

【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】令和3年1月21日(2021.1.21)

【公表番号】特表2020-500871(P2020-500871A)

【公表日】令和2年1月16日(2020.1.16)

【年通号数】公開・登録公報2020-002

【出願番号】特願2019-529240(P2019-529240)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/635	(2006.01)
C 0 7 K	5/103	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	38/29	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	31/663	(2006.01)
A 6 1 P	5/18	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/635	Z N A
C 0 7 K	5/103	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	38/29	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/663	
A 6 1 P	5/18	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	19/10	

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月27日(2020.11.27)

【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】

X - Y - Z の構造を有する化合物

[式中、

Xは、配列番号3のアミノ酸配列を有するポリペプチドであり；

Yは、リンカーであり；かつ

Zは、骨ターゲティング分子である]；

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Yが、放出不可能なリンカーである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

Yが、ポリペプチドを含む、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

Yが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチドまたは副甲状腺ホルモンのアミノ酸残基35～84に対する少なくとも80%の配列同一性を含むポリペプチドである、請求項3に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

Yが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチドのアミノ酸残基35～46に対する少なくとも80%の配列同一性を含むポリペプチドである、請求項4に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

Zが、4個以上かつ70個以下のアミノ酸を含む、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

Zが、4個以上かつ40個以下のアミノ酸を含む、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

Zが、6個以上かつ35個以下のアミノ酸を含む、請求項7に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

Zが帯電している、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

少なくとも1つのアミノ酸が、アスパラギン酸またはグルタミン酸である、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項11】

Zが、6個以上かつ35個以下のグルタミン酸残基を含む、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項12】

Zが、6個以上かつ35個以下のアスパラギン酸残基を含む、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

X-Y-Zの構造を有する化合物

[式中、

Xは、配列番号3のアミノ酸配列を有するペプチドであり；

Yは、放出不可能なポリペプチドリンカーであり；かつ

Zは、6個以上かつ40個以下のグルタミン酸残基または6個以上かつ40個以下のアスパラギン酸残基を含む；

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項14】

Zが、6個以上かつ35個以下のグルタミン酸残基を含む、請求項13に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項15】

Yが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチドのアミノ酸残基35～46に対する少なくとも80%の配列同一性を含むポリペプチドである、請求項13に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0182

【補正方法】変更

**【補正の内容】****【0182】**

新規の技術について、図面および前述の記載に、詳細に例示および記載してきたが、これらは、例示的な性格のものであり、制限的な性格のものではないと考えられるべきであり、好ましい実施形態だけが示され、記載され、新規の技術の趣旨の中に収まる、全ての変化および改変は、保護されるように所望されることが理解される。同様に、具体例、理論的推論、説明、および例示を使用して、新規の技術について例示したが、考察を伴うこれらの例示は、技術を限定するものと解釈されるべきではない。全ての特許、特許出願、および本出願で参照される教科書、科学的論考、刊行物などへの言及は、本明細書の明示的な教示と矛盾しない範囲において、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

**[1]**式X-Y-Zの化合物[式中、

Xは、副甲状腺ホルモン受容体の活性をモジュレートする、少なくとも1つの薬剤であり；

Zは、少なくとも1つの骨ターゲティング分子であり；

Yは、XとZとを接続および/または連結するリンカーである]；

または薬学的に許容されるその塩またはその代謝物を含む化合物。

**[2]**

Xが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチド（配列番号12）に対する、少なくとも80%の配列同一性、全長副甲状腺ホルモン（配列番号13）に対する、少なくとも80%の配列同一性、および/または全長アバロパラチドもしくはその類似体に対する、少なくとも80%の同一性を有する、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Yが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチドもしくは副甲状腺ホルモンのアミノ酸残基35～40、35～41、35～42、35～43、35～44、35～45、35～46、および/もしくは35～84、ならびに/または少なくとも1つのカテプシンK感受性ポリペプチドに対する、少なくとも80%の配列同一性を含む、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Zが、4つまたはこれを超える酸性アミノ酸残基を含む、少なくとも1つのポリペプチド、ポリホスフェート（polyphosphate）、アミノヘキサン二酸またはその誘導体、および/またはアレンドロネート（alendronate）またはその誘導体である、上記[1]に記載の化合物。

**[3]**

Xが、配列番号1、2、3、4、5、6、7、8、および9に対する、少なくとも80%の配列同一性を有する、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Yが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチドの、アミノ酸残基35～46および/または41～46に対する、少なくとも80%の配列同一性を含む、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Zが、4つまたはこれを超える酸性アミノ酸残基を含む、少なくとも1つのポリペプチド、ポリホスフェート（polyphosphate）、および/またはアレンドロネート（alendronate）またはその誘導体である、上記[1]および[2]のいずれか一項に記載の化合物。

**[4]**

Xが、全長アバロパラチドまたはその類似体に対する、80%の同一性を有する、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Yが、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチドの、アミノ酸残基35～46に対する、少な

くとも 80% の配列同一性を含む、少なくとも 1 つのポリペプチドであり；

Z が、4つまたはこれを超える酸性アミノ酸残基を含む、少なくとも 1 つのポリペプチド、ポリホスフェート (polyphosphate)、および / またはアレンドロネート (alendronate) またはその誘導体である。

上記 [ 1 ] から [ 3 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 5 ]

Z が、6つ、7つ、8つ、9つ、および / または 10 の酸性アミノ酸残基を含む、少なくとも 1 つのポリペプチドである。

上記 [ 1 ] から [ 4 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 6 ]

前記酸性アミノ酸残基が、L - アスパラギン酸もしくは D - アスパラギン酸、L - グルタミン酸もしくは D - グルタミン酸、またはそれらの組合せを含む、上記 [ 1 ] から [ 5 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 7 ]

前記酸性アミノ酸残基が、分枝状のアミノ酸および / またはアミノ酸の分枝鎖をさらに含む、上記 [ 1 ] から [ 6 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 8 ]

Y が、Gly - Gly - Pro - Nle の式 [ 式中、Nle は、ノルロイシン、ロイシン、イソロイシン、および / またはこれらの同等物を含む] を含む、少なくとも 1 つのポリペプチドである、

上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 9 ]

前記式 X - Y - Z の化合物が、配列番号 10 および / または配列番号 11 に対する、少なくとも 80%、90%、および / または 95% の配列同一性を有する、少なくとも 1 つのポリペプチドである、上記 [ 1 ] から [ 8 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 10 ]

前記式 X - Y - Z の化合物が、配列番号 10 および / または配列番号 11 を有する、少なくとも 1 つのポリペプチドである、上記 [ 1 ] から [ 9 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 11 ]

X が、副甲状腺ホルモン受容体 1 の、少なくとも 1 つのアゴニストである、上記 [ 1 ] から [ 10 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 12 ]

X が、全長副甲状腺ホルモン関連ペプチド (配列番号 12) の最初の 13 アミノ酸に対する、少なくとも 80% の配列相同意性、全長副甲状腺ホルモン (配列番号 13) の最初の 13 アミノ酸に対する、少なくとも 80% の配列相同意性、および / または配列番号 3 の、最初の 13 アミノ酸に対する、少なくとも 80% の相同意性を有する、少なくとも 1 つのポリペプチドである、上記 [ 1 ] から [ 11 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 13 ]

骨関連疾患を処置する方法であって、

少なくとも 1 つの、治療有効用量の、上記 [ 1 ] から [ 12 ] のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは代謝物を対象に提供するステップを含む方法。

[ 14 ]

前記対象が、ヒト、動物、細胞、および / または組織を含む、上記 [ 13 ] に記載の方法。

[ 15 ]

前記骨関連疾患が、骨減少症、骨粗鬆症、関節リウマチ、血液疾患、自己免疫、移植片拒絶、および / または骨折を含む、上記 [ 13 ] および [ 14 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 6 ]

上記 [ 1 ] から [ 10 ] のいずれか一項に記載の化合物の前記有効用量が、1日当たり1 kg当たり0.001ナノモル～1日当たり1 kg当たり1000ナノモル、1日当たり1 kg当たり0.01ナノモル～1日当たり1 kg当たり1000ナノモル、1日当たり1 kg当たり0.1ナノモル～1日当たり1 kg当たり1000ナノモル、1日当たり1 kg当たり1ナノモル～1日当たり1 kg当たり500ナノモル、1日当たり1 kg当たり1ナノモル～1日当たり1 kg当たり250ナノモル、1日当たり1 kg当たり1ナノモル～1日当たり1 kg当たり100ナノモル、1日当たり1 kg当たり10ナノモル～1日当たり1 kg当たり75ナノモル、および／または1日当たり1 kg当たり20ナノモル～1日当たり1 kg当たり50ナノモルを含む、上記 [ 13 ] から [ 15 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 7 ]

上記 [ 1 ] から [ 12 ] のいずれか一項に記載の化合物が、経口投与、非経口投与、直腸内投与、および／または経皮投与される、上記 [ 13 ] から [ 16 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 1 8 ]式 X - Z の化合物[ 式中、

Xが、少なくとも1つのペプチドであり；

Zが、少なくとも1つの骨ターゲティング分子である]；

または薬学的に許容されるその塩またはその代謝物を含む化合物。

[ 1 9 ]

Zが、骨折した骨を、優先的に、かつ／または選択的にターゲティングする、少なくとも1つの分子である、上記 [ 18 ] に記載の化合物。

[ 2 0 ]

Xが、60、50、40、30、20、および／または10のアミノ酸残基より少数のアミノ酸残基を有する、少なくとも1つのペプチドである、上記 [ 18 ] および [ 19 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 2 1 ]

Xが、1つ、2つ、3つ、4つ、および／または5つのアミノ酸残基より多数のアミノ酸残基を有する、少なくとも1つのペプチドである、上記 [ 18 ] から [ 20 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 2 2 ]

Xが、親水性ペプチド、疎水性ペプチド、中性ペプチド、カチオン性ペプチド、および／もしくはアニオン性ペプチド、ならびに／またはこれらの任意の組合せを含む、少なくとも1つのペプチドである、上記 [ 18 ] から [ 21 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 2 3 ]

Xが、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、またはそれらの類似体または代謝物に対する、少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Zが、4つまたはこれを超える酸性アミノ酸残基を含む、少なくとも1つのポリペプチド、ポリホスフェート (polyphosphate)、アミノヘキサン二酸またはその誘導体、アレンドロネート (alendronate) またはその誘導体、および／またはビスホスホネート (bis phosphonate) またはその誘導体である、

上記 [ 18 ] から [ 22 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 2 4 ]

Xが、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、またはそれらの類似体または代謝物に対する、少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのポリペプチドであり；

Zが、4つまたはこれを超える酸性アミノ酸残基を含む、少なくとも1つのポリペプチド、ポリホスフェート(polyphosphate)、および/またはビスホスホネート(bisphosphonate)またはその誘導体である。

上記[18]から[23]のいずれか一項に記載の化合物。

[25]

Xが、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、および/または配列番号19に対する、少なくとも95%の配列同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのポリペプチドである、上記[18]から[24]のいずれか一項に記載の化合物。

[26]

Xが、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、および/または配列番号19に対する、少なくとも100%の配列同一性を有する配列を含む、少なくとも1つのポリペプチドである、上記[18]から[25]のいずれか一項に記載の化合物。

[27]

Zが、負に帯電したアミノ酸残基を含む、少なくとも1つのポリペプチドである、上記[18]から[26]のいずれか一項に記載の化合物。

[28]

Zが、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、および/または20の、負に帯電したアミノ酸残基を含む、少なくとも1つのポリペプチドである、上記[18]から[27]のいずれか一項に記載の化合物。

[29]

Zが、少なくとも1つのモノビスホスホネート(monobisphosphonate)、バイビスホスホネート(bibisphosphonate)、トリビスホスホネート(tribisphosphonate)、および/またはマルティブルビスホスホネート(multiple-bisphosphonate)である、上記[18]から[28]のいずれか一項に記載の化合物。

[30]

Zが、L-アスパラギン酸もしくはD-アスパラギン酸、L-グルタミン酸もしくはD-グルタミン酸、またはこれらの組合せを含む、少なくとも1つの酸性アミノ酸残基である、上記[18]から[29]のいずれか一項に記載の化合物。

[31]

Zが、分枝状のアミノ酸および/またはアミノ酸の分枝鎖を含む、少なくとも1つの酸性アミノ酸残基である、上記[18]から[30]のいずれか一項に記載の化合物。

[32]

Zが、分枝状のアミノ酸および/またはアミノ酸の分枝鎖を含む、少なくとも1つの酸性アミノ酸残基である、上記[18]から[31]のいずれか一項に記載の化合物。

[33]

前記式X-Zの化合物が、配列番号23~81、またはそれらの類似体または代謝物のうちのいずれか1つに対する、少なくとも80%の配列同一性を有する配列を含む、上記[18]から[32]のいずれか一項に記載の化合物。

[34]

前記式X-Zの化合物が、配列番号23~81、またはそれらの類似体または代謝物のうちのいずれか1つに対する、95%の配列同一性を有する配列を含む、上記[18]から[33]のいずれか一項に記載の化合物。

[35]

前記式X-Zの化合物が、配列番号23~81、またはそれらの類似体または代謝物のうちのいずれか1つに対する、100%の配列同一性を有する配列を含む、上記[18]から[34]のいずれか一項に記載の化合物。

[36]

連結部分であるYをさらに含み、Yが、XおよびZの両方を接続および／または連結するリンカーである、上記[18]から[35]のいずれか一項に記載の化合物。