

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年4月9日(2020.4.9)

【公表番号】特表2019-513696(P2019-513696A)

【公表日】令和1年5月30日(2019.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2019-020

【出願番号】特願2018-545479(P2018-545479)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	5/00	(2006.01)
C 0 7 K	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)

【F I】

C 0 7 K	14/00	Z N A
C 0 7 K	5/00	
C 0 7 K	7/00	
A 6 1 K	38/12	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	47/54	

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月27日(2020.2.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

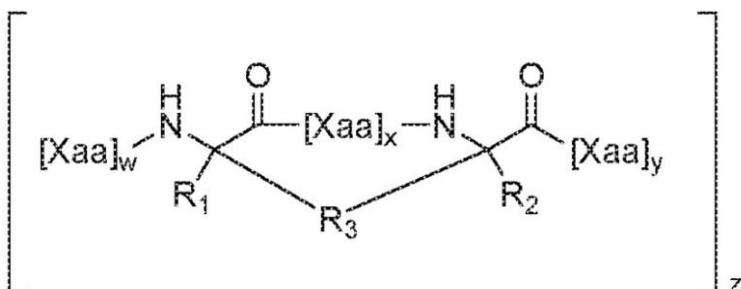
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



式(I)

[式中、

(a)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-

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；

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

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

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

(f)  $z$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 であり；

(g) 各  $X_{aa}$  は、独立して、アミノ酸である】

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩であって、該化合物が、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し、該化合物が、アミノ酸配列が内部架橋を一緒に形成する少なくとも 2 つの修飾アミノ酸を含むことを除いては配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含み、該配列がさらに 1、2、3、4 または 5 個のさらなるアミノ酸置換を含んでいてもよい、化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

1、2、3、4 または 5 個のさらなるアミノ酸置換が保存的置換である、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 3】

$x$  が 2、3 または 6 であり、

(a)  $x$  が 2 であり； $R_3$  が  $C_8$  アルキレン、 $C_8$  アルケニレン、または  $C_8$  アルキニレンであり； $x$ 、 $w$  および  $y$  の合計が少なくとも 10 であってもよいか；または

(b)  $x$  が 3 であり； $R_3$  が  $C_8$  アルキレン、 $C_8$  アルケニレン、または  $C_8$  アルキニレンであり； $x$ 、 $w$  および  $y$  の合計が少なくとも 10 であってもよい、

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 4】

$R_3$  が 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の  $R_4$  で置換されており、各  $R_4$  が、独立して、-NH<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く、

(a)  $R_3$  が 2 個の  $R_4$  で置換されており、どちらの  $R_4$  も -OH であってもよいか、または

(b)  $R_3$  が 2 個の  $R_4$  で置換されており、1 個の  $R_4$  が置換されていてもよい -NH<sub>3</sub> であり、残りの  $R_4$  が -OH であってもよい、

請求項 1 または 3 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】

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

#### 【請求項 6】

化合物がヘリックスを含み、該ヘリックスが -ヘリックスであってもよく、 $R_3$  がその 1 ~ 2 ターンにまたがっていてもよい、請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 7】

化合物が、配列番号 7 および 37 ~ 60 のいずれか 1 つであるアミノ酸配列、または配列番号 7 および 37 ~ 60 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して

(a) 少なくとも 60 % 同一、

(b) 少なくとも 70 % 同一、

(c) 少なくとも 80 % 同一、または

(d) 少なくとも 90 % 同一

であるアミノ酸配列

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 8】

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)4（配列番号40）、B F S t a p(i + 4)2（配列番号38）、B F S t a p(i + 4)3（配列番号39）、B F S t a p(i + 4)6（配列番号42）、B F S t a p(i + 4)8（配列番号44）、B F S t a p(i + 7)1（配列番号50）、B F S t a p(i + 7)2（配列番号51）、B F S t a p(i + 7)3（配列番号52）、B F S t a p(i + 7)4（配列番号53）、B F S t a p(i + 7)5（配列番号54）、B F S t a p(i + 7)7（配列番号56）、またはB F S t a p(i + 7)9（配列番号58）を含み、好ましくは、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）、またはB F S t a p(i + 7)6（配列番号55）の配列を含む、請求項1～7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。

#### 【請求項9】

配列番号43、47、55または57のいずれか1つに記載されている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、該配列が、0、1、2または3個のアミノ酸置換を含み、内部架橋しており、少なくとも1種類の微生物に対して抗細菌活性を示し、該微生物に対するMICで投与された場合に赤血球溶血活性アッセイにおいて15%未満のヒト赤血球溶血レベルを示す、化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項10】

配列番号7に記載されているアミノ酸配列を含む内部架橋化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、該配列が、配列番号7と比べて

- (a) 少なくとも2個の非天然アミノ酸置換、および
- (b) 0～4個のさらなるアミノ酸置換

を含むように修飾されており、該少なくとも2個の非天然アミノ酸置換が、2アミノ酸離れているか、3アミノ酸離れているか、または6アミノ酸離れており、該内部架橋化合物が、少なくとも1種類の細菌の増殖を阻害し、該微生物に対するMICで投与された場合に赤血球溶血活性アッセイにおいて15%未満のヒト赤血球溶血レベルを示す、化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項11】

抗微生物効果が、

- (a) 約0.1μM～約50μMの最小阻止濃度、または
- (b) 約0.5μM～約20μMの最小阻止濃度

である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項12】

請求項1～11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13】

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1～11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12記載の医薬組成物。

#### 【請求項14】

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く、好ましくは該動物はヒトである）
- である、請求項13に記載の使用のための請求項1～11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12記載の医薬組成物。

#### 【請求項15】

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
- (b) 細菌性生物がグラム陰性であってもよい

(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 13 または 14 記載の使用のための請求項 1 ~ 11 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 12 記載の医薬組成物、または請求項 13 または 14 記載の使用のための、請求項 1 ~ 11 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。

【請求項 16】

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 13 ~ 15 いずれか 1 項記載の使用のための請求項 1 ~ 11 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 12 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

(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の抵抗性を克服するために相乗的に作用する

請求項 16 記載の使用のための請求項 1 ~ 11 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 12 記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

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。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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 について 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。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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。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。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。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

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。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

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、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。いくつかの実施態様において、wは、3～10、例えば3～6、3～8、6～8、または6～10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、1～10、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。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

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。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

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。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

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、A1a(アラニン)、D-A1a(D-アラニン)、A1b(-アミノイソ酪酸)、Sar(N-メチルグリシン)およびSer(セリン)からなる群から選択されるアミノ酸である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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 ( $3_{10}$ 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、L - メチル - L - システイン、L - 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、L - メチル - L - ホモシステイン、または L - 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。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 2】

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ラの長さは、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。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 2】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、 $3_{10}$ 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ラは、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ラの長さは、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ラは、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ラは、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ラの長さは、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ラ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ラがヘリックスのおよそ 2 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ラ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ラ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 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、リンクエージは、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、リンクエージは、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、リンクエージは、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、リンクエージは、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。