

【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 07 K 14/47 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

C 07 K 14/575 (2006.01)

C 07 K 14/52 (2006.01)

C 07 K 16/00 (2006.01)

C 12 N 9/00 (2006.01)

C 12 N 9/48 (2006.01)

C 07 K 14/54 (2006.01)

A 61 K 47/34 (2006.01)

【F I】

C 07 K 14/47 Z N A

C 12 N 15/00 A

A 61 K 47/48

C 07 K 14/575

C 07 K 14/52

C 07 K 16/00

C 12 N 9/00

C 12 N 9/48

C 07 K 14/54

A 61 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

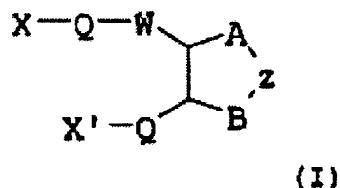
【補正の内容】

【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つて、

【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>、-C<sub>2</sub>O<sub>3</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、-CCR、-C=CR, 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>3</sub>-、又は、CH<sub>2</sub>-OH、CH<sub>2</sub>-OR、CH<sub>2</sub>-O-C(O)R、CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-NHR、CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-NHC(O)R もしくは CH<sub>2</sub>-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；

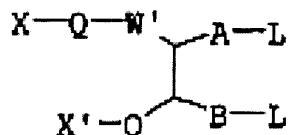
A は、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub> アルキレン又はアルケニレン鎖であり；且つ、

B は、結合又は C<sub>1</sub>~<sub>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；

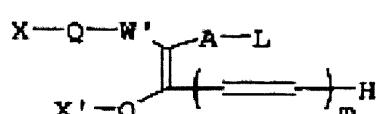
W' は、ケト基、エステル基 -O-CO- もしくはスルホン基 -SO<sub>3</sub>- を表し；又は X' がポリエチレングリコールを表す場合、X-Q-W' は、一緒になって、シアノ基を表してもよく；そして、

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】**

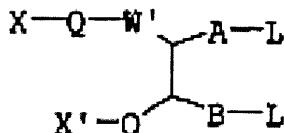
前記タンパク質がインターフェロンである、請求項3に記載の方法。

**【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IIIの化合物

**【化4】**

{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；

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、-NRCO<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、-CCR、-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、-O-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）]。

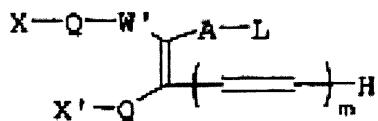
**【請求項7】**

-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III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；]

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、-CCR、-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、-O-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。]。