

【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12月6日 (2012.12.6)

【公表番号】特表2012-506408(P2012-506408A)

【公表日】平成24年3月15日 (2012.3.15)

【年通号数】公開・登録公報2012-011

【出願番号】特願2011-532704(P2011-532704)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/06 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/704

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月17日 (2012.10.17)

【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】

M M P タンパク質切断部位と結合している血管破壊剤 (V D A) を含む化合物、またはその医薬として許容される塩。

【請求項 2】

化合物が式 (I)

X - Y (I)

(式中、

X は血管破壊剤 (V D A) であり、

Y はマトリックスメタロプロテイナーゼ (M M P) タンパク質切断部位である) で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

V D A がチューブリン結合剤である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

チューブリン結合剤が、チューブリンのコルヒチン結合部位と相互作用する、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Y が、配列：

(i) P 3 ' - P 2 ' - P 1 ' - P 1 - P 2 - P 3

(式中、P 1 ' ~ P 3 ' および P 1 ~ P 3 は同じでも異なってもよいが、アミノ酸残基であり、タンパク質切断は P 1 と P 1 ' の残基間の結合で起こる) を含む、請求項 2 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

P 1 ' と P 1 とが異なっている、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

P 1 ' が、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、トリプトファンおよびバリンからなる群から選択される疎水性アミノ酸であり、P 1 が、アスパラギン、セリンおよびグリシンからなる群から選択される極性アミノ酸である、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

P 2 ' が、アルギニン、アラニン、ロイシン、アスパラギン酸、チロシン、トレオニン、セリンおよびプロリンからなる群から選択される極性非荷電アミノ酸または塩基性アミノ酸である、請求項 5 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

P 3 ' がロイシンである、請求項 5 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

P 2 が、酸性、塩基性、疎水性および極性アミノ酸からなる群から選択される、請求項 5 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

P 3 が、グリシン、アラニン、セリン、ロイシン、イソロイシンおよびトレオニンからなる群から選択される非荷電アミノ酸である、請求項 5 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が、配列：

(i i) - P 3 ' - P 2 ' - P 1 ' - P 1 - P 2 - P 3 - P 4

(式中、P 1 ' ~ P 3 ' および P 1 ~ P 4 は同じでも異なってもよいが、アミノ酸残基であり、タンパク質切断は P 1 ' と P 1 の残基間で起こる) を含む、P 4 が、アルギニンおよびリジンからなる群から選択される塩基性側鎖を含むアミノ酸である、請求項 5 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

Y が、配列：

(i i i) P 4 ' - P 3 ' - P 2 ' - P 1 ' - P 1 - P 2 - P 3 - P 4

(式中、P 1 ' ~ P 4 ' および P 1 ~ P 4 は同じでも異なってもよいが、アミノ酸残基であり、タンパク質切断は P 1 ' と P 1 の残基間で起こる) を含む、P 4 ' が、リジン、システイン、セリン、チロシン、トレオニン、グルタミン酸またはアスパラギン酸からなる群から選択される求核性側鎖を有するアミノ酸である、請求項 5 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

Y が、配列中の 1 または複数のアミノ酸がグリコシル化されているアミノ酸の配列を含む、請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 2 から 14 のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法であって、

- i) X に結合している固体支持体を準備するステップと、
- i i) 場合によっては、リンカー a を X の C 末端または N 末端に結合させるステップと、

i i i) アミノ酸残基を段階的に X の C 末端もしくは N 末端、または (i i) で X に結合させたリンカーに結合させて、MMP タンパク質切断配列を含むペプチド配列 Y をもたらしステップと、

i v) 場合によってはキャップ形成基 c を Y のそれぞれの C 末端または N 末端に結合させるステップと

を含む方法。

【請求項 16】

請求項 2 から 14 のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法であって、

i) ペプチド配列 Y を調製するステップと、

i i) Y のそれぞれの C 末端または N 末端にキャップ形成基 c を結合させるステップと、

i i i) カップリング剤の存在下で X およびステップ (i i) で調製されたキャップされたペプチドの溶液を調製し、所望の化合物を単離するステップと

を含む方法。

【請求項 17】

VDA の部位特異的活性化における MMP タンパク質切断部位の使用。

【請求項 18】

医薬品で使用するための請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容される塩。

【請求項 19】

請求項 1 から 14 のいずれかに記載の化合物、および少なくとも 1 種の追加の医薬として許容される添加剤、賦形剤、または担体を含む医薬製剤。

【請求項 20】

MT - MMP を過剰発現する組織に関連した疾患または病態を治療するための医薬品の製造における請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物の使用。