【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18年1月12日(2006.1.12)

【公表番号】特表2002-508398(P2002-508398A)
【公表日】平成14年3月19日(2002.3.19)
【出願番号】特願2000-539163(P2000-539163)
【国際特許分類】
*Ｃ０７Ｃ　57/58　(2006.01)*
*Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)*
*Ｃ０７Ｂ　61/00　(2006.01)*
*Ｃ０７Ｃ 205/37　(2006.01)*
*Ｇ０１Ｎ　33/15　(2006.01)*
*Ｇ０１Ｎ　33/50　(2006.01)*
*Ｇ０１Ｎ　33/53　(2006.01)*
*Ｇ０１Ｎ　33/566　(2006.01)*
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｃ　57/58
Ａ６１Ｋ　45/00
Ｃ０７Ｂ　61/00　ＺＣＣＡ
Ｃ０７Ｃ 205/37
Ｇ０１Ｎ　33/15　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/50　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/53　Ｄ
Ｇ０１Ｎ　33/566

【手続補正書】
【提出日】平成17年11月15日(2005.11.15)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】　標的タンパク質と非共有的に相互作用し、その酵素活性部位の部分でないアミノ酸側鎖で該標的タンパク質と共有結合する、1500ダルトンよりも小さな分子量をもつ実質的に純粋な化合物であって、該化合物の共有結合部分が、標的タンパク質と他のタンパク質との結合を立体的に阻害し、生理的条件下で、対応する遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも100倍速い反応進行速度で該標的タンパク質に結合する化合物。
【請求項２】　生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも1000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項1記載の化合物。
【請求項３】　生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも10,000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項1記載の化合物。
【請求項４】　生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも100,000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項1記載の化合物。
【請求項５】　生理的条件下、室温において、遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定

数が$10^{-5}$/M/ 秒よりも小さい、請求項1記載の化合物。

【請求項６】 生理的条件下、室温において、遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-6}$/M/ 秒よりも小さい、請求項1記載の化合物。

【請求項７】 生理的条件下、室温において、遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-7}$/M/ 秒よりも小さい、請求項1記載の化合物。

【請求項８】 （a）特異性基を除去すると、遊離アミノ酸側鎖との結合反応速度は実質的に変化しないが、標的タンパク質との結合反応速度が低下して、該遊離アミノ酸側鎖との結合反応速度と実質的に同じになる特異性基、および（b）該標的タンパク質と共有結合を形成する結合基であって、該特異性基の改変が、該結合基の結合反応性を実質的に変化させることのない結合基を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項９】 結合基が、該結合基に固有の反応性の結果として、標的タンパク質上のアミノ酸と共有結合を形成する、請求項8記載の化合物。

【請求項１０】 標的タンパク質が酵素ではない、請求項1記載の化合物。

【請求項１１】 生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも1000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項10記載の化合物。

【請求項１２】 生理的条件下、室温において、遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-5}$/M/ 秒よりも小さい、請求項10記載の化合物。

【請求項１３】 生理的条件下、室温において、遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-6}$/M/ 秒よりも小さい、請求項10記載の化合物。

【請求項１４】 生理的条件下、室温において、遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-7}$/M/ 秒よりも小さい、請求項10記載の化合物。

【請求項１５】 合成化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項１６】 1500ダルトンよりも小さな分子量をもつ実質的に純粋な化合物であって、標的タンパク質の表面と非共有的に相互作用する特異性基と、該標的タンパク質に共有結合する結合基とを含み、該化合物の共有結合部分が、競合的且つ立体的に、別のタンパク質が標的タンパク質に結合するのを阻害する化合物。

【請求項１７】 少なくとも25種類の化合物を含むコンビナトリアル化学ライブラリーであって、各化合物が、同一の結合基をもち、該結合基がアミノ酸側鎖に共有結合しており、該結合基と最速に反応して安定した産物を生じる遊離アミノ酸側鎖と該結合基との反応について共有結合速度定数が$10^{-3}$/M/秒から$10^{-7}$/M/秒の間であるライブラリー。

【請求項１８】 各化合物が特異性基を含む、請求項17記載のライブラリー。

【請求項１９】 （a）1500ダルトンよりも小さな分子量をもつ実質的に純粋な化合物であって、標的タンパク質と非共有的に相互作用し、酵素活性部位の部分でないアミノ酸側鎖で、該標的タンパク質と共有結合する化合物において、該化合物の共有結合部分が、標的タンパク質と他のタンパク質との結合を立体的に阻害し、該化合物が、生理的条件下で、対応する遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも100倍速い反応進行速度で該標的タンパク質に結合する化合物、および（b）薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項２０】 化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも1000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項19記載の組成物。

【請求項２１】 化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも10,000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項19記載の組成物。

【請求項２２】 化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも100,000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項19記載の組成物。

【請求項２３】 生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-5}$/M/ 秒よりも小さい、請求項19記載の組成物。

【請求項２４】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-6}$/M/秒よりも小さい、請求項19記載の組成物。

【請求項２５】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-7}$/M/秒よりも小さい、請求項19記載の組成物。

【請求項２６】　化合物が、（a）特異性基を除去すると、化合物と遊離アミノ酸側鎖との結合反応速度は実質的に変化しないが、標的タンパク質との結合反応速度が低下して、該遊離アミノ酸側鎖との結合反応速度と実質的に同じになる特異性基、および（b）該標的タンパク質上のアミノ酸と共有結合を形成する結合基であって、該特異性基の改変によって該結合基の結合反応性が実質的に変化しない結合基を含む、請求項19記載の組成物。

【請求項２７】　結合基が、該結合基に固有の反応性の結果として、標的タンパク質上のアミノ酸と共有結合を形成する、請求項26記載の組成物。

【請求項２８】　標的タンパク質が酵素ではない、請求項19記載の組成物。

【請求項２９】　化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも1000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項28記載の組成物。

【請求項３０】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-5}$/M/秒よりも小さい、請求項28記載の組成物。

【請求項３１】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-6}$/M/秒よりも小さい、請求項28記載の組成物。

【請求項３２】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-7}$/M/秒よりも小さい、請求項28記載の組成物。

【請求項３３】　下記の段階を含む、標的タンパク質に選択的に結合する化合物を製造する方法：

（a）1500ダルトンよりも小さな分子量をもち、いずれのアミノ酸側鎖とも共有結合しない第一の基と、標的タンパク質のアミノ酸側鎖に共有結合する第二の基とを含む候補化合物を提供する段階、

（b）該標的タンパク質と別のタンパク質との相互作用の阻害について、該候補化合物を試験する段階、

（c）非標的分子への結合について、該候補化合物を試験する段階、

（d）標的タンパク質のアミノ酸側鎖との該第二の基の結合反応性について、該候補化合物を試験する段階、

（e）該第一の基を改変し、標的タンパク質の選択性を上昇させるものを選抜する段階であって、選択性の上昇が、非標的分子との結合に較べて、標的タンパク質と他のタンパク質との相互作用阻害が上昇することによって示される段階、

（f）該第二の基を改変して、該標的タンパク質のアミノ酸側鎖との該第二の基の結合反応性、および非標的分子との該第二の基の結合反応性が減少したものを選抜する段階、ならびに

（g）選択的に、段階（e）および段階（f）を繰り返す段階であって、それによって、非標的分子と較べて、標的タンパク質の選択性が、段階（a）の候補化合物よりも少なくとも100倍高い化合物が選られる段階。

【請求項３４】　化合物が、酵素活性部位の部分でないアミノ酸側鎖で標的タンパク質に選択的に結合し、且つタンパク質-タンパク質相互作用部位で標的タンパク質に結合する、請求項33記載の方法。

【請求項３５】　候補化合物が、コンビナトリアル化学ライブラリーの中に存在するか、その中から選択される、請求項33記載の方法。

【請求項３６】　第一の基が、生理的条件下で、非共有的にタンパク質に結合する特異性基であり、第二の基が、タンパク質上のアミノ酸側鎖と共有結合を形成する結合基であって、該特異性基の改変が、該結合基の反応性を実質的に変化させない、請求項33記載の方法。

【請求項３７】　段階（a）の候補化合物が、請求項1記載の化合物である、請求項33記載の方法。

【請求項３８】　下記の段階を含む、標的タンパク質に選択的に結合する化合物を製造する方法：

（a）1500ダルトンよりも小さな分子量をもち、いずれのアミノ酸側鎖とも共有結合しない第一の基と、標的タンパク質のアミノ酸側鎖に共有結合する第二の基とを含む候補化合物を提供する段階、

（b）該標的タンパク質と別のタンパク質との相互作用が阻害されるかについて、該候補化合物を試験する段階、

（c）非標的分子への結合について、該候補化合物を試験する段階、

（d）該標的タンパク質のアミノ酸側鎖との第二の基の結合反応性について、該候補化合物を試験する段階、

（e）該第一の基を改変して、該標的タンパク質に対する選択性が上昇したものを選抜する段階であって、選択性の上昇が、非標的分子との結合に較べて、標的タンパク質と他のタンパク質との相互作用阻害が上昇することによって示される段階、

（f）該第二の基を改変して、該標的タンパク質のアミノ酸側鎖との結合反応性、および非標的分子との結合反応性を低下させる第二の基を選択する段階、ならびに

（g）選択的に、段階（e）および段階（f）を繰り返し、それによって、非標的分子と較べて、段階（a）の候補化合物よりも、少なくとも100倍は高い選択性をもつ化合物が得られる段階であって、該化合物と、対応する遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が、生理的条件下、室温において、$10^{-5}$/M/ 秒よりも小さいものである段階。

【請求項３９】　化合物が、酵素活性部位の部分でないアミノ酸側鎖で標的タンパク質に選択的に結合し、また、タンパク質-タンパク質相互作用部位で標的タンパク質に結合する、請求項38記載の方法。

【請求項４０】　下記の段階を含む、標的タンパク質に選択的に結合する化合物を製造する方法：

（a）1500ダルトンよりも小さな分子量をもち、いずれのアミノ酸側鎖とも共有結合しない第一の基と、標的タンパク質のアミノ酸側鎖に共有結合する第二の基とを含む候補化合物を提供する段階、

（b）該標的タンパク質と別のタンパク質との相互作用の阻害について、該候補化合物を試験する段階、

（c）非標的分子への結合について、該候補化合物を試験する段階、

（d）第一の基を改変して、標的タンパク質への選択性を上昇させるために選抜を行う段階であって、選択性の上昇が、非標的分子への結合と比較して、標的タンパク質と別のタンパク質との相互作用の阻害が上昇していることによって示される段階、

（e）該第二の基を、反応性がより低いことが知られている基と置換し、該第一の基を改変し、阻害を実質的に変化させないかまたは上昇させる基を選択する段階、ならびに、

（f）選択的に、段階（d）および段階（e）を繰り返す段階であって、それにより非標的分子と較べて、段階（a）の候補化合物よりも少なくとも100倍高い、標的タンパク質に対する選択性をもつ化合物が得られる段階。

【請求項４１】　化合物が、酵素活性部位の部分でないアミノ酸側鎖のところで、該標的タンパク質に選択的に結合し、且つタンパク質-タンパク質相互作用部位で該標的タンパク質に結合する、請求項40記載の方法。

【請求項４２】　標的タンパク質を、分子量1500ダルトンよりも小さい実質的に純粋な化合物と接触させる段階を含む、タンパク質-タンパク質結合を立体的に阻害する方法であって、該化合物が、標的タンパク質と非共有的に相互作用して、酵素活性部位の部分でないアミノ酸側鎖で該標的タンパク質に共有結合し、該化合物の共有結合部分が、該標的タンパク質と別のタンパク質との結合を立体的に阻害する方法において、該化合物が、対応する遊離アミノ酸の側鎖に結合する反応進行速度よりも少なくとも100倍速い反応進行速度で該標的タンパク質に結合し、生理的条件下で、$10^{-5}$/M/ 秒よりも小さい、該遊離

アミノ酸側鎖との共有結合速度定数を有する方法。

【請求項４３】　化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも1000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項42記載の方法。

【請求項４４】　化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも10,000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項42記載の方法。

【請求項４５】　化合物が、生理的条件下で、遊離アミノ酸側鎖に結合する反応進行速度よりも、少なくとも100,000倍速い反応進行速度で標的タンパク質に結合する、請求項42記載の方法。

【請求項４６】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-6}$/M/ 秒よりも小さい、請求項42記載の方法。

【請求項４７】　生理的条件下、室温において、化合物と遊離アミノ酸側鎖との共有結合速度定数が$10^{-7}$/M/ 秒よりも小さい、請求項42記載の方法。

【請求項４８】　標的タンパク質が酵素ではない、請求項42記載の方法。

【請求項４９】　化合物が合成化合物である、請求項42記載の方法。

【請求項５０】　タンパク質-タンパク質結合が、哺乳動物において阻害される、請求項42記載の方法。

【請求項５１】　タンパク質-タンパク質結合が、ヒトにおいて阻害される、請求項50記載の方法。

【請求項５２】　タンパク質-タンパク質結合が疾患の原因となる、請求項42記載の方法。

【請求項５３】　化合物が、（a）特異性基を除去すると、遊離アミノ酸側鎖との結合反応速度は実質的に変化しないが、標的タンパク質との結合反応速度が低下して、該遊離アミノ酸側鎖との結合速度と実質的に同様になる特異性基、および（b）該標的タンパク質と共有結合を形成する結合基において、該特異性基の改変が、該結合基の結合反応性を実質的に変化させることのない結合基を含む、請求項42記載の方法。

【請求項５４】　結合基が、該結合基に固有の反応性の結果として、標的タンパク質上のアミノ酸側鎖と共有結合を形成する、請求項53記載の方法。