sub>は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり ;

- 各nは、独立して、1、2、3、4または5である ]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩である。

#### 【0124】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、

- 各L<sub>a</sub>が、独立して、式-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-で示される大環状分子形成リンカーであり、非置換であるかまたは置換されているR<sub>a1</sub>またはR<sub>a2</sub>との環を形成してもよく ;

- 各L<sub>b</sub>が、独立して、式-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-で示される大環状分子形成リンカーであり、非置換であるかまたは置換されているR<sub>b1</sub>との環を形成してもよく ;

- 各L'が、独立して、式-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-で示される大環状分子形成リンカーであり ;

- 各L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>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<sub>4</sub>-K-R<sub>4</sub>-]<sub>n</sub>(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり ;

- 各R<sub>4</sub>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、アリーレンまたはヘテロアリーレン(これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている)であり ;

- 各Kが、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、OCO<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>、CONR<sub>3</sub>、OCOCONR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>、NR<sub>3q</sub>、CONR<sub>3q</sub>、OCOCONR<sub>3q</sub>、またはOSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>(ここで、各R<sub>3q</sub>は、独立して、R<sub>a1</sub>、R<sub>a2</sub>、またはR<sub>b1</sub>への結合点である、上記で定義した式で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

#### 【0125】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、各L<sub>a</sub>およびL<sub>b</sub>が、独立して、トリアゾール含有大環状分子形成リンカーである、上記で定義した式を有する。いくつかの実施態様において、当該化合物は、

- 各L<sub>a</sub>およびL<sub>b</sub>が、独立して、式 :

10

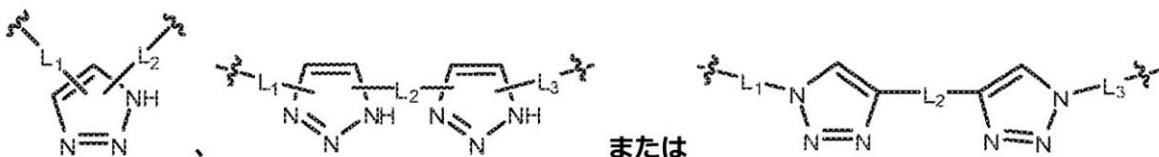
20

30

40

50

## 【化37】



で示される大環状分子形成リンカーであり；

- 各  $L_1$ 、 $L_2$ 、および  $L_3$  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  $[-R_4-K-R_4-]_n$ （これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各  $R_4$  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、アリーレンまたはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各  $K$  が、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、OCO<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>、CONR<sub>3</sub>、OCNR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>、NR<sub>3q</sub>、CONR<sub>3q</sub>、OCNR<sub>3q</sub>、または OSO<sub>2</sub>NR<sub>3q</sub>（ここで、各  $R_{3q}$  は、独立して、Ra<sub>1</sub>、Ra<sub>2</sub> または R<sub>b1</sub> への結合点である）であり；

- 各  $n$  が、独立して、1、2、3、4 または 5 である、

上記で定義した式で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0126】

いくつかの態様において、当該化合物は、

- 各  $L_a$  および  $L_b$  が、独立して、式  $-L_1-SR_9R_{10}-L_2-SR_{11}R_{12}-L_3-$ （式中、各  $L_1$ 、 $L_2$ 、および  $L_3$  は、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  $[-R_4-K-R_4-]_n$ （これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；各  $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、および  $R_{12}$  は、独立して、存在しないかまたはOである）で示される大環状分子形成リンカーであり；

- 各  $R_4$  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、アリーレンまたはヘテロアリーレン（これらはいずれも非置換であるかまたは置換されている）であり；

- 各  $K$  が、独立して、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、OCO<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>、CONR<sub>3</sub>、OCNR<sub>3</sub>、OSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>（ここで、各  $R_{3q}$  は、独立して、Ra<sub>1</sub>、Ra<sub>2</sub> または R<sub>b1</sub> への結合点である）であり；

- 各  $n$  が、独立して、1、2、3、4 または 5 である、

上記で定義した式で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0127】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  のうち 1 つまたは両方が、独立して、ビスチオエーテル含有大環状分子形成リンカーである、上記で定義した式を有する。いくつかの実施態様において、各  $L_a$  および  $L_b$  は、独立して、式  $-L_1-S-L_2-S-L_3-$  で示される大環状分子形成リンカーである。

## 【0128】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  のうち 1 つまたは両方が、独立して、ビススルホン含有大環状分子形成リンカーである、上記で定義した式を有する。

いくつかの実施態様において、各  $L_a$  および  $L_b$  は、独立して、式  $-L_1-SO_2-L_2-SO_2-L_3-$  で示される大環状分子形成リンカーである。

## 【0129】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  のうち 1 つまたは両方が、独

10

20

30

40

50

立して、ビスルホキシド含有大環状分子形成リンカーである、上記で定義した式を有する。いくつかの実施態様において、各  $L_a$  および  $L_b$  は、独立して、式 -  $L_1 - S(O) - L_2 - S(O) - L_3 -$  で示される大環状分子形成リンカーである。

**【0130】**

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、1つ以上の二次構造を含む。いくつかの実施態様において、当該化合物は、ヘリックスである二次構造を含む。いくつかの態様において、当該化合物は、ヘアピントーンである二次構造を含む。

**【0131】**

いくつかの実施態様において、 $u_a$  は 0 である。いくつかの態様において、 $u_a$  は 0 であり、 $L_b$  は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$  は 0 であり、 $L_b$  は、ヘリックス二次構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。

10

**【0132】**

いくつかの実施態様において、 $u_b$  は 0 である。いくつかの態様において、 $u_b$  は 0 であり、 $L_a$  は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_b$  は 0 であり、 $L_a$  は、ヘリックス二次構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。

**【0133】**

いくつかの実施態様において、当該化合物は、ヘリックス二次構造だけを含む。

**【0134】**

他の実施態様において、当該化合物は、ヘリックス構造およびヘアピン構造である二次構造の組み合わせを含む。いくつかの実施態様において、 $L_a$  および  $L_b$  は、炭化水素含有大環状分子形成リンカー、トリアゾール含有大環状分子形成リンカー、または硫黄含有大環状分子形成リンカーの組み合わせである。いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  (ここで、 $L_a$  は、ヘアピン構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘリックス構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである) を含む。いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  (ここで、 $L_a$  は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘアピン構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである) を含む。いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  (ここで、 $L_a$  は、ヘリックス構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘアピン構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである) を含む。いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $L_a$  および  $L_b$  (ここで、 $L_a$  は、ヘアピン構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである) を含む。

20

**【0135】**

いくつかの実施態様において、 $u_a + u_b$  は少なくとも 1 である。いくつかの実施態様において、 $u_a + u_b = 2$  である。

**【0136】**

いくつかの実施態様において、 $u_a$  は 1 であり、 $u_b$  は 1 である。いくつかの実施態様において、 $u_a$  は 1 であり、 $u_b$  は 1 であり、 $L_a$  は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$  は 1 であり、 $u_b$  は 1 であり、 $L_a$  は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$  は 1 であり、 $u_b$  は 1 であり、 $L_a$  は、ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$  は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。

30

**【0137】**

40

50

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘアピン構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。

## 【0138】

10

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス二次構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス二次構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘアピン二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘアピン二次構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。

## 【0139】

20

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス二次構造を架橋するトリアゾール含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、硫黄含有大環状分子形成リンカーである。

## 【0140】

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、硫黄含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス二次構造とのトリアゾール含有大環状分子形成リンカーである。

## 【0141】

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス二次構造との炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、硫黄含有大環状分子形成リンカーである。

30

## 【0142】

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、硫黄含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス二次構造との炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。

## 【0143】

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、硫黄含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、硫黄含有大環状分子形成リンカーである。

## 【0144】

いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘアピン構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。いくつかの実施態様において、 $u_a$ は1であり、 $u_b$ は1であり、 $L_a$ は、ヘアピン構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーであり、 $L_b$ は、ヘリックス構造を架橋する炭化水素含有大環状分子形成リンカーである。

40

## 【0145】

いくつかの実施態様において、 $R_{b1}$ はHである。

## 【0146】

50

いくつかの実施態様において、各  $v$  および  $w$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である。いくつかの実施態様において、 $w$  は、3 ~ 1000、例えば 3 ~ 500、3 ~ 200、3 ~ 100、3 ~ 50、3 ~ 30、3 ~ 20、または 3 ~ 10 の整数である。いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  の合計は 3 または 6 である。いくつかの実施態様において、 $x + y + z$  の合計は 3 である。他の実施態様において、 $x + y + z$  の合計は 6 である。

【 0 1 4 7 】

他に特記しない限り、いずれの化合物（化合物、大環状分子前駆体、および他の組成物を包含する）も、1個以上の同位体濃縮原子の存在だけが異なる化合物を包含することを意味する。例えば、水素の重水素またはトリチウムとの置き換え、または炭素の<sup>13</sup>C濃縮または<sup>14</sup>C濃縮炭素との置き換えを除けば記載された構造を有する化合物は本開示の範囲内である。

[ 0 1 4 8 ]

いくつかの実施態様において、本書に記載の化合物は、かかる化合物を構成する原子の1個以上において非天然の割合の原子同位体を含有することができる。例えば、該化合物は、放射性同位体、例えばトリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )または炭素-14( $^{14}\text{C}$ )などで放射標識され得る。他の実施態様において、1個以上の炭素原子は、ケイ素原子に置き換えられる。本書に記載の化合物の全ての同位体変化は、放射性であってもなくても、本書において意図される。

[ 0 1 4 9 ]

本書に記載の化合物は、化学的に、光学的に、異性体的に、エナンチオマー的に、またはジアステレオマー的に、少なくとも純度 1 %、少なくとも純度 2 %、少なくとも純度 3 %、少なくとも純度 4 %、少なくとも純度 5 %、少なくとも純度 6 %、少なくとも純度 7 %、少なくとも純度 8 %、少なくとも純度 9 %、少なくとも純度 10 %、少なくとも純度 11 %、少なくとも純度 12 %、少なくとも純度 13 %、少なくとも純度 14 %、少なくとも純度 15 %、少なくとも純度 16 %、少なくとも純度 17 %、少なくとも純度 18 %、少なくとも純度 19 %、少なくとも純度 20 %、少なくとも純度 21 %、少なくとも純度 22 %、少なくとも純度 23 %、少なくとも純度 24 %、少なくとも純度 25 %、少なくとも純度 26 %、少なくとも純度 27 %、少なくとも純度 28 %、少なくとも純度 29 %、少なくとも純度 30 %、少なくとも純度 31 %、少なくとも純度 32 %、少なくとも純度 33 %、少なくとも純度 34 %、少なくとも純度 35 %、少なくとも純度 36 %、少なくとも純度 37 %、少なくとも純度 38 %、少なくとも純度 39 %、少なくとも純度 40 %、少なくとも純度 41 %、少なくとも純度 42 %、少なくとも純度 43 %、少なくとも純度 44 %、少なくとも純度 45 %、少なくとも純度 46 %、少なくとも純度 47 %、少なくとも純度 48 %、少なくとも純度 49 %、少なくとも純度 50 %、少なくとも純度 51 %、少なくとも純度 52 %、少なくとも純度 53 %、少なくとも純度 54 %、少なくとも純度 55 %、少なくとも純度 56 %、少なくとも純度 57 %、少なくとも純度 58 %、少なくとも純度 59 %、少なくとも純度 60 %、少なくとも純度 61 %、少なくとも純度 62 %、少なくとも純度 63 %、少なくとも純度 64 %、少なくとも純度 65 %、少なくとも純度 66 %、少なくとも純度 67 %、少なくとも純度 68 %、少なくとも純度 69 %、少なくとも純度 70 %、少なくとも純度 71 %、少なくとも純度 72 %、少なくとも純度 73 %、少なくとも純度 74 %、少なくとも純度 75 %、少なくとも純度 76 %、少なくとも純度 77 %、少なくとも純度 78 %、少なくとも純度 79 %、少なくとも純度 80 %、少なくとも純度 81 %、少なくとも純度 82 %、少なくとも純度 83 %、少なくとも純度 84 %、少なくとも純度 85 %、少なくとも純度 86 %、少なくとも純度 87 %、少なくとも純度 88 %、少なくとも純度 89 %、少なくとも純度 90 %、少なくとも純度 91 %、少なくとも純度 92 %、少なくとも純度 93 %、少なくとも純度 94 %、少なくとも純度 95 %、少なくとも純度 96 %、少なくとも純度 97 %、少なくとも純度 98 %、少なくとも純度 99 %、少なくとも純度 99.1 %、少なくとも純度 99.2 %、少なくとも純度 99.3 %、少なくとも純度 99.4 %、少なくとも純度 99.5 %、少なくとも純度

99.6%、少なくとも純度99.7%、少なくとも純度99.8%、または少なくとも純度99.9%であり得る。純度は、例えば、HPLC、MS、LC/MS、融点、またはNMRによって、評価することができる。

#### 【0150】

2つ以上のペプチドは、ある程度の相同性を共有することができる。一対のペプチドは、例えば、約20%までのペアワイズ相同性、約25%までのペアワイズ相同性、約30%までのペアワイズ相同性、約35%までのペアワイズ相同性、約40%までのペアワイズ相同性、約45%までのペアワイズ相同性、約50%までのペアワイズ相同性、約55%までのペアワイズ相同性、約60%までのペアワイズ相同性、約65%までのペアワイズ相同性、約70%までのペアワイズ相同性、約75%までのペアワイズ相同性、約80%までのペアワイズ相同性、約85%までのペアワイズ相同性、約90%までのペアワイズ相同性、約95%までのペアワイズ相同性、約96%までのペアワイズ相同性、約97%までのペアワイズ相同性、約98%までのペアワイズ相同性、約99%までのペアワイズ相同性、約99.5%までのペアワイズ相同性、または約99.9%までのペアワイズ相同性を有することができる。一対のペプチドは、例えば、少なくとも約20%のペアワイズ相同性、少なくとも約25%のペアワイズ相同性、少なくとも約30%のペアワイズ相同性、少なくとも約35%のペアワイズ相同性、少なくとも約40%のペアワイズ相同性、少なくとも約45%のペアワイズ相同性、少なくとも約50%のペアワイズ相同性、少なくとも約55%のペアワイズ相同性、少なくとも約60%のペアワイズ相同性、少なくとも約65%のペアワイズ相同性、少なくとも約70%のペアワイズ相同性、少なくとも約75%のペアワイズ相同性、少なくとも約80%のペアワイズ相同性、少なくとも約85%のペアワイズ相同性、少なくとも約90%のペアワイズ相同性、少なくとも約95%のペアワイズ相同性、少なくとも約96%のペアワイズ相同性、少なくとも約97%のペアワイズ相同性、少なくとも約98%のペアワイズ相同性、少なくとも約99%のペアワイズ相同性、少なくとも約99.5%のペアワイズ相同性、少なくとも約99.9%のペアワイズ相同性を有することができる。

10

#### 【0151】

2つ以上のペプチド間の相同性を決定するために、NCBI BLAST、Clustal W、MAFFT、Clustal Omega、AlignMe、Praline、または他の好適な方法またはアルゴリズムなどの様々な方法およびソフトウェアプログラムを用いることができる。

20

#### 【0152】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、310またはヘリックスモチーフなどの少なくとも1つのヘリックスモチーフを含む。例えば、式I、IIまたはIIIで示される化合物におけるA、B、および/またはCは、1つ以上のヘリックスを含む。一般的な事柄として、ヘリックスは、1ターンあたり3~4個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施態様において、該化合物のヘリックスは、1~5ターンを含み、したがって、3~20個のアミノ酸残基を含む。特定の実施態様において、ヘリックスは、1ターン、2ターン、3ターン、4ターン、または5ターンを含む。いくつかの実施態様において、大環状分子形成リンカーは、化合物内に含まれるヘリックスモチーフを安定化する。かくして、いくつかの実施態様において、第1の炭素から第2の炭素までの大環状分子形成リンカーリーの長さは、ヘリックスの安定性を増大させるように選択される。いくつかの実施態様において、大環状分子形成リンカーは、ヘリックスの1ターン~5ターンにまたがる。いくつかの実施態様において、大環状分子形成リンカーは、ヘリックスのおよそ1ターン、2ターン、3ターン、4ターン、または5ターンにまたがる。いくつかの実施態様において、大環状分子形成リンカーリーの長さは、ヘリックスの1ターンあたりおよそ5~9、またはヘリックスの1ターンあたりおよそ6~8である。大環状分子形成リンカーリーがヘリックスのおよそ1ターンにまたがる場合、長さは、およそ5個の炭素-炭素結合~13個の炭素-炭素結合、およそ7個の炭素-炭素結合~11個の炭素-炭素結合、またはおよそ9個の炭素-炭素結合に等しい。大環状分子形成リンカーリーがヘリックスのおよそ2

30

40

50

ターンにまたがる場合、長さは、およそ 8 個の炭素 - 炭素結合 ~ 16 個の炭素 - 炭素結合、およそ 10 個の炭素 - 炭素結合 ~ 14 個の炭素 - 炭素結合、またはおよそ 12 個の炭素 - 炭素結合に等しい。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 3 ターンにまたがる場合、長さは、およそ 14 個の炭素 - 炭素結合 ~ 22 個の炭素 - 炭素結合、およそ 16 個の炭素 - 炭素結合 ~ 20 個の炭素 - 炭素結合、またはおよそ 18 個の炭素 - 炭素結合に等しい大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 4 ターンにまたがる場合、長さは、およそ 20 個の炭素 - 炭素結合 ~ 28 個の炭素 - 炭素結合、およそ 22 個の炭素 - 炭素結合 ~ 26 個の炭素 - 炭素結合、またはおよそ 24 個の炭素 - 炭素結合に等しい。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 5 ターンにまたがる場合、長さは、およそ 26 個の炭素 - 炭素結合 ~ 34 個の炭素 - 炭素結合、およそ 28 個の炭素 - 炭素結合 ~ 32 個の炭素 - 炭素結合、またはおよそ 30 個の炭素 - 炭素結合に等しい。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 1 ターンにまたがる場合、リンケージは、およそ 4 個の原子 ~ 12 個の原子、およそ 6 個の原子 ~ 10 個の原子、またはおよそ 8 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 2 ターンにまたがる場合、リンケージは、およそ 7 個の原子 ~ 15 個の原子、およそ 9 個の原子 ~ 13 個の原子、またはおよそ 11 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 3 ターンにまたがる場合、リンケージは、およそ 13 個の原子 ~ 21 個の原子、およそ 15 個の原子 ~ 19 個の原子、またはおよそ 17 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 4 ターンにまたがる場合、リンケージは、およそ 19 個の原子 ~ 27 個の原子、およそ 21 個の原子 ~ 25 個の原子、またはおよそ 23 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 5 ターンにまたがる場合、リンケージは、およそ 25 個の原子 ~ 33 個の原子、およそ 27 個の原子 ~ 31 個の原子、またはおよそ 29 個の原子を含有する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 1 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 17 個の構成員 ~ 25 個の構成員、およそ 19 個の構成員 ~ 23 個の構成員、またはおよそ 21 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 2 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 29 個の構成員 ~ 37 個の構成員、およそ 31 個の構成員 ~ 35 個の構成員、またはおよそ 33 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 3 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 44 個の構成員 ~ 52 個の構成員、およそ 46 個の構成員 ~ 50 個の構成員、またはおよそ 48 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 4 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 59 個の構成員 ~ 67 個の構成員、およそ 61 個の構成員 ~ 65 個の構成員、またはおよそ 63 個の構成員を含有する環を形成する。大環状分子形成リンカーがヘリックスのおよそ 5 ターンにまたがる場合、得られた大環状分子は、およそ 74 個の構成員 ~ 82 個の構成員、およそ 76 個の構成員 ~ 80 個の構成員、またはおよそ 78 個の構成員を含有する環を形成する。

### 【 0 1 5 3 】

いくつかの実施態様において、安定化ペプチドは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 または 30 個のアミノ酸を有する。ペプチドは、1 つ以上の不斉中心を含有することができ、かくして、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物、ならびに存在するオレフィンの幾何異性体（例えば、Z または cis、および E または trans）として生じることができる。例えば、本書に記載のペプチドは、例えば、cis - および trans - 異性体、R - および S - エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、そのラセミ混合物、ならびに他のその混合物を包含する特定の幾何異性体または立体異性体形態で存在することができる。エナンチオマーは、それらの対応するエナンチオマーを含まなくてよく（例えば、実質的に含まなくてもよく）、および / または光学的に濃縮されていてもよい。本書で用いる場合、「光学的に濃縮されている」とは、化合物が有意に大きい割合の 1 つのエナンチオマーで構成されていることを意味する。特定の実施態様におい

10

20

30

40

50

て、実質的に含まないとは、組成物が少なくとも約 90 重量 % の好ましいエナンチオマーを含有することを意味する。他の実施態様において、化合物は、少なくとも約 95 重量 % 、98 重量 % 、または 99 重量 % の好ましいエナンチオマーから構成される。好ましいエナンチオマーは、例えばキラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ならびにキラル塩の形成および結晶化が挙げられるがこれらに限定されない当該技術分野において知られている技術を用いて、ラセミ混合物から単離することができるか、または、不斉合成によって製造することができる（例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981) ; Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977) ; Eliel, EX. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962) ; Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972 を参照）。これらの化合物のかかる異性体形態は全て、本発明に明示的に包含される。

#### 【0154】

ペプチドは、また、複数の互変異性体形態で表すこともでき、このような場合、本発明は、本書に記載の化合物の全ての互変異性体形態（例えば、複数の部位でのアルキル化が位置異性体を生じ得る場合、平衡状態の異性体（例えば、ケト-エノール））、位置異性体、および本書に記載の化合物の酸化生成物を自明的に包含する（本発明は、このような反応生成物を全て自明的に包含する）。このような化合物のかかる異性体形態は全て、全ての結晶形態と同様に包含される。

#### 【0155】

用語「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のラジカルをいう。用語「アルキル」とは、示された数の炭素原子を含有する直鎖であっても分枝鎖であってもよい炭化水素鎖をいう。例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>は、基が 1 ~ 10 個（境界も含む）の炭素原子を有し得ることを示す。数字表示がない場合、「アルキル」は、1 ~ 20 個（境界も含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分枝鎖）である。用語「アルキレン」とは、二価のアルキル（すなわち、-R-）をいう。

#### 【0156】

用語「アルケニル」とは、Z または E いずれかの幾何学的配置の炭素 - 炭素二重結合を 1 つ以上有する直鎖であっても分枝鎖であってもよい炭化水素鎖をいう。アルケニル部分は、所定の数の炭素原子を含有する。例えば、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>は、基が 2 個 ~ 10 個（境界も含む）の炭素原子を有し得ることを示す。用語「低級アルケニル」とは、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>アルケニル鎖をいう。数字表示がない場合、「アルケニル」は、2 ~ 20 個（境界も含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分枝鎖）である。

#### 【0157】

用語「アルキニル」とは、炭素 - 炭素三重結合を 1 つ以上有する直鎖であっても分枝鎖であってもよい炭化水素鎖をいう。アルキニル部分は、示された数の炭素原子を含有する。例えば、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>は、基が 2 ~ 10 個（境界も含む）の炭素原子を有し得ることを示す。用語「低級アルキニル」とは、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキニル鎖をいう。数字表示がない場合、「アルキニル」は、2 ~ 20 個（境界も含む）の炭素原子を有する鎖（直鎖または分枝鎖）である。

#### 【0158】

用語「アリール」とは、各環の 0 個、1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の原子が置換基によって置換され得る、6 炭素单環式または 10 炭素二環式芳香族環系をいう。アリール基の例としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。用語「アリールアルキル」または用語「アラルキル」とは、アリールで置換されたアルキルをいう。用語「アリールアルコキシ」とは、アリールで置換されたアルコキシをいう。

#### 【0159】

本書で用いる場合、用語「シクロアルキル」は、3 ~ 12 個の炭素、好ましくは 3 ~ 8 個の炭素、より好ましくは 3 ~ 6 個の炭素を有する飽和または部分不飽和環状炭化水素基を包含し、ここで、該シクロアルキル基は、さらに、置換されていてもよい。好ましいシク

10

20

30

40

50

ロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシリ、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、およびシクロオクチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0160】

用語「ヘテロアリール」とは、単環式の場合には1～3個のヘテロ原子、二環式の場合には1個～6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1～9個のヘテロ原子を有し（ここで、該ヘテロ原子は、O、NまたはSから選択される）（例えば、単環式、二環式または三環式の場合にそれぞれ炭素原子および1～3個、1～6個、または1～9個のN、OまたはSのヘテロ原子）、各環の0個、1個、2個、3個または4個の原子が置換基によって置換され得る、芳香族5～8員単環式環系、芳香族8～12員二環式環系、または芳香族11～14員三環式環系をいう。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピリジル、フリルまたはフラニル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリダジル、ピリミジル、チオフェニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルなどが挙げられる。用語「ヘテロアリールアルキル」または用語「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリールで置換されたアルキルをいう。用語「ヘテロアリールアルコキシ」とは、ヘテロアリールで置換されたアルコキシをいう。

10

#### 【0161】

用語「ヘテロシクリル」とは、単環式の場合には1～3個のヘテロ原子、二環式の場合には1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合には1～9個のヘテロ原子を有し（ここで、該ヘテロ原子は、O、NまたはSから選択される）（例えば、単環式、二環式または三環式の場合にそれぞれ炭素原子および1～3個、1～6個、または1～9個のN、OまたはSのヘテロ原子）、各環の0個、1個、2個または3個の原子が置換基によって置換され得る、非芳香族5～8員単環式環系、非芳香族8～12員二環式環系または非芳香族11～14員三環式環系をいう。ヘテロシクリル基の例としては、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサンニル、アジリジニル、オキシリル、チイリル(thiiryl)、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

20

#### 【0162】

用語「置換基」とは、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクリル基またはヘテロアリール基においてその基のいずれかの原子において「置換される」基をいう。好適な置換基としては、ハロ基、ヒドロキシ基、メルカブト基、オキソ基、ニトロ基、ハロアルキル基、アルキル基、アルカリール(alkaryl)基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基、チオアルコキシ基、アリールオキシ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基、アミド基、カルボキシ基、アルカンスルホニル基、アルキルカルボニル基、アジド基およびシアノ基が挙げられるが、これらに限定されない。

30

#### 【0163】

炭化水素テザーが記載されているが、他のテザーも想定される。例えば、テザーは、エーテル部分、チオエーテル部分、エステル部分、アミン部分またはアミド部分のうちの1つ以上を含むことができる。いくつかの場合、天然アミノ酸側鎖をテザーに組み込むことができる。例えば、テザーは、セリン中のヒドロキシリ、システイン中のチオール、リジン中の第一アミン、アスパルテートまたはグルタメート中の酸、またはアスパラギンもしくはグルタミン中のアミドなどの官能基とカップリングすることができる。したがって、2つの非天然アミノ酸をカップリングすることによって製造されるテザーを用いるのではなく天然アミノ酸を用いてテザーを作成することが可能である。また、単一の非天然アミノ酸を天然アミノ酸と一緒に用いることも可能である。

40

#### 【0164】

さらに、テザーの長さは変えることができることも想定される。例えば、二次ヘリックス構造に比較的高度な拘束を与えることが望ましい場合には、より短いテザーを用いるこ

50

とができるが、一方、二次 ヘリックス構造にあまり拘束を与えないことが望ましい場合があり、したがって、より長いテザーが望ましい場合がある。

#### 【 0 1 6 5 】

加えて、主に ヘリックスの単一面上にあるテザーを提供するために、アミノ酸  $i$  から  $i + 3$  に、  $i$  から  $i + 4$  に； および  $i$  から  $i + 7$  にまたがるテザーの例が記載されているが、該テザーは、多数のアミノ酸のあらゆる組み合わせにもまたがるように合成することができる。

#### 【 0 1 6 6 】

いくつかの場合、二置換アミノ酸は、ポリペプチドにおいて、ヘリックス二次構造の安定性を向上させるために使用される。しかしながら、二置換アミノ酸は必要ではなく、モノ 置換基を用いる場合（例えば、テザー化アミノ酸において）も想定される。

10

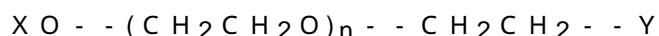
#### 【 0 1 6 7 】

ステープル化ポリペプチドは、薬物（例えば、抗生物質；以下を参照）、トキシン、ポリエチレングリコールの誘導体；第2のポリペプチド；炭水化物などを含むことができる。ポリマーまたは他の薬剤がステープル化ポリペプチドに結合する場合、組成物が実質的に均一であることが望ましい場合がある。

#### 【 0 1 6 8 】

ポリエチレングリコール（PEG）部分の付加は、ポリペプチドの薬物動態学的および薬力学的特性を向上させることができる。例えば、PEG化は、腎クリアランスを低下させ、より安定な血漿濃度をもたらすことができる。PEGは、水溶性ポリマーであり、ポリペプチドと連結するように、式：

20



[ 式中、 $n$  は 2 ~ 1 0 , 0 0 0 であり、X は H または末端修飾、例えば、C 1-4 アルキルであり； Y は、ポリペプチドのアミン基（リジンの アミン、または N 末端が挙げられるがこれらに限定されるものではない）への、アミドリンケージ、カルバメートリンケージまたは尿素リンケージである ]

として表すことができる。Y は、チオール基（システインのチオール基が挙げられるが、これに限定されるものではない）へのマレイミドリンケージであってもよい。PEG をポリペプチドへ直接または間接的に連結するための他の方法は、当該技術分野の当業者に知られている。PEG は、直鎖であっても分枝鎖であってもよい。種々の官能性誘導体を包含する種々の形態の PEG が市販されている。

30

#### 【 0 1 6 9 】

骨格に分解性リンケージを有する PEG を使用することができる。例えば、PEG は、加水分解を受けるエステルリンケージを用いて製造することができる。分解性 PEG リンケージを有するコンジュゲート体は、例えば、国際公開第 99 / 34833 号、国際公開第 99 / 14259 号および米国特許第 6,348,558 号に記載されている。

#### 【 0 1 7 0 】

特定の実施態様において、高分子ポリマー（例えば、PEG）は、中間リンカーを介して本書に記載の薬剤に結合する。特定の実施態様において、該リンカーは、ペプチド結合によって連結される 1 ~ 2 0 個のアミノ酸から構成され、ここで、該アミノ酸は、2 0 個の天然アミノ酸から選択される。これらのアミノ酸のいくつかは、当業者によって十分に理解されるように、グリコシル化され得る。他の実施態様において、この 1 ~ 2 0 個のアミノ酸は、グリシン、アラニン、プロリン、アスパラギン、グルタミンおよびリジンから選択される。他の実施態様において、リンカーは、グリシンおよびアラニンのような立体障害のない大多数のアミノ酸から構成される。非ペプチドリンカーもまた可能である。例えば、- NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>C(O) - (ここで、n = 2 ~ 2 0 である) のようなアルキルリンカーを使用することができる。これらのアルキルリンカーは、さらに、低級アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）、低級アシル、ハロゲン（例えば、C<sub>1</sub>、Br）、CN、NH<sub>2</sub>、フェニルなどの立体障害のない基によって置換され得る。米国特許第 5,446,090 号には、二官能性 PEG リンカー、および PEG リンカー末端の各々にペプチドを有するコンジュゲ

40

50

ート体の形成におけるその使用が記載されている。

#### 【0171】

本書に記載の化合物の合成方法は、当該技術分野において知られている。それにもかかわらず、以下に例示する方法を用いることができる。所望の化合物を得るために種々の工程を別のシーケンスまたは順序で行うことができる事が理解される。本書に記載の所望の化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基方法（保護および脱保護）は当該技術分野において知られており、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989) ; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3d. Ed., John Wiley and Sons (1999) ; L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) ; およびL. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)、ならびにそれらの続版に記載されるようなものが挙げられる。

#### 【0172】

本発明のペプチドは、当業者に周知の化学合成方法によって作成することができる。例えば、Fields et al., Chapter 3 in *Synthetic Peptides: A User's Guide*, ed. Grant, W. H. Freeman & Co., New York, N.Y., 1992, p. 77。故に、ペプチドは、例えばA p p l i e d B i o s y s t e m s P e p t i d e S y n t h e s i z e r T M M o d e l 4 3 0 A または 4 3 1 にて、側鎖保護アミノ酸を用いて、t - B o c または F m o c 化学によって保護された - N H<sub>2</sub>を用いる固相合成法の自動M e r r i f i e l d 技術を用いて合成することができる。

#### 【0173】

本書に記載のペプチドを作成する 1 つの方法は、固相ペプチド合成法 ( S P P S ) を用いることである。C 末端アミノ酸は、リンカー分子との酸不安定性結合を介して架橋ポリスチレン樹脂に結合する。この樹脂は、比較的簡単かつ迅速に過剰の試薬および副生成物を洗浄する、合成に使用される溶媒に不溶である。N 末端は、酸において安定であるが塩基によって除去可能である F m o c 基で保護される。側鎖官能基は、塩基安定で酸不安定な基によって保護される。

#### 【0174】

長いペプチドは、ネイティブ・ケミカル・ライゲーションを用いて個々の合成ペプチドを結合することによって作成され得る。別法として、この長い合成ペプチドは、周知の組換えD N A 技術によって合成することができる。かかる技術は、周知の標準マニュアルにて詳細なプロトコールとともに提供されている。本発明のペプチドをコードする遺伝子を構築するために、好ましくは該遺伝子が発現される生物に最適なコドンを用いて、該アミノ酸配列を逆翻訳して、アミノ酸配列をコードする核酸配列を得る。次に、必要に応じて、典型的にはペプチドおよびあらゆる調節エレメントをコードするオリゴヌクレオチドを合成することによって合成遺伝子を作成する。該合成遺伝子を好適なクローニングベクターに挿入し、宿主細胞内に導入する。次いで、該ペプチドを、選択した発現系および宿主にとって適切な好適な条件下で発現させる。標準的な方法によって該ペプチドの精製および特徴付けを行う。

#### 【0175】

該ペプチドは、ハイスループットコンビナトリアル法で、例えばAdvanced Chemtechから入手可能なハイスループット多重チャネルコンビナトリアルシンセサイザーを用いて、作成することができる。

#### 【0176】

ペプチド結合を、例えばペプチドの生理学的安定性を増大させるために、レトロインペルソ結合 ( C(O) - N H ) ; 還元アミド結合 ( N H - C H<sub>2</sub> ) ; チオメチレン結合 ( S - C H<sub>2</sub> または C H<sub>2</sub> - S ) ; オキソメチレン結合 ( O - C H<sub>2</sub> または C H<sub>2</sub> - O ) ; エチレン結合 ( C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ) ; チオアミド結合 ( C(S) - N H ) ; trans - オレフィン結合 ( C H = C H ) ; フルオロ置換trans - オレフィン結合 ( C F = C H ) ; ケトメチレン結合 ( C (

10

20

30

40

50

O) - C H R ) または C H R - C(O) (ここで、RはHまたはC H<sub>3</sub>である) ; およびフルオロ - ケトメチレン結合 (C(O) - C F R または C F R - C(O) (ここで、RはHまたはFまたはC H<sub>3</sub>である) に置き換えることができる。

#### 【0177】

さらに、アセチル化、アミド化、ビオチニル化、シンナモイル化、ファルネシリル化、フルオレセイン化、ホルミル化、ミリストイル化、パルミトイ化、リン酸化 (S e r、T y r または T h r) 、ステアロイル化、スクシニル化およびスルフリル化によって、ポリペプチドを修飾することができる。上記したように、ペプチドを、例えば、ポリエチレングリコール (P E G) ; アルキル基 (例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>直鎖または分枝鎖アルキル基) ; 脂肪酸ラジカル ; およびそれらの組み合わせとコンジュゲートすることができる。

10

#### 【0178】

さまざまな長さのオレフィン系側鎖を含有する , - 二置換非天然アミノ酸は、公知の方法によって合成することができる (Williams et al., J. Am. Chem. Soc., 113:9276, 1991; Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc., 122:5891, 2000 ; およびBird et al., Methods Enzymol., 446:369, 2008; Bird et al, Current Protocols in Chemical Biology, 2011)。ペプチドについて、i と i + 7 を連結するステープル (i linked to i + 7 staple) を用いる場合 (安定化されたヘリックスの 2 ターン) 、a ) 1 個の S<sub>5</sub>アミノ酸および 1 個の R<sub>8</sub>が使用されるか、または b ) 1 個の S<sub>8</sub>アミノ酸および 1 個の R<sub>5</sub>アミノ酸が使用される。R<sub>8</sub>は、出発キラル補助基が R - アルキル - 立体異性体を与えることを除けば同じ経路を用いて合成される。また、5 - ヨードペンテンに代えて 8 - ヨードオクテンを用いる。阻害剤は、M B H A 樹脂において固相ペプチド合成法 (S P P S) を用いて固体支持体上で合成される (例えば、国際公開第 2010 / 148335 号を参照)。

20

#### 【0179】

F m o c 保護 - アミノ酸 (オレフィン系アミノ酸 F m o c - S<sub>5</sub> - O H、F m o c - R<sub>8</sub> - O H、F m o c - R<sub>8</sub> - O H、F m o c - S<sub>8</sub> - O H および F m o c - R<sub>5</sub> - O H 以外) 、2 - (6 - クロロ - 1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルアミニウム・ヘキサフルオロホスフェート (H C T U) 、および R i n k A m i d e M B H A は、例えば、Novabiochem (San Diego, CA) から市販されている。ジメチルホルムアミド (D M F) 、N - メチル - 2 - ピロリジノン (N M P) 、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) 、トリフルオロ酢酸 (T F A) 、1,2 - ジクロロエタン (D C E) 、フルオロセインイソチオシアネート (F I T C) 、およびピペリジンは、例えば、Sigma-Aldrich から市販されている。オレフィン系アミノ酸合成は、当該技術分野において報告されている (例えば、Williams et al., Org. Synth., 80:31, 2003 を参照)。

30

#### 【0180】

本発明の化合物は、選択的生物学的特性 (例えば、疎水性、および / または、疎水性パッチの位置 / 出現率 (occurrence) を包含する) を増強するために適切な官能性を付加することによって修飾され得る。このような修飾は、当該技術分野で知られており、所定の生物学的コンパートメント (例えば、血液、リンパ系、中枢神経系) への生物学的浸透を増大させるもの、経口アベイラビリティを増大させるもの、注射による投与を可能にする溶解性を増大させるもの、代謝を改变するもの、および排泄率を改変するものを包含する。

40

#### 【0181】

微生物の膜対哺乳動物の膜に対して選択的である安定化抗微生物ペプチド (すなわち、微生物を死滅させることまたはその増殖を阻害することができるが、哺乳動物細胞を溶解するかまたはその増殖を阻害する能力は比較的低いペプチド) は、1種以上の微生物に対して、例えば、同一の1種以上の微生物に対する対応する親 (すなわち、非修飾) 非内部架橋ペプチドのM I C よりも約 1.5 倍以上低い、約 2 倍以上低い、約 2.5 倍以上低い、約 3 倍以上低い、約 4 倍以上低い、約 5 倍以上低い、約 6 倍以上低い、約 7 倍以上低い、約 8 倍以上低い、約 9 倍以上低い、約 10 倍以上低い、約 15 倍以上低いまたは約 20 倍以上低いM I C を有し得る。微生物の膜対哺乳動物の膜に対して選択的である抗微生物ペプチドは、例えば、約 1 μ g / m l 、約 2 μ g / m l 、約 3 μ g / m l 、約 4 μ g / m l 、

50

約 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 14  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 18  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 22  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 24  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 26  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、約 28  $\mu\text{g}/\text{ml}$  または約 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の M I C を有することができる。

#### 【 0 1 8 2 】

加えて、微生物の膜対哺乳動物の膜に対して選択的である抗微生物ペプチドは、R B C 溶血活性アッセイにおいて、1種以上の微生物に対するM I Cで投与された場合、例えば、約 5 0 % 未満、約 4 0 % 未満、約 3 0 % 未満、約 2 5 % 未満、約 2 0 % 未満、約 1 5 % 未満、約 1 0 % 未満、約 5 % 未満、約 2 . 5 % 未満、約 2 % 未満または約 1 % 未満の赤血球 (R B C) を溶解し得る。10 微生物の膜対哺乳動物の膜に対して選択的である抗微生物ペプチドは、例えば、1種以上の微生物に対するM I Cの 1 . 5 倍、2 倍、2 . 5 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍または 1 0 倍よりも高いかまたはおよそ等しい濃度で投与された場合、R B C 溶血活性アッセイにおいて、約 5 0 % 未満、約 4 0 % 未満、約 3 0 % 未満、約 2 5 % 未満、約 2 0 % 未満、約 1 5 % 未満、約 1 0 % 未満、約 5 % 未満、約 2 . 5 % 未満、約 2 % 未満または約 1 % 未満の赤血球 (R B C) を溶解し得る。微生物の膜対哺乳動物の膜に対して選択的である抗微生物ペプチドの R B C 溶血活性は、対応する親 (すなわち、非修飾) 非内部架橋ペプチドの R B C 溶血活性よりも低いか、または該 R B C 溶血活性とおよそ等しいか、または該 R B C 溶血活性よりも 1 . 5 倍未満大きいか、2 倍未満大きいか、2 . 5 倍未満大きいか、3 倍未満大きいか、4 倍未満大きいか、5 倍未満大きいか、6 倍未満大きいか、7 倍未満大きいか、8 倍未満大きいか、9 倍未満大きいか、もしくは 1 0 倍未満大きい。20

#### 【 0 1 8 3 】

ペプチドまたはタンパク質内の疎水性パッチは、ペプチドまたはタンパク質の構造の、例えば、コンピューターによる予測 / シミュレーション ( 例えは、E x P A S y P r o t S c a l e 、S c o o b y ドメイン予測、P S I P R E D 、疎水性クラスター分析、K y t e D o o l i t t l e プロッティング、および / または S P L I T を用いる ) および / または実験的決定 ( 例えは、分光法、電子顕微鏡、ホモロジーモデリング、X 線および / またはニュートロン小角散乱 ( S A X S / S A N S ) 、および / または X 線結晶解析を含む技術を用いる ) を包含する、当該技術分野において一般的に知られている技術を用いて同定することができる。30

#### 【 0 1 8 4 】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容される無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが挙げられる。好適な酸塩の例としては、include酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩 ( palmoate ) 、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸、トシリ酸塩、トリフルオロメチルスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属 ( 例えは、ナトリウム ) 塩、アルカリ土類金属 ( 例えは、マグネシウム ) 塩、アンモニウム塩および N - ( アルキル ) 4 + 塩が挙げられる。本発明は、また、本書に記載の化合物の塩基性窒素含有基の 4 級化を想定する。水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性生成物は、このような 4 級化によって得ることができる。40

#### 【 0 1 8 5 】

本書に記載のペプチドを得る ( 例えは、合成する ) 、ステーピングする、および精製するのに好適な方法も当該技術分野において知られており ( 例えは、Bird et. al., Methods in Enzymol., 446:369-386 (2008); Bird et al, Current Protocols in Chemical Biology, 2011; Walensky et al., Science, 305:1466-1470 (2004); Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc., 122:5891-5892 (2000) ; 2010 年 3 月 18 日に出願さ50

れた米国特許出願第12/525,123号；および2010年5月25日に発行された米国特許第7,723,468号（各々、出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）を参照）、本書に記載されている。

#### 【0186】

いくつかの実施態様において、ペプチドは、非ステープル化ペプチド夾雜物を実質的に含まないか、または単離される。ペプチドの精製方法は、例えば、固相支持体上でペプチドを合成することを含む。環化後、固相支持体を単離し、DMSO、DMSO／ジクロロメタン混合物、またはDMSO／NMP混合物などの溶媒の溶液に懸濁することができる。DMSO／ジクロロメタン混合物またはDMSO／NMP混合物は、DMSOを約30%、40%、50%、または60%含むことができる。特定の実施態様において、50%/50%のDMSO／NMP溶液が使用される。該溶液は、1、6、12または24時間インキュベートすることができ、その後、該樹脂を、例えばジクロロメタンまたはNMPで、洗浄することができる。ある実施態様において、該樹脂はNMPで洗浄される。振盪し、該溶液に不活性ガスを通気することができる。10

#### 【0187】

本発明の架橋ポリペプチドの特性は、例えば下記の方法を用いて、アッセイすることができる。

#### 【0188】

ヘリックス度を決定するアッセイ： 化合物を水性溶液（例えば、pH7の5mMリン酸カリウム溶液、または蒸留水、25~50μMの濃度まで）に溶解する。分光偏光計（例えば、Jasco J-710、Aviv）において標準的な測定パラメータ（例えば、温度、20；波長、190~260nm；ステップ解像度（step resolution）、0.5nm；速度、20nm/s；蓄積、10；応答、1秒；帯域幅、1nm；光路長、0.1cm）を用いて円偏光二色性（CD）スペクトルを得る。平均残基構円率をモデルヘリックスデカペプチドについて報告されている値（Yang et al., Methods Enzymol. 130:208 (1986)）で割ることによって、各ペプチドのヘリックス含有量を算出する。20

#### 【0189】

融解温度（Tm）を決定するアッセイ： 架橋または非修飾テンプレートペプチドを蒸留水または他の緩衝液もしくは溶媒に溶解し（例えば、50μMの最終濃度で）、分光偏光計（例えば、Jasco J-710、Aviv）において標準的なパラメータ（例えば、波長222nm；ステップ解像度、0.5nm；速度、20nm/s；蓄積、10；応答、1秒；帯域幅、1nm；温度上昇率：1/分；光路長、0.1cm）を用いて、ある温度範囲（例えば、4~95）にわたって構円率の変化を測定することによってTmを決定する。30

#### 【0190】

インピトロプロテアーゼ耐性アッセイ： ペプチド骨格のアミド結合は、プロテアーゼによる加水分解を受けやすく、それによって、ペプチド系化合物はインピボで急速に分解しやすくなる。しかしながら、ペプチドヘリックス形成は、典型的にはアミド骨格を埋没させ、および/またはひずませ、および/または保護し、したがって、タンパク質分解的切断を予防するかまたは実質的に遅らせることができる。本発明のペプチド模倣大環状分子をインピトロ酵素タンパク質分解（例えば、トリプシン、キモトリプシン、ペプシン）させて、対応する非架橋または別にステープル化されたポリペプチドと比べた分解速度の変化について評価することができる。例えば、該ペプチド模倣大環状分子および対応する非架橋ポリペプチドを、トリプシンアガロースと一緒にインキュベートし、該反応物を遠心分離によって様々な時点で反応をクエンチし、その後HPLC注入して280nmでの紫外線吸収により残存基質を定量する。簡潔に述べると、該ペプチド模倣大環状分子およびペプチド模倣体前駆体（5mcg）を、トリプシンアガロース（Pierce）（S/E約125）と一緒に0、10、20、90、および180分間インキュベートする。高速での卓上遠心分離によって反応をクエンチし；単離した上清中に残存している基質を280nmでのHPLCによるピーク検出によって定量する。タンパク質分解反応は一次速度則を示40

10

20

30

40

50

し、 $\ln [S]$  対時間のプロットから速度定数、kを決定する。

#### 【0191】

模倣大環状分子および/または対応する非架橋ポリペプチドを、各々、マウス、ラットおよび/またはヒトの新鮮な血清（例えば、1~2 mL）と一緒に、37°で、例えば、0、1、2、4、8および24時間インキュベートすることができる。大環状分子濃度が異なる試料を血清による段階希釈によって調製することができる。インタクトな化合物のレベルを決定するために、以下の手順を用いることができる：例えば、血清100 μLを2 mL遠心管に移し、その後、50%ギ酸10 μLおよびアセトニトリル500 μLを添加し、4±2°で10分間、14,000 RPMで遠心分離することにより、試料を抽出する。次いで上清を新しい2 mLチューブに移し、Turbo v apにおいてN2<10 ps i下にて37°で蒸発させる。試料をアセトニトリル：水（50:50）100 μLで再構成し、LC-MS/MS分析を行った。エクスピボ安定性を試験するための同等または同様の手順は知られており、血清における大環状分子の安定性を決定するために使用することができる。10

#### 【0192】

インビボプロテアーゼ耐性アッセイ：ペプチドステーピングの重要な利益は、インビトロプロテアーゼ耐性の、顕著に向上したインビボでの薬物動態への変換である。強力で選択的な抗微生物活性を有する構造的に安定化したI-TAMPを、例えば従前に公開された方法（例えば、Bird et al, PNAS, 2010を参照）を用いて、インビボでのプロテアーゼ安定性についてスクリーニングする。20

#### 【0193】

##### 医薬組成物

医薬組成物としての使用または医薬組成物における使用のために、本書に記載の安定化ペプチドの1種以上（例えば、配列番号14~36を含む、配列番号1~13のうちの1種以上を有するI-TAMP由来のもの）を製剤化することができる。かかる組成物は、あらゆる経路、例えば、食品医薬品局（Food and Drug Administration）（FDA）によって承認されたあらゆる経路による対象体への投与のために製剤化または適合させることができる。例示的な方法は、FDAデータ標準マニュアル（Data Standards Manual）（DSM）に記載されている。30

#### 【0194】

本発明の医薬組成物は、例えば、経口的に、非経口的に、吸入スプレーもしくはネプライザーによって、局所に、直腸に、鼻腔に、頬側に、脛に、植え込みリザーバーによって、注射によって（例えば、静脈内に、動脈内に、真皮下に（subdermally）、腹腔内に、筋肉内に、および/または皮下に（subcutaneously））、眼科用製剤で、または経粘膜投与によって、投与され得る。好適な投与量は、約0.001~約100 mg/kg体重の範囲であり得るか、または特定の薬物の要求に応じた範囲であり得る。本発明の医薬組成物は、慣用の非毒性の薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルを含有し得る。いくつかの場合において、該製剤のpHは、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝剤で調整して、製剤化された化合物もしくはその送達形態の安定性を増大させることができる。本書で用いる場合、非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内の注射または注入技術を包含する。別法として、または、加えて、本発明は、FDA DSMに記載されるような方法のいずれかに従って投与することができる。40

#### 【0195】

本書で用いる場合、本書に記載の式で示される化合物を包含する本発明の化合物は、その薬学的に許容される誘導体またはプロドラグを包含するように定義される。「薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ」とは、レシピエントへの投与後に本発明の化合物を（直接または間接的に）提供する能力を有する、本書に記載の化合物または薬剤のいずれもの薬学的に許容される塩、エステル、エステルの塩、または他の誘導体を意味する。特に望ましい誘導体およびプロドラッグは、本発明の化合物を哺乳動物に投与した場合に（50

例えば、経口投与した化合物を血中にさらに容易に吸収させることによって)本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大させるものまたは、生物学的コンパートメント(例えば、脳またはリンパ系)への親化合物の送達を親種と比べて増強するものである。好ましいプロドラッグとしては、水溶解度または腸膜を介する能動輸送を増強する基が本書に記載の式の構造に付加されている誘導体を含む。

#### 【0196】

いくつかの場合において、医薬組成物は、1種以上の安定化ペプチドの有効量を含むことができる。本書で用いる場合、用語「有効量」および「処置に有効な」とは、所定の効果または生理学的結果(例えば、感染症の処置)をもたらすためのその投与の状況内で有効な一定期間(急性または慢性投与および定期的または継続投与を含む)用いられる、本書に記載の1種以上の化合物または医薬組成物の量または濃度をいう。

10

#### 【0197】

本書における方法は、化合物または化合物の組成物の、所望の効果または記載の効果を達成するために有効な量の投与を企図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日に約1～約6回投与される、または、別法として、持続注入として投与される。かかる投与は、慢性または急性治療として用いることができる。単一剤形を調製するために担体材料と合わせることができる有効成分の量は処置される宿主および特定の投与様式に依存して変わる。典型的な製剤は、約5%～約95%(w/w)の活性化合物を含有する。別法として、かかる製剤は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

20

#### 【0198】

投薬は種々の技術を用いて決定することができる。選択された投与量レベルは、例えば、用いられる特定化合物の活性、投与経路、投与時間、用いられている特定化合物の排泄または代謝の速度、処置期間、用いられる特定化合物と合わせて用いられる他の薬物、化合物および/または物質、処置を受ける患者の年齢、性別、体重、状態、総体的な健康、および治療歴、および医療分野で周知の同様の要因を含む種々の要因に依存し得る。投与量の値は、また、軽減すべき状態の重篤度によっても変わり得る。特定の対象体について、個々の必要性および組成物の投与を管理または監督する人の専門的な判断に従って、特定の投与計画を経時的に調整することができる。

#### 【0199】

いくつかの実施態様において、本開示の化合物の好適な日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量であり得る。このような有効量は、一般的に、上記の要因に依存する。所与の患者において最も効果的な処置をもたらす特定の化合物の正確な投与時間および量は、特定化合物の活性、薬物動態およびバイオアベイラビリティ、患者の生理的状態(年齢、性別、病気のタイプおよびステージ、全身健康状態、所与の投薬量および投薬形態への応答性を含む)、ならびに投与経路などに依存する。

30

#### 【0200】

医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効量を処方することができる。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要なレベルより低いレベルで医薬組成物に用いられる本開示の化合物の投薬を開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に用量を増やすことができる。

40

#### 【0201】

本書に記載の医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位投与剤形であり得る。単位投与剤形では、処方物は、1種以上の化合物の適切な量を含む単位投与量に分割される。単位投与量は、製剤の個別の量を含有するパッケージの形態であり得る。非限定的な例は、バイアルまたはアンプルに入れた液剤である。水性懸濁組成物は、再密閉不能な単回投与用容器に包装することができる。例えば保存剤と組み合わせて、再密閉可能な複数回投与用容器を使用することができる。非経口注射用製剤は、単位投与剤形で、例えば、アンプル、または保存剤を含む複数回投与用容器で提供することができる。

#### 【0202】

本書に記載の化合物は、約1mg～約2000mg；約100mg～約2000mg；約

50

10 mg ~ 約 2000 mg ; 約 5 mg ~ 約 1000 mg、約 10 mg ~ 約 500 mg、約 50 mg ~ 約 250 mg、約 100 mg ~ 約 200 mg、約 1 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、約 100 mg ~ 約 150 mg、約 150 mg ~ 約 200 mg、約 200 mg ~ 約 250 mg、約 250 mg ~ 約 300 mg、約 300 mg ~ 約 350 mg、約 350 mg ~ 約 400 mg、約 400 mg ~ 約 450 mg、約 450 mg ~ 約 500 mg、約 500 mg ~ 約 550 mg、約 550 mg ~ 約 600 mg、約 600 mg ~ 約 650 mg、約 650 mg ~ 約 700 mg、約 700 mg ~ 約 750 mg、約 750 mg ~ 約 800 mg、約 800 mg ~ 約 850 mg、約 850 mg ~ 約 900 mg、約 900 mg ~ 約 950 mg、または約 950 mg ~ 約 1000 mg の範囲内で組成物中に存在することができる。

10

#### 【0203】

本書に記載の化合物は、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、約 1000 mg、約 1050 mg、約 1100 mg、約 1150 mg、約 1200 mg、約 1250 mg、約 1300 mg、約 1350 mg、約 1400 mg、約 1450 mg、約 1500 mg、約 1550 mg、約 1600 mg、約 1650 mg、約 1700 mg、約 1750 mg、約 1800 mg、約 1850 mg、約 1900 mg、約 1950 mg、または約 2000 mg の量で組成物中に存在することができる。

20

#### 【0204】

いくつかの実施態様において、投与量は、薬物の量を対象体の質量で割ったもの、例えば、対象体の体重 1 キログラムあたりの薬物のミリグラムで表すことができる。いくつかの実施態様において、化合物は、約 5 mg / kg ~ 約 50 mg / kg、250 mg / kg ~ 約 2000 mg / kg、約 10 mg / kg ~ 約 800 mg / kg、約 50 mg / kg ~ 約 400 mg / kg、約 100 mg / kg ~ 約 300 mg / kg、または約 150 mg / kg ~ 約 200 mg / kg の範囲の量で投与される。

30

#### 【0205】

投与量は、患者の体重 1 kg あたりの化合物の量に基づくことができる。別法として、本開示の投与量は、化合物の血漿濃度を参照することによって決定することができる。例えば、最大血漿濃度 (C<sub>max</sub>) および時間 0 から無限大までの血漿濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を用いることができる。

#### 【0206】

いくつかの実施態様において、対象体は、ヒト対象体であり、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kg あたり 0.01 ~ 100 mg である。例えば、種々の例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kg あたり、約 0.1 ~ 50 mg / kg、約 0.01 ~ 20 mg / kg、約 0.01 ~ 10 mg / kg、約 0.1 ~ 100 mg / kg、約 0.1 ~ 50 mg / kg、約 0.1 ~ 20 mg / kg、約 0.1 ~ 10 mg / kg、約 0.5 ~ / kg、約 0.5 ~ 50 mg / kg、約 0.5 ~ 20 mg / kg、約 0.5 ~ 10 mg / kg、約 1 ~ 100 mg / kg、約 1 ~ 50 mg / kg、約 1 ~ 20 mg / kg、約 1 ~ 10 mg / kg である。ある実施態様において、ヒト対象体の体重 1 kg あたり、約 0.5 mg ~ 10 mg の化合物が投与される。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kg あたり、約 0.16 mg、約 0.32 mg、約 0.64 mg、約 1.28 mg、約 3.56 mg、約 7.12 mg、約 14.24 mg、または約 20 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kg あたり、約 0.16 mg、約 0.32 mg、約 0.64 mg、約 1.28 mg、約 3.56 mg、約 7.12 mg、または約 14.24 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対

40

50

象体の体重 1 kgあたり約 0.16 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 0.32 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 0.64 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 1.28 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 3.56 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 7.12 mg である。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 14.24 mg である。

#### 【0207】

いくつかの実施態様において、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 0.5 ~ 約 20 mg または約 0.5 ~ 約 10 mg の化合物が 1 週間に 2 回投与される。例えば、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 0.5 ~ 約 1 mg、約 0.5 ~ 約 5 mg、約 0.5 ~ 約 10 mg、約 0.5 ~ 約 15 mg、約 1 ~ 約 5 mg、約 1 ~ 約 10 mg、約 1 ~ 約 15 mg、約 1 ~ 約 20 mg、約 5 ~ 約 10 mg、約 1 ~ 約 15 mg、約 5 ~ 約 20 mg、約 10 ~ 約 15 mg、約 10 ~ 約 20 mg、または約 15 ~ 約 20 mg の化合物が 1 週間に約 2 回投与される。いくつかの例において、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 1 mg、約 1.5 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 3.5 mg、約 4 mg、約 4.5 mg、約 5 mg、約 5.5 mg、約 6 mg、約 6.5 mg、約 7 mg、約 7.5 mg、約 8 mg、約 8.5 mg、約 9 mg、約 9.5 mg、約 10 mg、約 10.5 mg、約 11 mg、約 11.5 mg、約 12 mg、約 12.5 mg、約 13 mg、約 13.5 mg、約 14 mg、約 14.5 mg、約 15 mg、約 15.5 mg、約 16 mg、約 16.5 mg、約 17 mg、約 17.5 mg、約 18 mg、約 18.5 mg、約 19 mg、約 19.5 mg、または約 20 mg の化合物が 1 週間に 2 回投与される。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 1.25 mg、約 2.5 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 20 mg の化合物が 1 週間に 2 回投与される。いくつかの例において、投与される化合物の量は、ヒト対象体の体重 1 kgあたり約 1.25 mg、約 2.5 mg、約 5 mg または約 10 mg である。当該化合物は、1 週間に 1 回、1 週間に 2 回、1 週間に 3 回、4 回、5 回、6 回、または 7 回投与することができる。当該化合物は、3 週間に 1 回投与することができる。

#### 【0208】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、一定時間にわたって徐々に投与される。所望の量の化合物が、例えば、約 0.1 時間 ~ 24 時間にわたって徐々に投与され得る。いくつかの場合において、所望の量の化合物が、0.1 時間、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、3.5 時間、4 時間、4.5 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、または 24 時間にわたって徐々に投与される。いくつかの例において、所望の量の化合物が、0.25 ~ 1.2 時間にわたって、例えば、0.25 ~ 1 時間、0.25 ~ 2 時間、0.25 ~ 3 時間、0.25 ~ 4 時間、0.25 ~ 6 時間、0.25 ~ 8 時間、または 0.25 ~ 10 時間にわたって徐々に投与される。いくつかの例において、所望の量の化合物が、0.25 ~ 2 時間にわたって徐々に投与される。いくつかの例において、所望の量の化合物が、0.25 ~ 1 時間にわたって徐々に投与される。いくつかの例において、所望の量の化合物が、0.25 時間、0.3 時間、0.4 時間、0.5 時間、0.6 時間、0.7 時間、0.8 時間、0.9 時間、1.0 時間、1.1 時間、1.2 時間、1.3 時間、1.4 時間、1.5 時間、1.6 時間、1.7 時間、1.8 時間、1.9 時間、または 2.0 時間にわたって徐々に投与される。いくつかの例において、所望の量の化合物が、1 時間にわたって徐々に投与される。いくつかの例において、所望の量の化合物が、2 時間にわたって徐々に投与される。

#### 【0209】

当該化合物の投与は、必要な限り継続することができる。いくつかの実施態様において、本開示の 1 種以上の化合物は、1 日以上、1 週間以上、1 か月以上、2 か月以上、3 か月以上、4 か月以上、5 か月以上、6 か月以上、7 か月以上、8 か月以上、9 か月以上、1

10

20

30

40

50

0か月以上、11か月以上、12か月以上、13か月以上、14か月以上、15か月以上、16か月以上、17か月以上、18か月以上、19か月以上、20か月以上、21か月以上、22か月以上、23か月以上、または24か月以上投与される。いくつかの実施態様において、本開示の1種以上の化合物は、1週間未満、1か月未満、2か月未満、3か月未満、4か月未満、5か月未満、6か月未満、7か月未満、8か月未満、9か月未満、10か月未満、11か月未満、12か月未満、13か月未満、14か月未満、15か月未満、16か月未満、17か月未満、18か月未満、19か月未満、20か月未満、21か月未満、22か月未満、23か月未満、または24か月未満投与される。

【 0 2 1 0 】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、28日サイクルの1日目、8日目、15日目、および28日目に投与される。いくつかの実施態様において、当該化合物は、28日サイクルの1日目、8日目、15日目、および28日目に投与され、投与は、2サイクルの間継続される。いくつかの実施態様において、当該化合物は、28日サイクルの1日目、8日目、15日目、および28日目に投与され、投与は、3サイクルの間継続される。いくつかの実施態様において、当該化合物は、28日サイクルの1日目、8日目、15日目、および28日目に投与され、投与は、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、またはそれ以上のサイクルの間継続される。

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、21日サイクルの1日目、8日目、11日目、および21日目に投与される。いくつかの実施態様において、当該化合物は、21日サイクルの1日目、8日目、11日目、および21日目に投与され、投与は、2サイクルの間継続される。いくつかの実施態様において、当該化合物は、21日サイクルの1日目、8日目、11日目、および21日目に投与され、投与は、3サイクルの間継続される。いくつかの実施態様において、当該化合物は、21日サイクルの1日目、8日目、11日目、および21日目に投与され、投与は、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクル、9サイクル、10サイクル、またはそれ以上のサイクルの間継続される。

【 0 2 1 2 】

いくつかの実施態様において、本開示の1種以上の化合物は、継続的に慢性的に投与される。いくつかの実施態様において、本開示の1種以上の化合物の投与は、疾患の進行、許容されない毒性、または投与を中止するという患者もしくは医師の判断が文書化されるまで継続される。いくつかの実施態様において、ステープル化AMPの有効用量としては、例えば、以下のものを挙げることができるが、それらに限定されない：約、0.00001  
、0.0001、0.001、0.01、0.1、1または10～10000；0.00001  
、0.0001、0.001、0.01、0.1、1または10～5000；0.00001  
、0.0001、0.001、0.01、0.1、1または10～2500；0.00001、0.  
0001、0.001、0.01、0.1、1または10～1000；0.00001、0.0  
001、0.001、0.01、0.1、1または10～900；0.00001、0.000  
1、0.001、0.01、0.1、1または10～800；0.00001、0.00001、  
0.0001、0.01、0.1、1または10～700；0.00001、0.0001、0.0  
01、0.01、0.1、1または10～600；0.00001、0.0001、0.001  
、0.01、0.1、1または10～500；0.00001、0.0001、0.001、0.  
01、0.1、1または10～400；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.  
1、1または10～300；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、0.  
1または10～200；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、0.1、  
1または10～100；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、0.1、1ま  
たは10～90；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1または1  
0～80；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、0.1、1または10～7  
0；0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、0.1、1または10～60；0.

0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1または10～50；0.0 0 0  
 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1または10～40；0.0 0 0 0 1、  
 0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1または10～30；0.0 0 0 0 1、0.0 0  
 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1または10～20；0.0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、  
 0.0 0 1、0.0 1、0.1、1または10～30；0.0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0  
 1、0.0 1、0.1、1～15、0.0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1  
 、1または10～30；0.0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1～  
 10、0.0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1または10～30；  
 または0.0 0 0 0 1、0.0 0 0 1、0.0 0 1、0.0 1、0.1、1～5 mg / kg / 日。

## 【0213】

10

本発明の医薬組成物は、1種以上のペプチドおよび薬学的に許容される担体および／またはビヒクルを含むことができる。いくつかの場合において、医薬は、さらに、疾患または疾患症状の調節の達成に有効な量で1種以上のさらなる治療剤を含むことができる。適切な治療剤を本書の安定化I-TAMPと化学的に（共有的または非共有的に）結合して投与することもできる。このようなさらなる治療剤としては、当該技術分野で公知の抗微生物剤（例えば、抗生物質）を挙げることができる。共投与される場合、本発明のステープル化AMPは、抗微生物剤と組み合わせて作用して、機構的に相加的または相乗的な抗微生物効果を生じる。

## 【0214】

本書に記載のステープル化ペプチド（別々の実体として、または（共有的にまたは非共有的に）化学的に結合された）との共投与に適切な抗生物質（別々の薬剤として、または該ステープル化ペプチドと化学的に結合した）の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：キノロン（例えば、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ペルフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、スバルフロキサシン、グレパフロキサシン、トロバフロキサシン、クリナフロキサシン、ゲミフロキサシン、エノキサシン、シタフロキサシン、ナジフロキサシン、トルスルフロキサン（tosulfloxacin）、シンノキサシン（cinoxacin）、ロソクサシン、ミロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシン、シンノキサシン（cinoxacin）、エノキサシン、フレロキサシン、ロマフロキサシン（lomafloxacin）、ロメフロキサシン、ミロキサシン、ナリジクス酸、ナジフロキサシン、オキソリニン酸、ペフロキサシン、ピリミド酸（pirimidic acid）、ピペミド酸、ロソクサシン、ルフロキサシン、テマフロキサシン、トルスフロキサシン、トロバフロキサシン、ベシフロキサシン）；以下のものを包含する ラクタム：セファロスボリン（例えば、セファセトリル、セフィキシム、セファドロキシル、セファログリシン、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セフカペン、セフダルオキシム、セフジニル、セフジトレイン、セファトリジン、セフェタメト、セファザフル、セファゼドン、セファゾリン、セファラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セフテラム、セフチブテン、セフチオフル、セフチオレン、セフチゾキシム、セファクロル、セフプロジル、セフロキシム、セフゾナム、セフメノキシム、セフォジジム、セフォタキシム、セフォベシン、セフピミゾール、セフピロム、セフキノム、セフトビプロール、セフポドキシム、セフタジジム、セフタロリン、セフクリジン、セフェビム、セフルブレナム、セフォセリス、セフォゾプラン、セファレキシン、セファロリジン、セファマンドール、セフスロジン、セフォニシド、セフォペラジン、セフォペラゾン、セフォプロジル（cefoprozil）、セトリアキソン）、ペニシリンおよびペニシリン誘導体（例えば、ペニシリング、ペニシリンV、プロカインペニシリン、ベンザチンペニシリン、ベンザチンベンジルペニシリン、アンピシリン、エピシリン、アモキシシリントン、ベンジルペニシリントン、クロメトシリントン、フェノキシメチルペニシリントン、オキサシリントン、メチシリントン、ジクロキサシリントン、フルクロキサシリントン、テモシリントン、アズロシリントン、カルベニシリントン、リカルシリントン（ricarcillin）、メズロシリントン、ピペラシリントン、アパルシリントン、ヘタシリントン、バカンピシリントン、スルベニシリントン、メシシラム（mecicilam）、ペブメシリナム（pevmecillinam）、シクラシリントン、タラピシリントン（talapicillin）、アスピロキシ

20

30

40

50

シリン、アジドシリン、クロキサシリン、ナフシリン、ピバンピシリン、ペナメシリン、メシリナム、プロピシリン、フェネチシリン、チカルシリン、テモシリン)、カルバペネム(例えば、チエナマイシン、トモペネム、レナペネム、テビペネム、ラズペネム、イミペネム、メロペネム、エルタペネム、ドリペネム、パニペネム(ベタミプロン)、ビアペネム)、カルバセフェム(例えば、ロラカルペフ)、ペネム(例えば、ファロペネム)、セファマイシン(例えば、セフブペラゾン、セフメタゾール、セフミノクス、セフォテタン、セフォキシチン)、モノバクタム(例えば、アズトレオナム、ノカルディシンA、タブトキシン、チゲモナム(tigemonam))、およびオキサセフェム(例えば、フロモキセフ、ラタモキセフ)；リポペプチド抗生物質(例えば、アムフォマイシン(amphomycin)、アスパルトシン、ブレビストチン(brevistin)、セレキシンA、セレキシンB、グルママイシン、ラスパルトマイシン、ツシマイシン、ザオマイシン(zaomycin)、ダブトマイシン)；ポリミキシン抗生物質(例えば、ポリミキシンB、コリスチン(ポリミキシンE)、ポリミキシンM)；アミノグリコシド(例えば、ゲンタマイシン、アミカシン、トプラマイシン、デベカシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ステレプトマイシン)；グリコペプチド(例えば、バンコマイシン、ティコプラニン、テラバンシン、ラモプラニン、ダブトマイシン、デカプラニン、ブレオマイシン)；マクロライド(例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、フィダキソマイシン、テリスロマイシン、カルボマイシンA、ジョサマイシン、キタサマイシン、ミデカマイシン/酢酸ミデカマイシン、オレアンドマイシン、ソリスロマイシン、スピラマイシン、トロレアンドマイシン、タイロシン、ロキシスロマイシン、ジリスロマイシン、トロレアンドマイシン、スペクチノマイシン、メチマイシン、ネオメチマイシン、エリスロノリド、メガロマイシン、ピクロマイシン、ナルボマイシン、オレアンドマイシン、トリアセチル-オレアンドマイシン、ラウカマイシン(laukamycin)、クジマイシンA、アルボサイクリン、シネロマイシンB)；アンサマイシン(例えば、ストレプトバリシン、ゲルダナマイシン、ハーピマイシン、リファマイシン、リファンピン、リファブチン、リファベンチン、リファミキシン)；リネゾリド；プリスチナマイシン；およびスルホンアミド(例えば、スルファニルアミド、スルファセタルニド(sulfacetarnide)、スルファピリジン、スルファチアゾール、スルファジアジン、スルファメラジン、スルファジミジン、スルファソミジン、スルファサラジン、マフェニド、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファジメトキシン、スルファシマジン、スルファドキシン、スルファメトピラジン、スルファグアニジン、スクシニルスルファチアゾール、フタリルスルファチアゾール)。

#### 【0215】

本発明の組成物が本書に記載の式で示される化合物および1種以上のさらなる治療剤または予防剤の組合せを含む場合、当該化合物およびさらなる薬剤は、ともに、単独療法計画で通常投与される用量の約1%～約100%、または約5%～約95%の用量レベルで存在する。さらなる薬剤は、複数回投与計画の一部として、本発明の化合物とは別に投与することができる。別法として、これらの薬剤は、单一組成物中で本発明の化合物と一緒に混合された单一剤形の一部であってもよい。

#### 【0216】

用語「薬学的に許容される担体または補助剤」とは、本発明の化合物と一緒に患者に投与することができ、その薬理学的活性を破壊せず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与される場合に非毒性である、担体または補助剤をいう。

#### 【0217】

本発明の医薬組成物に使用することができる薬学的に許容される担体、補助剤およびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達システム(SEDDS)、例えば、d- -トコフェロールポリエチレンギリコール1000サクシネット、薬学的投与剤形に使用される界面活性剤、例えば、ツイーンまたは他の類似のポリマー系送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリ

10

20

30

40

50

ウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。シクロデキストリン、例えば、-、-、および - シクロデキストリンもまた、本書に記載の式によって示される化合物の送達を増強するために有利に使用することができる。

#### 【0218】

本発明の医薬組成物は、慣用の非毒性の薬学的に許容される担体、補助剤、またはビヒクルを含有することができる。いくつかの場合において、該製剤のpHを、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝剤で調整して、処方された化合物またはその送達形態の安定性を高めることができる。本書で用いる場合、非経口という用語は、非経口、硬膜外、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内の注射または注入技術を包含する。

10

#### 【0219】

本開示の化合物の有効量は、許容される投与様式のいずれかによって単回または複数回投与することができる。選択された投与経路にかかわらず、本開示の化合物および / または本開示の医薬組成物は、薬学的に許容される投与剤形に製剤化される。本開示による化合物は、他の医薬品と同様に、ヒト医学または獣医学における使用のための好都合な方法での投与のために製剤化することができる。

20

#### 【0220】

ある態様において、本開示は、1種以上の薬学的に許容される担体（添加剤）および / または希釈剤と一緒に処方された、1種以上の上記化合物の治療有効量を含む医薬製剤を提供する。ある実施態様において、本書に記載の1種以上の化合物は、非経口投与のための非経口投与のために製剤化され、本書に記載の1種以上の化合物は、水性または非水性の液剤、分散液剤、懸濁剤、または乳剤、または使用直前に滅菌注射液または分散液に再構成することができる滅菌散剤として製剤化することができる。このような製剤は、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含むことができる。これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のような補助剤を含むこともできる。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含めることによって確実にすることができる。等張剤（例えば、糖、塩化ナトリウムなど）を組成物に含めることも望ましい場合もある。さらに、注射用医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を含めることによってもたらされ得る。必要に応じて、製剤は、使用前に、例えば、等張生理食塩水またはデキストロース溶液で希釈することができる。いくつかの例において、当該化合物は水溶液として処方され、静脈内投与される。

30

#### 【0221】

医薬組成物は、注射用の溶液または粉末の形態とすることができます。かかる組成物は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁化剤を用いて当該技術分野で公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中溶液として、非毒性の非経口上許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、マンニトール、水、リングル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油（sterile, fixed oil）は、慣用的に溶媒または懸濁媒体として用いることができる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを包含する無菌性固定油（bland fixed oil）を用いることができる。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンで、オリーブ油またはヒマシ油のような天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の製剤に有用である

40

50

。これらの油性液剤または懸濁剤は、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロース、または乳剤および／または懸濁剤のような薬学的に許容される投与剤形の製剤化に一般的に使用される類似の分散剤を含有することもできる。T w e e n または S p a n のような一般的に使用される他の界面活性剤、および／または、薬学的に許容される固体、液体または他の投与剤形の製造に一般的に使用される他の類似の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も製剤化の目的で使用することができる。

#### 【 0 2 2 2 】

医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、乳剤、および水性懸濁剤、分散製剤および液剤が挙げられるがこれらに限定されない経口的に許容される投与剤形で経口投与され得る。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスタークが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた典型的に添加される。カプセル形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスタークが挙げられる。水性懸濁剤および／または乳剤を経口投与する場合、有効成分は、乳化剤および／または懸濁化剤と合わせて、油相に懸濁または溶解することができる。必要に応じて、ある種の甘味剤および／または矯味矯臭剤および／または着色剤を添加することができる。

10

#### 【 0 2 2 3 】

本発明の医薬組成物は、また、直腸投与用坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、本発明の化合物を、室温では固体であるが直腸温度では液体となって腸内で融解して有効成分を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料としては、カカオ脂、ミツロウおよびポリエチレングリコールが挙げられるがこれらに限定されない。

20

#### 【 0 2 2 4 】

別法として、または、加えて、医薬組成物は、鼻アゾールまたは吸入によって投与することができる。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを高める吸収促進剤、フッ化炭素、および／または当該技術分野で知られている他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて生理食塩水で液剤として調製することができる。

#### 【 0 2 2 5 】

いくつかの場合において、本書に記載の1種以上のペプチドは、例えば担体タンパク質と、コンジュゲート体を形成することができる。このようなコンジュゲート組成物は、一価または多価であり得る。例えば、コンジュゲート組成物は、本書に記載の1つのペプチドが担体タンパク質とコンジュゲートしたものを含むことができる。別法として、コンジュゲート組成物は、本書に記載の2種以上のペプチドが担体とコンジュゲートしたものを作ることができる。

30

#### 【 0 2 2 6 】

本書で用いる場合、2つのものが互いに「コンジュゲートし」た場合、それらは、直接的または間接的な共有または非共有相互作用によって連結される。特定の実施態様において、該会合は共有である。他の実施態様において、該会合は、非共有である。非共有相互作用としては、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁気相互作用、静電相互作用などが挙げられる。間接的共有相互作用は、2つのものが共有連結している場合には、リンカー基を介していくてもよい。

40

#### 【 0 2 2 7 】

担体タンパク質としては、対象体における免疫原性を増大または増強させるタンパク質を挙げることができる。例示的な担体タンパク質は、当該技術分野において記載されている（例えば、Fattom et al., Infect. Immun., 58:2309-2312, 1990 ; Devi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7175-7179, 1991 ; Li et al., Infect. Immun. 57:3823-3827, 1989 ; Szu et al., Infect. Immun. 59:4555-4561, 1991 ; Szu et al., J. Exp. Med. 166:1510-1524, 1987 ; およびSzu et al., Infect. Immun. 62:4440-4444, 1994を参照）。ポリマー担体は、1種以上的第一および／もしくは第二アミノ基、ア

50

ジド基、またはカルボキシル基を含有する天然または合成材料であり得る。担体は水溶性であり得る。

### 【 0 2 2 8 】

#### 処置方法

本開示は、感染症の予防および／または処置のために本書におけるペプチドを使用する方法を包含する。本書で用いる場合、用語「処置する」、「処置すること」または「処置」とは、対象体が罹患している疾患または状態を、部分的または完全に、軽減 (alleviating) 、阻害、寛解 (ameliorating) 、および／または緩和 (relieving) することをいう。これは、疾患または障害（例えば、癌）の症状のうち 1 種以上が寛解するかまたは有益に改変される様式を意味する。本書で用いる場合、特定の障害（例えば、感染症）の症状の寛解とは、永久的または一時的にかかわらず、本発明の組成物および方法に起因または関連することができる持続的または一過性の緩和 (lessening) をいう。いくつかの実施態様において、処置は、例えば、処置前の微生物細胞または生物体の数に対する（例えば、対象体中の）微生物細胞または生物体の数の減少；処置前の（例えば、対象体中の）微生物細胞または生物体の生存率（例えば、平均生存率）に対する（例えば、対象体中の）微生物細胞または生物体の生存率（例えば、平均生存率）の減少；および／または処置前の対象体の症状に対する該対象体における 1 種以上の感染症に関連する 1 種以上の症状の軽減を促進することができるかまたはもたらすことができる。

10

### 【 0 2 2 9 】

内部架橋 AMP が有効な細菌の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：ブドウ球菌 (*Staphylococci*)（例えば、*Staphylococcus aureus*）、*Staphylococcus intermedius* 、*Staphylococcus epidermidis* 、および他のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌）、ナイセリア（例えば、*N. gonorrhoeae*）およびナイセリア・メンингイティディス (*N. meningitidis*) ）、連鎖球菌 (*Streptococci*)（例えば、A 群連鎖球菌 (*Group A Streptococcus*)（例えば、*Streptococcus pyogenes*））、B 群連鎖球菌 (*Group B Streptococcus*)（例えば、*Streptococcus agalactiae*）、C 群連鎖球菌 (*Group C Streptococcus*)、G 群連鎖球菌 (*Group G Streptococcus*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ (*S. pneumoniae*)、およびビリダンス連鎖球菌 (*viridans Streptococci*) ）、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、トレポネーマ (*Treponema*)（例えば、*T. pallidum*）、トレポネーマ・ペルテヌエ (*T. pertenue*)、およびトレポネーマ・セラテウム (*T. cereum*) ）、ヘモフィルス (*Haemophilus*) 菌（例えば、*Haemophilus ducreyi*）、ヘモフィルス・インフルエンザエ (*H. influenzae*)、およびヘモフィルス・エジプチウス (*H. aegyptius*) ）、ボルデテラ (*Bordetellae*)（例えば、*Bordetella pertussis*）、ボルデテラ・パラバータシス (*B. parapertussis*)、およびボルデテラ・ブロンキセプチカ (*B. bronchiseptica*) ）、ガードネレラ・バギナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バチルス (*Bacillus*)（例えば、*Bacillus anthracis*）およびバチルス・セレウス (*B. cereus*) ）、マイコバクテリア (*Mycobacteria*)（例えば、*Mycobacterium tuberculosis*）およびマイコプラズマ・レプラエ (*M. leprae*) ）、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、アクチノバチルス・ブルロニューモニア (*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) ）、クロストリジウム (*Clostridium*)（例えば、*Clostridium perfringens*）、クロストリジウム・セプティカム (*C. septicum*)、クロストリジウム・ノビー (*C. novyi*)、およびクロストリジウム・テタニ (*C. tetani*) ）、エシェリキア・コリ (*Escherichia coli*)、ポルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*)、ビブリオ・コレラエ (*Vibrio cholerae*)、サルモネラ (*Salmonella*) 菌（例えば、*Salmonella enteritidis*）、サルモネラ・チフ

20

30

40

50

イリウム (*S. typhimurium*)、およびサルモネラ・チフィ (*S. typhi*) )、シゲラ (*Shigella*) 菌、フランシセラ (*Francisella*) 菌、エルシニア (*Yersinia*) 菌( 例えは、エルシニア・ペストス (*Y. pestis*) およびエルシニア・エンテロコリチカ (*Y. enterocolitica* ) )、バークホルデリア (*Burkholderia*) 菌、シュードモナス (*Pseudomonas*) 菌、およびブルセラ (*Brucella*) 菌。AMPが有効なマイコプラズマ生物体 (Mycoplasma organism) としては、例えは、マイコプラズマ・ニューモニエ (*M. pneumoniae*)、マイコプラズマ・ファーメンタンス (*M. fermentans*)、マイコプラズマ・ホミニス (*M. hominis*)、およびマイコプラズマ・ペネトランス (*M. penetrans*) が挙げられる。

#### 【 0 2 3 0 】

内部架橋AMPが有効な真菌類(酵母を含む)生物体の例としては、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、他のカンジダ種、クリプトコッカス・ネオフォルマンス (*Cryptococcus neoformans*)、ヒストプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、およびニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*) が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【 0 2 3 1 】

内部架橋AMPが有効な寄生原虫としては、トリコモナス・バギナリス (*Trichomonas vaginalis*)、プラスモディウム・ファルシパルム (*Plasmodium falciparum*)、プラスモディウム・ビバックス (*P. vivax*)、プラスモディウム・オバル (*P. ovale*)、プラスモディウム・マラリアエ (*P. malariae*)、エントアメーバ・ヒストリチカ (*Entamoeba histolytica*)、トキソプラズマ・ブルセイ (*Toxoplasma brucei*)、トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*) およびリーシュマニア・メジャー (*Leishmania major*) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【 0 2 3 2 】

内部架橋AMPを用いることができるウイルスの例としては、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 1型および2型、ヒトリンパ球向性ウイルス (HTLV)、麻疹ウイルス、狂犬病ウイルス、A型、B型およびC型肝炎ウイルス、ロタウイルス、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器多核体ウイルス、アデノウイルス、バルボウイルス( 例えは、バルボウイルスB19 )、ロジオラウイルス、エンテロウイルス、パピローマウイルス、レトロウイルス、ヘルペスウイルス( 例えは、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン・バーウイルス (EBV) )、ヒトサイトメガロウイルス (CMV)、ヒトヘルペスウイルス6型、7型および8型)、ポックスウイルス( 例えは、大痘瘡および小痘瘡、ワクシニア、およびサル痘ウイルス )、ネコ白血病ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、およびサル免疫不全ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。構造的に安定化されたI-TAMPは、微生物細胞内に移行し、該微生物細胞内でそれらの生物学的活性を発揮するが、関連する哺乳動物細胞内に移行する能力を有するが該哺乳動物細胞の有意な溶解を引き起こさない適切な哺乳動物内細胞活性 (intra-mammalian cell activities) ( 例えは、抗細胞内ウイルスまたは他の哺乳動物内細胞抗微生物活性 (intra-mammalian cell anti-microbial activity) ) を有する構造的に安定化されたAMPを開発することができる想定される。

30

#### 【 0 2 3 3 】

本書に記載の組成物、製剤および/または方法によって処置することができる障害としては、感染性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。感染性疾患は、細菌、ウイルス、真菌類または寄生虫などの病原体によって引き起こされ得る。いくつかの実施態様において、感染性疾患は、ヒトからヒトへうつることができる。いくつかの実施態様において、感染性疾患は、昆虫または動物から咬傷によってうつことがある。いくつかの実施態様において、感染性疾患は、汚染されている食物もしくは水の摂取、または環境中の生物への暴露によって獲得され得る。いくつかの感染性疾患はワクチンによって予防することができる。

40

#### 【 0 2 3 4 】

特定の実施態様において、本書に記載の組成物、製剤および/または方法によって処置す

50

10 ることができる疾患としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：アシネットバクター感染症、放線菌症、アフリカ睡眠病（アフリカトリパノソーマ症）、AIDS（後天性免疫不全症候群）、アメーバ症、アナプラズマ症、住血線虫症、アニサキス症、炭疽、溶血性アルカノバクテリア感染症、アルゼンチン出血熱、回虫症、アスペルギルス症、アストロウイルス感染症、バベシア症、バチルス・セレウス感染症、細菌性肺炎、細菌性膿症、バクテロイデス感染症、バランチジウム症、バルトネラ症、バイリサスカリス感染症（*Baylisascaris infection*）、BKウイルス感染症、黒色砂毛症（Black piedra）、プラストシストシス（*Blastocystosis*）、プラストミセス症、ボリビア出血熱、ボツリヌス中毒（および乳児ボツリヌス中毒）、プラジル出血熱、ブルセラ症、腺ペスト、バークホルデリア感染症、ブルーリ潰瘍、カリシウイルス感染症（ノロウイルスおよびサポウイルス）、カンピロバクター症、カンジダ症（モニリア症；鶯口瘡）、毛細虫症、カリオニ病、ネコひっかき病、蜂巣炎、シャガス病（アメリカトリパノソーマ症）、軟性下疳、水痘、チングニア、クラミジア、肺炎クラミジア感染症（台湾急性呼吸器因子またはTWAR）、コレラ、黒色分芽菌症、ツボカビ症、肝吸虫症、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱（CTF）、感冒（急性ウイルス性鼻咽喉炎；急性コリーザ）、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、クリミア・コンゴ出血熱（CCHF）、クリプトコッカス症、クリプトスピリジウム症、皮膚幼虫移行症（CLM）、シクロスボラ症、囊虫症、サイトメガロウイルス感染症、 Dengue熱、デスマデスムス感染症、二核アメーバ症、ジフテリア、裂頭条虫症、メジナ虫症、エボラ出血熱、エキノコックス症、エーリキア症、腸蠕虫症（蠕虫感染症）、エンテロコッカス感染症、エンテロウイルス感染症、発疹チフス、伝染性紅斑（第五病）、急性発疹症（第六病）、肝蛭症（Fasciolasis）、肥大吸虫症、致死性家族性不眠症（FFF）、フィラリア症、ウェルシュ菌食中毒、自由生息アメーバ感染症、フソバクテリウム感染症、ガス壊疽（クロストリジウム性筋壊死）、ゲオトリクム症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群（GSS）、ジアルジア症、鼻疽、頸口虫症、淋病、鼠径肉芽腫（鼠径リンパ肉芽腫症）、A群連鎖球菌感染症、B群連鎖球菌感染症、インフルエンザ菌感染症、手足口病（HFMD）、ハンタウイルス肺症候群（HPS）、ハートランドウイルス病、ヘルコバクター・ピロリ感染症、溶血性尿毒症症候群（HUS）、腎症候性出血熱（HFRS）、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、単純ヘルペス、ヒストプラスマ症、鉤虫感染症、ヒトボカウイルス感染症、ヒト・エウインギー・エーリキア症（Human Ewingii ehrlichiosis）、ヒト顆粒球性アナプラズマ症（HGA）、ヒトメタニユーモウイルス感染症、ヒト単球性エーリキア症、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症、ヒトパラインフルエンザウイルス感染症、条虫症、エプスタイン・バーウイルス伝染性单核症（Mono）、インフルエンザ（flu）、イソスボーラ症、川崎病、角膜炎、キンゲラ・キンゲ感染症、クールー病、ラッサ熱、レジオネラ症（レジオネラ症）、レジオネラ症（ポンティアック熱）、リーシュマニア症、ハンセン病、レプトスピラ症、リストリア症、ライム病（ライムボレリア症）、リンパ管フィラリア症（象皮症）、リンパ球性脈絡膜炎、マラリア、マールブルグ出血熱（MHF）、麻疹、中東呼吸器症候群（MERS）、類鼻疽（ホイットモア病）、髄膜炎、髄膜炎菌性病、横川吸虫症、微胞子虫症、伝染性軟属腫（MC）、サル痘、ムンプス、発疹熱（地方病性チフス（Endemic typhus））、マイコプラズマ肺炎、菌腫（曖昧性除去（disambiguation））、ハ工幼虫症、新生兒結膜炎（Neonatal conjunctivitis）（新生兒眼炎）、異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD、nvcJD）、ノカルジア症、オンコセルカ症（河川盲目症）、オビストルキス症、パラコクシジオイデス症（南アメリカプラストミセス症）、肺吸虫症、パスツレラ症、頭部シラミ症（Pediculosis capitis）（アタマジラミ）、体部シラミ症（Pediculosis corporis）（コロモジラミ）、ケジラミ症（陰部のシラミ、ケジラミ）、骨盤内炎症性疾患（PID）、百日咳、ペスト、肺炎球菌性感染症、ニューモシスチス肺炎（PCP）、肺炎、灰白髓炎、プレボテラ感染症、原発性アメーバ性髓膜脳炎（PAM）、進行性多巢性白質脳症、オウム病、Q熱、狂犬病、回帰熱、呼吸器多核体ウイルス感染症、リノスボリジウム症、ライノウイルス感染症、リケッチャ感染症、リケッチャ痘症、リフトバレー

10

20

30

40

50

熱（R V F）、ロッキー山紅斑熱(RMSF)、口タウイルス感染症、風疹、サルモネラ症、S A R S（重症急性呼吸器症候群）、疥癬、住血吸虫症、敗血症、赤痢菌感染症（細菌性赤痢）、帶状疱疹、天然痘（痘瘡）、スポットリクム症、ブドウ球菌性食中毒、黄色ブドウ球菌感染症、糞線虫症、亜急性硬化性全脳炎、梅毒、条虫症、破傷風（開口障害）、白癬性毛瘡（かみそり負け（Barber's itch））、頭部白癬、体部白癬、股部白癬、手白癬、黒癬、足白癬、爪白癬（爪真菌症）、癲風、トキソカラ症（眼幼虫移行症（O L M））、トキソカラ症（内臓幼虫移行症（V L M））、トラコーマ、トキソプラスマ症、旋毛虫症、トリコモナス症、鞭虫症（鞭虫感染症）、結核、野兎病、腸チフス熱、発疹チフス熱（Typhus fever）、ウレアプラズマ・ウレアリチカム感染症、渓谷熱（Valley fever）、ベネズエラウマ脳炎、ベネズエラ出血熱、ビブリオ・バルニフィカス感染症、腸炎ビブリオ性腸炎、ウイルス性肺炎、西ナイル熱、白砂毛症（White piedra）（Tinea blanca）、偽結核菌感染症、エルシニア症、黄熱、および接合菌症。

## 【0235】

本書に記載の組成物、製剤および／または方法は、病原を処置するために使用することができる。いくつかの実施態様において、該病原は、ウイルス、細菌、プリオン、真菌類または寄生虫であり得る。特定の実施態様において、本書に記載の病原としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：アシネットバクター・バウマンニ（*Acinetobacter baumannii*）、アクチノミセス・イスラエリイ（*Actinomyces israelii*）、アクチノミセス・ゲエンセリアエ（*Actinomyces gerencseriae*）およびプロピオバクテリウム・プロピオニクス（*Propionibacterium propionicus*）、トリパノゾーマ・ブルセイ（*Trypanosoma brucei*）、H I V（ヒト免疫不全ウイルス）、エントアメーバ・ヒストリチカ（*Entamoeba histolytica*）、アナプラズマ種（*Anaplasma species*）、アンギオストロンギルス属（*Angiostrongylus*）、アニサキス、バチルス・アントラシス（*Bacillus anthracis*）、溶血性アルカノバクテリア（*Arcanobacterium haemolyticum*）、フニンウイルス、ヒト回虫、アスペルギルス種（*Aspergillus species*）、アストロウイルス科（*Astroviridae family*）、バベシア種（*Babesia species*）、バチルス・セレウス（*Bacillus cereus*）、細菌性膣症細菌叢（*bacterial vaginosis microbiota*）、バクテロイデス種（*Bacteroides species*）、バランチジウム・コリ（*Balantidium coli*）、バルトネラ（*Bartonella*）、バイリサスカリス種（*Baylisascaris species*）、B K ウイルス、ピエドライア・ホルタエ（*Piedraia hortae*）、プラストシスチス種（*Blastocystis species*）、プラストミセス・デルマチチジス（*Blastomyces dermatitidis*）、マチュポウイルス、クロストリジウム・ボツリヌム（*Clostridium botulinum*）、サビア（*Sabia*）、ブルセラ種（*Brucella species*）、腸内細菌科（*Enterobacteriaceae*）、バークホルデリア・セバシア（*Burkholderia cepacia*）および他のバークホルデリア種（*Burkholderia species*）、マイコバクテリウム・ウルセラヌス（*Mycobacterium ulcerans*）、カリシウイルス科（*Caliciviridae family*）、カンピロバクター種（*Campylobacter species*）、カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*）および他のカンジダ種（*Candida species*）、キャピラリア・フィリピネシス（*Capillaria philippensis*）、キャピラリア・ヘパチカ（*Capillaria hepatica*）、キャピラリア・エロフィラ（*Capillaria aerophila*）、バルトネラ・バシリホルミス（*Bartonella bacilliformis*）、バルトネラ・ヘンセラ（*Bartonella henselae*）、A 群連鎖球菌およびブドウ球菌（Group A Streptococcus and Staphylococcus）、トリパノゾーマ・クルージ（*Trypanosoma cruzi*）、ヘモフィルス・デュクレイ（*Haemophilus ducreyi*）、水痘帯状疱疹ウイルス（*Varicella zoster virus*）（V Z V）、アルファウイルス（*Alphavirus*）、クラミジア・トラコマチス（*Chlamydia trachomatis*）、クラミドフィラ・ニューモニエ（*Chlamydophila pneumoniae*）、ビブリオ・コレラエ（*Vibrio cholera*）、フォンセカエア・ペドロソイ（*Fonsecaea pedrosoi*）、バトラコキトリウム・デンドラバチディス（*Batrachochytrium dendrobatidis*）、肝吸虫（*Clonorchis sinensis*）、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）、コクシジオイデス・イミチス（*Coccidioides immitis*）およびコクシジオイデス・ポサダシ（*Coccidioides posadasii*）、コロ

10

20

30

40

50

ラドダニ熱ウイルス (Colorado tick fever virus) ( C T F V ) 、ライノウイルス (rhi noviruses) およびコロナウイルス (coronaviruses) 、 P R N P 、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、クリプトコッカス・ネオフォルマンス (Cryptococcus neoformans) 、クリプトスピリジウム種 (Cryptosporidium species) 、ブラジル鉤虫 (Ancylostoma braziliense) ; 複数の他の寄生虫、シクロスボラ・カイエタネンシス (Cyclospora cay etanensis) 、有鉤条虫 (Taenia solium) 、サイトメガロウイルス、デングウイルス (D E N - 1 、 D E N - 2 、 D E N - 3 および D E N - 4 ) - フラビウイルス (Flavivirus es) 、緑藻類 (Green algae) 、デスマデスマス・アルマツス (Desmodesmus armatus) 、二核アメーバ (Dientamoeba fragilis) 、コリネバクテリウム・ジフテリエ (Corynebacterium diphtheriae) 、裂頭条虫 (Diphyllobothrium) 、メジナ虫 (Dracunculus medinensis) 、エエボラウイルス (E B O V) 、エキノコックス種 (Echinococcus species) 、エシェリキア種 (Ehrlichia species) 、エンテロビウス・ベルミクラリス (Enterobius vermicularis) 、エンテロコッカス種 (Enterococcus species) 、エンテロウイルス種 (Enterovirus species) 、発疹チフスリケッチャ (Rickettsia prowazekii) 、パルボウイルス (Parvovirus) B 1 9 、ヒトヘルペスウイルス (Human herpesvirus) 6 ( H H V - 6 ) およびヒトヘルペスウイルス (Human herpesvirus) 7 ( H H V - 7 ) 、ファスキオラ・ヘパチカ (Fasciola hepatica) およびファスキオラ・ギガンチカ (Fasciola gigantica) 、ファシオロプシス・ブスキ (Fasciolopsis buski) 、 P R N P 、フィラリア上科 (Filarioidea superfamily) 、クロストリジウム・パーフリンジエンス (Clostridium perfringens) 、フソバクテリウム種 (Fusobacterium species) 、クロストリジウム・パーフリンジエンス (Clostridium perfringens) 、他のクロストリジウム種 (Clostridium species) 、ゲオトリクム・カンジダム (Geotrichum candidum) 、ジアルジア・ラムブリア (Giardia lamblia) 、バークホルデリア・マレイ (Burkholderia mallei) 、グナソストーマ・スピニゲルム (Gnathostoma spinigerum) およびグナソストーマ・ヒスピダム (Gnathostoma hispidum) 、ナイセリア・ゴノレア (Neisseria gonorrhoeae) 、クレブシエラ・グラニュロマチス (Klebsiella granulomatis) 、ストレプトコッカス・ピオゲネス (Streptococcus pyogenes) 、ストレプトコッカス・アガラクチア (Streptococcus agalactiae) 、ヘモフィルス・インフルエンザエ (Haemophilus influenzae) 、エンテロウイルス (Enteroviruses) 、主にコクサッキー A ウイルス (Coxsackie A virus) およびエンテロウイルス (Enterovirus) 7 1 ( E V 7 1 ) 、シンノンブルウイルス (Sin Nombre virus) 、ハートランドウイルス (Heartland virus) 、ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) 、エシェリキア・コリ (Escherichia coli) O 1 5 7 : H 7 、 O 1 1 1 および O 1 0 4 : H 4 、ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae family) 、 A 型肝炎ウイルス、 B 型肝炎ウイルス、 C 型肝炎ウイルス、 D 型肝炎ウイルス、 E 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス (Herpes simplex virus) 1 型および 2 型 ( H S V - 1 および H S V - 2 ) 、ヒストプラズマ・カプスラーツム (Histoplasma capsulatum) 、ズビニ鉤虫 (Ancylostoma duodenale) およびアメリカ鉤虫 (Necator americanus) 、ヒトボカウイルス (Human bocavirus) ( H B o V ) 、エシェリキア・エウィンギー (Ehrlichia ewingii) 、アナプラズマ・ファゴサイトフィルム (Anaplasma phagocytophilum) 、ヒトメタニユーモウイルス (Human metapneumovirus) ( h M P V ) 、エーリキア・シャフェンシス (Ehrlichia chaffeensis) 、ヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus) ( H P V ) 、ヒトパラインフルエンザウイルス (Human parainfluenza viruses) ( H P I V ) 、小型条虫 (Hymenolepis nana) および縮小条虫 (Hymenolepis diminuta) 、エプスタイン・バーウィルス (Epstein-Barr Virus) ( E B V ) 、オルトミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae family) 、イソスボーラ・ベリ (Isospora belli) 、キンゲラ・キング (Kingella kingae) 、ラッサウイルス (Lassa virus) 、レジオネラ・ニューモフィラ (Legionella pneumophila) 、リーシュマニア種 (Leishmania species) 、ライ菌 (Mycobacterium leprae) 、マイコバクテリウム・レブロマトシス (Mycobacterium lepromatosis) 、レプトスピラ種 (Leptospira species) 、リストリア・モノサイトゲネス (L

10

20

30

40

50

*isteria monocytogenes*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、ボレリア・ガリニ (*Borrelia garinii*)、ボレリア・アフゼリ (*Borrelia afzelii*)、バンクロフト糸状虫 (*Wuchereria bancrofti*)、マレー糸状虫 (*Brugia malayi*)、リンパ球性脈絡膜炎ウイルス (*Lymphocytic choriomeningitis virus*) (LCMV)、プラスモジウム種 (*Plasmodium species*)、マールブルグウイルス (*Marburg virus*)、麻疹ウイルス (*Measles virus*)、中東呼吸器症候群コロナウイルス (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*)、バークホルデリア・シュードマレイ (*Burkholderia pseudomallei*)、ナイセリア・メニンギティディス (*Neisseria meningitidis*)、横川吸虫 (*Metagonimus yokagawai*)、マイクロスボリジア・フィルム (*Microsporidia phylum*)、伝染性軟属腫ウイルス (*Molluscum contagiosum virus*) (MCV)、サル痘ウイルス (*Monkeypox virus*)、ムンプスウイルス (*Mumps virus*)、リケッチャ・チフィ (*Rickettsia typhi*)、マイコプラズマ・ニューモニエ (*Mycoplasma pneumoniae*)、アクチノマウセトーマ (*Actinomycetoma*)、ユーマイセトーマ (*Eumycetoma*)、寄生虫性双翅目ハエ幼虫 (parasitic dipterous fly larvae)、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、ナイセリア・ゴノレア (*Neisseria gonorrhoeae*)、ノカルジア・アステロイドス (*Nocardia asteroides*)、ノカルジア種 (*Nocardia species*)、回旋糸状虫 (*Onchocerca volvulus*)、タイ肝吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) およびネコ肝吸虫 (*Opisthorchis felineus*)、南アメリカ分芽菌 (*Paracoccidioides brasiliensis*)、ペディクリス・ヒューマヌス・カピチス (*Pediculus humanus capitis*)、フィチルス・ pubis (*Phthirus pubis*)、ボルデテラ・パータシス (*Bordetella pertussis*)、エルシニア・ペストス (*Yersinia pestis*)、ストレプトコツカス・ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*)、ニューモシスチス・ジロベシ (*Pneumocystis jirovecii*)、ポリオウイルス (*Poliovirus*)、プレボテラ種 (*Prevotella species*)、ネグレリア・フォーレリ (*Naegleria fowleri*)、JCウイルス、クラミドフィラ・シタッシ (*Chlamydophila psittaci*)、コクシエラ・ブルネッティ (*Coxiella burnetii*)、狂犬病ウイルス、ボレリア・ヘルムシイ (*Borrelia hermsii*)、ボレリア・レクルレンチス (*Borrelia recurrentis*)、ボレリア種 (*Borrelia species*)、呼吸器多核体ウイルス (*Respiratory syncytial virus*) (RSV)、リノスボリジウム・セーベリ (*Rhinosporidium seeberi*)、ライノウイルス (*Rhinovirus*)、リケッチャ種 (*Rickettsia species*)、リケッチャ・アカリ (*Rickettsia akari*)、リフトバレー熱ウイルス (*Rift Valley fever virus*)、リケッチャ・リケッチャ (*Rickettsia rickettsiae*)、ロタウイルス (*Rotavirus*)、風疹ウイルス (*Rubella virus*)、サルモネラ種 (*Salmonella species*)、SARSコロナウイルス (*SARS coronavirus*)、ヒゼンダニ (*Sarcoptes scabiei*)、シストソーマ種 (*Schistosoma species*)、シゲラ種 (*Shigella species*)、水痘帯状疱疹ウイルス (*Varicella zoster virus*) (VZV)、大痘瘡 (*Variola major*)、小痘瘡 (*Variola minor*)、スプロトリクス・シェンクッキイ (*Sporothrix schenckii*)、スタフィロコッカス種 (*Staphylococcus species*)、糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*)、麻疹ウイルス (*Measles virus*)、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*)、テニア種 (*Taenia species*)、クロストリジウム・テタニ (*Clostridium tetani*)、トリコフィトン種 (*Trichophyton species*)、トリコフィトン・トンズランス (*Trichophyton tonsurans*)、エピデルモフィトン・フロコスマ (*Epidermophyton floccosum*)、トリコフィトン・ルブルム (*Trichophyton rubrum*)、トリコフィトン・メンタグロフィテス (*Trichophyton mentagrophytes*)、トリコフィトン・ルブルム (*Trichophyton rubrum*)、ホルタエア・ウエルネクキイ (*Hortaea werneckii*)、トリコフィトン種 (*Trichophyton species*)、トリコフィトン種 (*Trichophyton species*)、マラセチア種 (*Malassezia species*)、イヌ回虫 (*Toxocara canis*)、ネコ回虫 (*Toxocara cati*)、クラミジア・トラコマチス (*Chlamydia trachomatis*)、トキソプラズマ・ゴンディ (*Toxoplasma gondii*)、旋毛虫 (*Trichinella spiralis*)、膣トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*)、鞭虫 (*Trichuris trichiura*)、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、  
10  
20  
30  
40  
50

フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、サルモネラ・エンテリカ亜種エンテリカ (*Salmonella enterica* subsp. *enterica*)、血清型チフス (*serovar typhi*)、リケッチャ (*Rickettsia*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム (*Ureaplasma urealyticum*)、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、コクシジオイデス・ポサダシ (*Coccidioides posadasii*)、ベネズエラウマ脳炎ウイルス (*Venezuelan equine encephalitis virus*)、グアナリトウイルス (*Guanarito virus*)、ビブリオ・バルニフィカス (*Vibrio vulnificus*)、ビブリオ・バラヘモリチカス (*Vibrio parahaemolyticus*)、複数のウイルス (*multiple viruses*)、ウエストナイルウイルス (*West Nile virus*)、トリコスプロン・ベイゲリイ (*Trichosporon beigelii*)、エルシニア・シユードツベルクロシス (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、黄熱ウイルス (*Yellow fever virus*)、ケカビ目 (*Mucorales order*) (ムコール症)、およびハエカビ目 (*Entomophthorales order*) (エントモフトラ症)。

#### 【0236】

本書に記載の全ての処置および予防方法は、上記の微生物性生物の少なくともいずれかまたは全てに適用することができる。

#### 【0237】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、1種の微生物に対して有毒であり得る。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、2種の微生物に対して有毒であり得る。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、3種の微生物に対して有毒であり得る。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、4種の微生物に対して有毒であり得る。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、5種の微生物に対して有毒であり得る。

#### 【0238】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、宿主対象体にダメージを与えることなく微生物を処置するために用いることができる。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、宿主対象体にダメージを与えることなく2種の微生物を処置するために用いることができる。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、宿主対象体にダメージを与えることなく3種の微生物を処置するために用いることができる。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、宿主対象体にダメージを与えることなく4種の微生物を処置するために用いることができる。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、宿主対象体にダメージを与えることなく5種の微生物を処置するために用いることができる。

#### 【0239】

一般的に、方法は、対象体を選択すること、および、例えば医薬組成物においてまたは医薬組成物として、本書におけるペプチドのうち1種以上の有効量を対象体に投与することを含み、また、微生物感染症の予防または処置に必要な場合には投与を繰り返すことを含んでもよく、また、例えば経口、静脈内または局所投与することができる。

#### 【0240】

特定の患者のための特定の投与量および処置計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物組み合わせ (drug combination)、疾患、状態または症状の重篤度および経過、疾患、状態または症状に対する患者の素質、ならびに処置を行う医師の判断を含む種々の要因に依存する。

#### 【0241】

1回以上の投与、適用または投薬で、有効量を投与することができる。治療化合物の治療有効量 (すなわち、有効な投与量) は、選択された治療化合物に依存する。当該組成物は、1日1回以上～1週間に1回以上 (1日おきに1回を含む) 投与することができる。当業者は、疾患または障害の重篤度、以前の処置、対象体の総体的な健康および/または年齢、ならびに存在する他の疾患が挙げられるがこれらに限定されない特定の要因が対象体を有效地に処置するために必要とされる投与量およびタイミングに影響を及ぼし得ると

10

20

30

40

50

解する。

#### 【 0 2 4 2 】

さらにまた、本書に記載の治療化合物の治療有効量による対象体の処置は、単回の処置または一連の処置を含み得る。例えば、少なくとも1回、有効量を投与することができる。患者の状態が改善されると、必要に応じて、本発明の化合物、組成物または組み合わせの維持用量を投与することができる。その後、投与量もしくは投与頻度、またはその両方を、症状の関数として、改善された状態が維持されるレベルまで低下させることができる。しかしながら、患者は、疾患症状の再発時に長期間断続的治療を必要とすることがある。

#### 【 0 2 4 3 】

いくつかの場合、本書におけるペプチドは、さらに、疾患または疾患症状の調節を行うのに有用な量で1種以上のさらなる治療剤と共に投与することができる。かかるさらなる治療剤としては、当該技術分野で知られている慣用の抗微生物剤（例えば、抗生物質）を挙げることができる。共投与される場合、本発明のステープル化AMPは、慣用の抗微生物剤と組み合わせて、機構的に相加的または相乗的な抗微生物効果を生じるように機能する。特定の作用機序に限定されずに、特定の微生物性生物（例えば、グラム陰性細菌を包含する）の膜に「細孔」を生じる能力を有する特定の内部架橋（例えば、ステープル化）AMPは、適切な慣用の抗微生物剤の、関連する微生物細胞の内部への通過を促進および／または増強するように作用することができる。同じ目的で、内部架橋AMPは、適切な抗微生物剤と（共有的または非共有的に）コンジュゲートすることができ、得られたコンジュゲート体は、適切な対象体へ投与される。

10

#### 【 0 2 4 4 】

内部架橋および細胞内ターゲティングAMPが微生物性生物の膜に一過性の「細孔」をも生じる能力は、それらのための別の有用性の基礎をもたらす。かくして、例えば、関連する微生物性生物（例えば、本書に記載のもののいずれか）を、対象体内またはインビトロで、該微生物性生物の「細孔」または溶解を生じる能力を有する内部架橋AMPと接触させることができる。この活性の結果として、核酸（例えば、DNAおよび／またはRNA）が、微生物性生物からそれらの周囲へ放出される。この現象は、微生物性生物の正確で迅速で安価な同定の基礎として用いることができる。接触が対象体内で生じる場合、種々の体液（例えば、血液、リンパ液、尿、糞便、粘液、または涙）のいずれかまたは体洗浄を試験することができる。接触がインビトロで生じる場合、培養培地を試験することができる。

20

#### 【 0 2 4 5 】

##### 医療または衛生デバイスへの応用

本発明の抗微生物ペプチドは、様々な医療および／または衛生デバイス（例えば、コーティングとして、またはデバイスが脊椎動物対象体の体管（bodily canal）に挿入された後、脊椎動物対象体の体腔に挿入された後または脊椎動物の組織もしくは器官に適用された後に分解または溶解した場合の暴露または放出のために生分解性デバイス内に含浸される）に応用または組み込むことができて、微生物（例えば、細菌またはバイオフィルム）の増殖を防止または阻害することができる。本書に記載のステープル化ペプチドとともに用いられるのに好適な医療または衛生デバイスとしては、下記の目的で脊椎動物対象体の体管に挿入されるか、脊椎動物対象体の体腔に挿入されるか、または脊椎動物の組織もしくは器官に適用されるデバイスが挙げられるがこれらに限定されない：（a）傷の保護；（b）脊椎動物対象体の体からの、体液、分泌液または排泄物（例えば、血液、月経、尿、リンパ液、脳脊髄液、精液、唾液、膣分泌物、粘液、または糞便）の望ましくない放出の防止または軽減、または制限された放出の解消；（c）対象体への薬物またはいくつかの他の治療剤もしくは予防剤の送達；（d）不在の臓器機能の置換または欠損した臓器機能の補完；または（e）体管（例えば、血管）の開存性の維持。医療または衛生デバイスの具体的な例としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：直腸デバイス、例えば、坐剤、浣腸、およびカテーテル；鼻送達、器官送達、または食道送達デバイス；膣用デバイス、例えば、膣用タンポンおよび避妊デバイス（例えば、ベッサリーまたは子宮内

30

40

50

デバイス( IUD ) ) ; 静脈用、動脈用、頭蓋内用および他のためのニードル、カテーテルおよびステント；腎透析用アクセス；外科用の絆創膏、縫合または包帯；オストミーデバイス；天然および合成の埋め込み型組織マトリックス( 例えば、米国特許第 5,885,829 号を参照( 出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する ) ) ；ペースメーカー、ならびにペースメーカーウェイアおよびリード；合成および自然のプロテーゼ、例えば、臀部および膝用プロテーゼ、ならびに心臓弁；体腔( 例えば、腹腔 ) に埋め込まれ、薬物またはいくつかの他の治療もしくは予防剤のゆっくりとした送達を提供する浸透圧ポンプ( 例えば、ミニ浸透圧ポンプ ) 。

#### 【 0246 】

さらなる適用

10

処置に好適な動物の例は、当該技術分野において一般的に知られており、以下のものが挙げられる( しかし、これらに限定されない ) : 例えば、家禽類および他のトリ( ニワトリ、シメンチョウ、アヒル、ダチョウ、エミュー、ウズラを包含する ) 、反芻動物( ヤギ、ヒツジ、およびウシを包含する ) 、サカナ、ブタ、ウサギ、マウス、ラット、ウマ、ロバ、サル、類人猿、ネコ科動物( ネコを包含する ) 、ハムスター、フェレット、モルモットおよびイヌ科動物( イヌを包含する ) 。処置に好適な植物の例は、当該技術分野において一般的に知られており、以下のものが挙げられる( しかし、これらに限定されない ) : 例えば、アーモンド、リンゴ、アマランス、チョウセンアザミ、アスピラガス、アボカド、バナナおよびプランテン、オオムギ、ビート、ベリー類( ブルーベリー、ブラックベリー、ストロベリー、およびラズベリー ) 、パンノキおよびジャックフルーツ、芽キャベツ、キャベツ、ニンジン、キャッサバ、カリフラワーおよびブロッコリー、セロリ、ハヤトウリ、チェリー、ココナツ、コラードおよびケール、コーン( トウモロコシ ) 、キュウリおよびズッキーニ、タンポポ、ナスビ、エンダイブおよびチコリ、ニンニク、コールラビ、ブドウ、マメ科植物、レタス、メロン類( ハネデュー、カンタロープおよびスイカ ) 、カラシナ、オート麦、オカ( oca ) 、オリーブ、オクラ、タマネギ、オレンジおよびグレープフルーツ、オイスター・プラント、西洋ナシ、モモ、ペミカン、ペッパー、ジャガイモおよび他の塊茎、キノア、ラディッシュ、コメ、ダイオウ、ライムギ、サゴ、ソルガム、ダイズ、ホウレンソウ、カボチャ( pumpkin ) および他のカボチャ( squash ) 、キクイモ、タロイモ、テフ、トマト、カブ、ウルuco( ulluco ) 、バニラ、クレソン、コムギ、ヤム、およびヤウティア。処置に好適な食品の例は、当該技術分野において一般的に知られており、以下のものが挙げられる( しかし、これらに限定されない ) : 例えば、上記のような、藻類、キノコ類、および動物由来の食品( 例えば、ビーフ、バター、タマゴ、( アイス ) クリーム、グレイビー、ミルク、ポーク、ヴィール、ヨーグルト ) および / または植物由来の食品( 例えば、ビール、パン、シリアル、チョコレート、コーヒー、ケチャップ、マスタードソース、オートミール、ジュース、グルタミン酸ナトリウム、サラダ、ソーダ、ソフトドリンク、豆乳、醤油、茶、豆腐、揚げ物、酢、ワイン ) 。

#### 【 0247 】

本書におけるペプチドは、また、微生物( 例えば、細菌 ) 汚染のリスクを低減または排除するために、パーソナルケアおよび / または消費者製品の状況において( 例えば、滅菌プロセスにおける健康製品または美容製品に ) 適用することもできる。処置に好適な製品の例は、当該技術分野において一般的に知られており、以下のものが挙げられる( しかし、これらに限定されない ) : 例えば、ブラシ、コンディショナー、クリップ、クリッパー、カールアイロン、シャンプー、ソープ、ローション、局所アクネ軟膏、オイル、着色料、染料、香料、ピン、フレグランス、カミソリ、ヒゲソリ用デバイス、デオドラント、化粧料、キッチン用および / またはダイニング用デバイス( 例えば、まな板、ラック、容器、ポット、平鍋、器具( utensil ) ) 、および清掃デバイス( 例えば、ホウキ、モップ、ちりとり、掃除機 ) および清浄液。

20

#### 【 実施例 】

#### 【 0248 】

実施例 1 : ステープル化 I - T A M P アナログの合成

30

40

50

どのステープル挿入位置が最適な生物学的および薬理学的特性を有する I - T A M P アナログを生成するかを同定するために、ステープル化ブフォリン I I ペプチドの完全な  $i, i + 4$  および  $i, i + 7$  ステープルスキャンパネルを合成した（図 1）。いくつかの組成物において、二次構造におけるブレークポイントとしてのプロリンの潜在的な役割を考慮して、中心のプロリン残基の置き換えを回避した。また、いくつかのパネルにおいて、UV 分光法によるペプチド濃度の容易な決定のために、該プロリンに隣接するフェニルアラニンをトリプトファンに置き換えた。これらの例示的なパネルの生成は、親 I - T A M P の種々のセグメントの構造安定化の、その抗微生物および溶血活性に対する効果を調べることを可能にした。

#### 【0249】

10

##### 実施例 2：ステープル化 I - T A M P アナログの ヘリックス特徴付け

当該ステープル化 I - T A M P アナログパネル内の各ペプチドについて ヘリックス含量を決定するために、 - ヘリックス促進溶媒であるトリフルオロエタノール（T F E ; 50 % v / v）の存在下および不在下で CD 分光法を用い、 10 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）に溶解したペプチドを研究した。T F E の不在下では、  $i, i + 4$  ステープル化アナログは、完全に無秩序であった非ステープル化親 I - T A M P であるブフォリン I I (F 1 0 W) と比べて多少改善された ヘリックス構造を示した（図 2 のパネル A）。T F E を添加すると、 ヘリックス含量は、 ヘリックスAMPについて前に観察されたほど劇的ではないが、ステープル化アナログのいくつかおよび親 I - T A M P (F 1 0 W) では増加し（図 2 のパネル B）、ブフォリン I I 配列内のヘリックス破壊プロリンの取り込みと一致する。 $i, i + 7$  ステープル化アナログは、T F E の存在下および不在下の両方で、それらの  $i, i + 4$  カウンターパートと比べて高いレベルの ヘリックス度を示した（図 3）。

#### 【0250】

20

##### 実施例 3：ステープル化 I - T A M P ペプチドの溶血活性

敗血症などの全身性感染症におけるAMPの使用を長く妨害してきた主な障害の1つは、それらの、赤血球（RBC）などのヒト細胞を溶解する傾向である。かくして、治療域を達成するために可能な限り溶血活性を最小化することが重要である。リン酸緩衝液中 1 % RBC 懸濁液において I - T A M P ブフォリン I I のステープル化アナログを試験した場合、ほとんどの  $i, i + 4$  アナログは低い溶血活性を示したが、いくつかの場合、溶血が5倍増加した（表 1）。一般に、 $i, i + 7$  アナログは、おそらくより長い炭化水素ステープルのより大きな疎水性に起因して、より高い溶血活性を有した（表 1）。注目すべきことに、炭化水素ステープルが疎水性の増大に起因して溶血活性を増大させるこれらの状況下では、アルケン部分を、例えばジヒドロキシル化によって、修飾して、親水性残基を導入し、溶血を潜在的に軽減することができる。

30

#### 【0251】

BFS tap( $i + 4$ )7 および BFS tap( $i + 4$ )11 は低い溶血活性を維持しながら抗微生物活性の最大の上昇を示したので、抗微生物効力と溶血活性抑制のバランスを取って、BFS tap( $i + 4$ )7 および BFS tap( $i + 4$ )11 をさらなる開発のための特定の例示的な候補として同定した。

40

#### 【0252】

図 8 は、ステープル化ブフォリン I I アナログの溶血を示すグラフである。ステープル化ブフォリン I I アナログをリン酸緩衝液中 1 % v / v ヒト赤血球（RBC）と一緒に 37 度 1 時間インキュベートし、次いで、上清を回収し、570 nm で UV 吸光度を使用してヘモグロビン放出を測定した。ステープル化溶解性対照ペプチドとは対照的に、ブフォリン I I アナログは、50 μg / mL までの全ての試験濃度で 5 % 未満の溶血レベルを示した。

#### 【0253】

50

## 【表1】

表1. エシェリキア・コリ (E.coli)に対するブフォリンIIおよびステープル化誘導体の最小阻止濃度 (MIC) および50 µg/mlの該ペプチドの溶血活性

ペプチド	抗微生物活性	
	MIC (µg/ml)	50 µg/mlでの溶血%
E.coli		
ブフォリンII	>800	2.1
ブフォリンII(F10W)	>800	2.7
BFStap(i+4)1	50.0	2.2
BFStap(i+4)2	5.2	12.6
BFStap(i+4)3	25.0	2.9
BFStap(i+4)4	29.2	2.9
BFStap(i+4)5	66.7	3.0
BFStap(i+4)6	8.3	10.0
BFStap(i+4)7	6.3	3.4
BFStap(i+4)8	29.2	2.8
BFStap(i+4)9	50.0	2.5
BFStap(i+4)10	100	2.4
BFStap(i+4)11	6.3	3.1
BFStap(i+4)12	>100	2.4
BFStap(i+4)13	>100	2.4
BFStap(i+7)1	10.4	16.6
BFStap(i+7)2	33.3	3.1
BFStap(i+7)3	29.2	6.1
BFStap(i+7)4	3.1	57.0
BFStap(i+7)5	52.1	6.8
BFStap(i+7)6	6.3	9.5
BFStap(i+7)7	22.9	3.0
BFStap(i+7)8	12.5	3.9
BFStap(i+7)9	41.7	4.3
BFStap(i+7)10	>100	2.3

## 【0254】

実施例4：ステープル化I-TAMPペプチドの抗微生物活性

非ステープル化配列と比べたステープル化ブフォリンIIアナログの抗微生物活性を決定するため、一般的なグラム陰性病原体、エシェリキア・コリ (Escherichia coli) (E. coli) に対するMICを決定した。ほとんどの研究はブフォリンII活性を研究するために放射状拡散アッセイ (radial diffusion assay) (RDA) を用いるが、マイクロプロス希釈アッセイ (microbroth dilution assay) は抗生物質の分野で用いられる標準技術であるので、このより広く適用される技術を採用した。非ステープル化ブフォリンII (F10W) およびブフォリンIIの活性と比べて、全てのステープル化アナログは、適度な構造安定化に起因して予想されるものを超えて、より高いレベルの活性を示した (表1および2)。顕著には、BFStap(i+4)7およびBFStap(i+7)4などの特定の場合において、非修飾ブフォリンIIと比べて観察された活性の増加は200倍を超えていた。注目すべきことに、N末端領域のステーピングが、以前にブフォリンIIの

10

20

30

40

50

C末端 ヘリックス領域であったC末端領域にステープルを導入するよりも優れた化合物を生じることは特に予想されなかった。これらの結果は、ステープル挿入部位が以前の構造的および生物学的データに基づいて明白 (apparent) ではないかまたは明白 (obvious) ではなかったので、最適な構築物を発見するために包括的なステープルスキャンの重要性を再確認する。

### 【 0 2 5 5 】

#### 【表 2】

表2. グラム陽性細菌性病原体およびグラム陰性細菌性病原体に対するブフォリンIIおよびステープル化誘導体の最小阻止濃度 (MIC)

ペプチド	抗微生物活性				
	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				
	エシェリキア・コリ E.coli	バチルス・セレウス B.cereus	シュードモナス・エルジノーサ P.aeruginosa	スタフィロコッカス・アウレウス S.Aureus	MRSA
ブフォリンII	>800	>800	>800	>800	>800
BFStap(i+4)7	6.25	12.5	12.5	12.5	25
BFStap(i+4)11	6.25	25	12.5	50	>50
BFStap(i+7)6	6.25	12.5	12.5	25	>50

10

### 【 0 2 5 6 】

#### 実施例で用いた方法

固相ペプチド合成法 : F m o c ベースの固相ペプチド合成法を使用して、抗微生物ペプチドおよびそれらのステープル化誘導体を合成した。様々なステープル長を達成するために、-メチル、-アルケニルアミノ酸を2個、3個、または6個の残基に隣接して使用した。例として、R<sub>5</sub>残基またはR<sub>3</sub>残基は位置iで組み込むことができ、S<sub>5</sub>は位置i+3で組み込まむことができ、一方、2個のS<sub>5</sub>残基はiおよびi+4の位置で使用することができ、R<sub>8</sub>は位置iで、S<sub>5</sub>は位置i+7で（または、S<sub>8</sub>は位置iで、R<sub>5</sub>はi+7で）使用することができる[20]。ステーピング反応のために、ジクロロエタンに溶解したG r u b b s の第一世代ルテニウム触媒を樹脂上にあるペプチドに加えた。最大変換を確実にするために、ステーピングを3~5ラウンド行った。一旦ステープル化した後、トリフルオロ酢酸を用いて該ペプチドを樹脂から切断し、次いで、ヘキサン：エーテル(1:1)混合物を用いて沈殿させ、次いで、風乾し、L C - M S を用いて精製した。U V分光法を用いて、280 nmにおけるトリプトファン吸光係数 = 5690 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>に基づいて精製されたペプチドの量を測定した。アミノ酸分析も用いた。

30

### 【 0 2 5 7 】

円偏光二色性分光法 : ヘリックス構造の特徴付けのため、A v i v B i o m e d i c a 1 分光計による円偏光二色性 (CD) 分光法を用いて、各ペプチドの平均モル楕円率を決定した。10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中、および緩衝液：2,2,2-トリフルオロエタノール (1:1 v/v) の混合物中のペプチドストック溶液 (100  $\mu\text{M}$ ) を1 mmの溶融石英セルに充填し、それらの楕円率を195 nmから260 nmまでスキャンした。

40

### 【 0 2 5 8 】

抗微生物活性アッセイ : 以下のマイクロプロス希釈プロトコールを、各ペプチドのMICを決定するために適合させた。最初に、Mueller-Hintonプロス (MHB) をアニオン交換カラムに通してポリアニオン種を除去し、精製MHBを得た。この精製プロスをハンコック (Hancock) らが考案した96ウェルプレート用の標準的なマイクロプロス希釈プロトコールに使用した[21]。注：BSAは、最初の研究でペプチド活性を妨げる可能性があることが判明したので、本書に記載の適応プロトコールには使用しなかった。簡潔には、細菌細胞を精製MHB中にて37℃で一夜増殖させ、次いで、希釈し、再び数時間増殖させた。透明な丸底ポリプロピレン96ウェルプレートを用いて、水 (10  $\mu$

50

1)によるペプチドストックの段階希釈物を調製した。次いで、精製MHB中の細菌90μlを添加して、5×105CFU/mlの最終接種物を得た。次いで、プレートを多孔性テープで覆って蒸発を減少させ、37℃で20~24時間インキュベートした。MICは、目に見える成長が観察されなかった最小のペプチド濃度を評価することによって決定した。

#### 【0259】

溶血活性アッセイ：溶血活性の決定のために、以下のプロトコールを適用した：ヒト血液サンプルを遠心分離して赤血球(RBC)を単離し、次いで、これを洗浄し、リン酸緩衝生理食塩水に懸濁させて1%(v/v)懸濁液を得た。次いで、この懸濁液を透明丸底ポリプロピレン96-ウェルプレート中の水によるペプチドストックの段階希釈物に加え、プレートを37℃で1時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートを遠心分離し、上清を単離して、放出されたヘモグロビンの量を、分光光度計(570nm)を用いて決定した。最小溶血濃度(MHC)は、ヘモグロビン放出が1%未満であったペプチド濃度を評価することによって決定した。

10

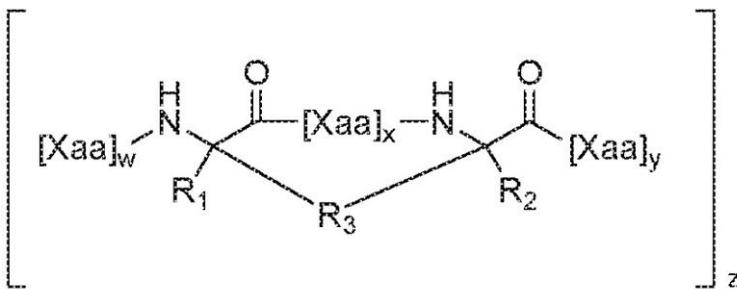
#### 【0260】

本願は以下の態様も包含する。

##### 〔態様1〕

式：

##### 【化38】



20

式(I)

30

##### 〔式中、

各R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>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または非置換であり；

各R<sub>3</sub>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または非置換であり；

各xは、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

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；

zは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

各Xaaは、独立して、アミノ酸である】

40

を有する化合物(ここで、該化合物は、少なくとも1種類の微生物に対して細胞内抗微生物効果を示す)またはその薬学的に許容される塩。

##### 〔態様2〕

xが2、3または6である、態様1記載の化合物。

##### 〔態様3〕

xが2であり；R<sub>3</sub>がC<sub>8</sub>アルキレン、C<sub>8</sub>アルケニレン、またはC<sub>8</sub>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、態様2記載の化合物。

##### 〔態様4〕

xが3であり；R<sub>3</sub>がC<sub>8</sub>アルキレン、C<sub>8</sub>アルケニレン、またはC<sub>8</sub>アルキニレンであり

50

: x、w および y の合計が少なくとも 10 である、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 5 ]

R<sub>3</sub>が 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の R<sub>4</sub>で置換されており、各 R<sub>4</sub>が、独立して、-NH<sub>3</sub>または-OH であり、ここで、各-NH<sub>3</sub>が別の化学的要素とカップリングしていてもよい、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 6 ]

R<sub>3</sub>が 2 個の R<sub>4</sub>で置換されており、どちらの R<sub>4</sub>も-OH である、態様 5 記載の化合物。

[ 態様 7 ]

R<sub>3</sub>が 2 個の R<sub>4</sub>で置換されており、1 個の R<sub>4</sub>が置換されていてもよい-NH<sub>3</sub>であり、残りの R<sub>4</sub>が-OH である、態様 5 記載の化合物。

10

[ 態様 8 ]

少なくとも 1 つの Xaa が、非天然アミノ酸であるアミノ酸である、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 9 ]

化合物がヘリックスを含む、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 10 ]

ヘリックスが - ヘリックスである、態様 9 記載の化合物。

[ 態様 11 ]

R<sub>3</sub>が - ヘリックスの 1 ~ 2 ターンにまたがっている、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 12 ]

化合物が、配列番号 1 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む、態様 1 記載の化合物。

20

[ 態様 13 ]

化合物が、配列番号 1 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 70 % 同一であるアミノ酸配列を含む、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 14 ]

化合物が、配列番号 1 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 80 % 同一であるアミノ酸配列を含む、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 15 ]

化合物が、配列番号 1 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を含む、態様 1 記載の化合物。

30

[ 態様 16 ]

化合物が、配列番号 1 ~ 60 のいずれか 1 つであるアミノ酸配列を含む、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 17 ]

化合物が、BFS tap(i + 4)2、BFS tap(i + 4)3、BFS tap(i + 4)4、BFS tap(i + 4)6、BFS tap(i + 4)7、BFS tap(i + 4)8、BFS tap(i + 4)11、BFS tap(i + 7)1、BFS tap(i + 7)2、BFS tap(i + 7)3、BFS tap(i + 7)4、BFS tap(i + 7)5、BFS tap(i + 7)6、BFS tap(i + 7)7、BFS tap(i + 7)8、またはBFS tap(i + 7)9 を含む、態様 1 記載の化合物。

40

[ 態様 18 ]

化合物が、BFS tap(i + 4)7、BFS tap(i + 4)11、またはBFS tap(i + 7)6 の配列を含む、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 19 ]

抗微生物効果が、約 0.1 μM ~ 約 50 μM の最小阻止濃度である、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 20 ]

抗微生物効果が、約 0.5 μM ~ 約 20 μM の最小阻止濃度である、態様 1 記載の化合物。

[ 態様 21 ]

微生物が細菌性生物である、態様 1 記載の化合物。

50

## [ 態様 2 2 ]

細菌性生物がグラム陽性である、態様 2 1 記載の化合物。

## [ 態様 2 3 ]

細菌性生物がグラム陰性である、態様 2 1 記載の化合物。

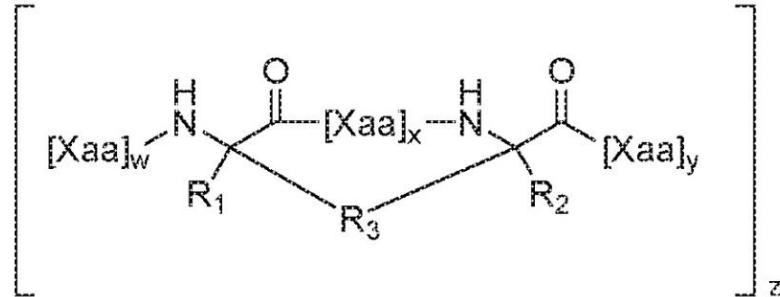
## [ 態様 2 4 ]

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、態様 2 1 記載の化合物。

## [ 態様 2 5 ]

微生物によって引き起こされる感染症の処置方法であって、該微生物によって引き起こされる感染症に罹患しているかまたは罹患するリスクを有する対象体に、式：

## 【化 3 9】



式 (I)

10

20

## [ 式中、

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または非置換であり；

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または非置換であり；

各  $x$  は、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 であり；

各  $w$  および  $y$  は、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12

30

、13、14、15、16、17、18、19 または 20 であり；

$z$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 であり；

各  $Xaa$  は、独立して、アミノ酸である】

を有する化合物（ここで、該化合物は、少なくとも 1 種類の微生物に対して細胞内抗微生物効果を示す）またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法。

## [ 態様 2 6 ]

対象体が動物である、態様 2 5 記載の方法。

## [ 態様 2 7 ]

動物が哺乳動物である、態様 2 6 記載の方法。

40

## [ 態様 2 8 ]

動物がヒトである、態様 2 6 記載の方法。

## [ 態様 2 9 ]

対象体が植物である、態様 2 5 記載の方法。

## [ 態様 3 0 ]

微生物が細菌性生物である、態様 2 5 記載の方法。

## [ 態様 3 1 ]

細菌性生物がグラム陽性である、態様 3 0 記載の方法。

## [ 態様 3 2 ]

細菌性生物がグラム陰性である、態様 3 0 記載の方法。

50

〔態様 3 3 〕

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、態様 2 5 記載の方法。

〔態様 3 4 〕

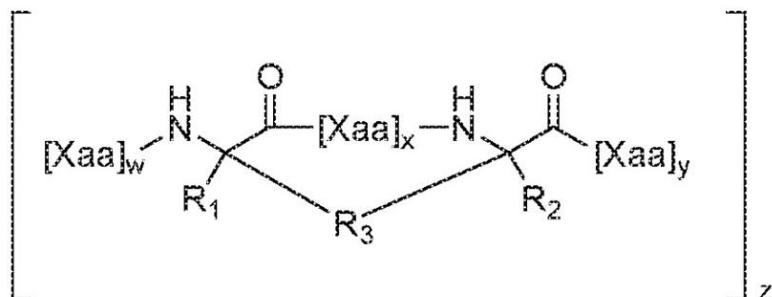
化合物および抗生物質が該感染症を治療するために相乗的に作用する、態様 3 3 記載の方法。

〔態様 3 5 〕

化合物および抗生物質が該抗生物質に対する感染の抵抗性を克服するために相乗的に作用する、態様 3 3 記載の方法。

〔態様 3 6 〕

式：

【化 4 0 】

10

20

**式 (I)**

〔式中、

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または非置換であり；

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または非置換であり；

各  $x$  は、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

30

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；

$z$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり；

各  $Xaa$  は、独立して、アミノ酸である】

を有する化合物（ここで、該化合物は、少なくとも1種類の微生物に対する細胞内抗微生物効果を示す）またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

参考文献

[1] J.R.E.C.L.R.T.C.H.R.P.G.D.A.P.D.M.C. R Monina Klevens, Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002, Public Health Reports. 122 (2007) 160.

40

[2] M. Zasloff, Antimicrobial peptides of multicellular organisms, Nature. 415 (2002) 389-395. doi:10.1038/415389a.

[3] K.A. Brogden, Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? Nat. Rev. Microbiol. 3 (2005) 238-250. doi:10.1038/nrmicro1098.

[4] C.D. Fjell, J.A. Hiss, R.E.W. Hancock, G. Schneider, Designing antimicrobial peptides: form follows function, Nat Rev Drug Discov. 11 (2011) 37-51. doi:10.1038/nrd3591.

[5] Y.J. Gordon, E.G. Romanowski, A.M. McDermott, A Review of Antimicrobial Peptides and Their Therapeutic Potential as Anti-Infective Drugs, Curr Eye Res. 30 (2005) 505-515. doi:10.1080/02713680590968637.

50

- [6] S.C. Mansour, O.M. Pena, R.E.W. Hancock, Host defense peptides: front-line immunomodulators, *Trends Immunol.* 35 (2014) 443-450. doi:10.1016/j.it.2014.07.004.
- [7] H.D. Thaker, A. Som, F. Ayaz, D. Lui, W. Pan, R.W. Scott, et al., Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides with Immunomodulatory Responses, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 11088-11091. doi:10.1021/ja303304j.
- [8] P. Shah, F.S.H. Hsiao, Y.H. Ho, C.S. Chen, The proteome targets of intracellular targeting antimicrobial peptides, *Proteomics.* (2015). doi:10.1002/pmi.c.201500380.
- [9] P. Nicolas, Multifunctional host defense peptides: intracellular targeting antimicrobial peptides, *FEBS Journal.* 276 (2009) 6483-6496. doi:10.1111/j.1742-4658.2009.07359.x.
- [10] G.S. Yi, C.B. Park, S.C. Kim, C. Cheong, Solution structure of an antimicrobial peptide buforin II, *FEBS Letters.* 398 (1996) 87-90.
- [11] F.R.A.J. Rose, K. Bailey, J.W. Keyte, W.C. Chan, D. Greenwood, Y.R. Mahida, Potential Role of Epithelial Cell-Derived Histone H1 Proteins in Innate Antimicrobial Defense in the Human Gastrointestinal Tract, *Iai.Asm.org.* (n.d.).
- [12] M.E. Bustillo, A.L. Fischer, M.A. LaBouyer, J.A. Klaips, A.C. Webb, D.E. E Imore, Modular analysis of hippoquin, a histone-derived antimicrobial peptide consisting of membrane translocating and membrane permeabilizing fragment s, *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.* 1838 (2014) 2228-2233. doi:10.1016/j.bbamem.2014.04.010.
- [13] C.B. Park, K.S. Yi, K. Matsuzaki, M.S. Kim, S.C. Kim, Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A-derived antimicrobial peptide: The proline hinge is responsible for the cell-penetrating ability of buforin II, *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 97 (2000) 8245-8250. doi:10.1073/pnas.150518097.
- [14] L.D. Walensky, A.L. Kung, I. Escher, T.J. Malia, S. Barbuto, R.D. Wright, et al., Activation of apoptosis in vivo by a hydrocarbon-stapled BH3 helix, *Science.* 305 (2004) 1466-1470. doi:10.1126/science.1099191.
- [15] L.D. Walensky, G.H. Bird, Hydrocarbon-Stapled Peptides: Principles, Practice, and Progress, *J. Med. Chem.* (2014) 140306151941006. doi:10.1021/jm4011675.
- [16] G.H. Bird, S. Boyapalle, T. Wong, K. Opoku-Nsiah, R. Bedi, W.C. Crannell, et al., Mucosal delivery of a double-stapled RSV peptide prevents nasopulmonary infection, *J Clin Invest.* 124 (n.d.) 2113-2124. doi:10.1172/JCI71856.
- [17] F. Bernal, M. Wade, M. Godes, T.N. Davis, D.G. Whitehead, A.L. Kung, et al., A Stapled p53 Helix Overcomes HDMX-Mediated Suppression of p53, *Cancer Cell.* 18 (2010) 411-422. doi:10.1016/j.ccr.2010.10.024.
- [18] Y.S. Chang, B. Graves, V. Guerlavais, C. Tovar, K. Packman, K.-H. To, et al., Stapled  $\alpha$ -helical peptide drug development: A potent dual inhibitor of MDM2 and MDMX for p53-dependent cancer therapy, *Pnas.org.* (n.d.).
- [19] M.P. Pereira, S.O. Kelley, Maximizing the Therapeutic Window of an Antimicrobial Drug by Imparting Mitochondrial Sequestration in Human Cells, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 3260-3263. doi:10.1021/ja110246u.
- [20] A. Patgiri, M.Z. Menzenski, A.B. Mahon, P.S. Arora, Solid-phase synthesis of short  $\alpha$ -helices stabilized by the hydrogen bond surrogate approach, *Nat Protoc.* 5 (2010) 1857-1865. doi:10.1038/nprot.2010.146.
- [21] I. Wiegand, K. Hilpert, R.E.W. Hancock, Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial sub

10

20

30

40

50

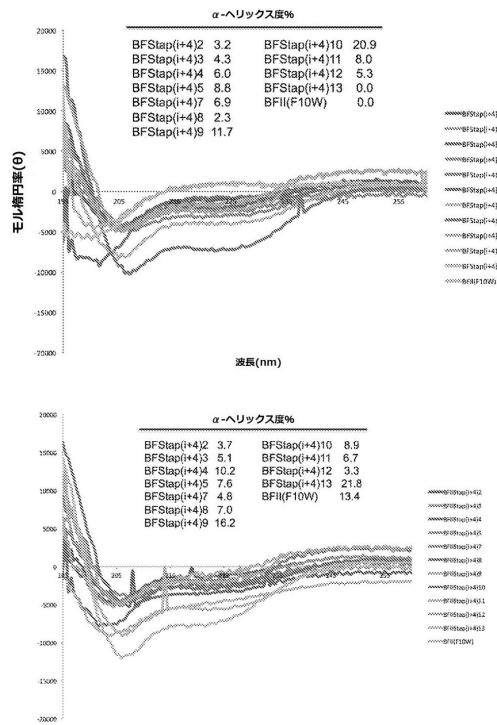
stances, Nat Protoc. 3 (2008) 163-175. doi:10.1038/nprot.2007.521.

## 【図面】

【図1】

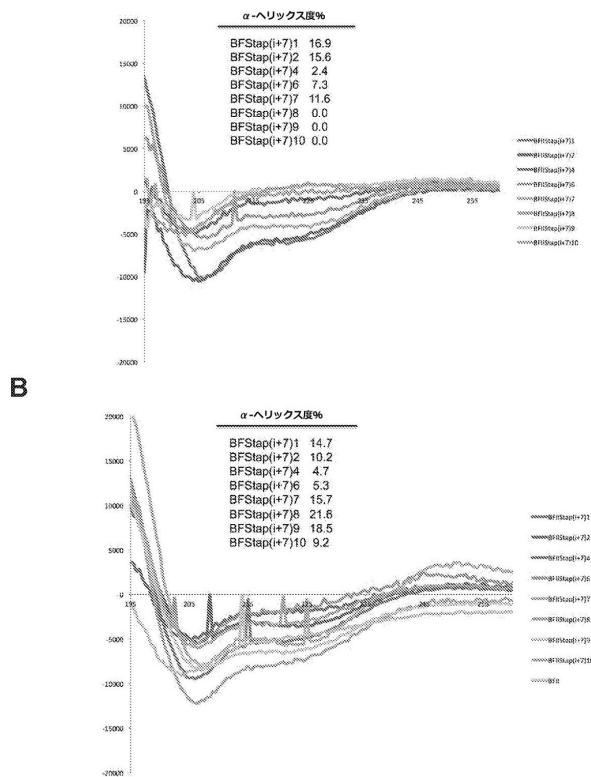
BFStap(i+4)1  
BFStap(i+4)2  
BFStap(i+4)3  
BFStap(i+4)4  
BFStap(i+4)5  
BFStap(i+4)6  
BFStap(i+4)7  
BFStap(i+4)8  
BFStap(i+4)9  
BFStap(i+4)10  
BFStap(i+4)11  
BFStap(i+4)12  
BFStap(i+4)13  
BFStap(i+7)1  
BFStap(i+7)2  
BFStap(i+7)3  
BFStap(i+7)4  
BFStap(i+7)5  
BFStap(i+7)6  
BFStap(i+7)7  
BFStap(i+7)8  
BFStap(i+7)9  
BFStap(i+7)10  
プロリンII(F10W)  
プロリンII

【図2】

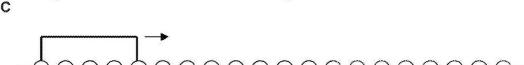
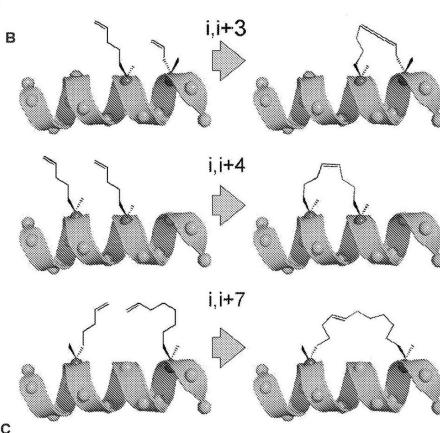
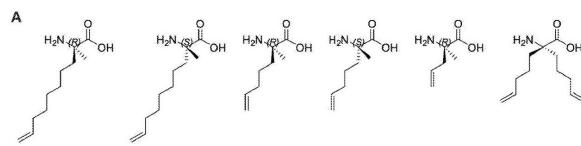


〔 四 3 〕

A



〔 4 〕



10

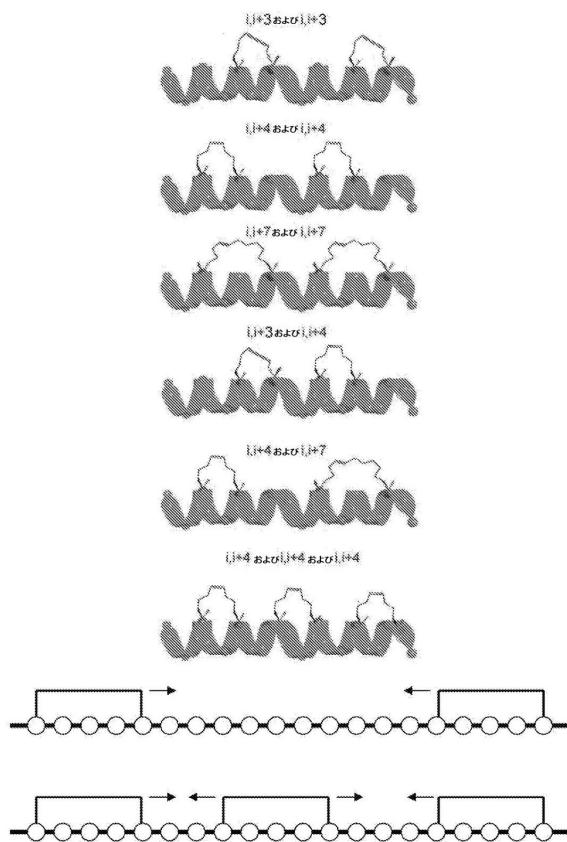
20

30

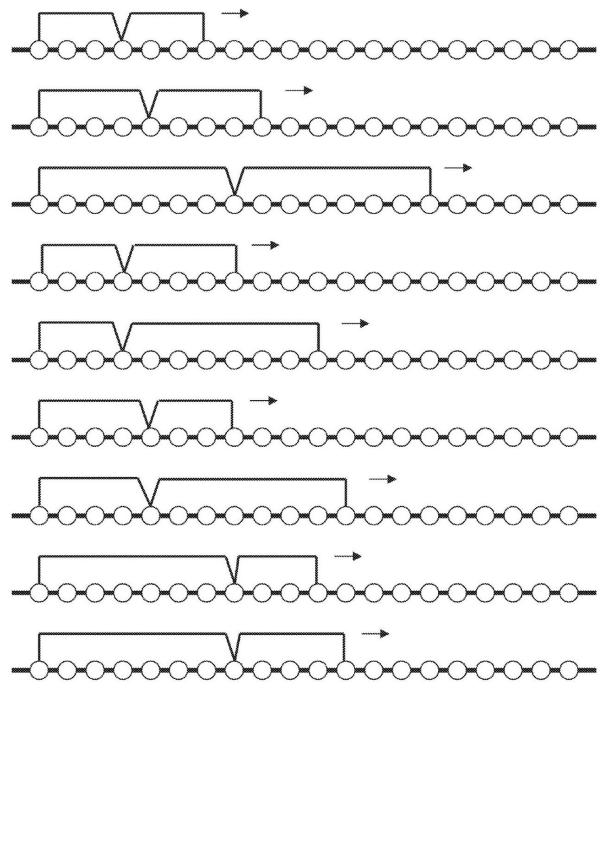
40

50

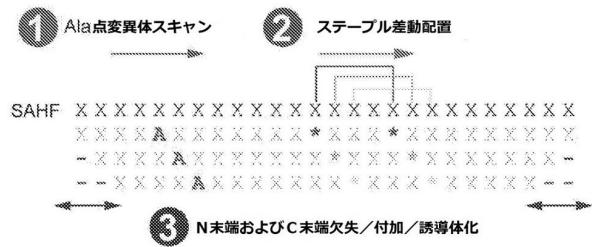
【図 5】



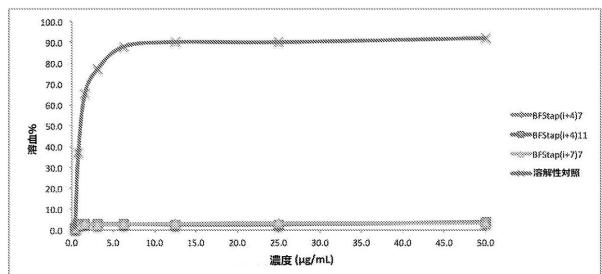
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

20

30

40

50

【配列表】

0007105696000001.app

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P	43/00	(2006.01)	F I	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)		A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	47/54	(2017.01)		A 6 1 K	47/54	

アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ州ブラックリン、アイビー・ストリート 87 番

審査官 大久保 智之

## (56)参考文献

特表 2002 - 501079 (JP, A)

BBRC, 1996, Vol.218, pp.408-413

Amino Acids, 2012, DOI: 10.1007/s00726-012-1283-1

Biophysical Journal, 2013, Vol.104, pp.1923-1932

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.23, pp.6717-6720

"Design of stable antimicrobial peptides through hydrocarbon stapling - Digital Repository", 2011, retrieved on 2021.1.22., retrieved from the Internet, URL:<http://invenio.nusl.cz/record/80987>

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, Vol.25, pp.4016-4019

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 9 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )