

【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3月24日(2011.3.24)

【公表番号】特表2010-518017(P2010-518017A)

【公表日】平成22年5月27日(2010.5.27)

【年通号数】公開・登録公報2010-021

【出願番号】特願2009-548441(P2009-548441)

【国際特許分類】

C 07 K	14/47	(2006.01)
C 07 K	7/56	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
C 07 K	16/18	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	35/04	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/47	
C 07 K	7/56	Z N A
C 07 K	19/00	
C 07 K	16/18	
A 61 P	35/00	
A 61 P	35/02	
A 61 P	35/04	
A 61 K	37/02	

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月31日(2011.1.31)

【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

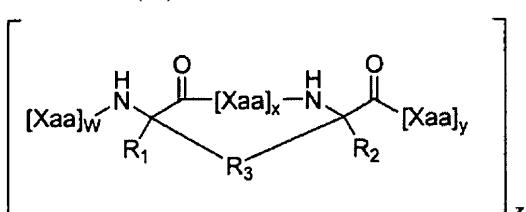
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の修飾されたポリペプチド、またはその薬学的に許容される塩：



式(I)

式中、

各R₁およびR₂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、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

各R₃は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル；[R₄-K-R₄']_nであり；その各々は0~6個のR₅で置換され；

R_4 および R_4' 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；各 R_5 は独立して、ハロ、アルキル、 OR_6 、 $N(R_6)_2$ 、 SR_6 、 SOR_6 、 SO_2R_6 、 CO_2R_6 、 R_6 、蛍光部分、または放射性同位元素であり；

各 K は独立して、O、S、SO、 SO_2 、CO、 CO_2 、 $CONR_6$ 、または



であり；

各 R_6 は独立して、H、アルキル、または治療剤であり；

n は、1～4の整数であり；

x は、2、3、4、または6であり；

y および w は独立して、0～100の整数であり；

z は、1～10の整数であり；かつ

各 Xaa は独立して、アミノ酸であり；

該修飾されたポリペプチドはヒトp53と少なくとも60%同一のアミノ酸配列を含み、

(a) 該修飾されたペプチドの8個の連続したアミノ酸配列内に、3、4、または6アミノ酸で隔てられた少なくとも1対のアミノ酸の側鎖が、式1に示すアミノ酸対の炭素に接続している連結基 R_3 で置き換えられていること；および

(b) アミノ酸対の第一のアミノ酸の炭素が式1に示す R_1 で置換されており、かつアミノ酸対の第二のアミノ酸の炭素が式1に示す R_2 で置換されていることを除いて、ヒトp53もしくはこのバリアント、またはヒトp53もしくはこのバリアントのホモログの少なくとも8個の連続したアミノ酸を含み；

さらに、該修飾されたペプチドは、無傷細胞を透過することができる。

【請求項2】

ヒトp53ポリペプチドが、SEQ ID NO:1を含む、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項3】

ヒトp53の少なくとも8個の連続したアミノ酸が、

(a) Xaa_1 、 Xaa_4 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_{11} 、 Xaa_{14} 、 Xaa_{15} のそれぞれが任意のアミノ酸である、

$Xaa_1Ser_2Gln_3Xaa_4Thr_5Phe_6Xaa_7Xaa_8Leu_9Trp_{10}Xaa_{11}Leu_{12}Leu_{13}Xaa_{14}Xaa_{15}Asn_{16}$

(SEQ ID NO:3)

、または

(b) Phe_6 、 Trp_{10} 、および、 Leu_{13} 以外の0または最大6アミノ酸は、独立して他の任意のアミノ酸により置換されている

$Gln_1Ser_2Gln_3Gln_4Thr_5Phe_6Ser_7Asn_8Leu_9Trp_{10}Arg_{11}Leu_{12}$

$Leu_{13}Pro_{14}Gln_{15}Asn_{16}$ (SEQ ID NO:6)

の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項4】

修飾されたポリペプチドがHDM2に結合する、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項5】

x が2である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項6】

x が3である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項7】

x が6である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項8】

x が2、3、または6であり、 R_3 が单一の二重結合を含むアルケニルであり、かつ R_1 および R_2 が両方ともHである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 9】

各yが独立して、3～15の間の整数である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 10】

ヒトp53の少なくとも8個の連続したアミノ酸が、Leu₁とLys₁₁の両方が独立して、他の任意のアミノ酸と置換されている、

Gln₁ Ser₂ Gln₃ Gln₄ Thr₅ Phe₆ Ser₇ Asn₈ Leu₉ Trp₁₀ Arg₁₁ Leu₁₂

Leu₁₃ Pro₁₄ Gln₁₅ Asn₁₆ (SEQ ID NO:6)

の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項3記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 11】

Glu₄がAsp以外の任意のアミノ酸と置換されている、請求項10記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 12】

Asp₈がGlu以外の任意のアミノ酸と置換されている、請求項10記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 13】

ポリペプチドがpH 7で正味の負電荷を有しない、請求項10記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 14】

ポリペプチドが、pH 7で正電荷を有する少なくとも1個のアミノ酸を含み、(a)アミノ末端がLeu₁であるか、もしくはLeu₁と置換されたアミノ酸、または(b)カルボキシ末端がAsn₁₆であるか、もしくはAsn₁₆と置換されたアミノ酸のいずれかである、請求項13記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 15】

R₁およびR₂が各々独立して、HまたはC₁-C₆アルキルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 16】

R₃がC₈アルキルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 17】

xが6である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 18】

R₃がC₁₁アルキルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 19】

R₃がアルケニルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 20】

xが3である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 21】

R₃がC₈アルケニルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 22】

xが6である、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 23】

R₃がC₁₁アルケニルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 24】

R₃が直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 25】

乳酸とグリコール酸のコポリマーをさらに含む、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 26】

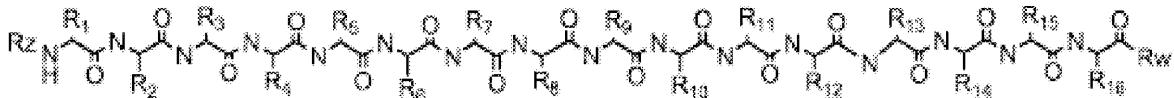
アミノ末端の脂肪酸をさらに含む、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 27】

ビオチン部分をさらに含む、請求項1記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項 28】

下記式を有する化合物：



式中、

R₁は、Gln以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₂は、-CH₂OH[S]であり；

R₃は、-CH₂CH₂C(O)NH₂[Q]であり；

R₄は、GluまたはAsp以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₅は、-C(OH)CH₃[T]であり；

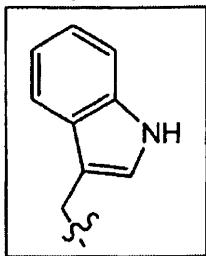
R₆は、ベンジル[F]であり；

R₇およびR₁₄は合わせてR_xであり；

R₈は、GluまたはAsp以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₉は、-CH₂CH(CH₃)₂[L]であり；

R₁₀は、



であり；

R₁₁は、Lys以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₁₂およびR₁₃は、-CH₂CH(CH₃)₂[L]であり；

R₁₅は、-CH₂CH₂C(O)NH₂[Q]であり；かつ

R₁₆は、-CH₂C(O)NH₂[N]であり；

R_xは、アルキル、アルケニル、アルキニル；または[R_{x1}-K-R_{x1'}]_nであり；その各々は、0~6個のR_{x2}で置換され；

R_{x1}およびR_{x1'}は独立して、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

R_{x2}は、ハロ、アルキル、OR_{x3}、N(R_{x3})₂、SR₆、SOR_{x3}、SO₂R_{x3}、CO₂R_{x3}、R_{x3}、蛍光部分、または放射性同位元素であり；

Kは、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、CONR_{x3}、または



であり；

R_{x3}は、H、アルキル、または治療剤であり；かつ

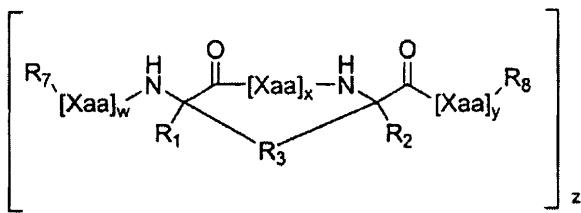
R_zおよびR_wは独立して、H、ヒドロキシル、アミド(NH₂)、アミノ酸、ペプチド結合によって連結された2~10アミノ酸；tat；またはPEGである。

【請求項 29】

細胞膜を通って輸送される、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項 30】

下記式(I)の修飾されたポリペプチド、またはその薬学的に許容される塩：



式(II)

式中、

各R₁およびR₂は独立して、HまたはC₁~C₁₀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、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

R₃は、アルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレン、または[R₄'-K-R₄]_nであり；その各々は0~6個のR₅で置換され；

R₄およびR₄'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(例えば各々独立して、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、またはC10のアルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレン)であり；

R₅は、ハロ、アルキル、OR₆、N(R₆)₂、SR₆、SOR₆、SO₂R₆、CO₂R₆、R₆、蛍光部分、または放射性同位元素であり；

Kは、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、CONR₆、または



、アジリジン、エピスルフィド、ジオール、アミノアルコールであり；

R₆は、H、アルキル、または治療剤であり；

nは、2、3、4、または6であり；

xは、2~10の整数であり；

wおよびyは独立して、0~100の整数であり；

zは、1~10の整数(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)であり；かつ

各Xaaは独立して、アミノ酸(例えば、20種の天然のアミノ酸の1つ、または任意の天然の、非天然のアミノ酸)であり；

R₇は、例えばチオカルバミン酸塩またはカルバミン酸結合を介して連結された、PEG、tatタンパク質、アフィニティー標識、標的化部分、脂肪酸由来のアシル基、ビオチン部分、または蛍光プローブ(例えばフルオレセインもしくはローダミン)であり；

R₈は、H、OH、NH₂、NHR_{8a}、またはNR_{8a}R_{8b}であり；

該ポリペプチドは、ヒトp53と少なくとも60%同一のアミノ酸配列を含み、(a)該修飾されたペプチドの8個の連續したアミノ酸配列内に、3、4、または6アミノ酸で隔てられた少なくとも1対のアミノ酸の側鎖が、式Iに示すアミノ酸対の炭素に接続している連結基R₃で置き換えられていること；および(b)アミノ酸対の第一の炭素が、式IIに示すR₁で置換されており、かつアミノ酸対の第二の炭素が式IIに示すR₂で置換されている。

【請求項31】

ポリペプチドが、ヒトp53と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、請求項1または30に記載の修飾されたポリペプチド。

【請求項32】

ポリペプチドが、ヒトp53と少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、請求項1または30記載の修飾されたポリペプチド。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

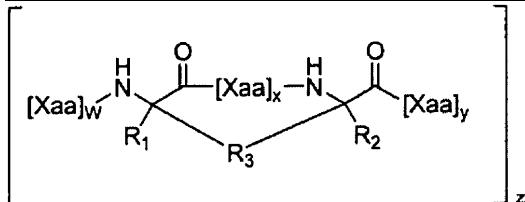
【補正の内容】

【0043】

本発明の1種または複数の態様の詳細は、添付図面および以下の説明に記されている。本発明の他の特徴、目的、および利点は、説明および図面、ならびに「特許請求の範囲」から明らかであると思われる。

[請求項1001]

下記式(I)の修飾されたポリペプチド、またはその薬学的に許容される塩：



式(I)

式中、

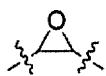
各R₁およびR₂は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり；

各R₃は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル；[R₄-K-R₄']_nであり；その各々は0～6個のR₅で置換され；

R₄およびR₄'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；

各R₅は独立して、ハロ、アルキル、OR₆、N(R₆)₂、SR₆、SOR₆、SO₂R₆、CO₂R₆、R₆、蛍光部分、または放射性同位元素であり；

各Kは独立して、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、CONR₆、または



であり；

各R₆は独立して、H、アルキル、または治療剤であり；

nは、1～4の整数であり；

xは、2、3、4、または6であり；

yおよびwは独立して、0～100の整数であり；

zは、1～10の整数であり；かつ

各Xaaは独立して、アミノ酸であり；

該修飾されたポリペプチドは、

(a)8個の連続したアミノ酸内に、3、4、または6アミノ酸で隔てられた少なくとも1対のアミノ酸の側鎖が、式Iに示すアミノ酸対の炭素に接続している連結基R₃で置き換えられていること；および

(b)アミノ酸対の第一のアミノ酸の炭素が式Iに示すR₁で置換されており、かつアミノ酸対の第二のアミノ酸の炭素が式Iに示すR₂で置換されていることを除いて、ヒトp53もしくはこのバリアント、またはヒトp53もしくはこのバリアントのホモログの少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む。

[請求項1002]

ヒトp53ポリペプチドが、SEQ ID NO:1を含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1003]

ヒトp53の少なくとも8個の連続したアミノ酸が、SEQ ID NO:2の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1004]

ヒトp53の少なくとも8個の連続したアミノ酸が、Xaa₁、Xaa₄、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₁₁、Xaa₁₄、Xaa₁₅のそれぞれがSEQ ID NO:3の任意のアミノ酸である、

Xaa₁Ser₂Gln₃Xaa₄Thr₅Phe₆Xaa₇Xaa₈Leu₉Trp₁₀Xaa₁₁Leu₁₂Leu₁₃Xaa₁₄Xaa₁₅Asn₁₆

(SEQ ID NO:3)

の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1005]

修飾されたポリペプチドがHDM2に結合する、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1006]

xが2である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1007]

xが3である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1008]

xが6である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1009]

xが2、3、または6であり、R₃が单一の二重結合を含むアルケニルであり、かつR₁およびR₂が両方ともHである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1010]

各yが独立して、3~15の間の整数である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1011]

ポリペプチドが、SEQ ID NO:2の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1012]

Ser₇およびPro₁₄の側鎖が、アミノ酸対の炭素に連結している式Iに示す連結基R₃と置換されており、かつアミノ酸対の第一のアミノ酸の炭素が式Iに示すR₁で置換されており、かつアミノ酸対の第二のアミノ酸の炭素が式Iに示すR₂で置換されており、かつPhe₆、Trp₁₀、およびLeu₁₃以外の0個または最大6個のアミノ酸が独立して、他の任意のアミノ酸と置換されている。

Leu₁Ser₂Gln₃Glu₄Thr₅Phe₆Ser₇Asp₈Leu₉Trp₁₀Lys₁₁Leu₁₂

Leu₁₃Pro₁₄Glu₁₅Asn₁₆(SEQ ID NO:3)

の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1013]

Ser₇およびPro₁₄の側鎖が、アミノ酸対の炭素に接続している式Iに示す連結基R₃と置換されており、かつアミノ酸対の第一のアミノ酸の炭素が式Iに示すR₁で置換されており、かつアミノ酸対の第二のアミノ酸の炭素が式Iに示すR₂で置換されており、かつPhe₆、Trp₁₀、およびLeu₁₃以外の0個または最大6個のアミノ酸が独立して、他の任意のアミノ酸と置換されている。

Gln₁Ser₂Gln₃Gln₄Thr₅Phe₆Ser₇Asn₈Leu₉Trp₁₀Arg₁₁Leu₁₂

Leu₁₃Pro₁₄Gln₁₅Asn₁₆(SEQ ID NO:6)

の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1014]

Leu₁およびLys₁₁がいずれも独立して、他の任意のアミノ酸と置換されている、請求項1013記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1015]

Glu₄がAsp以外の任意のアミノ酸と置換されている、請求項1013記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1016]

Asp8がGlu以外の任意のアミノ酸と置換されている、請求項1013記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1017]

ポリペプチドがpH 7で正味の負電荷を有しない、請求項1013記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1018]

ポリペプチドが、pH 7で正電荷を有する少なくとも1個のアミノ酸を含み、(a)アミノ末端がLeu₁であるか、もしくはLeu₁と置換されたアミノ酸、または(b)カルボキシ末端がAsn₁₆であるか、もしくはAsn₁₆と置換されたアミノ酸のいずれかである、請求項1017記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1019]

ポリペプチドがPEGと共有結合されている、請求項1017b記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1020]

R₁およびR₂が各々独立して、HまたはC₁-C₆アルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1021]

R₁およびR₂が各々独立して、C₁-C₃アルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1022]

R₁およびR₂がメチルである、請求項1012記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1023]

R₃がアルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1024]

xが3である、請求項1022記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1025]

R₃がC₈アルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1026]

xが6である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1027]

R₃がC₁₁アルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1028]

R₃がアルケニルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1029]

xが3である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1030]

R₃がC₈アルケニルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1031]

xが6である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1032]

R₃がC₁₁アルケニルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1033]

R₃が直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1034]

R₃が[R₄-K-R₄]であり；かつR₄が直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1035]

R₁またはR₂の少なくとも一方がアルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプ

チド。

[請求項1036]

R₁およびR₂が各々独立して、HまたはC₁-C₃アルキルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1037]

R₁およびR₂がメチルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1038]

xが3または6であり、かつzが1である、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1039]

R₃が、C₈またはC₁₁のアルキルもしくはアルケニルである、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1040]

乳酸とグリコール酸のコポリマーをさらに含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1041]

アミノ末端の脂肪酸をさらに含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1042]

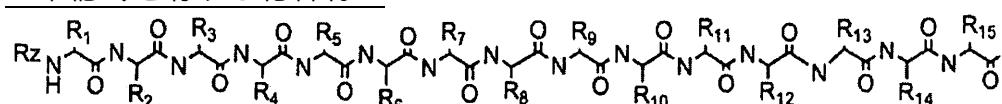
HDM2を発現する細胞にペプチドを標的輸送する抗体をさらに含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1043]

ビオチン部分をさらに含む、請求項1001記載の修飾されたポリペプチド。

[請求項1044]

下記式を有する化合物：



式中、

R₁は、Gln以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₂は、-CH₂OH[S]であり；

R₃は、-CH₂CH₂C(O)NH₂[Q]であり；

R₄は、GluまたはAsp以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₅は、-C(OH)CH₃[T]であり；

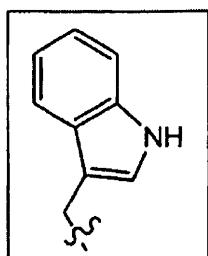
R₆は、ベンジル[F]であり；

R₇およびR₁₄は合わせてR_xであり；

R₈は、R₄は、GluまたはAsp以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₉は、-CH₂CH(CH₃)₂[L]であり；

R₁₀は、



であり；

R₁₁は、Lys以外の任意のアミノ酸の側鎖であり；

R₁₂およびR₁₃は、-CH₂CH(CH₃)₂[L]であり；

R₁₅は、-CH₂CH₂C(O)NH₂[Q]であり；かつ

R₁₆は、-CH₂C(O)NH₂[N]であり；

R_xは、アルキル、アルケニル、アルキニル；[R_{x1}-K-R_{x1}]_nであり；その各々は、0~6個

のR_{x2}で置換され；

R_{x1}およびR_{x1'}は独立して、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；

R_{x2}は、ハロ、アルキル、OR_{x3}、N(R_{x3})₂、SR_{x3}、SOR_{x3}、SO₂R_{x3}、CO₂R_{x3}、R_{x3}、蛍光部分、または放射性同位元素であり；

Kは、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、CONR_{x3}、または



であり；

R_{x3}は、H、アルキル、または治療剤であり；かつ

R_zおよびR_wは独立して、H、ヒドロキシル、アミド(NH₂)、アミノ酸、ペプチド結合によって連結された2~10アミノ酸；tat；およびPEGである。

[請求項1045]

各yが独立して、3~15の間の整数である、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1046]

R₁およびR₂が各々独立して、HまたはC₁-C₆アルキルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1047]

R₁およびR₂が各々独立して、C₁-C₃アルキルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1048]

R₁およびR₂の少なくとも一方がメチルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1049]

R₁およびR₂がメチルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1050]

R₃がアルキルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1051]

R₃がC₈アルキルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1052]

R₃がC₁₁アルキルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1053]

R₃がアルケニルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1054]

R₃がC₈アルケニルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1055]

R₃がC₁₁アルケニルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1056]

R₃が、直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1057]

R₃が[R₄-K-R₄]であり、かつR₄が直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1058]

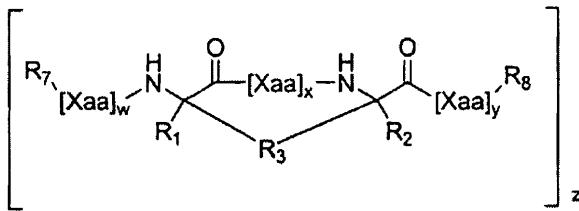
xが3であり、かつzが1である、請求項1044記載のポリペプチド。

[請求項1059]

細胞膜を通って輸送される、請求項1047記載のポリペプチド。

[請求項1060]

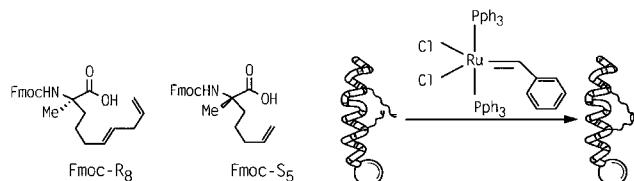
下記式(II)の修飾されたポリペプチド、またはその薬学的に許容される塩：



式(II)

式中、各R₁およびR₂は独立して、HまたはC₁～C₁₀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、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり；R₃は、アルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレン、または[R₄'-K-R₄]_nであり；その各々は0～6個のR₅で置換され；R₄およびR₄'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(例えば各々独立して、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、またはC10のアルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレン)であり；R₅は、ハロ、アルキル、OR₆、N(R₆)₂、SR₆、SOR₆、SO₂R₆、CO₂R₆、R₆、蛍光部分、または放射性同位元素であり；Kは、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、CONR₆、または、アジリジン、エピスルフィド、ジオール、アミノアルコールであり；R₆は、H、アルキル、または治療剤であり；nは、2、3、4、または6であり；xは、2～10の整数であり；wおよびyは独立して、0～100の整数であり；zは、1～10の整数(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)であり；かつ各Xaaは独立して、アミノ酸(例えば、20種の天然のアミノ酸の1つ、または任意の天然の、非天然のアミノ酸)であり；R₇は、例えばチオカルバミン酸塩またはカルバミン酸結合を介して連結された、PEG、tatタンパク質、アフィニティー標識、標的化部分、脂肪酸由来のアシリル基、ビオチン部分、蛍光プローブ(例えばフルオレセインもしくはローダミン)であり；R₈は、H、OH、NH₂、NHR_{8,a}、NR_{8,a}R_{8,b}であり；該ポリペプチドは、(a)SEQ ID NO:1の8個の連続したアミノ酸内に、3、4、または6アミノ酸で隔てられた少なくとも1対のアミノ酸の側鎖が、式Iに示すアミノ酸対の炭素に接続している連結基R₃で置き換えられていること；および(b)アミノ酸対の第一の炭素が、式IIに示すR₁で置換されており、かつアミノ酸対の第二の炭素が式IIに示すR₂で置換されていることを除いて、SEQ ID NO:1(ヒトp53)もしくはこのバリエント、SEQ ID NO:2もしくはこのバリエント、または本明細書に記載された別のポリペプチド配列の少なくとも8個の連続したアミノ酸を含む。**【手続補正3】****【補正対象書類名】**図面**【補正対象項目名】**全図**【補正方法】**変更**【補正の内容】**

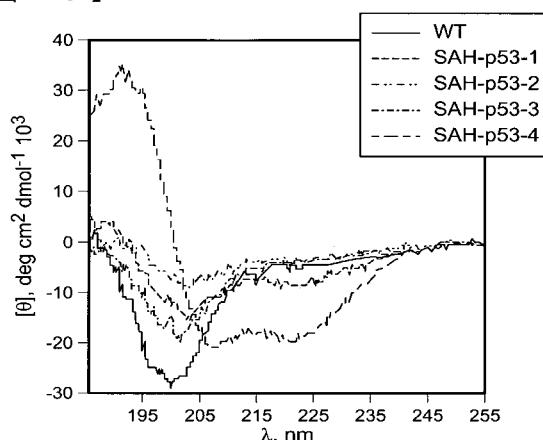
【図 1 A】



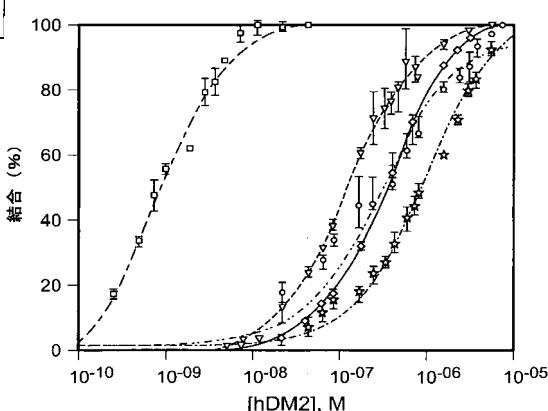
【図 1 B】

化合物	配列 * = R ₈ * = S ₅	pH 7.4 時の電荷	α ~Jikkusu 率	K _d (nM)	細胞透過性	細胞の生存
WT	Ac-LSQETFSDLWKLPPEN-NH ₂	-2	11%	410±19	なし	-
SAH-p53-1	Ac-LSQETFSDWKLPE*-NH ₂	-2	25%	100±8	なし	-
SAH-p53-2	Ac-LSQE*FSDLWKLPEN-NH ₂	-2	10%	400±50	なし	-
SAH-p53-3	Ac-LSQTFSDLW*LLEN-NH ₂	-2	12%	1200±89	なし	-
SAH-p53-4	Ac-LSQETF*D LWKLLE*EN-NH ₂	-2	59%	0.92±0.11	なし	-
SAH-p53-5	Ac-LSQETF*NLWKLLE*QN-NH ₂	0	20%	0.60±0.05	あり	-
SAH-p53-6	Ac-LSQQTF*NLWRLL*QN-NH ₂	+1	14%	56±11	あり	-
SAH-p53-7	Ac-QSQQTF*NLWRLL*QN-NH ₂	+1	36%	50±10	あり	-
SAH-p53-8	Ac-QSQQTF*NLWRLL*QN-NH ₂	+1	85%	55±11	あり	+
SAH-p53-8 _{F19A}	Ac-QSQQTA*NLWRLL*QN-NH ₂	+1	39%	>4000	あり	-
UAH-p53-8	Ac-QSQQTF*NLWRKK*QN-NH ₂	+1	36%	100±10	あり	-

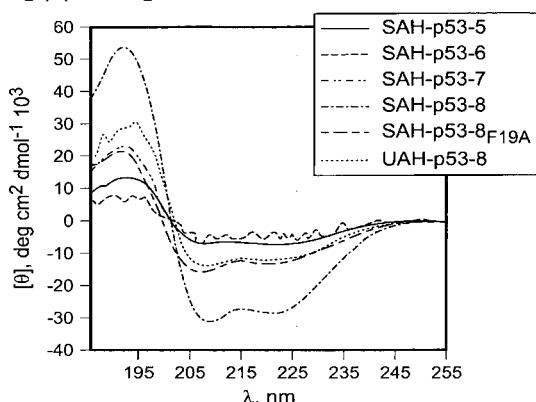
【図 1 C】



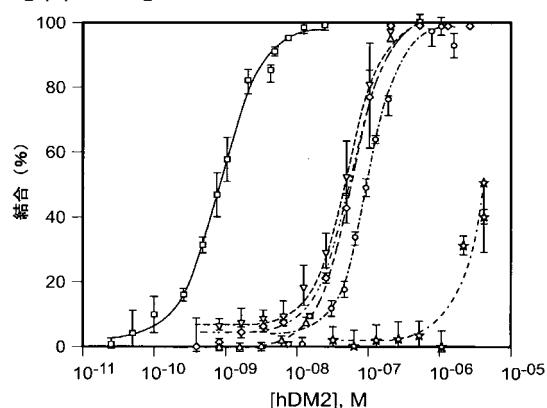
【図 1 D】



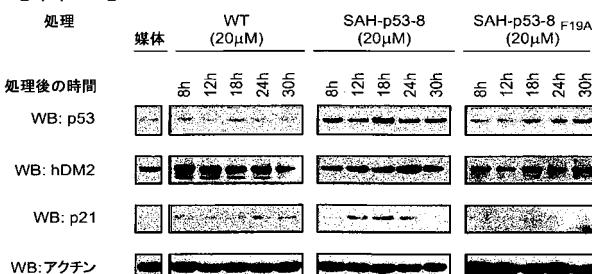
【図 1 E】



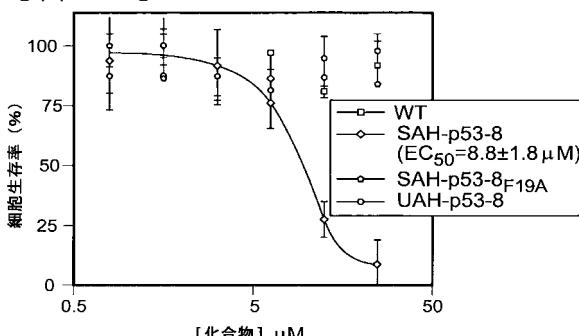
【図 1 F】



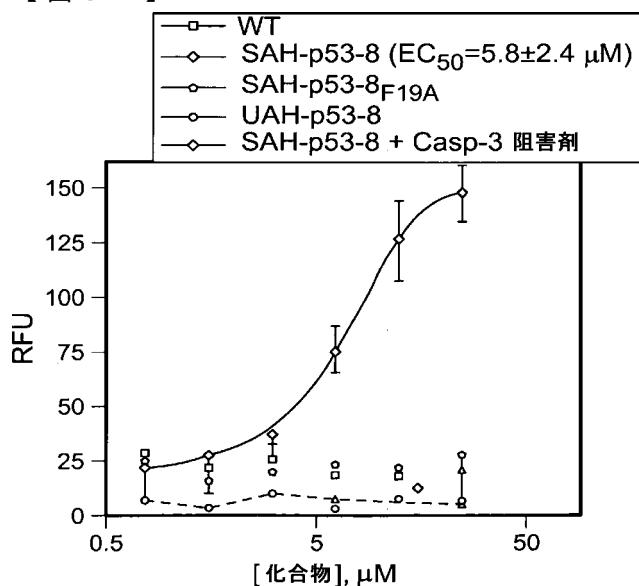
【図 2】



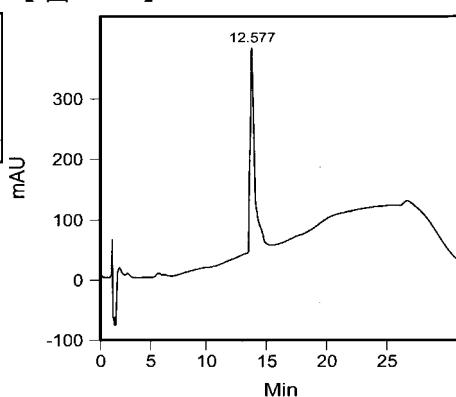
【図 3 A】



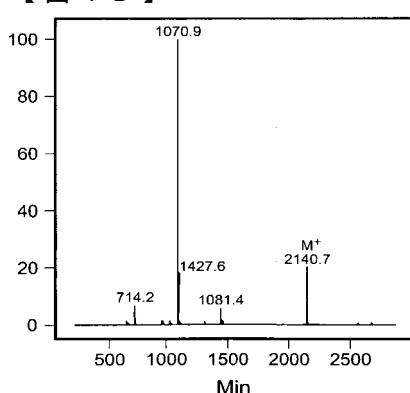
【図3B】



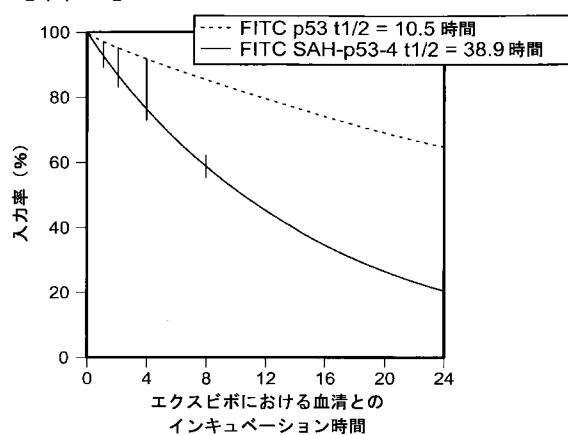
【図4A】



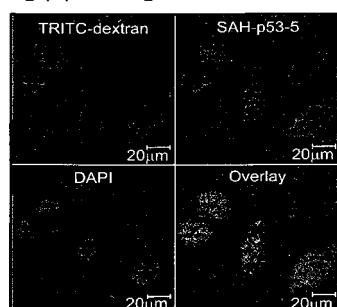
【図4B】



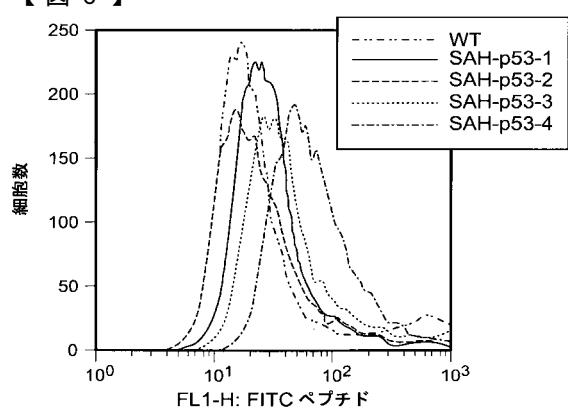
【図5】



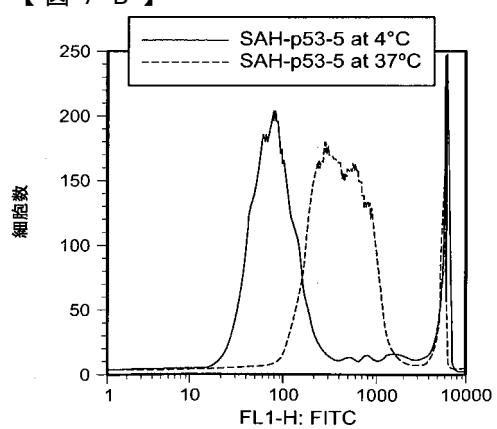
【図7A】



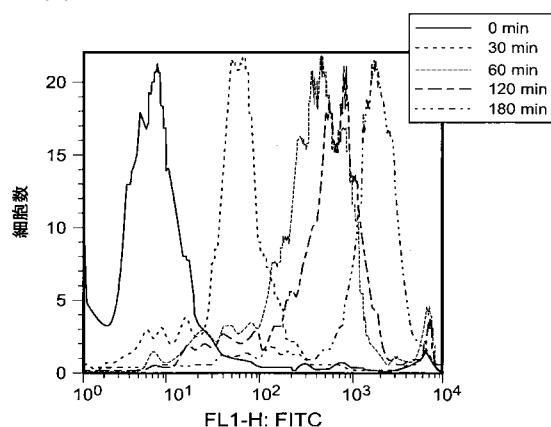
【図6】



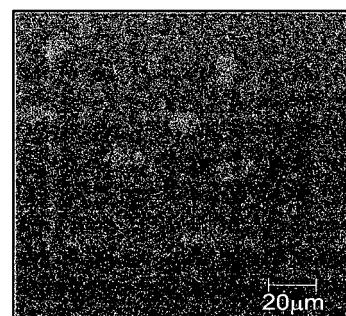
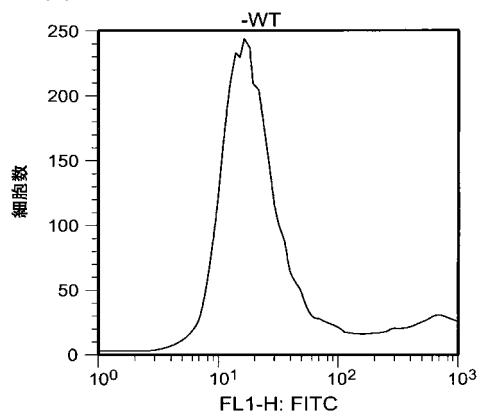
【図7B】



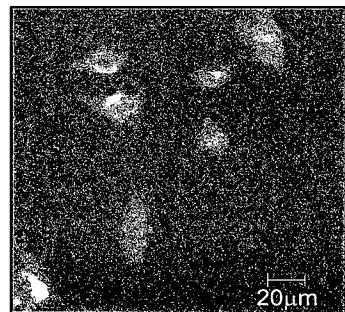
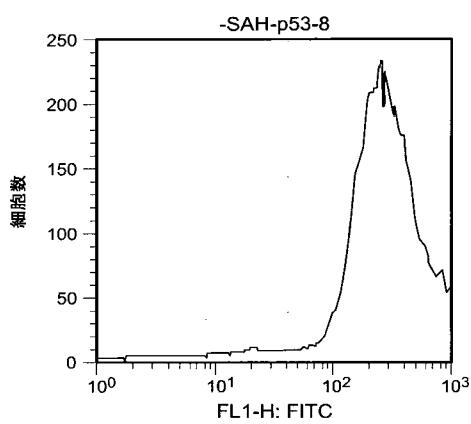
【図 7 C】



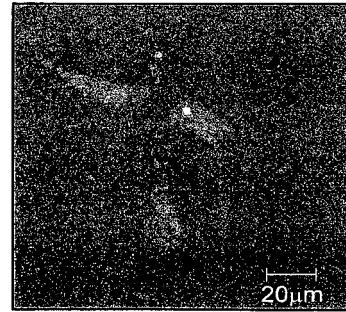
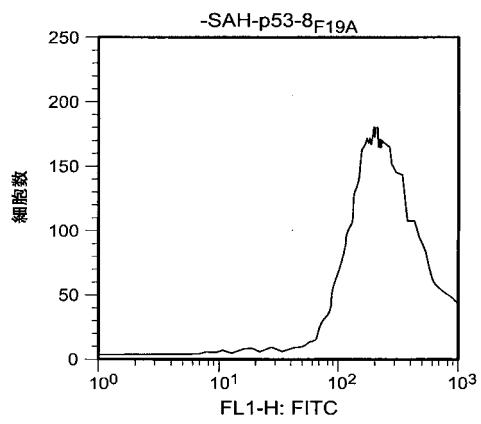
【図 7 D - 1】



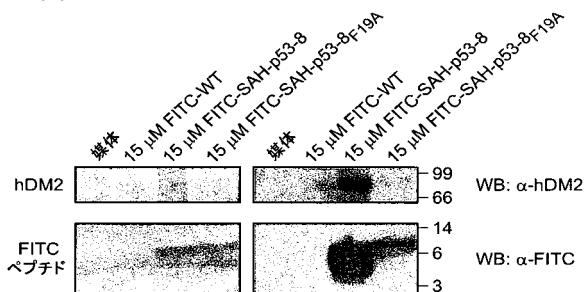
【図 7 D - 2】



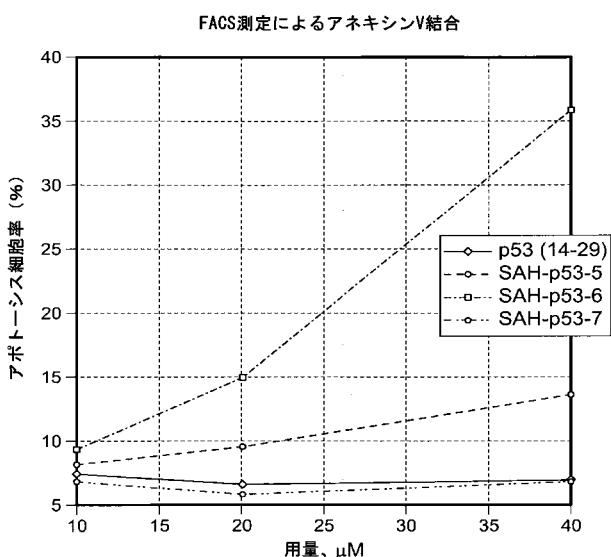
【図 7 D - 3】



【図 8】

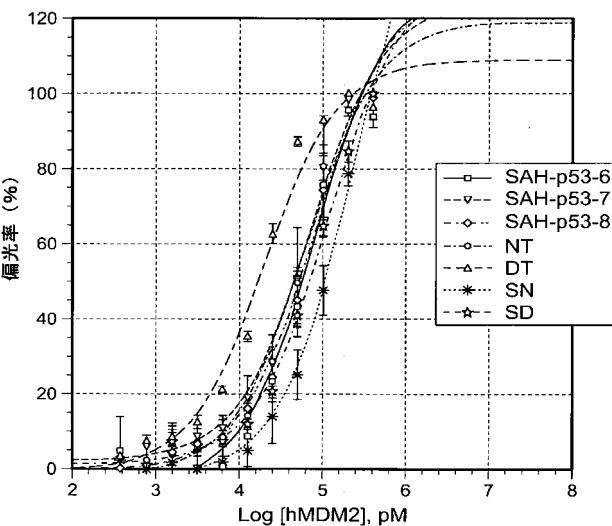


【図 9】

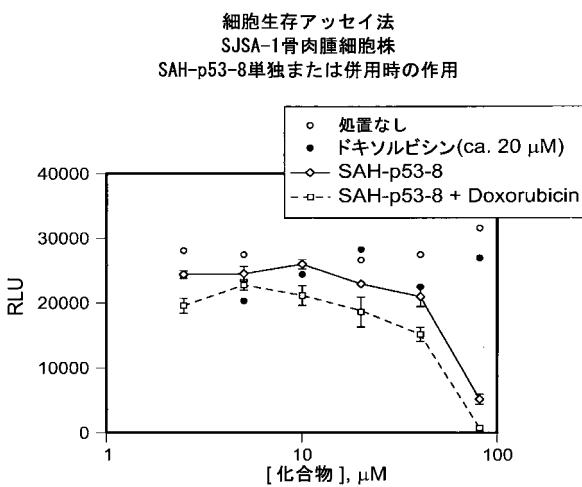


【図 10】

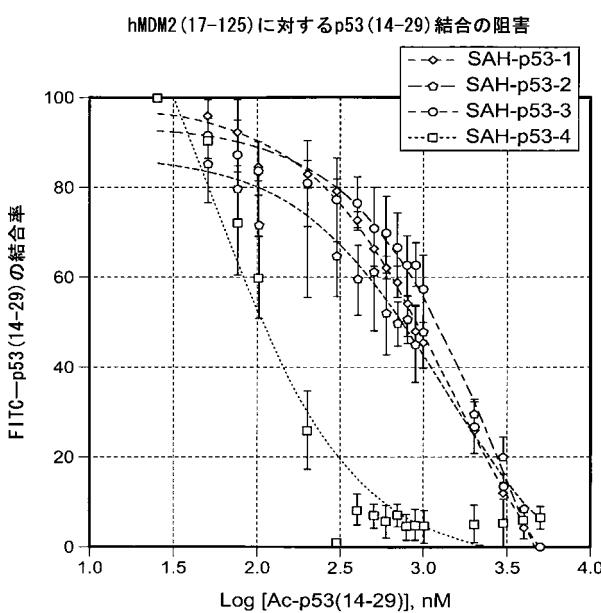
蛍光偏光結合アッセイ法
SAH-p53-4変異体および切断型



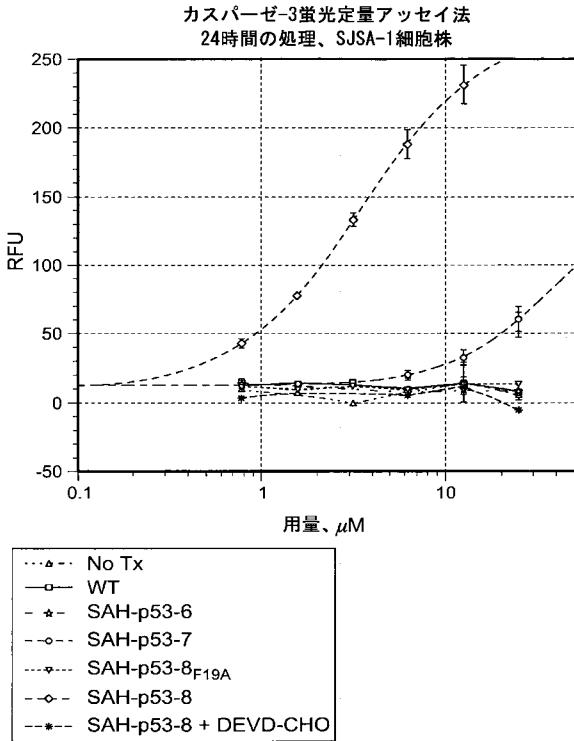
【図 11】



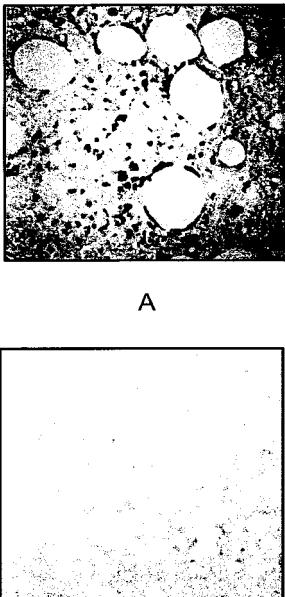
【図 12】



【図13】



【図14】



【図15】

1 meepqsdps epplsqet's dlwkllpenn vlsplpsqam ddlimspddi eqwftecdpg
61 deaprmpeaa prvapapaap tpaapapaps wlssvpsq ktyqgsyfr lgflhsgtak
121 svctcyspal nkmcfcqlakt cpvqlwvdst ppptrvram aijkqsqht evvrrcphe
181 rcsdsdgiap pghlirvegn lrveylddm trrhsvvvpv eppevgsdct tihynymcns
241 smggmmrrp iltitilegn sgnlgrmsf evrvcacprg drtteeenlr kkgephelh
301 pgstkrainp ntssspapkk kpildgeyftl qirgrerfem frelnalel kdaqagkepg
361 gsrahsshlk skkgqstsrrh kk1mkftegp dsd

【図16-1】

1. Cap-Linker-L-*Q-E-T-F-S-D-*W-K-L-L-P-E-N-NH₂

2. Cap-Linker-L-S-Q-*T-F-S-D-L-W-*L-L-P-E-N-NH₂

3. Cap-Linker-L-S-Q-E-*F-S-D-L-W-K-*L-P-E-N-NH₂

4. Cap-Linker-L-S-Q-E-T-*S-D-L-W-K-L-*P-E-N-NH₂

5. Cap-Linker-L-S-Q-E-T-F-*D-L-W-K-L-L-*E-N-NH₂ (SAH-p53-4)

6. Cap-Linker-L-*Q-E-T-F-S-*L-W-K-L-L-P-*E-N-NH₂

7. Cap-Linker-L-S-Q-E-T-F-S-D-*W-K-L-L-P-E-*E-NH₂

•「Cap」はAc(アセチル)またはFITC(フルオレセインチオカルバモイル)を意味し、「Linker」は、 β -アラニンまたは

リンカーなどを意味し、「*」は、非架橋型(ステーブルされておらず、メタセシスされていない)か、または架橋型

(ステーブルされており、メタセシスされている)のいずれかにおける、アミノ酸対R₉-S₉もしくはR₉-S₉を意味する。

8. Cap-Linker-L-S-Q-Q-T-F-*D-L-W-K-L-L-*E-N-NH₂

9. Cap-Linker-L-S-Q-E-T-F-*D-L-W-K-L-L-*Q-N-NH₂

10. Cap-Linker-L-S-Q-Q-T-F-*D-L-W-K-L-L-*Q-N-NH₂

11. Cap-Linker-L-S-Q-E-T-F-*N-L-W-K-L-L-*Q-N-NH₂

12. Cap-Linker-L-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-K-L-L-*Q-N-NH₂

13. Cap-Linker-L-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂

14. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-K-L-L-*Q-N-NH₂

15. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂ (SAH-p53-8)

16. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-A-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂ (SAH-p53-8_{F19A})

•「Cap」はAc(アセチル)、FITC(フルオレセインチオカルバモイル)、DOTA(放射性 Inをキレート可能なクリプタン)、

ラウロイル、ヘブノイル、およびミリストイルを意味し、「Linker」は、 β -アラニンまたはリンカーなどを意味し：

「*」は、非架橋型(ステーブルされておらず、メタセシスされていない)か、または架橋型(ステーブルされており、

メタセシスされている)のいずれかにおける、アミノ酸対R₉-S₉もしくはR₉-S₉を意味する。

17. Cap-Linker-Q-Q-T-F-*D-L-W-R-L-L-*E-N-NH₂

18. Cap-Linker-Q-Q-T-F-*D-L-W-R-L-L-*NH₂

19. Cap-Linker-L-S-Q-Q-T-F-*D-L-W-*L-L-NH₂

20. Cap-Linker-Q-Q-T-F-*D-L-W-*L-L-NH₂

21. Cap-Linker-Q-Q-T-A-*D-L-W-R-L-L-*E-N-NH₂

•「Cap」はAc(アセチル)、FITC(フルオレセインチオカルバモイル)、ラウロイル、ヘブノイル、およびミリストイルを

意味し、「Linker」は、 β -アラニンまたはリンカーなどを意味し、「*」は、非架橋型(ステーブルされておらず、

メタセシスされていない)か、または架橋型(ステーブルされており、メタセシスされている)のいずれかにおける、

R₉-S₉(ペブチド、17, 18および21)、またはS₉-S₉(ペブチド19および20)を意味する。

22. Cap-K(Myr)-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂

23. Cap-K(Biotin)-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂

24. Cap-K(PEG3)-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂

25. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂ diol

26. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-A-*N-L-W-R-L-L-*Q-N-NH₂ diol

•「Cap」はAc(アセチル)、FITC(フルオレセインチオカルバモイル)を意味し、「Linker」は、 β -アラニンまたは

リンカーなどを意味し、「*」は、非架橋型(ステーブルされておらず、メタセシスされていない)か、または

架橋型(ステーブルされており、メタセシスされている)のいずれかにおける、R₉-S₉を意味する。

「diol」は、ジヒドロキシ化された架橋オレフィンを意味する。

【図16-2】

27. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*D-J-W-R-L-L-*Q-N-NH₂ (SAH-p53-10)
28. Cap-Linker-Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-*NH₂ (SAH-p53-11)
29. Cap-Linker-Q-S-Q-Q-T-F-*N-L-W-*L-L-P-Q-N-NH₂ (SAH-p53-8_A)
30. Cap-Linker-Q-S-*Q-T-F-*N-L-W-R-L-L-P-Q-N-NH₂ (SAH-p53-8_B)
31. Cap-Linker-*T-F-S-*L-W-K-L-L-NH₂ (SAH-p53-12)
32. Cap-Linker-E-T-F-*D-L-W-*L-L-NH₂ (SAH-p53-13)
33. Cap-Linker-Q-T-F-*N-L-W-*L-L-NH₂ (SAH-p53-14)
34. Cap-Linker-*S-Q-E-*F-S-N-L-W-K-L-NH₂ (SAH-p53-15)