

【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1年12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2019-510735(P2019-510735A)

【公表日】平成31年4月18日(2019.4.18)

【年通号数】公開・登録公報2019-015

【出願番号】特願2018-535367(P2018-535367)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 5/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 7/54 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/60 Z N A

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 5/06

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 47/64

A 6 1 K 47/68

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 7/54

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月11日(2019.11.11)

【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】

- 環部分を含むCNP部分 - D ; 及び

- 部分 - L² - を介して可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - に結合しているキャリア部分 - Z、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - は、共有結合的に及び可逆的に - Dの前記環部分のアミノ酸残基の側鎖又は - Dの前記環部分の骨格に結合しており、 - L² - は、化学結合又はスペーサーである、を含むCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項2】

- L¹ - が、共有結合的に及び可逆的に - Dの環部分のアミノ酸残基の側鎖に結合している、請求項1に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項3】

-L¹- が、カルボン酸、1級及び2級アミン、マレイミド、チオール、スルホン酸、カーボネート、カルバメート、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ヒドラジン、イソシアネート、イソチオシアネート、リン酸、ホスホン酸、ハロアセチル、アルキルハライド、アクリロイル、アリールフルオリド、ヒドロキシルアミン、サルフェート、ジスルフィド、ビニルスルホン、ビニルケトン、ジアゾアルカン、オキシラン、グアニジン及びアジリジンからなる群から選択される相当するCNP薬D-Hの官能基を介して-Dの環部分に結合している、請求項1又は2に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項4】

-L¹- が、アミド、エステル、カルバメート、アセタール、アミナール、イミン、オキシム、ヒドラゾン、ジスルフィド及びアシルグアニジンからなる群から選択される連結部を介して-Dの環部分に連結されている、請求項1から3のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項5】

-L¹- が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基が、タンパク質構成アミノ酸残基及び非タンパク質構成アミノ酸残基からなる群から選択される、請求項1から4のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項6】

-L¹- が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基が、ヒスチジン、リジン、トリプトファン、セリン、トレオニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びアルギニンからなる群から選択される、請求項1から5のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項7】

-L¹- が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基が、リジンである、請求項1から6のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項8】

環部分が、配列番号96の配列を有する、請求項1から7のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項9】

-Dが、配列番号24の配列を有する、請求項1から8のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

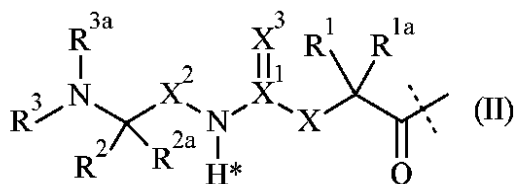
【請求項10】

-Dが、配列番号24の配列を有し、-L¹- が、26位のリジンに結合している、請求項1から9のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項11】

-L¹- が、式(II)：

【化1】



[式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

-X- は、-C(R⁴R^{4a})-、-N(R⁴)-、-O-、-C(R⁴R^{4a})-C(R⁵R^{5a})-、-C(R⁵R^{5a})-C(R⁴R^{4a})-、-C(R⁴R^{4a})-N(R⁶)-、-N(R⁶)-C(R⁴R^{4a})-、-C(R⁴

R^{4a}) -O-、-O-C(R^4R^{4a})-、又は-C(R^7R^{7a})-であり、

X^1 は、C、又はS(O)であり、

- X^2 -は、-C(R^8R^{8a})-、又は-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-であり、

= X^3 は、=O、=S、又は=N-CNであり、

- R^1 、- R^{1a} 、- R^2 、- R^{2a} 、- R^4 、- R^{4a} 、- R^5 、- R^{5a} 、- R^6 、- R^8 、- R^{8a} 、- R^9 、

- R^{9a} は、独立して、-H及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

- R^3 、- R^{3a} は、独立して、-H及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、但し、- R^3 、- R^{3a} の一方又は両方が-H以外である場合、それらは、それらが結合しているNに、 SP^3 混成炭素原子によって連結され、

- R^7 は、-N($R^{10}R^{10a}$)、又は-NR¹⁰-C(=O)- R^{11} であり、

- R^{7a} 、- R^{10} 、- R^{10a} 、- R^{11} は、互いに独立して、-H、又は C_{1-6} アルキルであり、

場合により、ペア - R^{1a} /- R^{4a} 、- R^{1a} /- R^{5a} 、- R^{1a} /- R^{7a} 、- R^{4a} /- R^{5a} 、- R^{8a} /- R^{9a} のうちの一つ以上は、化学結合を形成し、

場合により、ペア - R^1 /- R^{1a} 、- R^2 /- R^{2a} 、- R^4 /- R^{4a} 、- R^5 /- R^{5a} 、- R^8 /- R^{8a} 、- R^9 /- R^{9a} のうちの一つ以上は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{3-10} シクロアルキル又は3~10員ヘテロシクリルを形成し、

場合により、ペア - R^1 /- R^4 、- R^1 /- R^5 、- R^1 /- R^6 、- R^1 /- R^{7a} 、- R^4 /- R^5 、- R^4 /- R^6 、- R^8 /- R^9 、- R^2 /- R^3 のうちの一つ以上は、それらが結合している原子と一緒にあって、環Aを形成し、

場合により、 R^3/R^{3a} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~10員複素環を形成し、

Aは、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル及び8~11員ヘテロピシクリルからなる群から選択される]

を有し、

- L^1 -は、- L^2 -Zで置換されており、場合により、- L^1 -はさらに置換されており、但し式(II)中のアスタリスクが付いている水素は、- L^2 -Z又は置換基によって置き換えられず、

- L^2 -は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、キャリア部分である、請求項1から10のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項12】

- L^2 -が、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{Y1})-、-S(O)₂N(R^{Y1})-、-S(O)N(R^{Y1})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{Y1})S(O)₂N(R^{Y1a})-、-S-、-N(R^{Y1})-、-OC(OR^{Y1})(R^{Y1a})-、-N(R^{Y1})C(O)N(R^{Y1a})-、-OC(O)N(R^{Y1})-、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、及び C_{2-50} アルキニルからなる群から選択され；-T-、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、及び C_{2-50} アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている- R^{Y2} で置換されていても良く、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルは、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{Y3})-、-S(O)₂N(R^{Y3})-、-S(O)N(R^{Y3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{Y3})S(O)₂N(R^{Y3a})-、-S-、-N(R^{Y3})-、-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})-、-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})-、及び-OC(O)N(R^{Y3})-からなる群から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く；

- R^{Y1} 及び- R^{Y1a} は互いに独立に、-H、-T、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルからなる群から選択され；-T、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、及び C_{2-50} アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている- R^{Y2} で置換されていても良く、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、及び C_{2-50} アルキニルは、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{Y4})-、-S(O)₂N(R^{Y4})-、-S(O)N(R^{Y4})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{Y4})S(O)₂N(R^{Y4a})-、-S-、-N(R^{Y4})-、-OC(OR^{Y4})(R^{Y4a})-、-N(R^{Y4})C(O)N(R^{Y4a})-、及び-OC(O)N(R^{Y4})-からなる

群から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各Tは独立に、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各Tは独立に、1つ以上の同一であるか異なっている $-R^{Y2}$ で置換されていても良く；

各 $-R^{Y2}$ は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ (=O)、 $-COOR^{Y5}$ 、 $-OR^{Y5}$ 、 $-C(O)R^{Y5}$ 、 $-C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $-S(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $-S(O)_2R^{Y5}$ 、 $-S(O)R^{Y5}$ 、 $-N(R^{Y5})S(O)_2N(R^{Y5a}R^{Y5b})$ 、 $-SR^{Y5}$ 、 $-N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{Y5}$ 、 $-N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})S(O)_2R^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})S(O)R^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})C(O)OR^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})C(O)N(R^{Y5a}R^{Y5b})$ 、 $-OC(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、及び $C_1 - 6$ アルキルからなる群から選択され； $C_1 - 6$ アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^{Y3}$ 、 $-R^{Y3a}$ 、 $-R^{Y4}$ 、 $-R^{Y4a}$ 、 $-R^{Y5}$ 、 $-R^{Y5a}$ 及び $-R^{Y5b}$ は独立に、 $-H$ 、及び $C_1 - 6$ アルキルからなる群から選択され； $C_1 - 6$ アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良い、請求項1から11のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項13】

-Zが、分岐ポリマーである、請求項1から12のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

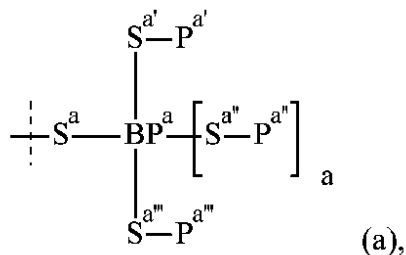
【請求項14】

分岐部分 -Zが、10kDa~80kDaの範囲（両端を含む）の分子量を有する、請求項13に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項15】

-Zが、下記式(a)

【化2】



[式中、

破線は、 $-L^2-$ への又は $-Z$ の残部への結合を示し；

BP^a は、 $-N<$ 、 $-CR<$ 及び $>C<$ からなる群から選択される分岐点であり；

$-R$ は、 $-H$ 及び $C_1 - 6$ アルキルからなる群から選択され；

BP^a が $-N<$ 又は $-CR<$ である場合、 a は0であり、 BP^a が $>C<$ である場合、 a は1であり；

$-S^a-$ 、 $-S^a$ 、 $-S^a$ 及び $-S^a$ は互いに独立に、化学結合であるか、 $C_1 - 50$ アルキル、 $C_2 - 50$ アルケニル、及び $C_2 - 50$ アルキニルからなる群から選択され； $C_1 - 50$ アルキル、 $C_2 - 50$ アルケニル及び $C_2 - 50$ アルキニルは、1つ以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、 $C_1 - 50$ アルキル、 $C_2 - 50$ アルケニル及び $C_2 - 50$ アルキニルは、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-S(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-OC(OR^2)(R^{2a})-$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^2)-$ からなる群から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各 $-T-$ は、独立にフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-T-$ は独立に、1つ以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く；

各 $-R^1$ は、独立にハロゲン、 $-\text{CN}$ 、オキソ ($=\text{O}$)、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は、独立に $-\text{H}$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-\text{P}^a$ 、 $-\text{P}^a$ 及び $-\text{P}^a$ は、独立にポリマー部分である。]

の部分を含む、請求項 1 から 14 のいずれか1項に記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 16】

少なくとも一つの、請求項 1 から 15 のいずれか1項に記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩、及び、少なくとも一つの賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

医薬として使用される、請求項 1 から 15 のいずれか1項に記載の CNP プロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記医薬が軟骨形成不全の治療に用いられる、請求項 17 に記載の CNP プロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項 19】

CNP により治療可能な疾患の治療に使用される、請求項 1 から 15 のいずれか1項に記載の CNP プロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項 16 に記載の記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記 CNP により治療可能な疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX 欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、請求項 19 に記載の CNP プロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項 21】

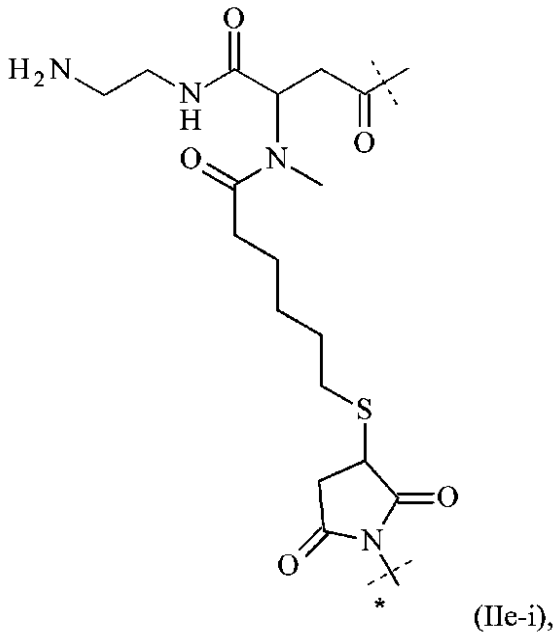
前記 CNP により治療可能な疾患が軟骨形成不全である、請求項 19 又は 20 に記載の CNP プロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0501

【化100】

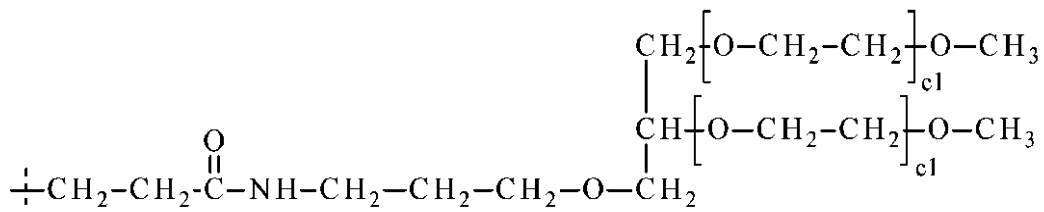


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化101】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400~500の範囲の整数である)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0505

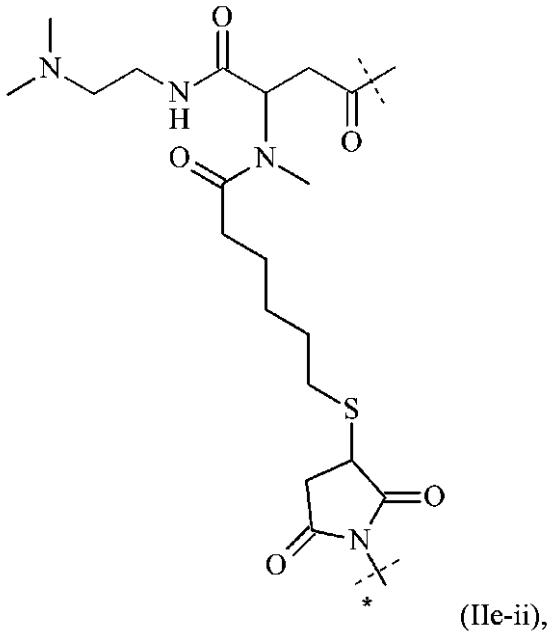
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0505】

別の同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有する：

【化 1 0 2】

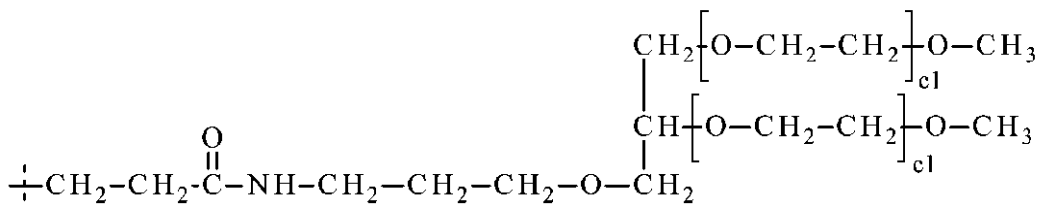


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化 1 0 3】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400～500の範囲の整数である)。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0532

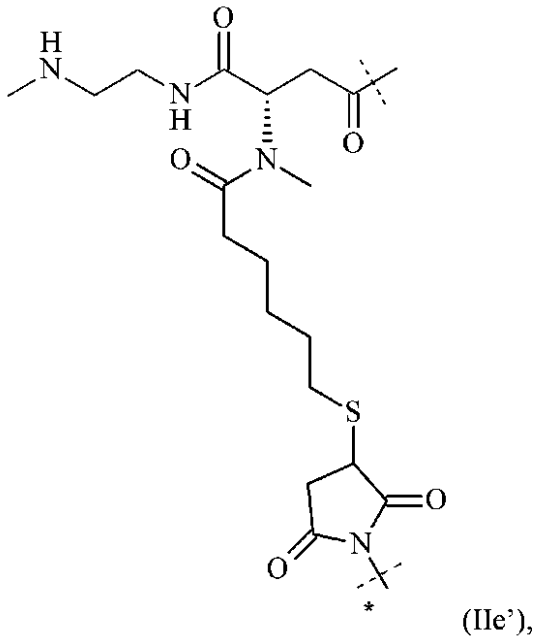
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0532】

したがって、好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe')を有する：

【化104】

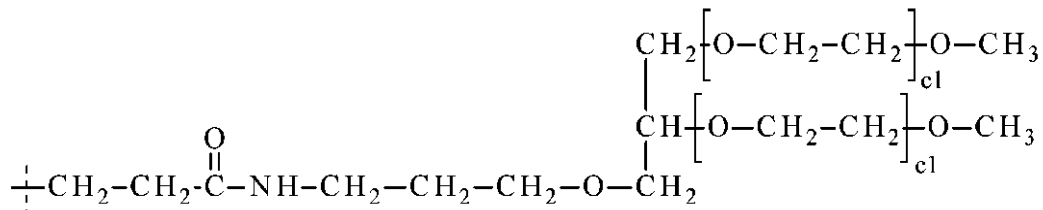


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化105】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400～500の範囲の整数である)。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0534

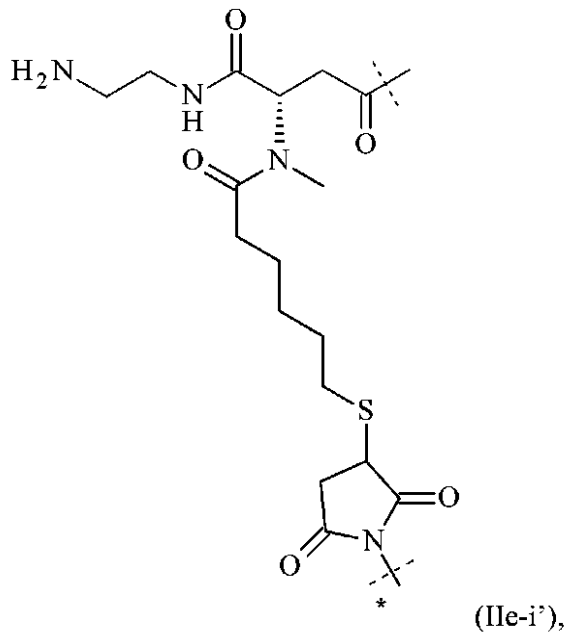
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0534】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(Ile-i')を有する：

【化106】

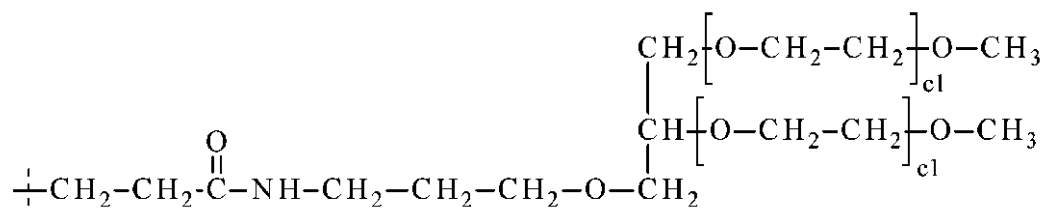


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化107】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して400～500の範囲の整数である)。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0536

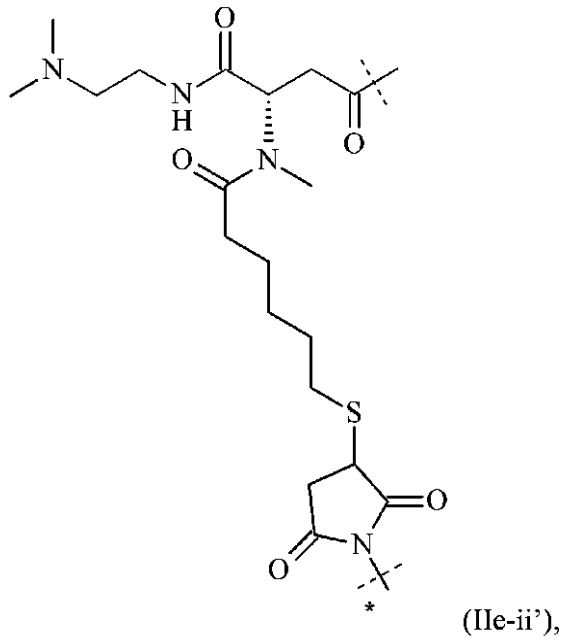
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0536】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii')を有する：

【化108】

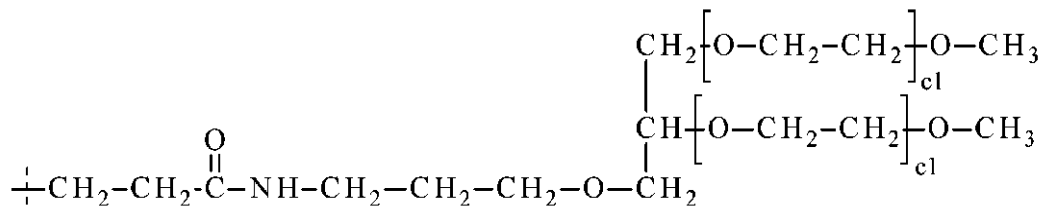


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化109】



への結合を示し、式中、

各 $c1$ は、独立して400~500の範囲の整数である)。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0538

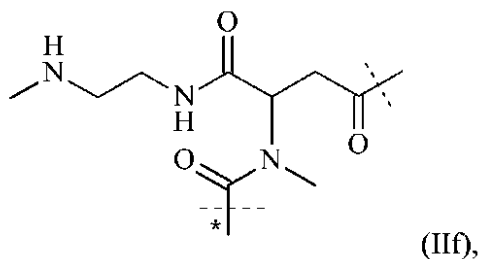
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0538】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIf)を有する：

【化110】

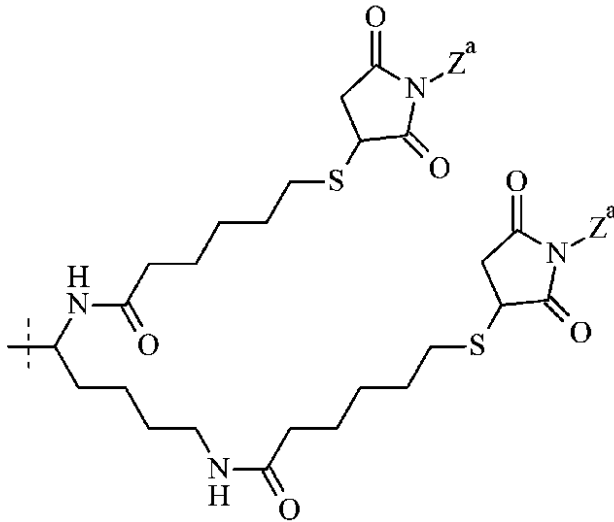


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

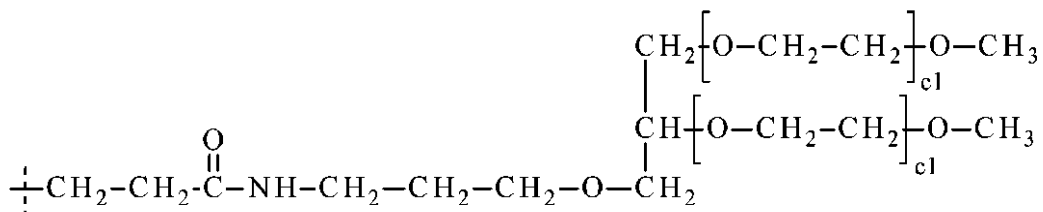
アスタリスクが付いている破線は、構造：

【化 1 1 1】



を有する -Z^a への結合を示し、式中、
各 -Z^a は、

【化 1 1 2】



であり、式中各 c1 は、独立して 200 ~ 250 の範囲の整数である)。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0540

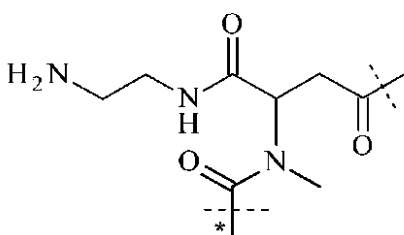
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0540】

別の好ましい実施形態において、本発明の CNP プロドラッグは、式 (II f-i) を有する：

【化 1 1 3】



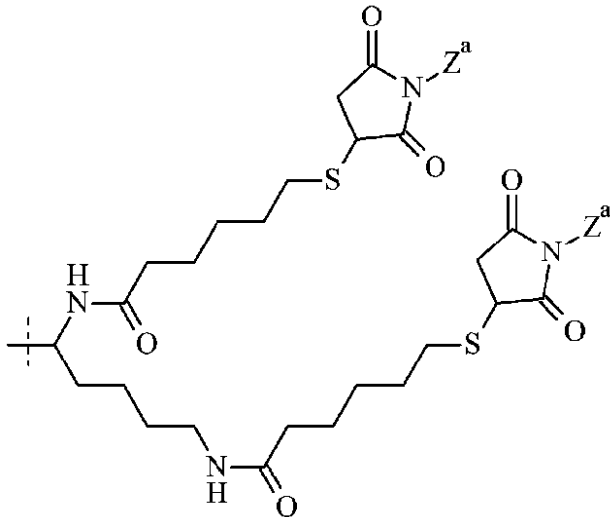
(II f-i),

(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

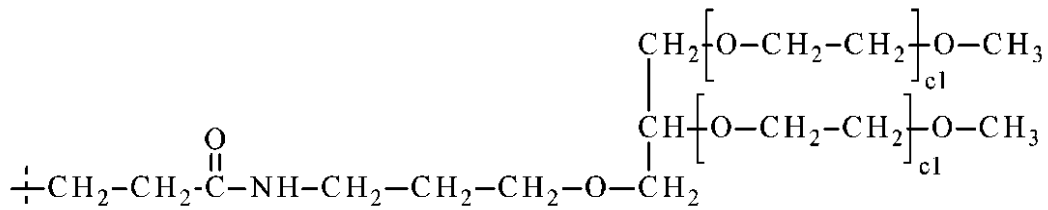
アスタリスクが付いている破線は、構造：

【化 1 1 4】



を有する-Zへの結合を示し、式中、
各-Z^aは、

【化 1 1 5】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0542

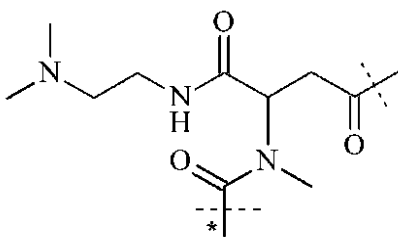
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0542】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f-ii)を有する：

【化 1 1 6】



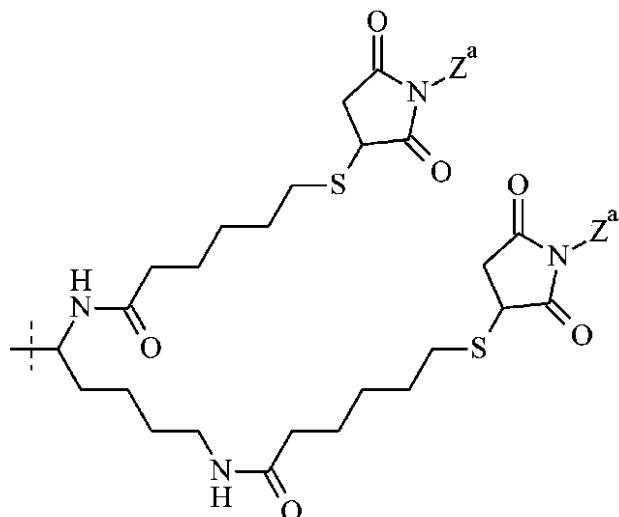
(II f-ii),

(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

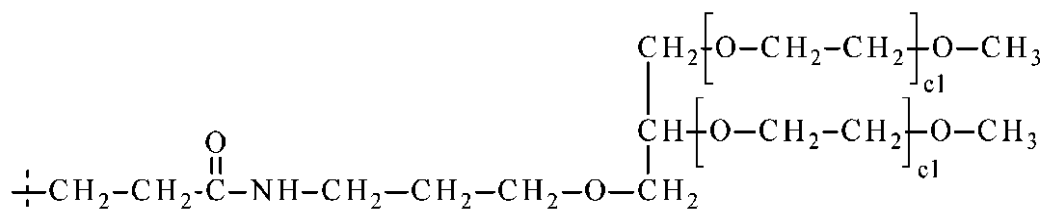
【化 1 1 7】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 1 8】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 6 9

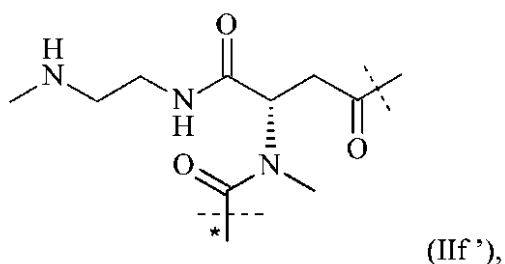
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 6 9】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f')を有する：

【化 1 1 9】

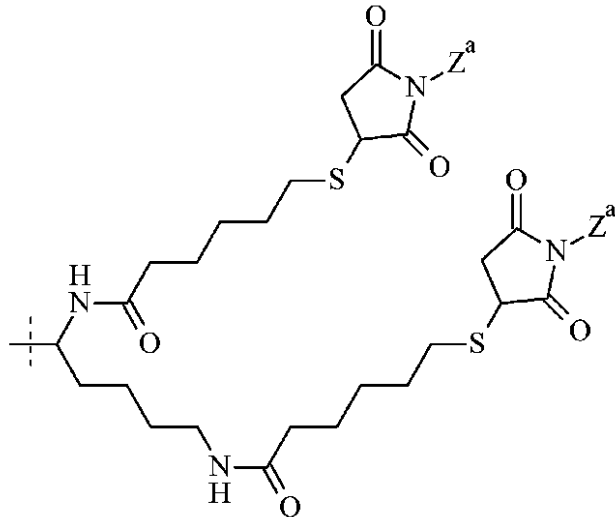


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

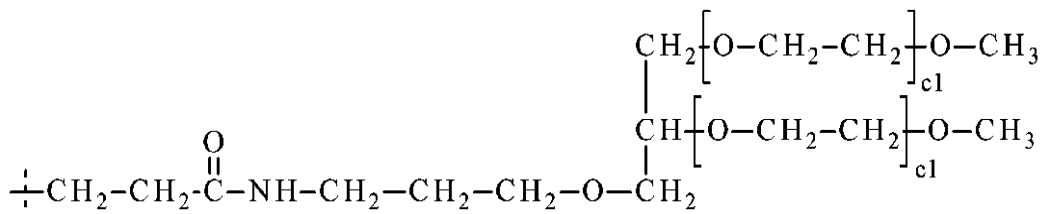
【化120】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各Z^aは、

【化121】



であり、式中各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0571

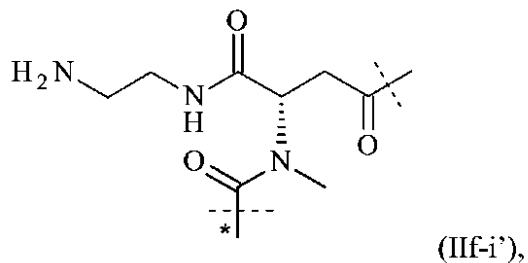
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0571】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II-f-i')を有する：

【化122】

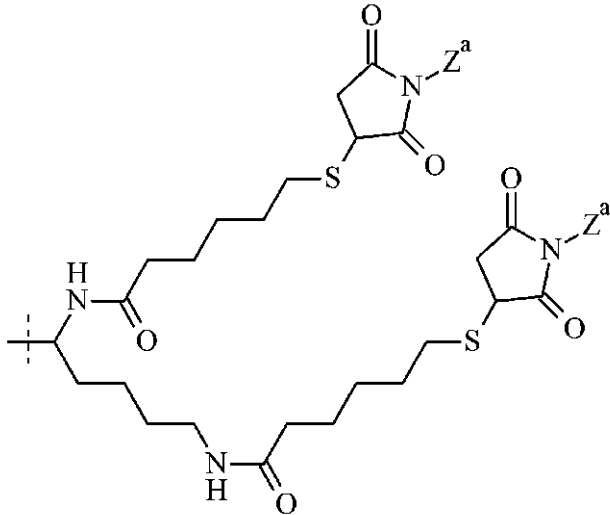


(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

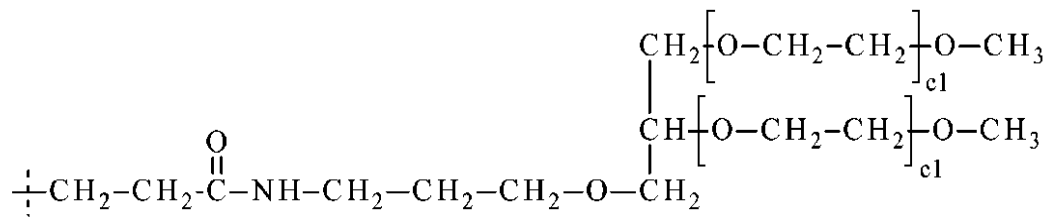
【化 1 2 3】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各Z^aは、

【化 1 2 4】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 7 3

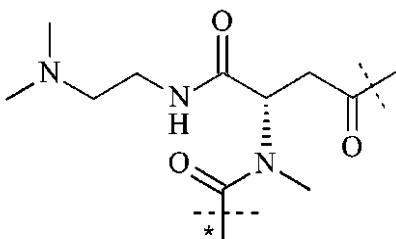
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 7 3】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(II f-ii')を有する：

【化 1 2 5】



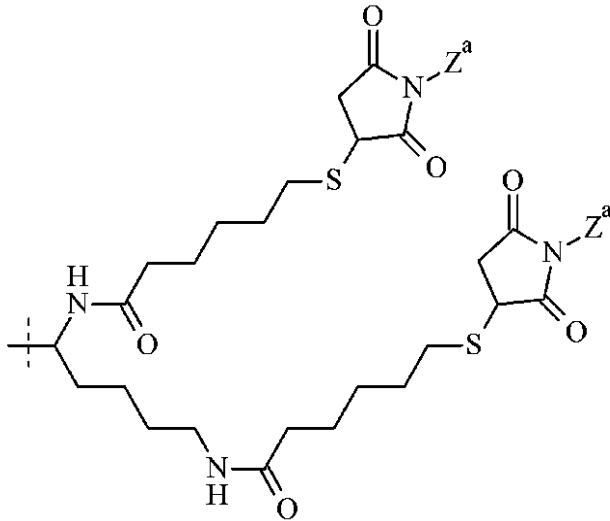
(II f-ii'),

(式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

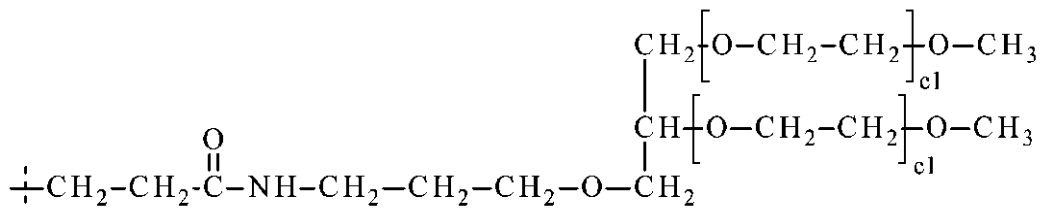
【化 1 2 6】



を有する-Zへの結合を示し、式中、

各Z^aは、

【化 1 2 7】



であり、この式中の各c1は、独立して200～250の範囲の整数である)。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 5 4】

そのような液体又は乾燥医薬組成物は、少なくとも1つの賦形剤を含む。非経口製剤に使用される賦形剤は、例えば、緩衝剤、等張性調節剤、保存薬、安定化剤、吸着抑制剤、酸化防御剤、増粘剤/粘度増加剤、又は他の助剤として分類されうる。しかし、場合によっては、1つの賦形剤が二重又は三重機能を有することもある。好ましくは、本発明の医薬組成物に含まれる少なくとも1つの賦形剤は、以下のものからなる群から選択される：

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 5 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 5 9】

(v) 吸着抑制剤：主としてイオン性若しくは非イオン性界面活性剤又は他のタンパク質若しくは可溶性ポリマー、例えば、ポロキサマー(Pluronic F-68)、PEGドデシルエーテル(Brij 35)、ポリソルベート20及び80、デキストラン、ポリエチレングリコール、PEG-ポリヒスチジン、BSA及びHSA並びにゼラチンが、製剤容器の内面の被覆又は該内面への競合的吸着のために使用される。選択される賦形剤濃度及びタイプは、回避すべき作用に依存するが、典型的には、CMC値直上で界面活性剤の単層が界面に形成される；

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0665

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0665】

好ましくは、前記医薬は、軟骨形成不全（軟骨無形成症）、低軟骨形成症（軟骨低形成症）、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常（軟骨骨異形成症）、致死性異形成（タナトフォリック異形成症）、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症（近位肢節短縮型の点状軟骨異形成症）、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症（例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群（Crouzonodermoskeletal syndrome）、指症（dactyly）、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される疾患の治療に使用される。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0673

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0673】

好ましくは、前記疾患は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症（例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群、指症（指の異常）、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0682

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0682】

好ましくは、前記疾患は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群)、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0691

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0691】

好ましくは、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイス症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群)、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0833

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 8 3 3 】

好ましくは、成長刺激が有効であるそのような障害は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、及び脊椎骨端骨幹端異形成を含む群から選択される。最も好ましくは、成長刺激が有効である障害は、軟骨形成不全である。

【 手 続 補 正 2 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 8 3 6

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 8 3 6 】

好ましくは、成長刺激が有効であるそのような障害は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロパーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、及び脊椎骨端骨幹端異形成を含む群から選択される。最も好ましくは、成長刺激が有効である障害は、軟骨形成不全である。

【 手 続 補 正 2 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 9 9 8

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 9 9 8 】

略号：

| | |
|-----------------------|--|
| ACH | 軟骨形成不全 |
| ACN | アセトニトリル |
| AcOH | 酢酸 |
| AUC _{t last} | 最終定量時点までの濃度曲線下面積 |
| Bn | ベンジル |
| Boc | tert-ブチルオキシカルボニル |
| BSA | ウシ血清アルブミン |
| cGMP | 環状グアノシンーリン酸 |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMV | サイトメガロウイルス |
| CNP | C型利尿ペプチド |
| COMU | (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ |
| -モルホリノ- | カルベニウム ヘキサフルオロフォスファート |
| conc. | 濃 |
| d | 日 |
| CTC | クロロトリチルクロリド ポリスチロール |

| | |
|--------|--|
| DAP | 拡張期動脈圧 |
| DBU | 1,3-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデセン |
| DCC | N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド |
| DCM | ジクロロメタン |
| DIC | N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド |
| DIEA | N,N-ジイソプロピルエチルアミン |
| DIPEA | N,N-ジイソプロピルエチルアミン |
| DMAP | ジメチルアミノ-ピリジン |
| DMEM | ダルベッコ改変イーグル培地 |
| Dmb | 2,4-ジメチルベンジル |
| DMEM | ダルベッコ改変イーグル培地 |
| DMF | N,N-ジメチルホルムアミド |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| DTT | ジチオスレイトール |
| EC50 | 50%有効濃度 |
| EDC | 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド |
| EDTA | エチレンジアミン四酢酸 |
| ELISA | 酵素結合免疫吸着測定法 |
| eq | 化学量論的に相当する |
| ESI-MS | エレクトロスプレーイオン化質量分析 |
| Et | エチル |
| EtOAc | 酢酸エチル |
| EtOH | エタノール |
| FBS | ウシ胎仔血清 |
| FGFR3 | 線維芽細胞増殖因子受容体3 |
| FITC | フルオレセインイソチシアネート |
| Fmoc | 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル |
| h | 時間 |
| HATU | 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニ |
| ウム | ヘキサフルオロホスファート |
| HCH | 低軟骨形成症 |
| HFIP | ヘキサフルオロイソプロパノール |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| HOBt | N-ヒドロキシベンゾトリアゾール |
| HR | 心拍数 |
| IBMX | 3-イソブチル-1-メチルキサンチン |
| iPrOH | 2-プロパノール |
| iv | 静脈内 |
| ivDde | 4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)-3-メチルブチル |
| LC | 液体クロマトグラフィー |
| LTQ | リニアトラップ四重極 |
| Mal | 3-マレイミドプロピル |
| MAP | 平均動脈圧 |
| Me | メチル |
| MeOH | メタノール |
| min | 分 |
| Mmt | モノメトキシトリチル |
| MS | 質量スペクトル / 質量分析法 |
| MSA | メタンスルホン酸 |
| MTBE | メチル-tert-ブチルエーテル |

| | |
|---------|---|
| Mtt | メチルトリチル |
| MW | 分子量 |
| m/z | 質量対電荷比 |
| NEP | 中性エンドペプチダーゼ |
| NHS | N-ヒドロキシスクシンイミド |
| NPR | ナトリウム利尿ペプチド受容体 |
| OtBu | tert-ブチルオキシ |
| PBS | リン酸緩衝生理食塩水 |
| PEG | ポリ(エチレングリコール) |
| PFP | ペンタフルオロフェノール |
| pH | 水素イオン指数 |
| Pr | プロピル |
| PyBOP | ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート |
| Q-TOF | 四重極飛行時間型 |
| qRT-PCR | 定量的リアルタイムPCR |
| RP-HPLC | 逆相高速液体クロマトグラフィー |
| rpm | 毎分回転数 |
| rt | 室温 |
| SIM | シングルイオンモニタリング |
| SAP | 収縮期動脈圧 |
| SEC | サイズ排除クロマトグラフィー |
| sc | 皮下 |
| Su | スクシンイミジル |
| T3P | 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド |
| TCEP | トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン |
| TCP | トリチルクロリド ポリスチロ |
| TD | 致死性異形成 |
| TES | トリエチルシラン |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| THF | テトラヒドロフラン |
| TIPS | トリイソプロピルシラン |
| Tmax | 最高血中濃度到達時間 |
| TMEDA | N,N,N',N'-テトラメチルエチレン ジアミン |
| Tmob | 2,4,6-トリメトキシベンジル |
| TR-FRET | 時間分解蛍光エネルギー移動 |
| Trt | トリフェニルメチル、トリチル |
| UPLC | 超高速液体クロマトグラフィー |
| UV | 紫外線 |
| vs. | 対 |
| ZQ | シングル四重極 |

本発明は以下の実施形態を包含する。

[1] - 環部分を含むCNP部分 - D ; 及び

- 部分 - L² - を介して可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - に結合しているキャリア部分 - Z、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分 - L¹ - は、共有結合的に及び可逆的に - Dの前記環部分のアミノ酸残基の側鎖又は - Dの前記環部分の骨格に結合しており、 - L² - は、化学結合又はスペーサーである、
を含むCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[2] - L¹ - が、共有結合的に及び可逆的に - Dの環部分のアミノ酸残基の側鎖に結合し

ている、実施形態 1 に記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[3] $-L^1-$ が、カルボン酸、1級及び2級アミン、マレイミド、チオール、スルホン酸、カーボネート、カルバメート、ヒドロキシル、アルデヒド、ケトン、ヒドラジン、イソシアネート、イソチオシアネート、リン酸、ホスホン酸、ハロアセチル、アルキルハライド、アクリロイル、アリールフルオリド、ヒドロキシルアミン、サルフェート、ジスルフィド、ビニルスルホン、ビニルケトン、ジアゾアルカン、オキシラン、グアニジン及びアジリジンからなる群から選択される相当する CNP 薬 D - H の官能基を介して - D の環部分に結合している、実施形態 1 又は 2 に記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[4] $-L^1-$ が、アミド、エステル、カルバメート、アセタール、アミナール、イミン、オキシム、ヒドラゾン、ジスルフィド及びアシルグアニジンからなる群から選択される連結部を介して - D の環部分に連結されている、実施形態 1 から 3 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[5] $-L^1-$ が結合している - D の環部分のアミノ酸残基が、タンパク質構成アミノ酸残基及び非タンパク質構成アミノ酸残基からなる群から選択される、実施形態 1 から 4 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[6] $-L^1-$ が結合している - D の環部分のアミノ酸残基が、ヒスチジン、リジン、トリプトファン、セリン、トレオニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸及びアルギニンからなる群から選択される、実施形態 1 から 5 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

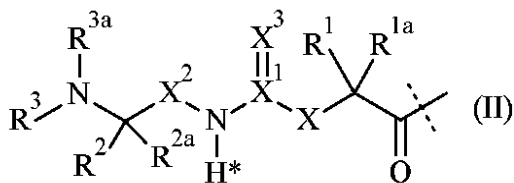
[7] $-L^1-$ が結合している - D の環部分のアミノ酸残基が、リジンである、実施形態 1 から 6 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[8] 環部分が、配列番号 96 の配列を有する、実施形態 1 から 7 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[9] - D が、配列番号 24 の配列を有する、実施形態 1 から 8 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[10] - D が、配列番号 24 の配列を有し、 $-L^1-$ が、26 位のリジンに結合している、実施形態 1 から 9 のいずれかに記載の CNP プロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[11] $-L^1-$ が、式 (II) :



[式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP 部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

$-X-$ は、 $-C(R^4R^{4a})-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^4R^{4a})-C(R^5R^{5a})-$ 、 $-C(R^5R^{5a})-C(R^4R^{4a})-$ 、 $-C(R^4R^{4a})-N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-C(R^4R^{4a})-$ 、 $-C(R^4R^{4a})-O-$ 、 $-O-C(R^4R^{4a})-$ 、又は $-C(R^7R^{7a})-$ であり、

X^1 は、C、又は S(O) であり、

$-X^2-$ は、 $-C(R^8R^{8a})-$ 、又は $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})-$ であり、

$=X^3$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、又は $=N-CN$ であり、

$-R^1$ 、 $-R^{1a}$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^4$ 、 $-R^{4a}$ 、 $-R^5$ 、 $-R^{5a}$ 、 $-R^6$ 、 $-R^8$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-R^9$ 、 $-R^{9a}$ は、独立して、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

-R³、-R^{3a}は、独立して、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、但し、-R³、-R^{3a}の一方又は両方が-H以外である場合、それらは、それらが結合しているNに、SP³混成炭素原子によって連結され、

-R⁷は、-N(R¹⁰R^{10a})、又は-NR¹⁰-(C=O)-R¹¹であり、

-R^{7a}、-R¹⁰、-R^{10a}、-R¹¹は、互いに独立して、-H、又はC₁₋₆アルキルであり、
場合により、ペア-R^{1a}/-R^{4a}、-R^{1a}/-R^{5a}、-R^{1a}/-R^{7a}、-R^{4a}/-R^{5a}、-R^{8a}/-R^{9a}のうち1つ以上は、化学結合を形成し、

場合により、ペア-R¹/-R^{1a}、-R²/-R^{2a}、-R⁴/-R^{4a}、-R⁵/-R^{5a}、-R⁸/-R^{8a}、-R⁹/-R^{9a}のうち1つ以上は、それらが結合している原子と一緒にあって、C₃₋₁₀シクロアルキル又は3~10員ヘテロシクリルを形成し、

場合により、ペア-R¹/-R⁴、-R¹/-R⁵、-R¹/-R⁶、-R¹/-R^{7a}、-R⁴/-R⁵、-R⁴/-R⁶、-R⁸/-R⁹、-R²/-R³のうち1つ以上は、それらが結合している原子と一緒にあって、環Aを形成し、

場合により、R³/R^{3a}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~10員複素環を形成し、

Aは、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル及び8~11員ヘテロビシクリルからなる群から選択される

1

を有し、

-L¹-は、-L²-Zで置換されており、場合により、-L¹-はさらに置換されており、但し式(II)中のアスタリスクが付いている水素は、-L²-Z又は置換基によって置き換えられず、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、キャリア部分である、実施形態1から10のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[12] -L²-が、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{Y1})-、-S(O)₂N(R^{Y1})-、-S(O)N(R^{Y1})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{Y1})S(O)₂N(R^{Y1a})-、-S-、-N(R^{Y1})-、-OC(OR^{Y1})(R^{Y1a})-、-N(R^{Y1})C(O)N(R^{Y1a})-、-OC(O)N(R^{Y1})-、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルからなる群から選択され；-T-、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{Y3})-、-S(O)₂N(R^{Y3})-、-S(O)N(R^{Y3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{Y3})S(O)₂N(R^{Y3a})-、-S-、-N(R^{Y3})-、-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})-、-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})-、及び-OC(O)N(R^{Y3})-からなる群から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く；

-R^{Y1}及び-R^{Y1a}は互いに独立に、-H、-T、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルからなる群から選択され；-T、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{Y4})-、-S(O)₂N(R^{Y4})-、-S(O)N(R^{Y4})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{Y4})S(O)₂N(R^{Y4a})-、-S-、-N(R^{Y4})-、-OC(OR^{Y4})(R^{Y4a})-、-N(R^{Y4})C(O)N(R^{Y4a})-、及び-OC(O)N(R^{Y4})-からなる群から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各Tは独立に、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各Tは独立に、1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く；

各-R^{Y2}は独立に、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR^{Y5}、-OR^{Y5}、-C(O)R^{Y5}、-C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})、-S(O)₂N(R^{Y5}R^{Y5a})、-S(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})、-S(O)₂R^{Y5}

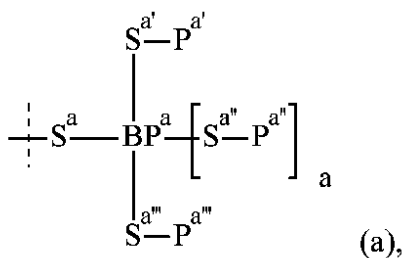
5 、 $-S(O)R^{Y5}$ 、 $-N(R^{Y5})S(O)_2N(R^{Y5a}R^{Y5b})$ 、 $-SR^{Y5}$ 、 $-N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{Y5}$ 、 $-N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})S(O)_2R^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})S(O)R^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})C(O)OR^{Y5a}$ 、 $-N(R^{Y5})C(O)N(R^{Y5a}R^{Y5b})$ 、 $-OC(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^{Y3}$ 、 $-R^{Y3a}$ 、 $-R^{Y4}$ 、 $-R^{Y4a}$ 、 $-R^{Y5}$ 、 $-R^{Y5a}$ 及び $-R^{Y5b}$ は独立に、 $-H$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良い、実施形態1から11のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[13] $-Z$ が、分岐ポリマーである、実施形態1から12のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[14] 分岐部分 $-Z$ が、10kDa~80kDaの範囲(両端を含む)の分子量を有する、実施形態13に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[15] $-Z$ が、下記式(a)



[式中、

破線は、 $-L^2-$ への又は $-Z$ の残部への結合を示し；

BP^a は、 $-N<$ 、 $-CR<$ 及び $>C<$ からなる群から選択される分岐点であり；

$-R$ は、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

BP^a が $-N<$ 又は $-CR<$ である場合、 a は0であり、 BP^a が $>C<$ である場合、 a は1であり；

$-S^a-$ 、 $-S^a-$ 、 $-S^a-$ 及び $-S^a-$ は互いに独立に、化学結合であるか、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、及び C_{2-50} アルキニルからなる群から選択され； C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルは、1つ以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルは、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-S(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-OC(OR^2)(R^{2a})-$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^2)-$ からなる群から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各 $-T-$ は、独立にフェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロピシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-T-$ は独立に、1つ以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く；

各 $-R^1$ は、独立にハロゲン、 $-CN$ 、オキソ(=O)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^{3a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は、独立に $-H$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-P^a$ 、 $-P^a$ 及び $-P^a$ は、独立にポリマー部分である。]

の部分を含む、実施形態 1 から 1 4 のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

[1 6] 少なくとも一つの、実施形態 1 から 1 5 のいずれかに記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩、及び、少なくとも一つの賦形剤を含む、医薬組成物。

[1 7] 医薬として使用される、実施形態 1 から 1 5 のいずれかに記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は実施形態 1 6 に記載の医薬組成物。

[1 8] 前記医薬が軟骨形成不全の治療に用いられる、実施形態 1 7 に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

[1 9] CNPにより治療可能な疾患の治療方法に使用される、実施形態 1 から 1 5 のいずれかに記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は実施形態 1 6 に記載の記載の医薬組成物。

[2 0] 前記CNPにより治療可能な疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフェ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、実施形態 1 9 に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

[2 1] 前記CNPにより治療可能な疾患が軟骨形成不全である、実施形態 1 9 又は 2 0 に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

[2 2] CNPにより治療可能な1つ以上の疾患の治療を必要とする哺乳動物患者における、治療、管理、遅延又は予防方法であって、処置を必要とする前記患者に対して、治療上有効量の実施形態 1 から 1 5 のいずれかに記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又はそれらの製薬上許容される塩、又は実施形態 1 6 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。