

【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20年10月16日(2008.10.16)

【公表番号】特表2008-518978(P2008-518978A)

【公表日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-539437(P2007-539437)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

A 6 1 K 8/64 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 Q 19/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 5/023 (2006.01)

C 0 7 K 5/027 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 5/08 Z N A

A 6 1 K 8/64

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 Q 19/08

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 43/00 1 0 7

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 5/10

C 0 7 K 5/023

C 0 7 K 5/027

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月5日(2008.8.5)

【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】請求項13

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項13】

H - A l a - P r o - A r g - A r g - N H - ベンジル (配列番号3)。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

S N A P - 2 5 のN末端アミノ酸配列 (H - G l u - G l u - M e t - G l n - A r g

- Arg - NH₂) (配列番号 1) はまた、シナプスにおける Ca⁺⁺依存性神経伝達物質放出を阻害して、筋弛緩を導く (EP 1,180,524)。そこから開発した局所適用できる化合物 Ac - Glu - Glu - Met - Gln - Arg - Arg - NH₂ (配列番号 2) (「プロダクト A」) は、ボトックスより 5000 倍作用が弱く、よって容易に投与することができ、そしてほとんど毒性がない。しかしその筋弛緩効果は、弱すぎかつ不定すぎて、満足な皺取り効果をあげられない。更に別の不都合は、その不十分なタンパク分解安定性である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

本発明の特に好ましい化合物は、

- H - Ala - Pro - Arg - Arg - NH - ベンジル (配列番号 3) ;
- H - (- Ala) - Pro - Dab - NH - ベンジル ;
- H - Dap - Pro - Arg - NH - ベンジル ;
- H - Ala - Pro - Arg - NH - (CH₂)₂ - フェニル ;
- H - (- Ala) - Pro - Gab - NH - ベンジル ;
- N - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - Ala - Pro - Arg - NH - ベンジル ; 及びこれらの化合物の酸付加塩である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

【表 2】

表2: R⁶が(存在する限り)水素を意味する、式(I)の化合物

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	X
227	H	H	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
228	H	CH ₃	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
229	H	CH ₂ OH	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
230	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
231	H	(CH ₂) ₃ NH ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
232	H	CH ₂ NH ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
233	H	(CH ₂) ₄ NH ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
234	H	(CH ₂) ₃ NHC=NH(NH ₂)	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
235	H	CH ₂ CH ₃	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
236	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
237	H	CH(CH ₃) ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
238	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
239	H	CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₃	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
240	H	(CH ₂) ₂ SCH ₃	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
241	H	CH ₂ COOH	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
242	H	CH ₂ CONH ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
243	H	(CH ₂) ₂ OH	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
244	H	CH(CH ₃)OH	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
245	H	(CH ₂) ₂ COOH	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
246	H	(CH ₂) ₂ CONH ₂	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
247	H	CH ₂ フェニル	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
248	H	CH ₂ -4-OH-フェニル	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
249	H	フェニル	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
250	H	CH ₂ -4-イミダゾリル	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
251	H	CH ₂ -3-インドリル	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
252	H	H	NHベンジル	C(=NH)NH ₂	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂

253	H	CH ₃	NHベンジル	C(=NH)NH ₂	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH ₂
254	H	H	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NHC-(=NH)NH ₂
255	H	CH ₃	NHベンジル	H	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NHC-(=NH)NH ₂
256	H	H	NHベンジル	C(=NH)NH ₂	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NHC-(=NH)NH ₂
257	H	CH ₃	NHベンジル	C(=NH)NH ₂	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NHC-(=NH)NH ₂
258	H	H	NHベンジル	H	1	NHCH(C=O)(CH ₂) ₄ NH ₂
259	H	CH ₃	NHベンジル	H	1	NHCH(C=O)(CH ₂) ₄ NH ₂
260	H	H	NHベンジル	H	2	NHCH(C=O)(CH ₂) ₅ NH ₂
261	H	CH ₃	NHベンジル	H	2	NHCH(C=O)(CH ₂) ₅ NH ₂

化合物 2 5 7 は、配列番号 3 に相当する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 9】

本発明の調剤に使用するのに適したジペプチドは、カルノシン (- A l a - H i s) を含み、そして適切なトリペプチドは、G l y - H i s - L y s、A r g - L y s - A r g 及び H i s - G l y - G l y を含むことを特徴とする。好ましいトリペプチド及びその誘導体は、バイオペプチド C L (Biopeptide CL) (商標) (セデルマ (Sederma) (フランス) から市販されている 1 0 0 ppm パルミトイル - G l y - H i s - L y s) として購入することができるパルミトイル - G l y - H i s - L y s、ペプチド C K (A r g - L y s - A r g)、ペプチド C K + (A c - A r g - L y s - A r g - N H ₂) 及び G l y - H i s - L y s の銅錯体又はシグマ (Sigma) (セントルイス、ミズーリ州、米国) からラミン (lamine) として入手することができる H i s - G l y - G l y を含む。本発明の調剤に使用するのに適したテトラペプチドは、ペプチド E、A r g - S e r - A r g - L y s (配列番号 4) を含む。ペンタペプチドの例は、セデルマ (フランス) から入手できるマトリキシル (matrixyl) (パルミトイル - L y s - T h r - T h r - L y s - S e r) (配列番号 5)、及び WO 03/037933 に記述されているものである。本発明の組成物に使用するのに適したヘキサペプチドは、リポテック (Lipotec) (スペイン) により製造されているアルジルリン (argireline) (A c - G l u - G l u - M e t - G l n - A r g - A r g - N H ₂) (配列番号 2) である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 0

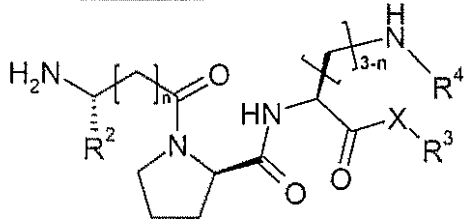
【補正方法】変更

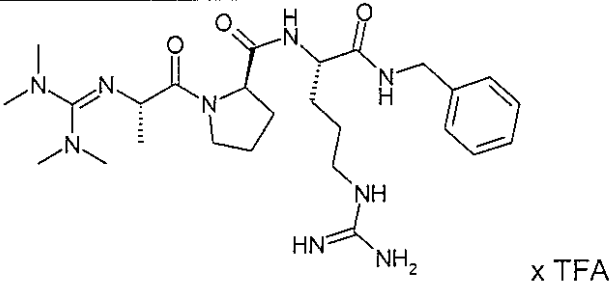
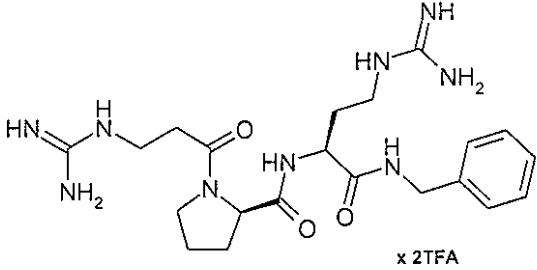
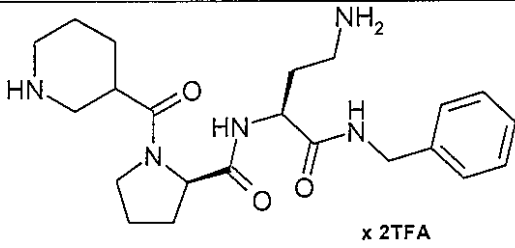
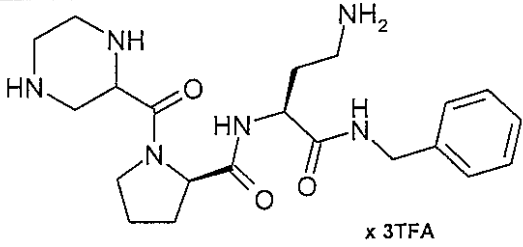
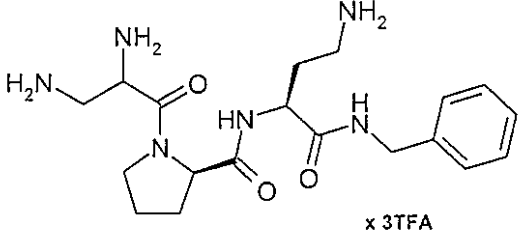
【補正の内容】

【0 0 5 0】

【表 4】

表4

 x TFA						
No.	R ²	R ³	R ⁴	n	X	MSデータ
4.1	H	NH-ベンジル	C(=NH)NH ₂	0	結合	418
4.2	CH ₃	NH-ベンジル	C(=NH)NH ₂	0	結合	432
4.3	CH ₃	NH-ベンジル	C(=NH)NH ₂	0	NHCH(C=O)(CH ₂) ₃ NH- C(=NH)NH ₂	588
4.4	CH ₃	NH-ベンジル	H	0	結合	390
4.5	H	NH-ベンジル	H	1	結合	376
4.6	CH ₂ NH ₂	NH-ベンジル	C(=NH)NH ₂	0	結合	447
4.7	CH ₃	NH-(CH ₂) ₂ -フェニル	C(=NH)NH ₂	0	結合	446
4.8	CH ₃	NH-(4-CH ₃ O- ベンジル)	C(=NH)NH ₂	0	結合	462
4.9	H	NH-ベンジル	H	1	NHCH(C=O)(CH ₂) ₄ NH ₂	
4.10	H	NH-ベンジル	C(=NH)NH ₂	1	結合	

4.11	 x TFA	530
4.12	 x 2TFA	
4.13	 x 2TFA	
4.14	 x 3TFA	
4.15	 x 3TFA	

化合物 4 . 3 は、配列番号 3 に相当する。