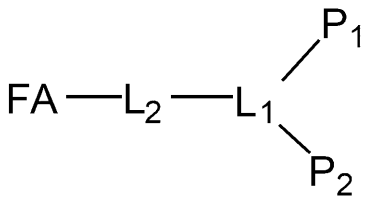
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成30年1月11日(2018.1.11)

【公表番号】特表2017-501132(P2017-501132A)
【公表日】平成29年1月12日(2017.1.12)
【年通号数】公開・登録公報2017-002
【出願番号】特願2016-534121(P2016-534121)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　7/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　1/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/34　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　47/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/50　(2017.01)
Ａ６１Ｐ　25/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　7/00
Ｃ０７Ｋ　1/00　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　14/00
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｋ　47/34
Ａ６１Ｋ　47/12
Ａ６１Ｋ　47/48
Ａ６１Ｐ　25/04
Ａ６１Ｐ　25/00

【手続補正書】
【提出日】平成29年11月21日(2017.11.21)
【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】
第一のペプチド(P_1)と第二のペプチド(P_2)とを含むPSD-95の二量体のリガンドであって、P_1およびP_2が個々に、タンパク質構成アミノ酸残基または非タンパク質構成アミノ酸残基を少なくとも2つ含み、P_1およびP_2がともに、それぞれのN末端を介して第一のリンカーL_1と結合し、L_1が、少なくとも1つの酸素原子が窒素原子で置換されてNPEGになったポリエチレングリコール(PEG)を含み、前記NPEGの前記窒素原子にアルブミン結合部分が、アミド結合により、または任意選択のリンカーL_2を介して連結しており、L_2が窒素原子を含み、前記アルブミン結合部分が脂肪酸(FA)であり、前記二量体のリガンドが、式(II):

【化１】



式（ＩＩ）

式中、L_2が任意である、PSD-95の二量体のリガンド。

【請求項２】

前記脂肪酸が、飽和脂肪酸または不飽和脂肪酸である、請求項1に記載の二量体のリガンド。

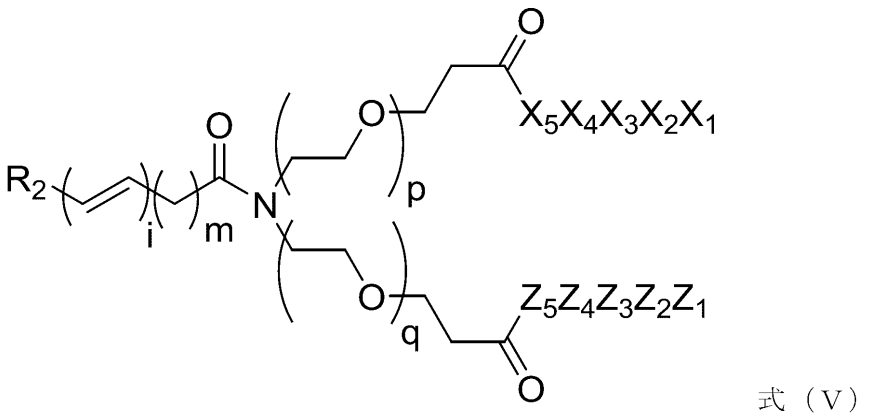
【請求項３】

前記第二のリンカーL_2が、γ-Glu、γ-酪酸(GABA)、5-アミノ吉草酸(5-Ava)、タンパク質構成アミノ酸、非タンパク質構成アミノ酸およびQが任意の適切な原子(1つまたは複数)である一般式H_2N-[Q]-COOHを有する任意の二量体のリガンドからなる群より選択される1つまたは複数の部分を含む、請求項1に記載の二量体のリガンド。

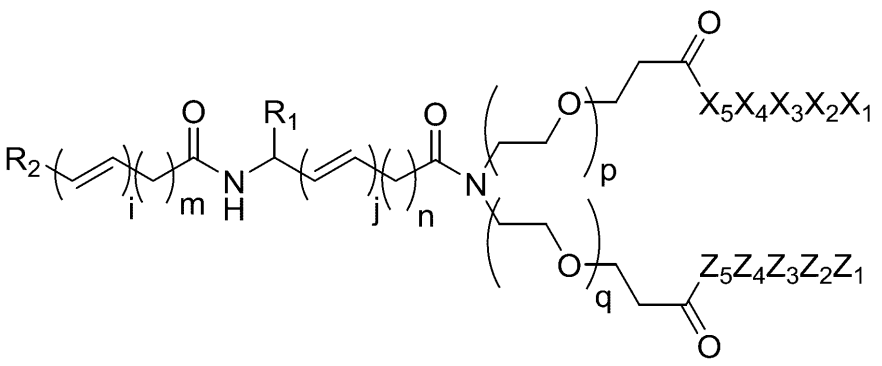
【請求項４】

式(III)または(IV):

【化２】



式（Ｖ）



式（ＶＩ）

の一般構造を有し、式中、

R_1およびR_2が個々に、HおよびCOOHからなる群より選択され、

nが0～48の整数であり、

mが1～48の整数であり、

pが0～28の整数であり、

qが0～28の整数であり、

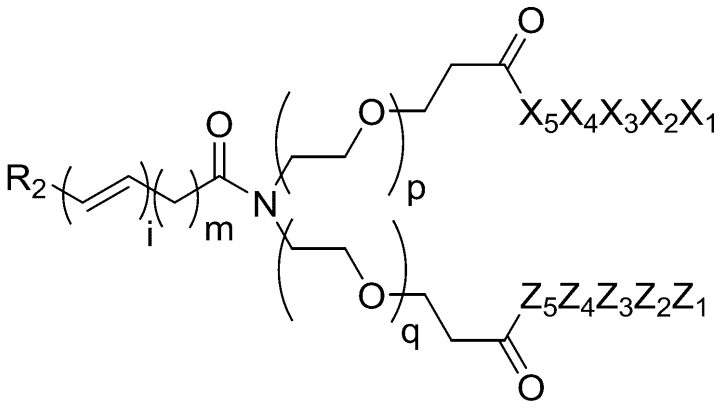
iが0～12の整数であり、

jが0～12の整数であり、

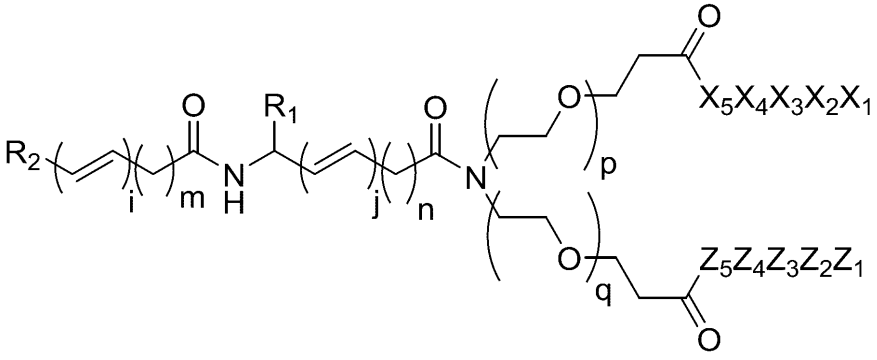
P_1およびP_2が個々に、タンパク質構成アミノ酸残基または非タンパク質構成アミノ酸残

基を少なくとも2つ含むペプチドから選択される、
請求項1に記載の二量体のリガンド。
【請求項５】
前記エチレングリコール部分の数pが0～4である、請求項4に記載の二量体のリガンド。
【請求項６】
nが1～3の整数である、請求項4に記載の二量体のリガンド。
【請求項７】
mが10～16の整数である、請求項4に記載の二量体のリガンド。
【請求項８】
前記脂肪酸がC_4～C_{22}脂肪酸である、請求項1に記載の二量体のリガンド。
【請求項９】
前記脂肪酸が、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘニン酸、リグノセリン酸およびセロチン酸からなる群より選択される、請求項1に記載の二量体のリガンド。
【請求項１０】
前記脂肪酸が、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、α-リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸およびドコサヘキサエン酸からなる群より選択される、請求項1に記載の二量体のリガンド。
【請求項１１】
P_1が、アミノ酸配列$X_4X_3X_2X_1$(配列番号1)を含み、
P_2が、アミノ酸配列$Z_4Z_3Z_2Z_1$(配列番号2)を含み、式中、
X_1および/またはZ_1が、I、LおよびVから選択されるアミノ酸残基であり、
X_2および/またはZ_2が、A、D、E、Q、N、S、V、N-Me-A、N-Me-D、N-Me-E、N-Me-Q、N-Me-N、N-Me-SおよびN-Me-Vから選択されるアミノ酸残基であり、
X_3および/またはZ_3が、SおよびTから選択されるアミノ酸残基であり、
X_4および/またはZ_4が、E、Q、A、NおよびSから選択されるアミノ酸残基であり、
X_1およびZ_1がともに、遊離カルボン酸を含めた最終的なC末端アミノ酸残基を個々に表す、請求項1に記載の二量体のリガンド。
【請求項１２】
式(V)または(VI):

【化３】



式（Ｖ）



式（ＶＩ）

の一般構造を有し、式中、
R_1およびR_2が個々に、HおよびCOOHからなる群より選択され、
nが0～48の整数であり、
mが1～48の整数であり、かつ
pが0～28の整数であり、
qが0～28の整数であり、
iが0～12の整数であり、
jが0～12であり、
X_5および/またはZ_5が、任意選択のアミノ酸残基、ペプチドまたはポリペプチドであり、
X_4および/またはZ_4が、E、Q、A、NおよびSから選択されるアミノ酸残基であり、
X_3および/またはZ_3が、SおよびTから選択されるアミノ酸残基であり、
X_2および/またはZ_2が、A、D、E、Q、N、S、V、N-Me-A、N-Me-D、N-Me-E、N-Me-Q、N-Me-N、N-Me-SおよびN-Me-Vから選択されるアミノ酸残基であり、
X_1および/またはZ_1が、I、LおよびVから選択されるアミノ酸残基である、
請求項1に記載の二量体のリガンド。

【請求項１３】

X_5が、タンパク質構成アミノ酸残基または非タンパク質構成アミノ酸残基である、請求項12に記載の二量体のリガンド。

【請求項１４】

X_5が、I、A、LおよびVからなる群より選択されるアミノ酸残基である、請求項12に記載の二量体のリガンド。

【請求項１５】

X_5が、2～100個のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列を有し、C末端がI、A、LおよびVからなる群より選択されるアミノ酸残基である、ペプチドまたはポリペプチドである、請求項12に記載の二量体のリガンド。

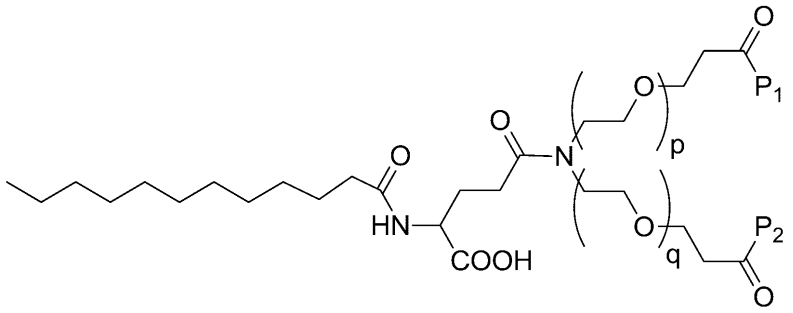
【請求項１６】

X_5が、2～6個のアミノ酸残基を含むペプチドであり、C末端が、I、A、LおよびVからなる群より選択されるアミノ酸である、請求項12に記載の二量体のリガンド。

【請求項１７】

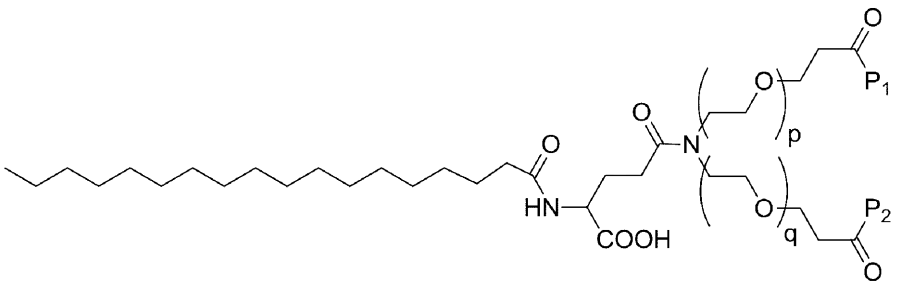
a)KBN41(5)誘導体

【化４】



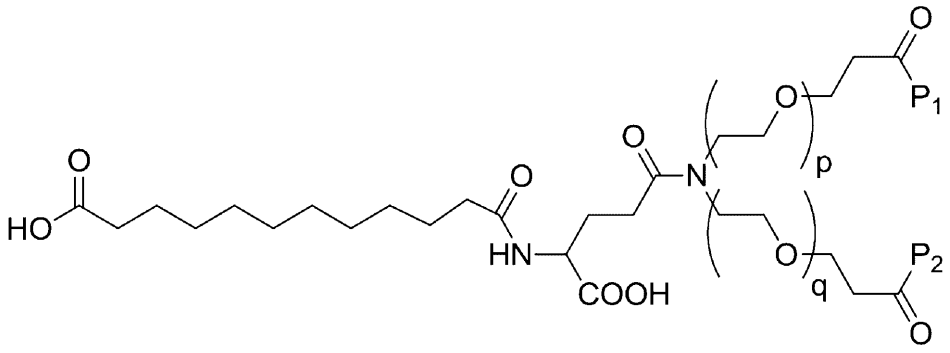
b)KBN42(7)誘導体

【化５】



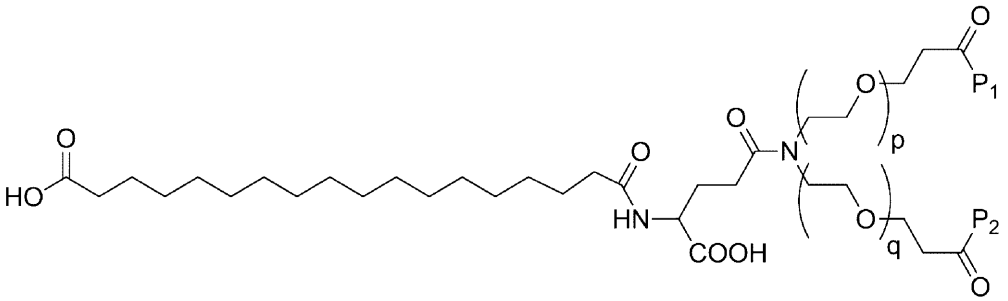
c)KBN43(6)誘導体

【化６】



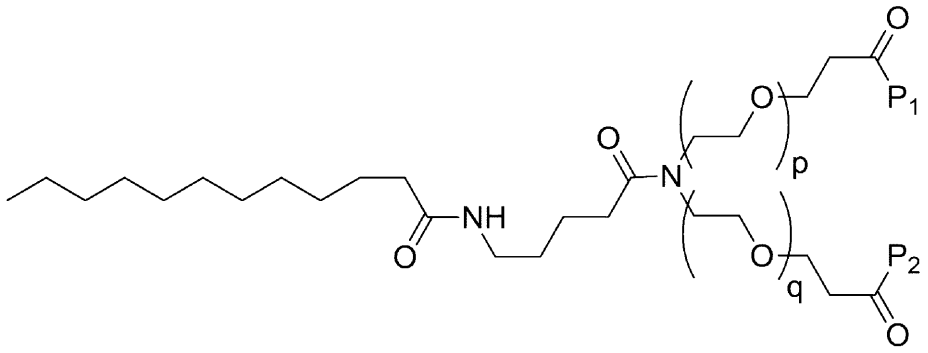
d)KBN44(8)誘導体

【化７】



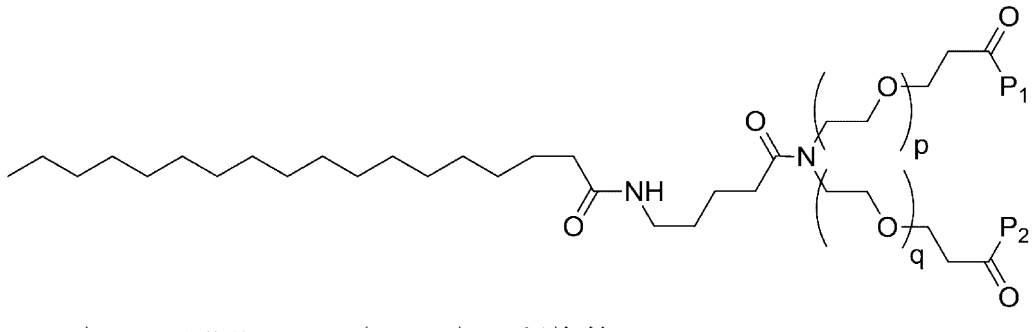
e)KBN45(9)誘導体

【化８】



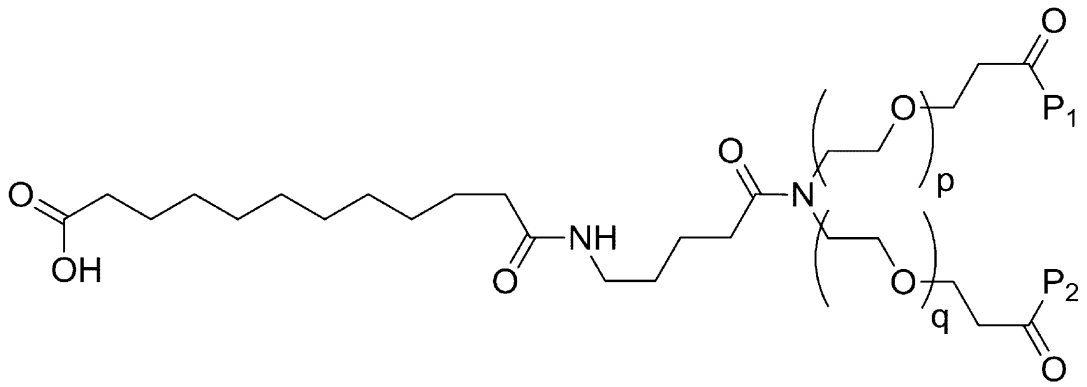
f)KBN46(11)誘導体

【化９】



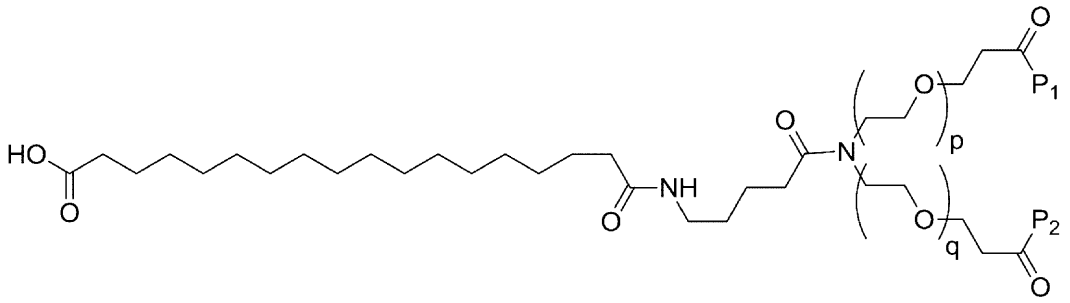
g)KBN47(10)誘導体

【化１０】



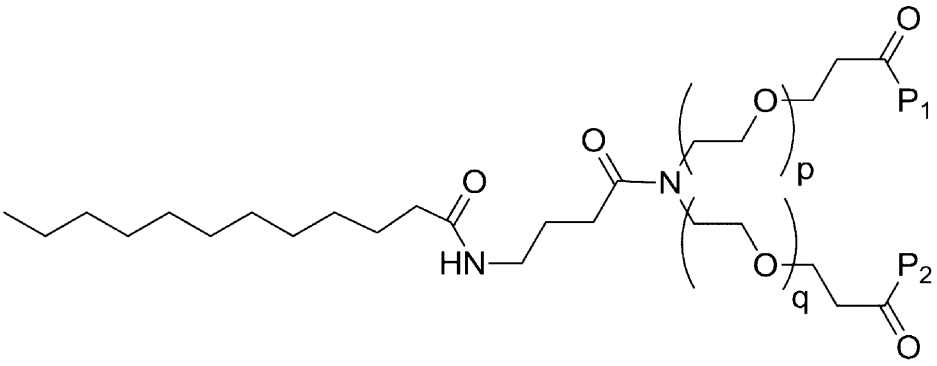
h)KBN48(12)誘導体

【化１１】



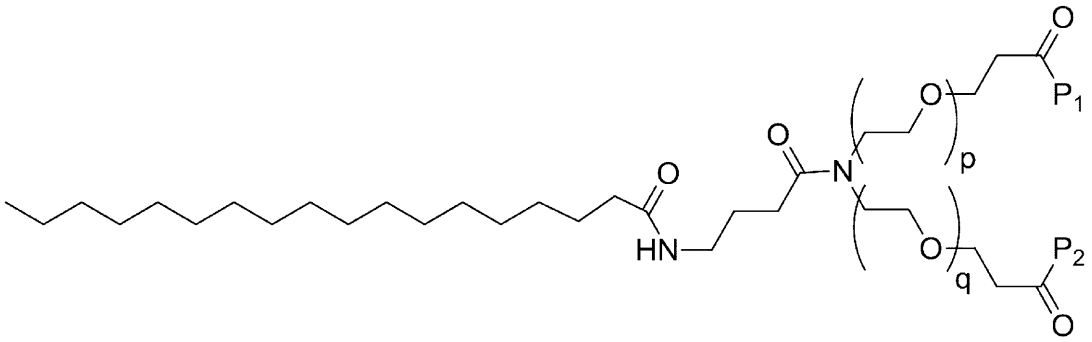
i)KBN52(1)誘導体

【化１２】



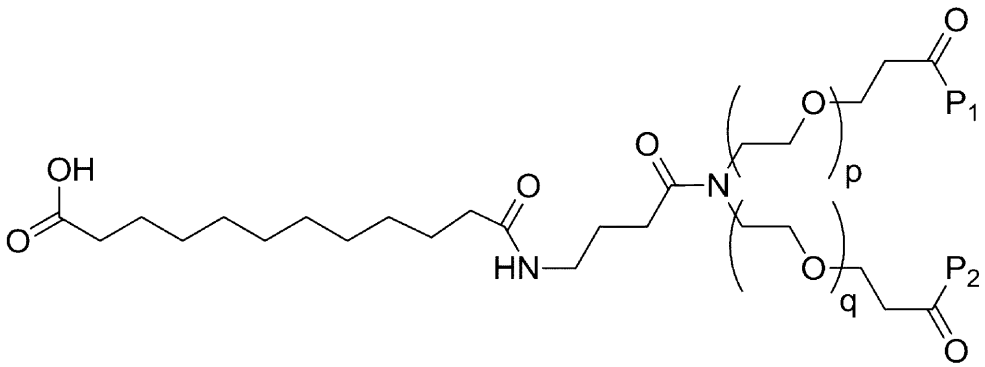
j)KBN53(3)誘導体

【化１３】



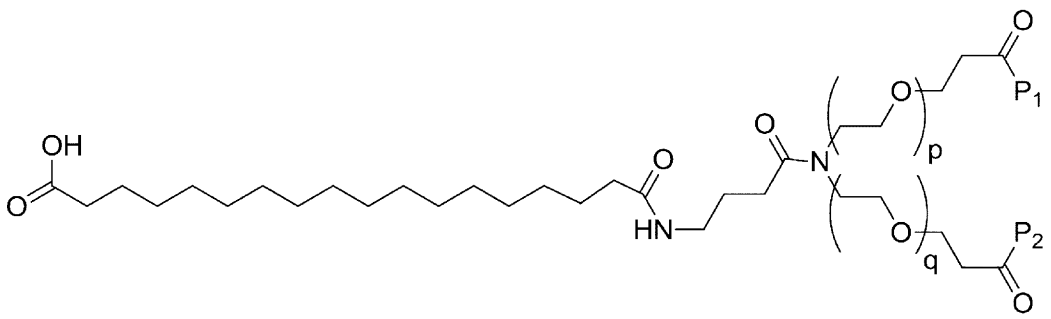
k)KBN54(4)誘導体

【化１４】



l)KBN55(4)誘導体

【化１５】

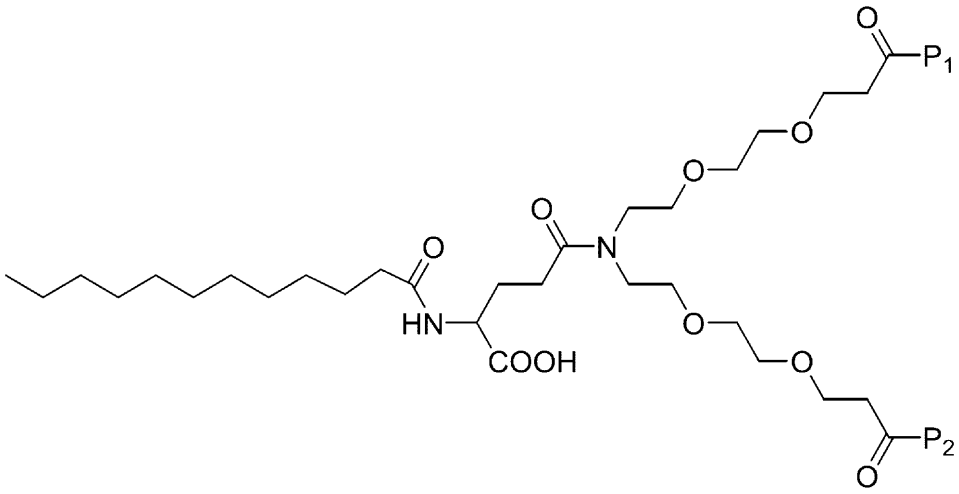


からなる群より選択される、請求項1に記載の二量体のリガンド。

【請求項１８】

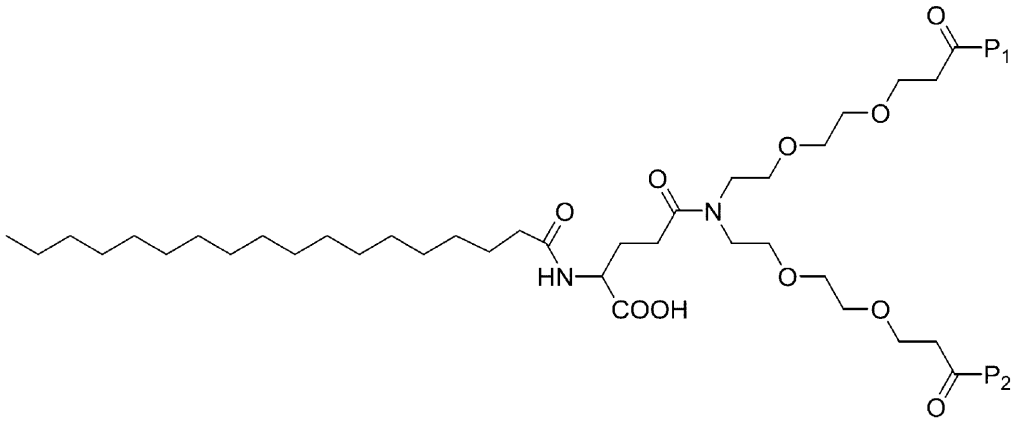
a)KBN41(5)誘導体

【化１６】



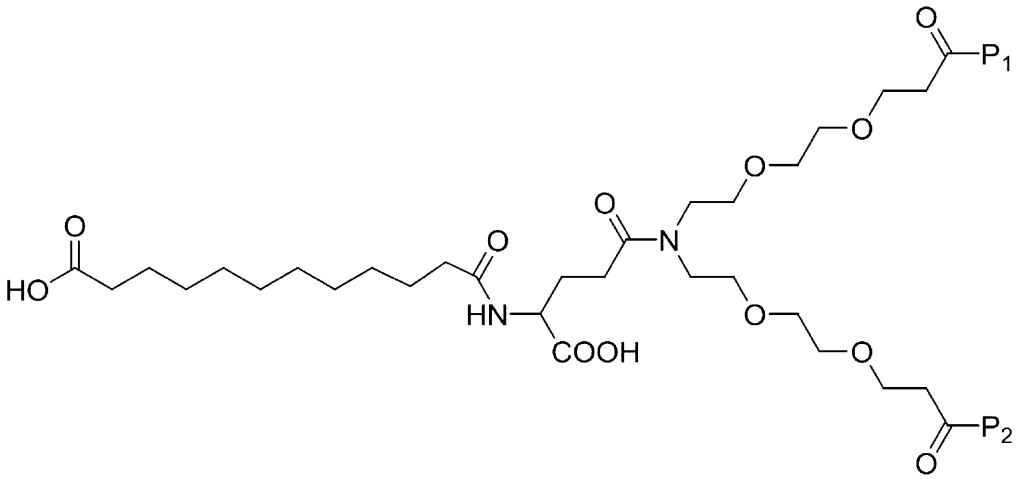
b)KBN42(7)誘導体

【化１７】



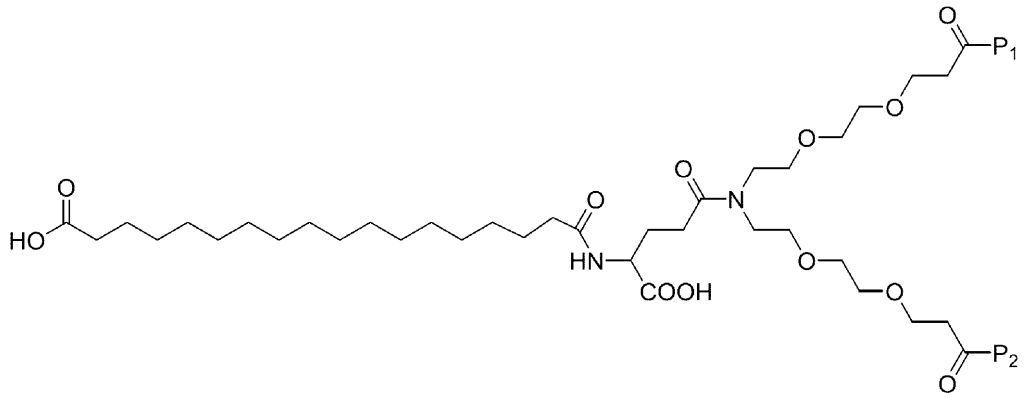
c)KBN43(6)誘導体

【化１８】



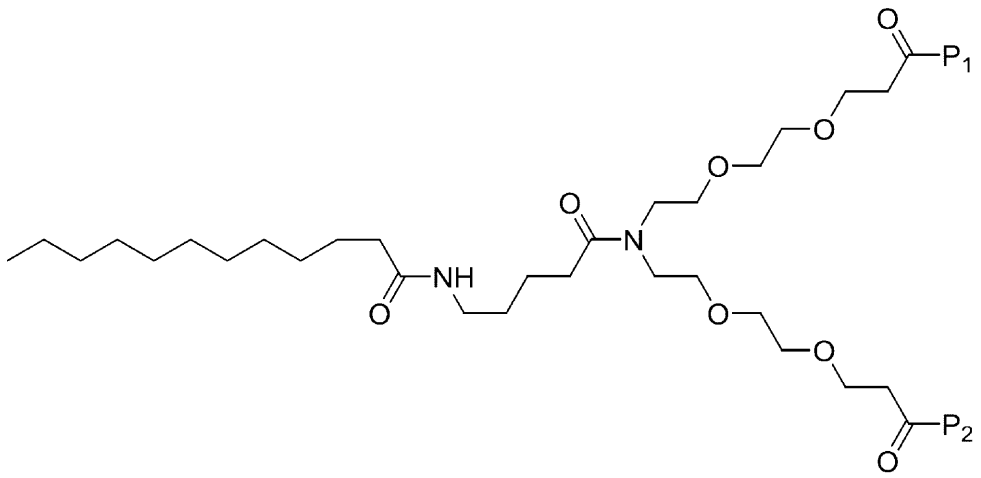
d)KBN44(8)誘導体

【化１９】



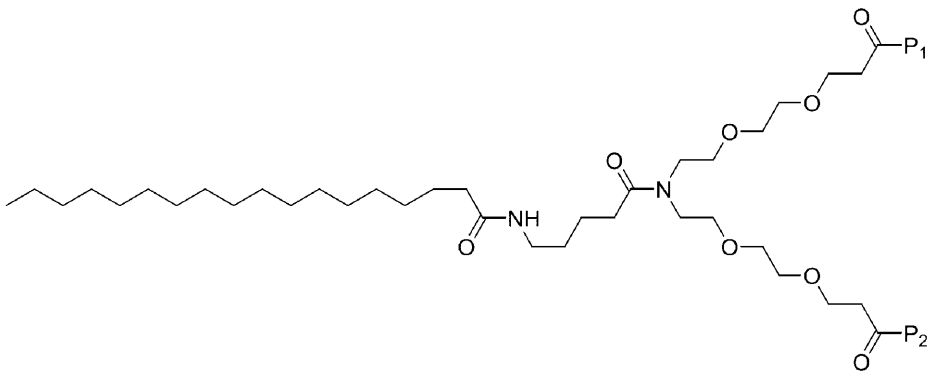
e)KBN45(9)誘導体

【化２０】



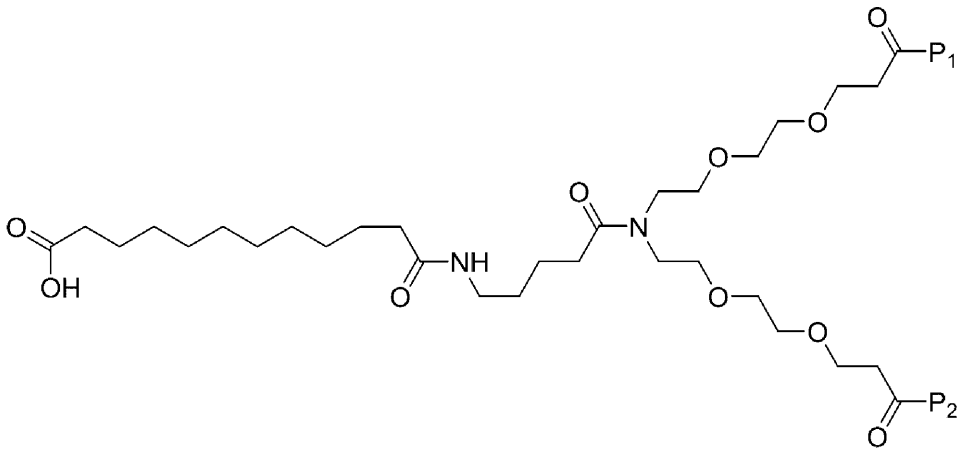
f)KBN46(11)誘導体

【化２１】



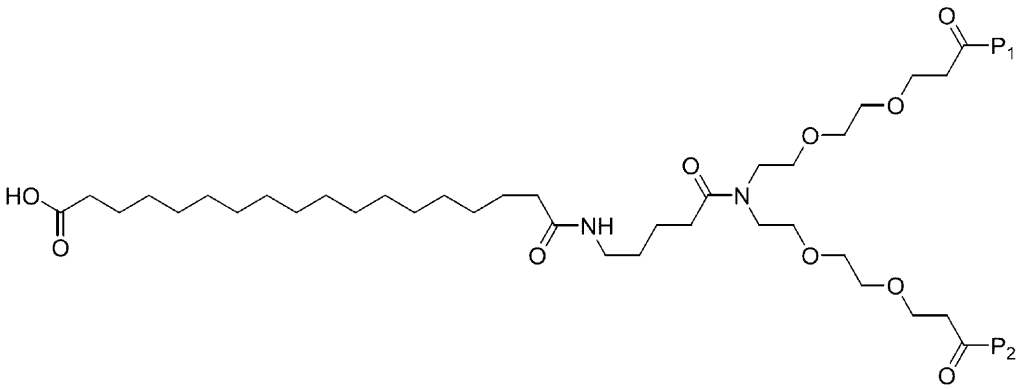
g)KBN47(10)誘導体

【化２２】



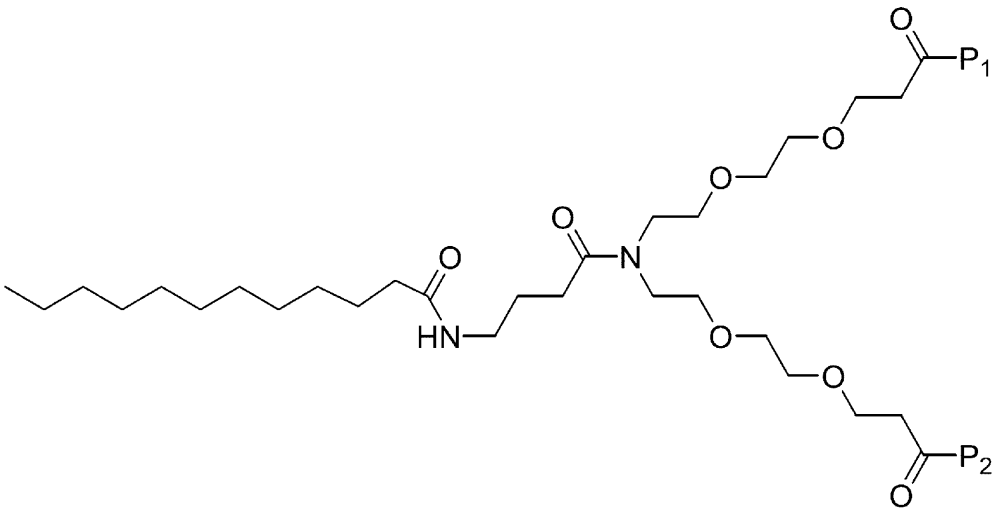
h)KBN48(12)誘導体

【化２３】



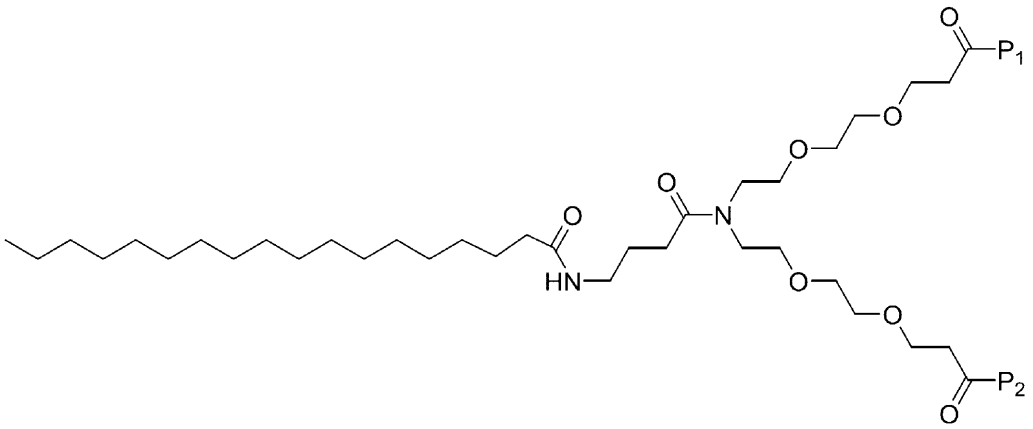
i)KBN52(1)誘導体

【化２４】



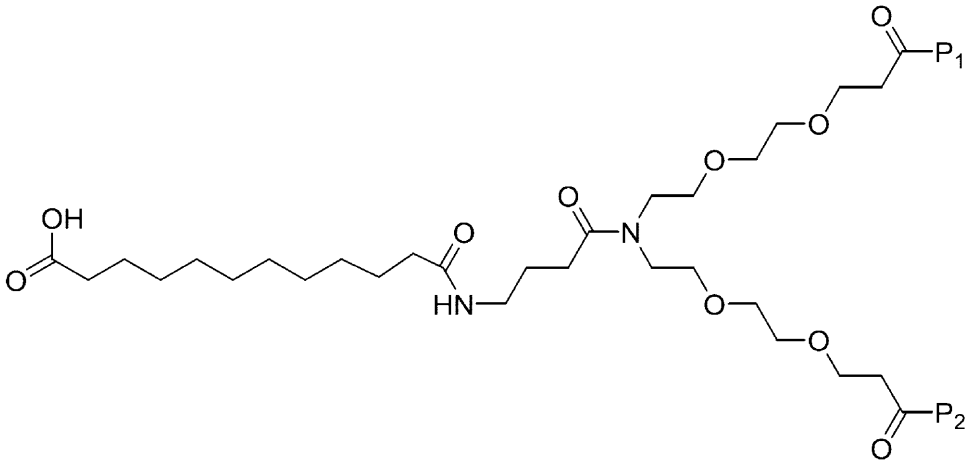
j)KBN53(3)誘導体

【化２５】



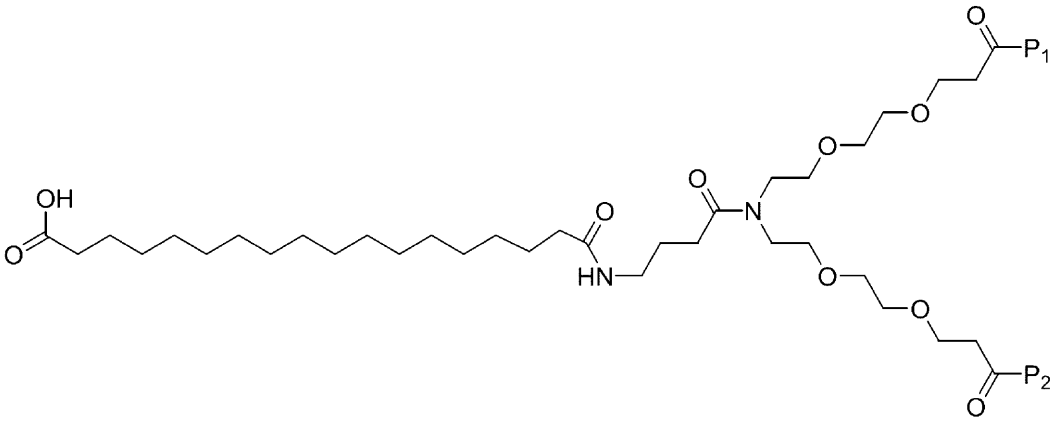
k)KBN54(2)誘導体

【化２６】



l)KBN55(4)誘導体

【化２７】

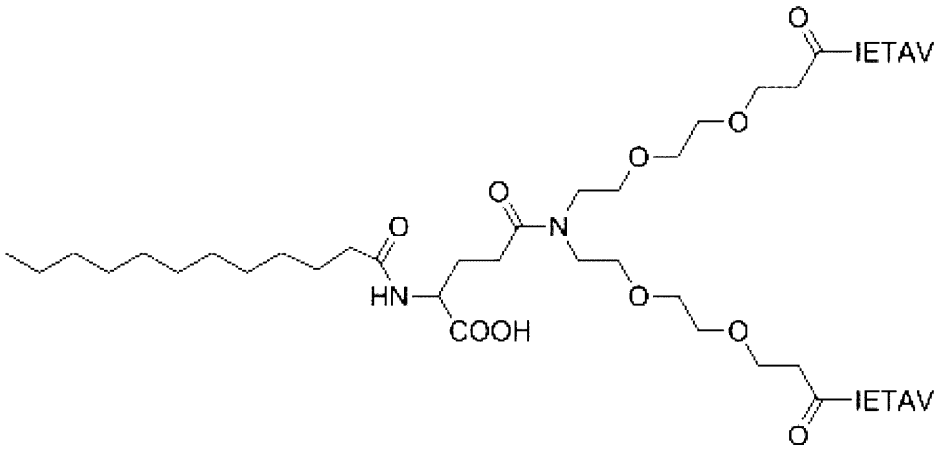


からなる群より選択される、請求項1に記載の二量体のリガンド。

【請求項１９】

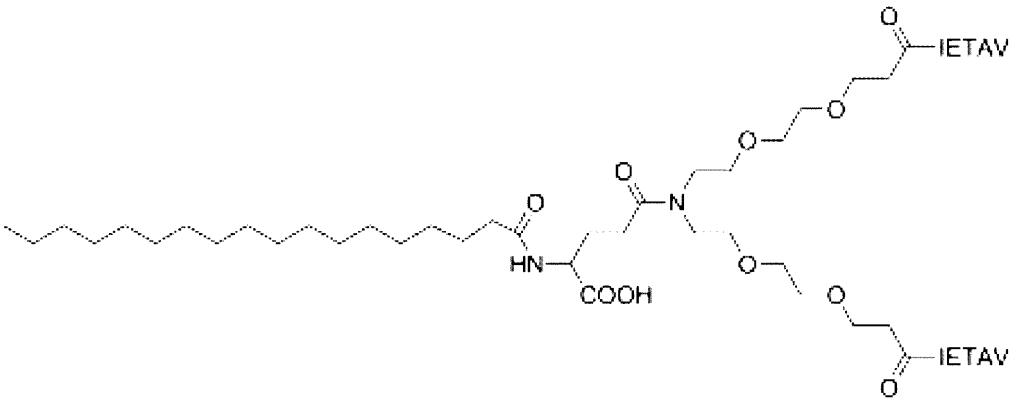
a)KBN41(5)

【化２８】



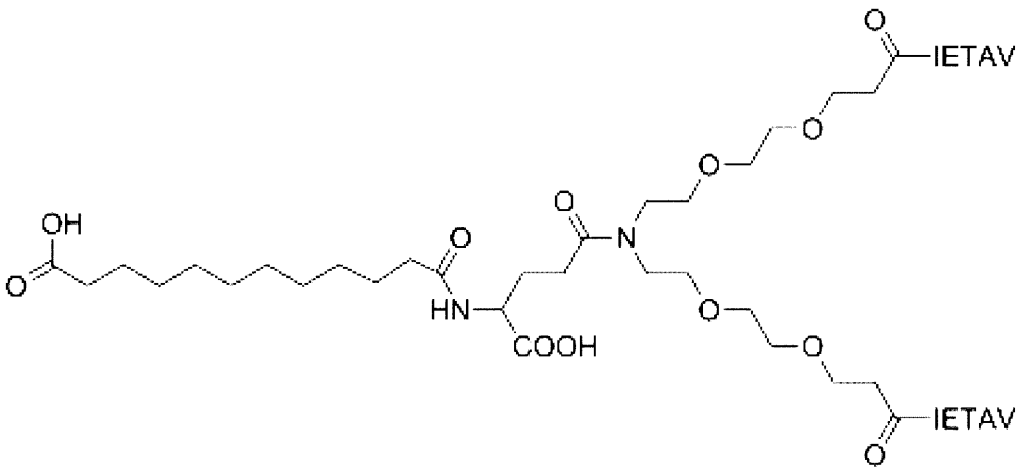
b)KBN42(7)

【化２９】



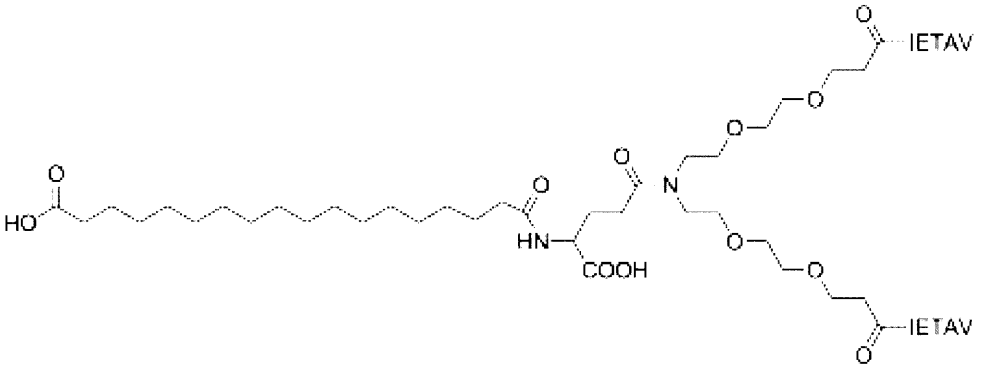
c)KBN43(6)

【化３０】



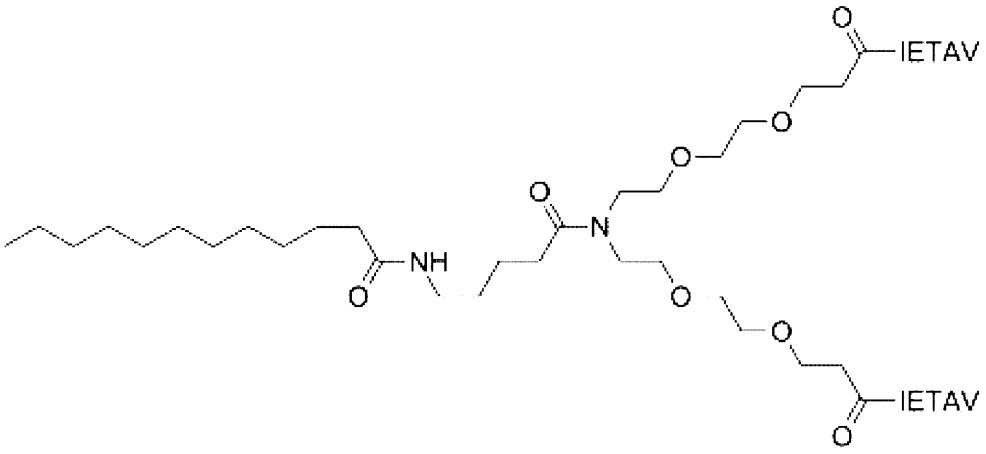
d)KBN44(8)

【化３１】



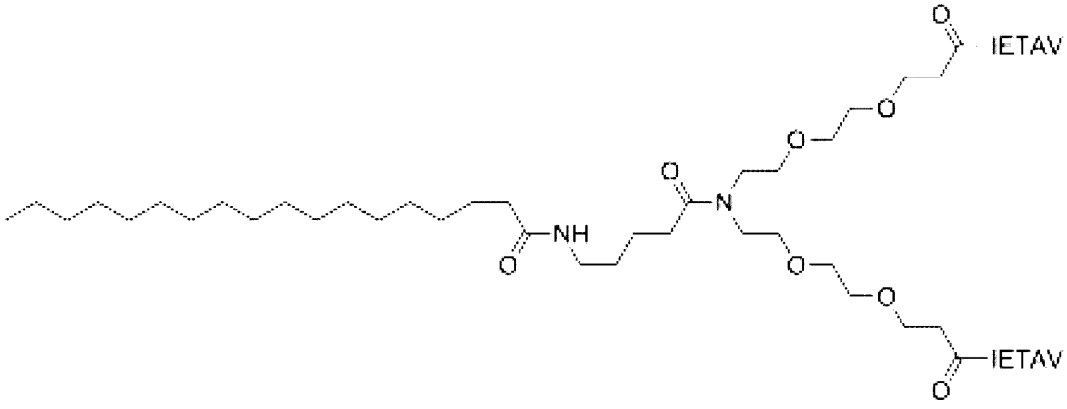
e)KBN45(9)

【化３２】



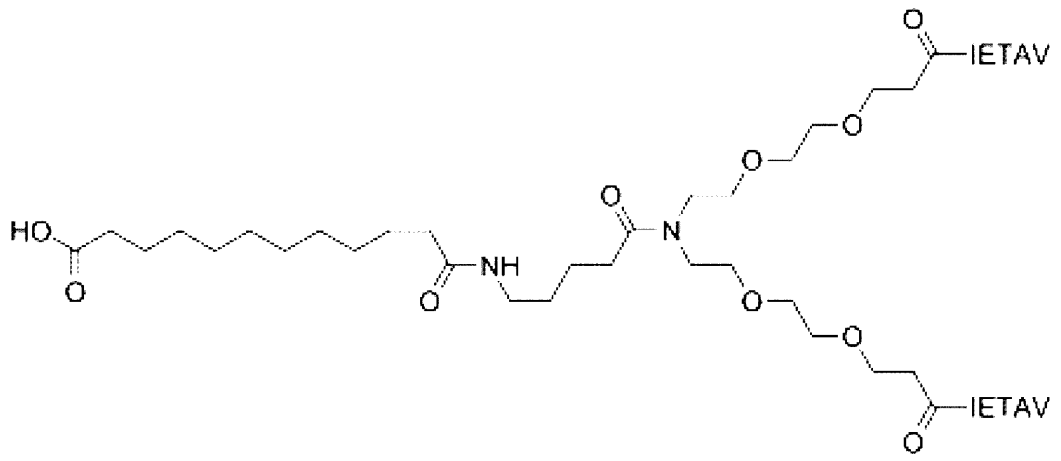
f)KBN46(11)

【化３３】



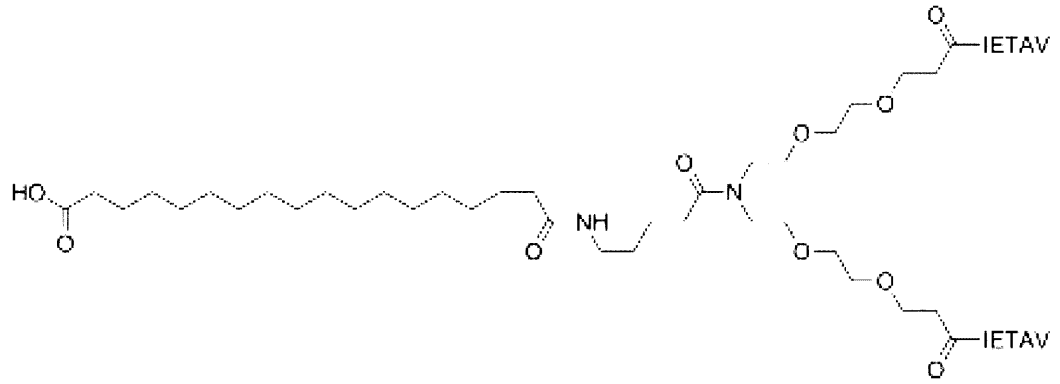
g)KBN47(10)

【化３４】



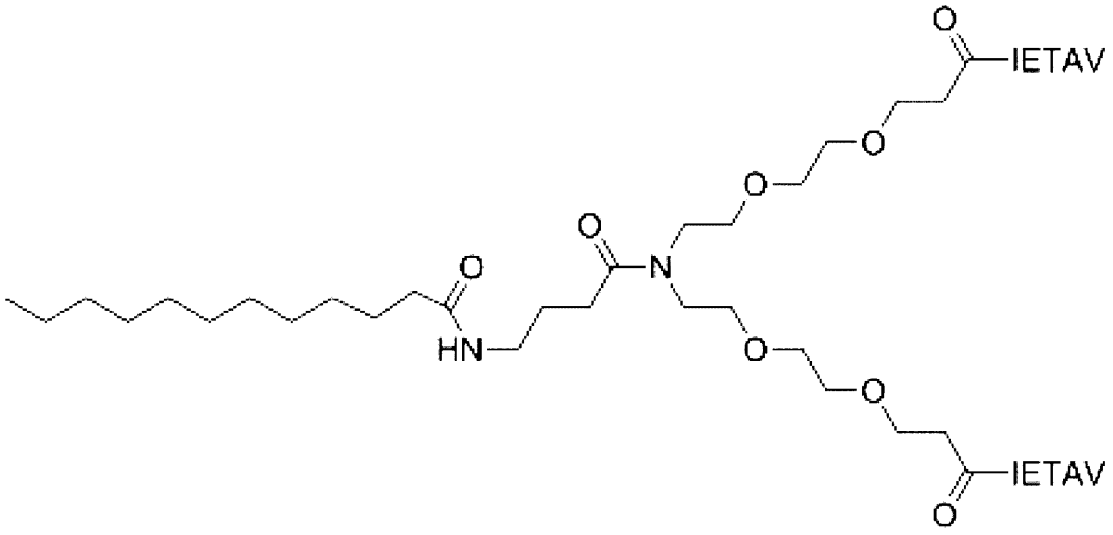
h)KBN48(12)

【化３５】



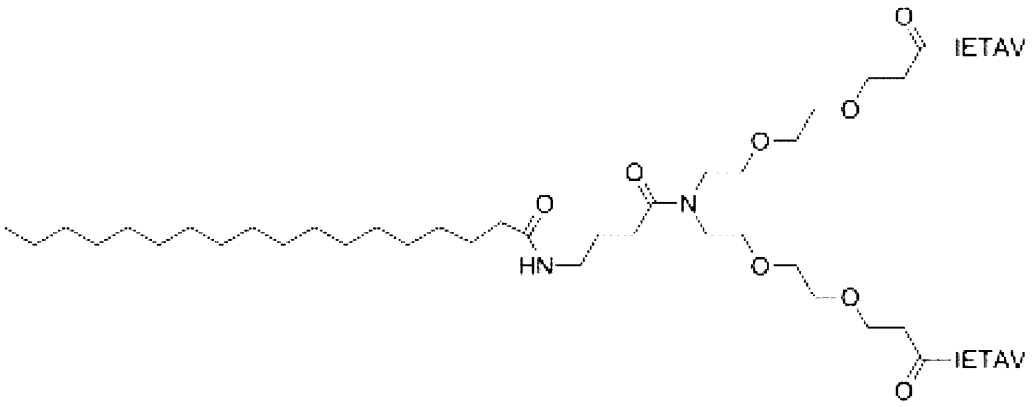
j)KBN52(1)

【化３６】



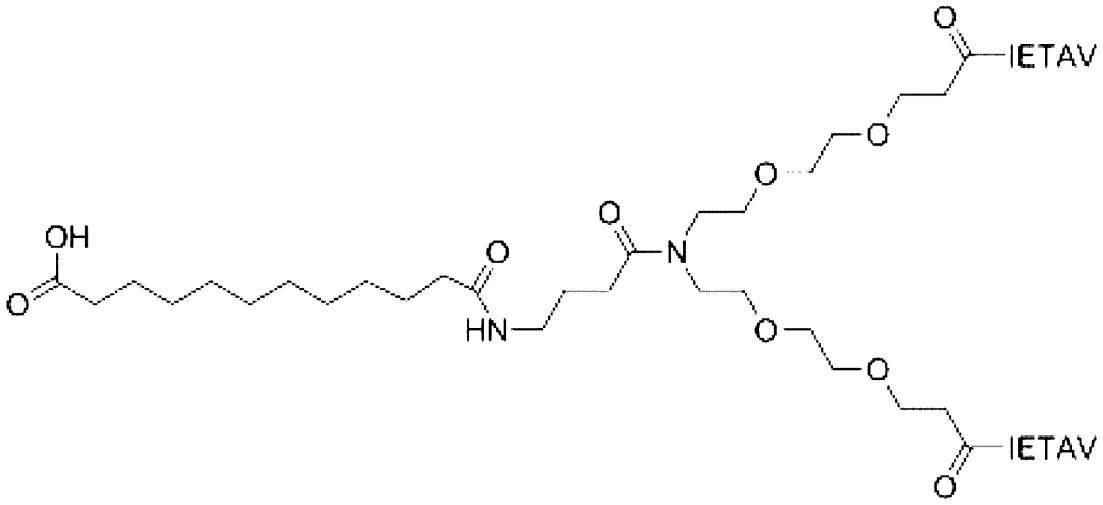
k)KBN53(3)

【化３７】



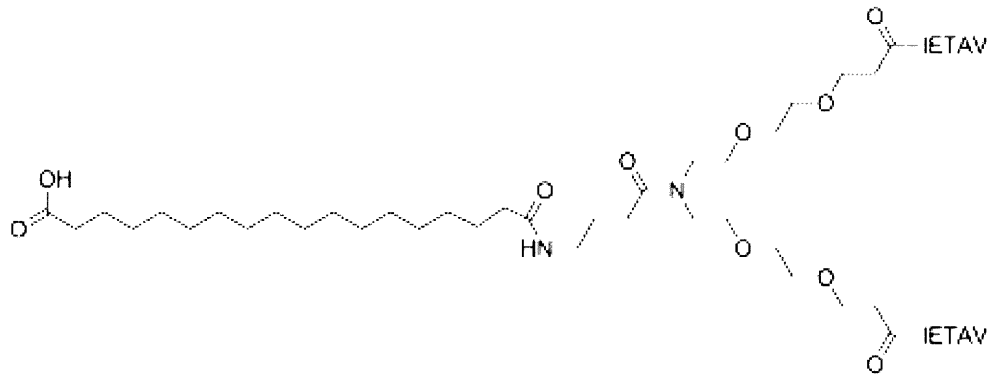
l)KBN54(2)

【化３８】



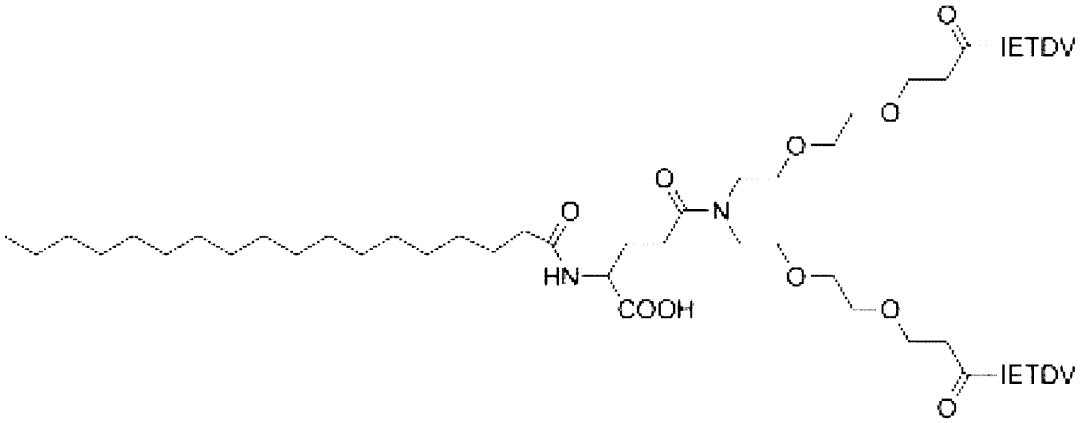
m)KBN55(4)

【化３９】



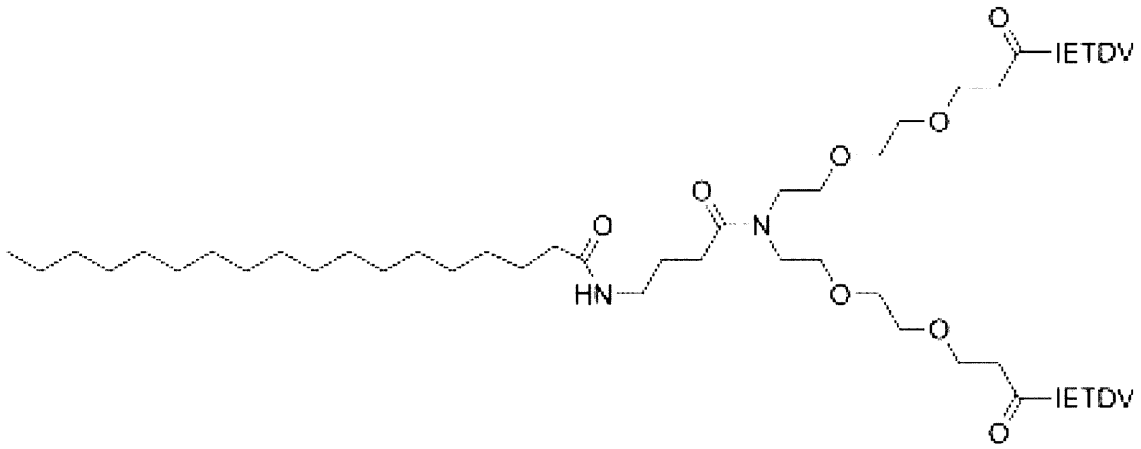
n)KBN63(15)

【化４０】



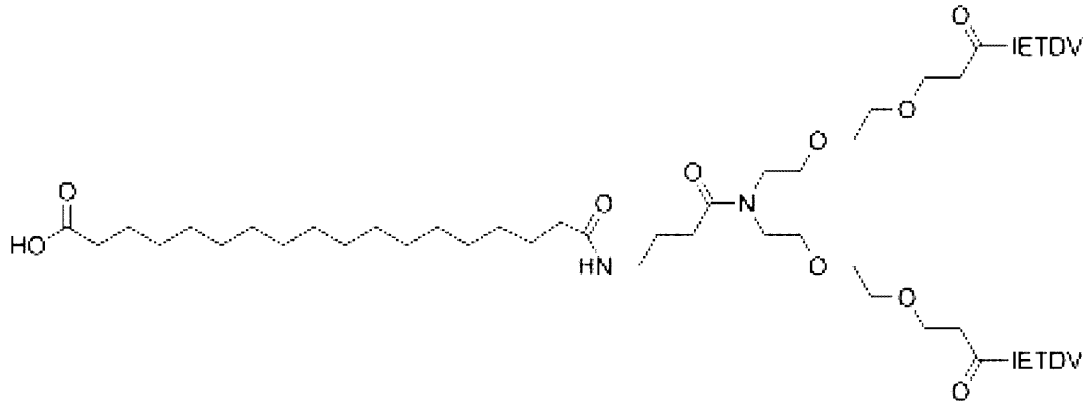
o)KBN64(13)

【化４１】



p)KBN65(14)

【化４２】



からなる群より選択される、請求項1に記載の二量体のリガンド。

【請求項２０】

疼痛の治療または予防に使用するための、請求項1に記載の二量体のリガンドを含む医薬。

【請求項２１】

興奮毒性関連疾患の治療または予防に使用するための、請求項1に記載の二量体のリガンドを含む医薬。
【請求項２２】
前記疾患が、CNSに対する/CNSにおける/CNSの虚血傷害または外傷である、請求項21に記載の医薬。
【請求項２３】
請求項1に記載の二量体のリガンドを製造する方法であって、
a)Ns-NPEG二酸リンカーを調製する段階と、
b)Fmocベースの固相ペプチド合成を用いてペプチドを調製する段階と、
c)Fmoc脱保護ペプチドをNs-NPEG二酸リンカーで二量体化する段階と、
d)任意選択で仲介リンカーを介して、脂肪酸と前記リンカー-二量体結合体とをカップリングする段階と
を含む、方法。
【請求項２４】
樹脂を化学量論量未満の前記Ns-NPEG二酸リンカー、塩基、カップリング試薬および適切な溶媒で繰り返し処理することを含む、樹脂上での二量体化工程を用いて、あるいは前記Ns-NPEGリンカーの活性エステルの使用により、前記Fmoc脱保護した樹脂結合ペプチドを前記Ns-NPEG二酸リンカーで二量体化する、請求項23(段階c)に記載の方法。
【請求項２５】
前記Ns-NPEGリンカーの活性エステルを、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)またはヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)および適切な側鎖保護ペプチドとともに溶媒中で用いて、前記二量体化工程を溶液中で実施する、請求項23(段階c)に記載の方法。
【請求項２６】
活性化のためのカップリング試薬および塩基を用いて、または活性エステルを用いて前記脂肪酸と前記リンカー-二量体結合体とをカップリングすることをさらに含む、請求項23(段階d)に記載の方法。
【請求項２７】
活性化のためのカップリング試薬および塩基を用いることによって、またはFmoc保護アミノ酸リンカーの活性エステルによって、Fmoc保護リンカーを連続的にカップリングすることにより、前記アミノ酸リンカーと、前記NPEGと二量体化し樹脂に結合したペプチドの遊離窒素とをカップリングすることをさらに含む、請求項23(段階d)に記載の方法。