

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 23 年 2 月 10 日 (2011.2.10)

【公表番号】特表 2010-513314 (P2010-513314A)

【公表日】平成 22 年 4 月 30 日 (2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報 2010-017

【出願番号】特願 2009-541617 (P2009-541617)

【国際特許分類】

C 4 0 B 40/10 (2006.01)

C 0 7 K 5/12 (2006.01)

C 0 7 K 7/50 (2006.01)

C 0 7 K 11/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

【 F I 】

C 4 0 B 40/10

C 0 7 K 5/12

C 0 7 K 7/50

C 0 7 K 11/02

C 0 7 K 14/00

【手続補正書】

【提出日】平成 22 年 12 月 14 日 (2010.12.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

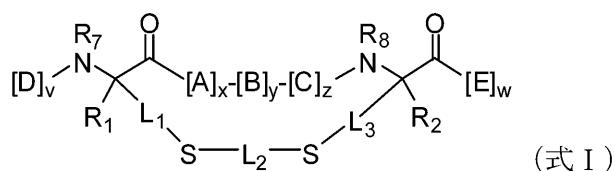
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のペプチドミメティック大環状化合物：

【化 1】

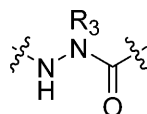


(式中、

各々の A、C、D、及び E は、独立して、天然又は非天然アミノ酸であり；

B は、天然又は非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 2】



、[- NH - L₄ - CO -]、[- NH - L₄ - SO₂ -]、又は [- NH - L₄ -] であり；

R₁ 及び R₂ は、独立して、- H、非置換であるかハロ - で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアルキルであり；

R_3 は、水素、非置換であるか R_5 で置換されたアルキル、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、ヘテロシクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；

L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 は、独立して、各々が非置換であるか R_5 で置換されたアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、又は $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり；

K は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、又は $CONR_3$ であり；

各 R_4 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、又はヘテロアリーレンであり；

各 R_5 は、独立して、ハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光部分、放射性同位体、又は治療剤であり；

各 R_6 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、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、又は治療剤であり；

R_7 は、 $-H$ 、非置換であるか R_5 で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアリール、又は D 残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 は、 $-H$ 、非置換であるか R_5 で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアリール、又は E 残基を有する環状構造の一部であり；

v は、 $1 \sim 1000$ の整数であり；

w は、 $1 \sim 1000$ の整数であり；

x は、 $0 \sim 10$ の整数であり；

y は、 $0 \sim 10$ の整数であり；

z は、 $0 \sim 10$ の整数であり；

n は、 $1 \sim 5$ の整数であり；

$x + y + z$ は、少なくとも 3 である）。

【請求項 2】

R_1 及び R_2 の少なくとも 1 つは、非置換であるかハロ - で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 3】

R_1 及び R_2 の少なくとも 1 つは、メチルである、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 4】

前記ペプチドミメティック大環状化合物の二次構造は、対応する非大環状ポリペプチドの対応する二次構造より安定である、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 5】

前記ペプチドミメティック大環状化合物は、 α - ヘリックスを含む、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 6】

前記 α - ヘリックスは、対応する非大環状ポリペプチドの α - ヘリックスより安定である、請求項 5 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 7】

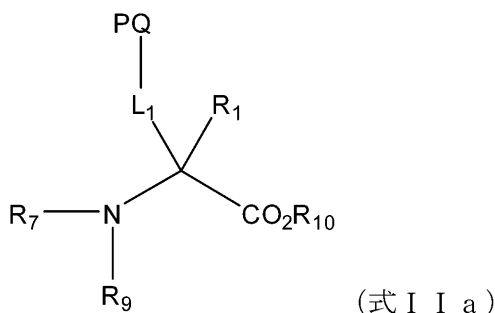
$[-L_1-S-L_2-S-L_3-]$ の長さは、約 7 個の炭素 - 炭素結合 ~ 約 10 個の炭

素 - 炭素結合の長さにほぼ等しいか、あるいは約 10 個の炭素 - 炭素結合 ~ 約 13 個の炭素 - 炭素結合の長さにほぼ等しい、請求項 1 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 8】

式 I I a の化合物：

【化 3】



(式中、

R_1 は、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、又はヘテロシクロアルキルであり；

L_1 は、独立して、非置換であるか R_5 で置換されたアルキレン、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、又は $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり；

K は、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、又は CONR₃ であり；

R_4 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、又はヘテロアリーレンであり；

R_5 は、独立して、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光部分、放射性同位体、又は治療剤であり；

R_6 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、ヘテロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、蛍光部分、放射性同位体、又は治療剤であり；

R_7 は、-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、ヘテロアルキルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

R_9 及び R_{10} は、独立して、-H 又はペプチド合成に好適な保護基であり；

n は、1 ~ 5 の整数であり；

Q は、S であり；

P は、-H、-トリチル、p-メトキシトリチル、-St-ブチル、又はペプチド合成に好適な他の任意の保護基であり；あるいは、 Q 及び P は、一緒になって、-SH 基への化学変換を行うことが可能である部分を形成する)。

【請求項 9】

R_1 は、非置換であるかハロ - で置換されたアルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

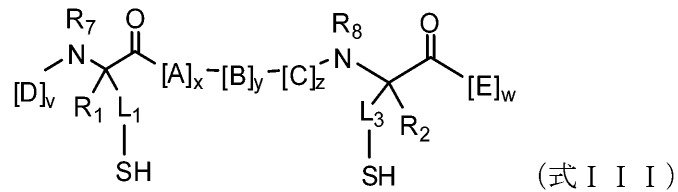
【請求項 10】

R_9 及び R_{10} の少なくとも 1 つは、ペプチド合成に好適な保護基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I I I のペプチドミメティック前駆体

【化 4】



を式 $X - L_2 - Y$ の化合物（式中、 v 、 w 、 x 、 y 、 z 、 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 R_1 、 R_2 、 R_7 、 R_8 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 は、請求項 1 で定義した通りであり； X 及び Y は、各々、独立して、チオール基と反応することが可能な反応性基であり； $x + y + z$ は、少なくとも 3 である）と接触させる工程を含み、さらに、前記接触工程によって式 I I I 中の 2 つのチオール基の間で共有結合が形成される、ペプチドミメティック大環状化合物の合成方法。

【請求項 1 2】

前記ペプチドミメティック前駆体は、細胞中で発現される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記方法を溶液中又は固体支持上で行う、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記ペプチドミメティック前駆体は前記接触工程前に精製されるか、前記ペプチドミメティック大環状化合物は前記接触工程後に精製されるか、あるいは前記ペプチドミメティック大環状化合物は前記接触工程後にリフォールディングされる、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記ペプチドミメティック大環状化合物は、対応する非大環状ポリペプチドと比較して水溶液中で ヘリックス構造の増加を示す、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記ペプチドミメティック大環状化合物は、対応する非大環状ポリペプチドと比較して熱安定性の増加を示すか、生物学的活性の増加を示すか、タンパク質分解に対する耐性の増加を示すか、あるいは生細胞に浸透する能力の増加を示す、請求項 1 1 に記載の方法。

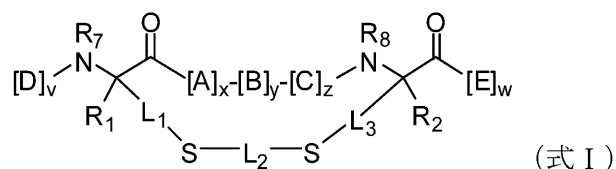
【請求項 1 7】

$x + y + z$ は 3 であり、 A 、 B 、及び C は、独立して、天然又は非天然アミノ酸である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

式 (I) のペプチドミメティック大環状化合物

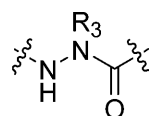
【化 5】



(式中、

各々の A 、 C 、 D 、及び E は、独立して、天然又は非天然アミノ酸であり；
 B は、天然又は非天然アミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 6】



、 $[-NH - L_4 - CO -]$ 、 $[-NH - L_4 - SO_2 -]$ 、又は $[-NH - L_4 -]$ で

あり；

R_1 及び R_2 は、独立して、-H、非置換であるかハロ-で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアルキルであり；

R_3 は、水素、非置換であるか R_5 で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアリールであり；

L_1 、 L_3 及び L_4 は、独立して、各々が非置換であるか R_5 で置換されたアルキレン、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、又は $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり；

L_2 は、非置換であるか R_5 で置換されたヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、又はヘテロシクロアリーレンであり；

K は、O、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 、又は $CONR_3$ であり；

各 R_4 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、又はヘテロアリーレンであり；

各 R_5 は、独立して、ハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光部分、放射性同位体、又は治療剤であり；

各 R_6 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、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体、又は治療剤であり；

R_7 は、-H、非置換であるか R_5 で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアリール、又はD残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 は、-H、非置換であるか R_5 で置換されたアルキル、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、又はヘテロシクロアリール、又はE残基を有する環状構造の一部であり；

v は、1 ~ 1000 の整数であり；

w は、1 ~ 1000 の整数であり；

x は、0 ~ 10 の整数であり；

y は、0 ~ 10 の整数であり；

z は、0 ~ 10 の整数であり；

n は、1 ~ 5 の整数であり；

$x + y + z$ は、少なくとも3である）であって、対応する非大環状ポリペプチドに対してタンパク質分解に対する耐性の増加を示す、ペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項19】

L_2 は、非置換であるか R_5 で置換されたヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、又はヘテロシクロアリーレンである、請求項18に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項20】

L_1 及び L_3 は、非置換アルキレンである、請求項18に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項21】

D 及び E の少なくとも1つは、式 $[-L_1-S-L_2-S-L_3-]$ の追加の大環状化合物形成リンカーに結合している、請求項1に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

。

【請求項22】

$[-L_1-S-L_2-S-L_3-]$ の長さは、約5個の炭素-炭素結合 ~ 約13個の炭

素 - 炭素結合の長さにほぼ等しい、請求項 20 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 23】

約 17 個の原子 ~ 25 個の原子の環を含む、請求項 20 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 24】

[- L₁ - S - L₂ - S - L₃ -] の長さは、約 8 個の炭素 - 炭素結合 ~ 約 16 個の炭素 - 炭素結合の長さにほぼ等しい、請求項 20 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 25】

対応する非大環状ポリペプチドよりも高い細胞浸透性を示す、請求項 20 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 26】

対応する非大環状ポリペプチドよりも高い細胞効力を示す、請求項 20 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

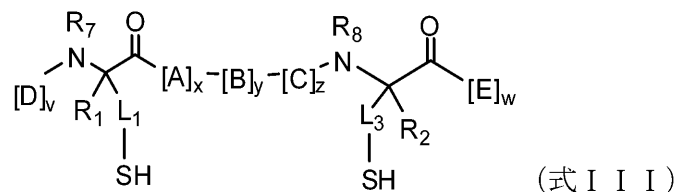
【請求項 27】

$x + y + z$ は 6 である、請求項 20 に記載のペプチドミメティック大環状化合物。

【請求項 28】

式 I I I のペプチドミメティック前駆体

【化 7】



を式 X - L₂ - Y の化合物（式中、v、w、x、y、z、A、B、C、D、E、R₁、R₂、R₇、R₈、L₁、L₂、及び L₃ は、請求項 18 で定義した通りであり；X 及び Y は、各々、独立して、チオール基と反応することが可能な反応性基であり； $x + y + z$ は、少なくとも 3 である）と接触させる工程を含み、前記接触工程によって式 I I I 中の 2 つのチオール基の間で共有結合が形成され、前記ペプチドミメティック前駆体は前記接触工程前に細胞中で発現される、ペプチドミメティック大環状化合物の合成方法。

【請求項 29】

前記ペプチドミメティック大環状化合物は、前記接触工程後にリフォールディングされる、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記方法を溶液で行う、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記方法を固体支持上で行う、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 32】

ペプチドミメティック大環状化合物のライブラリーを合成するために適用される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

疾患の治療に使用するための請求項 1 ~ 7 及び 18 ~ 27 のいずれかい 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 34】

前記疾患は癌である、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記疾患は造血腫瘍性障害である、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記疾患は過剰な細胞死によって特徴づけられる、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記疾患は糖尿病である、請求項 3 6 に記載の組成物。