

【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19年4月19日(2007.4.19)

【公表番号】特表2002-536417(P2002-536417A)

【公表日】平成14年10月29日(2002.10.29)

【出願番号】特願2000-598172(P2000-598172)

【国際特許分類】

**C 0 7 K 5/033 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/22 (2006.01)**

**A 6 1 P 33/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**C 0 7 K 7/02 (2006.01)**

**C 0 7 K 7/06 (2006.01)**

**C 0 7 K 7/08 (2006.01)**

**C 0 7 K 14/00 (2006.01)**

**C 0 7 K 19/00 (2006.01)**

**A 6 1 K 38/43 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 K 5/033 Z N A

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 7/02

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 37/465

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月2日(2007.2.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 標的タンパク質のユビキチン化を活性化するための化合物であって、該化合物は：

a) ユビキチン化系のE3機能的エレメントまたはE2機能的エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識エレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識エレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該ユビキチン化系の該E3エレメントおよび/またはE2エレメントについて少なくとも $10^2 \text{ M}^{-1}$ の結合親和性を有する、ユビ

キチン化認識エレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合エレメントであって、ここで該標的タンパク質結合エレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について $10^5 M^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合エレメント、

を含み、ここで該ユビキチン化認識エレメントは、該標的タンパク質結合エレメントに共有結合している、化合物。

【請求項2】 標的タンパク質のユビキチン化を活性化するための化合物であって、該化合物は：

a) ユビキチン化系のE3機能的エレメントまたはE2機能的エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識ペプチドエレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識ペプチドエレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該ユビキチン化系の該E3エレメントおよび/またはE2エレメントについての少なくとも $10^2 M^{-1}$ の結合親和性を有する、ユビキチン化認識ペプチドエレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合エレメントであって、ここで該標的タンパク質結合エレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について $10^5 M^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合エレメント、

を含み、ここで該ユビキチン化認識ペプチドエレメントは、該標的タンパク質結合エレメントに共有結合している、化合物。

【請求項3】 標的タンパク質のユビキチン化を活性化するための化合物であって、該化合物は：

a) ユビキチン化系のE3機能的エレメントまたはE2機能的エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識エレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識エレメントは、30,000未満の分子量を有し、そしてユビキチン化系の該E3エレメントおよび/またはE2エレメントについて少なくとも $10^2 M^{-1}$ の結合親和性を有する、ユビキチン化認識エレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合ペプチドエレメントであって、ここで該標的タンパク質結合ペプチドエレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について $10^5 M^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合ペプチドエレメント、

を含み、ここで該ユビキチン化認識エレメントは、該標的タンパク質結合ペプチドエレメントに共有結合している、化合物。

【請求項4】 標的タンパク質のユビキチン化を活性化するための化合物であって、該化合物は：

a) ユビキチン化系のE3エレメントまたはE2エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識ペプチドエレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識ペプチドエレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該ユビキチン化系の該E3エレメントおよび/またはE2エレメントについて少なくとも $10^2 M^{-1}$ の結合親和性を有する、ユビキチン化認識ペプチドエレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合ペプチドエレメントであって、ここで該標的タンパク質結合ペプチドエレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について $10^5 M^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合ペプチドエレメント、

を含み、ここで該ユビキチン化認識ペプチドエレメントは、該標的タンパク質結合ペプチドエレメントに共有結合している、化合物。

【請求項5】 前記ユビキチン化認識エレメントが、少なくとも $10^3 M^{-1}$ の親和性および50と10,000との間の分子量を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 前記標的タンパク質結合エレメントが、50~10,000の分子量および $10^6 M^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】 前記ユビキチン化認識エレメントが、少なくとも $10^4 \text{M}^{-1}$ の親和性および50と3,000との間の分子量を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 前記標的タンパク質結合エレメントが、50~3,000の分子量および少なくとも $10^7 \text{M}^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 前記標的タンパク質結合エレメントが、50~3,000の分子量および $10^8 \text{M}^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】 前記ユビキチン化認識エレメントが、Phe、Arg、Lys、Trp、Leu、Asn、Asp、Gln、Tyr、His、Glu、Cys、Thr、Ser、およびAlaならびにその酸化された誘導体からなる群より選択される、遊離のアミノ末端を有するアミノ酸を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 前記ユビキチン化認識エレメントが、Phe、Arg、Lys、Asn、Asp、Gln、Glu、およびCysからなる群より選択されるアミノ酸を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 前記ユビキチン化認識エレメントが、Arg、Phe、Asp、Gln、およびGluからなる群より選択されるアミノ酸を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 前記ユビキチン化認識エレメントが、Arg - Ahx - Cys、Arg - - Ala - Ahx - Cys、Arg - Ahx - Ahx - Cys、Phe - Ahx - Cys、Phe - - Ala - Ahx - Cys、Phe - Ahx - Ahx - Cys、Arg - Ala - Ahx - Cys、Arg - Ala - - Ala - Ahx - Cys、Arg - Ala - Ahx - Ahx - Cys、Phe - Ala - Ahx - Cys、Phe - Ala - - Ala - Ahx - Cys、およびPhe - Ala - Ahx - Ahx - Cysからなる群より選択される部分を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 前記ユビキチン化認識エレメントが、Arg - Ahx - Cys、Arg - - Ala - Ahx - Cys、Arg - Ahx - Ahx - Cys、Phe - Ahx - Cys、Phe - - Ala - Ahx - Cys、Phe - Ahx - Ahx - Cysからなる群より選択される部分を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】 前記認識エレメントが、Phe - Ahx - Cys、Phe - - Ala - Ahx - Cys、Phe - Ahx - Ahx - Cysからなる群より選択される部分を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】 前記ユビキチン化認識エレメントが、ユビキチン化系の認識部位に結合することによってユビキチン化反応を阻害し得る化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】 前記ユビキチン化認識エレメントが、ユビキチン化系の認識部位と相互作用し得る化合物であって、該認識部位は、N末端N-レコグニン、「destruction box」すなわちDボックス、PESTモチーフ、Deg1、Deg2、デルタ( )ドメイン、WWドメイン結合ペプチド、およびリン酸化された配列からなる群より選択されたユビキチン化認識シグナルについての認識部位から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】 前記ユビキチン化認識エレメントが、ユビキチン化系の認識部位に結合することによってユビキチン化反応を阻害し得る化合物であって、該認識部位は、N末端N-レコグニン、「destruction box」すなわちDボックス、およびリン酸化された配列からなる群より選択されたユビキチン化認識シグナルについての認識部位から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】 前記ユビキチン化認識エレメントが、ユビキチン化系の認識部位に結合することによってユビキチン化反応を阻害し得る化合物であって、ここで該ユビキチン系がN末端規則ユビキチン化系である、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】 分解が、MHCタンパク質上の分解産物の提示の変化を生じる、請求項1に記載の化合物。

【請求項 2 1】 前記 M H C タンパク質が、M H C クラス I および M H C クラス I I から選択される、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】 前記化合物が 3 , 0 0 0 未満の分子量を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】 前記ユビキチン化認識エレメントが、N - リコグニンまたはその等価物と同じユビキチン化認識部位に結合する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】 真核生物細胞における少なくとも 1 つの標的タンパク質のレベルおよび/または活性を、該少なくとも 1 つの標的タンパク質のユビキチン化の調節を介して調節するための組成物であって、該組成物は、以下：

a) ユビキチン化系の E 3 エレメントまたは E 2 エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識エレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識エレメントは、3 0 , 0 0 0 未満の分子量を有し、そして該ユビキチン系の該 E 3 エレメントおよび/または E 2 エレメントについて少なくとも  $1 0^2 M^{-1}$  の結合親和性を有する、ユビキチン化認識エレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合エレメントであって、ここで該標的タンパク質結合エレメントは、3 0 , 0 0 0 未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について  $1 0^5 M^{-1}$  より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合エレメント、

を含む化合物を含み、

ここで該ユビキチン化認識エレメントは、該標的タンパク質結合エレメントに共有結合し、該化合物は該細胞と接触させるのに適している、組成物。

【請求項 2 5】 前記少なくとも 1 つの標的タンパク質を調節して生理学的または代謝的变化を生じる、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】 前記少なくとも 1 つの標的タンパク質を調節して薬理的な変化を生じる、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】 前記少なくとも 1 つの標的タンパク質を調節して疾患を処置する、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 8】 前記細胞との接触が、前記化合物を哺乳動物に投与する工程によって達成される、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 9】 前記少なくとも 1 つの標的タンパク質が抗原である、請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】 前記哺乳動物がヒトである、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】 哺乳動物における感染を処置するための組成物であって、該組成物は、該感染を除去および/または減少させるために十分な量の化合物を含み、該化合物は以下：

a) ユビキチン化系の E 3 エレメントまたは E 2 エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識エレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識エレメントは、3 0 , 0 0 0 未満の分子量を有し、そして該ユビキチン化系の該 E 3 エレメントおよび/または E 2 エレメントについて少なくとも  $1 0^2 M^{-1}$  の結合親和性を有する、ユビキチン化認識エレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合エレメントであって、ここで該標的タンパク質結合エレメントは、3 0 , 0 0 0 未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について  $1 0^5 M^{-1}$  より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合エレメント、

を含み、

ここで該ユビキチン化認識エレメントは、該標的タンパク質結合エレメントに共有結合している、組成物。

【請求項 3 2】 前記感染がウイルス感染である、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】 前記感染が、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、G 型肝炎ウイルス、H I V 1、H I V 2、ヘルペスウイルス、C M V、狂犬病ウイ

ルス、RSVからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項31に記載の組成物。

【請求項34】 前記感染が寄生生物感染によって引き起こされる、請求項31に記載の組成物。

【請求項35】 前記感染が真核生物によって引き起こされる、請求項31に記載の組成物。

【請求項36】 請求項1に記載される化合物を含む、細胞中でユビキチン化を選択的に標的化する組成物。

【請求項37】 前記ユビキチン認識エレメントが、N末端規則についてE3によって認識される、請求項36に記載の組成物。

【請求項38】 哺乳動物における腫瘍を処置するための組成物であって、該組成物は、該腫瘍のサイズを減少させるために十分な量の化合物を含み、該化合物は以下：

a) ユビキチン化系のE3エレメントまたはE2エレメントのいずれかに結合し得るユビキチン化認識エレメントであって、ここで、該ユビキチン化認識エレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該ユビキチン化系の該E3エレメントおよび/またはE2エレメントについて少なくとも $10^2 \text{ M}^{-1}$ の結合親和性を有する、ユビキチン化認識エレメント；および

b) 標的タンパク質に特異的に結合し得る標的タンパク質結合エレメントであって、ここで該標的タンパク質結合エレメントは、30,000未満の分子量を有し、そして該標的タンパク質について $10^5 \text{ M}^{-1}$ より大きい結合親和性を有する、標的タンパク質結合エレメント、

を含み、

ここで該ユビキチン化認識エレメントは、該標的タンパク質結合エレメントに共有結合している、組成物。

【請求項39】 ユビキチン化認識エレメントに標的タンパク質結合エレメントを共有結合する工程を包含する、標的タンパク質のユビキチン化を活性化するための化合物を生成する方法。

【請求項40】 前記化合物が前記標的タンパク質に結合するタンパク質のユビキチン化を活性化する、請求項24に記載の組成物。

【請求項41】 有効用量の請求項1に記載の化合物を含む、ペストを制御するための組成物。

【請求項42】 ユビキチン化認識エレメントであって、化合物Z、Arg - Ahx - リンカー、Arg - Ala - Ahx - リンカー、Arg - Ahx - Ahx - リンカー、Phe - Ahx - リンカー、Phe - Ala - Ahx - リンカー、Phe - Ahx - Ahx - リンカー、Arg - Ala - Ahx - リンカー、Arg - Ala - Ala - Ahx - リンカー、Arg - Ala - Ahx - Ahx - リンカー、Phe - Ala - Ahx - リンカー、Phe - Ala - Ala - Ahx - リンカー、およびPhe - Ala - Ahx - Ahx - リンカーからなる群より選択される、少なくとも1つの構造エレメントを含む、ユビキチン認識エレメント。

【請求項43】 LLVRGRTL V Vを含む、ユビキチン化認識エレメント。