

【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】

【 0 1 8 2 】

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 1 2）に対する、少なくとも 8 0 % の配列同一性、全長副甲状腺ホルモン（配列番号 1 3）に対する、少なくとも 8 0 % 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 8 0 % 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 3 5 ~ 4 0、3 5 ~ 4 1、3 5 ~ 4 2、3 5 ~ 4 3、3 5 ~ 4 4、3 5 ~ 4 5、3 5 ~ 4 6、および / もしくは 3 5 ~ 8 4、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 8 0 % 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）、アミノヘキサジカルボン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 8 0 % 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 3 5 ~ 4 6 および / または 4 1 ~ 4 6 に対する、少なくとも 8 0 % 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、8 0 % 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 3 5 ~ 4 6 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、G l y - G l y - P r o - N l e の式 [式中、N l e 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 % の配列同一性、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 % の配列同一性、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 [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 [1 0] 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 k g 当たり0 . 0 0 1 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり1 0 0 0 ナノモル、1日当たり1 k g 当たり0 . 0 1 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり1 0 0 0 ナノモル、1日当たり1 k g 当たり0 . 1 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり1 0 0 0 ナノモル、1日当たり1 k g 当たり1 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり5 0 0 ナノモル、1日当たり1 k g 当たり1 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり2 5 0 ナノモル、1日当たり1 k g 当たり1 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり1 0 0 ナノモル、1日当たり1 k g 当たり1 0 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり7 5 ナノモル、および/または1日当たり1 k g 当たり2 0 ナノモル～1日当たり1 k g 当たり5 0 ナノモルを含む、上記 [1 3] から [1 5] のいずれか一項に記載の方法。

[1 7]

上記 [1] から [1 2] 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 [1 3] から [1 6] 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 [1 8] に記載の化合物。

[2 0]

X が、6 0、5 0、4 0、3 0、2 0、および/または1 0 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 [1 8] および [1 9] 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 [1 8] から [2 0] 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 [1 8] から [2 1] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 3]

X が、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、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8 0 %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 (bisphosphonate) またはその誘導体である、

上記 [1 8] から [2 2] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 4]

X が、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、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9 0 %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 [1 8] から [2 3] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 5]

X が、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、および / または配列番号 1 9 に対する、少なくとも 9 5 % 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 [1 8] から [2 4] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 6]

X が、配列番号 1 4、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、および / または配列番号 1 9 に対する、少なくとも 1 0 0 % 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 [1 8] から [2 5] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 7]

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 [1 8] から [2 6] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 8]

Z が、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、および / または 2 0 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 [1 8] から [2 7] のいずれか一項に記載の化合物。

[2 9]

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 / またはマルチプルビスホスホネート (multiple-bisphosphonate) である、上記 [1 8] から [2 8] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 0]

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 [1 8] から [2 9] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 1]

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 [1 8] から [3 0] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 2]

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 [1 8] から [3 1] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 3]

前記式 X - Z の化合物が、配列番号 2 3 ~ 8 1、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 8 0 % の配列同一性を有する配列を含む、上記 [1 8] から [3 2] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 4]

前記式 X - Z の化合物が、配列番号 2 3 ~ 8 1、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、9 5 % の配列同一性を有する配列を含む、上記 [1 8] から [3 3] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 5]

前記式 X - Z の化合物が、配列番号 2 3 ~ 8 1、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、1 0 0 % の配列同一性を有する配列を含む、上記 [1 8] から [3 4] のいずれか一項に記載の化合物。

[3 6]

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 [1 8] から [3 5] のいずれか一項に記載の化合物。