

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7197468号
(P7197468)

(45)発行日 令和4年12月27日(2022.12.27)

(24)登録日 令和4年12月19日(2022.12.19)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 K 38/29 (2006.01)	A 6 1 K 38/29	Z N A
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/18	

請求項の数 8 (全94頁)

(21)出願番号	特願2019-516674(P2019-516674)	(73)特許権者	518310145 アセンディス ファーマ ボーン デイジ ージズ エーノエス デンマーク国 2 9 0 0 ヘルレブ, トゥ ボーグ プールバード 1 2
(86)(22)出願日	平成29年9月28日(2017.9.28)	(74)代理人	110002572 弁理士法人平木国際特許事務所
(65)公表番号	特表2019-535648(P2019-535648 A)	(72)発明者	ホルテン - アンデルセン, ラース デンマーク国 2 7 2 0 パンレーセ, エ スティー., ロッディオルネヴァイ 8
(43)公表日	令和1年12月12日(2019.12.12)	(72)発明者	スプロエ, ケネット デンマーク国 2 8 4 0 ホルテ, ヴァン ゲスティエン 7
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/074592	(72)発明者	カープフ, デイヴィッド ブライアン アメリカ合衆国 9 4 0 4 3 カリフォル
(87)国際公開番号	WO2018/060310		
(87)国際公開日	平成30年4月5日(2018.4.5)		
審査請求日	令和2年7月14日(2020.7.14)		
(31)優先権主張番号	16191451.0		
(32)優先日	平成28年9月29日(2016.9.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	17155843.0		
(32)優先日	平成29年2月13日(2017.2.13)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

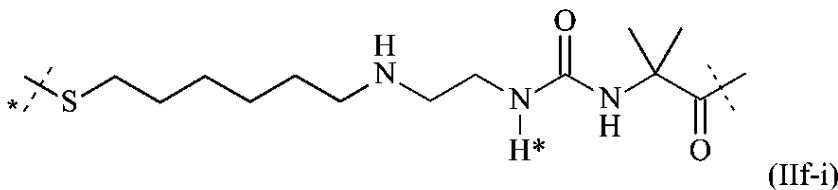
(54)【発明の名称】 制御放出PTH化合物の投薬レジメン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

副甲状腺機能低下症を治療するための、少なくとも1つの制御放出PTH化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む、医薬組成物であって、24時間ごとに皮下投与される配列番号1のPTH 1-84についてのヒトにおいて前記24時間にわたって8.5mg/dLより高いアルブミン補正された血清カルシウムレベルを維持するために必要なモル当量用量の40%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、24時間に1回以下の頻度で皮下注射により投与される医薬組成物であって、前記制御放出PTH化合物が、式(II-f-i)：

【化1】

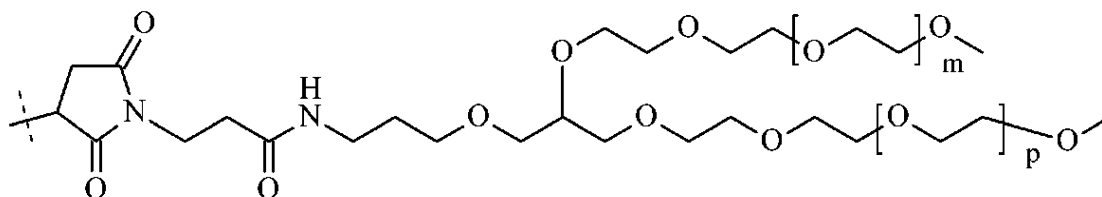


(式中、

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、PTH部分構造の窒素への結合を示し、PTH部分構造は、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列

番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114又は配列番号115の配列を有し、
 アスタリスクが付いている破線は、部分構造

【化2】



10

への結合を示し、式中、

m及びpは、独立して、400～500の範囲の整数である)

の水溶性コンジュゲートである、前記医薬組成物。

【請求項2】

24時間に1回投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

48時間に1回投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

週1回投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項5】

ペン型注射器で投与される、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記制御放出PTH化合物の投薬量が、PTH 1-84のモル当量用量の30%以下に相当する、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

PTH部分構造が、配列番号51の配列を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

pH3～pH8の範囲のpHを有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PTHで治療、管理、遅延又は予防することができる状態の治療、管理、遅延又は予防における使用のための、少なくとも1つの制御放出PTH化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む、医薬組成物であって、24時間ごとに投与されるPTH 1-84についてのヒトにおいて前記24時間にわたって血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なモル当量用量の70%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、24時間に1回以下の頻度で投与される医薬組成物、及び前記状態を治療、管理、遅延又は予防する方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

副甲状腺機能低下症は、カルシウム及びリン酸塩代謝の希少内分泌障害であり、ほとんどの場合、甲状腺の手術中の副甲状腺損傷又は除去の結果として起こる。副甲状腺機能低下症は、内分泌障害の中では珍しく、最近まで欠損ホルモン、副甲状腺ホルモン、すなわちPTHの補充により治療されていなかった。副甲状腺機能低下症の従来の治療法は、大用量のビタミンD及び経口カルシウム補給を含み、これは、有効であることが多いが、高カルシウム血症及び低カルシウム血症をもたらす血中Ca²⁺の顕著な動揺、過剰な尿カルシウム排泄、腎石灰化症、並びに血管、基底核、及び目の水晶体のものを含む異所性石灰化を

50

伴う。

【0003】

カルシウムは、人体に最も多く存在する無機質であり、その厳密な調節が、多くの生物学的機能、例えば、骨石灰化、筋収縮、神経伝導、ホルモン放出及び血液凝固に求められる。カルシウム濃度を可能な限り安定に維持することは、特に重要である。なぜなら、中枢神経系、筋肉及び外/内分泌腺を含む、様々な細胞系又は器官は、 Ca^{2+} の小さな変動にも大きく反応するからである。PTHは、カルシウム恒常性の主要調節因子である。

【0004】

血清中 Ca^{2+} 濃度に関連しての不適切に低いPTHレベルは、副甲状腺機能低下症の特徴であり、 Ca^{2+} の腎尿細管による再吸収の減少、そして同時に、リン酸塩の腎尿細管による再吸収の増加につながる。それ故、副甲状腺機能低下症の主な生化学的異常は、低カルシウム血症及び高リン血症である。この疾患の臨床的特徴は、低カルシウム血症の症状、例えば、口囲のしびれ感、異常知覚、及び手根/足の筋痙攣を含む。咽頭けいれん、テタニー、及びてんかん発作は、重篤な、生命を脅かす可能性のある、合併症である。高リン血症、及びカルシウム×リン酸生成物の増加は、血管系、脳、腎臓及び他の器官を含む、軟部組織における不溶性カルシウムリン酸複合体の異所性沈着の一因となる。

10

【0005】

副甲状腺機能低下症の標準的治療法は、経口カルシウム及びビタミンD補給である。治療目標は、a)低カルシウム血症の症状を改善すること、b)空腹時血清カルシウムを下限正常範囲内に又はそれよりわずかに低く維持すること、c)空腹時血清リンを上限正常範囲内に、又はそれよりわずかに上昇した状態に維持すること、d)高カルシウム尿症を回避する又は最小にすること、e)カルシウム-リン酸生成物を正常上限よりはるかに低いレベルに維持すること、及びf)腎臓の異所性石灰化(結石及び腎石灰化症)及び他の軟部組織の異所性石灰化を回避することである。

20

【0006】

大用量のカルシウム及び活性ビタミンDの、特に、高カルシウム尿症、腎臓結石、腎石灰化症及び異所性軟部組織石灰化に関しての、長期使用に対して、幾つかの懸念が生じる。加えて、カルシウム及び活性ビタミンDでの従来治療法は、生活の質の愁訴を軽減せず、この疾患に特有の骨リモデリング異常を好転させもしない。要するに、改善された副甲状腺機能低下症療法が、非常に必要とされている。

30

【0007】

2015年に、Natpara、PTH(1-84)は、副甲状腺機能低下症を有する患者においてビタミンD及びカルシウムの補助剤として1日1回の皮下注射が認可された。Natpara、PTH(1-84)は、プラセボで治療された治験参加者の3パーセントと比較して、PTH(1-84)で治療された治験参加者の42パーセントが、カルシウムサプリメント及び活性形態のビタミンDの低減用量で正常な血中カルシウムレベルを達成することを実証した極めて重要な治験に基づいて、低カルシウム血症の管理に認可された。注射後の血清カルシウムをモニターする時間経過の追跡により、PTH(1-84)で治療された患者の71パーセントは、24時間の間に1回以上の測定で高カルシウム血症を発症した。PTH(1-84)は、注射の2~8時間後に尿カルシウム排泄を低減させたが、24時間を過ぎると尿カルシウム排泄は変化しなかった。同様に、尿リン酸塩排出は、PTH(1-84)注射後の最初の8時間の間しか増加しなかった。

40

【0008】

これは、この疾患の治療の重要な利点と言えるが、Natparaは、治療された患者において従来治療法と比較して高カルシウム血症(血清中カルシウムレベル上昇)、低カルシウム血症(低い血清カルシウム)又は高カルシウム尿症(尿カルシウム増加)の発生率を低下させることができることを実証していない。

【0009】

したがって、副甲状腺機能低下症のためのPTHに基づく改善された治療法が、非常に必要とされている。

【0010】

50

PTH(1-34)、すなわちテリパラチドは、2002年にFDAにより骨粗鬆症の治療に認可された。PTH(1-34)は、副甲状腺機能低下症の治療のために、この適応症に認可されていないにもかかわらず、昔から使用されており、患者に1日2回又は3回の注射が施されてきた。より生理的なPTHレベルを助長するために、1日2回の注射と比較してポンプ送達により投与されるPTH(1-34)を用いる臨床研究が行われている。6ヶ月にわたって、ポンプ送達は、最小限の変動で正常な定常状態カルシウムレベルを生じさせ、PTH注射の直後に現れる血清及び尿中カルシウムレベルの上昇を回避した。PTH(1-34)がポンプにより投与されたときの尿カルシウム排泄の顕著な低下は、腎臓のカルシウム保存効果を実現するためにPTHが腎尿細管に連続的に曝露されなければならないことを示しうる。PTH(1-34)のポンプ送達は、骨代謝回転マーカー、血清カルシウムマーカー及び尿カルシウム排泄マーカーの同時正常化を達成した。これらの結果は、PTH(1-34)の1日用量より65パーセント低い用量で達成され、及びマグネシウム補給の必要性を1日2回のPTH(1-34)注射レジメンと比較して低減した。

10

【0011】

しかし、継続的なポンプ療法は、患者にとって不便且つ困難であるので、PTHへの連続曝露をもたらす、より便利な治療選択肢を提供することが、本発明の目的である。

【0012】

PTHの長期連日投与は、骨代謝増加に起因する進行性皮質骨減少を伴う。PTH(1-84)で治療された患者の6年の追跡調査(Rubin、JCEM 2016)では、骨代謝回転マーカーは、治療前の値より大きい値を維持し、PTH(1-84)開始後の初期の数年でピークに達し、その後、低下したが、ベースライン値より有意に高い値を6年目まで維持した。二重X線吸収測定法(DXA)による骨密度(BMD)は、PTHの公知の部位特異的効果、すなわち、腰椎における増加及び橈骨遠位1/3部位における低下と一致した。遠位1/3部位で観察された減少は、皮質空隙率及び骨内膜吸収を増加させることが公知の間欠的PTHの効果と一致する。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【文献】Rubin、JCEM 2016

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0014】

PTHを間欠的に投与する方法であって、現在利用されているPTH療法より血清及び尿カルシウム、血清リンの管理が向上し、骨代謝回転マーカーの増加が少ない方法を提供することが、本発明の目的である。好ましくは、間欠的は、1日ごとの、又はより好ましくは、1週間間隔での、を意味する。

【0015】

Forteo、PTH(1-34)、及びNatpara、PTH(1-84)、両方の前臨床開発プログラムでは、骨肉腫発生率の用量依存的増加が、PTH化合物の連日注射で治療されたラットにおいて観察された。Natpara研究では、高用量ラットへの投与は、この群での主に転移性骨肉腫による過剰な死亡数のため、中止された。これは、間欠的PTHの同化作用に対するラットの感受性に起因すると思われる。対照的に、PTHへの連続曝露に有意な骨同化活性がないことは公知である。より低い用量を投与して症状コントロールが改善される結果となる、PTHの注入様プロファイルをもたらす間欠的PTH補充療法を提供すること自体が、本発明の目的である。好ましくは、間欠的は、1日ごとの、又はより好ましくは若しくは代替的に、1週間間隔での、を意味する。

40

【0016】

要するに、副作用が低減された、より便利でより安全な副甲状腺機能低下症治療が必要とされている。

【0017】

したがって、本発明の目的は、上記欠点を少なくとも部分的に克服することである。

50

【課題を解決するための手段】

【0018】

この目的は、PTHで治療、管理、遅延又は予防することができる状態の治療、管理、遅延又は予防における使用のための、少なくとも1つの制御放出PTH化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む、医薬組成物であって、24時間ごとに投与されるPTH 1-84についてのヒトにおいて前記24時間にわたって血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なモル当量用量の70%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、24時間に1回以下の頻度で投与される医薬組成物で達成される。

【発明を実施するための形態】

【0019】

驚くべきことに、そのような制御放出PTH化合物にはPTH 1-84より高い効力があり、そのため単回投与で患者に投与して少なくとも24時間にわたって有益な血清中カルシウムレベルを達成するために必要とされるモル当量がより低く、このことにより、有効性が向上され、副作用のリスクが低下されることが判明した。

【0020】

PTH 1-84は、配列番号1の配列を有するポリペプチドであることが理解される。

【0021】

本発明では、以下のような意味を有する用語を使用する。

【0022】

本明細書において使用する用語「24時間に1回以下の頻度」及び「少なくとも24時間に1回」は、同義で使用され、2回の連続する投与間の時間が24時間以上であることを意味し、これは、例えば、2回の連続する投与間に24時間、48時間、72時間、96時間、120時間、144時間、又は1週間あってもよいことを意味する。

【0023】

血清中カルシウムレベルに関して本明細書において使用する用語「正常レベル内」及び「正常範囲内」は、正常下限値及び正常上限値により与えられる範囲として提供される、所与の種、性別及び年齢の対象に通常見られるカルシウムレベルを指す。ヒトの場合、正常レベルは、好ましくは、8.5mg/dLより高い(アルブミン補正された)血清中カルシウムレベルに対応する。ヒトの場合、正常上限値は、10.5mg/dL未満である。

【0024】

本明細書において使用する用語「8.5mg/dLより高い血清カルシウム」は、アルブミン補正カルシウム濃度を指す。

【0025】

カルシウムレベルに関して本明細書において使用する用語「アルブミン補正(された)」は、測定血清カルシウムレベルが、アルブミンに結合しているカルシウムについて次の式に従って補正されていることを意味する:

アルブミン補正血清カルシウム(mg/dL) = 測定総Ca (mg/dL) + 0.8 (4.0 - 血清アルブミン[g/dL])

【0026】

カルシウムレベルに関して本明細書において使用する用語「未補正(の)」は、測定総カルシウム濃度(mg/dL)が、カルシウムのアルブミン結合について補正されていないことを意味する。

【0027】

用語「モル当量用量」は、制御放出PTH化合物が、PTH 1-84の特定の用量がPTH 1-84分子を含む場合と同じ数のPTH分子又はPTH分子を含む、用量を指す。例えば、制御放出PTH化合物が、1つの制御放出PTH化合物につき1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む場合、モル当量用量は、PTH 1-84の1分子ごとに1つの制御放出PTH化合物である。制御放出PTH化合物が、1つの制御放出PTH化合物につき2つのPTH分子又はPTH部分構造を含む場合、モル当量用量は、PTH 1-84の2分子ごとに1つの制御放出PTH化合物である。

。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

本明細書において使用する用語「制御放出PTH化合物」は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含み、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造が少なくとも12時間の放出半減期で放出される、任意の化合物、コンジュゲート、結晶又は混合物を指す。

【 0 0 2 9 】

本明細書において使用する用語「放出半減期」及び「半減期」は、生理条件(すなわち、水性緩衝液、pH7.4、37)下で、制御放出PTH化合物にそれぞれ含まれている全てのPTH又はPTH部分構造の半分が前記制御放出PTH化合物から放出されるまでに必要な時間を指す。

【 0 0 3 0 】

本明細書において使用する用語「PTH」は、血清カルシウムを及び腎臓リン排泄を増すこと、血清リン及び腎臓カルシウム排泄を減じることを特徴とする、全てのPTHポリペプチド、好ましくは哺乳動物種からの、より好ましくはヒト及び哺乳動物種からの、より好ましくはヒト及びネズミ科の種からの前記PTHポリペプチドはもちろん、それらのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、並びにそれらの誘導体及び断片も指す。用語「PTH」は、共通のPTH/PTHrP1受容体と結合し、それを活性化する、全てのPTH関連ポリペプチド(PTHrP)、例えば、配列番号121のポリペプチドも指す。好ましくは、用語「PTH」は、配列番号51のPTHポリペプチド、並びに本質的に同じ生物活性を示す、すなわち、血清カルシウム及び腎臓リン排泄を増し、血清リン及び腎臓カルシウム排泄を減じる、そのバリエーション、ホモログ及び誘導体を指す。

【 0 0 3 1 】

好ましくは、用語「PTH」は、以下のペプチド配列を指す：

配列番号1 (PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAKKSQ

配列番号2 (PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAKKS

配列番号3 (PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAKK

配列番号4 (PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAKA

配列番号5 (PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLT

配列番号6 (PTH 1-79)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLT

配列番号7 (PTH 1-78)
SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVL

配列番号8 (PTH 1-77)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNV

配列番号9 (PTH 1-76)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVN

配列番号10 (PTH 1-75)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADV

10

20

30

40

50

配列番号11 (PTH 1-74)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKAD

配列番号12 (PTH 1-73)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKA

配列番号13 (PTH 1-72)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADK

配列番号14 (PTH 1-71)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEAD

10

配列番号15 (PTH 1-70)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEA

配列番号16 (PTH 1-69)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGE

配列番号17 (PTH 1-68)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLG

20

配列番号18 (PTH 1-67)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSL

配列番号19 (PTH 1-66)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKS

配列番号20 (PTH 1-65)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEK

30

配列番号21 (PTH 1-64)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHE

配列番号22 (PTH 1-63)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESH

配列番号23 (PTH 1-62)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVES

配列番号24 (PTH 1-61)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVE

40

配列番号25 (PTH 1-60)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LV

配列番号26 (PTH 1-59)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNVL

配列番号27 (PTH 1-58)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

配列番号28 (PTH 1-57)

50

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDN
 配列番号29 (PTH 1-56)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED
 配列番号30 (PTH 1-55)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKE
 配列番号31 (PTH 1-54)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKK
 配列番号32 (PTH 1-53)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK
 配列番号33 (PTH 1-52) 10
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR
 配列番号34 (PTH 1-51)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP
 配列番号35 (PTH 1-50)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR
 配列番号36 (PTH 1-49)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ
 配列番号37 (PTH 1-48)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS
 配列番号38 (PTH 1-47) 20
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG
 配列番号39 (PTH 1-46)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA
 配列番号40 (PTH 1-45)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD
 配列番号41 (PTH 1-44)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR
 配列番号42 (PTH 1-43)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP
 配列番号43 (PTH 1-42) 30
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA
 配列番号44 (PTH 1-41)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL
 配列番号45 (PTH 1-40)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP
 配列番号46 (PTH 1-39)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA
 配列番号47 (PTH 1-38)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG
 配列番号48 (PTH 1-37) 40
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL
 配列番号49 (PTH 1-36)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA
 配列番号50 (PTH 1-35)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV
 配列番号51 (PTH 1-34)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF
 配列番号52 (PTH 1-33)
 SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN
 配列番号53 (PTH 1-32) 50

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH

配列番号54 (PTH 1-31)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV

配列番号55 (PTH 1-30)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD

配列番号56 (PTH 1-29)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ

配列番号57 (PTH 1-28)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL

配列番号58 (PTH 1-27)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK

配列番号59 (PTH 1-26)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK

配列番号60 (PTH 1-25)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR

配列番号61(アミド化PTH 1-84)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAKKSQ;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号62 (アミド化PTH 1-83)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAKKS;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号63 (アミド化PTH 1-82)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号64 (アミド化PTH 1-81)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLTAK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号65 (アミド化PTH 1-80)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLT;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号66 (アミド化PTH 1-79)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVLT;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号67 (アミド化PTH 1-78)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNVL;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号68 (アミド化PTH 1-77)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADVNV;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号69 (アミド化PTH 1-76)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADV;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号70 (アミド化PTH 1-75)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKADV;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号71 (アミド化PTH 1-74)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV
LVESHEKSLGEADKAD;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号72 (アミド化PTH 1-73)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

10

20

30

40

50

LVESHEKSLGGEADKA;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号73 (アミド化PTH 1-72)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKSLGGEADK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号74 (アミド化PTH 1-71)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKSLGGEAD;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号75 (アミド化PTH 1-70)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKSLGGEA;(この配列中のC末端はアミド化されている)

10

配列番号76 (アミド化PTH 1-69)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKSLGE;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号77 (アミド化PTH 1-68)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKSLG;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号78 (アミド化PTH 1-67)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKSL;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号79 (アミド化PTH 1-66)

20

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEKS;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号80 (アミド化PTH 1-65)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHEK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号81 (アミド化PTH 1-64)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESHE;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号82 (アミド化PTH 1-63)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVESH;(この配列中のC末端はアミド化されている)

30

配列番号83 (アミド化PTH 1-62)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVES;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号84 (アミド化PTH 1-61)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LVE;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号85 (アミド化PTH 1-60)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

LV;(この配列中のC末端はアミド化されている)

40

配列番号86 (アミド化PTH 1-59)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV

L;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号87 (アミド化PTH 1-58)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDNV;

(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号88 (アミド化PTH 1-57)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKEDN;(

この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号89 (アミド化PTH 1-56)

50

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKED;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号90 (アミド化PTH 1-55)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKKE;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号91 (アミド化PTH 1-54)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRKK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号92 (アミド化PTH 1-53)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPRK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

10

配列番号93 (アミド化PTH 1-52)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRPR;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号94 (アミド化PTH 1-51)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQRP;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号95 (アミド化PTH 1-50)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQR;(この配列中のC末端はアミド化されている)

20

配列番号96 (アミド化PTH 1-49)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGSQ;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号97 (アミド化PTH 1-48)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAGS;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号98 (アミド化PTH 1-47)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDAG;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号99 (アミド化PTH 1-46)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRDA;(この配列中のC末端はアミド化されている)

30

配列番号100 (アミド化PTH 1-45)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPRD;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号101 (アミド化PTH 1-44)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAPR;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号102 (アミド化PTH 1-43)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLAP;(この配列中のC末端はアミド化されている)

40

配列番号103 (アミド化PTH 1-42)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPLA;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号104 (アミド化PTH 1-41)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAPL;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号105 (アミド化PTH 1-40)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGAP;(この配列中のC末端はアミド化されている)配列番号106 (アミド化PTH 1-39)

50

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALGA;(この配列中のC末端はアミド化されている)配列番号107 (アミド化PTH 1-38)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVALG;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号108 (アミド化PTH 1-37)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVAL;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号109 (アミド化PTH 1-36)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFVA;(この配列中のC末端はアミド化されている)

10

配列番号110 (アミド化PTH 1-35)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNFV;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号111 (アミド化PTH 1-34)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号112 (アミド化PTH 1-33)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHN;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号113 (アミド化PTH 1-32)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVH;(この配列中のC末端はアミド化されている)

20

配列番号114 (アミド化PTH 1-31)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDV;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号115 (アミド化PTH 1-30)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQD;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号116 (アミド化PTH 1-29)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQ;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号117 (アミド化PTH 1-28)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKL;(この配列中のC末端はアミド化されている)

30

配列番号118 (アミド化PTH 1-27)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号119 (アミド化PTH 1-26)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRK;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号120 (アミド化PTH 1-25)

SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLR;(この配列中のC末端はアミド化されている)

配列番号121 (PTHrP)

AVSEHQLLDHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSPNSKPSNTKNHPVRFSG
DDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKKGKPKRKEQEKKRRTSAWLDSGVTGSG
LEGDHLSDTSTTSLELDSRRH

40

【0032】

より好ましくは、用語「PTH」は、配列番号47、48、49、50、51、52、53、54、55、107、108、109、110、111、112、113、114及び115の配列を指す。より一層好ましくは、用語「PTH」は、配列番号50、51、52、110、111及び112の配列を指す。特に好ましい実施形態において、用語「PTH」は、配列番号51の配列を指す。

【0033】

本明細書において使用する用語「PTHポリペプチドバリエーション」は、基準PTH又はPTHrPポリペプチドとは異なる、同じ種からのポリペプチドを指す。好ましくは、そのような基準は、PTHポリペプチド配列であり、配列番号51の配列を有する。一般に、差は限られ

50

ており、したがって、基準及びバリエーションのアミノ酸配列は、全体にわたって近似しており、多くの領域において同一である。好ましくは、PTHポリペプチドバリエーションは、基準PTH又はPTHrPポリペプチド、好ましくは配列番号51のPTHポリペプチドと、少なくとも70%、80%、90%又は95%同一である。クエリアミノ酸配列と少なくとも例えば95%「同一の」アミノ酸配列を有するポリペプチドは、対象ポリペプチドのアミノ酸配列が、クエリアミノ酸配列のアミノ酸100個ごとに5個以下のアミノ酸変化を含むことがあることを除いて、クエリ配列と同一であることを意味する。基準配列のこれらの変化は、基準アミノ酸配列のアミノ末端(N末端)若しくはカルボキシ末端(C末端)位置に存在してもよく、又は基準配列内の残基の中に個々に散在する、若しくは基準配列内の1つ以上の隣接する基内に散在する、これらの末端位置の間のいずれの位置に存在してもよい。クエリ配列は、基準配列の全アミノ酸配列であってもよく、又は本明細書に記載するように指定されるいずれの断片であってもよい。好ましくは、クエリ配列は、配列番号51の配列である。

10

【0034】

そのようなPTHペプチドバリエーションは、染色体若しくは生物の所与の座位を占有するPTH又はPTHrPの幾つかの代替形態のうちの1つによってコードされた天然に存在するアレルバリエーションなどの、天然に存在するバリエーションであってもよく、又は単一の一次転写産物に由来する天然に存在するスプライスバリエーションによってコードされたアイソフォームであってもよい。或いは、PTHポリペプチドバリエーションは、天然に存在することが公知でないバリエーションであっても、当技術分野において公知の変異誘発法によってつくることができるバリエーションであってもよい。

20

【0035】

生物学的機能を実質的に失うことなく、生物活性ポリペプチドのN末端又はC末端から1つ以上のアミノ酸を欠失させることができることは、当技術分野において公知である。そのようなN及び/又はC末端欠失も、用語PTHポリペプチドバリエーションによって包含される。

【0036】

PTH又はPTHrPポリペプチドの一部のアミノ酸配列を、該ポリペプチドの構造又は機能に有意に影響を与えることなく変えることができることも、当業者は認識している。そのような変異体は、活性に殆ど影響を与えないように当技術分野において公知の一般則に従って選択される、欠失、挿入、反転、反復及び置換を含む。例えば、表現型的にサイレントなアミノ酸置換を行う方法に関するガイダンスは、参照によりその全体が本明細書に組み入れられているBowieら(1990)、Science 247:1306-1310に提供されており、この参考文献の著者は、変化に対するアミノ酸配列の許容度を研究するための2つの主要アプローチがあることを示している。

30

【0037】

用語PTHポリペプチドは、PTH又はPTHrPアナログ、オルソログ、及び/又は種ホモログによってコードされた全てのPTH又はPTHrPポリペプチドも包含する。PTHrP及びPTHrPアナログが共通のPTH/PTHrP1受容体に結合して該受容体を活性化させるため、用語PTHポリペプチドが全てのPTHrPアナログも包含することも、当業者は認識している。本明細書において使用する用語「PTHアナログ」は、異なる無関係の生物のPTH又はPTHrPであっても、各生物において同じ機能を達成するが、それらの生物の祖先が共通して持っていた祖先構造が起源ではないPTH又はPTHrPを指す。そのような起源ではなく、類似のPTH及びPTHrPが別々に生じ、そしてその後、同じ又は同様の機能を果たすように進化した。言い換えると、類似のPTH及びPTHrPポリペプチドは、同じ生物活性を果たす、すなわち、血清カルシウム及び腎臓リン排泄を増し、血清リン及び腎臓カルシウム排泄を減じるが、全く異なるアミノ酸配列を有するポリペプチドである。

40

【0038】

本明細書において使用する用語「PTHオルソログ」は、2つの異なる種内のPTH又はPTHrPであっても、祖先種における共通の相同PTH又はPTHrPによって互いの配列に関連性はあるが、互いに異なるものになるように進化したPTH又はPTHrPを指す。

50

【0039】

本明細書において使用する用語「PTHホモログ」は、異なる生物のPTH又はPTHrPであって、各生物において同じ機能を果たし、それらの生物の祖先が共通して持っていた祖先構造が起源であるPTH又はPTHrPを指す。言い換えると、相同PTHポリペプチドは、同じ生物活性を果たす、すなわち、血清カルシウム及び腎臓リン排泄を増し、血清リン及び腎臓カルシウム排泄を減じる、全く同様のアミノ酸配列を有するポリペプチドである。好ましくは、PTHポリペプチドホモログは、基準PTH又はPTHrPポリペプチド、好ましくは配列番号51のPTHポリペプチドと少なくとも40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%の同一性を示すポリペプチドと定義される。

【0040】

したがって、本発明によるPTHポリペプチドは、例えば、(i)アミノ酸残基の少なくとも1つが、保存又は非保存アミノ酸残基、好ましくは保存アミノ酸残基で置換されており、そのような置換されたアミノ酸残基が遺伝コードによってコードされているものであってもよく、又はなくてもよいもの、及び/又は(ii)アミノ酸残基の少なくとも1つが置換基を含むもの、及び/又は(iii)PTHポリペプチドが、別の化合物、例えば、該ポリペプチドの半減期を増すための化合物(例えば、ポリエチレングリコール)と融合しているもの、及び/又は(iv)IgG Fc融合領域ポリペプチド若しくはリーダー若しくは分泌配列、又は上記形態のポリペプチドの精製に用いられる配列、又はタンパク質前駆体配列などの、さらなるアミノ酸がPTHポリペプチドに融合しているものであってもよい。

【0041】

本明細書において使用する用語「PTHポリペプチド断片」は、PTH又はPTHrPポリペプチド、好ましくは配列番号51のポリペプチドのアミノ酸配列の一部についての連続する範囲を含む任意のポリペプチドを指す。

【0042】

より具体的には、PTHポリペプチド断片は、PTH又はPTHrPポリペプチドの、より好ましくは配列番号51のポリペプチドの、少なくとも6、例えば、少なくとも8、少なくとも10又は少なくとも17の連続するアミノ酸を含む。さらに、PTHポリペプチド断片は、少なくとも6のアミノ酸を含むPTH又はPTHrPポリペプチドの亜属と記載されることがあり、この場合の「少なくとも6」は、6と、PTH又はPTHrPポリペプチドの、好ましくは配列番号51の、C末端アミノ酸を表す整数との間の、任意の整数と定義する。N末端及びC末端位置に関してさらに指定されている、上に記載したような、長さ少なくとも6アミノ酸のPTH又はPTHrPポリペプチド断片の種をさらに含む。N末端及びC末端位置によって特に指定される、上に記載したような長さ少なくとも6アミノ酸の全てのPTH又はPTHrPポリペプチド断片も、個々の種として用語「PTHポリペプチド断片」に包含される。すなわち、PTH又はPTHrPポリペプチド、好ましくは配列番号51のPTHポリペプチドの所与のいずれかのアミノ酸配列上の、連続する少なくとも6アミノ酸の長さの断片が占有しうる、N末端位置とC末端位置のあらゆる組合せが、本発明に含まれる。

【0043】

用語「PTH」は、上記の配列を有するが、例えばデブシペプチドのような、アミド結合と非アミド結合、例えばエステル結合の両方を含む骨格を有する、ポリ(アミノ酸)コンジュゲートも含む。デブシペプチドは、骨格がアミド(ペプチド)結合とエステル結合の両方を含む、アミノ酸残基の鎖である。したがって、本明細書において使用する用語「側鎖」は、アミノ酸部分構造がアミン結合によって連結されている場合、例えばポリペプチドの場合、アミノ酸部分構造のアルファ-炭素に結合している部分構造を指し、又は例えばデブシペプチドの場合のようなポリ(アミノ酸)コンジュゲートの骨格に結合している任意の炭素原子含有部分構造を指す。好ましくは、用語「PTH」は、アミド(ペプチド)結合によって形成される骨格を有するポリペプチドを指す。

【0044】

用語PTHは、PTH又はPTHrPの上記バリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、誘導体及び断片を含むので、基準配列内の特定の位置への全ての言及は、具体的に述べてい

10

20

30

40

50

ない場合でも、PTH又はPTHrP部分構造のバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、誘導体及び断片内の同等の位置も含む。

【0045】

本明細書において使用する用語「ミセル」は、液体コロイド中に分散されている両親媒性分子の凝集体を意味する。水溶液中で、典型的なミセルは、界面活性剤分子の親水性部分構造が周囲の溶媒に向いており、界面活性剤の疎水性部分構造が内側に向いている、「順相ミセル」とも呼ばれる凝集体を形成する。「逆ミセル」は、内側に向いている親水性部分構造、及び周囲の溶媒に向いている疎水性部分構造を有する。

【0046】

本明細書において使用する用語「リポソーム」は、少なくとも1つの脂質二重層を有する小胞、好ましくは球状小胞を指す。好ましくは、リポソームは、リン脂質、より一層好ましくはホスファチジルコリンを含む。用語「リポソーム」は、様々な構造及びサイズを指し、例えば、1つより多くの同心脂質二重層と100~1000nmの平均直径を有する、多層リポソーム小胞(MLV)、1つの脂質二重層及び25~100nmの平均直径を有する、小さな単層リポソーム小胞(SUV)、1つの脂質二重層及び約1000µmの平均直径を有する、大きな単層リポソーム小胞(LUV)、並びに1つの脂質二重層及び1~100µmの平均直径を有する、巨大単層小胞(GUV)などを指す。用語「リポソーム」は、弾性小胞、例えば、トランスフェロソーム(transfersome)及びエトソーム(ethosome)なども含む。

10

【0047】

本明細書において使用する用語「アクアソーム(aquasome)」は、少なくとも3層の自己集合構造、すなわち、修飾されている又はされていない薬物の薬物分子が吸着されているオリゴマーフィルムで覆われた固相ナノ結晶コア、を含む、60~300nmの直径を有する球状ナノ粒子を指す。

20

【0048】

本明細書において使用する用語「エトソーム」は、リン脂質、並びに比較的高濃度のエタノール及び/又はイソプロパノール、並びに水を含み、数十ナノメートル~マイクロメートルの範囲のサイズを有する、脂質小胞を指す。

【0049】

本明細書において使用する用語「LeciPlex」は、ダイズPC、カチオン性薬剤、及び生体適合性溶媒、例えば、PEG 300、PEG 400、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル又は2-ピロリドン若しくはN-メチル-2-ピロリドンを含む、正電荷を有するリン脂質系小胞システムを指す。

30

【0050】

本明細書において使用する用語「ニオソーム」は、非イオン性界面活性剤を含む単層又は多層小胞を指す。

【0051】

本明細書において使用する用語「ファーマコソーム(pharmacosome)」は、生物活性部分構造に共有結合している脂質からの、超微細小胞、ミセル又は六角形の凝集体を指す。

【0052】

本明細書において使用する用語「プロニオソーム(proniosome)」は、再水和させて軽く攪拌するとニオソームになる、界面活性剤被覆担体の乾燥製剤を指す。

40

【0053】

本明細書において使用する用語「ポリマーソーム」は、両親媒性合成ブロックコポリマーから形成された膜を含む人工球状小胞であって、そのコアの中に水溶液を場合により含むこともある人工球状小胞を指す。ポリマーソームは、50nmから5µm及びそれより大きいものまで多岐にわたる直径を有する。この用語は、ある特定の化学物質が膜を通して小胞内に入る又は小胞内から出て行くことを可能にするチャンネルを含むように設計されたポリマーソームである、シントソーム(syntosome)も含む。

【0054】

50

本明細書において使用する用語「スフィンゴソーム」は、水性体積が、天然又は合成スフィンゴ脂質で主として構成されている膜状脂質二重層により完全に内包されている、同心二重層小胞を指す。

【0055】

本明細書において使用する用語「トランスフェロソーム」は、水性コアを含む超柔軟な脂質小胞であって、共通の極性を有する好適な末端活性化脂質の混合物から形成される脂質小胞を指し、共通の極性を有することで高度に湾曲した二重層の形成が助長され、この湾曲した二重層が、トランスフェロソームを高度に変形可能にする。

【0056】

本明細書において使用する用語「ウファソーム(ufasome)」は、不飽和脂肪酸を含む小胞を指す。

10

【0057】

本明細書において使用する用語「ポリペプチド」は、50以下のアミノ酸モノマーを含む、ペプチドを指す。

【0058】

本明細書において使用する用語「タンパク質」は、50より多くのアミノ酸残基を含む、ペプチドを指す。好ましくは、タンパク質は、最大で20000アミノ酸残基、例えば最大で15000アミノ酸残基、例えば最大で10000アミノ酸残基、例えば最大で5000アミノ酸残基、例えば最大で4000アミノ酸残基、例えば最大で3000アミノ酸残基、例えば最大で2000アミノ酸残基、例えば最大で1000アミノ酸残基を含む。

20

【0059】

本明細書において使用する用語「生理条件」は、37℃、pH7.4の水性緩衝液を指す。

【0060】

本明細書において使用する用語「医薬組成物」は、1つ以上の活性成分、例えば少なくとも1つの制御放出PTH化合物などと、1つ以上の賦形剤とを含有する組成物、並びに前記組成物の成分のいずれか2つ以上についての組合せ、複合体化若しくは凝集から、又は前記成分の1つ以上についての解離から、又は前記成分の1つ以上についての他のタイプの反応若しくは相互作用から、直接又は間接的に得られる任意の産物を指す。したがって、本発明の使用のための医薬組成物は、1つ以上の制御放出PTH化合物と医薬的に許容される賦形剤とを混合することによって製造される任意の組成物を包含する。

30

【0061】

本明細書において使用する用語「液体組成物」は、水溶性制御放出PTH化合物と1つ以上の溶媒、例えば水とを含む混合物を指す。

【0062】

用語「懸濁組成物」は、水不溶性制御放出PTH化合物と、1つ以上の溶媒、例えば水とを含む混合物を指す。

【0063】

本明細書において使用する用語「乾燥組成物」は、医薬組成物が乾燥形態で提供されることを意味する。好適な乾燥方法は、噴霧乾燥、及び凍結乾燥、すなわちフリーズドライである。プロドラッグのそのような乾燥組成物は、カールフィッシャーによって判定して、最大10%、好ましくは5%未満、及びより好ましくは2%未満の残留水分を有する。好ましくは、本発明の使用のための医薬組成物は、凍結乾燥によって乾燥される。

40

【0064】

本明細書において使用する用語「薬物」は、疾患の治療、治癒、予防若しくは診断に使用される、又は身体的若しくは精神的幸福を別様に向上させるために使用される物質、例えばPTHなどを指す。薬物を別の部分構造とコンジュゲートさせる場合、結果として得られる生成物の、その薬物に由来する部分構造を、「生物活性部分構造」と呼ぶ。

【0065】

本明細書において使用する用語「プロドラッグ」は、生物活性部分構造が、その生物活性部分構造との可逆的結合を含む可逆的リンカー部分構造を介して、特殊な保護基に可逆

50

的に共有結合で連結されている、コンジュゲートを指し、前記可逆的リンカー部分構造を「可逆的プロドラッグリンカー部分構造」とも呼び、前記特殊な保護基は、親分子の望ましくない特性を変える、又は除去するものである。これは、薬物の望ましい特性の強化及び望ましくない特性の抑制も含む。特殊な非毒性保護基を「担体」と呼ぶ。プロドラッグは、可逆的に共有結合されている生物活性部分構造を、その対応する薬物の形態で放出する。言い換えると、プロドラッグは、可逆的プロドラッグリンカー部分構造を介して担体部分構造に可逆的に共有結合でコンジュゲートされている生物活性部分構造を含むコンジュゲートであり、前記担体の前記可逆的リンカー部分構造への可逆的な共有結合は、直接的であるか、スペーサーを介している。そのようなコンジュゲートは、それまでコンジュゲートされていた生物活性部分構造を遊離未修飾薬物の形態で放出する。

10

【0066】

「生分解性結合」又は「可逆的結合」は、半減期が1時間～3ヶ月、好ましくは1時間～2ヶ月、さらに一層好ましくは1時間～1ヶ月、さらに一層好ましくは1時間～3週間、最も好ましくは1時間～2週間の範囲である、生理条件(pH7.4の水性緩衝液、37℃)下、酵素不在で加水分解により分解されうる、すなわち切断されうる結合である。したがって、安定した結合は、生理条件(pH7.4の水性緩衝液、37℃)下で3ヶ月より長い半減期を有する結合である。

【0067】

本明細書において使用する用語「痕跡を残さないプロドラッグリンカー」は、切断されると薬物をその遊離形態で放出する可逆的プロドラッグリンカー、すなわち、生物活性部分構造を担体と可逆的に共有結合で連結させるリンカー部分構造を意味する。本明細書において使用する用語「遊離形態」の薬物は、その未修飾の薬理活性形態での薬物を意味する。

20

【0068】

本明細書において使用する用語「賦形剤」は、治療に役立つもの、例えば、薬物又はプロドラッグを投与するために用いられる希釈剤、アジュバント又はビヒクルを指す。そのような医薬賦形剤は、滅菌液、例えば、水及び油(ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などを含むがこれらに限定されない、石油、動物、植物又は合成由来のものを含む)であることができる。水は、医薬組成物が経口投与される場合に好ましい賦形剤である。医薬組成物が静脈内投与される場合、食塩水及びデキストロース水溶液が好ましい賦形剤である。食塩溶液、並びにデキストロース及びグリセロール水溶液は、注射用溶液のための液体賦形剤として好ましく用いられる。好適な医薬賦形剤としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、マンニトール、トレハロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。医薬組成物は、必要に応じて、少量の湿潤若しくは乳化剤、pH緩衝剤、例えば、酢酸塩、コハク酸塩、tris、炭酸塩、リン酸塩、HEPES(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)、MES(2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸)なども含有することがあり、又は界面活性剤、例えば、Tween、ポロキサマー、ポロキサミン、CHA PS、Igepal、又はアミノ酸、例えば、グリシン、リシン若しくはヒスチジンなどを含有することがある。これらの医薬組成物は、液剤、懸濁剤、エマルジョン、錠剤、ピル、カプセル、粉末、徐放製剤などの形態をとることができる。医薬組成物は、旧来の結合剤及び賦形剤、例えばトリグリセリドを用いて、座剤として製剤化されることもある。経口製剤は、標準的な賦形剤、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを含むことができる。そのような組成物は、患者への適切な投与のための剤形を生じさせるために好適な量の賦形剤と共に、治療有効量の薬物又は生物活性部分構造を含有することになる。製剤は、投与方法にふさわしいものであるべきである。

30

40

【0069】

本明細書において使用する用語「試薬」は、少なくとも1つの官能基を別の化合物又は

50

薬物の官能基との反応のために含む化合物を意味する。官能基(例えば、一級若しくは二級アミン又はヒドロキシル官能基)を含む薬物も試薬であることが理解される。

【0070】

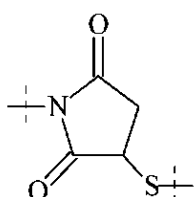
本明細書において使用する用語「部分構造」は、対応する試薬と比較して1個以上の原子がない、分子の一部を意味する。例えば、式「H-X-H」の試薬が別の試薬と反応し、反応生成物の一部になる場合、その反応生成物の対応する部分構造は、構造「H-X-」又は「-X-」を有するが、各「-」は、別の部分構造への結合を示す。したがって、生物活性部分構造は、プロドラッグから薬物として放出される。

【0071】

原子団が、2つの部分構造に結合している又は1つの部分構造に割り込んでいる、原子団の配列又は化学構造が提供されている場合、別段の明確な記述がない限り、前記配列又は化学構造は、いずれの配向で前記2つの部分構造に結合していてもよいことが理解される。例えば、部分構造「-C(O)N(R¹)-」は、「-C(O)N(R¹)-」として、又は「-N(R¹)C(O)-」として、2つの部分構造に結合していることもあり、又は1つの部分構造に割り込んでいることもある。同様に、部分構造

10

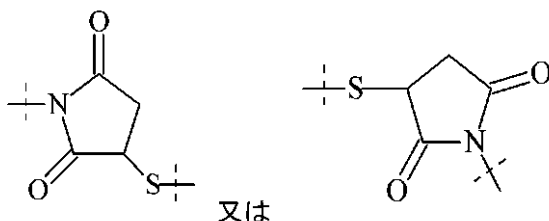
【化1】



20

は、

【化2】



30

として、2つの部分構造に結合している又は1つの部分構造に割り込んでいることがある。

【0072】

本明細書において使用する用語「官能基」は、他の原子団と反応することができる原子団を意味する。官能基は、これらに限定されるものではないが、以下の基を含む:カルボン酸(-C(=O)OH)、一級又は二級アミン(-NH₂、-NH-)、マレイミド、チオール(-SH)、スルホン酸(-(O=S=O)OH)、カーボネート、カルバメート(-O(C=O)N)、ヒドロキシル(-OH)、アルデヒド(-(C=O)H)、ケトン(-(C=O)-)、ヒドラジン(N-N)、イソシアネート、イソチオシアネート、リン酸(-O(P=O)OH₂OH)、ホスホン酸(-O(P=O)OHH)、ハロアセチル、ハロゲン化アルキル、アクリロイル、フッ化アリール、ヒドロキシルアミン、ジスルフィド、スルホンアミド、スルホン酸、ビニルスルホン、ビニルケトン、ジアゾアルカン、オキシラン及びアジリジン。

40

【0073】

本発明の使用のための制御放出PTH化合物が1つ以上の酸性又は塩基性基を含む場合、本発明は、それらの対応する医薬的に又は毒物学的に許容される塩、特にそれらの医薬的に利用可能な塩も含む。したがって、酸性基を含む本発明の使用のための制御放出PTH化合物を、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として、本発明に従って使用することができる。そのような塩のより詳細な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又はアンモニア若しくは有機アミン(例えば

50

、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなど)若しくはアミノ酸との塩が挙げられる。1つ以上の塩基性基、すなわちプロトン化されうる基を含む本発明の使用のための制御放出PTH化合物が存在することもあり、そのようなプロドラッグを無機又は有機酸とそれらの付加塩の形態で本発明に従って使用することができる。好適な酸の例としては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェノールプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、及び当業者に公知の他の酸が挙げられる。正電荷アンモニウム基及びその塩の適切な対イオンをもたらすアミン基のアルキル化のような、塩基性基をカチオンに転化させるさらなる方法は、当業者には公知である。本発明の使用のための制御放出PTH化合物が酸性基と塩基性基を同時に含む場合、本発明は、言及した塩形態に加えて、分子内塩又はベタイン(双性イオン)も含む。それぞれの塩は、例えば、これらの化合物を溶媒若しくは分散液中で有機若しくは無機酸若しくは塩基と接触させることによる、又は他の塩とのアニオン交換若しくはカチオン交換によるような、当業者に公知である慣習的方法によって得ることができる。本発明は、生理学的適合性が低いため、直接的には医薬品における使用に適さないが、例えば、中間体として化学反応に又は医薬的に許容される塩の製造に使用することができる、本発明の使用のための化合物の全ての塩も含む。

10

【0074】

20

用語「医薬的に許容される」は、患者に投与されたとき害を及ぼさない物質を意味し、好ましくは、規制機関、例えば、EMA(欧州)及び/又はFDA(米国)及び/又は任意の他の国家の規制機関によって、動物での使用に、好ましくはヒトでの使用に認可されていることを意味する。

【0075】

本明細書において数値と組み合わせて使用される用語「約」は、その数値そのものに加えて、数値プラス/マイナス前記数値の10%以下、より好ましくは前記数値の8%以下、より一層好ましくは前記数値の5%以下、最も好ましくは前記数値の2%以下の範囲を示すために使用される。例えば、「約200」という句は、200+/-10%の範囲を意味し、すなわち、180~220の範囲、好ましくは、200+/-8%の範囲、すなわち、184~216の範囲、さらに一層好ましくは、200+/-5%の範囲、すなわち、190~210の範囲、最も好ましくは、200+/-2%の範囲、すなわち、196~204の範囲を意味するために使用される。「約20%」として示される百分率は、「20%+/-10%」、すなわち10~30%の範囲であることを意味せず、「約20%」は、18~22%、すなわち、20である数値のプラス/マイナス10%の範囲であることを意味することが理解される。

30

【0076】

本明細書において使用する用語「ポリマー」は、化学結合によって直鎖状、環状、分岐型、架橋型若しくは dendritic 状に又はこれらの組合せで連結されている反復構造単位、すなわちモノマーを含む分子であって、合成起源であっても、生体起源であっても、又は両方の組合せであってもよい分子を意味する。ポリマーは、例えば1つ以上の官能基などの、1つ以上の他の化学基及び/又は部分構造も含むことがあることが理解される。好ましくは、可溶性ポリマーは、少なくとも0.5kDaの分子量、例えば、少なくとも1kDaの分子量、少なくとも2kDaの分子量、少なくとも3kDaの分子量、又は少なくとも5kDaの分子量を有する。ポリマーが可溶性である場合、最大で1000kDa、例えば最大で750kDa、例えば最大で500kDa、例えば最大で300kDa、例えば最大で200kDa、例えば最大で100kDaの分子量を有するのが好ましい。ヒドロゲルなどの不溶性ポリマーについては、意味ある分子量範囲を提供することができないことが理解される。タンパク質は、各アミノ酸の側鎖がたとえ異なっていることがあっても、アミノ酸が反復構造単位であるポリマーであることも理解される。

40

【0077】

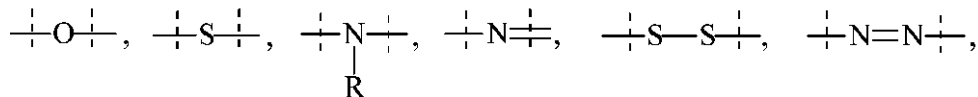
50

本明細書において使用する用語「高分子の」は、1つ以上のポリマー又はポリマー部分構造を含む試薬又は部分構造を意味する。高分子試薬又は部分構造は、1つ以上の他の部分構造も場合により含むことがあり、そのような他の部分構造は、好ましくは、以下のものからなる群から選択される：

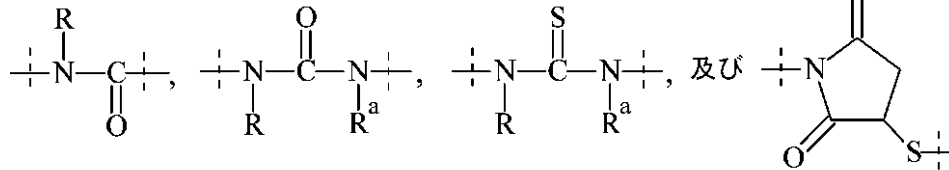
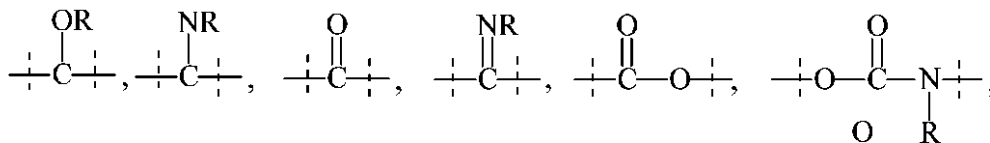
・ C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、C₂₋₅₀アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、8～11員ヘテロビシクリル、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル及びテトラリニル、並びに

・ 以下のものを含む群から選択される結合：

【化3】



10



20

(式中、

破線は、前記部分構造又は試薬の残部への結合を示し、

-R及び-R^aは、互いに独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルからなる群から選択される)。

【0078】

当業者には、重合反応から得られる重合生成物は、全て同じ分子量を有するとは限らず、むしろ分子量分布を示すことが理解される。それ故、本明細書において使用する分子量範囲、分子量、ポリマー中のモノマー数範囲、及びポリマー中のモノマー数は、数平均分子量及びモノマー数平均を指し、すなわち、ポリマー又は高分子部分構造の分子量の算術平均、及びポリマー又は高分子部分構造のモノマー数の算術平均を指す。

30

【0079】

したがって、「x」個のモノマー単位を含む高分子部分構造の場合、「x」に当てはめられるいずれの整数もモノマーの算術平均数に相当する。「x」に当てはめられる整数のいずれの範囲も、モノマーの算術平均数が存する整数範囲を提供する。「約x」として示される「x」の整数は、モノマーの算術平均数が、x±10%、好ましくはx±8%、より好ましくはx±5%、最も好ましくはx±2%の整数範囲内に存することを意味する。

【0080】

本明細書において使用する用語「数平均分子量」は、個々のポリマーの分子量の通常の算術平均を意味する。

40

【0081】

担体に関して本明細書において使用する用語「水溶性」は、そのような担体が発明の使用のための制御放出PTH化合物の一部である場合、そのような水溶性担体を含む制御放出PTH化合物の少なくとも1gを20℃で1リットルの水に溶解して、均質な溶液を形成することができることを意味する。したがって、担体に関しての用語「水不溶性」は、そのような担体が発明の使用のための制御放出PTH化合物の一部である場合、均質な溶液を形成するために、20℃で1リットルの水に、そのような水不溶性担体を含む制御放出PTH化合物を1g未満しか溶解できないことを意味する。

【0082】

50

制御放出PTH化合物に関して本明細書において使用する用語「水溶性」は、制御放出PTH化合物の少なくとも1gを20 ℃で1リットルの水に溶解して、均質な溶液を形成することができることを意味する。したがって、制御放出PTH化合物に関しての用語「水不溶性」は、均質な溶液を形成するために、20 ℃で1リットルの水に、制御放出PTH化合物を1g未満しか溶解できないことを意味する。

【0083】

本明細書において使用する用語「ヒドロゲル」は、共有結合性化学結合の存在のため不溶性である、ホモポリマー又はコポリマーで構成されている親水性又は両親媒性の高分子網目を意味する。架橋剤は、網目構造及び物理的整合性をもたらす。

【0084】

本明細書において使用する用語「熱ゲル化」は、約0 ℃～約10 ℃の範囲である低温で約0.1/秒のせん断速度で、25 ℃で500cps未満の粘度を有する液体又は低粘度溶液であるが、約30 ℃～約40 ℃の範囲であるより高温で、例えば約37 ℃で、約0.1/秒のせん断速度で、約25 ℃で10000cps未満のより高粘度の化合物である化合物を意味する。

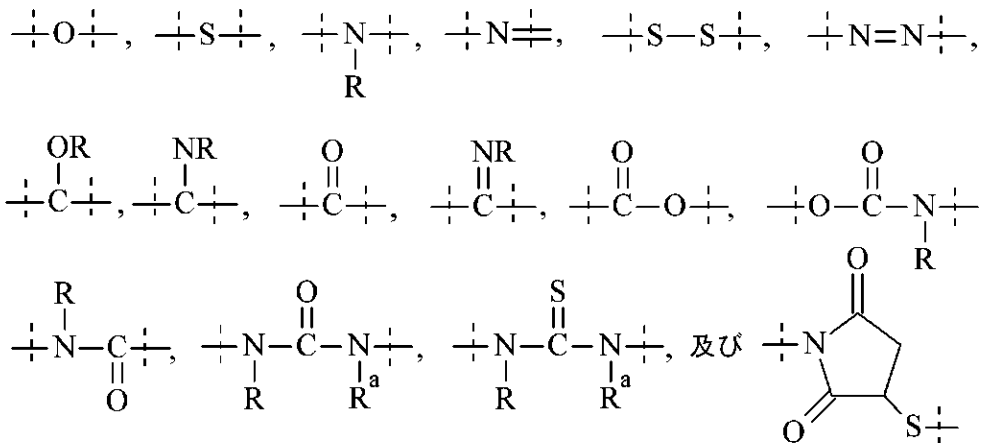
【0085】

部分構造又は試薬に関して本明細書において使用する用語「PEG系」は、前記部分構造又は試薬がPEGを含むことを意味する。好ましくは、PEG系部分構造又は試薬は、少なくとも10%(w/w)PEG、例えば少なくとも20%(w/w)PEG、例えば少なくとも30%(w/w)PEG、例えば少なくとも40%(w/w)PEG、例えば少なくとも50%(w/w)、例えば少なくとも60%(w/w)PEG、例えば少なくとも70%(w/w)PEG、例えば少なくとも80%(w/w)PEG、例えば、少なくとも95%などの、少なくとも90%(w/w)PEGを含む。前記PEG系部分構造又は試薬の残りの重量百分率は、以下の部分構造及び結合から好ましくは選択される他の部分構造である：

・C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、C₂₋₅₀アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、8～11員ヘテロピシクリル、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル及びテトラリニル、並びに

・以下のものを含む群から選択される結合：

【化4】



(式中、

破線は、前記部分構造又は試薬の残部への結合を示し、

-R及び-R^aは、互いに独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルからなる群から選択される)。

【0086】

部分構造又は試薬に関して本明細書において使用する用語「少なくともX% PEGを含むPEG系」は、前記部分構造又は試薬が少なくともX%(w/w)エチレングリコール単位(-CH₂CH₂O-)を含むことを意味し、前記エチレングリコール単位は、交互ブロック状に配列されていることもあり、又は前記部分構造若しくは試薬内にランダムに分布していることもあ

10

20

30

40

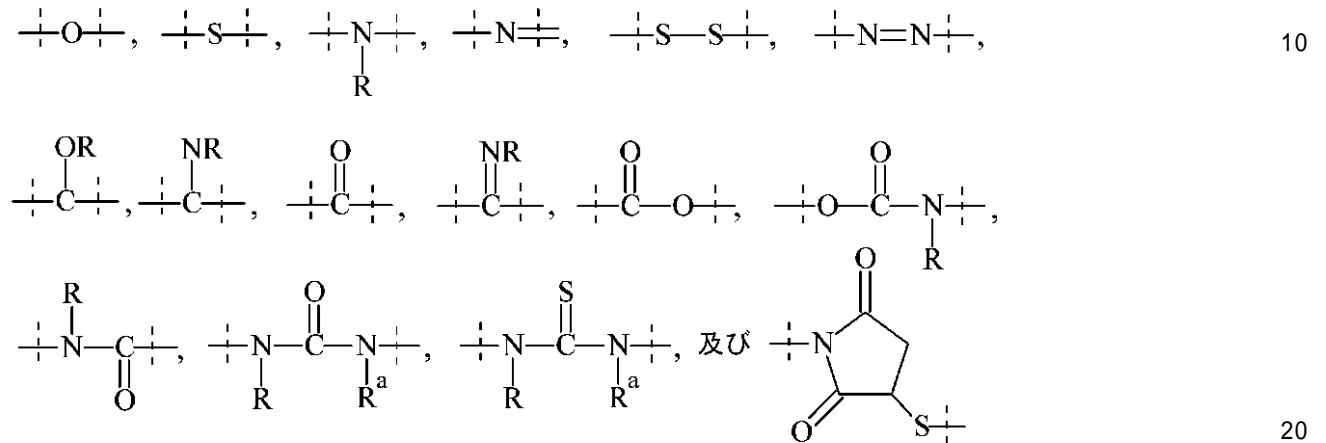
50

り、好ましくは、前記部分構造又は試薬の全てのエチレングリコール単位が1つのブロック内に存在し、そのPEG系部分構造又は試薬の残りの重量百分率は、下記の部分構造及び結合から好ましくは選択される他の部分構造である：

・ C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、C₂₋₅₀アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、8～11員ヘテロピシクリル、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル及びテトラリニル、並びに

・ 以下のものを含む群から選択される結合：

【化5】



(式中、

破線は、前記部分構造又は試薬の残部への結合を示し、

-R及び-R^aは、互いに独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルからなる群から選択される)。

【0087】

用語「少なくともX%ヒアルロン酸を含むヒアルロン酸系」は適宜使用される。

【0088】

本明細書において使用する用語「置換されている」は、分子又は部分構造の1個以上のH原子が別の原子又は原子団によって置き換えられていることを意味し、前記別の原子又は原子団を「置換基」と呼ぶ。

【0089】

好ましくは、1つ以上のさらなる任意選択の置換基は、互いに独立して、ハロゲン、-CN、-COOR^{x1}、-OR^{x1}、-C(O)R^{x1}、-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)₂R^{x1}、-S(O)R^{x1}、-N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b})、-SR^{x1}、-N(R^{x1}R^{x1a})、-NO₂、-OC(O)R^{x1}、-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}、-N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}、-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}、-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}、-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})、-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-T⁰、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、ここで、

-T⁰、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R^{x2}で場合により置換されており、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルには、-T⁰-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{x3})-、-S(O)₂N(R^{x3})-、-S(O)N(R^{x3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-、-S-、-N(R^{x3})-、-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-、-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-、及び-OC(O)N(R^{x3})-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おり、

-R^{x1}、-R^{x1a}、-R^{x1b}は、互いに独立して、-H、-T⁰、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、前記-T⁰、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R^{x2}で場合により置換されており、前記C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルには、-T⁰-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{x3})-、-S(O)₂N(R^{x3})-、-S(O)N(R^{x3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-、-S-、-N(R^{x3})-、-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-、-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-、及び-

10

20

30

40

50

OC(O)N(R^{x3})-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おり、

各T⁰は、独立して、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員ヘテロピシクリルからなる群から選択され、前記各T⁰は、独立して、同じ又は異なる1つ以上の-R^{x2}で場合により置換されており、

各R^{x2}は、独立して、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR^{x4}、-OR^{x4}、-C(O)R^{x4}、-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})、-S(O)₂N(R^{x4}R^{x4a})、-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})、-S(O)₂R^{x4}、-S(O)R^{x4}、-N(R^{x4})S(O)₂N(R^{x4a}R^{x4b})、-SR^{x4}、-N(R^{x4}R^{x4a})、-NO₂、-OC(O)R^{x4}、-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}、-N(R^{x4})S(O)₂R^{x4a}、-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}、-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}、-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})、-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

10

各-R^{x3}、-R^{x3a}、-R^{x4}、-R^{x4a}、-R^{x4b}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、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されている。

【0090】

より好ましくは、1つ以上のさらなる任意選択の置換基は、互いに独立して、ハロゲン、-CN、-COOR^{x1}、-OR^{x1}、-C(O)R^{x1}、-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)₂R^{x1}、-S(O)R^{x1}、-N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b})、-SR^{x1}、-N(R^{x1}R^{x1a})、-NO₂、-OC(O)R^{x1}、-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}、-N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}、-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}、-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}、-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})、-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-T⁰、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルからなる群から選択され、ここで、

20

-T⁰、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R^{x2}で場合により置換されており、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルには、-T⁰-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{x3})-、-S(O)₂N(R^{x3})-、-S(O)N(R^{x3})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{x3})S(O)₂N(R^{x3a})-、-S-、-N(R^{x3})-、-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-、-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-、及び-OC(O)N(R^{x3})-からなる群から選択される1つ以上の基が割り込んでおり、

各-R^{x1}、-R^{x1a}、-R^{x1b}、-R^{x3}、-R^{x3a}は、独立して、-H、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルからなる群から選択され、

各T⁰は、独立して、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員ヘテロピシクリルからなる群から選択され、前記各T⁰は、独立して、同じ又は異なる1つ以上の-R^{x2}で場合により置換されており、

30

各R^{x2}は、独立して、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR^{x4}、-OR^{x4}、-C(O)R^{x4}、-C(O)N(R^{x4}R^{x4a})、-S(O)₂N(R^{x4}R^{x4a})、-S(O)N(R^{x4}R^{x4a})、-S(O)₂R^{x4}、-S(O)R^{x4}、-N(R^{x4})S(O)₂N(R^{x4a}R^{x4b})、-SR^{x4}、-N(R^{x4}R^{x4a})、-NO₂、-OC(O)R^{x4}、-N(R^{x4})C(O)R^{x4a}、-N(R^{x4})S(O)₂R^{x4a}、-N(R^{x4})S(O)R^{x4a}、-N(R^{x4})C(O)OR^{x4a}、-N(R^{x4})C(O)N(R^{x4a}R^{x4b})、-OC(O)N(R^{x4}R^{x4a})、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

各-R^{x4}、-R^{x4a}、-R^{x4b}は、独立して、-H、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルからなる群から選択される。

40

【0091】

より一層好ましくは、1つ以上のさらなる任意選択の置換基は、互いに独立して、ハロゲン、-CN、-COOR^{x1}、-OR^{x1}、-C(O)R^{x1}、-C(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)₂N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-S(O)₂R^{x1}、-S(O)R^{x1}、-N(R^{x1})S(O)₂N(R^{x1a}R^{x1b})、-SR^{x1}、-N(R^{x1}R^{x1a})、-NO₂、-OC(O)R^{x1}、-N(R^{x1})C(O)R^{x1a}、-N(R^{x1})S(O)₂R^{x1a}、-N(R^{x1})S(O)R^{x1a}、-N(R^{x1})C(O)OR^{x1a}、-N(R^{x1})C(O)N(R^{x1a}R^{x1b})、-OC(O)N(R^{x1}R^{x1a})、-T⁰、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルからなる群から選択され、ここで、

-T⁰、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R^{x2}で場合により置換されており、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アル

50

キニルには、 $-T^0-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{x3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{x3})-$ 、 $-S(O)N(R^{x3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{x3})S(O)_2N(R^{x3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{x3})-$ 、 $-OC(OR^{x3})(R^{x3a})-$ 、 $-N(R^{x3})C(O)N(R^{x3a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^{x3})-$ からなる群から選択される1つ以上の基が割り込んでおり、

各 $-R^{x1}$ 、 $-R^{x1a}$ 、 $-R^{x1b}$ 、 $-R^{x2}$ 、 $-R^{x3}$ 、 $-R^{x3a}$ は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から選択され、

各 T^0 は、独立して、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員ヘテロビスクリルからなる群から選択され、前記各 T^0 は、独立して、同じ又は異なる1つ以上の $-R^{x2}$ で場合により置換されている。

【0092】

好ましくは、場合により置換されている分子の最大6個の $-H$ 原子は、独立して置換基によって置き換えられており、例えば、5個の $-H$ 原子が独立して置換基によって置き換えられており、4個の $-H$ 原子が独立して置換基によって置き換えられており、3個の $-H$ 原子が独立して置換基によって置き換えられており、2個の $-H$ 原子が独立して置換基によって置き換えられており、又は1個の $-H$ 原子が置換基によって置き換えられている。

【0093】

用語「割り込んでいる」は、部分構造が、2個の炭素原子間に挿入されている、又は挿入がその部分構造の末端のものである場合、炭素又はヘテロ原子と水素原子の間、好ましくは炭素と水素原子の間に挿入されていることを意味する。

【0094】

単独で又は組合せで本明細書において使用する用語「 C_{1-4} アルキル」は、1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル部分構造を意味する。分子の末端に存在する場合、直鎖又は分岐 C_{1-4} アルキルの例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチルである。分子の2つの部分構造が C_{1-4} アルキルによって結合されている場合には、そのような C_{1-4} アルキル基の例は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ である。 C_{1-4} アルキル炭素の各水素は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、 C_{1-4} アルキルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

【0095】

単独で又は組合せで本明細書において使用する用語「 C_{1-6} アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル部分構造を意味する。分子の末端に存在する場合、直鎖及び分岐 C_{1-6} アルキル基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル及び3,3-ジメチルプロピルである。分子の2つの部分構造が C_{1-6} アルキル基によって結合されている場合には、そのような C_{1-6} アルキル基の例は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 及び $-C(CH_3)_2-$ である。 C_{1-6} 炭素の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、 C_{1-6} アルキルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

【0096】

したがって、「 C_{1-10} アルキル」、「 C_{1-20} アルキル」又は「 C_{1-50} アルキル」は、それぞれ、1~10、1~20、又は1~50個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、 C_{1-10} 、 C_{1-20} 又は C_{1-50} 炭素の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、 C_{1-10} 又は C_{1-50} アルキルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

【0097】

単独で又は組合せで本明細書において使用する用語「 C_{2-6} アルケニル」は、2~6個の炭

10

20

30

40

50

素原子を有する、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐炭化水素部分構造を意味する。分子の末端に存在する場合、例は、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ である。分子の2つの部分構造が C_{2-6} アルケニルによって結合されている場合には、そのような C_{2-6} アルケニルの例は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。 C_{2-6} アルケニル部分構造の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、 C_{2-6} アルケニルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

【0098】

したがって、単独で又は組合せでの用語「 C_{2-10} アルケニル」、「 C_{2-20} アルケニル」又は「 C_{2-50} アルケニル」は、2~10、2~20、又は2~50個の炭素原子を有する、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐炭化水素部分構造を意味する。 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-20} アルケニル又は C_{2-50} アルケニル基の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-20} アルケニル又は C_{2-50} アルケニルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

10

【0099】

単独で又は組合せで本明細書において使用する用語「 C_{2-6} アルキニル」は、2~6個の炭素原子を有する、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐炭化水素部分構造を意味する。分子の末端に存在する場合、例は、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 及び $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ である。分子の2つの部分構造がアルキニル基によって結合されている場合には、例は、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ である。 C_{2-6} アルキニル基の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、1つ以上の二重結合が存在してもよい。場合により、 C_{2-6} アルキニルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

20

【0100】

したがって、単独で又は組合せで本明細書において使用する用語「 C_{2-10} アルキニル」、「 C_{2-20} アルキニル」又は「 C_{2-50} アルキニル」はそれぞれ、2~10、2~20、又は2~50個の炭素原子を有する、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐炭化水素部分構造を意味する。 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-20} アルキニル又は C_{2-50} アルキニル基の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、1つ以上の二重結合が存在してもよい。場合により、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-20} アルキニル又は C_{2-50} アルキニルに下で定義するような1つ以上の部分構造が割り込んでいてもよい。

30

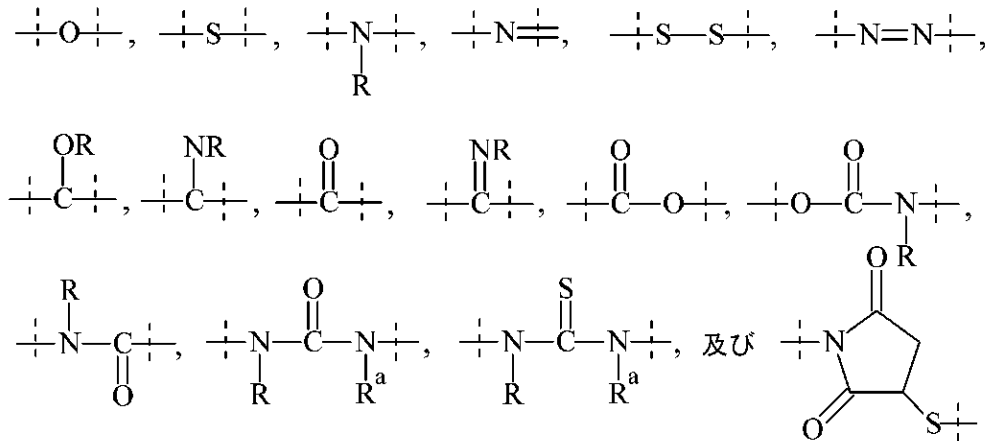
【0101】

上で述べたように、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-20} アルキル、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-50} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-20} アルケニル又は C_{2-50} アルキニルに、1つ以上の部分構造が場合により割り込んでいてもよく、前記1つ以上の部分構造は、好ましくは、

40

50

【化6】



10

(式中、

破線は、前記部分構造又は試薬の残部への結合を示し、

-R及び-R^aは、互いに独立して、-H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルからなる群から選択される)
からなる群から選択される。

【0102】

20

本明細書において使用する用語「C₃₋₁₀シクロアルキル」は、飽和されていてもよく、又は不飽和であってもよい、3~10個の炭素原子を有する環状アルキル鎖、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル又はシクロデシルを意味する。C₃₋₁₀シクロアルキル炭素の各水素原子は、上で定義したような置換基によって置き換えられていてもよい。用語「C₃₋₁₀シクロアルキル」は、ノルボルナン又はノルボルネンのような架橋した二環も含む。

【0103】

用語「8~30員カルボポリシクリル」又は「8~30員炭素多環(carbopolycycle)」は、8~30個の環原子を有し、2つの隣接する環が少なくとも1個の環原子を共有している、2環以上の環状部分構造であって、最大数までの二重結合(完全に飽和されている、部分的に飽和されている、又は不飽和である、芳香族又は非芳香族環)を含有することができる環状部分構造を意味する。好ましくは、8~30員カルボポリシクリルは、2、3、4又は5環、より好ましくは2、3又は4環の環状部分構造を意味する。

30

【0104】

本明細書において使用する用語「3~10員ヘテロシクリル」又は「3~10員複素環」は、3、4、5、6、7、8、9又は10個の環原子を有し、少なくとも1個の環原子、最大で4個までの環原子が、硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素、及び窒素(=N(O)-を含む)からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている環であって、最大数までの二重結合(完全に飽和されている、部分的に飽和されている、又は不飽和である、芳香族又は非芳香族環)を含有することができ、炭素又は窒素原子によって分子の残部に結合している環を意味する。3~10員複素環の例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アジリン、オキシレン、チイレン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール

40

50

、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピン及びホモピペラジンが挙げられるが、これらに限定されない。3～10員ヘテロシクリル又は3～10員複素環式基の各水素原子は、下で定義するような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。

【0105】

本明細書において使用する用語「8～11員ヘテロビシクリル」又は「8～11員複素二環」は、8～11個の環原子を有し、最大数までの二重結合(完全に飽和されている、部分的に飽和されている、又は不飽和である、芳香族又は非芳香族環)を含有することができる、2環の複素環式部分構造であって、少なくとも1個の環原子が、両方の環によって共有されており、少なくとも1個の環原子、最大で6個までの環原子が、硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素、及び窒素(=N(O)-を含む)からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、前記環が、炭素又は窒素原子によって分子の残部に結合している、複素環式部分構造を意味する。8～11員複素二環の例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンザゼピン、プリン及びプテリジンである。用語8～11員複素二環は、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンのような2環のスピロ構造、又は8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンのような架橋複素環も含む。8～11員ヘテロビシクリル又は8～11員複素二環炭素の各水素原子は、下で定義するような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。

10

20

【0106】

同様に、用語「8～30員ヘテロポリシクリル」又は「8～30員複素多環(heteropolycycle)」は、8～30個の環原子を有し、最大数までの二重結合(完全に飽和されている、部分的に飽和されている、又は不飽和である、芳香族又は非芳香族環)を含有することができる、2つより多くの環、好ましくは3、4又は5環の複素環式部分構造であって、2つの隣接する環が、少なくとも1個の環原子を共有しており、少なくとも1個の環原子、最大で10個までの環原子が、硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素、及び窒素(=N(O)-を含む)の群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、前記環が、炭素又は窒素原子によって分子の残部に結合している、複素環式部分構造を意味する。

30

【0107】

構造:

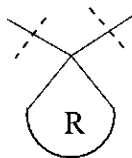
【化7】



の部分構造に関して、「ペアR^x/R^y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する」という句は、R^x及びR^yが、下記構造を形成することを意味することが理解される:

40

【化8】



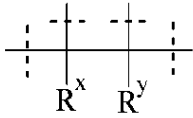
(式中、Rは、C₃₋₁₀シクロアルキル又は3～10員ヘテロシクリルである)。

50

【0108】

構造:

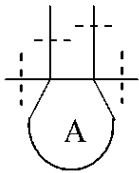
【化9】



の部分構造に関して、「ペア R^x/R^y は、それらが結合している原子と一緒にあって、環Aを形成する」という句は、 R^x 及び R^y が、下記構造を形成することを意味することも理解される:

10

【化10】



【0109】

本明細書において使用する「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。ハロゲンはフルオロ又はクロロであることが一般に好ましい。

20

【0110】

一般に、用語「含む」又は「含むこと」は、「からなる」又は「からなること」も包含する。

【0111】

ヒトでの実験は厳格な規則に従うことが理解される。したがって、そうしなければ低カルシウム血症の対象において血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なPTH 1-84の投薬量を決定するために、動物モデルの形態の、より容易に利用できる試験システムが、必要でありえ、前記正常レベルは、ヒトの場合、9.5mg/dLが最適レベルである、8.5mg/dLより高く且つ10.5mg/dL未満の血清アルブミン補正カルシウムレベルを好ましくは指し、前記血清アルブミン補正カルシウムレベルは、2.375nmol/Lが最適である2.125~2.625nmol/Lの範囲に相当する。1つのそのような動物モデルは、甲状腺上皮小体摘出(TPTX)ラットである。甲状腺上皮小体摘出術を受けたラットは、カルシウム恒常性の主要調節因子である副甲状腺ホルモン、PTHを産生することができず、その結果として低カルシウム血症を発症することになる。

30

【0112】

しかし、血清中カルシウムレベルは、異種間で、例えば、ヒトとラット間で異なりうるので、同等の結果を達成するために値を補正してこれらの種間差を調整する必要があることも理解される。したがって、そのような動物モデルを使用する場合、所与の性別及び年齢についてのその種の正常血清中カルシウムレベルを先ず決定する必要がある。例えば、Watchorn (Biochem J. 1933; 27(6): 1875-1878)は、雄ラットの血清カルシウム(未補正)の正常範囲を10.29~13.16mg/dLとして、及び雌ラットについては9.61~14.04mg/dLとして提供している。好ましくは、正常血清カルシウム範囲は、雌ラットについて、より一層好ましくは13~22週齢の雌ラットについて、正常範囲下限より高い、例えば、9.6mg/dL(未補正)より高い、血清中カルシウム濃度として決定されている。好ましくは、正常血清カルシウム範囲は、雌ラットについて、より一層好ましくは13~22週齢の雌ラットについて、正常範囲上限より低い、例えば、14mg/dL(未補正)未満の、血清中カルシウム濃度として決定されている。

40

【0113】

したがって、TPTXラットを得るために雌ラットに甲状腺上皮小体摘出術を施す場合、

50

治療で目標とされる正常範囲は、13～22週齢のそのような動物の場合、9.6mg/dL(未補正)より高く、好ましくは14mg/dL(未補正)未満であるであろう。

【0114】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、PTHにより治療することができる状態の治療における使用のためのものである。

【0115】

本発明の使用のための医薬組成物は、24時間に1回以下の頻度で、例えば、24時間ごとに、48時間ごとに、72時間ごとに、96時間ごとに、120時間ごとに、144時間ごとに、週1回、2週間に1回、投与される。好ましくは、本発明の医薬組成物の投与は、24時間の倍数単位で行われ、すなわち、24時間にN回行われるが、Nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13及び14からなる群から選択される整数である。

10

【0116】

一実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、24時間に1回投与される。

【0117】

別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、48時間に1回投与される。

【0118】

別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、72時間に1回投与される。

【0119】

別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、96時間に1回投与される。

20

【0120】

別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、120時間に1回投与される。

【0121】

別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、144時間に1回投与される。

【0122】

別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、週1回投与される。

30

【0123】

本発明において、PTH 1-84は、24時間ごとに投与される。これは、制御放出PTH化合物を含む医薬組成物が24時間ごとに投与される場合、制御放出PTH化合物を含む医薬組成物と、PTH 1-84の両方が、同じ頻度で投与されることを意味する。制御放出PTH化合物を含む医薬組成物が、24時間より長い間隔を空けて投与される場合、PTH 1-84は、制御放出PTH化合物を含む医薬組成物の2回の連続する投与間の間隔内に1回より多く投与される。そのような場合、制御放出PTH化合物のモル当量用量を決定するための基礎を得るために、PTH 1-84の総量は、本発明の制御放出PTH化合物を含む医薬組成物の2回の連続する投与間の前記間隔中に行われる全ての投与から計算される。

【0124】

本発明の使用のための医薬組成物は、注射により投与される。一実施形態において、投与は、筋肉内注射による。別の実施形態において、投与は、静脈内注射による。別の実施形態において、投与は、皮下注射による。

40

【0125】

制御放出PTH化合物の投与方法とPTH 1-84の投与方法が同一であること、すなわち、PTH 1-84が皮下注射により投与される場合、制御放出PTH化合物も皮下注射により投与されることが理解される。PTH 1-84が筋肉内注射により投与される場合、制御放出PTH化合物も筋肉内注射により投与される。

【0126】

一実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、注射器で行われる。別の実

50

施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、ペン型注射器で投与される。別の実施形態において、本発明の使用のための医薬組成物は、自己注射器で投与される。

【0127】

本発明において、本発明の使用のための医薬組成物は、ヒトにおいて24時間にわたって血清カルシウムを正常範囲内に、好ましくは8.5mg/dLより上に維持するために必要なPTH 1-84のモル当量用量の70%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、24時間ごと以下の頻度で投与される。好ましくは、本発明の使用のための医薬組成物は、ヒトにおいて24時間にわたって血清カルシウムを正常範囲内に、好ましくは8.5mg/dLより上に維持するために必要なPTH 1-84のモル当量用量の、65%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、より好ましくは、60%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、より一層好ましくは、55%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、より一層好ましくは、50%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、より一層好ましくは、45%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、より一層好ましくは、40%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、及び最も好ましくは、30%以下に相当する制御放出PTH化合物の投薬量で、投与される。

10

【0128】

好ましくは、PTH化合物は、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114又は配列番号115の配列を有する、PTH分子又はPTH部分構造を含む。より好ましくは、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号110、配列番号111又は配列番号112の配列を有する。

20

【0129】

一実施形態において、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号50の配列を有する。

【0130】

別の実施形態では、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号52の配列を有する。

【0131】

別の実施形態では、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号110の配列を有する。

【0132】

別の実施形態では、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号111の配列を有する。

30

【0133】

別の実施形態では、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号112の配列を有する。

【0134】

最も好ましくは、PTH分子又はPTH部分構造は、配列番号51の配列を有する。

【0135】

一実施形態において、制御放出PTH化合物は、水不溶性である。

【0136】

好ましくは、水不溶性制御放出PTH化合物は、結晶、ナノ粒子、マイクロ粒子、ナノスフェア及びマイクロスフェアからなる群から選択される。

40

【0137】

一実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、結晶である。

【0138】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、ナノ粒子である。

【0139】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、マイクロ粒子である。

【0140】

50

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、ナノスフェアである。

【0141】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、マイクロスフェアである。

【0142】

一実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、小胞である。好ましくは、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含むそのような小胞は、ミセル、リポソーム又はポリマーソームである。

【0143】

一実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、ミセルである。

【0144】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、リポソームである。好ましくは、そのようなリポソームは、アクアソーム、非イオン性界面活性剤小胞、例えばニオソーム及びプロニオソーム、カチオン性リポソーム、例えばLeciPlex、トランスフェロソーム、エトソーム、ウファソーム、スフィンゴソーム、並びにファーマコソームからなる群から選択される。

【0145】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、少なくとも1つのPTH分子又はPTH部分構造を含む、ポリマーソームである。

【0146】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、水不溶性ポリマーに非共有結合で組み込まれている少なくとも1つのPTH分子を含む。好ましくは、そのような水不溶性ポリマーは、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホリルコリン、ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー、ポリ(アミド)、ポリ(アミドアミン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(酸無水物)、ポリ(アスパルトアミド)、ポリ(酪酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリブチレンテレフタレート、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(カーボネート)、ポリ(シアノアクリレート)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、ポリ(エステル)、ポリ(エチレン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチルホスフェート)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(メチルオキサゾリン)、ポリ(オルガノホスファゼン)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オキサゾリン)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(シロキサン)、ポリ(ウレタン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアミン)、ポリ(ビニルメチルエーテル)、ポリ(ビニルピロリドン)、シリコーン、セルロース、カルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キチン、キトサン、デキストラン、デキストリン、ゼラチン、ヒアルロン酸及び誘導体、官能化ヒアルロン酸、マンナン、ペクチン、ラムノガラクトツロナン、デンプン、ヒドロキシアルキルデンプン、ヒドロキシエチルデンプン及び他の炭水化物系ポリマー、キシラン、並びにこれらのコポリマーからなる群から選択されるポリマーを含む。

【0147】

好ましい実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)に非共有結合で組み込まれている少なくとも1つのPTH分子を含む。

【0148】

別の実施形態において、水不溶性制御放出PTH化合物は、水不溶性ポリマーに共有結合で可逆的にコンジュゲートされている少なくとも1つのPTH分子を含む。好ましくは、そのような水不溶性ポリマーは、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホリルコリン、ポリ(

10

20

30

40

50

アクリル酸)、ポリ(アクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー、ポリ(アミド)、ポリ(アミドアミン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(酸無水物)、ポリ(アスパルトアミド)、ポリ(酪酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリブチレンテレフタレート、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(カーボネート)、ポリ(シアノアクリレート)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、ポリ(エステル)、ポリ(エチレン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチルホスフェート)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(メチルオキサゾリン)、ポリ(オルガノホスファゼン)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オキサゾリン)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(シロキサン)、ポリ(ウレタン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアミン)、ポリ(ビニルメチルエーテル)、ポリ(ビニルピロリドン)、シリコーン、セルロース、カルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キチン、キトサン、デキストラン、デキストリン、ゼラチン、ヒアルロン酸及び誘導体、官能化ヒアルロン酸、マンナン、ペクチン、ラムノガラクトン、デンブ、ヒドロキシアルキルデンブ、ヒドロキシエチルデンブ及び他の炭水化物系ポリマー、キシラン、並びにこれらのコポリマーからなる群から選択されるポリマーを含む。

【0149】

一実施形態において、そのような水不溶性制御放出PTH化合物は、コンジュゲートD-L(式中、

-Dは、PTH部分構造であり、

-Lは、可逆的プロドラッグリンカー部分構造-L¹-を含み、前記部分構造-L¹-は、PTHの官能基を介してPTH部分構造-Dと連結されており、

前記-L¹-は、-L²-Z'で置換されており、場合によりさらに置換されており、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサー部分構造であり、

-Z'は、水不溶性担体部分構造である)

を含む化合物である。

【0150】

多数の部分構造-L²-L¹-Dが、水不溶性担体-Z'と連結されていること、及びそのような制御放出PTH化合物が、PTHプロドラッグ、より具体的には、担体と連結されているPTHプロドラッグであることが理解される。

【0151】

-D、-L¹-、-L²-及び-Z'の好ましい実施形態は、下で説明する通りである。

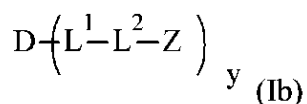
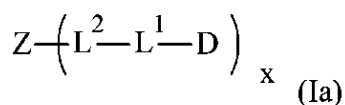
【0152】

好ましい実施形態において、制御放出PTH化合物は、水溶性である。

【0153】

好ましい実施形態において、そのような水溶性制御放出PTH化合物は、式(Ia)若しくは(Ib)の化合物

【化11】



(式中、

10

20

30

40

50

-Dは、PTH部分構造であり、
 -L¹-は、PTHの官能基を介してPTH部分構造-Dと可逆的に共有結合で連結されている可逆的プロドラッグリンカー部分構造であり、
 -L²-は、単一の化学結合又はスペーサー部分構造であり、
 -Zは、水溶性担体部分構造であり、
 xは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15又は16からなる群から選択される整数であり、
 yは、1、2、3、4及び5からなる群から選択される整数である)
 又はその医薬的に許容される塩である。

【0154】

式(Ia)及び(Ib)の化合物が、PTHプロドラッグ、より具体的には水溶性PTHプロドラッグであることが理解される。

【0155】

好ましくは、-Dは、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114又は配列番号115の配列を有する。より好ましくは、-Dは、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号110、配列番号111又は配列番号112の配列を有する。

【0156】

一実施形態において、-Dは、配列番号50の配列を有する。

【0157】

別の実施形態において、-Dは、配列番号52の配列を有する。

【0158】

別の実施形態において、-Dは、配列番号110の配列を有する。

【0159】

別の実施形態において、-Dは、配列番号111の配列を有する。

【0160】

別の実施形態において、-Dは、配列番号112の配列を有する。

【0161】

最も好ましくは、-Dは、配列番号51の配列を有する。

【0162】

部分構造-L¹-は、-Dのアミノ酸残基の側鎖の官能基に、-DのN末端アミン官能基若しくはC末端カルボキシル官能基に、又は-Dの骨格ポリペプチド鎖中の窒素原子にコンジュゲートしている。N末端又はC末端いずれかへの結合は、対応するアミン若しくはカルボキシル官能基それぞれによって直接的であってもよく、又は間接的であってもよく、この場合、スペーサー部分構造が先ずアミン若しくはカルボキシル官能基にコンジュゲートし、その官能基にスペーサー部分構造-L¹-がコンジュゲートしている。

【0163】

好ましくは、-L¹-がコンジュゲートしているPTHのアミノ酸残基は、カルボン酸、一級及び二級アミン、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、ハロゲン化アルキル、アクリロイル、フッ化アリアル、ヒドロキシルアミン、スルフェート、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、グアニジン並びにアジリジンからなる群から選択される官能基を含む。より一層好ましくは、-L¹-がコンジュゲートしているPTHのアミノ酸残基は、ヒドロキシル、一級及び二級アミン並びにグアニジンからなる群から選択される官能基を含む。より一層好ましくは、-L¹-がコンジュゲートしているPTHのアミノ酸残基は、一級及び二級アミン官能基を含む。最も好ましくは、-L¹-がコンジュゲートしているPTHのアミノ酸残基は、一級アミン官能基を含む。

【0164】

10

20

30

40

50

部分構造-L¹-が、PTHのアミノ酸残基の側鎖の官能基にコンジュゲートしている場合、前記アミノ酸残基は、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。

【0165】

一実施形態において、-L¹-は、PTHの非タンパク質構成アミノ酸残基の側鎖の官能基にコンジュゲートしている。そのような非タンパク質構成アミノ酸は、天然PTHの配列又はその断片には見られず、PTHのパリアント及び誘導体中にもみ存在することが理解される。

【0166】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのタンパク質構成アミノ酸残基の側鎖の官能基にコンジュゲートしている。好ましくは、前記アミノ酸は、ヒスチジン、リシン、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。より一層好ましくは、前記アミノ酸は、リシン、アスパラギン酸、アルギニン及びセリンからなる群から選択される。より一層好ましくは、前記アミノ酸は、リシン、アルギニン及びセリンからなる群から選択される。

10

【0167】

一実施形態において、-L¹-は、PTHのヒスチジンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

【0168】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのリシンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

20

【0169】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのトリプトファンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

【0170】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのセリンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

【0171】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのトレオニンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

30

【0172】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのチロシンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

【0173】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのアスパラギン酸の側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

【0174】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのグルタミン酸の側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

【0175】

別の実施形態において、-L¹-は、PTHのアルギニンの側鎖の官能基にコンジュゲートしている。

40

【0176】

全てのPTH部分構造は、これらのアミノ酸残基の全てを含むことができるとは限らないことが理解される。

【0177】

好ましい実施形態において、-L¹-は、PTHのN末端アミン官能基に、対応するアミン官能基によって直接的にコンジュゲートしているか、又は間接的にコンジュゲートしており、この場合、スペーサー部分構造が先ずアミン官能基にコンジュゲートし、その官能基にスペーサー部分構造-L¹-がコンジュゲートしている。より一層好ましくは、-L¹-は、PTH

50

のN末端アミン官能基と直接的にコンジュゲートしている。

【0178】

同様に好ましい実施形態において、 $-L^1-$ は、PTHのC末端アミン官能基に、対応するカルボキシル官能基によって直接的にコンジュゲートしているか、又は間接的にコンジュゲートしており、この場合、スペーサー部分構造が先ずカルボキシル官能基にコンジュゲートし、その官能基にスペーサー部分構造 $-L^1-$ がコンジュゲートしている。

【0179】

最も好ましくは、 L^1- は、PTHのN末端アミン官能基と直接的にコンジュゲートしている。

【0180】

部分構造 $-L^1-$ は、可逆的であることを条件にいずれのタイプの結合によって $-D$ と連結されていてもよい。好ましくは、 $-L^1-$ は、アミド、エステル、カルバメート、アセタール、アミナル、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結合によって、 $-D$ と連結されている。より一層好ましくは、 $-L^1-$ は、アミド、エステル、カルバメート及びアシルグアニジンからなる群から選択される結合によって、 $-D$ と連結されている。これらの結合の一部は、それ自体は可逆的でないこと、しかし、本発明では $-L^1-$ に含まれる隣接基がこれらの結合を可逆的にさせることが理解される。

【0181】

一実施形態において、 $-L^1-$ は、エステル結合によって $-D$ と連結されている。

【0182】

別の実施形態において、 $-L^1-$ は、カルバメート結合によって $-D$ と連結されている。

【0183】

別の実施形態において、 $-L^1-$ は、アシルグアニジンによって $-D$ と連結されている。

【0184】

好ましい実施形態において、 $-L^1-$ は、アミド結合によって $-D$ と連結されている。

【0185】

部分構造 $-L^1-$ は、薬物、すなわちPTHがその遊離形態で放出される可逆的プロドラッグリンカーであり、すなわち、痕跡を残さないプロドラッグリンカーである。好適なプロドラッグリンカー、例えば、参照により本明細書に組み込まれるWO 2005/099768 A2、WO 2006/136586 A2、WO 2011/089216 A1及びWO 2013/024053 A1に開示されている可逆的プロドラッグリンカー部分構造などは、当技術分野において公知である。

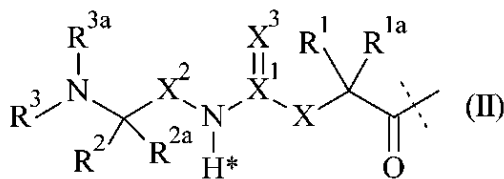
【0186】

別の実施形態において、 $-L^1-$ は、参照により本明細書に組み込まれるWO 2011/012722 A1、WO 2011/089214 A1、WO 2011/089215 A1、WO 2013/024052 A1及びWO 2013/160340 A1に記載されているような可逆的プロドラッグリンカーである。

【0187】

特に好ましい部分構造 $-L^1-$ は、WO 2009/095479 A2に開示されている。したがって、好ましい実施形態において、部分構造 $-L^1-$ は、式(II)：

【化12】



(式中、

破線は、PTH部分構造である $-D$ の窒素、ヒドロキシル又はチオールへの結合を示し、
 $-X-$ は、 $-C(R^4R^4a)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(R^4R^4a)-C(R^5R^5a)-$ 、 $-C(R^5R^5a)-C(R^4R^4a)-$ 、
 $-C(R^4R^4a)-N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-C(R^4R^4a)-$ 、 $-C(R^4R^4a)-O-$ 、 $-O-C(R^4R^4a)-$ 、及び $-C(R^7R$

10

20

30

40

50

7a)-からなる群から選択され、

X^1 は、C及びS(O)からなる群から選択され、

$-X^2$ -は、 $-C(R^8R^{8a})$ -及び $-C(R^8R^{8a})-C(R^9R^{9a})$ -からなる群から選択され、

$=X^3$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、及び $=N-CN$ からなる群から選択され、

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

$-R^3$ 及び $-R^{3a}$ 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る、但し、 $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ 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、 $-N(R^{10}R^{10a})$ 及び $-NR^{10}-(C=O)-R^{11}$ からなる群から選択され、

$-R^{7a}$ 、 $-R^{10}$ 、 $-R^{10a}$ 及び $-R^{11}$ は、互いに独立して、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

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

場合により、ペア $-R^1/-R^{1a}$ 、 $-R^2/-R^{2a}$ 、 $-R^4/-R^{4a}$ 、 $-R^5/-R^{5a}$ 、 $-R^8/-R^{8a}$ 及び $-R^9/-R^{9a}$ のうちの1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 $-R^1/-R^4$ 、 $-R^1/-R^5$ 、 $-R^1/-R^6$ 、 $-R^1/-R^{7a}$ 、 $-R^4/-R^5$ 、 $-R^4/-R^6$ 、 $-R^8/-R^9$ 及び $-R^2/-R^3$ のうちの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、 $-R^3/-R^{3a}$ 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、 $-L^2-Z$ 又は $-L^2-Z'$ 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 $-L^2-Z'$ 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、水溶性担体であり、

$-Z'$ は、水不溶性担体である。

【0188】

好ましくは、式(II)の $-L^1$ -は、1つの部分構造 $-L^2-Z$ 又は $-L^2-Z'$ で置換されている。

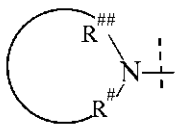
【0189】

一実施形態において、式(II)の $-L^1$ -は、さらに置換されていない。

【0190】

式(II)の $-R^3/-R^{3a}$ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3~10員複素環を形成する場合、窒素に直接結合している原子が sp^3 混成炭素原子である、そのような3~10員複素環のみが形成されることが理解される。言い換えると、 $-R^3/-R^{3a}$ とそれらが結合している窒素原子とによって形成されるそのような3~10員複素環は、以下の構造を有する:

【化13】



(式中、

破線は、 $-L^1$ -の残部への結合を示し、

環は、少なくとも1個の窒素原子を含む、3~10個の原子を含み、並びに

10

20

30

40

50

R[#]及びR^{##}は、sp³混成炭素原子を表す)。

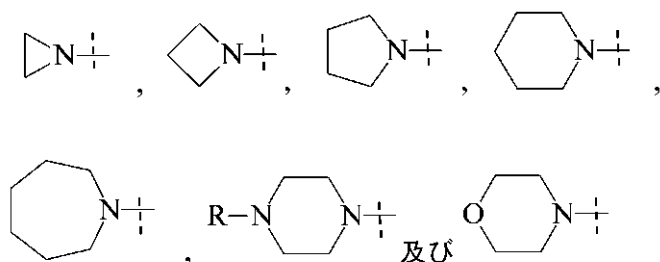
【0191】

3～10員複素環がさらに置換されていてもよいことも理解される。

【0192】

式(II)の-R³/-R^{3a}とそれらが結合している窒素原子とによって形成される好適な3～10員複素環の例示的实施形態は、下記のものである：

【化14】



10

(式中、

破線は、分子の残部への結合を示し、

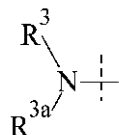
-Rは、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される)。

【0193】

場合により、式(II)の-L¹-はさらに置換されていてもよい。一般に、切断の原則に影響を与えない限りいずれの置換基を使用してもよく、すなわち、式(II)中のアスタリスクが付いている水素は置き換えられず、式(II)の部分構造

20

【化15】



の窒素は、一級、二級又は三級アミンの一部のみであり、すなわち、-R³及び-R^{3a}は、互いに独立して-Hであるか、又はsp³混成炭素原子によって-N と連結されている。

30

【0194】

一実施形態において、式(II)の-R¹又は-R^{1a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R²又は-R^{2a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R³又は-R^{3a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R⁴は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R⁵又は-R^{5a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R⁶は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R⁷又は-R^{7a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R⁸又は-R^{8a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、式(II)の-R⁹又は-R^{9a}は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、-R¹⁰は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。別の実施形態において、-R¹¹は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

40

【0195】

好ましくは、式(II)の-X-は、-C(R⁴R^{4a})-、-N(R⁴)-及び-C(R⁷R^{7a})-からなる群から選択される。

【0196】

一実施形態において、式(II)の-X-は、-C(R⁴R^{4a})-である。

【0197】

1つの好ましい実施形態において、式(II)の-X-は、-C(R⁷R^{7a})-である。

【0198】

50

好ましくは、式(II)の-R⁷は、-NR¹⁰-(C=O)-R¹¹である。

【0199】

好ましくは、式(II)の-R^{7a}は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(II)の-R^{7a}は、-Hである。

【0200】

好ましくは、-R¹⁰は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、-R¹⁰は、メチルである。

【0201】

好ましくは、-R¹¹は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、-R¹¹は、-Hである。

10

【0202】

好ましくは、-R¹¹は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0203】

別の好ましい実施形態において、式(II)の-X-は、-N(R⁴)-である。

【0204】

好ましくは、-R⁴は、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。好ましくは、-R⁴は、-Hである。

【0205】

好ましくは、式(II)のX¹は、Cである。

【0206】

好ましくは、式(II)の=X³は、=Oである。

20

【0207】

好ましくは、式(II)の-X²-は、-C(R⁸R^{8a})-である。

【0208】

好ましくは、式(II)の-R⁸及び-R^{8a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(II)の-R⁸及び-R^{8a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(II)の-R⁸と-R^{8a}の両方が-Hである。

【0209】

好ましくは、式(II)の-R¹及び-R^{1a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。

30

【0210】

1つの好ましい実施形態において、式(II)の-R¹及び-R^{1a}の少なくとも一方は、-Hであり、より好ましくは、式(II)の-R¹と-R^{1a}の両方が-Hである。

【0211】

別の好ましい実施形態において、式(II)の-R¹及び-R^{1a}の少なくとも一方はメチルであり、より好ましくは、式(II)の-R¹と-R^{1a}の両方がメチルである。

【0212】

好ましくは、式(II)の-R²及び-R^{2a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(II)の-R²及び-R^{2a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(II)の-R²と-R^{2a}の両方がHである。

40

【0213】

好ましくは、式(II)の-R³及び-R^{3a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。

【0214】

1つの好ましい実施形態において、式(II)の-R³及び-R^{3a}の少なくとも一方はメチルであり、より好ましくは、式(II)の-R³は、メチルであり、式(II)の-R^{3a}は、-Hである。

【0215】

別の好ましい実施形態において、式(II)の-R³と-R^{3a}の両方が-Hである。

【0216】

好ましくは、-Dは、アミド結合を形成することにより、窒素によって-L¹-と連結されて

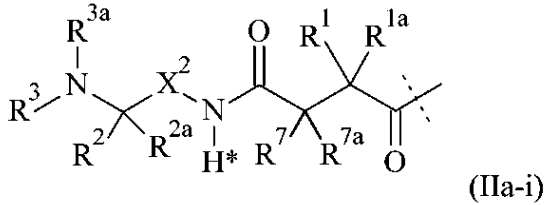
50

いる。

【0217】

1つの好ましい実施形態において、部分構造-L¹-は、式(IIa-i)：

【化16】



10

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示し、

-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、-R⁷、-R^{7a}及び-X²-は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

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

20

【0218】

式(IIa-i)の-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ていることが理解される。

【0219】

好ましくは、式(IIa-i)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0220】

好ましくは、式(IIa-i)の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0221】

好ましくは、式(IIa-i)の-R¹及び-R^{1a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIa-i)の-R¹及び-R^{1a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIa-i)の-R¹と-R^{1a}の両方が-Hである。

30

【0222】

好ましくは、式(IIa-i)の-R⁷は、-NR¹⁰-(C=O)-R¹¹である。

【0223】

好ましくは、式(II-i)の-R^{7a}は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(II-i)の-R^{7a}は、-Hである。

【0224】

好ましくは、式(IIa-i)の-R¹⁰は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(IIa-i)の-R¹⁰は、メチルである。

【0225】

好ましくは、式(IIa-i)の-R¹¹は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(IIa-i)の-R¹¹は、-Hである。

40

【0226】

好ましくは、式(IIa-i)の-R¹¹は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0227】

好ましくは、式(IIa-i)の-X²-は、-C(R⁸R^{8a})-である。

【0228】

好ましくは、式(IIa-i)の-R⁸及び-R^{8a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIa-i)の-R⁸及び-R^{8a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIa-i)の-R⁸と-R^{8a}の両方が-Hである。

50

【0229】

好ましくは、式(IIa-i)の $-R^2$ 及び $-R^{2a}$ は、独立して、 $-H$ 、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIa-i)の $-R^2$ 及び $-R^{2a}$ の少なくとも一方は、 $-H$ である。より一層好ましくは、式(IIa-i)の $-R^2$ と $-R^{2a}$ の両方が H である。

【0230】

好ましくは、式(IIa-i)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。より一層好ましくは、式(IIa-i)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。

【0231】

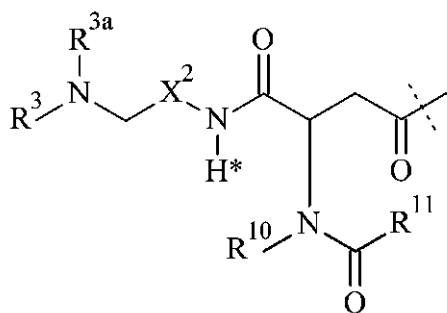
好ましくは、式(IIa-i)の R^3 は、 $-H$ であり、式(IIa-i)の $-R^{3a}$ は、メチルである。

10

【0232】

より好ましくは、部分構造 $-L^1-$ は、式(IIa-ii):

【化17】



(IIa-ii)

20

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である $-D$ の窒素への結合を示し、

$-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^{10}$ 、 $-R^{11}$ 及び $-X^2-$ は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

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

30

【0233】

式(IIa-ii)の $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 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ていることが理解される。

【0234】

好ましくは、式(IIa-ii)の $-L^1-$ は、1つの部分構造 $-L^2-Z$ 又は $-L^2-Z'$ で置換されている。

【0235】

好ましくは、式(IIa-ii)の部分構造 $-L^1-$ は、さらに置換されていない。

【0236】

好ましくは、式(IIa-ii)の $-X^2-$ は、 $-C(R^8R^{8a})-$ である。

40

【0237】

好ましくは、式(IIa-ii)の $-R^8$ 及び $-R^{8a}$ は、独立して、 $-H$ 、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIa-ii)の $-R^8$ 及び $-R^{8a}$ の少なくとも一方は、 $-H$ である。より一層好ましくは、式(IIa-ii)の $-R^8$ と $-R^{8a}$ の両方が $-H$ である。

【0238】

好ましくは、式(IIa-ii)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。より一層好ましくは、式(IIa-ii)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。

【0239】

好ましくは、式(IIa-ii)の $-R^3$ は、 $-H$ であり、式(IIa-ii)の $-R^{3a}$ は、メチルである。

50

【0240】

好ましくは、式(IIa-ii)の R^{10} は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(IIa-ii)の R^{10} は、メチルである。

【0241】

好ましくは、式(IIa-ii)の R^{11} は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(IIa-ii)の R^{11} は、-Hである。

【0242】

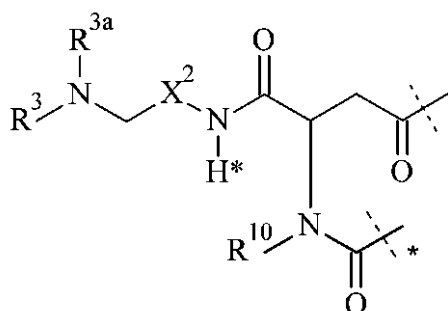
好ましくは、式(IIa-ii)の R^{11} は、 $-L^2-Z$ 又は $-L^2-Z'$ で置換されている。

【0243】

より一層好ましい実施形態において、部分構造- L^1 -は、式(IIa-ii'):

10

【化18】



(IIa-ii')

20

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造であるD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、 $-L^2$ -への結合を示し、

$-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 、 $-R^{10}$ 及び $-X^2$ -は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

前記- L^1 -は、場合によりさらに置換されており、但し式(IIa-ii')中のアスタリスクが付いている水素は、置換基によって置き換えられない。

【0244】

30

式(IIa-ii')の $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 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ていることが理解される。

【0245】

好ましくは、式(IIa-ii')の部分構造- L^1 -は、さらに置換されていない。

【0246】

好ましくは、式(IIa-ii')の $-X^2$ -は、 $-C(R^8R^{8a})-$ である。

【0247】

好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^8$ 及び $-R^{8a}$ は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^8$ 及び $-R^{8a}$ の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^8$ と $-R^{8a}$ の両方が-Hである。

40

【0248】

好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。より一層好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。

【0249】

好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^3$ は、-Hであり、式(IIa-ii')の $-R^{3a}$ は、メチルである。

【0250】

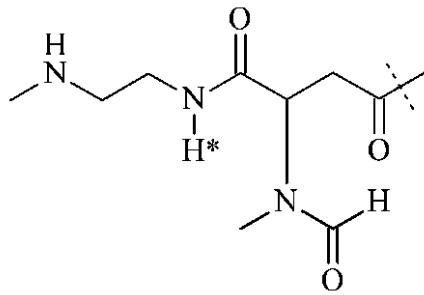
好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^{10}$ は、-H、メチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、式(IIa-ii')の $-R^{10}$ は、メチルである。

【0251】

50

より一層好ましくは、部分構造-L¹-は、式(IIa-iii):

【化19】



(IIa-iii)

10

(式中、破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示す)

を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、

前記-L¹-は、場合によりさらに置換されており、但し式(IIa-iii)中のアスタリスクが付いている水素が-L²-Z又は-L²-Z'又は置換基によって置き換えられない。

【0252】

式(IIa-iii)の-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ていることが理解される。

20

【0253】

好ましくは、式(IIa-iii)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

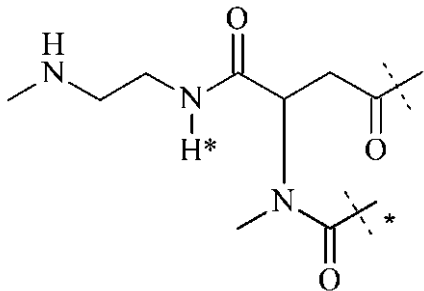
【0254】

好ましくは、式(IIa-iii)の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0255】

最も好ましくは、部分構造-L¹-は、式(IIa-iii'):

【化20】



(IIa-iii')

30

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造であるD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、-L²-への結合を示し、

-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、及び-X²-は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

前記-L¹-は、場合によりさらに置換されており、但し式(IIa-iii')中のアスタリスクが付いている水素は、置換基によって置き換えられない。

【0256】

式(IIa-iii')の-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ていることが理解される。

【0257】

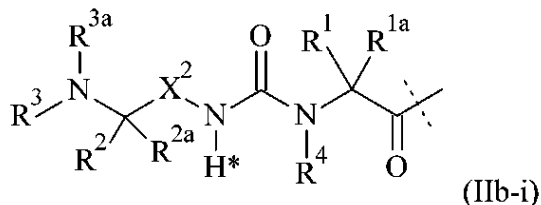
50

好ましくは、式(IIa-iii')の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0258】

別の好ましい実施形態において、部分構造-L¹-は、式(IIb-i):

【化21】



10

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示し、

-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、-R⁴、及び-X²は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、前記-L¹-は、場合によりさらに置換されており、但し式(IIb-i)中のアスタリスクが付いている水素が-L²-Z又は-L²-Z'又は置換基によって置き換えられない。

20

【0259】

式(IIb-i)の-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ていることが理解される。

【0260】

好ましくは、式(IIb-i)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0261】

好ましくは、式(IIb-i)の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0262】

好ましくは、式(IIb-i)の-R¹及び-R^{1a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-i)の-R¹及び-R^{1a}の少なくとも一方は、メチルである。より一層好ましくは、式(IIb-i)の-R¹と-R^{1a}の両方がメチルである。

30

【0263】

好ましくは、式(IIb-i)の-R⁴は、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-i)の-R⁴は、-Hである。

【0264】

好ましくは、式(IIb-i)の-X²-は、-C(R⁸R^{8a})-である。

【0265】

好ましくは、式(IIb-i)の-R⁸及び-R^{8a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-i)の-R⁸及び-R^{8a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-i)の-R⁸と-R^{8a}の両方が-Hである。

40

【0266】

好ましくは、式(IIb-i)の-R²及び-R^{2a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-i)の-R²及び-R^{2a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-i)の-R²と-R^{2a}の両方がHである。

【0267】

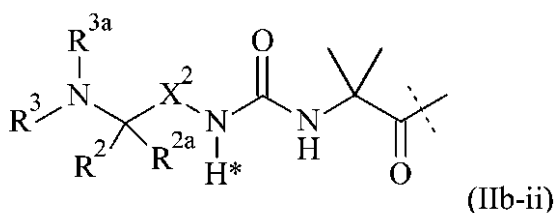
好ましくは、式(IIb-i)の-R³及び-R^{3a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。より一層好ましくは、式(IIb-i)の-R³及び-R^{3a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-i)の-R³と-R^{3a}の両方が-Hである。

【0268】

50

より好ましくは、部分構造-L¹-は、式(IIb-ii):

【化22】



(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示し、

-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}及び-X²-は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

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

【0269】

式(IIb-ii)の-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ていることが理解される。

【0270】

好ましくは、式(IIb-ii)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0271】

好ましくは、式(IIb-ii)の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0272】

好ましくは、式(IIb-ii)の-X²-は、-C(R⁸R^{8a})-である。

【0273】

好ましくは、式(IIb-ii)の-R⁸及び-R^{8a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-ii)の-R⁸及び-R^{8a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-ii)の-R⁸と-R^{8a}の両方が-Hである。

【0274】

好ましくは、式(IIb-ii)の-R²及び-R^{2a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-ii)の-R²及び-R^{2a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-ii)の-R²と-R^{2a}の両方がHである。

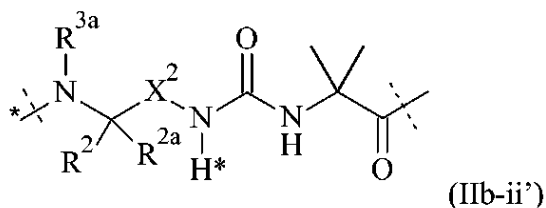
【0275】

好ましくは、式(IIb-ii)の-R³及び-R^{3a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。より一層好ましくは、式(IIb-ii)の-R³及び-R^{3a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-ii)の-R³と-R^{3a}の両方が-Hである。

【0276】

より一層好ましくは、部分構造-L¹-は、式(IIb-ii'):

【化23】



(式中、

10

20

30

40

50

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示し、

-R²、-R^{2a}、-R^{3a}及び-X²-は、式(II)に関して定義した通りに使用している)

を有し、

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

【0277】

式(IIb-ii')の-R^{3a}が、-H以外である場合、それは、それが結合しているNに、sp³混成炭素原子によって連結されていることが理解される。

10

【0278】

好ましくは、式(IIb-ii')の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0279】

好ましくは、式(IIb-ii')の-X²-は、-C(R⁸R^{8a})-である。

【0280】

好ましくは、式(IIb-ii')の-R⁸及び-R^{8a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-ii')の-R⁸及び-R^{8a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-ii')の-R⁸と-R^{8a}の両方が-Hである。

【0281】

好ましくは、式(IIb-ii')の-R²及び-R^{2a}は、独立して、-H、メチル及びエチルからなる群から選択される。より好ましくは、式(IIb-ii')の-R²及び-R^{2a}の少なくとも一方は、-Hである。より一層好ましくは、式(IIb-ii')の-R²と-R^{2a}の両方が-Hである。

20

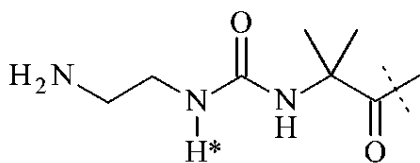
【0282】

好ましくは、式(IIb-ii')の-R^{3a}は、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。一実施形態において、式(IIb-ii')の-R^{3a}は、-Hである。

【0283】

より一層好ましくは、部分構造-L¹-は、式(IIb-iii):

【化24】



(IIb-iii)

30

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示す)

を有し、

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

40

【0284】

式(IIb-iii)の-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ていることが理解される。

【0285】

好ましくは、式(IIb-iii)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0286】

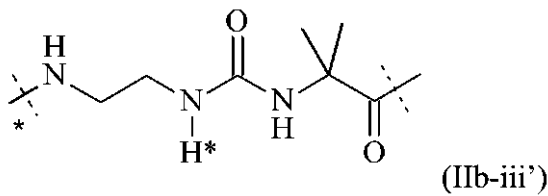
好ましくは、式(IIb-iii)の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0287】

50

最も好ましくは、部分構造-L¹-は、式(IIb-iii'):

【化25】



(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-D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、-L²-への結合を示す)

を有し、

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

【0288】

式(IIb-iii')中のアスタリスクが付いている破線に隣接する窒素が、sp³混成炭素原子によって-L²-に連結されていることが理解される。

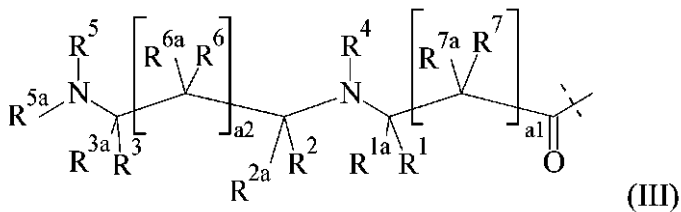
【0289】

好ましくは、式(IIb-iii')の部分構造-L¹-は、さらに置換されていない。

【0290】

別の好ましい部分構造-L¹-は、WO2016/020373A1に開示されている。したがって、別の好ましい実施形態において、部分構造-L¹-は、式(III):

【化26】



(式中、

破線は、それぞれ、PTH部分構造である-Dの一级若しくは二级アミン又はヒドロキシルへのアミド又はエステル結合を形成することによる結合を示し、

-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³及び-R^{3a}は、互いに独立して、-H、-C(R⁸R^{8a}R^{8b})、-C(=O)R⁸、-C N、-C(=NR⁸)R^{8a}、-CR⁸(=CR^{8a}R^{8b})、-C CR⁸及び-Tからなる群から選択され、

-R⁴、-R⁵及び-R^{5a}は、互いに独立して、-H、-C(R⁹R^{9a}R^{9b})及び-Tからなる群から選択され、

a₁及びa₂は、互いに独立して、0又は1であり、

各-R⁶、-R^{6a}、-R⁷、-R^{7a}、-R⁸、-R^{8a}、-R^{8b}、-R⁹、-R^{9a}、-R^{9b}は、互いに独立して、-H、ハロゲン、-CN、-COOR¹⁰、-OR¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(O)N(R¹⁰R^{10a})、-S(O)₂N(R¹⁰R^{10a})、-S(O)N(R¹⁰R^{10a})、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)R¹⁰、-N(R¹⁰)S(O)₂N(R^{10a}R^{10b})、-SR¹⁰、-N(R¹⁰R^{10a})、-NO₂、-OC(O)R¹⁰、-N(R¹⁰)C(O)R^{10a}、-N(R¹⁰)S(O)₂R^{10a}、-N(R¹⁰)S(O)R^{10a}、-N(R¹⁰)C(O)OR^{10a}、-N(R¹⁰)C(O)N(R^{10a}R^{10b})、-OC(O)N(R¹⁰R^{10a})、-T、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、及びC₂₋₂₀アルキニルからなる群から選択され、ここで、前記-T、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル及びC₂₋₂₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R¹¹で場合により置換されており、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル及びC₂₋₂₀アルキニルには、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R¹²)-、-S(O)₂N(R¹²)-、-S(O)N(R¹²)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a})-、-S-、-N(R¹²)-、-OC

10

20

30

40

50

(OR¹²)(R^{12a})-、-N(R¹²)C(O)N(R^{12a})-、及び-OC(O)N(R¹²)-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おり、

各-R¹⁰、-R^{10a}、-R^{10b}は、独立して、-H、-T、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル及びC₂₋₂₀アルキニルからなる群から選択され、前記-T、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル及びC₂₋₂₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R¹¹で場合により置換されており、前記C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル及びC₂₋₂₀アルキニルには、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R¹²)-、-S(O)₂N(R¹²)-、-S(O)N(R¹²)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a})-、-S-、-N(R¹²)-、-OC(OR¹²)(R^{12a})-、-N(R¹²)C(O)N(R^{12a})-、及び-OC(O)N(R¹²)-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おり、

各Tは、互いに独立して、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員ヘテロピシクリルからなる群から選択され、前記各Tは、独立して、同じ又は異なる1つ以上の-R¹¹で場合により置換されており、

各-R¹¹は、互いに独立して、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR¹³、-OR¹³、-C(O)R¹³、-C(O)N(R¹³R^{13a})、-S(O)₂N(R¹³R^{13a})、-S(O)N(R¹³R^{13a})、-S(O)₂R¹³、-S(O)R¹³、-N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b})、-SR¹³、-N(R¹³R^{13a})、-NO₂、-OC(O)R¹³、-N(R¹³)C(O)R^{13a}、-N(R¹³)S(O)₂R^{13a}、-N(R¹³)S(O)R^{13a}、-N(R¹³)C(O)OR^{13a}、-N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b})、-OC(O)N(R¹³R^{13a})、及びC₁₋₆アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

各-R¹²、-R^{12a}、-R¹³、-R^{13a}、-R^{13b}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、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

場合により、ペア-R¹/-R^{1a}、-R²/-R^{2a}、-R³/-R^{3a}、-R⁶/-R^{6a}、-R⁷/-R^{7a}のうちの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/-R²、-R¹/-R³、-R¹/-R⁴、-R¹/-R⁵、-R¹/-R⁶、-R¹/-R⁷、-R²/-R³、-R²/-R⁴、-R²/-R⁵、-R²/-R⁶、-R²/-R⁷、-R³/-R⁴、-R³/-R⁵、-R³/-R⁶、-R³/-R⁷、-R⁴/-R⁵、-R⁴/-R⁶、-R⁴/-R⁷、-R⁵/-R⁶、-R⁵/-R⁷、-R⁶/-R⁷のうちの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、

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員ヘテロピシクリルからなる群から選択される)

を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、水溶性担体であり、

-Z'は、水不溶性担体である。

【0291】

式(III)の-L¹-の任意選択のさらなる置換基は、好ましくは、上に記載した通りである。

【0292】

好ましくは、式(III)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0293】

一実施形態において、式(III)の-L¹-は、さらに置換されていない。

【0294】

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、欧州特許第1536334号B1、WO2009/009712A1、WO2008/034122A1、WO2009/143412A2、WO2011/082368A2、及び米国特許第8,618,124号B2に開示されており、前記特許文献は、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【0295】

10

20

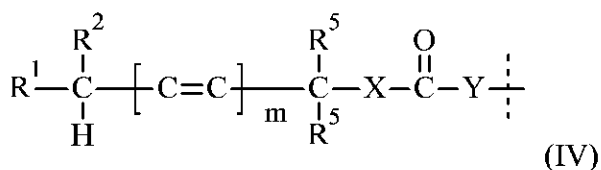
30

40

50

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、米国特許第8,946,405号B2及び米国特許第8,754,190号B2に開示されており、前記特許文献は、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。したがって、好ましい部分構造-L¹-は、式(IV):

【化27】



10

(式中、

破線は、PTH部分構造である-Dへの結合を示し、前記結合は、-OH、-SH及び-NH₂からなる群から選択される-Dの官能基によるものであり、

mは、0又は1であり、

-R¹及び-R²の少なくとも一方又は両方は、互いに独立して、-CN、-NO₂、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアルケニル、場合により置換されているアルキニル、-C(O)R³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、及び-SR⁴からなる群から選択され、

-R¹及び-R²の一方及び一方のみは、-H、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているアリールアルキル、及び場合により置換されているヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

20

-R³は、-H、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているアリールアルキル、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているヘテロアリールアルキル、-OR⁹及び-N(R⁹)₂からなる群から選択され、

-R⁴は、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているアリールアルキル、場合により置換されているヘテロアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

各-R⁵は、独立して、-H、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているアルケニルアルキル、場合により置換されているアルキニルアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているアリールアルキル、場合により置換されているヘテロアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

30

-R⁹は、-H及び場合により置換されているアルキルからなる群から選択され、

-Y-は、存在せず、及び-X-は、-O-若しくは-S-であり、又は

-Y-は、-N(Q)CH₂-であり、-X-は、-O-であり、

Qは、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているアリールアルキル、場合により置換されているヘテロアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

場合により、-R¹とR²が一緒になって、3~8員環を形成することもあり、並びに

40

場合により、両方の-R⁹は、それらが結合している窒素と一緒に、複素環式環を形成する)

を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、水溶性担体であり、

-Z'は、水不溶性担体である。

【0296】

専ら式(IV)との関連で使用用語は、以下の意味を有する:

50

ここで使用する用語「アルキル」は、炭素1～8個、又は一部の実施形態では炭素原子1～6個又は1～4個の直鎖状、分岐又は環状飽和炭化水素基を含む。

【0297】

用語「アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ及びこれらに類するものをはじめとする、酸素に結合しているアルキル基を含む。

【0298】

用語「アルケニル」は、炭素-炭素二重結合を有する非芳香族不飽和炭化水素を含む。

【0299】

用語「アルキニル」は、炭素-炭素三重結合を有する非芳香族不飽和炭化水素を含む。

10

【0300】

用語「アリール」は、フェニル、ナフチル及びアントラセニルなどの基をはじめとする、炭素6～18個、好ましくは炭素6～10個の芳香族炭化水素基を含む。用語「ヘテロアリール」は、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、キノリル、インドリル、インデニル及びこれらに類するものなどの基をはじめとする、3～15個の炭素原子を含み、少なくとも1個のN、O又はS原子を含有する、好ましくは、3～7個の炭素原子を含み、少なくとも1個のN、O又はS原子を含有する、芳香族環を含む。

【0301】

場合によっては、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリール部分構造は、アルキレン結合によって分子の残部にカップリングされていることもある。これらの状況下の置換基をアルケニルアルキル、アルキニルアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルと呼ぶことになり、これらは、アルキレン部分構造が、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリール部分構造と、該アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリールがカップリングされている分子との間にあることを示す。

20

【0302】

用語「ハロゲン」は、ブromo、フルオロ、クロロ及びヨードを含む。

【0303】

用語「複素環式環」は、3～7個の炭素原子と少なくとも1個のN、O又はS原子とを含む、4～8員芳香族又は非芳香族環を指す。例は、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジン及びテトラヒドロフラニル、並びに用語「ヘテロアリール」について上で提供した好例の基である。

30

【0304】

環系が場合により置換されているとき、好適な置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル又はさらなる環からなる群から選択され、これらの各々は、場合によりさらに置換されている。上記のものを含むいずれかの基に対する任意選択の置換基としては、ハロ、ニトロ、シアノ、-OR、-SR、-NR₂、-OCOR、-NRCOR、-COOR、-CONR₂、-SOR、-SO₂R、-SONR₂、-SO₂NR₂が挙げられ、ここで各Rは、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール若しくはヘテロアリールであるか、又は2つのR基は、それらが結合している原子と一緒になって環を形成する。

40

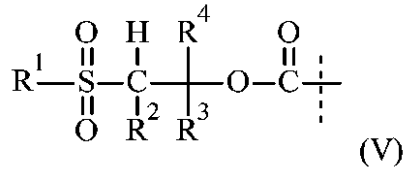
【0305】

好ましくは、式(IV)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0306】

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、WO2013/036857A1に開示されており、この特許文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。したがって、好ましい部分構造-L¹-は、式(V):

【化 2 8】



(式中、

破線は、PTH部分構造である-Dへの結合を示し、前記結合は、-Dのアミン官能基によるものであり、

-R¹は、場合により置換されているC₁-C₆直鎖状、分岐又は環状アルキル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、アルコキシ、及び-NR⁵₂からなる群から選択され、

-R²は、-H、場合により置換されているC₁-C₆アルキル、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、

-R³は、-H、場合により置換されているC₁-C₆アルキル、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、

-R⁴は、-H、場合により置換されているC₁-C₆アルキル、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、

各-R⁵は、互いに独立して、-H、場合により置換されているC₁-C₆アルキル、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、又は一緒になる場合、2つの-R⁵がシクロアルキル若しくはシクロヘテロアルキルになりうる)

を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、水溶性担体であり、

-Z'は、水不溶性担体である。

【0307】

専ら式(V)との関連で使用する用語は、以下の意味を有する：

「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」は、アルキルが飽和炭化水素であり、アルケニルが1つ以上の炭素-炭素二重結合を含み、及びアルキニルが1以上の炭素-炭素三重結合を含む、炭素1~8個、又は1~6個、又は1~4個の直鎖状、分岐又は環状炭化水素基を含む。別段の指定がない限り、これらは1~6個のCを含有する。

【0308】

「アリール」は、フェニル、ナフチル及びアントラセニンなどの基をはじめとする、炭素6~18個、好ましくは炭素6~10個の芳香族炭化水素基を含む。「ヘテロアリール」は、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、キノリル、インドリル、インデニル及びこれらに類するものなどの基をはじめとする、3~15個の炭素を含み、少なくとも1個のN、O又はS原子を含有する、好ましくは、3~7個の炭素を含み、少なくとも1個のN、O又はS原子を含有する、芳香族環を含む。

【0309】

用語「置換されている」は、1個以上の水素原子の代わりに1つ以上の置換基を含む、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリール基を意味する。置換基は、一般に、ハロゲン(F、Cl、Br及びIを含む)、低級アルキル(直鎖状のもの、分岐したもの及び環状のものを含む)、低級ハロアルキル(フルオロアルキル、クロロアルキル、プロモアルキル及びヨードアルキルを含む)、OH、低級アルコキシ(直鎖状のもの、分岐したもの及び環状のものを含む)、SH、低級アルキルチオ(直鎖状のもの、分岐したもの及び環状の

10

20

30

40

50

ものを含む)、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シリル(アルキルシリル、アルコキシシリル及びアリアルシリルを含む)、ニトロ、シアノ、カルボニル、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アミノカルボニル、アミノアシル、カルバメート、尿素、チオカルバメート、チオ尿素、ケテン、スルホン、スルホンアミド、アリアル(フェニル、ナフチル及びアントラセニルを含む)、ヘテロアリアル(ピロール、イミダゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール及びテトラゾールをはじめとする5員ヘテロアリアル、ピリジン、ピリミジン及びピラジンをはじめとする6員ヘテロアリアル、並びにベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソオキサゾール及びベンゾイソチアゾールをはじめとする縮合ヘテロアリアルを含む)から選択され得る。

10

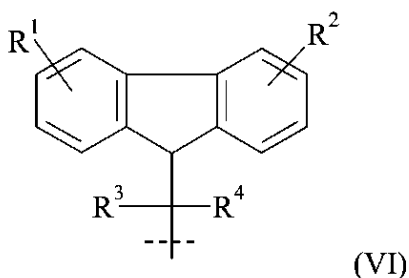
【0310】

好ましくは、式(V)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0311】

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、米国特許第7,585,837号B2に開示されており、この特許文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。したがって、好ましい部分構造-L¹-は、式(VI):

【化29】



20

(式中、

破線は、PTH部分構造である-Dへの結合を示し、前記結合は、-Dのアミン官能基によるものであり、

30

R¹及びR²は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリアル、アルカリル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、-SO₃H、-SO₂NHR⁵、アミノ、アンモニウム、カルボキシル、PO₃H₂及びOPO₃H₂からなる群から選択され、

R³、R⁴及びR⁵は、独立して、水素、アルキル及びアリアルからなる群から選択される)を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、水溶性担体であり、

-Z'は、水不溶性担体である。

40

【0312】

式(VI)の好適な置換基は、アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル)、アルケニル(例えば、C₂₋₆アルケニル)、アルキニル(例えば、C₂₋₆アルキニル)、アリアル(例えば、フェニル)、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリアル(例えば、芳香族4~7員複素環)又はハロゲン部分構造である。

【0313】

専ら式(VI)との関連で使用する用語は、以下の意味を有する:

用語「アルキル」、「アルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アリアル」、「アルカリル」及び「アラルキル」は、炭素原子1~8個、好ましくは1~4個のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びブチル、並びに炭素原子6~10個の

50

アリール基、例えば、フェニル及びナフチルを意味する。用語「ハロゲン」は、プロモ、フルオロ、クロロ及びヨードを含む。

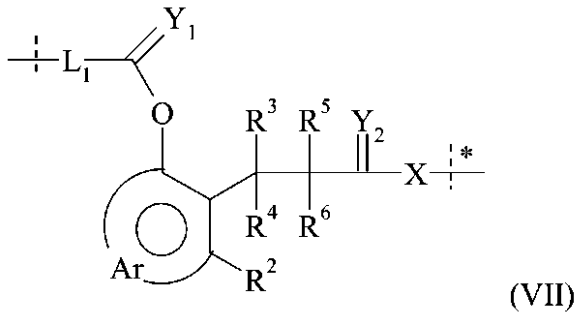
【0314】

好ましくは、式(VI)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0315】

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、WO2002/089789A1に開示されており、この特許文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。したがって、好ましい部分構造-L¹-は、式(VII):

【化30】



10

(式中、

20

破線は、PTH部分構造である-Dへの結合を示し、前記結合は、-Dのアミン官能基によるものであり、

L₁は、二官能性結合基であり、

Y₁及びY₂は、独立して、O、S又はNR⁷であり、

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分岐アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシ及びC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群から選択され、

Arは、式(VII)に含まれる場合、多置換芳香族炭化水素又は多置換複素環式基を形成する部分構造であり、

30

Xは、化学結合、又は標的細胞に能動輸送される部分構造、疎水性部分構造、又はこれらの組合せであり、

Yは、0又は1である)

を有し、

前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサー部分構造であり、

-Zは、水溶性担体であり、

-Z'は、水不溶性担体である。

【0316】

40

専ら式(VII)との関連で使用する用語は、以下の意味を有する:

用語「アルキル」は、例えば、アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル又は置換シクロアルキルなどをはじめとする直鎖状、分岐、置換C₁₋₁₂アルキルを含むと解されるものとする。

【0317】

用語「置換されている」は、官能基又は化合物に含有される1個以上の原子を付加させること及び1個以上の異なる原子で置き換えることを含むと解されるものとする。

【0318】

置換アルキルは、カルボキシアリール、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアリール及びメルカプトアルキルを含み、置換シクロアルキルは、4-クロロシクロヘキシルなどの部分構造を含み、アリールは、ナフチルなどの部分構造を含み、置換アリール

50

は、3-ブromo-フェニルなどの部分構造を含み、アラルキルは、トルイルなどの部分構造を含み、ヘテロアルキルは、エチルチオフェンなどの部分構造を含み、置換ヘテロアルキルは、3-メトキシチオフェンなどの部分構造を含み、アルコキシは、メトキシなどの部分構造を含み、及びフェノキシは、3-ニトロフェノキシなどの部分構造を含む。ハロ-は、フルオロ、クロロ、ヨード及びブromoを含むと解されるものとする。

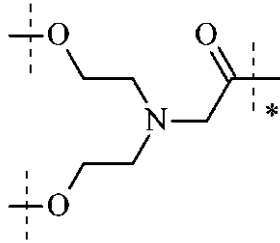
【0319】

好ましくは、式(VII)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0320】

別の好ましい実施形態において、-L¹-は、式(VIII)のサブ構造

【化31】



(VIII)

(式中、

アスタリスクが付いている破線は、アミド結合を形成することによる、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示し、

印の付いていない破線は、-L¹-の残部への結合を示す)

を含み、
前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、ここで、

- L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、
- Zは、水溶性担体であり、
- Z'は、水不溶性担体である。

【0321】

好ましくは、式(VIII)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

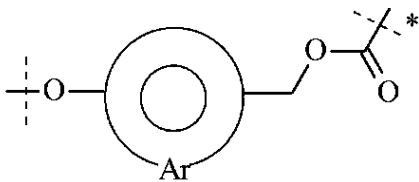
【0322】

一実施形態において、式(VIII)の-L¹-は、さらに置換されていない。

【0323】

別の好ましい実施形態において、-L¹-は、式(IX)のサブ構造

【化32】



(IX)

(式中、

アスタリスクが付いている破線は、PTH部分構造である-Dの窒素へのカルバメート結合を形成することによる結合を示し、

印の付いていない破線は、-L¹-の残部への結合を示す)

を含み、
前記-L¹-は、-L²-Z又は-L²-Z'で置換されており、場合により、前記-L¹-はさらに置換されており、

- L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

10

20

30

40

50

-Zは、水溶性担体であり、
-Z'は、水不溶性担体である。

【0324】

好ましくは、式(IX)の-L¹-は、1つの部分構造-L²-Z又は-L²-Z'で置換されている。

【0325】

一実施形態において、式(IX)の-L¹-は、さらに置換されていない。

【0326】

本発明の使用のためのプロドラッグにおいて、-L²-は、化学結合又はスペーサー部分構造である。

【0327】

一実施形態において、-L²-は、化学結合である。

【0328】

別の実施形態において、-L²-は、スペーサー部分構造である。

【0329】

-L²-が単一の化学結合以外である場合、-L²-は、好ましくは、-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、ここで、

-T-、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R^{Y2}で場合により置換されており、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルには、-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おり、

-R^{Y1}及び-R^{Y1a}は、互いに独立して、-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、前記-T-、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R^{Y2}で場合により置換されており、前記C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルには、-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おり、

各Tは、独立して、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員ヘテロピシクリル、8~30員カルボポリシクリル、及び8~30員ヘテロポリシクリルからなる群から選択され、前記各Tは、独立して、同じ又は異なる1つ以上の-R^{Y2}で場合により置換されており、

各R^{Y2}は、独立して、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})-、-NO₂、-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C₁₋₆アルキルからなる群から選択され、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

各-R^{Y3}、-R^{Y3a}、-R^{Y4}、-R^{Y4a}、-R^{Y5}、-R^{Y5a}及び-R^{Y5b}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、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されている。

【0330】

-L²-が単一の化学結合以外である場合、-L²-は、より一層好ましくは、-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アルキニルから選択され、

10

20

30

40

50

ここで、 $-T$ 、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル及び C_{2-20} アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の $-R^{Y2}$ で場合により置換されており、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル及び C_{2-20} アルキニルには、 $-T$ -、 $-C(O)O$ -、 $-O$ -、 $-C(O)$ -、 $-C(O)N(R^{Y3})$ -、 $-S(O)_2N(R^{Y3})$ -、 $-S(O)N(R^{Y3})$ -、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)$ -、 $-N(R^{Y3})S(O)_2N(R^{Y3a})$ -、 $-S$ -、 $-N(R^{Y3})$ -、 $-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})$ -、 $-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})$ -、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おり、

$-R^{Y1}$ 及び $-R^{Y1a}$ は、互いに独立して、 $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル及び C_{2-10} アルキニルからなる群から選択され、前記 $-T$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル及び C_{2-10} アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の $-R^{Y2}$ で場合により置換されており、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル及び C_{2-10} アルキニルには、 $-T$ -、 $-C(O)O$ -、 $-O$ -、 $-C(O)$ -、 $-C(O)N(R^{Y4})$ -、 $-S(O)_2N(R^{Y4})$ -、 $-S(O)N(R^{Y4})$ -、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)$ -、 $-N(R^{Y4})S(O)_2N(R^{Y4a})$ -、 $-S$ -、 $-N(R^{Y4})$ -、 $-OC(OR^{Y4})(R^{Y4a})$ -、 $-N(R^{Y4})C(O)N(R^{Y4a})$ -、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おり、

各 T は、独立して、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員カルボポリシクリル、及び8~30員ヘテロポリシクリルからなる群から選択され、前記各 T は、独立して、同じ又は異なる1つ以上の $-R^{Y2}$ で場合により置換されており、

$-R^{Y2}$ は、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、前記 C_{1-6} アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

各 $-R^{Y3}$ 、 $-R^{Y3a}$ 、 $-R^{Y4}$ 、 $-R^{Y4a}$ 、 $-R^{Y5}$ 、 $-R^{Y5a}$ 及び $-R^{Y5b}$ 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、前記 C_{1-6} アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されている。

【0331】

$-L^2$ -が単一の化学結合以外である場合、 $-L^2$ -は、より一層好ましくは、 $-T$ -、 $-C(O)O$ -、 $-O$ -、 $-C(O)$ -、 $-C(O)N(R^{Y1})$ -、 $-S(O)_2N(R^{Y1})$ -、 $-S(O)N(R^{Y1})$ -、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)$ -、 $-N(R^{Y1})S(O)_2N(R^{Y1a})$ -、 $-S$ -、 $-N(R^{Y1})$ -、 $-OC(OR^{Y1})(R^{Y1a})$ -、 $-N(R^{Y1})C(O)N(R^{Y1a})$ -、 $-OC(O)N(R^{Y1})$ -、 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、ここで、

$-T$ -、 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、同じ又は異なる1つ以上の $-R^{Y2}$ で場合により置換されており、 C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル及び C_{2-50} アルキニルには、 $-T$ -、 $-C(O)O$ -、 $-O$ -、 $-C(O)$ -、 $-C(O)N(R^{Y3})$ -、 $-S(O)_2N(R^{Y3})$ -、 $-S(O)N(R^{Y3})$ -、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)$ -、 $-N(R^{Y3})S(O)_2N(R^{Y3a})$ -、 $-S$ -、 $-N(R^{Y3})$ -、 $-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})$ -、 $-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})$ -、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おり、

$-R^{Y1}$ 及び $-R^{Y1a}$ は、独立して、 $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル及び C_{2-10} アルキニルからなる群から選択され、

各 T は、独立して、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、8~30員カルボポリシクリル、及び8~30員ヘテロポリシクリルからなる群から選択され、

$-R^{Y2}$ は、独立して、ハロゲン及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、

各 $-R^{Y3}$ 、 $-R^{Y3a}$ 、 $-R^{Y4}$ 、 $-R^{Y4a}$ 、 $-R^{Y5}$ 、 $-R^{Y5a}$ 及び $-R^{Y5b}$ は、互いに独立して、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、前記 C_{1-6} アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されている。

【0332】

より一層好ましくは、 $-L^2$ -は、 $-O$ -、 $-T$ -及び $-C(O)N(R^{Y1})$ -から独立して選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいる C_{1-20} アルキル鎖であり、該 C_{1-20} アルキル鎖は、-

10

20

30

40

50

OH、-T及び-C(O)N(R^{Y6}R^{Y6a})から独立して選択される1つ以上の基で場合により置換されており、前記-R^{Y1}、-R^{Y6}、-R^{Y6a}は、独立して、H及びC₁₋₄アルキルからなる群から選択され、前記T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員ヘテロビスクリル、8~30員カルボポリシクリル、及び8~30員ヘテロポリシクリルからなる群から選択される。

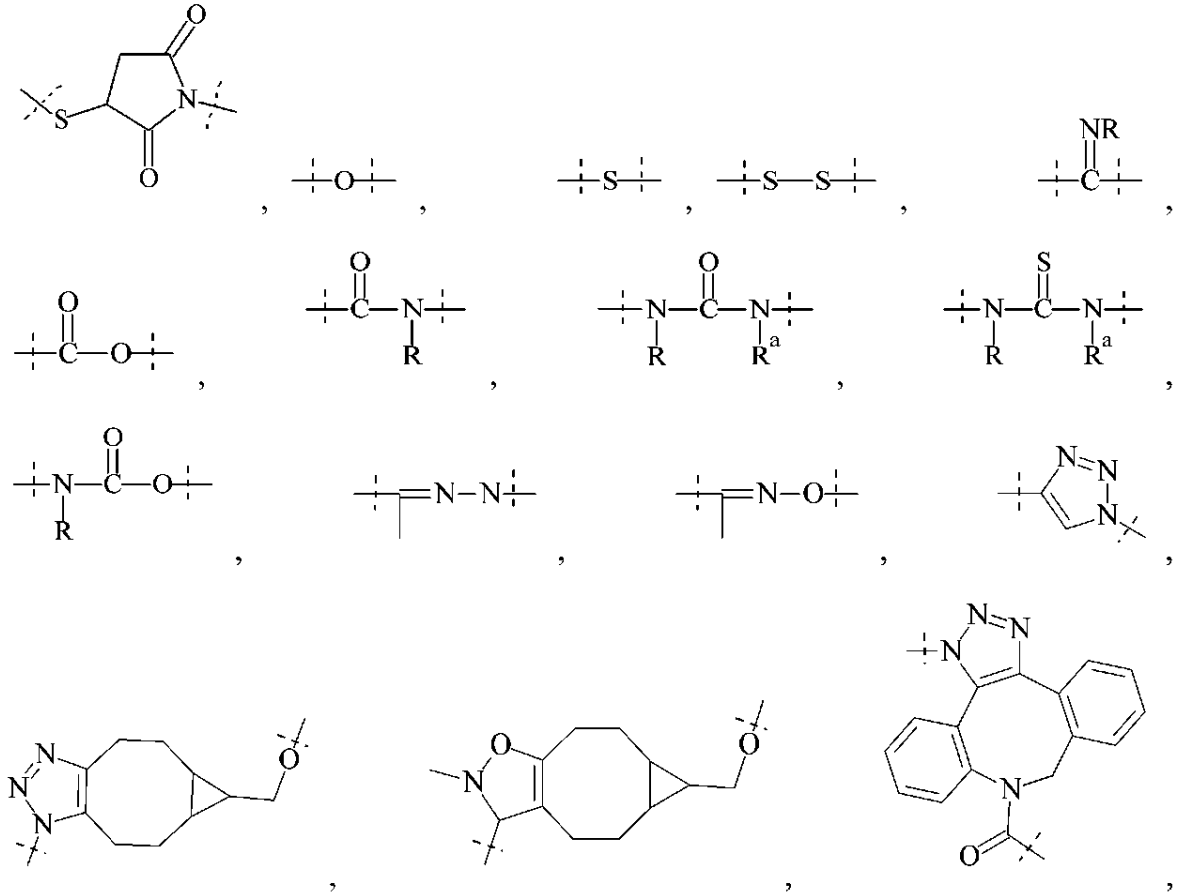
【0333】

好ましくは、-L²-は、14g/mol~750g/molの範囲内の分子量を有する。

【0334】

好ましくは、-L²-は、以下のものから選択される部分構造を含む：

【化33】



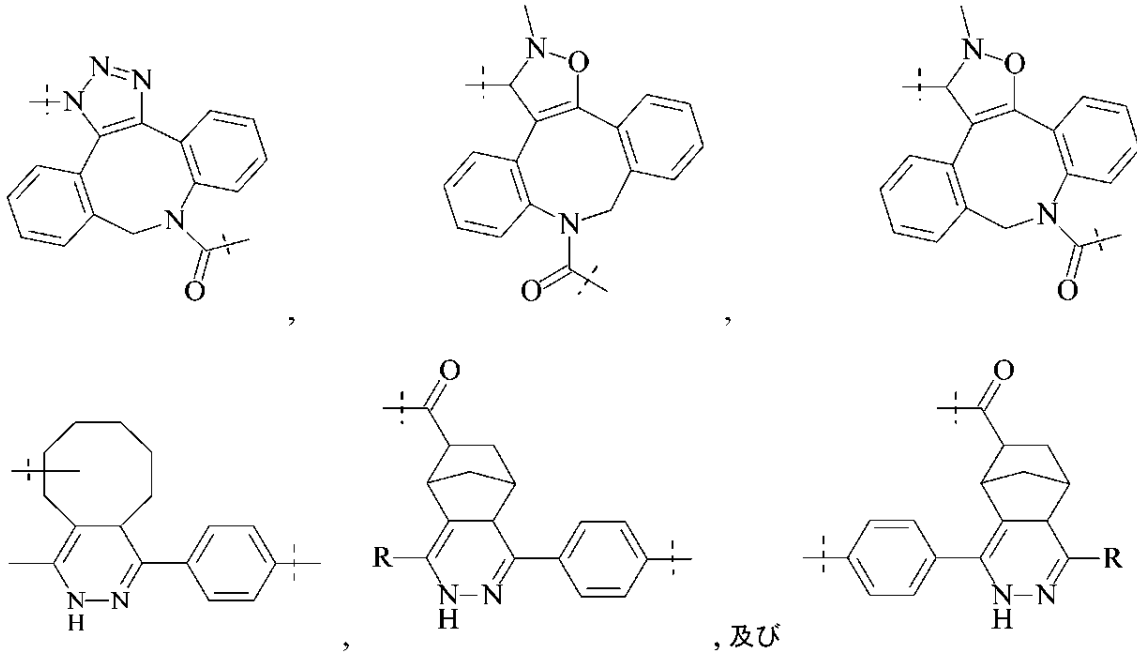
10

20

30

40

50



10

(式中、

破線は、 $-L^2-$ 、 $-L^1-$ 、 $-Z$ 及び/又は $-Z'$ の残部への結合をそれぞれ示し、
 $-R$ 及び $-R^a$ は、互いに独立して、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルからなる群から選択される)。

【0335】

1つの好ましい実施形態において、 $-L^2-$ は、1~20原子の鎖長を有する。

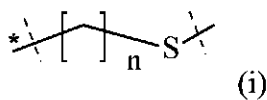
【0336】

部分構造 $-L^2-$ に関して本明細書において使用する用語「鎖長」は、 $-L^1-$ と $-Z$ 間の最短連結部に存在する $-L^2-$ の原子数を指す。

【0337】

好ましくは、 $-L^2-$ は、式(i)

【化34】



20

30

(式中、

アスタリスクが付いている破線は、 $-L^1-$ への結合を示し、
 印の付いていない破線は、 $-Z$ 又は $-Z'$ への結合を示し、
 n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17及び18からなる群から選択される)
 を有し、場合により、この式(i)の部分構造はさらに置換されている。

【0338】

好ましくは、式(i)の n は、3、4、5、6、7、8、及び9からなる群から選択される。より一層好ましくは、式(i)の n は、4、5、6又は7である。一実施形態において、式(i)の n は、4である。別の実施形態では、式(i)の n は、5である。別の実施形態では、式(i)の n は、6である。

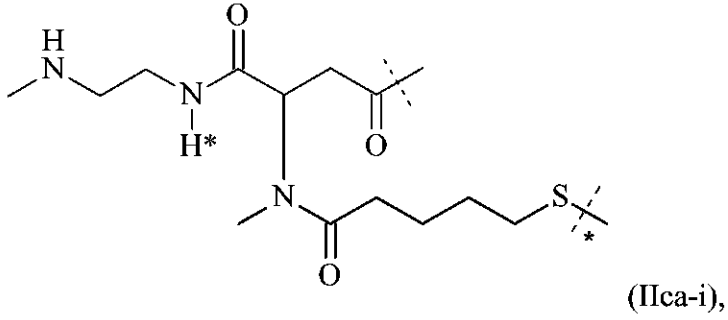
【0339】

別の好ましい実施形態において、部分構造 $-L^1-L^2-$ は、以下のものからなる群から選択される：

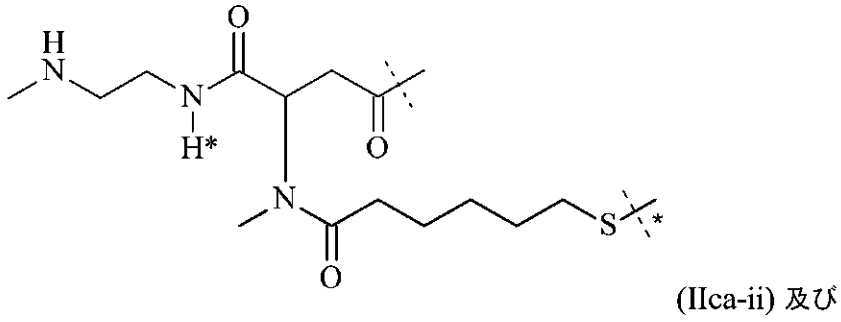
40

50

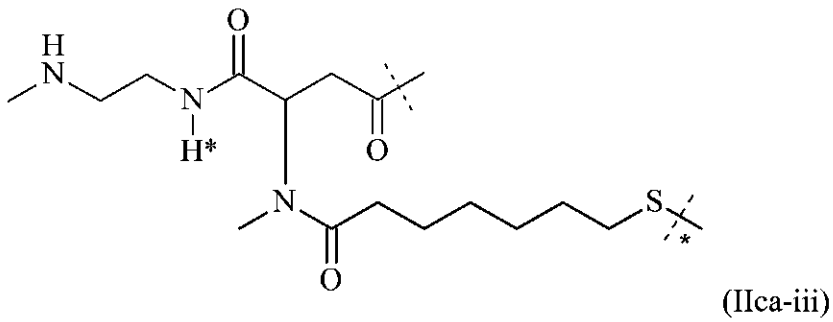
【化 3 5】



10



20



(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、PTH部分構造である-Dの窒素への結合を示し、

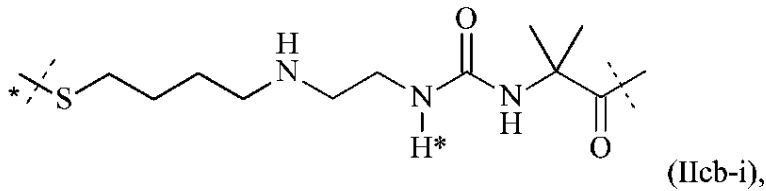
30

アスタリスクが付いている破線は、-Z又は-Z'への結合を示す)。

【0 3 4 0】

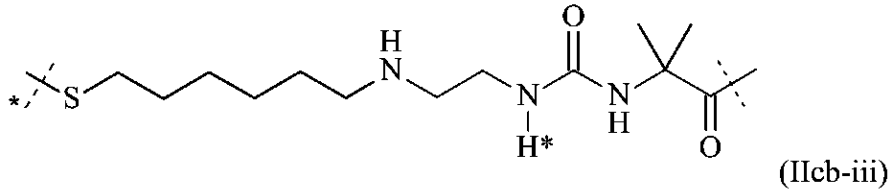
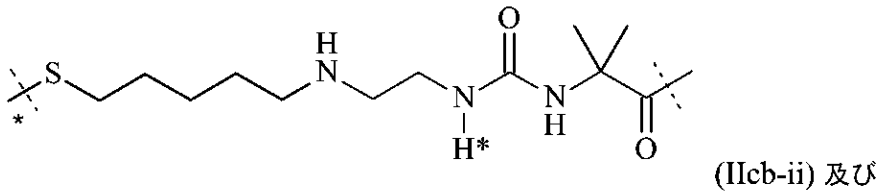
1つの好ましい実施形態において、部分構造-L¹-L²-は、

【化 3 6】



40

50



10

(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、PTH部分構造である-D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、-Z又は-Z'への結合を示す)からなる群から選択される。

【0341】

好ましい実施形態において、部分構造-L¹-L²-は、式(IIca-ii)を有する。

20

【0342】

別の好ましい実施形態において、部分構造-L¹-L²-は、式(IIcb-iii)を有する。

【0343】

好ましくは、本発明の使用のための制御放出PTH化合物は、x=1である式(1a)を有する。

【0344】

担体-Zは、C₈₋₂₄アルキル、又はポリマーを含む。好ましくは、-Zは、ポリマー、好ましくは、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホリルコリン、ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー、ポリ(アミド)、ポリ(アミドアミン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(酸無水物)、ポリ(アスパルトアミド)、ポリ(酪酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリブチレンテレフタレート、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(カーボネート)、ポリ(シアノアクリレート)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、ポリ(エステル)、ポリ(エチレン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチルホスフェート)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(メチルオキサゾリン)、ポリ(オルガノホスファゼン)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オキサゾリン)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(シロキサン)、ポリ(ウレタン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアミン)、ポリ(ビニルメチルエーテル)、ポリ(ビニルピロリドン)、シリコーン、セルロース、カルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キチン、キトサン、デキストラン、デキストリン、ゼラチン、ヒアルロン酸及び誘導体、官能化ヒアルロン酸、マンナン、ペクチン、ラムノガラクトン、デンプン、ヒドロキシアルキルデンプン、ヒドロキシエチルデンプン及び他の炭水化物系ポリマー、キシラン、並びにこれらのコポリマーからなる群から選択されるポリマーを含む。

30

40

【0345】

好ましくは、-Zは、5~200kDaの範囲の分子量を有する。より一層好ましくは、-Zは、8~100kDaの範囲の、より一層好ましくは10~80kDa、より一層好ましくは12~60kDa、より一層好ましくは15~40kDaの範囲の分子量を有し、最も好ましくは、-Zは、約20kDaの分子量を有する。別の同様に好ましい実施形態において、-Zは、約40kDaの分子

50

量を有する。

【0346】

一実施形態において、そのような水溶性担体-Zは、タンパク質を含む。好ましいタンパク質は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2012/0035101号A1に記載されているような絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシル末端ポリペプチド、アルブミン、参照により本明細書に組み込まれるWO 2011/123813 A2に記載されているようなXTEN配列、参照により本明細書に組み込まれるWO 2011/144756 A1に記載されているようなプロリン/アラニンランダムコイル配列、参照により本明細書に組み込まれるWO 2008/155134 A1及びWO 2013/024049 A1に記載されているようなプロリン/アラニン/セリンランダムコイル配列、並びにFc融合タンパク質からなる群から選択される。

10

【0347】

一実施形態において、-Zは、ポリサルコシンである。

【0348】

別の好ましい実施形態において、-Zは、ポリ(N-メチルグリシン)を含む。

【0349】

特に好ましい実施形態において、-Zは、ランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

【0350】

1つの好ましい実施形態において、-Zは、1つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

【0351】

別の好ましい実施形態において、-Zは、2つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

20

【0352】

別の好ましい実施形態において、-Zは、3つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

【0353】

別の好ましい実施形態において、-Zは、4つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

【0354】

別の好ましい実施形態において、-Zは、5つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

30

【0355】

別の好ましい実施形態において、-Zは、6つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

【0356】

別の好ましい実施形態において、-Zは、7つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

【0357】

別の好ましい実施形態において、-Zは、8つのランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

40

【0358】

好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造は、少なくとも25個のアミノ酸残基、最大で2000個のアミノ酸を含む。より一層好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造は、少なくとも30個のアミノ酸残基、最大で1500個のアミノ酸残基を含む。より一層好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造は、少なくとも50個のアミノ酸残基、最大で500個のアミノ酸残基を含む。

【0359】

好ましい実施形態において、-Zは、ランダムコイルタンパク質部分構造を形成するアミノ酸の総数の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より一層好ましくは少なくとも90%、より一層好ましくは少なくとも95%、より一層好ましくは少なくとも98%、及び

50

最も好ましくは少なくとも99%がアラニン及びプロリンから選択される、前記ランダムコイルタンパク質部分構造を含む。より一層好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造のアミノ酸残基の総数の少なくとも10%、しかし75%未満、好ましくは65%未満は、プロリン残基である。好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWO 2011/144756 A1に記載されているようなものである。より一層好ましくは、-Zは、参照により本明細書に組み込まれるWO 2011/144756に開示されている配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号51及び配列番号61からなる群から選択される少なくとも1つの部分構造を含む。アラニン及びプロリンを含むそのようなランダムコイルタンパク質を含む部分構造を「PA」又は「PA部分構造」と呼ぶことにする。

10

【0360】

したがって、-Zは、PA部分構造を含む。

【0361】

同様に好ましい実施形態において、-Zは、ランダムコイルタンパク質部分構造を形成するアミノ酸の総数の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より一層好ましくは少なくとも90%、より一層好ましくは少なくとも95%、より一層好ましくは少なくとも98%、及び最も好ましくは少なくとも99%がアラニン、セリン及びプロリンから選択される、前記ランダムコイルタンパク質部分構造を含む。より一層好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造のアミノ酸残基の総数の少なくとも4%、しかし40%未満は、プロリン残基である。好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるWO 2008/155134 A1に記載されているようなものである。より一層好ましくは、-Zは、参照により本明細書に組み込まれるWO 2008/155134 A1に開示されている配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号50、配列番号52、配列番号54及び配列番号56からなる群から選択される少なくとも1つの部分構造を含む。アラニン、セリン及びプロリンを含むそのようなランダムコイルタンパク質部分構造を含む部分構造を「PAS」又は「PAS部分構造」と呼ぶことにする。

20

30

【0362】

したがって、-Zは、PAS部分構造を含む。

【0363】

同様に好ましい実施形態において、-Zは、ランダムコイルタンパク質部分構造を形成するアミノ酸の総数の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より一層好ましくは少なくとも90%、より一層好ましくは少なくとも95%、より一層好ましくは少なくとも98%、及び最も好ましくは少なくとも99%がアラニン、グリシン及びプロリンから選択される、前記ランダムコイルタンパク質部分構造を含む。アラニン、グリシン及びプロリンを含むそのようなランダムコイルタンパク質部分構造を含む部分構造を「PAG」又は「PAG部分構造」と呼ぶことにする。

40

【0364】

したがって、-Zは、PAG部分構造を含む。

【0365】

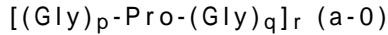
同様に好ましい実施形態において、-Zは、ランダムコイルタンパク質部分構造を形成するアミノ酸の総数の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より一層好ましくは少なくとも90%、より一層好ましくは少なくとも95%、より一層好ましくは少なくとも98%、及び最も好ましくは少なくとも99%がプロリン及びグリシンから選択される、前記ランダムコイルタンパク質部分構造を含む。プロリン及びグリシンを含むそのようなランダムコイルタンパク質部分構造を含む部分構造を「PG」又は「PG部分構造」と呼ぶことにす

50

る。

【0366】

好ましくは、そのようなPG部分構造は、式(a-0)の部分構造を含む：



(式中、

pは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され、

qは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され、

rは、10～1000の範囲の整数であり、

但し、p及びqの少なくとも一方は、少なくとも1である)。

【0367】

好ましくは、式(a-0)のpは、1、2、及び3からなる群から選択される。

【0368】

好ましくは、式(a-0)のqは、0、1及び2から選択される。

【0369】

より一層好ましくは、PG部分構造は、配列番号122の配列:GGPGGPGPGGPGGPGGGPGGPG
PG

を含む。

【0370】

より一層好ましくは、PG部分構造は、式(a-0-a)の配列(GGPGGPGPGGPGGPGGGPGGPGGGPG)
v (a-0-a)

を含み、この配列中のvは、1～50の範囲の整数である。

【0371】

式(a-0-a)の配列が、配列番号122の配列のvの反復を含むことが理解される。

【0372】

したがって、-Zは、PG部分構造を含む。

【0373】

同様に好ましい実施形態において、-Zは、ランダムコイルタンパク質部分構造を形成するアミノ酸の総数の少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より一層好ましくは少なくとも90%、より一層好ましくは少なくとも95%、より一層好ましくは少なくとも98%、及び最も好ましくは少なくとも99%がアラニン、グリシン、セリン、トレオニン、グルタメート及びプロリンから選択される、前記ランダムコイルタンパク質部分構造を含む。

好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分構造は、参照により本明細書に組み込まれるWO 2010/091122 A1に記載されているようなものである。より一層好ましくは、-Zは、参照により本明細書に組み込まれるWO2010/091122A1に開示されている配列番号182、配列番号183、配列番号184；配列番号185、配列番号186、配列番号187、配列番号188、配列番号189、配列番号190、配列番号191、配列番号192、配列番号193、配列番号194、配列番号195、配列番号196、配列番号197、配列番号198、配列番号199、配列番号200、配列番号201、配列番号202、配列番号203、配列番号204、配列番号205、配列番号206、配列番号207、配列番号208、配列番号209、配列番号210、配列番号211、配列番号212、配列番号213、配列番号214、配列番号215、配列番号216、配列番号217、配列番号218、配列番号219、配列番号220、配列番号221、配列番号759、配列番号760、配列番号761、配列番号762、配列番号763、配列番号764、配列番号765、配列番号766、配列番号767、配列番号768、配列番号769、配列番号770、配列番号771、配列番号772、配列番号773、配列番号774、配列番号775、配列番号776、配列番号777、配列番号778、配列番号779、配列番号1715、配列番号1716、配列番号1718、配列番号1719、配列番号1720、配列番号1721及び配列番号1722からなる群から選択される少なくとも1つの部分構造を含む。アラニン、グリシン、セリン、トレオニン、グルタメート及びプロリンを含むそのようなランダムコイルタンパク質部分構造を含む部分構造をWO 2010/091122 A1におけるその呼称に合わせて「XTEN」又は「XTEN部分構造」と呼ぶことにする。

10

20

30

40

50

【0374】

したがって、-Zは、XTEN部分構造を含む。

【0375】

別の好ましい実施形態において、-Zは、脂肪酸誘導体を含む。好ましい脂肪酸誘導体は、参照により本明細書に組み込まれるWO 2005/027978 A2及びWO 2014/060512 A1に開示されているものである。

【0376】

別の好ましい実施形態において、-Zは、ヒアルロン酸系ポリマーである。

【0377】

一実施形態において、-Zは、参照により本明細書に組み込まれるWO 2012/02047 A1に開示されているような担体である。

10

【0378】

別の実施形態において、-Zは、参照により本明細書に組み込まれるWO 2013/024048 A1に記載されているような担体である。

【0379】

別の好ましい実施形態において、-Zは、PEG系ポリマー、例えば、直鎖、分岐又はマルチアームPEG系ポリマーである。

【0380】

一実施形態において、-Zは、直鎖状PEG系ポリマーである。

【0381】

別の実施形態において、-Zは、マルチアームPEG系ポリマーである。好ましくは、-Zは、少なくとも4本のPEG系アームを有するマルチアームPEG系ポリマーである。

20

【0382】

好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、多数の部分構造-L²-L¹-Dと連結されており、好ましくは、各々の部分構造-L²-L¹-Dは、アームの末端と、好ましくはアームの末端と連結されている。好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15又は16の部分構造-L²-L¹-Dと連結されている。より一層好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、2、3、4、6又は8つの部分構造-L²-L¹-Dと連結されている。より一層好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、2、4又は6つの部分構造-L²-L¹-Dと連結されており、より一層好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、4又は6つの部分構造-L²-L¹-Dと連結されており、最も好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、4つの部分構造-L²-L¹-Dと連結されている。

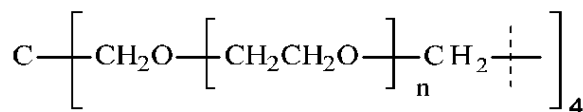
30

【0383】

好ましくは、そのようなマルチアームPEG系ポリマー-Zは、例えばJenKem Technology、USAの製品リスト(2014年12月18日に<http://www.jenkemusa.com/Pages/PEGProducts.aspx>からのダウンロードにより入手したもの)に列挙されているような、マルチアームPEG誘導体、例えば、4アーム-PEG誘導体、特にペンタエリトリトールコアを含む4アーム-PEG、ヘキサグリセリンコアを含む8アーム-PEG誘導体、及びトリペンタエリトリトールコアを含む8アーム-PEG誘導体である。より好ましくは、水溶性PEG系担体-Zは、ペンタエリトリトールコアを含む4アームPEGアミン:

40

【化37】

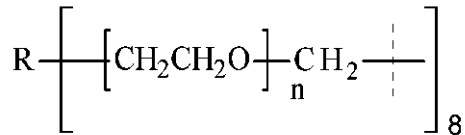


(nは、20~500の範囲である)、

ヘキサグリセリンコアを含む8アームPEGアミン:

50

【化38】

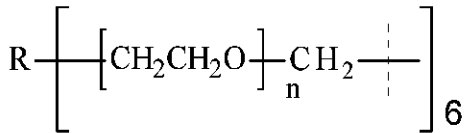


(nは、20～500の範囲であり、

R=ヘキサグリセリン又はトリペンタエリトリールコア構造)、及び

ソルビトール又はジペンタエリトリールコアを含む6アームPEGアミン:

【化39】



(nは、20～500の範囲であり、

R=ソルビトール又はジペンタエリトリールコアを含むこと)

から選択される部分構造を含み、これらの式中の破線は、PTHプロドラッグの残部への結合を示す。

【0384】

好ましい実施形態において、-Zは、分岐PEG系ポリマーである。一実施形態において、-Zは、1、2、3、4、5又は6つの分岐点を有する分岐PEG系ポリマーである。好ましくは、-Zは、1、2又は3つの分岐点を有する分岐PEG系ポリマーである。一実施形態において、-Zは、1つの分岐点を有する分岐PEG系ポリマーである。別の実施形態において、-Zは、2つの分岐点を有する分岐PEG系ポリマーである。別の実施形態において、-Zは、3つの分岐点を有する分岐PEG系ポリマーである。

【0385】

分岐点は、好ましくは、-N、-CH及びCからなる群から選択される。

【0386】

好ましくは、そのような分岐PEG系部分構造-Zは、少なくとも10kDaの分子量を有する。

【0387】

一実施形態において、そのような分岐部分構造-Zは、10kDa～500kDaの範囲、より好ましくは、10kDa～250kDaの範囲、より一層好ましくは、10kDa～150kDaの範囲、より一層好ましくは、12kDa～100kDaの範囲、最も好ましくは、15kDa～80kDaの範囲の分子量を有する。

【0388】

好ましくは、そのような分岐部分構造-Zは、10kDa～80kDaの範囲の分子量を有する。一実施形態において、分子量は、約10kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約20kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約30kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約40kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約50kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約60kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約70kDaである。別の実施形態において、そのような分岐部分構造-Zの分子量は、約80kDaである。最も好ましくは、そのような分岐部分構造-Zは、約40kDaの分子量を有する。

【0389】

好ましくは、-Z又は-Z'は、下記の部分構造を含む:

10

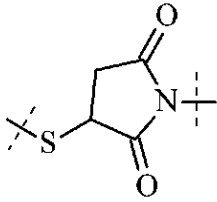
20

30

40

50

【化40】



【0390】

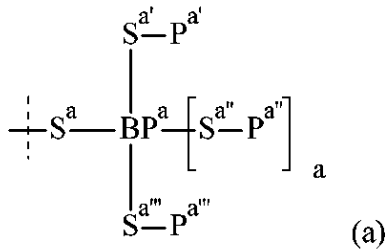
同様に好ましい実施形態において、-Zは、アミド結合を含む。

10

【0391】

好ましくは、-Zは、式(a)の部分構造を含む：

【化41】



(a)

20

(式中、

破線は、-L²-への又は-Zの残部への結合を示し、

BP^aは、-N、-CRⁿ及びCⁿからなる群から選択される分岐点であり、

-R¹は、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、

aは、BP^aが-N又は-CRⁿである場合0であり、nは、BP^aがCⁿである場合1であり、

-S^a-、-S^{a'}-、-S^{a''}-及び-S^{a'''}-は、互いに独立して、化学結合であり、又は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、前記C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、同じ又は異なる1つ以上の-R¹で場合により置換されており、前記C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルには、-T-、
-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R²)-、-S(O)₂N(R²)-、-S(O)N(R²)-、-S(O)₂-、-S(O)-、
-N(R²)S(O)₂N(R^{2a})-、-S-、-N(R²)-、-OC(OR²)(R^{2a})-、-N(R²)C(O)N(R^{2a})-、及び
-OC(O)N(R²)-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おり、

30

各-T-は、独立して、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員カルボポリシクリル及び8~30員ヘテロポリシクリルからなる群から選択され、前記各-T-は、独立して、同じ又は異なる1つ以上の-R¹で場合により置換されており、

各-R¹は、独立して、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR³、-OR³、-C(O)R³、-C(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂N(R³R^{3a})、-S(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂R³、-S(O)R³、-N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b})、-SR³、-N(R³R^{3a})、-NO₂、-OC(O)R³、-N(R³)C(O)R^{3a}、-N(R³)S(O)₂R^{3a}、
-N(R³)S(O)R^{3a}、-N(R³)C(O)OR^{3a}、-N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b})、-OC(O)N(R³R^{3a})、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

40

各-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}及び-R^{3b}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、前記C₁₋₆アルキルは、同じ又は異なる1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

-P^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、独立して、高分子部分構造である)。

【0392】

一実施形態において、式(a)のBP^aは、-Nである。

【0393】

50

別の実施形態において、式(a)のBP^aは、Cである。

【0394】

好ましい実施形態において、式(a)のBP^aは、-CRである。好ましくは、-Rは、-Hである。したがって、式(a)のaは、好ましくは0である。

【0395】

一実施形態において、式(a)の-S^a-は、化学結合である。

【0396】

別の実施形態において、式(a)の-S^a-は、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルからなる群から選択され、前記C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルには、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-S(O)₂N(R⁴)-、-S(O)N(R⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a})-、-S-、-N(R⁴)-、-OC(OR⁴)(R^{4a})-、-N(R⁴)C(O)N(R^{4a})-、及び-OC(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでおり、ここで、-T-は、3~10員ヘテロシクリルであり、-R⁴及び-R^{4a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。

10

【0397】

好ましくは、式(a)の-S^a-は、C₁₋₁₀アルキルからなる群から選択され、これには、-T-、-C(O)-及び-O-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでいる。

【0398】

一実施形態において、式(a)の-S^{a'}-は、化学結合である。

【0399】

別の実施形態において、式(a)の-S^{a'}-は、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルからなる群から選択され、このC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルには、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-S(O)₂N(R⁴)-、-S(O)N(R⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a})-、-S-、-N(R⁴)-、-OC(OR⁴)(R^{4a})-、-N(R⁴)C(O)N(R^{4a})-、及び-OC(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでおり、前記-R⁴及び-R^{4a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。好ましくは、式(a)の-S^{a'}-は、メチル、エチル、プロピル、ブチルからなる群から選択され、これらには、-O-、-C(O)-及び-C(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでいる。

20

【0400】

一実施形態において、式(a)の-S^{a''}-は、化学結合である。

【0401】

別の実施形態において、式(a)の-S^{a''}-は、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルからなる群から選択され、このC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルには、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-S(O)₂N(R⁴)-、-S(O)N(R⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a})-、-S-、-N(R⁴)-、-OC(OR⁴)(R^{4a})-、-N(R⁴)C(O)N(R^{4a})-、及び-OC(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでおり、前記-R⁴及び-R^{4a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチルからなる群から選択される。好ましくは、式(a)の-S^{a''}-は、メチル、エチル、プロピル、ブチルからなる群から選択され、これらには、-O-、-C(O)-及び-C(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでいる。

30

【0402】

一実施形態において、式(a)の-S^{a'''}-は、化学結合である。

【0403】

別の実施形態において、式(a)の-S^{a'''}-は、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルからなる群から選択され、このC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルには、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-S(O)₂N(R⁴)-、-S(O)N(R⁴)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a})-、-S-、-N(R⁴)-、-OC(OR⁴)(R^{4a})-、-N(R⁴)C(O)N(R^{4a})-、及び-OC(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでおり、前記-R⁴及び-R^{4a}は、独立して、-H、メチル、エチル、プロピル及びブチ

40

50

ルからなる群から選択される。好ましくは、式(a)の-S^{a'''}-は、メチル、エチル、プロピル、ブチルからなる群から選択され、これらには、-O-、-C(O)-及び-C(O)N(R⁴)-からなる群から選択される1つ以上の化学基が場合により割り込んでいる。

【0404】

好ましくは、式(a)の-P^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、独立して、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホリルコリン、ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー、ポリ(アミド)、ポリ(アミドアミン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(酸無水物)、ポリ(アスパルトアミド)、ポリ(酪酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリブチレンテレフタレート、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(カーボネート)、ポリ(シアノアクリレート)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、ポリ(エステル)、ポリ(エチレン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチルホスフェート)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(メチルオキサゾリン)、ポリ(オルガノホスファゼン)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オキサゾリン)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(シロキサン)、ポリ(ウレタン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアミン)、ポリ(ビニルメチルエーテル)、ポリ(ビニルピロリドン)、シリコーン、セルロース、カルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キチン、キトサン、デキストラン、デキストリン、ゼラチン、ヒアルロン酸及び誘導体、官能化ヒアルロン酸、マンナン、ペクチン、ラムノガラクトロン、デンプン、ヒドロキシアルキルデンプン、ヒドロキシエチルデンプン及び他の炭水化物系ポリマー、キシラン、並びにこれらのコポリマーからなる群から選択されるポリマーを含む。

【0405】

より好ましくは、式(a)の-P^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、独立して、PEG系部分構造を含む。より一層好ましくは、式(a)の-P^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、独立して、少なくとも20%PEG、より一層好ましくは少なくとも30%、より一層好ましくは少なくとも40%PEG、より一層好ましくは少なくとも50%PEG、より一層好ましくは少なくとも60%PEG、より一層好ましくは少なくとも70%PEG、より一層好ましくは少なくとも80%PEG、最も好ましくは少なくとも90%PEGを含む、PEG系部分構造を含む。

【0406】

好ましくは、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、独立して、5kDa~50kDaの範囲の分子量、より好ましくは、5kDa~40kDaの範囲、より一層好ましくは、7.5kDa~35kDaの範囲、より一層好ましくは、7.5~30kDaの範囲、より一層好ましくは、10~30kDaの範囲の分子量を有する。

【0407】

一実施形態において、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、約5kDaの分子量を有する。

【0408】

別の実施形態において、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、約7.5kDaの分子量を有する。

【0409】

別の実施形態において、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、約10kDaの分子量を有する。

【0410】

別の実施形態において、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、約12.5kDaの分子量を有する。

【0411】

別の実施形態において、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、約15kDaの分子量を有する。

【0412】

別の実施形態において、式(a)のP^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}は、約20kDaの分子量を有する。

【0413】

一実施形態において、-Zは、式(a)の部分構造を1つ含む。

【0414】

別の実施形態において、-Zは、式(a)の部分構造を2つ含む。

【0415】

別の実施形態において、-Zは、式(a)の部分構造を3つ含む。

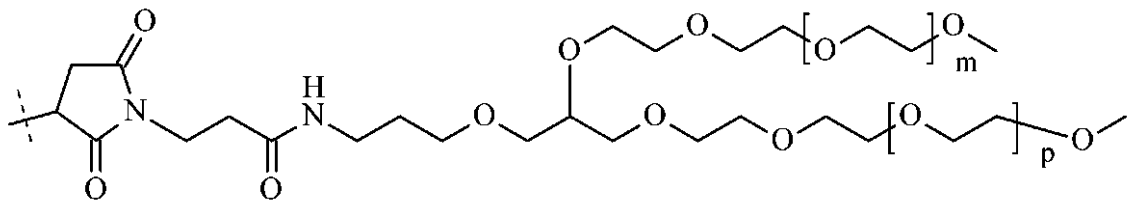
【0416】

好ましくは、-Zは、式(a)の部分構造である。

【0417】

より好ましくは、-Zは、式(b)の部分構造を含む：

【化42】



10

(式中、

破線は、-L²-への又は-Zの残部への結合を示し、

m及びpは、互いに独立して、150～1000の範囲の整数、好ましくは150～500の範囲の整数、より好ましくは200～500の範囲の整数、最も好ましくは400～500の整数である)。

20

【0418】

好ましくは、式(b)のm及びpは、同じ整数である。

【0419】

最も好ましくは、式(b)のm及びpは、約450である。

【0420】

好ましくは、-Zは、式(b)の部分構造である。

【0421】

担体-Z'は、水不溶性ポリマーであり、より一層好ましくはヒドロゲルである。好ましくは、そのようなヒドロゲルは、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホリルコリン、ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリレート)、ポリ(アクリルアミド)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー、ポリ(アミド)、ポリ(アミドアミン)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(酸無水物)、ポリ(アスパルトアミド)、ポリ(酪酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリブチレンテレフタレート、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(カーボネート)、ポリ(シアノアクリレート)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、ポリ(エステル)、ポリ(エチレン)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチルホスフェート)、ポリ(エチルオキサゾリン)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン)、ポリ(イミノカーボネート)、ポリ(乳酸)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(メタクリレート)、ポリ(メチルオキサゾリン)、ポリ(オルガノホスファゼン)、ポリ(オルトエステル)、ポリ(オキサゾリン)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(シロキサン)、ポリ(ウレタン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルアミン)、ポリ(ビニルメチルエーテル)、ポリ(ビニルピロリドン)、シリコーン、セルロース、カルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キチン、キトサン、デキストラン、デキストリン、ゼラチン、ヒアルロン酸及び誘導体、官能化ヒアルロン酸、マンナン、ペクチン、ラムノガラクトナン、デンブun、ヒドロキシアルキルデンブun、ヒドロキシエチルデンブun及び他の炭水化物系ポリマー、キシラン、並びにこれらのコポリマーからなる群から選択されるポリマーを含む。

30

40

50

【0422】

担体-Z'がヒドロゲルである場合、担体-Z'は、好ましくは、PEG又はヒアルロン酸を含むヒドロゲルである。最も好ましくは、そのようなヒドロゲルは、PEGを含む。

【0423】

より一層好ましくは、担体-Z'は、それら全体が参照により本明細書に組み込まれるWO 2006/003014 A2、WO 2011/012715 A1又はWO 2014/056926 A1に記載されているようなヒドロゲルである。

【0424】

別の実施形態において、-Z'は、ポリマー鎖の物理的凝集によって形成されるポリマー網目であり、前記物理的凝集は、好ましくは、水素結合、結晶化、ヘリックス形成又は複合体化に起因する。一実施形態において、そのようなポリマー網目は、熱ゲル化性ポリマーである。

10

【0425】

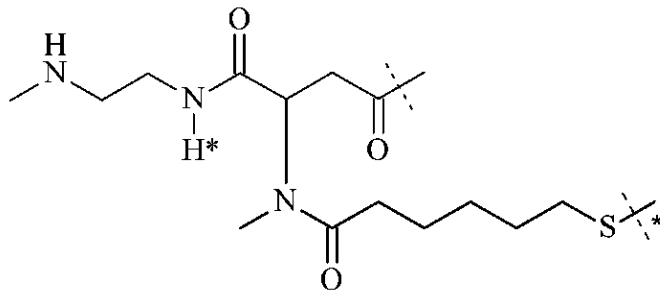
本発明の使用のための制御放出PTH化合物がプロドラッグである場合、その総質量は、好ましくは少なくとも10kDa、例えば少なくとも12kDa、例えば少なくとも15kDa、例えば少なくとも20kDa、又は例えば少なくとも30kDaである。制御放出PTH化合物が、水溶性プロドラッグである場合、その総質量は、好ましくは、最大で250kDa、例えば、最大で200kDa、180kDa、150kDa又は100kDaである。制御放出PTH化合物が、水不溶性である場合、意味ある分子量上限値を得ることはできないことが理解される。

【0426】

好ましい実施形態において、制御放出PTH化合物は、式(IIe-i)を有する：

20

【化43】



(IIe-i)

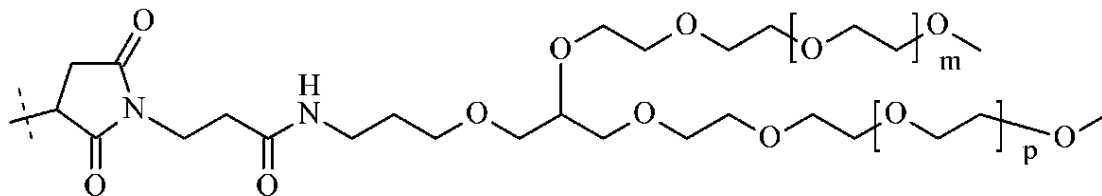
30

(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、PTH部分構造である-D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、部分構造

【化44】



40

への結合を示し、式中、

m及びpは、独立して、400～500の範囲の整数である)。

【0427】

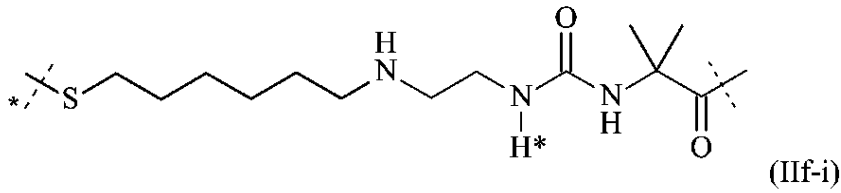
好ましくは、-Dは、PTH部分構造のN末端アミン官能基によって式(IIe-i)のPTHプロドラッグに結合されている。

【0428】

50

別の好ましい実施形態において、本発明の使用のためのPTHプロドラッグは、式(IIf-i)を有する:

【化45】



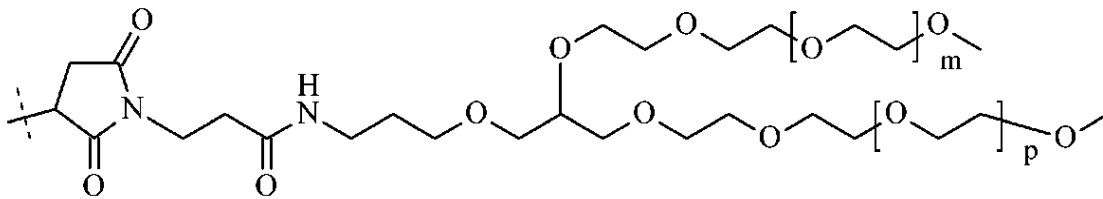
10

(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、PTH部分構造である-D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、部分構造

【化46】



20

への結合を示し、式中、

m及びpは、独立して、400~500の範囲の整数である)。

【0429】

好ましくは、-Dは、PTH部分構造のN末端アミン官能基によって式(IIf-i)のPTHプロドラッグに結合されている。

【0430】

好ましい実施形態において、PTHプロドラッグ形態の制御放出PTHの残留活性は、10%未満、より好ましくは1%未満、より一層好ましくは0.1%未満、より一層好ましくは0.01%未満、より一層好ましくは0.001%未満、最も好ましくは0.0001%未満である。

30

【0431】

本明細書において使用する用語「残留活性」は、対応する遊離PTHによって示される活性に対しての、PTH部分構造が担体に結合しているPTHプロドラッグによって示される活性を指す。この文脈での「活性」は、cAMPを生じさせるようなアデニル酸シクラーゼの活性化、分子内カルシウムを生じさせるようなホスホリパーゼCの活性化、又は破骨細胞上の(RANK(核内因子kBの受容体活性化因子)と結合する)RANKLの骨芽細胞発現の活性化をもたらす、PTH/PTHrP1受容体の活性化ドメインとの結合を指す。本発明の使用のためのPTHプロドラッグの残留活性の測定は、ある特定の量のPTHがPTHプロドラッグから放出されるのに時間がかかり、そのような放出PTHによってPTHプロドラッグの測定結果がゆがめられ得ることが理解される。したがって、薬物部分構造、この場合はPTHが不可逆的に、すなわち安定的に、担体と結合しているコンジュゲートであって、残留活性を測定することになるPTHプロドラッグの構造に可能な限り近似しているコンジュゲートを用いて、プロドラッグの残留活性を試験するのが慣例である。

40

【0432】

好ましくは、本発明の使用のための少なくとも1つの制御放出PTH化合物を含む医薬組成物は、pH3~pH8の範囲のpHを有する。より好ましくは、医薬組成物は、pH4~pH6の範囲のpHを有する。最も好ましくは、医薬組成物は、pH4~pH5の範囲のpHを有する。

【0433】

一実施形態において、本発明の使用のための少なくとも1つの制御放出PTH化合物を含

50

む医薬組成物は、液体又は懸濁製剤である。前記医薬組成物は、本発明の使用のための制御放出PTH化合物が水不溶性である場合、懸濁製剤であることが理解される。

【0434】

別の実施形態において、本発明の使用のための少なくとも1つの制御放出PTH化合物を含む医薬組成物は、患者への投与の前に再構成される乾燥製剤である。

【0435】

そのような液体、懸濁、乾燥又は再構成医薬組成物は、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、安定剤、吸収抑制剤、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、本発明の使用のため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：

(i)緩衝剤:pHを所望の範囲内で維持するための生理学的に許容される緩衝剤、例えば、リン酸ナトリウム、重炭酸塩、コハク酸塩、ヒスチジン、クエン酸塩及び酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、塩化物、ピルビン酸塩。抑酸剤、例えば $Mg(OH)_2$ 又は $ZnCO_3$ も使用されることがある；

(ii)等張性調節剤:注射デポーでの浸透圧差に起因する細胞損傷の結果として生じうる疼痛を最小にするためのもの。グリセリン及び塩化ナトリウムが例である。有効濃度は、血清についての285~315mOsmol/kgの仮定モル浸透圧濃度を使用して浸透圧測定により決定することができる；

(iii)保存薬及び/又は抗菌薬:複数回投与用非経口製剤には注射によって感染する患者のリスクを最小にするために十分な濃度の保存薬の添加が必要であり、対応する規制要件は確立されている。典型的な保存薬としては、m-クレゾール、フェノール、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、硝酸フェニル水銀、チメロサル、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸、クロロクレゾール及び塩化ベンザルコニウムが挙げられる；

(iv)安定剤:安定化は、タンパク質安定化力の強化によって、変性状態の不安定化によって、又は賦形剤とタンパク質の直接結合によって達成される。安定剤は、アミノ酸、例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、グリシン、ヒスチジン、リシン、プロリン；糖、例えば、グルコース、スクロース、トレハロース；ポリオール、例えば、グリセロール、マンニトール、ソルビトール；塩、例えば、リン酸カリウム、硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、EDTA、六リン酸塩；配位子、例えば、二価金属イオン(亜鉛、カルシウムなど)；他の塩又は有機分子、例えば、フェノール系誘導体でありうる。加えて、オリゴマー又はポリマー、例えば、シクロデキストリン、デキストラン、デンドリマー、PEG若しくはPVP又はプロタミン若しくはHSAが使用されることがもある；

(v)吸収抑制剤: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；

(vi)酸化防御剤:酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、エクトイン、メチオニン、グルタチオン、モノチオグリセロール、モリン、ポリエチレンイミン(PEI)、没食子酸プロピル及びビタミンE。キレート剤、例えば、クエン酸、EDTA、六リン酸塩、及びチオグリコール酸も使用されることがある；

(vii)増粘剤又は粘度増加剤:懸濁液の場合、バイアル及び注射器内での粒子の沈降を遅延させるものであり、粒子の混合及び再懸濁を助長するために並びに懸濁剤をより注射しやすく(すなわち、注射器プランジャーに対して小さい力に)するために使用される。好適な増粘剤又は粘度増加剤は、例えば、カルボマー増粘剤、例えば、Carbopol 940、Carbopol Ultrez 10；セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプ

10

20

30

40

50

ロメロース、HPMC)又はジエチルアミノエチルセルロース(DEAE若しくはDEAE-C);コロイド状ケイ酸マグネシウム(Veegum)又はケイ酸ナトリウム;ヒドロキシアパタイトゲル;リン酸三カルシウムゲル;キサンタン;カラギーナン、例えば、Satia gum UTC 30;脂肪族ポリ(ヒドロキシ酸)、例えば、ポリ(D,L-又はL-乳酸)(PLA)及びポリ(グリコール酸)(PGA)並びにこれらのコポリマー(PLGA)、D,L-ラクチドとグリコリドとカプロラクTONのターポリマー;ポロキサマー;ポリ(オキシエチレン)-ポリ(オキシプロピレン)-ポリ(オキシエチレン)のトリブロック(例えば、Pluronic(登録商標))を構成するための親水性ポリ(オキシエチレン)ブロック及び疎水性ポリ(オキシプロピレン)ブロック;ポリエーテルエステルコポリマー、例えば、ポリエチレングリコールテレフタレート/ポリブチレンテレフタレートコポリマー;ショ糖酢酸イソ酪酸エステル(SAIB);デキストラン又はその誘導体;デキストランとPEGの組合せ;ポリジメチルシロキサン;コラーゲン;キトサン;ポリビニルアルコール(PVA)及び誘導体;ポリアルキルイミド;ポリ(アクリルアミド-co-ジアリルジメチルアンモニウム(DA DMA));ポリビニルピロリドン(PVP);グリコサミノグリカン(GAG)、例えば、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、ヒアルロナン;疎水性Aブロック、例えばポリラクチド(PLA)又はポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)と親水性Bブロック、例えばポリエチレングリコール(PEG)又はポリビニルピロリドンとで構成されている、ABAトリブロック又はABブロックコポリマーである。そのようなブロックコポリマー及び上述のポロキサマーは、逆熱ゲル化挙動(投与を助長するように室温では流動状態、及び注射後に体温でのゾル-ゲル転移温度より高い温度ではゲル状態)を示し得る;

10

(viii)展着又は拡散剤:間質腔内の細胞外マトリックスの成分(例えば、これに限定されるものではないが、結合組織の細胞間空間において見いだされる多糖類であるヒアルロン酸)の加水分解により結合組織の透過性を調節する。展着剤、例えば、これに限定されるものではないが、ヒアルロニダーゼは、細胞外マトリックスの粘度を一時的に減少させ、注射された薬物の拡散を促進する;及び

20

(ix)他の助剤:湿潤剤、粘度調節剤、抗生物質、ヒアルロニダーゼなど。ヒアルロン酸及び水酸化ナトリウムなどの酸及び塩基は、製造中のpH調整に必要な助剤である。

【0436】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物患者においてPTHで治療、管理、遅延又は予防することができる1つ以上の状態を治療、管理、遅延又は予防する方法であって、少なくとも1つの制御放出PTH化合物若しくはその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物を、24時間に1回以下の頻度で、同じ投与頻度で投与されるPTH 1-84についての24時間にわたって血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なモル当量用量の70%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、投与するステップを含む方法である。

30

【0437】

好ましくは、哺乳動物患者は、ヒト患者である。

【0438】

例えば、制御放出PTH化合物、投与頻度、すなわち2回の注射間の時間、投与方法、及び投薬量の、好ましい実施形態は、上で説明した通りである。

【0439】

好ましくは、PTHで治療、管理、遅延又は予防することができる状態は、副甲状腺機能低下症、高リン血症、骨粗鬆症、骨折修復、骨軟化症、低ホスファターゼ症を有する患者における骨軟化症及び骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、関節炎、変形性関節症、骨形成不全症、線維性異形成、関節リウマチ、パジェット病、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨減少症、歯周病、骨折、脱毛症、化学療法誘発性脱毛症、並びに血小板減少症からなる群から選択される。より好ましくは、PTHで治療、管理、遅延又は予防することができる状態は、副甲状腺機能低下症、高リン血症、骨折修復、関節炎、変形性関節症、関節リウマチ、骨減少症、歯周病、骨折、脱毛症、化学療法誘発性脱毛症、及び血小板減少症からなる群から選択される。

40

【0440】

50

最も好ましくは、前記状態は、副甲状腺機能低下症である。

【実施例】

【0441】

材料及び方法

Boc保護N末端とLys26のivDde保護側鎖とを有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)(配列番号51)(Fmoc戦略で合成されたもの)は、特注ペプチド合成プロバイダーから入手した。

【0442】

Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)(Fmoc戦略で合成されたもの)は、特注ペプチド合成プロバイダーから入手した。

10

【0443】

PEG 2x20 kDaマレイミド、Sunbright GL2-400MAは、NOF Europe N.V.、Grobbendonk、Belgiumから購入した。S-トリチル-6-メルカプトヘキサ酸は、Polypeptide、Strasbourg、Franceから購入した。HATUは、Merck Biosciences GmbH、Schwalbach/Ts、Germanyから入手した。Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OHは、Peptide International Inc.、Louisville、KY、USAから入手した。Fmoc-Aib-OHは、Iris Biotech GmbH、Marktredwitz、Germanyから購入した。他の全ての化学薬品及び試薬は、違う供給業者の名を挙げない限り、Sigma Aldrich GmbH、Taufkirchen、Germanyから購入した。

【0444】

化合物11a(実施例11-15)は、特許WO29095479A2、実施例1に記載されている手順に従って合成した。

20

【0445】

ポリエチレンフリットを備えた注射器(MultiSynTech GmbH、Witten、Germany)を反応容器として、又はペプチド樹脂の洗浄工程に使用した。

【0446】

樹脂上の側鎖保護PTHからのivDde保護基の除去のための一般手順：樹脂を30分間、DMFに予備膨潤させ、溶媒を廃棄した。樹脂をDMF/ヒドラジン水和物4/1(v/v、2.5mL/g樹脂)と共に8×15分間インキュベートすることによって、ivDde基を除去した。工程ごとに、新しいDMF/ヒドラジン水和物溶液を使用した。最後に、樹脂をDMF(10×)、DCM(10×)で洗浄し、真空下で乾燥させた。

30

【0447】

樹脂上の保護PTHからのFmoc保護基の除去のための一般手順：

樹脂を30分間、DMFに予備膨潤させ、溶媒を廃棄した。樹脂をDMF/ピペリジン/DBU 96/2/2(v/v/v、2.5mL/g樹脂)と共に3×10分間インキュベートすることによって、Fmoc基を除去した。工程ごとに、新しいDMF/ピペリジン/DBU溶液を使用した。最後に、樹脂をDMF(10×)、DCM(10×)で洗浄し、真空下で乾燥させた。

【0448】

RP-HPLC精製：

分取RP-HPLCのために、Waters 600コントローラ及び2487 Dual Absorbance Detectorを使用し、以下のカラムを装着した：Waters XBridge(商標)BEH300 Prep C18 5µm、150×10mm、流量6mL/分、又はWaters XBridge(商標)BEH300 Prep C18 10µm、150×30mm、流量40mL/分。溶媒系A(0.1%TFA v/vを含有する水)及び溶媒系B(0.1%TFA v/vを含有するアセトニトリル)の線形勾配を使用した。別段の記述がない場合、生成物を含有するHPLC画分をプールし、凍結乾燥させた。

40

【0449】

フラッシュクロマトグラフィー

フラッシュクロマトグラフィー精製は、Biotage KP-Silシリカカートリッジを使用し、溶離剤としてn-ヘプタン及び酢酸エチルを使用して、Biotage AB、SwedenからのIsolera Oneシステムで行った。生成物を254nmで検出した。

50

【0450】

イオン交換クロマトグラフィー:

イオン交換クロマトグラフィー(IEX)は、MacroCap SP陽イオン交換カラムが装着されたAmersham Bioscience AEKTAbasicシステム(Amersham Bioscience/GE Healthcare)を使用して行った。17mM酢酸 pH4.5(溶媒A)及び17mM酢酸、1M NaCl、pH4.5(溶媒B)を移動相として使用した。

【0451】

サイズ排除クロマトグラフィー:

サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)は、HiPrep 26/10脱塩カラムが装着されたAmersham Bioscience AEKTAbasicシステム(Amersham Bioscience/GE Healthcare)を使用して行った。0.1%(v/v)酢酸を移動相として使用した。

10

【0452】

分析方法

超高速LC(UPLC)-MS分析は、Thermo ScientificからのLTQ Orbitrap Discovery質量分析計に連結された、又はWaters Micromass ZQに連結された、Waters BEH300 C18カラム(2.1×50mm、粒径1.7µm、流量:0.25mL/分、溶媒A:0.04%TFA(v/v)を含有する水、溶媒B:0.05%TFA(v/v)を含有するアセトニトリル)を装着したWaters Acuityシステムで行った。

【0453】

血清カルシウム(sCa)、尿カルシウム及び血清リン(sP)の定量的測定は、Roche-Hitachi P800モジュール生化学測定装置で行った。

20

【0454】

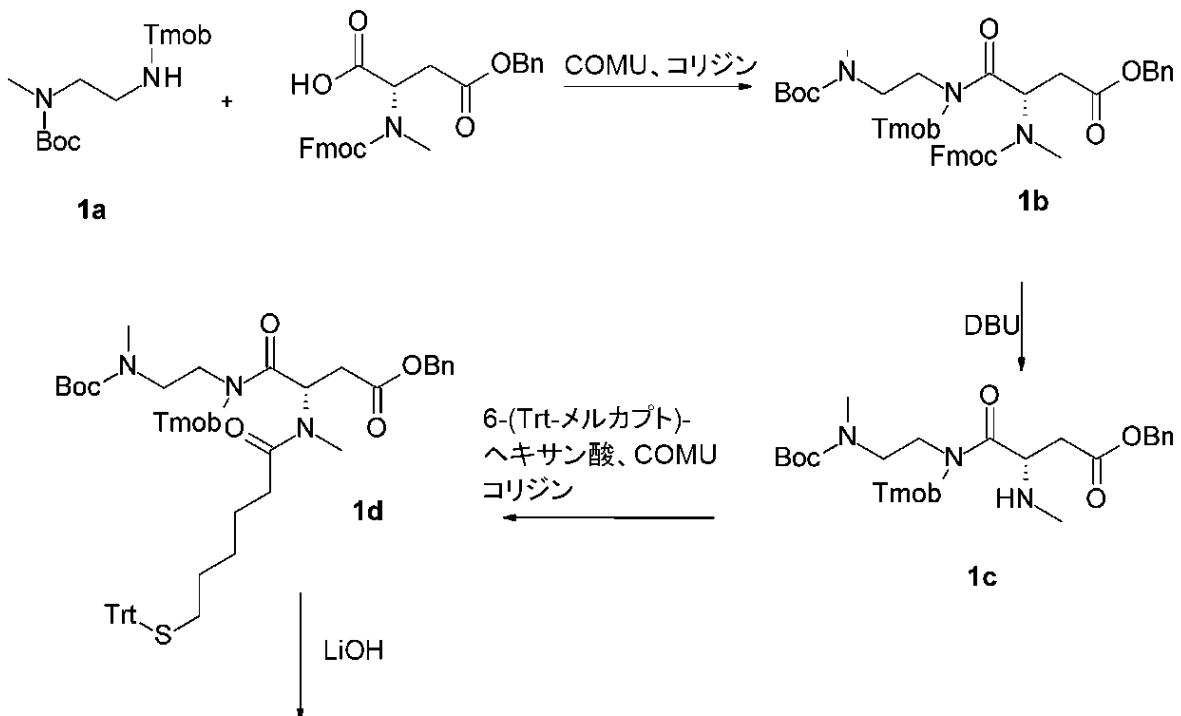
[実施例1]

リンカー試薬1fの合成

リンカー試薬1fは、以下のスキームに従って合成した:

【0455】

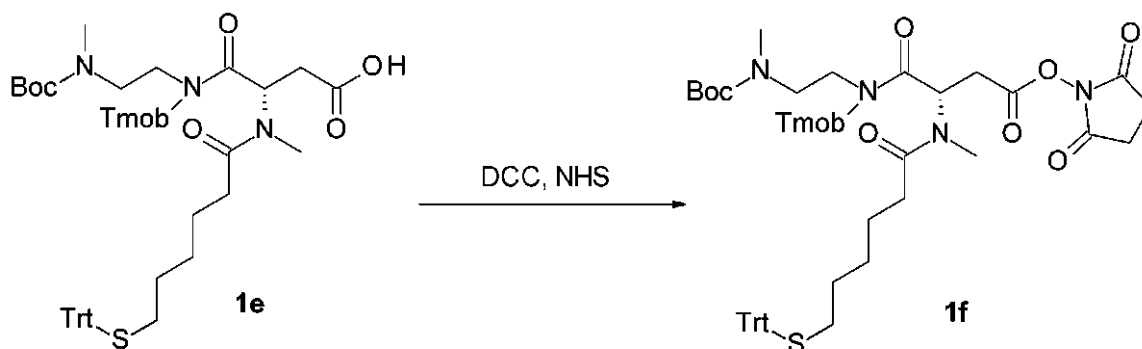
【化47】



30

40

50



10

【0456】

MeOH(20mL)中のN-メチル-N-Boc-エチレンジアミン(2g、11.48mmol)及びNaCNBH₃(819mg、12.63mmol)の溶液に2,4,6-トリメトキシベンズアルデヒド(2.08g、10.61mmol)を少しずつ添加した。その混合物を室温で90分間攪拌し、3M HCl(4mL)で酸性化し、さらに15分攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(200mL)に添加し、DCMで5回抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させた。得られたN-メチル-N-Boc-N'-Tmob-エチレンジアミン1aを高真空下で乾燥させ、さらに精製することなく次の反応工程で使用した。

20

収量:3.76g(11.48mmol、純度89%、1a:二重Tmob保護生成物=8:1)

MS:m/z 355.22=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=354.21)。

【0457】

DCM(24mL)中の1a(2g、5.65mmol)の溶液に、COMU(4.84g、11.3mmol)、N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OH(2.08g、4.52mmol)及び2,4,6-コリジン(2.65mL、20.34mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、DCM(250mL)で希釈し、0.1M H₂SO₄(100mL)で3回、及び飽和食塩水(100mL)で3回洗浄した。水性相をDCM(100mL)で再抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、残留物を24mLの体積に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーを使用して1bを精製した。

収量:5.31g(148%、6.66mmol)

MS:m/z 796.38=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=795.37)。

30

【0458】

THF(60mL)中の1b(5.31g、N-Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OHに関して最大4.52mmol)の溶液に、DBU(1.8mL、3% v/v)を添加した。その溶液を室温で12分間攪拌し、DCM(400mL)で希釈し、0.1M H₂SO₄(150mL)で3回、及び飽和食塩水(150mL)で3回洗浄した。水性相をDCM(100mL)で再抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒の蒸発によって1cを単離し、さらに精製することなく次の反応で使用した。

MS:m/z 574.31=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=573.30)。

【0459】

1c(5.31g、4.52mmol、粗製)をアセトニトリル(26mL)に溶解し、COMU(3.87g、9.04mmol)、6-トリチルメルカプトヘキサン酸(2.12g、5.42mmol)及び2,4,6-コリジン(2.35mL、18.08mmol)を添加した。その反応混合物を室温で4時間攪拌し、DCM(400mL)で希釈し、0.1M H₂SO₄(100mL)で3回、及び飽和食塩水(100mL)で3回洗浄した。水性相をDCM(100mL)で再抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒の蒸発によって1dを単離した。フラッシュクロマトグラフィーを使用して生成物1dを精製した。

収量:2.63g(62%、純度94%)

MS:m/z 856.41=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=855.41)。

40

【0460】

i-PrOH(33mL)及びH₂O(11mL)中の1d(2.63g、2.78mmol)の溶液にLiOH(267mg、

50

11.12mmol)を添加し、その反応混合物を70分間、室温で撹拌した。混合物をDCM(200 mL)で希釈し、0.1M H₂SO₄(50mL)で3回、及び飽和食塩水(50mL)で3回洗浄した。水性相をDCM(100mL)で再抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒の蒸発によって1eを単離した。フラッシュクロマトグラフィーを使用して1eを精製した。

収量:2.1g(88%)

MS:m/z 878.4=[M+Na]⁺、(計算モノアイソトピック質量=837.40)。

【0461】

無水DCM(4mL)中の1e(170mg、0.198mmol)の溶液に、DCC(123mg、0.59mmol)及び触媒量のDMAPを添加した。5分後、N-ヒドロキシ-スクシンイミド(114mg、0.99mmol)を添加し、その反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空下で除去し、残留物を90%アセトニトリル+0.1%TFA(3.4mL)に溶かした。その粗製混合物をRP-HPLCによって精製した。生成物画分を0.5M pH7.4リン酸緩衝液で中和し、濃縮した。残留水性相をDCMで抽出し、溶媒の蒸発によって1fを単離した。

10

収量:154mg(81%)

MS:m/z 953.4=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=952.43)。

【0462】

[実施例2]

リンカー試薬2gの合成

【0463】

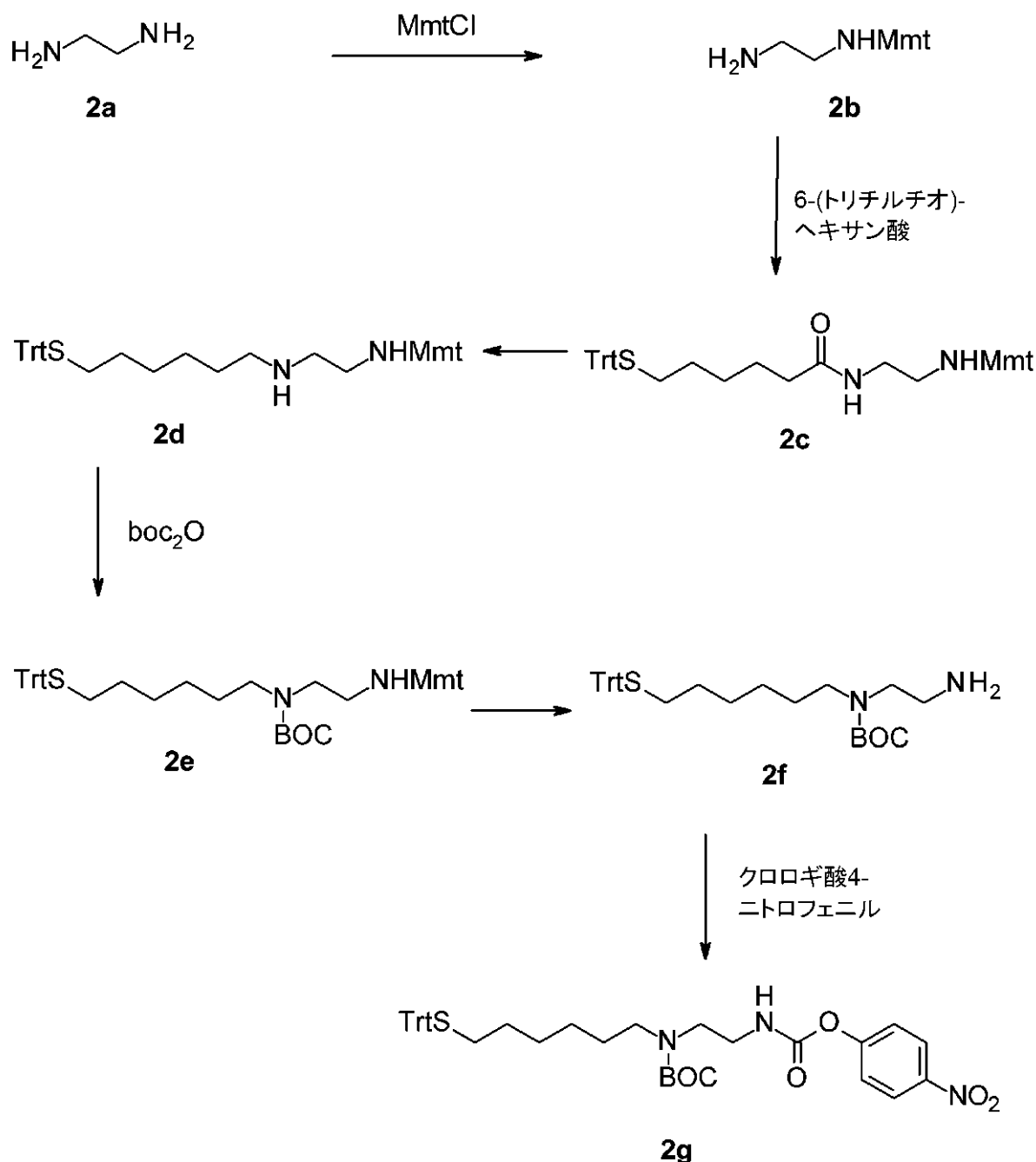
20

30

40

50

【化48】



【0464】

4-メトキシトリチルフェニルメチルクロリド(3.00g、9.71mmol)をDCM(20mL)に溶解し、攪拌しながらDCM(20mL)中のエチレンジアミン 2a(6.5mL、97.3mmol)の溶液に滴下した。その反応混合物を2時間、室温で攪拌し、その後、ジエチルエーテル(300mL)で希釈し、飽和食塩水/0.1M NaOH 30/1(v/v)で3回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒の蒸発によって2bを単離した。

収量:3.18g(98%)

【0465】

Mmt保護中間体2b(3.18g、9.56mmol)をDCM(30mL)に溶解した。6-(トリチルチオ)-ヘキサン酸(4.48g、11.5mmol)、PyBOP(5.67g、10.9mmol)及びDIPEA(5.0mL、28.6mmol)を添加し、その混合物を30分間、室温で攪拌した。その溶液をジエチルエーテル(250mL)で希釈し、飽和食塩水/0.1M NaOH 30/1(v/v)で3回、飽和食塩水で1回洗浄し

た。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィーを使用して2cを精製した。

収量:5.69g(85%)

MS:m/z 705.4=[M+H]⁺、(計算モノイソトピック質量=704.34)。

【0466】

化合物2c(3.19g、4.53mmol)を無水THF(50mL)に溶解し、THF中の1M BH₃・THF溶液(8.5mL、8.5mmol)を添加し、その混合物を16時間、室温で撹拌した。THF中のさらなる1M BH₃・THF溶液(14mL、14.0 mmol)を添加し、その混合物をさらに16時間、室温で撹拌した。メタノール(8.5mL)及びN,N'-ジメチル-エチレンジアミン(3.00mL、27.9mmol)を添加し、その混合物を3時間、環流させながら加熱した。混合物を放置して冷却し、酢酸エチル(300mL)を添加した。その溶液をNa₂CO₃水溶液で2回、NaHCO₃水溶液で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去して2dを得た。

収量:3.22g(103%)

MS:m/z 691.4=[M+H]⁺、(計算モノイソトピック質量=690.36)。

【0467】

二炭酸ジ-tert-ブチル(2.32g、10.6mmol)及びDIPEA(3.09mL、17.7mmol)をDCM(5mL)に溶解し、DCM(5mL)中の2d(2.45g、3.55mmol)の溶液に添加した。その混合物を30分間、室温で撹拌した。その溶液を真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物2eを得た。

収量:2.09g(74%)

MS:m/z 791.4=[M+H]⁺、(計算モノイソトピック質量=790.42)。

【0468】

化合物2e(5.01g、6.34mmol)をアセトニトリル(80mL)に溶解した。0.4M HCl水溶液(80mL)、続いてアセトニトリル(20mL)を添加し、その混合物を1時間、室温で撹拌した。5M NaOH水溶液の添加により、pHをpH5.5に調整した。真空下で有機溶媒を除去し、残存水溶液をDCMで4回抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去して2fを得た。

収量:4.77g(95%)

MS:m/z 519.3=[M+H]⁺、(計算モノイソトピック質量=518.30)。

【0469】

化合物2f(5.27g、6.65mmol)をDCM(30mL)に溶解し、DCM(25mL)中のクロロギ酸p-ニトロフェニル(2.01g、9.98mmol)の溶液に添加した。2,4,6-トリメチルピリジン(4.38mL、33.3mmol)を添加し、その溶液を45分間、室温で撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して生成物2gを得た。

収量:4.04g(89%)

MS:m/z 706.32=[M+Na]⁺、(計算モノイソトピック質量=683.30)。

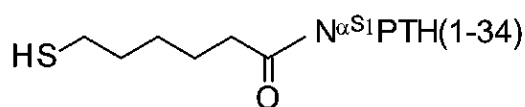
【0470】

[実施例3]

永続的S1 PTH(1-34)コンジュゲート3の合成

【0471】

【化49】



3

Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)を「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(2mL)中の6-トリチルメルカプトヘキサン酸(62.5mg、160 μmol)、PyBOP(80.1mg、154 μmol)及びDIPEA(53 μL、306 μmol)の溶液を0.

10

20

30

40

50

21g(51 μ mol)の樹脂に添加した。その懸濁液を80分間、室温で撹拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。10mLの切断カクテル 100/3/3/2/1 (v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で撹拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製3を予冷ジエチルエーテル(-18)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:36mg(14%)、3*8TFA

MS:m/z 1062.31=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1062.30)。

【0472】

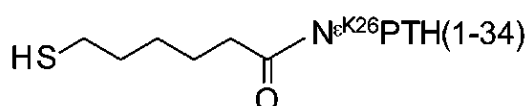
10

[実施例4]

永続的K26 PTH(1-34)コンジュゲート4の合成

【0473】

【化50】



4

20

Boc保護N末端とLys26のivDde保護側鎖とを有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のivDdeを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(3mL)中の6-トリチルメルカプトヘキサノ酸(107mg、273 μ mol)、PyBOP(141mg、273 μ mol)及びDIPEA(93 μ L、545 μ mol)の溶液を0.80g(90.9 μ mol)の樹脂に添加した。その懸濁液を1時間、室温で撹拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。6 mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で撹拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製4を予冷ジエチルエーテル(-18)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:40mg(8%)、4*8TFA

MS:m/z 1062.30=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1062.30)。

【0474】

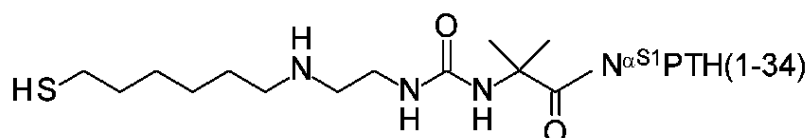
30

[実施例5]

一時的S1 PTH(1-34)コンジュゲートの合成

【0475】

【化51】



5

40

Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のFmocを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(1.5mL)中のFmoc-Aib-OH(79mg、244 μ mol)、PyBOP(127mg、244 μ mol)及びDIPEA(64 μ L、365 μ mol)の溶液を0.60 g(61 μ mol)の樹脂に添加した。その懸濁液を16時間、室温で撹拌した。樹脂をDMFで10回洗浄し、上で説明したようにFmocを脱保護した。DMF(1.5mL)中の2g(167mg、244 μ mol)及びDIPEA(64 μ L、365 μ mol)の溶液を樹脂に添加した。その懸濁液を24時間、室温で撹

50

拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。7mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で攪拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製5を予冷ジエチルエーテル(-18)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:78mg(24%)、5*9TFA

MS:m/z 1101.59=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1101.57)。

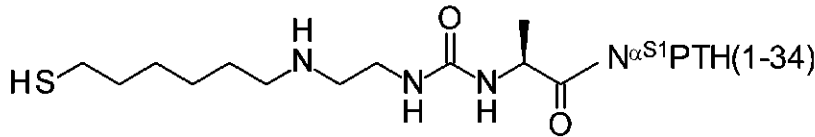
【0476】

[実施例6]

一時的S1 PTH(1-34)コンジュゲート6の合成

【0477】

【化52】



6

Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のFmocを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(3mL)中のFmoc-Aib-OH(32mg、102 μmol)、PyBOP(53mg、102 μmol)及びDIPEA(27 μL、152 μmol)の溶液を0.25g(25 μmol)の樹脂に添加した。その懸濁液を1時間、室温で震盪した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。Fmocの脱保護を上で説明したように行った。DMF(3mL)中の2g(69mg、102 μmol)及びDIPEA(27 μL、152 μmol)の溶液を樹脂に添加した。その懸濁液を1.5時間、室温で攪拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。3mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で攪拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製6を予冷ジエチルエーテル(-18)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:25mg(18%)、6*9TFA

MS:m/z 1098.75=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1098.07)。

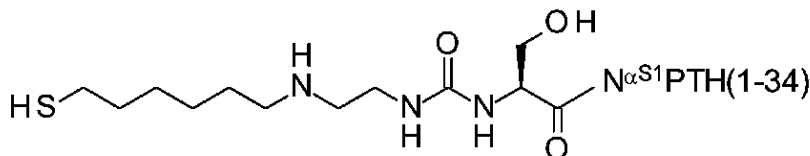
【0478】

[実施例7]

一時的S1 PTH(1-34)コンジュゲート7の合成

【0479】

【化53】



7

Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のFmocを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(2mL)中のFmoc-Ser(Trt)-OH(117mg、205 μmol)、PyBOP(108mg、207 μmol)及びDIPEA(53 μL、305 μmol)の溶液を0.50g(51 μmol)の樹脂に添加した。その懸濁液を1時間、室温で攪拌した。樹脂をDMFで10回、D

10

20

30

40

50

CMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。Fmocの脱保護を上で説明したように行った。DMF(1.8mL)中の2g(144mg、211 μmol)及びDIPEA(53 μL 、305 μmol)の溶液を樹脂に添加した。その懸濁液を7時間、室温で震盪した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。6mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で攪拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製7を予冷ジエチルエーテル(-18)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:54mg(20%)、7*9TFA

MS:m/z 1102.08=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1102.07)。

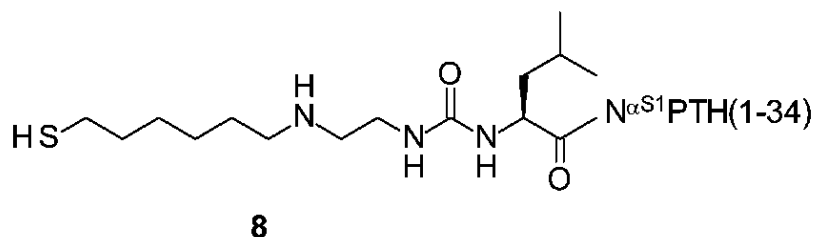
【0480】

[実施例8]

一時的S1 PTH(1-34)コンジュゲート8の合成

【0481】

【化54】



Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のFmocを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(3mL)中のFmoc-Leu-OH(36mg、102 μmol)、PyBOP(53mg、102 μmol)及びDIPEA(27 μL 、152 μmol)の溶液を0.25g(25 μmol)の樹脂に添加した。その懸濁液を1時間、室温で攪拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。Fmocの脱保護を上で説明したように行った。DMF(3mL)中の2g(69mg、102 μmol)及びDIPEA(27 μL 、152 μmol)の溶液を樹脂に添加した。その懸濁液を1.5時間、室温で攪拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。3mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で攪拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製8を予冷ジエチルエーテル(-18)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:31mg(22%)、8*9TFA

MS:m/z 1109.32=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1108.58)。

【0482】

[実施例9]

一時的S1 PTH(1-34)コンジュゲート9の合成

【0483】

10

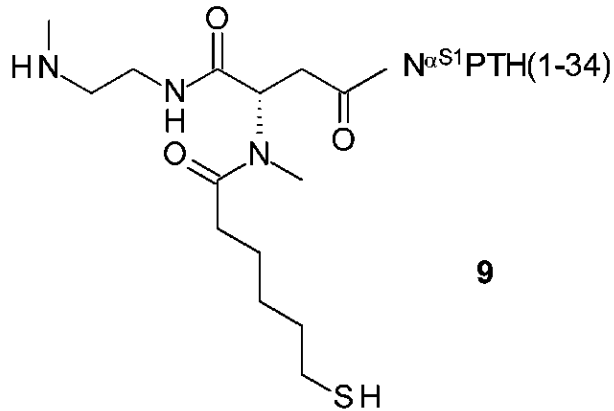
20

30

40

50

【化55】



10

Fmoc保護N末端を有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のFmocを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(5mL)中の1e(182mg、213 μ mol)、PyBOP(111mg、213 μ mol)及びDIPEA(93 μ L、532 μ mol)の溶液を2.00g(107 μ mol)の樹脂に添加した。その懸濁液を16時間、室温で攪拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。20mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/ TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で攪拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製9を予冷ジエチルエーテル(-18

20

収量:47mg(8%)、9*9TFA

MS:m/z 1108.58=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1108.57)。

【0484】

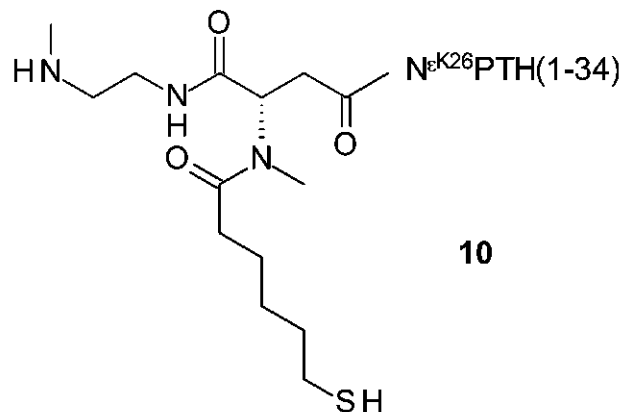
[実施例10]

一時的K26 PTH(1-34)コンジュゲート10の合成

【0485】

【化56】

30



40

Boc保護N末端とLys26のivDde保護側鎖とを有するTCP樹脂上の側鎖保護PTH(1-34)のivDdeを「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護した。DMF(5mL)中の1f(867mg、910 μ mol)及びDIPEA(0.24mL、1.36mmol)の溶液を1.91g(227 μ mol)の樹脂に添加した。その懸濁液を1時間、室温で攪拌した。樹脂をDMFで10回、DCMで10回洗浄し、真空下で乾燥させた。20mLの切断カクテル 100/3/3/2/1(v/w/v/v/v) TFA/DTT/ TES/水/チオアニソールを添加してその懸濁液を1時間、室温で攪拌することにより、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を果たした。粗製10を予冷ジエチルエーテル(-18

50

)に沈殿させた。沈殿物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させた。

収量:92mg(7%)、10*9TFA

MS:m/z 1108.58=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1108.57)。

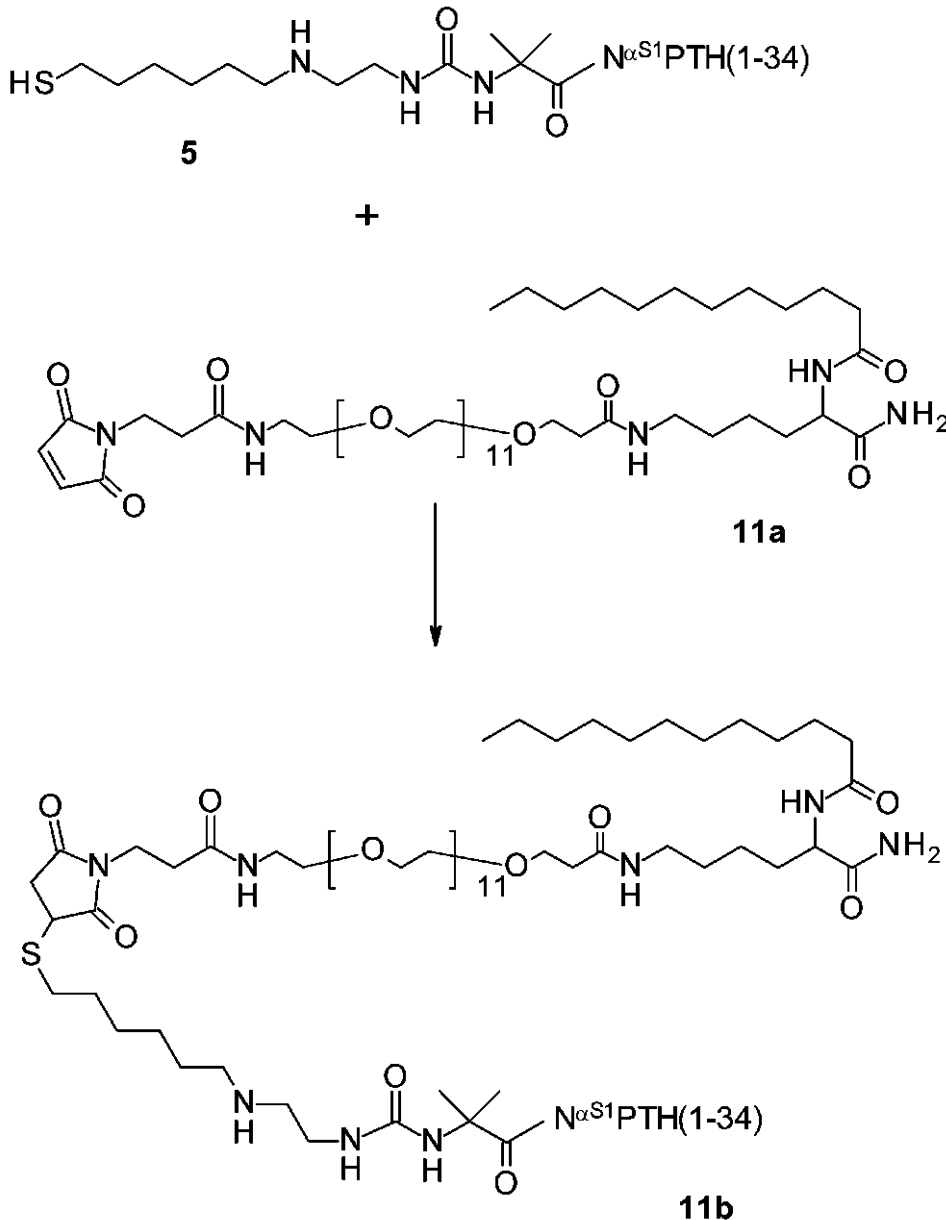
【0486】

[実施例11]

低分子量一時的S1 PEGコンジュゲート11bの合成

【0487】

【化57】



0.1%TFA(v/v)を含有する1/1(v/v) アセトニトリル/水中のチオール5(10mg、1.84 μmol)の20mg/mL溶液0.5mLに、0.15mLの0.5M NaH₂PO₄緩衝液(pH7.4)を添加した。その溶液を室温で10分間インキュベートし、その後、0.1%TFA(v/v)を含有する1/1(v/v)アセトニトリル/水中のマレイミド11a(2.4mg、2.21 μmol)の10mg/mL溶液238 μLを添加した。その溶液を20分間、室温でインキュベートした。10 μL TFAを添加し、

10

20

30

40

50

その混合物をRP-HPLCによって精製した。生成物画分を凍結乾燥させて11bを得た。

収量:3.1mg(26%)、11b*9TFA

MS:m/z 1097.00=[M+4H]⁴⁺、([M+5H]⁵⁺についての計算モノアイソトピック質量=1096.99)。

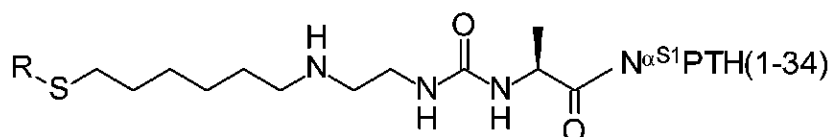
【0488】

[実施例12]

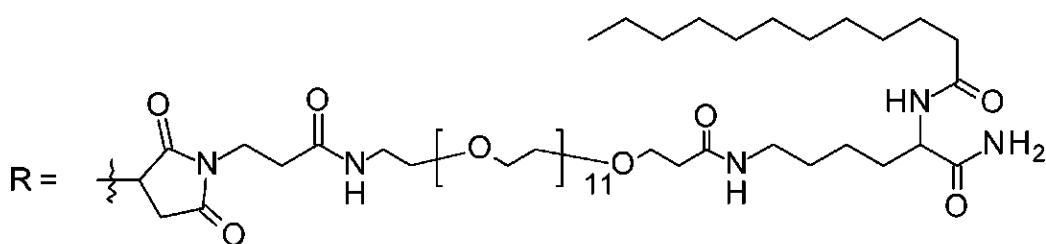
低分子量一時的S1 PEGコンジュゲート12の合成

【0489】

【化58】



12



チオール6(10mg、1.85 μmol)及びマレイミド11a(2.4mg、2.21 μmol)を使用することにより、11bについて説明した通りにコンジュゲート12を合成した。

収量:10mg(83%)、12*9TFA

MS:m/z 1094.20=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1094.19)。

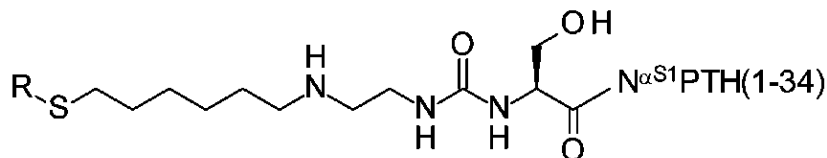
【0490】

[実施例13]

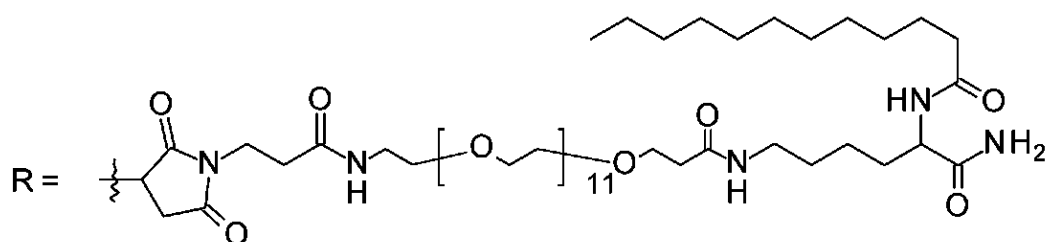
低分子量一時的S1 PEGコンジュゲート13の合成

【0491】

【化59】



13



チオール7(10mg、1.84 μmol)及びマレイミド11a(2.4mg、2.21 μmol)を使用することにより、11bについて説明した通りにコンジュゲート13を合成した。

収量:8mg(67%)、13*9TFA

MS:m/z 1097.40=[M+5H]⁵⁺、([M+5H]⁵⁺についての計算モノイソトピック質量=1097.39)。

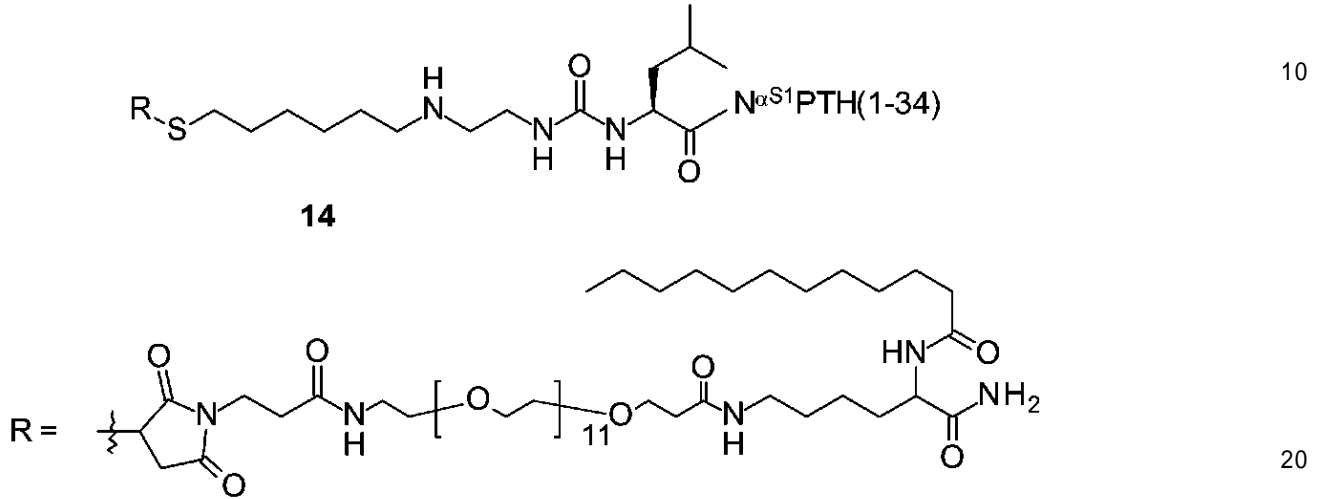
【0492】

[実施例14]

低分子量一時的S1 PEGコンジュゲート14の合成

【0493】

【化60】



チオール8(10mg、1.83 μmol)及びマレイミド11a(2.4mg、2.21 μmol)を使用することにより、11bについて説明した通りにコンジュゲート14を合成した。

収量:4mg(33%)、14*9TFA

MS:m/z 1378.01=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノイソトピック質量=1378.00)。

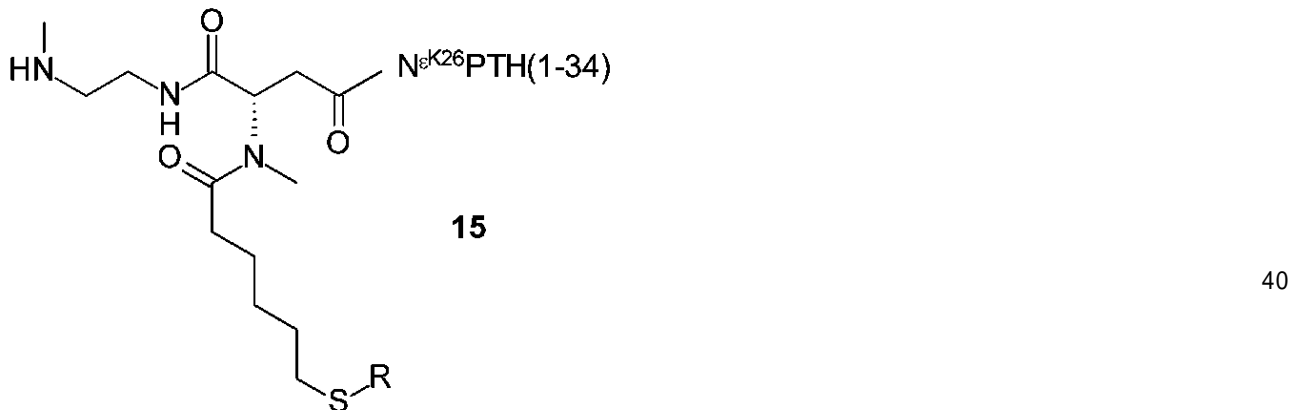
【0494】

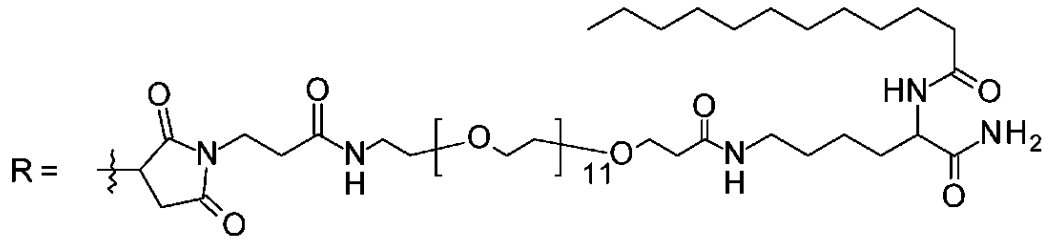
[実施例15]

低分子量一時的K26 PEGコンジュゲート15の合成

【0495】

【化61】





チオール10(5.2mg、0.95 μmol)及びマレイミド11a(1.23mg、1.14 μmol)を使用することにより、11bについて説明した通りにコンジュゲート15を合成した。

10

収量:2.1mg(33%)、15*9TFA

MS:m/z 1102.60=[M+5H]⁵⁺、([M+5H]⁵⁺についての計算モノアイソトピック質量=1102.59)。

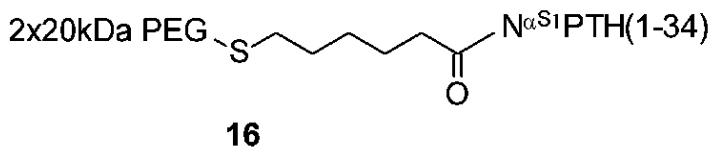
【0496】

[実施例16]

永続的2x20kDa S1 PEGコンジュゲート16の合成

【0497】

【化62】



16

20

0.1% TFA(v/v)を含有する1/1(v/v)アセトニトリル/水中の、チオール3(19.4mg/mL、15mg、3.54 μmol)及び2.5mg/mL Boc-L-Metを含有する溶液772 μL を、0.1% TFA(v/v)を含有する水中の、PEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、187mg、4.32 μmol)及び2.5mg/mL Boc-L-Metを含有する溶液1.87mLに添加した。0.5M NaH₂PO₄緩衝液(0.66mL、pH7.0)を添加し、その混合物を30分間、室温で撹拌した。水中の2-メルカプトエタノールの270mg/mL溶液10 μL を添加した。その混合物を5分間、室温で撹拌し、0.33mL 1M HClを添加した。コンジュゲート16をIEXによって精製し、その後、溶媒系A(0.1% AcOH v/vを含有する水)及び溶媒系B(0.1% AcOH v/vを含有するアセトニトリル)の線形勾配を使用するRP-HPLCによって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥させた。

30

収量:97mg(2.01 μmol 、57%)コンジュゲート16*8AcOH

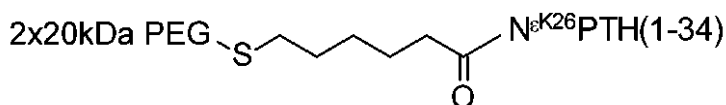
【0498】

[実施例17]

永続的2x20kDa K26 PEGコンジュゲート17の合成

【0499】

【化63】



17

40

チオール4(15mg、3.53 μmol)とPEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、187mg、4.32 μmol)の反応により、16について説明した通りにコンジュゲート17を調製した。

50

収量:80mg(1.79 μ mol、51%)コンジュゲート17*8AcOH

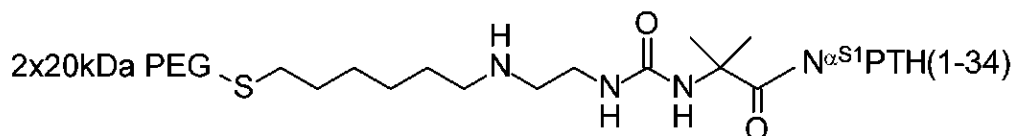
【0500】

[実施例18]

一時的2x20kDa S1 PEGコンジュゲート18の合成

【0501】

【化64】



18

10

チオール5(37mg、8.40 μ mol)とPEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、445mg、9.24 μ mol)の反応により、16について説明した通りにコンジュゲート18を調製した。2-メルカプトエタノールを事前に添加せずに50 μ L TFAを添加することによって反応を停止させた。コンジュゲート18をIEXで精製し、その後、脱塩のためにSECによって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥させた。

収量:161mg(3.33 μ mol、40%)コンジュゲート18*9AcOH

【0502】

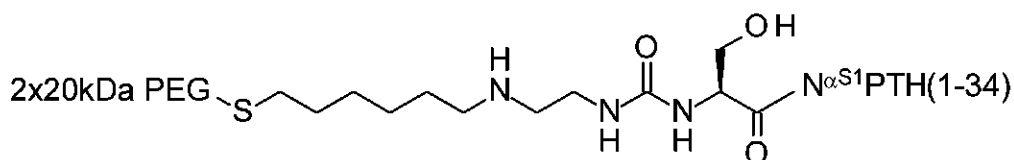
20

[実施例19]

一時的2x20kDa S1 PEGコンジュゲート19の合成

【0503】

【化65】



19

30

チオール7(27mg、6.14 μ mol)とPEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、325mg、7.50 μ mol)の反応により、16について説明した通りにコンジュゲート19を調製した。

収量:249mg(5.16 μ mol、84%)コンジュゲート19*9AcOH

【0504】

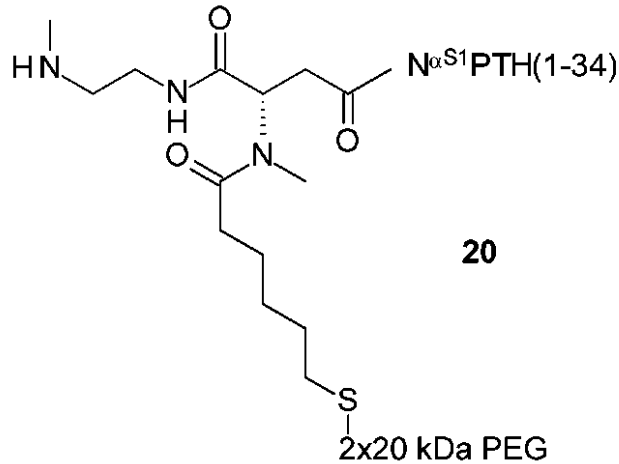
[実施例20]

一時的2x20kDa S1 PEGコンジュゲート20の合成

【0505】

40

【化66】



10

チオール9(38mg、8.59 μ mol)とPEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、455mg、9.45 μ mol)の反応により、16について説明した通りにコンジュゲート20を調製した。2-メルカプトエタノールを事前に添加せずに50 μ L TFAを添加することによって反応を停止させた。コンジュゲート20をIEXで精製し、その後、脱塩のためにSECによって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥させた。

20

収量:194mg (4.01 μ mol、47%)コンジュゲート20*9AcOH

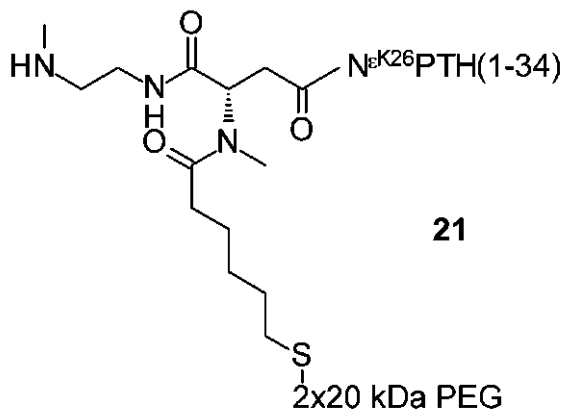
【0506】

[実施例21]

一時的2x20kDa K26 PEGコンジュゲート21の合成

【0507】

【化67】



30

チオール10(34mg、7.58 μ mol)とPEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、401mg、9.26 μ mol)の反応により、16について説明した通りにコンジュゲート21を調製した。

40

収量:256mg (5.30 μ mol、70%)コンジュゲート21*9AcOH

【0508】

[実施例22]

コンジュゲート18又はPTH(1-84)の連日皮下注射での28日の研究中の甲状腺上皮小体切除(TPTx)ラットにおける薬力学的作用

この研究は、副甲状腺機能低下症(HP)の治療を研究するのに適している動物疾患モデルにおいて化合物18及び現行標準治療であるPTH(1-84)の連日皮下注射の効果を試験し、比較するために行った。鈍的切開により甲状腺上皮小体切除(TPTx)を施したラットは、カルシウム恒常性の主要調節因子である副甲状腺ホルモン、PTHを産生することができない

50

。それ故、TPTxラットは、HPの特徴である低カルシウム血症及び高リン血症を発症する。17週齢雌SD TPTxラット(n=9/群)に、化合物18(5 µg PTH当量/kg/日;10mM酢酸、46 g/L マンニトール中の、1.2nmol/kg/日、pH4.0)、PTH(1-84)(70 µg PTH当量/kg/d;10 mMクエン酸、マンニトール 39.0g/L中の、7.3nmol/kg/日、pH5.0)又はビヒクルを28日間、皮下投与した。加えて、正常生理的バックグラウンド対照に相当する偽手術を施したラットの1群(n=9)にもビヒクルを与えた。それらの動物における血清中カルシウム(sCa)及びリン(sP)レベルを1、6、12及び27日目の投与前及び投与後に測定した。さらに、骨代謝回転マーカー(P1NP及びCTX)を測定し、ex vivoでpQCTによって骨質を評価した。

【0509】

結果:1日目の投与前のTPTxラットにおける平均sCaは、偽手術を施した対照ラットにおける10.9mg/dLと比較して、8.3mg/dLであった。sP値は、それぞれ8.7mg/dL及び5.9mg/dLであった。1.2nmol/kgで連日投与した化合物18は、投与から数日以内にsCaをほぼ正常レベルに上昇させた一方で、sPを低下させた。12日目(化合物18を用いて定常状態で5日目)に、sCaは、この群の動物(化合物18/偽対照比=1.01)では、PTH(1-84)治療ラット(PTH(1-84)/偽対照比=0.76)で測定された低カルシウム血症性レベル(8.1mg/dL)とは対照的に、正常レベル(10.7mg/dL)で安定していた。加えて、12日目の24時間尿Ca排泄は、化合物18で治療した動物と偽対照で治療下動物の間で同等であった。骨密度(BMD)及び骨塩量(BMC)は、TPTx対照ではHP患者で見られるように増加した。化合物18での治療は、偽及びビヒクル治療TPTx動物と比較して、CTXの増加と同時にBMD、BMC及び面積を減少させた。PTH(1-84)を投与した動物では、両方の対照群と比較して、海綿骨BMDの有意な増加が観察された。

【0510】

化合物18は、ここで試験したPTH(1-84)用量のモル当量の20%未満ほども低い投薬量であっても、偽対照動物におけるsCaレベル(ここでは正常レベルに相当する)と同等のレベルで24時間にわたってsCaを維持することができると結論づけた。対照的に、7.3nmol/kg/日でのPTH(1-84)は、ビヒクルを注射したTPTxラットにおけるレベルと比較して、sCaの増加をもたらさなかった。しかし、PTH(1-84)を投与した動物においてsPの増加はほとんど観察されなかった。これは、ラットにおけるPTH(1-84)への曝露及び応答を確証する。化合物18での28日の治療後、椎骨における海綿骨及び皮質骨BMDは正常範囲内であったが、PTH(1-84)については脊椎骨の海綿骨及び皮質骨に対する同化作用が観察された。

【0511】

略語:

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
Aib	2-アミノイソ酪酸	
BMD	骨密度	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	40
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リン酸塩	
cAMP	環状アデノシン-リン酸	
d	日	
DBU	1,3-ジアザビシクロ[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	
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	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	50

DMSO	ジメチルスルホキシド	
DTT	ジチオトレイトール	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
eq	化学量論的当量	
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
Et	エチル	
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル	
Glu-C	エンドプロテイナーゼGlu-C	
h	時間	
HATU	O(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リン酸塩	10
HP	副甲状腺機能低下症	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
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	
Lys-C	エンドプロテイナーゼLys-C	
LLOQ	定量下限	
Mal	3-マレイミドプロピル	
Me	メチル	20
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	
m/z	質量電荷比	
OtBu	tert-ブチルオキシ	
PEG	ポリ(エチレングリコール)	
pH	水素イオン指数	
PK	薬物動態	
Pr	プロピル	30
PTH	副甲状腺ホルモン	
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リン酸塩	
Q-TOF	四重極飛行時間型	
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー	
rt	室温	
sCa	血清カルシウム	
SIM	シングルイオンモニタリング	
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー	
sc	皮下	40
sP	血清リン酸塩	
t _{1/2}	半減期	
TCP	トリチルクロリドポリスチロール	
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	
Tmob	2,4,6-トリメトキシベンジル	
TPTx	甲状腺上皮小体切除	
Trt	トリフェニルメチル、トリチル	
ULOQ	定量上限	50

UPLC 超高速液体クロマトグラフィー
 UV 紫外線
 ZQ シングル四重極

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

PTHで治療、管理、遅延又は予防することができる状態の治療、管理、遅延又は予防における使用のための、少なくとも1つの制御放出PTH化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む、医薬組成物であって、24時間ごとに投与されるPTH 1-84についてのヒトにおいて前記24時間にわたって血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なモル当量用量の70%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、24時間に1回以下の頻度で投与される医薬組成物。

10

(実施形態 2)

24時間に1回投与される、実施形態1に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 3)

週1回投与される、実施形態1に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 4)

注射により投与される、実施形態1～3のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 5)

皮下注射により投与される、実施形態1～4のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

(実施形態 6)

ペン型注射器で投与される、実施形態1～5のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 7)

前記投薬量が、ヒトにおいて血清カルシウムを24時間にわたって正常レベル内に維持するために必要なPTH 1-84のモル当量用量の60%以下である、実施形態1～6のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 8)

前記PTH化合物が、配列番号51の配列を有するPTH分子又はPTH部分構造を含む、実施形態1～7のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

(実施形態 9)

前記制御放出PTH化合物が、水不溶性である、実施形態1～8のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 10)

前記水不溶性制御放出PTH化合物が、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)に非共有結合で組み込まれている少なくとも1つのPTH分子を含む、実施形態9に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態 11)

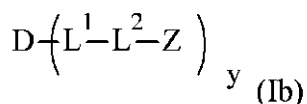
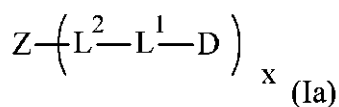
前記制御放出PTH化合物が、水溶性である、実施形態1～8のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

40

(実施形態 12)

前記水溶性制御放出PTH化合物が、式(Ia)若しくは(Ib)の化合物

【化 6 8】



50

(式中、

-Dは、PTH部分構造であり、

-L¹-は、PTHの官能基を介して前記PTH部分構造-Dと可逆的に共有結合で連結されている可逆的プロドラッグリンカー部分構造であり、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサー部分構造であり、

-Zは、水溶性担体部分構造であり、

xは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15又は16からなる群から選択される整数であり、

yは、1、2、3、4及び5からなる群から選択される整数である)

又はその医薬的に許容される塩である、実施形態1~8及び11のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

(実施形態13)

pH3~pH8の範囲のpHを有する、実施形態1~12のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態14)

前記状態が、副甲状腺機能低下症、高リン血症、骨粗鬆症、骨折修復、骨軟化症、低ホスファターゼ症を有する患者における骨軟化症及び骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、関節炎、変形性関節症、骨形成不全症、線維性異形成、関節リウマチ、パジェット病、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨減少症、歯周病、骨折、脱毛症、化学療法誘発性脱毛症、並びに血小板減少症からなる群から選択される、実施形態1~13のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

(実施形態15)

前記状態が、副甲状腺機能低下症である、実施形態1~14のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

(実施形態16)

哺乳動物患者においてPTHで治療、管理、遅延又は予防することができる1つ以上の状態を治療、管理、遅延又は予防する方法であって、少なくとも1つの制御放出PTH化合物若しくはその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物を、24時間に1回以下の頻度で、同じ投与頻度で投与されるPTH 1-84についての24時間にわたって血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なモル当量用量の70%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、投与するステップを含む方法。

30

(実施形態17)

前記医薬組成物が、24時間に1回投与される、実施形態16に記載の方法。

(実施形態18)

前記医薬組成物が、週1回投与される、実施形態16に記載の方法。

(実施形態19)

前記医薬組成物が、注射により投与される、実施形態16~18のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態20)

前記医薬組成物が、皮下注射により投与される、実施形態16~19のいずれか一項に記載の方法。

40

(実施形態21)

前記医薬組成物が、ペン型注射器で投与される、実施形態16~20のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態22)

前記医薬組成物が、24時間に1回以下の頻度で、同じ投与頻度で投与されるPTH 1-84についての24時間にわたって血清カルシウムを正常レベル内に維持するために必要なモル当量用量の60%以下に相当する前記制御放出PTH化合物の投薬量で、投与される、実施形態16~21のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態23)

50

前記PTH化合物が、配列番号51の配列を有するPTH分子又はPTH部分構造を含む、実施形態16～22のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態24)

前記制御放出PTH化合物が、水不溶性である、実施形態16～23のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態25)

前記水不溶性制御放出PTH化合物が、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)に非共有結合で組み込まれている少なくとも1つのPTH分子を含む、実施形態24に記載の方法。

(実施形態26)

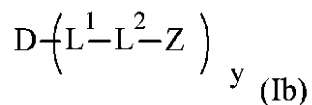
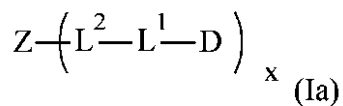
前記制御放出PTH化合物が、水溶性である、実施形態16～23のいずれか一項に記載の方法。

10

(実施形態27)

前記水溶性制御放出PTH化合物が、式(Ia)若しくは(Ib)の化合物

【化69】



20

(式中、

-Dは、PTH部分構造であり、

-L¹-は、PTHの官能基を介して前記PTH部分構造-Dと可逆的に共有結合で連結されている可逆的プロドラッグリンカー部分構造であり、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサー部分構造であり、

-Zは、水溶性担体部分構造であり、

xは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15又は16からなる群から選択される整数であり、

30

yは、1、2、3、4及び5からなる群から選択される整数である)

又はその医薬的に許容される塩である、実施形態16～23又は26のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態28)

前記医薬組成物が、pH3～pH8の範囲のpHを有する、実施形態16～27のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態29)

前記状態が、副甲状腺機能低下症、高リン血症、骨粗鬆症、骨折修復、骨軟化症、低ホスファターゼ症を有する患者における骨軟化症及び骨粗鬆症、ステロイド誘発性骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、関節炎、変形性関節症、骨形成不全症、線維性異形成、関節リウマチ、パジェット病、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症、骨減少症、歯周病、骨折、脱毛症、化学療法誘発性脱毛症、並びに血小板減少症からなる群から選択される、実施形態16～28のいずれか一項に記載の方法。

40

(実施形態30)

前記状態が、副甲状腺機能低下症である、実施形態16～29のいずれか一項に記載の方法。

(実施形態31)

前記哺乳動物患者が、ヒト患者である、実施形態16～30のいずれか一項に記載の方法。

【配列表】

0007197468000001.app

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

前置審査

ニア州，マウンテン ビュー，シャーランド アベニュー 203

審査官 福山 則明

(56)参考文献 国際公開第2014/173759(WO, A1)
特表2016-501919(JP, A)
国際公開第2013/024049(WO, A1)
国際公開第2013/024053(WO, A1)
国際公開第2011/089214(WO, A1)

Biomaterials, 2004年, Vol. 25, pp. 345-352

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 38/00 - 38/58

A61K 47/00 - 47/69