

【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 07 K 7/06 (2006.01)
 A 61 K 38/00 (2006.01)
 A 61 P 5/14 (2006.01)
 A 61 K 47/48 (2006.01)
 A 61 K 31/593 (2006.01)
 A 61 K 31/135 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/06 Z N A
 A 61 K 37/02
 A 61 P 5/14
 A 61 K 47/48
 A 61 K 31/593
 A 61 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：

X₁ - X₂ - X₃ - X₄ - X₅ - X₆ - X₇

を含む化合物であって、式中、

X₁ はチオール含有基を含むサブユニットであり；

X₅ はカチオン性サブユニットであり；

X₆ は非カチオン性サブユニットであり；

X₇ はカチオン性サブユニットであり；そして

X₂、X₃ および X₄ 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 H₂ (配列番号3) で示すペプチドであって、ここで

、
「c」はD-システィンであり；

「a」はD-アラニンであり；

「C」はL-システィンであり；

「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X₁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X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇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X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇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X₃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X₂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】

X₄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】

X₃およびX₄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】

X₅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-carrarr-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)arrarr-NH₂（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carrarr（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)arrarr-NH₂（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；

「Ac」は、アセチルキヤップ形成基を示し；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(SHPT)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(SHPT)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、

$Ac - c(C)arrarrar - NH_2$ (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；

「 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 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 3 5】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆ および X₇ が D - アミノ酸残基である、請求項 3 4 に記載のペプチド。

【請求項 3 6】

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 3 5 に記載のペプチド。

【請求項 3 7】

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 3 6 に記載のペプチド。

【請求項 3 8】

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 3 4 から 3 7 までのいずれか一項に記載のペプチド。

【請求項 3 9】

前記ペプチドが、A c - c (c) a r r r a r - N H₂ (配列番号 1 4 2)、A c - c (C) r r a r a r - N H₂ (配列番号 2 8) または A c - c (A c - C) a r r r a r - N H₂ (配列番号 1 4 1) 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；

「 A c 」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

「 (A c - 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 3 4 に記載のペプチド。

【請求項 4 0】

請求項 3 4 から 3 9 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 (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 4 1】

請求項 3 4 から 3 9 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。