

【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25年8月15日(2013.8.15)

【公表番号】特表2012-531467(P2012-531467A)

【公表日】平成24年12月10日(2012.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-052

【出願番号】特願2012-518704(P2012-518704)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/12	(2006.01)
A 6 1 K	38/26	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K	14/00	Z N A
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	

A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 3/12
 A 6 1 K 37/28

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月28日(2013.6.28)

【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

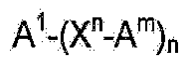
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



[式中、

nは1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10であるか、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10であり；

mは2～n+1の整数であり；

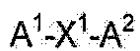
A¹および各A^mは、独立に配列番号1～105および107～117からなる群より選択される配列と実質的に同一であるアミノ酸配列またはその機能的断片を含むペプチドベクターであり；ならびに

各Xⁿは、独立に隣接するペプチドベクターに連結されたリンカーである]
を含む化合物。

【請求項2】

式：

【化2】

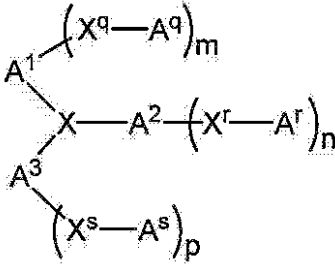


を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式：

【化 3】



[式中、

A^1 、 A^2 、各 A^q 、各 A^r および各 A^s は、独立に配列番号1～105および107～117からなる群より選択される配列と実質的に同一の配列またはその機能的断片を含むペプチドベクターであり；

A^3 は、配列番号1～105および107～117からなる群より選択される配列と実質的に同一の配列もしくはその機能的断片を含むペプチドベクターであるか、または存在せず；

X 、各 X^q 、各 X^r および各 X^s は、独立にペプチドベクターを連結するリンカーであり；

m 、 n および p は、独立に0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

q は4～ $m+3$ の整数であり；

r は $m+4$ ～ $m+n+3$ の整数であり；ならびに

s は $m+n+4$ ～ $m+n+p+3$ の整数である]

を含む化合物。

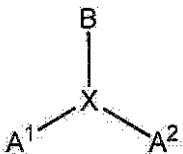
【請求項 4】

前記化合物が、1個以上のリンカーまたは1個以上のペプチドベクターを介して、1種以上の薬剤にコンジュゲートされている、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 5】

式：

【化 4】



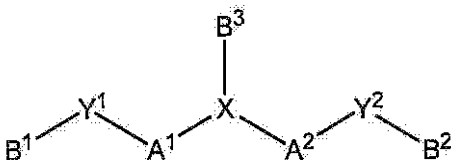
(式中、 B は薬剤であり、前記リンカー X にコンジュゲートされる)

を含む、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 6】

式：

【化 5】



[式中、

B^1 は薬剤であり、

B^2 および B^3 は、独立に薬剤であるか、または存在せず、

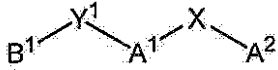
Y^1 および Y^2 は、独立に、それぞれ A^1 を B^1 に、および A^2 を B^2 に連結するリンカーであり、ここで B^2 が存在しない場合、 Y^2 は存在しない]

を含む、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 7】

式：

【化6】



を含む、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

(a)それぞれのペプチドベクターが独立に、配列番号1~105および107~117からなる群より選択される配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含み、該ペプチドベクターがリンカーにより連結された、少なくとも2個のペプチドベクター；ならびに

(b)前記ペプチドベクターの少なくとも1個または前記リンカーにコンジュゲートされた薬剤、

を含む化合物。

【請求項9】

前記リンカーが、TMEA、-[トリス(ヒドロキシメチル)ホスフィノ]プロピオン酸(THPP)、トリス-スクシンイミジルアミノトリアセテート(TSAT)、トリス-スクシンイミジル(6-アミノカプロイル)アミノトリアセテート(LC-TSAT)、トリス-スクシンイミジル-1,3,5-ベンゼントリカルボキシレート、マレイミド-3,5-ジスクシンイミジルイソフタレート(MDSI)、スクシンイミジル-3,5-ジマレイミドフェニルベンゾエート(SDMB)、テトラキス-(3-マレイミドプロピル)ペンタエリスリトール(Mal-4)、テトラキス-(N-スクシンイミジルカルボキシプロピル)ペンタエリスリトール(NHS-4)からなる群より選択され、または前記リンカーの少なくとも1個がマレイミド反応基を含み、好ましくは前記リンカーが、トリス-(2-マレイミドエチル)アミン(TMEA)、マレイミドプロピオン酸(MPA)、マレイミド-ベンゾイル-スクシンイミド(MBS)、-マレイミド-ブチリルオキシスクシンイミドエステル(GMBS)、マレイミドプロピオン酸(MPA)、マレイミドヘキサン酸(MHA)、およびマレイミドウンデカン酸(MUA)である、請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

前記ペプチドベクターの少なくとも1個が、配列番号1~105および107~117からなる群より選択される配列と少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含み、特に前記ペプチドベクターの少なくとも1個が、配列番号1~105および107~117からなる群より選択されるアミノ酸配列を含み、とりわけ前記ペプチドベクターの少なくとも1個が、Angiopep-1(配列番号67)、Angiopep-2(配列番号97)、cys-Angiopep-2(配列番号113)、Angiopep-2-cys(配列番号114)、および逆転Angiopep-2(配列番号117)からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

前記薬剤が治療剤であり、好ましくは

パクリタキセル(Taxol)、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エトポシド、ドキシソルピシ
ン、シクロホスファミド、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、メルファラン、およびク
ロラムブシル、アパレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン
、アロプリノール、アルトレタミン、アミフォスチン、アナキンラ、アナストロゾール、
三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、生BCG、ベバクジマブ、ベキサロテン、
ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カベシタピン、カルボプ
ラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、シスプラチン、クラドリピン、ク
ロファラビン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD、ダ
ルテパリン、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルピシン、ダウノマイシン、デシタ
ピン、デニロイキン、デニロイキンジフチトックス、デクスラゾキサソ、プロピオン酸ド
ロモスタノロン、エクリズマブ、エピルピシン、エボエチン、エルロチニブ、エスト
ラムスチン、エキセメスタン、フェンタニ、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルダ
ラビン、フルオロウラシル、5-FU、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲンシタピン、ゲ
ムツズマブオゾガミシン、ゴセレリン、ヒストレリン、ヒドロキシウレア、イブリツモマ
ブチウキセタン、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、インターフェロン-2

b、イリノテカン、ラパチニブジトシラート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、CCNU、メクロレタミン(窒素マスタード)、メゲストロール、メルカプトプリン(6-MP)、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、オキサリプラチン、バリフェルミン、パミドロナート、パニツムマブ、ペガデマラーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン γ -2b、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン(ミトラマイシン)、ポルフィメル、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニボシド(VM-26)、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン(6-TG)、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ/1-131(トシツモマブ)、トラスツズマブ、トレチノイン(ATRA)、ウラシルマスタード、バルルピシン、ピノレルピン、ポリノスタット、ゾレドロナート、およびゾレドロロン酸；

またはその製薬上許容し得る塩などの抗癌剤、

治療的核酸、好ましくはEGFRまたはVEGF発現を沈黙化させることができるRNAi剤などのRNAi剤、

GLP-1アゴニスト、好ましくはエキセンジン-4、または[Lys³⁹]エキセンジン-4、もしくは[Cys³²]エキセンジン-4などの、GLP-1アゴニスト活性を有するその類似体もしくは断片、

レプチンもしくはレプチン類似体、好ましくは完全長ヒトレプチン、成熟ヒトレプチン(完全長ヒトレプチンのアミノ酸22~167)、またはレプチン₁₁₆₋₁₃₀、

ニューロテンシンもしくはニューロテンシン類似体、好ましくはヒトニューロテンシン、ヒトニューロテンシン(8-13)、またはpELYENKPRRPYIL-OH(式中、pEはL-ピログルタミン酸である)、

グリア由来神経栄養因子(GDNF)もしくはGDNF類似体、脳由来神経栄養因子(BDNF)もしくはBDNF類似体、好ましくは完全長GDNFもしくはBDNF配列、あるいは成熟形態のGDNFもしくはBDNFまたはヒトGDNF⁷⁸⁻²¹¹、および

抗体、好ましくはアミロイド τ -タンパク質、またはその断片に特異的に結合するモノクローナル抗体などのモノクローナル抗体、より好ましくはR1450(Roche)、バビノイズマブ、ソラネズマブ(LY2062430; Eli Lilly)、BAN2401、PF-04360365(Pfizer)、およびGSK933776A(GlaxoSmithKline)からなる群より選択されるモノクローナル抗体

からなる群より選択される、請求項4~10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

(a) 前記薬剤が、癌を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法であって、前記癌が、好ましくは、星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、乏突起膠腫、上衣腫、多形成グリア芽細胞腫、混合性神経膠腫、乏突起星細胞腫、髄芽腫、網膜芽腫、神経芽腫、胚細胞腫、および奇形腫などの脳の癌、肝細胞癌、乳癌、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫などの様々なリンパ腫を含む頭部および頸部の癌、アデノーマ、扁平細胞癌、咽頭癌、網膜の癌、食道の癌、多発性骨髄腫、卵巣癌、子宮癌、黒色腫、結腸直腸癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌(非小細胞肺癌を含む)、膵臓癌、頸部癌、頭部および頸部癌、皮膚癌、鼻咽頭癌、脂肪肉腫、上皮癌、腎細胞癌、胆嚢腺癌、耳下腺癌、子宮内膜肉腫、ならびに多剤耐性癌からなる群から選択される、前記方法において使用するための抗癌剤またはEGFRもしくはVEGF発現を沈黙化させることができるRNAi剤であるか、あるいは

(b) 前記薬剤が、代謝障害、好ましくはII型糖尿病などの糖尿病、肥満、肥満の結果としての糖尿病、高血糖症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、X症候群、インスリン耐性、耐糖能異常(IGT)、糖尿病性脂質異常症、高脂血症、心血管疾患、または高血圧を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法において使用するためのGLP-1アゴニスト、レプチンもしくはレプチン類似体またはニューロテンシンもしくはニューロテンシン類似体であるか、あるいは

(c) 前記薬剤が、被験体による食物摂取を減少させるか、または被験体の体重を減少させる方法であって、好ましくは前記被験体が体重過多もしくは肥満体、または過食症患者である、前記方法において使用するためのGLP-1アゴニストまたはレプチンもしくはレプチン類似体であるか、あるいは

(d) 前記薬剤が、被験体における不安、運動障害、攻撃性、精神病、発作、パニック発作、ヒステリー、睡眠障害、アルツハイマー病、およびパーキンソン病からなる群より選択される障害を治療するか、もしくは予防的に治療する方法、あるいは被験体における神経発生を増加させる方法であって、好ましくは前記被験体がパーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、ALS、卒中、ADD、もしくは神経精神症候群に罹患しており、または好ましくは神経発生の前記増加が、前記被験体における学習能力を改善するか、または神経保護を増強する、前記方法において使用するためのGLP-1アゴニストであるか、あるいは

(e) 前記薬剤が、被験体における肝臓の幹細胞/前駆細胞を機能的膵臓細胞に変換する方法；細胞崩壊および細胞増殖の刺激を防止する方法；肥満を治療する方法；食欲を抑制し、満腹感を誘導する方法；過敏性腸症候群を治療する方法；心筋梗塞および卒中に関連する罹患率および/もしくは死亡率を低下させる方法；Q波心筋梗塞が存在しないことを特徴とする急性冠症候群を治療する方法；術後の異化変化を弱める方法；冬眠心筋もしくは糖尿病性心筋症を治療する方法；ノルエピネフリンの血漿血液レベルを抑制する方法；尿中ナトリウム排出を増加させる方法、尿中カリウム濃度を減少させる方法；毒性循環血液量過多、腎不全、鬱血性心不全、ネフローゼ症候群、肝硬変、肺水腫、および高血圧と関連する症状もしくは障害を治療する方法；変力反応を誘導し、心筋収縮能を増加させる方法；多嚢胞性卵巣症候群を治療する方法；呼吸困難を治療する方法；非消化管経路を介する、すなわち、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、もしくは他の注射または輸液を介する栄養摂取を改善する方法；腎症を治療する方法；左心室収縮機能障害（例えば、異常な左心室駆出率を伴う）を治療する方法；幽門洞十二指腸運動を阻害する方法（例えば、下痢、術後ダンピング症候群および過敏性腸症候群などの胃腸障害の治療もしくは予防のため、ならびに内視鏡手順における前投薬として）；重症疾患多発性ニューロパシー（CIPN）および全身性炎症反応症候群（SIRS）を治療する方法；トリグリセリドレベルを調節し、脂質異常症を治療する方法；虚血後の血流の再かん流により引き起こされる器官組織損傷を治療する方法；または冠動脈性心疾患危険因子（CHDRF）症候群を治療する方法、または被験体におけるGLP-1受容体活性を増加させる方法において使用するためのGLP-1アゴニストであるか、あるいは

(f) 前記薬剤が、被験体の体温を低下させる方法であって、好ましくは前記被験体が脳虚血、心虚血、もしくは脊髄損傷などの神経損傷に罹患しているか、または罹患したことがある、前記方法、または

疼痛、好ましくは機械的疼痛、熱疼痛、冷疼痛、虚血性疼痛、および化学誘導性疼痛からなる群より選択される急性疼痛、または末梢もしくは中枢神経障害性疼痛、炎症性疼痛、片頭痛関連疼痛、頭痛関連疼痛、過敏性腸症候群関連疼痛、線維筋痛関連疼痛、関節炎痛、骨格痛、関節痛、胃腸痛、筋肉痛、狭心痛、顔面痛、骨盤痛、跛行、術後疼痛、外傷後疼痛、緊張型頭痛、分娩痛、婦人科痛、もしくは化学療法誘導性疼痛を治療するか、または予防的に治療する方法、または

精神障害、好ましくは統合失調症を有する被験体を治療するか、もしくは予防的に治療する方法、または

被験体における薬物中毒または薬物乱用を治療する方法であって、好ましくは前記薬物がアンフェタミン、メタンフェタミン、3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン、ニコチン、コカイン、メチルフェニダート、およびアレコリンからなる群より選択されるような精神刺激剤である、前記方法、または

神経障害、好ましくは統合失調症を治療するか、または予防的に治療する方法

において使用するためのニューロテンシンもしくはニューロテンシン類似体であるか、あるいは

(g) 前記薬剤が、神経変性障害、好ましくはハンチントン病(HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ケネディー病(球脊髄性筋萎縮症とも呼ばれる)、または1型、2型、3型(マチャド・ジョゼフ病)、6型、7型、および17型からなる群より選択される脊髄小脳失調症などのポリグルタミン伸長障害、脆弱性X症候群、脆弱性XE精神遅滞、フリードライヒ失調症、筋強直性ジストロフィー、8型脊髄小脳失調症、および12型脊髄小脳失調症、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病(シュピールマイヤー・フォークト・シェーグレン・バッテン病)、カナパン病、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、虚血性卒中、クラッペ病、レヴィー小体認知症、多発性硬化症、多系統萎縮症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、脊髄性筋萎縮症、スティーブル・リチャードソン・オルスゼフスキー病、および脊髄瘍からなる群より選択される神経変性障害を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法、または神経損傷、好ましくは虚血性卒中、出血性卒中、または脊髄損傷により引き起こされる神経損傷を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法、鬱病を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法、統合失調症を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法において使用するためのGDNF、BDNFまたはそれらの類似体であるか、あるいは

(h) 前記薬剤が、アミロイドに関連する疾患、好ましくはアルツハイマー病または脳アミロイド血管症を有する被験体を治療するか、または予防的に治療する方法において使用するためのモノクローナル抗体である、

請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

前記被験体がヒトである、請求項12に記載の使用のための化合物。

【請求項14】

被験体による食物摂取を減少させるか、または被験体の体重を減少させるための非治療的方法であって、食物摂取を減少させるか、または体重を減少させるのに十分な量の請求項12に記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、ここで前記薬剤はGLP-1アゴニストまたはレプチンもしくはレプチン類似体である、前記方法。