

【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24年10月25日(2012.10.25)

【公表番号】特表2012-502011(P2012-502011A)

【公表日】平成24年1月26日(2012.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-004

【出願番号】特願2011-525575(P2011-525575)

【国際特許分類】

C 07 K 19/00 (2006.01)

C 07 K 14/47 (2006.01)

C 07 K 14/61 (2006.01)

A 61 K 38/27 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 07 K 19/00 Z N A

C 07 K 14/47

C 07 K 14/61

A 61 K 37/36

C 12 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月4日(2012.9.4)

【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、

A-B-C

(Aは成長ホルモン化合物の基であり、

Bは二価の連結スペーサー残基であり、

Cは成長ホルモン結合タンパク質化合物の基であり、

-は共有結合であり、

ここで、AとBとの間の連結および/またはBとCとの間の連結は、構造A-B-Cを有する融合タンパク質をコードする核酸配列を含む核酸の組換え発現によって提供されない)を有する化合物。

【請求項2】

式、

A-B-C

(Aは成長ホルモン化合物の基であり、

Bは二価の連結スペーサー残基であり、

Cは成長ホルモン結合タンパク質化合物の基であり、

-は共有結合であり、

ここで、Bは純粋なペプチド鎖ではない)

を有する化合物。

【請求項3】

前記共有結合A-BまたはB-Cのうちの少なくとも1つが酵素によって確立される、請求項1

または2に記載の化合物。

【請求項4】

Bが少なくとも10の共有結合を含む、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

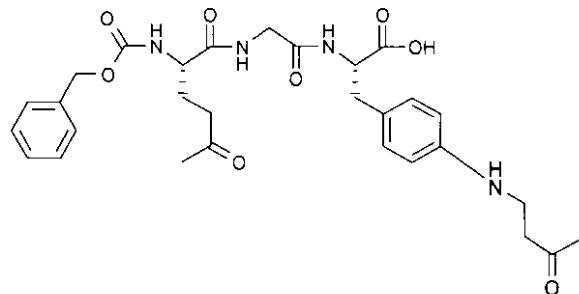
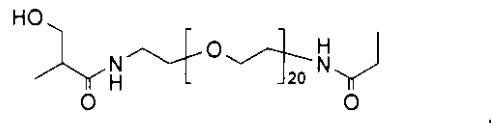
BがPEGユニットを含む、請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

Bが、

【化1】

·CH₂·CH₂·,

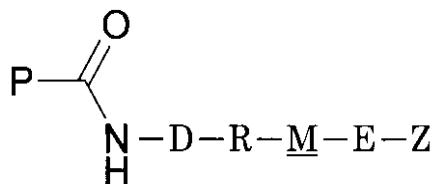


からなる群より選択される、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

式、

【化2】



(式中、P-C(O)-NH-は、Glnの側鎖における-NH₂から水素を除去することによって得られる成長ホルモン化合物の基を表し、

Dは結合または酸素を表し、

Rはリンカーまたは結合を表し、

Eはリンカーまたは結合を表し、

Mはオキシム、ヒドラゾン、フェニルヒドラゾン、セミカルバゾン、トリアゾールまたはイソオサゾリジン部分を表し、

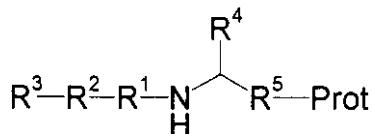
Zは成長ホルモン結合タンパク質化合物の基である)

の請求項3に記載の化合物。

【請求項8】

式(1)、

【化3】



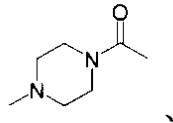
(I)

(式中、Protは前記成長ホルモン化合物の基を表し、前記基は、前記成長ホルモン化合物のアミノ基(-NH₂)からの水素原子の形式的除去によって形式的に生成され、

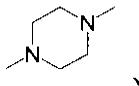
R¹は、アリーレンまたはヘテロアリーレン、あるいはC₁₆アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシル、またはアリール基で置換されているアリーレンまたはヘテロアリーレンを表し、

R²は、結合またはリンカーを表し、前記リンカーは、C(=O)NH、NH、O、S、OP(O)(OH)O、O C(=O)NH、NHC(=O)NH、(CH₂)₁₁₀、O(CH₂)₃NHC(=O)、C(=O)NH(CH₂)₂₃₀、(CH₂)₁₃₀C(=O)NH(C H₂)₂₃₀、(CH₂)₃₀C(=O)NH(CH₂CH₂O)₁₁₀(CH₂)₁₅C(=O)、C(=O)NH[(CH₂CH₂O)₁₁₀(CH₂)₁₅C(=O)]₁₅NH(CH₂)₂₃₀、C(=O)、(CH₂)₁₃₀-NHC(=O)、(CH₂)₁₃₀C(=O)、NHC(=O)NH(CH₂)₂₃₀、(CH₂)₁₃₀-NHC(=O)NH(CH₂)₂₃₀、(CH₂)₃₀C(=O)NH(CH₂)₂₃₀NHC(=O)(CH₂)₃₀、(CH₂)₃₀C(=O)NH(CH₂CH₂O)₁₃₀CH₂CH₂NHC(=O)(CH₂)₃₀、またはNH(CH₂)₂₃₀、

【化4】



【化5】



およびそれらの組合せからなる群より選択されるジラジカルを含み、

R³は、前記成長ホルモン結合タンパク質化合物の基を表し、

R⁴は、水素またはC₁₆アルキルを表し、

R⁵は、-CH₂-または-C(=O)-を表す)

の請求項3に記載の化合物。

【請求項9】

請求項1から8のいずれかに記載の化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項10】

成長ホルモンの活性の増加が有益であろう哺乳動物における疾患状態を治療するための、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

請求項1から8のいずれかに記載の化合物を調製するための方法であって、

(a)前記成長ホルモン化合物を酵素的誘導体化する段階と、

(b)段階(a)からの酵素的誘導体化された成長ホルモン化合物を前記成長ホルモン結合タンパク質化合物にコンジュゲートする段階と、

を含む、方法。

【請求項12】

請求項3に記載の化合物を調製するための方法であって、

i)前記成長ホルモン化合物を、トランスグルタミナーゼの存在下で、以下の式、 $R^7GInGly$
 R^8 (式中、 R^7 および R^8 は、さらなる修飾に適切な基である)を有する第1の化合物と接触さ
 せる段階と、

ii)1つまたは複数の段階において、段階i)の生成物を、1つまたは複数の官能基を含む第2
 の化合物と反応させる段階であって、前記第2の化合物における前記官能基は、前記成長
ホルモン化合物を構成する接触可能なアミノ酸残基の官能基と反応せず、前記第2の化合物
における前記官能基は、 R^7 および/または R^8 と反応でき、それによって、段階i)の生成
物と前記第2の化合物との間の共有結合が形成され、前記第2の化合物は前記成長ホルモン
結合タンパク質化合物の基を含む、段階と、
 を含む、方法。

【請求項13】

請求項7に記載の化合物を調製するための方法であって、

i)1つまたは複数の段階において、前記成長ホルモン化合物を、第1の化合物の前記成長ホルモン化合物への導入を触媒できるトランスグルタミナーゼの存在下で、前記成長ホルモン化合物を構成するアミノ酸残基のいずれにも利用できない、1つまたは複数の官能基または潜在的官能基を含む前記第1の化合物と反応させて、官能化された成長ホルモン化合物を形成させる段階と、

ii)1つまたは複数の段階において、前記官能化された成長ホルモン化合物を、1つまたは複数の官能基を含む第2の化合物と反応させる段階であって、前記第2の化合物における前記官能基は、前記成長ホルモン化合物を構成する接触可能なアミノ酸残基の官能基と反応せず、前記第2の化合物における前記官能基は前記第1の化合物における前記官能基と反応でき、それによって、前記官能化されたペプチドと前記第2の化合物との間の共有結合が形成され、前記第2の化合物は、前記成長ホルモン結合タンパク質化合物の基を含む、段階と、
 を含む、方法。

【請求項14】

請求項8に記載の化合物を調製するための方法であって、

(a)前記成長ホルモン化合物から誘導されたアルデヒドまたはケトンを、特性修飾基により誘導されたアニリンまたはヘテロアリールアミンで処理して、イミンまたはヘミアミナールを得る段階であって、前記特性修飾基は前記成長ホルモン結合タンパク質またはそのフラグメントを含む、段階と、

(b)このイミンまたはヘミアミナールを、適切な還元剤で処理して、第二級アミンを得る段階と、
 含む、方法。

【請求項15】

式(111)、 $R^3-R^2-R^1-NH_2$ (111)

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は請求項8に定義される通りである)
 の化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

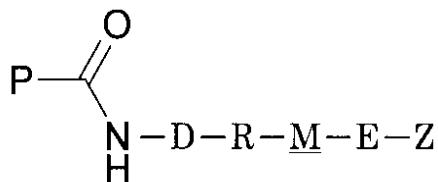
【補正対象項目名】0 1 7 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 7 3】

【化17】



【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0174

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0174】

(式中、P-C(O)-NH-は、Glnの側鎖における-NH₂から水素を除去することによって得られる成長ホルモン化合物の基を表し、

Dは結合または酸素を表し、

Rはリンカーまたは結合を表し、

Eはリンカーまたは結合を表し、

Mはオキシム、ヒドラゾン、フェニルヒドラゾン、セミカルバゾン、トリアゾールまたはイソオキサゾリジン部分を表し、

Zは上記の成長ホルモン結合タンパク質化合物の基である)

の実施形態15~17のいずれかに記載の化合物。