

【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 26 年 3 月 27 日 (2014.3.27)

【公開番号】特開 2013-155195 (P2013-155195A)

【公開日】平成 25 年 8 月 15 日 (2013.8.15)

【年通号数】公開・登録公報 2013-043

【出願番号】特願 2013-99331 (P2013-99331)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/593 (2006.01)

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/06 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 5/14

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/593

A 6 1 K 31/135

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 2 月 10 日 (2014.2.10)

【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】

式：

$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$

を含む化合物であって、式中、

X_1 はチオール含有基を含むサブユニットであり；

X_5 はカチオン性サブユニットであり；

X_6 は非カチオン性サブユニットであり；

X_7 はカチオン性サブユニットであり；そして

X_2 、 X_3 および X_4 のうちの少なくとも 1 つは、独立して、カチオン性サブユニットであり、ここで、

該化合物は、被験体における副甲状腺ホルモンレベルを減少させる活性を有する、ただし、

$A c - c (C) a r r r a r - N H_2$ (配列番号 3) で示すペプチドであって、ここで

「c」は D - システインであり；

「a」は D - アラニンであり；

「C」は L - システインであり；

「r」は D - アルギニンであり；

「Ac」は、アセチルキャップ形成基を示し；そして

(C) は、D - システイン残基にジスルフィド結合を介して結合した L - システイン残基を示す、ペプチドは除外されることを条件とする、
化合物。

【請求項 2】

前記チオール含有基が、チオール含有アミノ酸残基および有機チオール含有部分からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記チオール含有アミノ酸残基が、システイン、グルタチオン、n - アセチル化システインおよびペグ化システインからなる群より選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記有機チオール含有部分が、メルカプトプロピオン酸、メルカプト酢酸、チオベンジル、およびチオプロピルから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記 X_1 サブユニットが、アセチル基、ベンゾイル基、ブチル基、アセチル化ベータアラニンを含むように化学的に修飾されている、または、別のチオール部分に共有結合によってつながっている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記式 $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$ が、アミノ酸残基の連続した配列、有機化合物の連続した配列、またはそれらの混合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

アミノ酸残基の前記連続した配列が、L - アミノ酸残基の連続した配列、D - アミノ酸残基の連続した配列、L - アミノ酸残基と D - アミノ酸残基の混合物の連続した配列、またはアミノ酸残基と非天然アミノ酸残基との混合物である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記式 $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$ がアミノ酸残基の連続した配列である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

アミノ酸残基の前記連続した配列が、D - アミノ酸残基の連続した配列である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

アミノ酸残基の前記連続した配列が、長さ 8 ~ 50 アミノ酸残基の間のアミノ酸残基の配列内に含有される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記 X_3 サブユニットがカチオン性アミノ酸残基である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記 X_2 サブユニットが非カチオン性アミノ酸残基である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

X_4 が非カチオン性アミノ酸残基である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記非カチオン性アミノ酸残基が D - アミノ酸である、請求項 12 または請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

X_3 および X_4 がカチオン性 D - アミノ酸残基である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 16】

X_5 が D - アミノ酸残基である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が、Ac - c a r r r a r - NH₂ (配列番号 26) を含み、ここで、
「c」は D - システインであり；
「a」は D - アラニンであり；

「r」はD-アルギニンであり；そして

「Ac」は、アセチルキャップ形成基である、
請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

二量体を含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

前記二量体がホモ二量体である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

ペプチドとコンジュゲート基とを含むコンジュゲートであって、該ペプチドは、式：

$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$

を含み、式中、

X_1 はチオール含有基を含むサブユニットであり；

X_5 はカチオン性サブユニットであり；

X_6 は非カチオン性サブユニットであり；

X_7 はカチオン性サブユニットであり；そして

X_2 、 X_3 および X_4 の各々は、独立してアミノ酸残基であり、かつ X_2 、 X_3 および X_4 のうちの少なくとも1つは、カチオン性アミノ酸残基であり、ここで、

該ペプチドは、そのN末端残基においてジスルフィド結合によって該コンジュゲート基に連結している、ただし、

$Ac - c(C)arrar - NH_2$ (配列番号3) で示すペプチドであって、ここで

「c」はD-システインであり；

「a」はD-アラニンであり；

「C」はL-システインであり；

「r」はD-アルギニンであり；

「Ac」は、アセチルキャップ形成基を示し；そして

(C) は、D-システイン残基にジスルフィド結合を介して結合したL-システイン残基を示す、ペプチドは除外されることを条件とする、
コンジュゲート。

【請求項21】

アミノ酸配列 $carrar$ (配列番号2) を含むペプチドとコンジュゲート基とを含むコンジュゲートであって、該ペプチドは、そのN末端残基においてジスルフィド結合によって該コンジュゲート基に連結しており、ここで、

「c」はD-システインであり；

「a」はD-アラニンであり；そして

「r」はD-アルギニンである、

コンジュゲート。

【請求項22】

前記ペプチドが、N末端、C末端、またはその両方において化学的に修飾されている、
請求項20または21に記載のコンジュゲート。

【請求項23】

前記N末端がアセチル化によって化学的に修飾されており、かつ前記C末端がアミド化によって化学的に修飾されている、請求項20または21に記載のコンジュゲート。

【請求項24】

前記コンジュゲート基が、L-Cys および D-Cys からなる群より選択される、請求項20に記載のコンジュゲート。

【請求項25】

前記コンジュゲートが、 $Ac - c(c)arrar - NH_2$ (配列番号142) であり、ここで、

「c」はD-システインであり；

「 a 」は D - アラニンであり；

「 r 」は D - アルギニンであり；

「 A c 」は、アセチルキャップ形成基を示し；そして

(c) は、D - システイン残基にジスルフィド結合を介して結合した D - システイン残基を示す、

請求項 20 に記載のコンジュゲート。

【請求項 26】

請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載の化合物または請求項 20 から 25 までのいずれか一項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤またはキャリアとを含む、被験体における二次性副甲状腺機能亢進症 (S H P T) の治療において使用するための薬学的組成物。

【請求項 27】

請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載の化合物または請求項 20 から 25 までのいずれか一項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤またはキャリアとを含む、被験体における副甲状腺ホルモンレベルを減少させることにおいて使用するための薬学的組成物。

【請求項 28】

静脈内に提供される、請求項 26 および 27 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

経皮的に提供される、請求項 26 および 27 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載の化合物または請求項 20 から 25 までのいずれか一項に記載のコンジュゲートおよび第 2 の治療剤を含む、組み合わせた薬物。

【請求項 31】

前記第 2 の治療剤がビタミン D、ビタミン D 類似体またはシナカルセト塩酸塩である、請求項 30 に記載の組み合わせた薬物。

【請求項 32】

被験体における二次性副甲状腺機能亢進症 (S H P T) を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載の化合物または請求項 20 から 25 までのいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物の使用。

【請求項 33】

被験体における副甲状腺ホルモンレベルを減少させるための医薬の製造のための、請求項 1 から 19 までのいずれか一項に記載の化合物または請求項 20 から 25 までのいずれか一項に記載のコンジュゲートを含む組成物の使用。

【請求項 34】

式：

$X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$

を含むペプチドであって、式中、

X_1 はチオール含有基を含むアミノ酸残基であり；

X_5 はカチオン性アミノ酸残基であり；

X_6 は非カチオン性アミノ酸残基であり；

X_7 はカチオン性アミノ酸残基であり；そして

X_2 、 X_3 および X_4 の各々は、独立してアミノ酸残基であり、かつ X_2 、 X_3 および X_4 のうちの少なくとも 1 つは、カチオン性アミノ酸残基である、ただし、

$A c - c (C) a r r r a r - N H_2$ (配列番号 3) で示すペプチドであって、ここで

「 c 」は D - システインであり；

「 a 」は D - アラニンであり；

「 C 」は L - システインであり；

「 r 」は D - アルギニンであり；

「Ac」は、アセチルキャップ形成基を示し；そして
(C)は、D-システイン残基にジスルフィド結合を介して結合したL-システイン残基を示す、ペプチドは除外されることを条件とする、
ペプチド。

【請求項35】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆およびX₇がD-アミノ酸残基である、請求項34に記載のペプチド。

【請求項36】

X₁がD-システインであり；X₃がD-アルギニンであり；X₅がD-アルギニンであり；X₆がD-アラニンであり；そしてX₇がD-アルギニンである、請求項35に記載のペプチド。

【請求項37】

X₂がD-アラニンであり；そしてX₄がD-アルギニンである、請求項36に記載のペプチド。

【請求項38】

N末端がアセチル化によって化学的に修飾されており、かつC末端がアミド化によって化学的に修飾されている、請求項34から37までのいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項39】

前記ペプチドが、Ac-c(c)arrrar-NH₂（配列番号142）、Ac-c(C)rrarar-NH₂（配列番号28）またはAc-c(Ac-C)arrrar-NH₂（配列番号141）であり、ここで、

「c」はD-システインであり；

「a」はD-アラニンであり；

「C」はL-システインであり；

「r」はD-アルギニンであり；

「Ac」は、アセチルキャップ形成基を示し；

「(C)」は、D-システイン残基にジスルフィド結合を介して結合したL-システイン残基を示し；そして

「(Ac-C)」は、D-システイン残基にジスルフィド結合を介して結合したアセチル基によってキャップ形成されたL-システイン残基を示す、

請求項34に記載のペプチド。

【請求項40】

請求項34から39までのいずれか一項に記載のペプチドと、薬学的に許容される賦形剤またはキャリアとを含む、被験体における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の治療において使用するための薬学的組成物。

【請求項41】

請求項34から39までのいずれか一項に記載のペプチドと、薬学的に許容される賦形剤またはキャリアとを含む、被験体における副甲状腺ホルモンレベルを減少させることにおいて使用するための薬学的組成物。