

【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26年9月18日(2014.9.18)

【公開番号】特開2013-177403(P2013-177403A)  
 【公開日】平成25年9月9日(2013.9.9)  
 【年通号数】公開・登録公報2013-049  
 【出願番号】特願2013-90484(P2013-90484)  
 【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 K 37/02  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月4日(2014.8.4)

【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】

Xaa1 - Cys - Val - Xaa2 - Gln - Asp - Xaa3 - Gly - Xaa4 - His - Arg - Cys - Xaa5 (配列番号:26)

[式中、

Xaa1は Ile、Val、Leu、Ac-Ile、Ac-Val、Ac-LeuまたはジペプチドGly-Ileであり；

Xaa2はTrpまたはTrpの類似体であり、但し、Xaa3がTrpの場合は、Xaa2は、(a) 5 - フルオロ - l - トリプトファンまたは 6 - フルオロ - l - トリプトファン、(b) 1 位または 5 位に低級アルコキシ基または低級アルキル基を有するTrpの類似体、または(c) 1 位に低級アルカノイル基を有するTrpの類似体から選ばれたTrpの類似体であり；

Xaa3はTrpまたはインドール環が化学修飾されたTrpの類似体であり、ここに該修飾はインドール環の水素結合能を高めるものであり；

Xaa4はHis、Ala、PheまたはTrpであり；

Xaa5はL-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、またはジペプチドThr-Asn若しくはThr-Ala、またはトリペプチドThr-Ala-Asnであり、ここに L-Thr、D-Thr、Ile、Val、GlyまたはAsnのいずれかのカルボキシ末端のOH基がNH<sub>2</sub>基によって任意に置換されていてもよく；かつ 2 つのCys残基はジスルフィド結合によって結合される]

を有するペプチドを含む、補体活性化を阻害することを特徴とする化合物。

【請求項 2】

(a) Xaa2がC3との無極性相互作用に関与するか；(b) Xaa3がC3との水素結合に関与するか；または(c) Xaa2がC3との無極性相互作用に関与し、かつXaa3がC3との水素結合に関与することを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Xaa2のTrp類似体が 5 - メトキシトリプトファンまたは 5 - メチルトリプトファンであ

ることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Xaa2のTrp類似体が 1 - メチルトリプトファンまたは 1 - ホルミルトリプトファンであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Xaa3のTrp類似体がハロゲン化トリプトファンであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

ハロゲン化トリプトファンが 5 - フルオロ - 1 - トリプトファンまたは 6 - フルオロ - 1 - トリプトファンであることを特徴とする請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

Xaa4がAlaであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Xaa2が 1 位に低級アルカノイル基または低級アルキル基を有するTrp類似体であり、Xaa3が任意にハロゲン化トリプトファンであり、Xaa4がAlaであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Xaa2が 1 - メチルトリプトファンまたは 1 - ホルミルトリプトファンであり、かつXaa3が任意に 5 - フルオロ - 1 - トリプトファンであることを特徴とする請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物がペグ化されていることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

化合物のインビボにおける保持を延長するさらなるペプチド成分をさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

さらなるペプチド成分がアルブミン結合ペプチドであることを特徴とする請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

Xaa1 - Cys - Val - Xaa2 - Gln - Asp - Xaa3 - Gly - Xaa4 - His - Arg - Cys - Xaa5 (配列番号:26)

[式中、

Xaa1は Ile、Val、Leu、Ac-Ile、Ac-Val、Ac-LeuまたはジペプチドGly-Ileであり；

Xaa2はTrpまたはTrpの類似体であり、但し、Xaa3がTrpの場合は、Xaa2は、(a) 5 - フルオロ - 1 - トリプトファンまたは 6 - フルオロ - 1 - トリプトファン、(b) 1 位または 5 位に低級アルコキシ基または低級アルキル基を有するTrpの類似体、または(c) 1 位に低級アルカノイル基を有するTrpの類似体から選ばれたTrpの類似体であり；

Xaa3はTrpまたはインドール環が化学修飾されたTrpの類似体であり、ここに該修飾はインドール環の水素結合能を高めるものであり；

Xaa4はHis、Ala、PheまたはTrpであり；

Xaa5はL-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、またはジペプチドThr-Asn若しくはThr-Ala、またはトリペプチドThr-Ala-Asnであり、ここに L-Thr、D-Thr、Ile、Val、GlyまたはAsnのいずれかのカルボキシ末端のOH基がNH<sub>2</sub>基によって任意に置換されていてもよく；かつ2つのCys残基はジスルフィド結合によって結合される]

を有するペプチドを含む、補体活性化を阻害することを特徴とする化合物の製造方法であって、該方法が、アミノ酸残基またはその類似体の縮合によりペプチドを合成すること、または該ペプチドをコードするポリヌクレオチドを発現させることを含む、方法。

【請求項 14】

2 つのCys残基間のジスルフィド結合の生成によりペプチドを環化することをさらに含むことを特徴とする、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

(a) Xaa1のアセチル化、(b) Xaa4の末端OH基のNH<sub>2</sub>基による置換、(c)化合物のペグ化および(d)化合物のインピボにおける保持を延長するさらなるペプチド成分を用いた化合物の合成  
の1またはそれ以上から選ばれる、化合物の合成後修飾をさらに含むことを特徴とする、請求項13に記載の方法。

## 【請求項 16】

補体活性の存在する培地中または培地上で補体活性を阻害するための補体インヒビターの使用であって、該使用は、該培地を、  
Xaa1 - Cys - Val - Xaa2 - Gln - Asp - Xaa3 - Gly - Xaa4 - His - Arg - Cys - Xaa5  
(配列番号:26)

[式中、

Xaa1は Ile、Val、Leu、Ac-Ile、Ac-Val、Ac-LeuまたはジペプチドGly-Ileであり；

Xaa2はTrpまたはTrpの類似体であり、但し、Xaa3がTrpの場合は、Xaa2は、(a) 5 - フルオロ - l - トリプトファンまたは6 - フルオロ - l - トリプトファン、(b) 1位または5位に低級アルコキシ基または低級アルキル基を有するTrpの類似体、または(c) 1位に低級アルカノイル基を有するTrpの類似体から選ばれたTrpの類似体であり；

Xaa3はTrpまたはインドール環が化学修飾されたTrpの類似体であり、ここに該修飾はインドール環の水素結合能を高めるものであり；

Xaa4はHis、Ala、PheまたはTrpであり；

Xaa5はL-Thr、D-Thr、Ile、Val、Gly、またはジペプチドThr-Asn若しくはThr-Ala、またはトリペプチドThr-Ala-Asnであり、ここに L-Thr、D-Thr、Ile、Val、GlyまたはAsnのいずれかのカルボキシ末端のOH基がNH<sub>2</sub>基によって任意に置換されていてもよく；かつ2つのCys残基はジスルフィド結合によって結合される]

を有するペプチドである補体インヒビターと接触させることを含む、使用。

## 【請求項 17】

(a) 血液または血清；(b) 人工臓器またはインプラント；および(c) 生理学的流体の体外シャントの際の該生理学的流体中  
の1またはそれ以上中で補体活性が阻害されることを特徴とする、請求項16に記載の使用。

## 【請求項 18】

補体活性化を阻害するかまたはC3またはC3フラグメントへの結合に対して競合する他の化合物を同定するために、ペプチド類似体またはペプチド擬態体をデザインすべくまたは小分子ライブラリーをスクリーニングすべく適合されていることを特徴とする、請求項16に記載の使用。