

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成20年12月25日(2008.12.25)

【公表番号】特表2008-519589(P2008-519589A)

【公表日】平成20年6月12日(2008.6.12)

【年通号数】公開・登録公報2008-023

【出願番号】特願2007-540582(P2007-540582)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 1/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 1/06

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月6日(2008.11.6)

【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】

EPO受容体に結合することができ、アゴニスト活性を含む、長さが少なくとも10アミノ酸のペプチドであって、EPO模倣ペプチドがEPO模倣ペプチドの10位と呼ばれる位置にプロリンを含まず、正に荷電したアミノ酸を含むことを特徴とするペプチド。

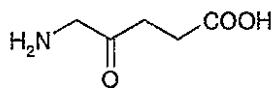
【請求項 2】

前記EPO模倣ペプチドが折りたたみ構造に特徴的なアミノ酸モチーフ(- ターンモチーフ)を有し、前記ペプチドが10位で - ターンモチーフにプロリンを含まず、正に荷電したアミノ酸、好ましくはKを含むことを特徴とする、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 3】

9位および10位が5 - アミノレブリン酸(5 - Als)

【化 1】



5-Als

で占められていることを特徴とする、請求項1に記載のペプチド。

【請求項 4】

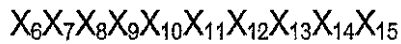
17位に、正に荷電したアミノ酸、好ましくはKまたはH a rを有することを特徴とす

る、請求項 1 ～ 3 の一項に記載のペプチド。

【請求項 5】

E P O 受容体に結合することができ、以下のアミノ酸の配列：

【化 2】



を含み、

配列中、各アミノ酸が天然または非天然アミノ酸から選択され、

X_6 が C、A、E、 - アミノ - - ブロモ酪酸もしくはホモシステイン (h o c) であり、

X_7 が R、H、L、W もしくは Y もしくは S であり、

X_8 が M、F、I、ホモセリンメチルエーテルもしくはノルイソロイシンであり、

X_9 が G、もしくは G の保存的交換であり、

X_{10} がプロリンの非保存的交換であるか、

または X_9 および X_{10} が単一のアミノ酸によって置換されており、

X_{11} が任意のアミノ酸から選択され、

X_{12} が T もしくは A であり、

X_{13} が W、1 - n a l、2 - n a l、A もしくは F であり、

X_{14} が D、E、I、L もしくは V であり、

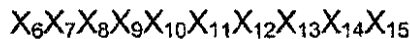
X_{15} が C、A、K、 - アミノ - - ブロモ酪酸もしくはホモシステイン (h o c) であり、

ただし X_6 もしくは X_{15} のいずれかが C もしくは h o c である、
ペプチド。

【請求項 6】

以下のアミノ酸の配列：

【化 3】



を特徴とし、

配列中、各アミノ酸が標準的文字省略形によって示され、

X_6 が C であり、

X_7 が R、H、L もしくは W であり、

X_8 が M、F もしくは I であり、

X_9 が G、もしくは G の保存的交換であり、

X_{10} がプロリンの非保存的交換であり、

X_{11} が任意のアミノ酸から独立して選択され、

X_{12} が T であり、

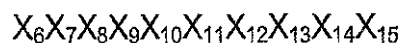
X_{13} が W であり、

X_{14} が D、E、I、L もしくは V であり、

X_{15} が C であるか、

または X_9 および X_{10} が単一のアミノ酸によって置換されているか、
あるいは以下のアミノ酸配列：

【化 4】



を特徴とし、

配列中、 X_6 が C であり、

X_7 が R、H、L もしくは W であり、

X_8 が M、F、I もしくは h s m (ホモセリンメチルエーテル) であり、

X_9 が G、もしくは G の保存的交換であり、
 X_{10} がプロリンの非保存的交換であり、
 X_{11} が任意のアミノ酸から独立して選択され、
 X_{12} が T であり、
 X_{13} が W であり、
 X_{14} が D、E、I、L もしくは V、1 - n a l (1 - ナフチルアラニン) もしくは 2 - n a l (2 - ナフチルアラニン) であり、
 X_{15} が C である、
 請求項 5 に記載のペプチド。

【請求項 7】

X_{10} が正に荷電した側鎖を有するアミノ酸、好ましくは R、K もしくはそれぞれの非天然アミノ酸、好ましくは H a r であるか、または X_9 および X_{10} が単一のアミノ酸、好ましくは 5 - アミノレブリン酸 (A l s) もしくはアミノ吉草酸によって置換されていることを特徴とする、請求項 5 または 6 の一項に記載のペプチド。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 の一項に記載のペプチドであって、
 以下のアミノ酸配列：

【化 5】

~~$X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15}$~~

を含み、

配列中、 $X_6 \sim X_{15}$ が請求項 1 ~ 7 に記載される意味を有し、

X_4 が Y であり、

X_5 が任意のアミノ酸から独立して選択され、好ましくは A、H、K、L、M、S、T または I である、
 ペプチド。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のペプチドであって、
 以下のアミノ酸配列

【化 6】

~~$X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} X_{17} X_{18}$~~

を含み、

配列中、 $X_4 \sim X_{15}$ が請求項 8 に記載の意味を有し、

X_3 が任意のアミノ酸から独立して選択され、好ましくは D、E、L、N、S、T または V であり、

X_{16} が任意のアミノ酸から独立して選択され、好ましくは G、K、L、Q、R、S または T であり、

X_{17} が任意のアミノ酸から独立して選択され、好ましくは A、G、P、R、K、Y、または正に荷電した側鎖を有する非天然アミノ酸、好ましくはホモアルギニンであり、

X_{18} が任意のアミノ酸から独立して選択される、
 ペプチド。

【請求項 10】

X_6 が C、E、A もしくは h o c、好ましくは C であり、そして / または X_7 が R、S、H もしくは Y であり、そして / または X_8 が F もしくは M であり、そして / または X_9 が G もしくは A、好ましくは G であり、そして / または X_{10} が K もしくは H a r であり、そして / または X_{11} が V、L、I、M、E、A、T もしくはノルイソロイシンであり、そして / または X_{12} が T であり、そして / または X_{13} が W であり、そして / または X_{14} が D もしくは V であり、そして / または X_{15} が C もしくは h o c、好ましくは C

であり、そして / または X_{17} が P、Y、A もしくは K もしくは H a r である、請求項 1 ~ 9 の一項に記載のペプチド。

【請求項 11】

【化 7 - 1】

配列番号 2: GGTYSCHFGKLTWVCKKQGG

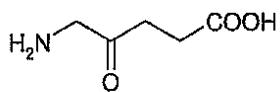
配列番号 4: GGTYSCHFGKLTWVCKPQGG

配列番号 7: GGTYSCHF-(Als)-LTWVCKPQGG

配列番号 8: GGTYSCHF-(Als)-LTWVCKKQGG

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、5 - アミノレブリン酸 (A l s) は、

【化 7 - 2】



5-Als

である、請求項 1 または 5 に記載のペプチド。

【請求項 12】

【化 8】

GGTYSCHFGRLTWVCKPQGG
 GGTYSCHFGRLTWVCKKQGG
 GGTYSCHFGLT-1nal-VCKKQRG
 GGTYSCHFGLTWVCKKQGG-GGTYSCHFGLTWVCKKQGG
 GGTYSCHFGLT-1nal-VCKKQRG-GGTYSCHFGLT-1nal-VCKKQRG
 CGGTYSCHFGLTWVCKKQGG-GGTYSCHFGLTWVCKKQGG
 CGGTYSCHFGLT-1nal-VCKKQRG-GGTYSCHFGLT-1nal-VCKKQRG
 GGTYSCHFGLTWVCK-Har-QGG
 GGTYSCHFG-Har-LTWVCK-Har-QGG
 GGTYSCHMGKLT XVCKKQGG
 GGTYTCHFGKLT XVCKKLGG
 GGLYSCHFGLT XVCKKQGG
 GGLYSCHMGKLTWVCRKQGG
 GGLYSCHFGLT XVCKKQGG
 GGTYSCHFGLTWVCKKQRG
 GGTYSCHFGLT XVCKKQRG
 GGLYACHFGKLTWDCQKQGG
 GGTYTCHFGKLTUVCKKQGG
 GGTYSCHFGLTUVCKKLGG
 GGTYSCHFGLT XVCKKQGG
 GGLYSCHFGLTUVCKKLGG
 GGLYACHFGKLTUVCKKQGG
 GGLYSCHMGKLTWLCKKLGG
 GGTYSCHFGLTWVCKKQGG
 GGTYTCHFGKLTUVCKKQGG
 GGLYSCHFGLT XVCKKQGG
 GGLYACHFGKLTULCKKQGG
 GGLYSCHFGLTWVCKKQRG
 GGTYTCHFGKLT XVCKKQGG
 GGTYTCHMGKLTWVCKKQRG
 GGLYSCHFGLT XVCKKQRG
 GGTYTCHFGKLT XVCKKQGG
 GGLYSCHFGLTUVCKKQGG
 GGLYSCHFGLT XVCRKQGG
 GGTYACHFGKLT XVCKKLGG
 GGLYACHFGKLT XVCRKQGG
 GGTYACHFGKLT XVCKKQGG
 GGLYSCHMGKLT XVCRKQGG
 GGLYSCHFGLTUVCKKQRG
 GGLYSCHMGKLT XVCKKQGG
 GGTYTCHMGKLT XVCKKQGG
 GGLYSCHFGLT XVCRKQRG
 GGTYSCHFGLT XVCKKQGG
 GGTYSCHFGLTWVCKKQRG
 GGTYACHFGKLTWVCKKQRG
 GGLYSCHFGLTWVCKKQRG
 GGTYTCHFGKLT XVCKKQRG

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、

配列中、Xが1-ナフチルアラニンであり、Uが2-ナフチルアラニンである、請求項1～11の少なくとも一項に記載のペプチド。

【請求項13】

単一のアミノ酸の保存的交換によって修飾され、好ましくは1、2または3つより多くないアミノ酸が交換されることを特徴とする、請求項1～12の少なくとも一項に記載のペプチド。

【請求項14】

受容体に対する結合能を有する少なくとも2つのドメインを含み、前記ドメインが請求項1～13および25で定義されるアミノ酸配列を含む、連続したペプチド鎖を有する合

成ペプチド。

【請求項 15】

【化 9】

GGTYSCHFGKLTWVCKKQGG-GGTYSCHFGKLTWVCKKQGG

GGTYSCHFGKLT-1nal-VCKKQRG-GGTYSCHFGKLT-1nal-VCKKQRG

または請求項 1 ~ 14 で定義されるペプチド配列の 1 つから選択されるペプチド配列を含み、さらなるアミノ酸、好ましくは N 末端のシステインのような反応性側鎖を必要に応じて有するアミノ酸を有し、それぞれの配列中に存在する場合、第 1 のシステインと第 2 のシステインとの間の分子内ジスルフィド架橋、および / または第 3 のシステインと第 4 のシステインとの間の分子内ジスルフィド架橋を必要に応じて含む、請求項 14 に記載の合成ペプチド。

【請求項 16】

少なくとも、以下：

a . 第 1 のペプチド

b . 第 2 のペプチドならびに

c . 好ましくは前記第 1 および第 2 のペプチドを連結する連結部分（リンカー）

を含み、

前記ペプチドの少なくとも 1 つが、請求項 1 ~ 13、15 または 25 の一項で定義されるアミノ酸配列を含むペプチド単位を含む、

ペプチド二量体または多量体。

【請求項 17】

(i) 各ペプチド単位が標的への結合能を有する少なくとも 2 つのドメインを含み、前記結合ドメインが請求項 1 ~ 13 または 25 のいずれか一項で定義されるアミノ酸配列を含む、少なくとも 2 つのペプチド単位；

(i i) 少なくとも 1 つのポリマー担体単位

を含み、

前記ペプチド単位が前記ポリマー担体単位に結合されている、標的分子に結合する化合物。

【請求項 18】

前記担体単位が少なくとも 1 つの天然または合成の分枝、樹状または直鎖状のポリマーであるか、またはこれを含み、好ましくはポリグリセリン、ポリシアリン酸、デキストラン、デンプンまたはポリエチレングリコールからなる群より選択されるか、または他の生物学的に不活性な水溶性ポリマーに由来する、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

医薬組成物の調製のための、請求項 1 ~ 18 または 25 の少なくとも一項に記載のペプチドおよび / または化合物の使用。

【請求項 20】

エリスロポイエチンの欠乏または少ないもしくは不完全な赤血球集団によって特徴付けられるか、またはエリスロポイエチンの投与によって治療可能な障害の予防または治療のため、および特に任意の型の貧血もしくは脳卒中の治療のための医薬組成物の調製のための、請求項 1 ~ 18 または 25 の少なくとも一項に記載のペプチドおよび / または化合物の使用。

【請求項 21】

エリスロポイエチンの欠乏または少ないもしくは不完全な赤血球集団によって特徴付けられるか、またはエリスロポイエチンの投与によって治療可能な障害の予防または治療のため、および特に任意の型の貧血もしくは脳卒中の治療のための、請求項 1 ~ 18 または 25 の少なくとも一項に記載のペプチドおよび / または化合物の使用。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 1 8 または 2 5 の少なくとも一項に記載の化合物、および必要に応じて薬学的に許容され得る担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

エリスロポイエチンの欠乏または少ないもしくは不完全な赤血球集団によって特徴付けられるか、またはエリスロポイエチンの投与によって治療可能な障害の予防または治療のため、および特に任意の型の貧血もしくは脳卒中の治療のための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 5 の少なくとも一項に記載のペプチドの *i n v e r s o* 型および / または *r e t r o / i n v e r s o* 型ペプチド、または完全に D - アミノ酸からなるそれぞれのペプチドであることを特徴とするペプチド。

【請求項 2 6】

明細書に記載のペプチド。