

【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11月1日(2012.11.1)

【公開番号】特開2012-21003(P2012-21003A)

【公開日】平成24年2月2日(2012.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-005

【出願番号】特願2011-170597(P2011-170597)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

C 0 7 K 14/52 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/48 (2006.01)

C 0 7 K 14/54 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/47 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

A 6 1 K 47/48

C 0 7 K 14/575

C 0 7 K 14/52

C 0 7 K 16/00

C 1 2 N 9/00

C 1 2 N 9/48

C 0 7 K 14/54

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月31日(2012.8.31)

【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

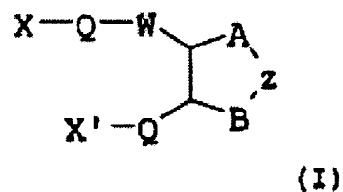
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I で表される化合物の調製方法であって、

【化 1】



[ 式中、X 及び X ' のうち一方はポリエチレングリコールを表し、他方は水素原子を表し

;

各 Q は、独立して、直接結合、アルキレン基、置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基〔そのいずれかが、1又はそれ以上の酸素原子、硫黄原子、-NR 基（ここで R は、水素原子、アルキル基又はアリール基を示す）、ケト基、-O-CO-基及び/又は-CO-O-基によって終結又は中断されてもよい〕で示される連結基を表し、上記アリール又はヘテロアリール基が置換されている場合、置換基は、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、-COH、-CH<sub>2</sub>OH、-COR、-OR、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-NHCOR、-NRCOR、-NHCO<sub>2</sub>R、-NR'C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>R、-NO、-NHOH、-NR'OH、-C=N-NHCOR、-C=N-NR'COR、-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>HR<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>R、ハロゲン、-C-CR、-C=CR<sub>2</sub>及び-C=CHR（ここで、R又はR'は、独立して、水素原子、アルキル又はアリール基を表す）からなる群より選択される少なくとも1種であり；

W は、ケト基CO、エステル基-O-CO-もしくはスルホン基-SO<sub>2</sub>-、又は、CH-OH、CH-OR、CH-O-C(O)R、CH-NH<sub>2</sub>、CH-NHR、CH-NR<sub>2</sub>、CH-NHC(O)RもしくはCH-N(C(O)R)<sub>2</sub>（ここで、Rは、独立して、水素原子、アルキル又はアリール基を表す）を表し；或いは、X'がポリエチレングリコールを表す場合、X-Q-Wは、一緒になって、シアノ基を表し得；

Z は、チオール基を介してA及びBに連結しているタンパク質であって、該チオール基が該タンパク質のジスルフィド架橋から得られたものである、タンパク質を表し；

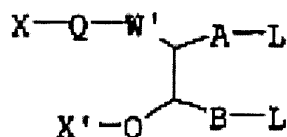
A は、C<sub>1-5</sub>アルキレン又はアルケニレン鎖であり；且つ、

B は、結合又はC<sub>1-4</sub>アルキレンもしくはアルケニレン鎖である〕タンパク質中のジスルフィド架橋を還元する工程、及び

得られた反応物と、下記(i)又は(ii)のいずれかとを反応させる工程を含む、方法；

(i) 下記一般式の化合物

【化2】



{II}

〔式中、X、X'、Q、A及びBは、一般式Iについて与えられる意味を有し；

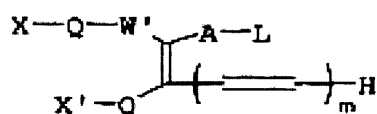
W'は、ケト基、エステル基-O-CO-もしくはスルホン基-SO<sub>2</sub>-を表し；又はX'がポリエチレングリコールを表す場合、X-Q-W'は、一緒になって、シアノ基を表してもよく；そして、

各Lは、独立して、-SR、-SO<sub>2</sub>R、-OSO<sub>2</sub>R-、-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>HR<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>R、ハロゲン、又は-Oを表す（ここで、Rは、水素原子、アルキル又はアリール基を表し、は、少なくとも1の電子吸引置換基を含む置換アリール基を表す）。

〕、

(ii) 下記一般式の化合物

【化3】



{III}

〔式中、X、X'、Q、W'、A及びLは、一般式IIについて与えられる意味を有し、そしてmは、整数1~4を表す〕。

## 【請求項 2】

前記タンパク質が、ポリペプチド、抗体、抗体フラグメント、酵素、サイトカイン、ケモカイン又はレセプターである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記タンパク質が、酵素、抗体もしくは抗体フラグメント、又はインターフェロンである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記タンパク質がインターフェロンである、請求項 3 に記載の方法。

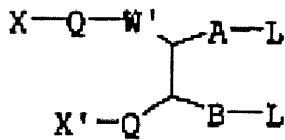
## 【請求項 5】

水性反応媒体中で行われる、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

下記一般式 I I の化合物

## 【化 4】



(II)

[ 式中、X 及び X' のうち一方はポリエチレングリコールを表し、他方は水素原子を表し

；  
各 Q は、独立して、直接結合、アルキレン基、置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基 [ そのいずれかが、1 又はそれ以上の酸素原子、硫黄原子、-NR 基（ここで R は、水素原子、アルキル基又はアリール基を示す）、ケト基、-O-CO-基及び / 又は -CO-O-基によって終結又は中断されてもよい ] で示される連結基を表し、上記アリール又はヘテロアリール基が置換されている場合、置換基は、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、-COH、-CH<sub>2</sub>OH、-COR、-OR、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-NHCOR、-NRCOR、-NHCO<sub>2</sub>R、-NR'CO<sub>2</sub>R、-NO、-NHOH、-NR'OH、-C=N-NHCOR、-C=N-NR'COR、-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>HR<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>R、ハロゲン、-C-CR、-C=CR<sub>2</sub> 及び -C=CHR（ここで、R 又は R' は、独立して、水素原子、アルキル又はアリール基を表す）からなる群より選択される少なくとも 1 種であり；W' は、ケト基 CO、エステル基 -O-CO- もしくはスルホン基 -SO<sub>2</sub>- を表し；又は X' がポリエチレングリコールを表す場合、X-Q-W' は、一緒になって、シアノ基を表してもよく；そして、

A は、C<sub>1</sub>-<sub>5</sub> アルキレン又はアルケニレン鎖であり；、B は、結合又は C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキレンもしくはアルケニレン鎖であり；

各 L は、独立して、-SR、-SO<sub>2</sub>R、-OSO<sub>2</sub>R、-、-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>HR<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>R、ハロゲン、又は -O を表す（ここで、R は、水素原子、アルキル又はアリール基を表し、は、少なくとも 1 の電子吸引置換基を含む置換アリール基を表す）]

。

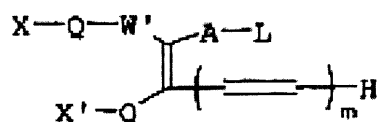
## 【請求項 7】

-メトキシ- -4-[2,2-ビス[(p-トリルスルホニル)-メチル]アセチル]ベンズアミド ポリ(エチレングリコール)である、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

下記一般式 I I I の化合物

【化 5】



(III)

[ 式中、X 及び X' のうち一方はポリエチレングリコールを表し、他方は水素原子を表し、

i  
各 Q は、独立して、直接結合、アルキレン基、置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基 [ そのいずれかが、1 又はそれ以上の酸素原子、硫黄原子、-NR 基 ( ここで R は、水素原子、アルキル基又はアリール基を示す )、ケト基、-O-CO- 基及び / 又は -CO-O- 基によって終結又は中断されてもよい ] で示される連結基を表し、上記アリール又はヘテロアリール基が置換されている場合、置換基は、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R、-COH、-CH<sub>2</sub>OH、-COR、-OR、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-SR、-SOR、-SO<sub>2</sub>R、-NHCO<sub>2</sub>R、-NRCOR、-NHCO<sub>2</sub>R、-NR'CO<sub>2</sub>R、-NO、-NHOH、-NR'OH、-C=N-NHCO<sub>2</sub>R、-C=N-NR'COR、-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>HR<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>R、ハロゲン、-C-CR、-C=CR<sub>2</sub> 及び -C=CHR ( ここで、R 又は R' は、独立して、水素原子、アルキル又はアリール基を表す ) からなる群より選択される少なくとも 1 種であり；

W' は、ケト基、エステル基 -O-CO- もしくはスルホン基 -SO<sub>2</sub>- を表し；又は X' がポリエチレングリコールを表す場合、X-Q-W' は、一緒になって、シアノ基を表してもよく；

A は、C<sub>1</sub>-<sub>5</sub> アルキレン又はアルケニレン鎖であり；、 B は、結合又は C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキレンもしくはアルケニレン鎖であり；

各 L は、独立して、-SR、-SO<sub>2</sub>R、-OSO<sub>2</sub>R、-、-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、-N<sup>+</sup>HR<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>R、ハロゲン、又は -O を表し ( ここで、R は、水素原子、アルキル又はアリール基を表し、 は、少なくとも 1 の電子吸引置換基を含む置換アリール基を表す ) ；そして m は、整数 1 ~ 4 を表す。 ] 。