

【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17年3月10日(2005.3.10)

【公表番号】特表2001-500365(P2001-500365A)

【公表日】平成13年1月16日(2001.1.16)

【出願番号】特願平10-504775

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 38/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

C 1 2 Q 1/68

G 0 1 N 33/53

// C 0 7 K 14/82

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 7/08

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 33/53 D

A 6 1 K 37/02

C 0 7 K 14/82

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月2日(2004.7.2)

【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 7月 2日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第504775号



2. 補正をする者

氏名(名称) キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド

3. 代理人

住所 〒540-0001
大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル
青山特許事務所
電話 06-6949-1261 FAX 06-6949-0361

氏名 弁理士 (6214) 青山 葆



4. 補正により増加する請求項の数 18

5. 補正対象書類名 請求の範囲

6. 補正対象項目名 請求の範囲

7. 補正の内容
別紙のとおり。

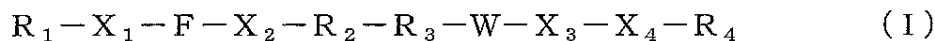


(別紙)

請求の範囲

1. MDM2に結合し、インビトロまたはインビボにおいてMDM2のp53への結合を妨害しうる化合物であって、

(i) 式 (I) :



[式中、 R_1 はプロリン (P)、ロイシン (L)、グルタミン酸 (E)、システイン (C) またはグルタミン (Q) であり、

$X_1 \sim X_4$ はいずれかの天然アミノ酸であり、

R_2 はアルギニン (R)、ヒスチジン (H)、グルタミン酸、システイン、セリンまたはアスパラギン酸 (D) であり、

R_3 はヒスチジン (H)、フェニルアラニン (F) またはチロシン (Y) であり、

R_4 はフェニルアラニン (F)、グルタミン (Q) またはロイシン (L) であり、

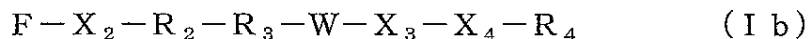
Fはフェニルアラニンであり、Wはトリプトファンである] で示されるアミノ酸モチーフを含むペプチド; または

(ii) 式 (I) の配列中の1個またはそれ以上のアミノ酸がそれぞれ非天然アミノ酸により置換されることにより修飾された上記ペプチドの誘導体のいずれかである化合物。

2. R_2 がアスパラギン酸 (D) である請求項1記載の化合物。

3. MDM2に結合し、インビトロまたはインビボにおいてMDM2のp53への結合を妨害しうる化合物であって、

(i) 式 (I) の配列に由来する少なくとも8個の連続したアミノ酸

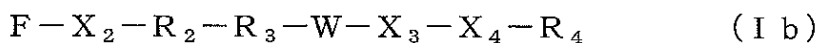


を含む請求項1記載のペプチドのフラグメントであるペプチド; または

(ii) 式 (Ib) の配列中の1個またはそれ以上のアミノ酸がそれぞれ非天然アミノ酸により置換されることにより修飾された上記ペプチドの誘導体のいずれかである化合物。

4. MDM2がヒトDM2である請求項1ないし3のいずれか1項記載の化合物。
5. p53がヒトp53である請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。
6. 修飾が、ペプチド中の α -ヘリックスコンホメーションを誘導し、増加させ、あるいは維持するものである請求項1ないし5のいずれか1項記載の誘導体。
7. R_2 、 X_3 および/または X_4 が互いに独立して、 α 、 α -二置換アミノ酸残基、 α -アミノイソ酪酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸、または1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸により置換されているものである請求項6記載の誘導体。
8. R_2 が α -アミノイソ酪酸 (A i b) であり、 X_3 が α -アミノイソ酪酸残であり、そして/あるいは X_4 が1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸 (A c₃c) である請求項7記載の誘導体。
9. 修飾が、アミノ酸のその非天然アミノ酸模倣物での置換を含むものである請求項1ないし8のいずれか1項記載の誘導体。
10. 15個未満のアミノ酸からなる(15量体未満である)、請求項1または2、あるいは請求項4ないし9のいずれか1項記載の化合物。
11. M-P-R-F-M-D-Y-W-E-G-L-N、Q-P-T-F-S-D-Y-W-K-L-L-P、およびP-X-F-X-D-Y-W-X-X-L、ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される、請求項1または2、あるいは請求項4ないし9のいずれか1項記載の化合物。
12. 請求項3、あるいは請求項4ないし9のいずれか1項記載の化合物であって、

(i) 式



[式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに独立して請求項1の式(I)における定義

と同じであり、

X_2 はメチオニン、イソロイシン、スレオニン、アルギニン、アラニンまたはセリンであり、

X_3 はグルタミン酸、スレオニン、アラニン、フェニルアラニンまたはセリンであり、

X_4 はグリシン、グルタミン、スレオニン、アラニンまたはアスパラギン酸である]で示される8量体フラグメント；または

(i i) かかるフラグメントの該誘導体のいずれかである化合物。

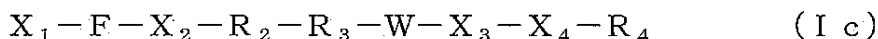
13. X_2 がメチオニンである請求項12記載の化合物。

14. X_3 がグルタミン酸である請求項12または13記載の化合物。

15. X_4 がグリシンである請求項12ないし14のいずれか1項記載の化合物。

16. 請求項3、あるいは請求項4ないし9のいずれか1項記載の化合物であって、

(i) 式



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに独立して請求項1の式(I)における定義と同じであり、

X_1 はアルギニン、アスパラギン、アラニン、スレオニンまたはバリンであり、

X_2 はメチオニン、イソロイシン、スレオニン、アルギニン、アラニンまたはセリンであり、

X_3 はグルタミン酸、スレオニン、アラニン、フェニルアラニンまたはセリンであり、

X_4 はグリシン、グルタミン、スレオニン、アラニンまたはアスパラギン酸である]を有するフラグメント；または

(i i) かかるフラグメントの該誘導体のいずれかである化合物。

17. X_1 がアルギニンである請求項16記載の化合物。

18. X_2 がメチオニンである請求項16または17記載の化合物。
19. X_3 がグルタミン酸である請求項16ないし18のいずれか1項記載の化合物。
20. X_4 がグリシンである請求項16ないし19のいずれか1項記載の化合物。
21. MDM2のp53蛋白への結合を特異的に阻害またはブロックしうる請求項1ないし20のいずれか1項記載の化合物。
22. 1個またはそれ以上の保護基を担持している請求項1ないし21のいずれか1項記載の化合物。
23. 塩の形態である請求項1ないし22のいずれか1項記載の化合物。
24. ペプチドまたは誘導体が環状である請求項1ないし23のいずれか1項記載の化合物。
25. ジスルフィド架橋、チオエーテル架橋またはラクタムを含む請求項24記載の化合物。
26. 別のペプチドまたは蛋白に共有結合した請求項1ないし25のいずれか1項記載の化合物を含む抱合体。
27. 酵素、蛍光マーカー、化学発光マーカー、金属キレート、常磁性粒子またはビオチンにて直接標識された、あるいはスパーサーまたはリンカーを介して標識された請求項1ないし25のいずれか1項記載の化合物を含む抱合体。
28. MDM2に結合する分子の同定のための請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体の使用。
29. 結合パートナーの精製のための請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体の使用。
30. 結合パートナーがMDM2である請求項29記載の使用。
31. MDM2のp53への結合を妨害する化合物の同定または設計を目的とする方法における請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体の使用。
32. 疾病のインビトロ診断のための請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体の使用。

33. p 53 とMDM2 との相互作用の阻害に応答する疾病の治療または予防のための医薬組成物であって、少なくとも1種の医薬上許容される担体と一緒になった該阻害に有効な量の請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体を含有し、ヒトを包含する温血動物、ヒトを包含する温血動物に由来しうる細胞または細胞系への投与に適した医薬組成物。

34. 請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体の製造方法であって、遊離カルボキシ基を有するかかるペプチドのフラグメントまたはその反応性誘導体を、少なくとも1個の遊離水素原子を有するアミノ基を有する相捕的フラグメントまたはその反応性誘導体と反応させ、次いで、ペプチド結合を生じさせることを特徴とする方法。

35. さらに、存在する保護基を除去し、あるいは該ペプチドまたは誘導体を誘導体化させることを特徴とする請求項34記載の方法。

36. 治療方法に使用される請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体。

37. 治療が過剰増殖性の疾病の治療である請求項36記載の化合物または抱合体。

38. 治療が腫瘍の治療である請求項37記載の化合物または抱合体。

39. p 53 とMDM2 との相互作用の阻害に応答する疾病の治療または予防のための医薬組成物の調製のための請求項1ないし27のいずれか1項記載の化合物または抱合体の使用。

40. 治療が過剰増殖性の疾病の治療である請求項39記載の使用。

41. 治療が腫瘍の治療である請求項40記載の使用。