

【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24年5月24日 (2012.5.24)

【公表番号】特表2012-503024(P2012-503024A)

【公表日】平成24年2月2日 (2012.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-005

【出願番号】特願2011-528081(P2011-528081)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/47 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月28日 (2012.3.28)

【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】

表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 6 0 % 同一であるアミノ酸配列を含むペプチド模倣大環状分子であって、該ペプチド模倣大環状分子が少なくとも 2 つのアミノ酸の位置を連結する架橋剤を含み、該ペプチド模倣大環状分子がらせんを含む、ペプチド模倣大環状分子。

【請求項 2】

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 8 0 % 同一である、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 3】

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 9 0 % 同一である、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 4】

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表 1 のアミノ酸配列からなる群より選択される、請求項 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 5】

前記ペプチド模倣大環状分子が - らせんを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 6】

前記ペプチド模倣大環状分子が非らせんリンカー (non-helical linker)

r) によって接続された2つ以上の - ラセンを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 7】

2つ以上の - ラセンペプチド模倣大環状分子が非ラセンリンカーによって接続される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 8】

前記ペプチド模倣大環状分子が , - 二置換アミノ酸を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子。

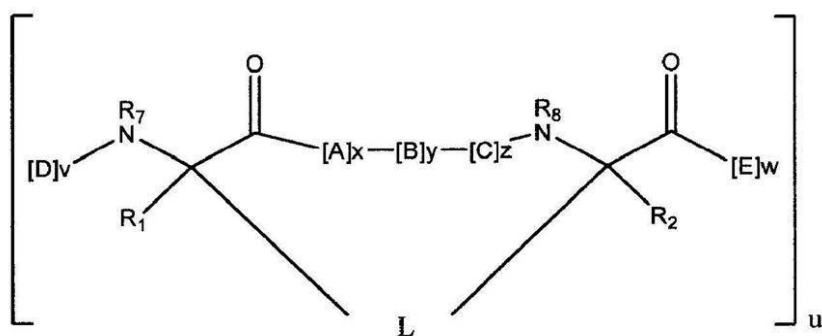
【請求項 9】

前記2つのアミノ酸のうちの少なくとも1つが , - 二置換アミノ酸である、請求項 8 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 10】

前記ペプチド模倣大環状分子が式：

【化 38】



式 I

式 (I)

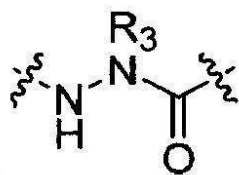
を有し、

式中：

A、C、D、およびEがそれぞれ独立して、天然または非天然のアミノ酸であり；

Bが天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 39】



、[- NH - L₃ - CO -]、[- NH - L₃ - SO₂ -]、または[- NH - L₃ -]であり；

R₁ および R₂ が独立して、非置換またはハロ - で置換される、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、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って、；

R₃ が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、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、またはヘテロシクロアリールであって、必要に応じて R₅ で置換されており；

L が式 - L₁ - L₂ - の大環状分子形成リンカーであり；

L₁ および L₂ 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[- R₄ - K - R₄ -]_nであって、各々が必要に応じて R₅ で置換され

;

R_4 がそれぞれアルキレン、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であり；

K がそれぞれ O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 または $CONR_3$ であり；

R_5 がそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-SR_6$ 、 $-SOR_6$ 、 $-SO_2R_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_6 がそれぞれ独立して $-H$ 、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、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_7 が、必要に応じて R_5 で置換される、 $-H$ 、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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであるか、または D 残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 が、必要に応じて R_5 で置換される、 $-H$ 、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであるか、または E 残基を有する環状構造の一部であり；

v および w が独立して $1 \sim 1000$ の整数であり；

u 、 x 、 y および z が独立して $0 \sim 10$ の整数であり；かつ

n が $1 \sim 5$ の整数である、請求項 8 に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 11】

少なくとも 2 つの大環状分子形成リンカーを含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子。

【請求項 12】

癌、加齢性黄斑変性症、または過剰な新脈管形成の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子の使用。

【請求項 13】

例えば、CBP / p300 タンパク質と HIF1 タンパク質との間の相互作用を拮抗することによって、被験体において HIF1 の活性を調節するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子の使用。

【請求項 14】

癌、加齢性黄斑変性症、または過剰な新脈管形成の処置のための組成物であって、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子を含む組成物。

【請求項 15】

例えば、CBP / p300 タンパク質と HIF1 タンパク質との間の相互作用を拮抗することによって、被験体において HIF1 の活性を調節するための組成物であって、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載のペプチド模倣大環状分子を含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

さらに、本発明は、被験体において癌を処置する方法であって、本発明のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する方法を提供する。また、被験体において HIF1 の活性を調節する方法であって、本発明のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する方法、または被験体において CBP / p300 タンパク質と H

I F 1 タンパク質との間の相互作用を拮抗する方法であって、このようなペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する方法も提供される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

表1のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約60%同一であるアミノ酸配列を含むペプチド模倣大環状分子。

(項目2)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表1のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約80%同一である、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目3)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表1のアミノ酸配列からなる群より選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約90%同一である、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目4)

前記ペプチド模倣大環状分子の前記アミノ酸配列が、表1のアミノ酸配列からなる群より選択される、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目5)

前記ペプチド模倣大環状分子がらせんを含む、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目6)

前記ペプチド模倣大環状分子が - らせんを含む、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目7)

前記ペプチド模倣大環状分子が非らせんリンカー (non-helical linker) によって接続された2つ以上の - らせんを含む、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目8)

2つ以上の - らせんペプチド模倣大環状分子が非らせんリンカーによって接続される、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目9)

前記ペプチド模倣大環状分子が , - 二置換アミノ酸を含む、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目10)

前記ペプチド模倣大環状分子が少なくとも2つのアミノ酸の 位置を連結する架橋剤を含む、項目1に記載のペプチド模倣大環状分子。

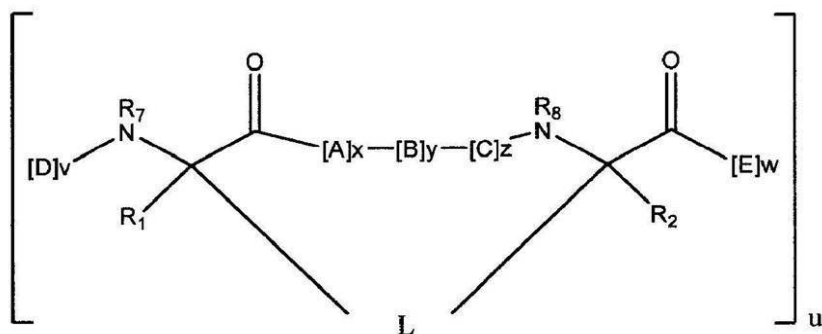
(項目11)

前記2つのアミノ酸のうちの少なくとも1つが , - 二置換アミノ酸である、項目10に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目12)

前記ペプチド模倣大環状分子が式：

【化 3 8】



式 I

式 (I)

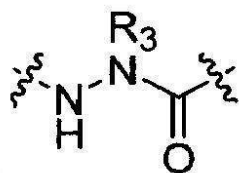
を有し、

式中：

A、C、D、およびEがそれぞれ独立して、天然または非天然のアミノ酸であり；

Bが天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 3 9】



、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$ であり；

R_1 および R_2 が独立して、非置換またはハロ - で置換される、- 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って、；

R_3 が水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであって、必要に応じて R_5 で置換されており；

L が式 $-L_1-L_2-$ の大環状分子形成リンカーであり；

L_1 および L_2 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 $[-R_4-K-R_4-]_n$ であって、各々が必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 がそれぞれアルキレン、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であり；

K がそれぞれ O、S、SO、SO₂、CO、CO₂ または CONR₃ であり；

R_5 がそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_6 がそれぞれ独立して - 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、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_7 が、必要に応じて R_5 で置換される、- 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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであるか、またはD残基を有する環状構造の一部であり；

R_8 が、必要に応じて R_5 で置換される、-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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであるか、またはE残基を有する環状構造の一部であり；

v および w が独立して 1 ~ 1000 の整数であり；

u 、 x 、 y および z が独立して 0 ~ 10 の整数であり；かつ

n が 1 ~ 5 の整数である、項目 10 に記載のペプチド模倣大環状分子。

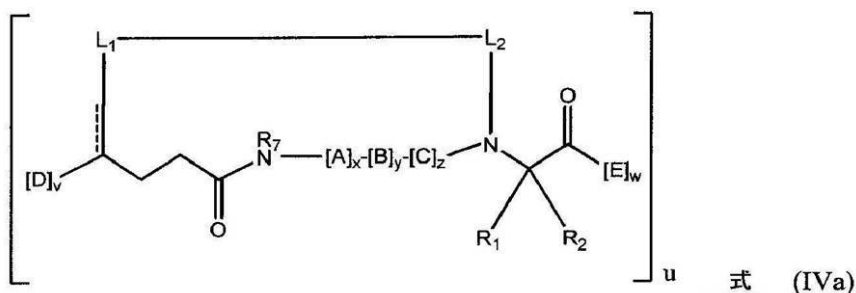
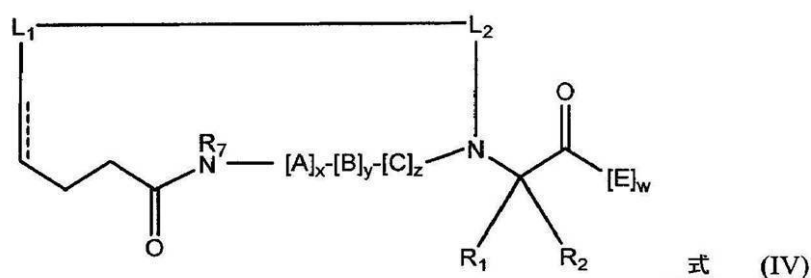
(項目 13)

前記ペプチド模倣大環状分子が、該ペプチド模倣大環状分子内の第二のアミノ酸に対して第一のアミノ酸の骨格アミノ基を連結する架橋剤を含む、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 14)

前記ペプチド模倣大環状分子が式 (IV) または (IVa)：

【化 40】



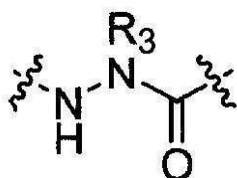
を有し、

式中：

A、C、D、およびEがそれぞれ独立して天然または非天然のアミノ酸であり；

Bが天然または非天然のアミノ酸、アミノ酸アナログ、

【化 41】



、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$ であり；

R_1 および R_2 が独立して、非置換もしくはハロ - で置換される、-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、またはE残基を有する環状構造の一部であり；

R_3 が水素、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、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであって、必要に応じて R_5 で置換されており；

L_1 および L_2 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 $[-R_4-K-R_4-]_n$ であって、各々が必要に応じて R_5 で置換され；

R_4 がそれぞれアルキレン、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であり；

K がそれぞれ O、S、SO、SO₂、CO、CO₂ または CONR₃ であり；

R_5 がそれぞれ独立してハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_6 がそれぞれ独立して -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、蛍光性部分、放射性同位体または治療剤であり；

R_7 が、必要に応じて R_5 で置換される、-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、シクロアリールまたはヘテロシクロアリールであり；

v および w が独立して 1 ~ 1000 の整数であり；

u、x、y および z が独立して 0 ~ 10 の整数であり；かつ

n が 1 ~ 5 の整数である、項目 13 に記載のペプチド模倣大環状分子。

(項目 15)

被験体において癌を処置する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 16)

被験体において加齢性黄斑変性症または糖尿病性網膜症を処置する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 17)

被験体における過剰な新脈管形成によって引き起こされる障害を処置する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 18)

被験体において HIF 1 の活性を調節する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 19)

被験体において CBP / p300 タンパク質と HIF 1 タンパク質との間の相互作用に対して拮抗する方法であって、項目 1 に記載のペプチド模倣大環状分子を該被験体に投与する工程を包含する、方法。