

【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 17 年 6 月 16 日 (2005.6.16)

【公表番号】特表 2001-500134(P2001-500134A)
【公表日】平成 13 年 1 月 9 日 (2001.1.9)
【出願番号】特願 平 10-513166
【国際特許分類第 7 版】
C 07 K 1/04
【F I】
C 07 K 1/04

【手続補正書】
【提出日】平成 16 年 10 月 5 日 (2004.10.5)
【手続補正 1】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】補正の内容のとおり
【補正方法】変更
【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成16年 10月 5 日

特許庁長官 小 川 洋 殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第513166号

2. 補正をする者

名称 ジーランド ファーマ アクティーゼルスカブ

3. 代 理 人

住所 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル

青和特許法律事務所 電話 03-5470-1900

氏名 弁理士(7751) 石 田 敬



4. 補正対象書類名

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容

請求の範囲を別紙の通り補正する。

7. 添付書類の目録

請求の範囲

1 通

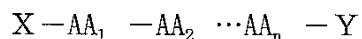


万 査



請求の範囲

1. 次式のペプチド



(式中、AAはL-又はD-アミノ酸残基であり、

Xは水素又はアミノ保護基であり、

YはOH又はNH₂であり、そしてnは2より大きい整数である)の固相合成による製造方法であって、ここでN-α-保護形態、必要なら、側鎖保護された反応性誘導体の形態のC末端アミノ酸を任意的にリンカーを介して固相支持体又はポリマーにカップリングし、次いでN-α-脱保護し、しかる後に当該ペプチド配列を構成する次のアミノ酸を適当に保護された反応性誘導体又はフラグメントの形態で段階式にカップリングするか又はペプチドフラグメントとしてカップリングし、ここで当該N-α-保護基は所望のペプチドの形成後に除去し、そして当該ペプチドは当該固相支持体から切断させることによる方法であって、

カップリング工程の間保護されており、且つ $P_\alpha > 0.57$ の傾向係数及び $P_\beta < 1.10$ の傾向係数を有する側鎖官能基をもつ3～9個のアミノ酸残基又は対応のD-アミノ酸を含んで成るプレ配列を選定することを更に含んで成ることを特徴とする、方法。

2. 前記プレ配列内のアミノ酸がカルボキシ、カルボキサミド、アミノ、ヒドロキシ、グアニジノ、スルフィド又はイミダゾール基である側鎖官能基を有する、請求項1記載の方法。

3. 前記プレ配列を構成するアミノ酸がLys, Glu, Asp, Ser, His, Asn, Arg, Met及びGln から独立して選ばれる、請求項2記載の方法。

4. 前記アミノ酸が排他的にLys もしくはGlu、又は配列 (Glu)_q (Lys)_p (ここでp+qは3～9、好ましくは6～9であり、Lys とGlu との順序は任意的に選択される)である、請求項3記載の方法。

5. 前記N-α-アミノ保護基がFmoc, Boc、又は任意のその他の適当な保護基である、請求項1記載の方法。

6. 前記N-α-アミノ保護基がFmoc又はBoc である、請求項5記載の方法。

7. 前記プレ配列内の側鎖官能基が好ましくはtBu により適当に保護されたカ

ルボキシ基を含んで成る、請求項1記載の方法。

8. 前記プレ配列内の側鎖官能基が好ましくはBocにより適当に保護されたアミノ基を含んで成る、請求項1記載の方法。

9. 前記プレ配列内の側鎖官能基が好ましくはtBuにより適当に保護されたヒドロキシ基を含んで成る、請求項1記載の方法。

10. 前記プレ配列内の側鎖官能基がa) ベンズヒドリル、b) トリチル、c) tBuにより保護されたカルボキサミド基を含んで成る、請求項1記載の方法。

11. 前記プレ配列内の側鎖官能基が4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルフェニルスルホニル(Mtr)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホニル(Pmc)又は2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル(Pbf)で保護されたグアニジノ基を含んで成る、請求項1記載の方法。

12. 前記プレ配列内の側鎖官能基がBocで保護されたイミダゾール基を含んで成る、請求項1記載の方法。

13. 前記Fmoc基がアミン、例えばピペリジン又はジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセ-7-エン(DBU)により脱保護される、請求項5記載の方法。

14. 前記側鎖保護基が酸、例えばトリフルオロ酢酸(TFA)、トリフルオロメタンスルホン酸(TFMSA)、HBr, HCl又はHFにより脱保護される、請求項1記載の方法。

15. 前記固相支持体が官能化樹脂、例えばポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリエチレングリコール、セルロース、ポリエチレン、ラテックス又はダイナビーズから選ばれる、請求項1記載の方法。

16. 前記官能化樹脂がPEG-PS(ポリスチレン上にグラフトされたポリエチレングリコール)又はポリジメチルアクリルアミド樹脂から選ばれる、請求項15記載の方法。

17. 前記プレ配列が5~7個のアミノ酸残基を含んで成る、請求項1記載の方法。

18. 前記C末端アミノ酸が一般のリンカー、例えば2, 4-ジメトキシ-4'-ヒドロキシベンゾフェノン、4-(4-ヒドロキシメチル-3-メトキシ

フェノキシ) - 酪酸 (HMPB)、4-ヒドロキシメチル安息香酸、4-ヒドロキシメチルフェノキシ酢酸 (HMPA)、3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ) プロピオン酸又は p-[(R, S) - a [1-(9H-フルオレン-9-イル) - メトキシホルムアミド] - 2, 4-ジメトキシベンジル] - フェノキシ酢酸 (AM) により固相支持体に付加されている、請求項15記載の方法。

19. 前記合成がバッチ式に実施される、請求項1記載の方法。

20. 前記方法が自動又は半自動ペプチドシンセサイザーで連続式に実施される、請求項1記載の方法。

21. 個々のカップリング工程を、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジクロロメタン(DCM)、トリフルオロエタノール(TFE)、エタノール、メタノール、水、上記の溶媒の混合物から選ばれる溶媒の存在下で、パーコレート又はエチレンカーボネートの如き添加剤を伴って又は伴わないで実施される、請求項1記載の方法。

22. 2個のアミノ酸の間、アミノ酸と先に形成されたペプチド配列との間、又はペプチドフラグメントと先に形成されたペプチド配列との間でのカップリングを通常の方法、例えばアジド法、混酸無水物法、対称無水物法、カルボジイミド法、活性エステル法、例えばペンタフルオロフェニル(Pfp)、3, 4-ジヒドロ-4-オキソベンゾトリアジン-3-イル (Dnbt)、ベンゾトリアゾル-1-イル (Bt)、7-アザベンゾトリアゾル-1-イル (At)、4-ニトロフェニル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル(NHS)、酸クロリド、酸フルオリド法、又は O-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) もしくはベンゾトリアゾル-オキシトリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP) による in situ 活性化に従って実施される、請求項1記載の方法。

23. 前記ペプチドをトリフルオロ酢酸(TFA)、トリフルオロメタンスルホン酸

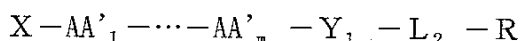
(TFMSA)、臭化水素(HBr)、塩化水素(HCl)、フッ化水素(HF)又は塩基、例えばアンモニア、ヒドラジン、アルコキシドもしくはヒドロキシドにより前記支持体から切断する、請求項1記載の方法。

24. 前記ペプチドを光分解により前記支持体から切断する、請求項1記載の方法。

25. 前記プレ配列を形成ペプチドから酵素的に切断する、請求項1記載の方法。

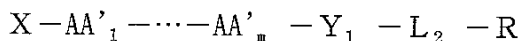
26. 前記酵素が適当なカルボキシー及びエンドペプチダーゼから選ばれる、請求項25記載の方法。

27. 次の一般式を有する固相ペプチド合成において利用するための試薬：



(式中、Xは水素又はアミノ保護基であり、Rは固相ペプチド合成において利用できる固相支持体であり、AA'はL-又はD-アミノ酸残基であり、mは0又は1～40の整数であり、L₁はAA'_mに対する結合の選択切断を可能にするリンカーであり、Y₁はカップリング工程の際に保護された側鎖官能基を有し且つ傾向係数P_α>0.57及び傾向係数P_β<1.10を有するL-アミノ酸から独立して選ばれる3～9個、好ましくは5～7個のアミノ酸残基又は対応のD-アミノ酸を含んで成るアミノ酸配列であり、そしてL₂は前記第一リンカーに対して直交切断条件下にあり、且つ前記固相支持体からの選択切断を可能にするリンカーである)。

28. 次の一般式を有する固相ペプチド合成において利用するための試薬：



(式中、X, AA', m, Y₁, R及びL₂は請求項27において定義した通りである)。

29. 前記L₂が2, 4-ジメトキシ-4'-ヒドロキシ-ベンゾフェノン-4-(4-ヒドロキシメチル-3-メトキシフェノキシ)-酪酸(HMPB)、4-ヒドロキシメチル安息香酸、4-ヒドロキシメチルフェノキシ酢酸(HMPA)、3-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピオン酸又はp-[(R, S)-α-[1-(9H-フルオレン-9-イル)-メトキシホルムアミド]-2, 4-ジ

メトキシベンジル]ーフェノキシ酢酸 (AM) から選ばれる、請求項28記載の試薬

。

30. 前記プレ配列が5～7個のアミノ酸残基を含んで成る、請求項27記載の試薬。