

【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1月18日(2007.1.18)

【公表番号】特表2006-524182(P2006-524182A)

【公表日】平成18年10月26日(2006.10.26)

【年通号数】公開・登録公報2006-042

【出願番号】特願2004-554243(P2004-554243)

【国際特許分類】

C 0 7 K	5/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	39/06	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	5/06	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	39/06	

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月24日(2006.11.24)

【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

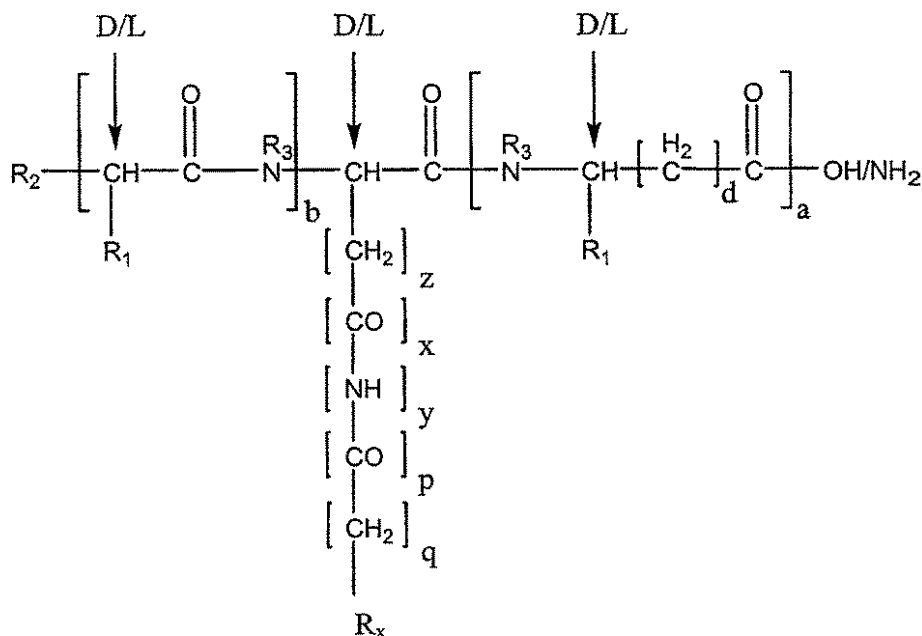
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I：

【化1】



[式中、a が1である場合、b は0であり；

a が0である場合、b は1であり；

z は1～7であり；

x が1である場合、y および q は1であり、p は0であり；

p が1である場合、x および q は0であり、y は1であり；さらに

R₁ がHである場合、d は0～8であり；

R₁ がHでない場合、d は0であり；

R₁ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸の側鎖であり；

R₂ は、NH₂、NHR、NR₂、NR³⁺H、OH、SH、RO、RS、RSO、RSO₂、COR、CSR、COOH、COOR、CONH₂、CONHR、CONR₂、OCORおよびSCORからなる群から選択され

R は、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキルであり；

R₃ は、HまたはCH₃であり；

R_x は疎水基である]

で示される、治療における使用のためのペプチド、またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

R_x が芳香族炭素環を含む、請求項1記載のペプチド。

【請求項3】

芳香族環が6または12員環またはその置換形態を含む、請求項2記載のペプチド。

【請求項 4】

環が、低級アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、カルボキシ、アミン、チオール、ヒドラジド、アミド、ハライド、ヒドロキシル、エーテル、アミン、ニトリル、イミン、ニトロ、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオール、アルデヒド、ケト、カルボキシ、エステル、アミド基；セレノ基、チオ基およびその誘導体の少なくとも1つにより置換されている、請求項3記載のペプチド。

【請求項 5】

環が約1～5個の置換基を含む、請求項3記載のペプチド。

【請求項 6】

環が1～2個の置換基を含む、請求項3記載のペプチド。

【請求項 7】

芳香族炭素環が、ベンジル、フェニルおよびナフチル基からなる群から選択される、請求項2記載のペプチド。

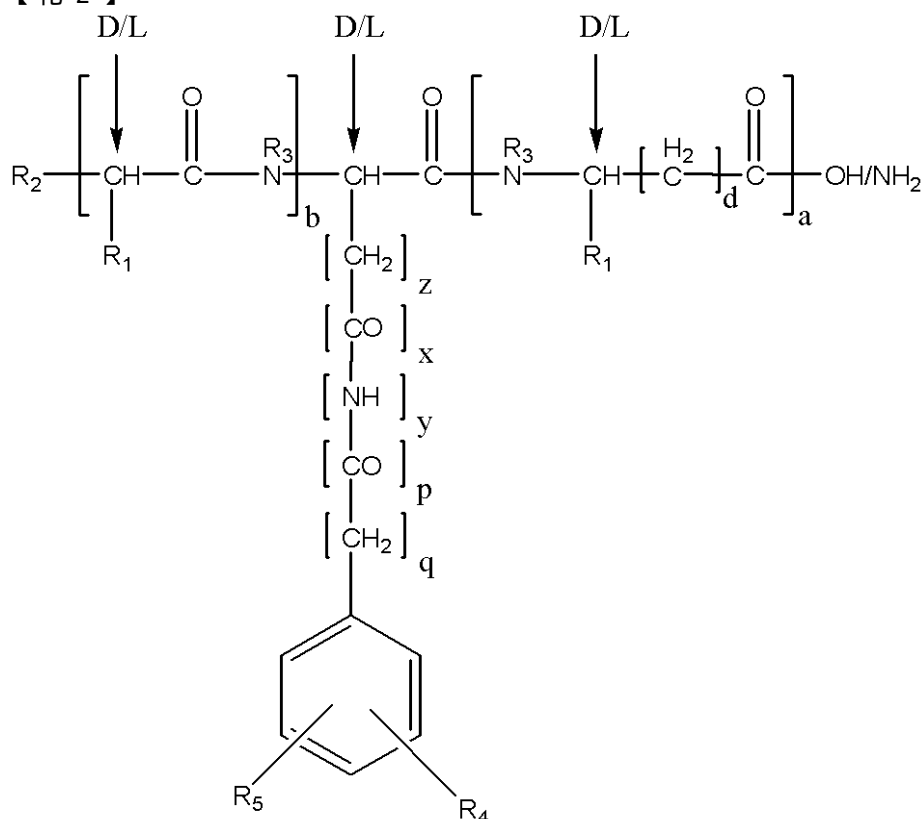
【請求項 8】

疎水性基が、4位に置換基を含む6員の芳香族炭素環である、請求項1または請求項2記載のペプチド。

【請求項 9】

一般式 I I :

【化 2】



[式中、a が 1 である場合、b は 0 であり；

a が 0 である場合、b は 1 であり；

z は 1 ～ 7 であり；

x が 1 である場合、y および q は 1 であり、p は 0 であり；

p が 1 である場合、x および q は 0 であり、y は 1 であり；さらに、

R₁ が H である場合、d は 0 ～ 8 であり；

R が H でない場合、d は 0 であり；

R₁ は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオ

ニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸の側鎖であり；

R_2 は、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 NR_3^+H 、 OH 、 SH 、 RO 、 RS 、 RSO 、 RSO_2 、 COR 、 CSR 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 $OCOR$ および $SCOR$ からなる群から選択され、ここに、 R は、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキルであり；

R_3 は H または CH_3 であり；

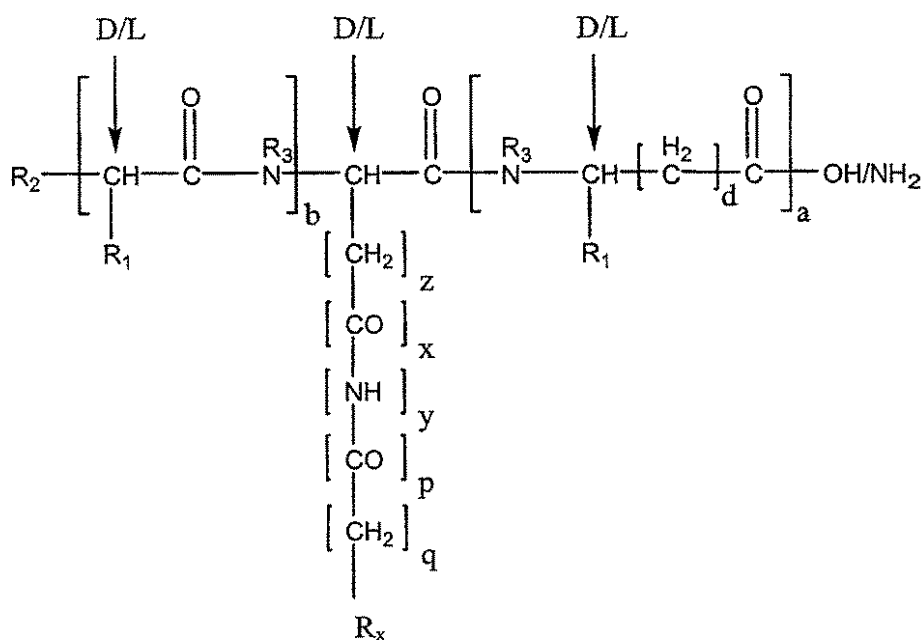
R_4 および R_5 は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、アルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、チオアルキルオキシ、チオアリールオキシ、チオアラルキルオキシ、 $+S(CH_3)_2$ 、 SO_3H 、 SO_2R 、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 $+NR_3$ 、 OH 、 SH 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、 CH_2OH 、 NCO 、 $NCOR$ 、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $NHNHRH$ 、 CH_2OCOR 、 CH_2OCSR 、 COR 、 CSR 、 $CSOR$ 、 CF_3 および CCl_3 からなる群から選択され、ここに、 R はアルキル、アルケニル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキルである]

で示される、治療における使用のためのペプチド、またはその医薬上許容される塩。

【請求項10】

一般式I：

【化3】



[式中、 a が1である場合、 b は0であり；

a が0である場合、 b は1であり；

z は1～7であり；

x が1である場合、 y および q は1であり、 p は0であり；

p が1である場合、 x および q は0であり、 y は1であり；さらに

R_1 が H である場合、 d は0～8であり；

R_1 が H でない場合、 d は0であり；

R_1 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸の側鎖であり；

R_2 は、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 NR_3^+H 、 OH 、 SH 、 RO 、 RS 、 RSO 、 RSO_2 、 COR 、 CSR 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR$ 、 $CONR_2$ 、

O C O R および S C O R からなる群から選択され

R は、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキルまたはシクロアルキルであり；

R₃ は、H または C H₃ であり；

R_x は 4 位に置換基を含む 6 員の芳香族炭素環である]

で示されるペプチド、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 1 1】

芳香族環が、低級アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、カルボキシ、アミン、チオール、ヒドラジド、アミド、ハライド、ヒドロキシル、エーテル、アミン、ニトリル、イミン、ニトロ、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオール、アルデヒド、ケト、カルボキシ、エステル、アミド基；セレノ基、チオ基およびその誘導体の少なくとも 1 つにより置換されている、請求項 1 0 記載のペプチド。

【請求項 1 2】

ペプチドが、遊離 N 末端、遊離 C 末端または遊離 N および C 末端の両方を含む、請求項 1 ないし 1 1 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 1 3】

医薬上許容される塩が酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩またはアミノ酸付加塩である、請求項 1 ないし 1 2 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 1 4】

医薬上許容される塩が塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウムまたはテトラメチルアンモニウム塩、リシン塩、グリシン塩またはフェニルアラニン塩である、請求項 1 3 記載のペプチド。

【請求項 1 5】

さらに、水素結合基を含み、水素結合基と疎水性基の質量中心間の距離が、約 4 オングストローム～約 1 2 オングストロームを含む、請求項 1 ないし 1 4 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 1 6】

さらに、水素結合基を含み、水素結合基と疎水性基の質量中心間の距離が、約 5 オングストローム～約 1 0 オングストロームを含む、請求項 1 ないし 1 5 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 1 7】

置換基が、約 3 ～約 1 1 オングストロームの半径を有する、請求項 1 6 記載のペプチド。

【請求項 1 8】

置換基が、メチル、エチル、t - ブチル、c - ヘキシル、フェニル、n - ブチル、n - ヘキシル、n - オクチル、エトキシ、t - ブトキシ、フェノキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、n - ヘキシルオキシおよび n - オクチルオキシ基からなる群から選択される、請求項 1 7 記載のペプチド。

【請求項 1 9】

抗不整脈剤として機能する、請求項 1 ないし 1 8 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 2 0】

経口投与可能なペプチドである、請求項 1 ないし 1 9 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 2 1】

h P e p T 1 トランスポーターまたはその生物学的に活性なフラグメントに結合している、請求項 1 ないし 2 0 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 2 2】

インビトロ血漿安定性アッセイにおいて、約 3 0 分を超える半減期を有する、請求項 1 ないし 2 1 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 2 3】

インビトロ血漿安定性アッセイにおいて、約 48 時間を超える半減期を有する、請求項 1 ないし 22 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 24】

酵素分解に対してペプチドを安定化させるために修飾されたペプチド結合を含む、請求項 1 ないし 23 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 25】

抗不整脈ペプチドに対する作用部位である、組織、細胞または細胞分画に結合している、請求項 1 ないし 24 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 26】

抗不整脈ペプチドが、AAP、AAP10、HP5 またはその機能的なアナログからなる群から選択される、請求項 23 記載のペプチド。

【請求項 27】

組織、細胞または細胞分画の機能のモジュレーターである、請求項 23 記載のペプチド。

【請求項 28】

抗不整脈ペプチドの機能に拮抗する、請求項 25 記載のペプチド。

【請求項 29】

抗不整脈剤の機能に作用する、請求項 25 記載のペプチド。

【請求項 30】

抗不整脈ペプチドの受容体のモジュレーターである、請求項 23 記載のペプチド。

【請求項 31】

表 1 に示すペプチドからなる群から選択される、請求項 1 ないし 30 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 32】

H - G l y - L y s (4 - ニトロベンゾイル) - O H (化合物 1) ;

H - G l y - L y s (4 - メトキシベンゾイル) - O H (化合物 4) ;

H - D - L y s (4 - メトキシベンゾイル) - G l y - O H (化合物 21) ;

H - D - L y s (4 - ニトロベンゾイル) G l y - O H (化合物 22) ;

H - D - L y s (4 - t - ブチルベンゾイル) - G l y - O H (化合物 54) ;

H - D - A s n (N H (4 - ニトロベンジル) A l a - O H (化合物 96)

H - D - L y s (ベンゾイル) G l y - O H (化合物 23) または

H - D - A s n (N H (4 - メトキシベンジル) A l a - O H (化合物 95)

である、請求項 1 ないし 31 のいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 33】

患者に治療的に有効な量の該ペプチドを投与することを含む、ギャップ結合コミュニケーションの障害に関する病的症状の治療用の医薬の製造における、請求項 1 ないし 32 に記載のペプチドの使用。

【請求項 34】

病的症状が、心血管疾患、気道上皮の炎症、歯槽組織の障害、膀胱失禁、難聴、内皮障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、中枢神経系の虚血、脊髄の虚血、歯の組織障害、腎臓病、骨髄移植の不全、創傷、勃起不全、膀胱失禁、神経障害性の痛み、亜慢性および慢性の炎症、癌、移植不全；過剰な活性酸素種および / またはフリーラジカルおよび / または一酸化窒素により引き起こされる症状からなる群から選択される、請求項 33 記載の使用。

【請求項 35】

骨粗鬆症あるいは骨の形成、成長または維持に影響を及ぼす他の病変を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ないし 32 に記載のペプチドの使用。

【請求項 36】

医薬が経口投与するためのものである、請求項 33 ないし 35 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 37】

医薬がヒト患者に投与するためのものである、請求項 33 ないし 36 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 38】

請求項 1 ～ 32 いずれか 1 項記載のペプチドおよび医薬担体を含む、医薬組成物。

【請求項 39】

組成物が経口投与可能である、請求項 38 記載の医薬組成物。