

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年3月6日(2014.3.6)

【公表番号】特表2013-518038(P2013-518038A)

【公表日】平成25年5月20日(2013.5.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-025

【出願番号】特願2012-549377(P2012-549377)

【国際特許分類】

C 07 K 14/61 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 K 38/27 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 14/61 Z N A

A 61 K 47/48

A 61 K 37/36

A 61 P 43/00

【手続補正書】

【提出日】平成26年1月20日(2014.1.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 単一cys変異、

b) 追加的なジスルフィド架橋、または

c) 単一cys変異および追加的なジスルフィド架橋、

を有する成長ホルモン化合物(GH)を含み、

アルブミン結合残基が親水性スペーサーを介して前記GHに連結している成長ホルモンコンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I):

A-W-B-GH (I)

(式中、

GHは、成長ホルモン化合物を表し、

Bは親水性スペーサーを表し、

Wは、AとBを連結する化学基であり、

Aはアルブミン結合残基を表す)

を有する、請求項1に記載の成長ホルモンコンジュゲート、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

親水性スペーサーが、

a) 成長ホルモン化合物のN末端もしくはGln40もしくはGln141、または

b) hGH(配列番号1)のT3C、P5C、S7C、D11C、H18C、Q29C、E30C、E33C、A34C、Y35C、K38C、E39C、Y42C、S43C、D47C、P48C、S55C、S57C、P59C、S62、E65C、Q69C、E88C、Q91C、S

95C、A98C、N99C、S100C、L101C、V102C、Y103C、D107C、S108C、D112C、Q122C、G126C、

E129C、D130C、G131C、P133C、T135C、G136C、T142C、D147C、N149C、D154C、A155C、L156C、R178C、E186C、G187CおよびG190Cのいずれか1つから選択される、成長ホルモン化合物中に存在する単一cys変異の硫黄残基に連結している、請求項1または2のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

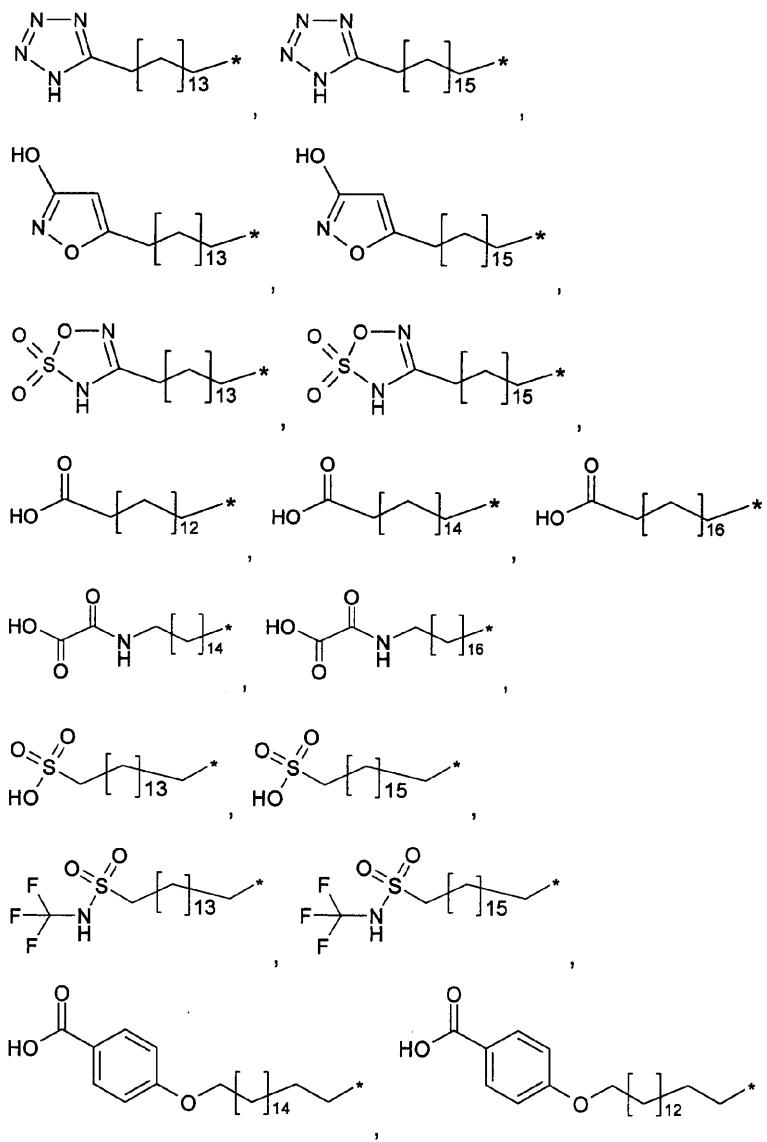
【請求項 4】

GHが、hGH(配列番号1)のR16C/L117C、A17C/E174C、H21C/M170C、D26C/V102C、D26C/Y103C、N47C/T50C、Q49C/G161C、F54C/Y143C、F54C/S144C、F54C/F146C、S55C/Y143C、S57C/Y143C、I58C/Q141C、I58C/Y143C、I58C/S144C、P59C/Q137C、P61C/E66C、P61C/T67C、S71C/S132C、L73C/S132C、L73C/F139C、R77C/I138C、R77C/F139C、L81C/Q141C、L81C/Y143C、Q84C/Y143C、Q84C/S144C、S85C/Y143C、S85C/S144C、P89C/F146C、F92C/F146C、F92C/T148C、R94C/D107C、V102C/A105C、L156C/F146C、L156C/T148Cおよび/またはV185C/S188Cに対応する位置にあるアミノ酸対のうちの少なくとも1つの間の追加的なジスルフィド架橋を有する、請求項1から3までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

Aが、

【化 1】



(式中、*は、Wを介したBへの付着を示す)

から選択される、請求項2から4までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項6】

Wが、式：

-W₇-Y-

(式中、

Yは(CH₂)₁₇-C₃～₁₀-シクロアルキル-W₈-または原子価結合であり、

I7は0～6であり、

W₇は-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)NHCH₂-、-CH₂NHC(O)-、-C(O)NHS(O)₂-、-S(O)₂NHC(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-C(O)CH=CH-、-CH=CHC(O)-、-(CH₂)_{s3}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、または原子価結合から選択され；s3は0または1であり、W₈は-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)NHCH₂-、-CH₂NHC(O)-、-C(O)NHS(O)₂-、-S(O)₂NHC(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-C(O)CH=CH-、-CH=CHC(O)-、-(CH₂)_{s4}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、または原子価結合から選択され；s4は0または1である)

を有する、請求項2から5までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項7】

Bが式：

-X₁-X₂-X₃-X₄-

(式中、

X₁は-W₁-[(CHR¹)₁₁-W₂]_{m1}-{[(CH₂)_{n1}E1]_{m2}-[(CHR²)₁₂-W₃]_{m3}}_{n2}-でありX₂は-[(CHR³)₁₃-W₄]_{m4}-{[(CH₂)_{n3}E2]_{m5}-[(CHR⁴)₁₄-W₅]_{m6}}_{n4}-であり、X₃は-[(CHR⁵)₁₅-W₆]_{m7}-であり、X₄はF-D1-(CH₂)₁₆-D2-であり、

I1、I2、I3、I4、I5およびI6は、独立に、0～16から選択され、

m1、m3、m4、m6およびm7は、独立に、0～10から選択され、

m2およびm5は、独立に、0～25から選択され、

n1、n2、n3およびn4は、独立に、0～16から選択され、

Fはアリール、ヘタリール、ピロリジン-2,5-ジオンまたは原子価結合であり、アリール基およびヘタリール基は、ハロゲン、-CN、-OH、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-S(O)₂OHまたはC₁～₆-アルキルで置換されているまたは置換されておらず、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、独立に、水素、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-S(O)OH、-S(O)₂OH、-NH-C(=NH)-NH₂、C₁～₆-アルキル、アリールまたはヘタリールから選択され；アルキル基、アリール基およびヘタリール基は、ハロゲン、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-S(O)OH、-S(O)₂OH、-CNまたは-OHで置換されているまたは置換されておらず、D1、D2、E1およびE2は、独立に、-O-、-N(R⁶)-、-N(C(O)R⁷)-または原子価結合から選択され；R⁶およびR⁷は、独立に、水素またはC₁～₆-アルキルを示し、W₁～W₅は、独立に、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)NHCH₂-、-CH₂NHC(O)-、-C(O)NHS(O)₂-、-S(O)₂NHC(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-C(O)CH=CH-、-CH=CHC(O)-、-(CH₂)_{s2}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、または原子価結合から選択され；s2は0または1であり、W₆は、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)NHCH₂-、-CH₂NHC(O)-、-C(O)NHS(O)₂-、-S(O)₂NHC(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-C(O)CH₂-、-CH₂C(O)-、-C(O)CH=CH-、-CH=CHC(O)-、-(CH₂)_{s1}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NHC(O)C₁～₆-アルキル、-C(O)NHC₁～₆-アルキルまたは原子価結合から選択され；s1は0または1であり、C₁～₆-アルキル基は、オキソ、ピロリジン-2,5-ジオン、-NHC(O)CH*CH₂COOHまたは-NHC(O)CH₂CH*COOHで置換されているまたは置換されておらず；(*)はCHの炭素原子からX₄への付着点を示す)

を有する、請求項2から6までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項8】

D1およびD2が、独立に、-O-または-N(R⁶)-または原子価結合から選択される、請求項7に記載のコンジュゲート。

【請求項9】

E1およびE2が、独立に、-O-または-N(R⁶)-または原子価結合から選択される、請求項7

または8に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 0】

W₁からW₈までが、独立に、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-CH₂NHC(O)-、-C(O)NHS(O)₂-、-S(O)₂NHC(O)-、-NHC(O)C₁～₆-アルキルまたは-C(O)NHC₁～₆-アルキルまたは原子価結合からなる群から選択され；アルキル基が、オキソ、ピロリジン-2,5-ジオン、-NHC(O)CH*CH₂COOHまたは-NHC(O)CH₂CH*COOHで置換されているまたは置換されておらず；(*)がCHの炭素原子からX₄への付着点を示す、請求項2から9までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 1】

R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵が、独立に、水素、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-S(O)₂OHまたはC₁～₆-アルキルから選択され；アルキル基が、-C(O)OH、-C(O)NH₂または-S(O)₂OHで置換されているまたは置換されていない、請求項7から10までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

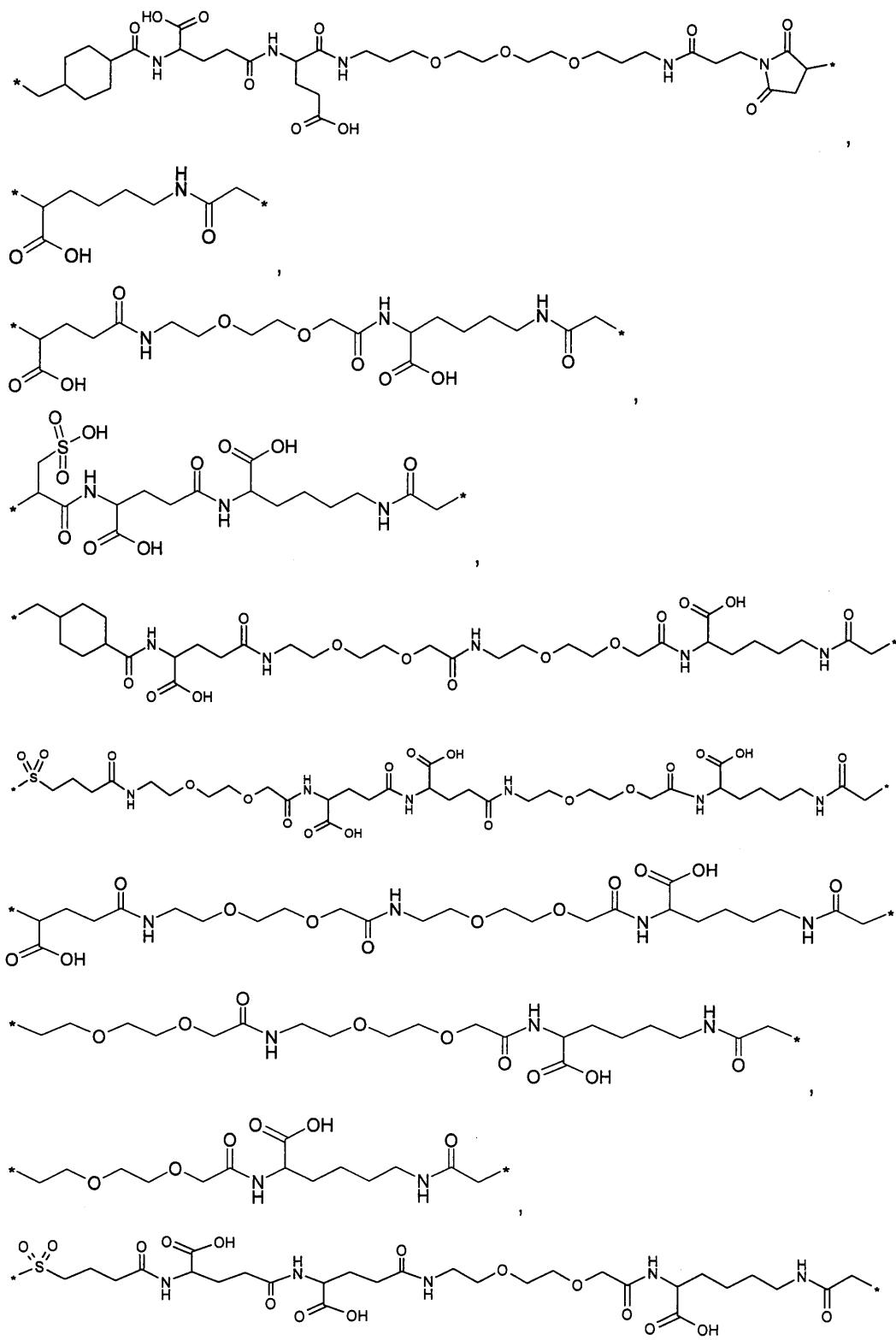
【請求項 1 2】

X₄が、原子価結合であり、W₆がピロリジン-2,5-ジオン、-NHC(O)CH*CH₂COOHまたは-NHC(O)CH₂CH*COOHのいずれかから選択され、(*)が、CHの炭素原子からGHへの付着点を示す、請求項7から11までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

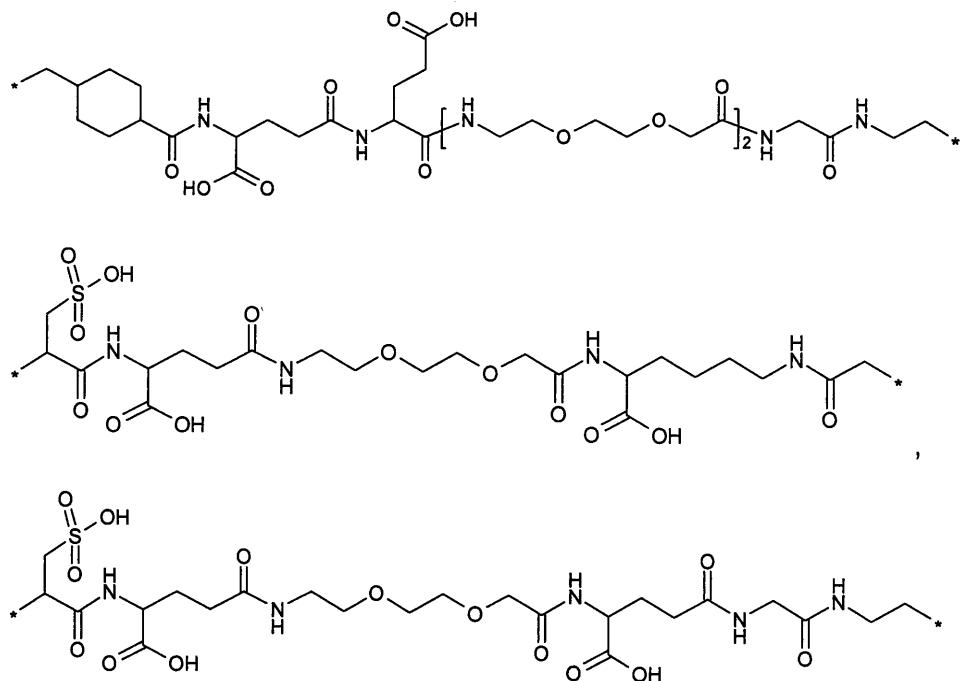
【請求項 1 3】

Bが

【化 2】



【化3】

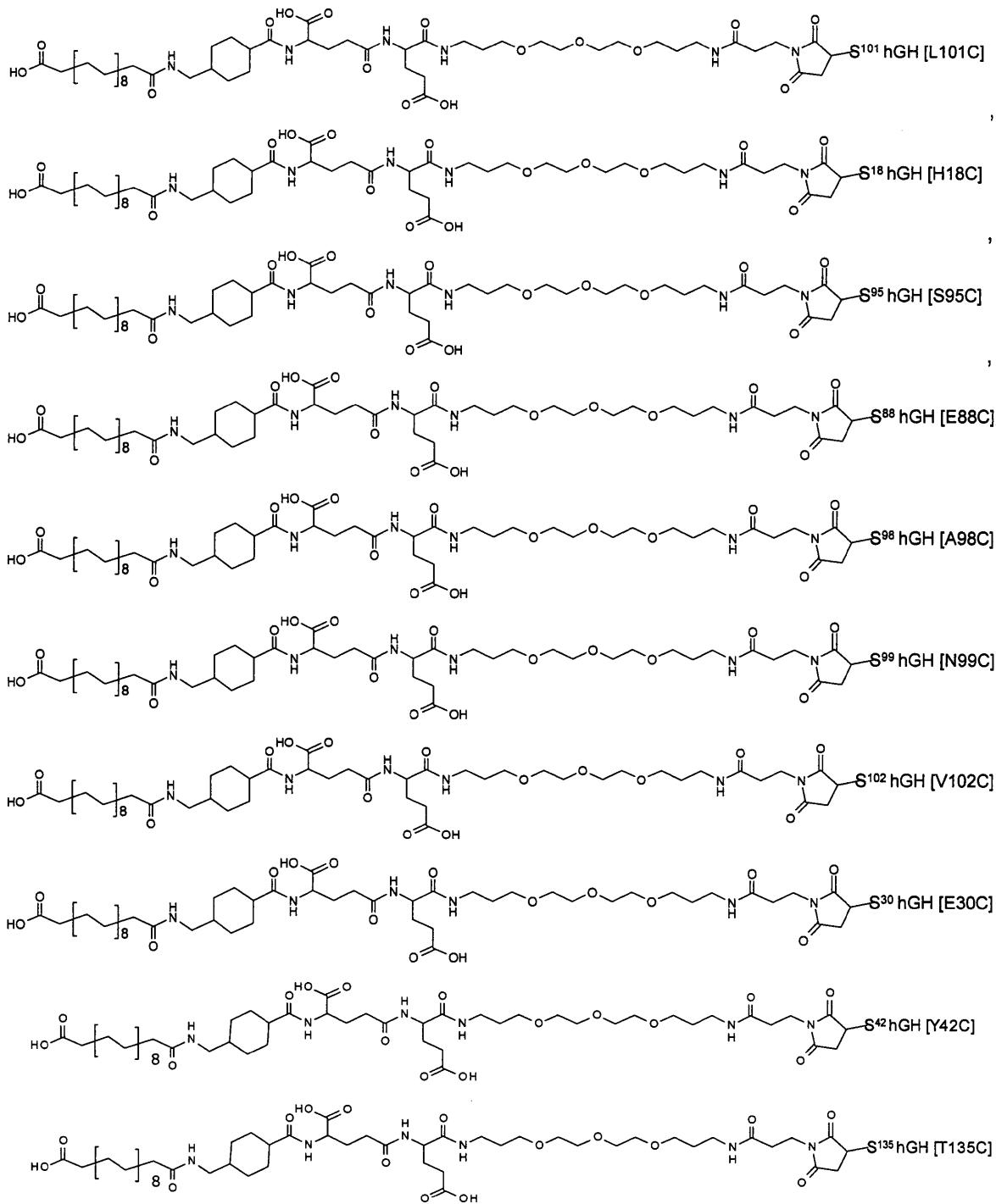


から選択される、請求項2から12までのいずれか一項に記載のコンジュゲート。

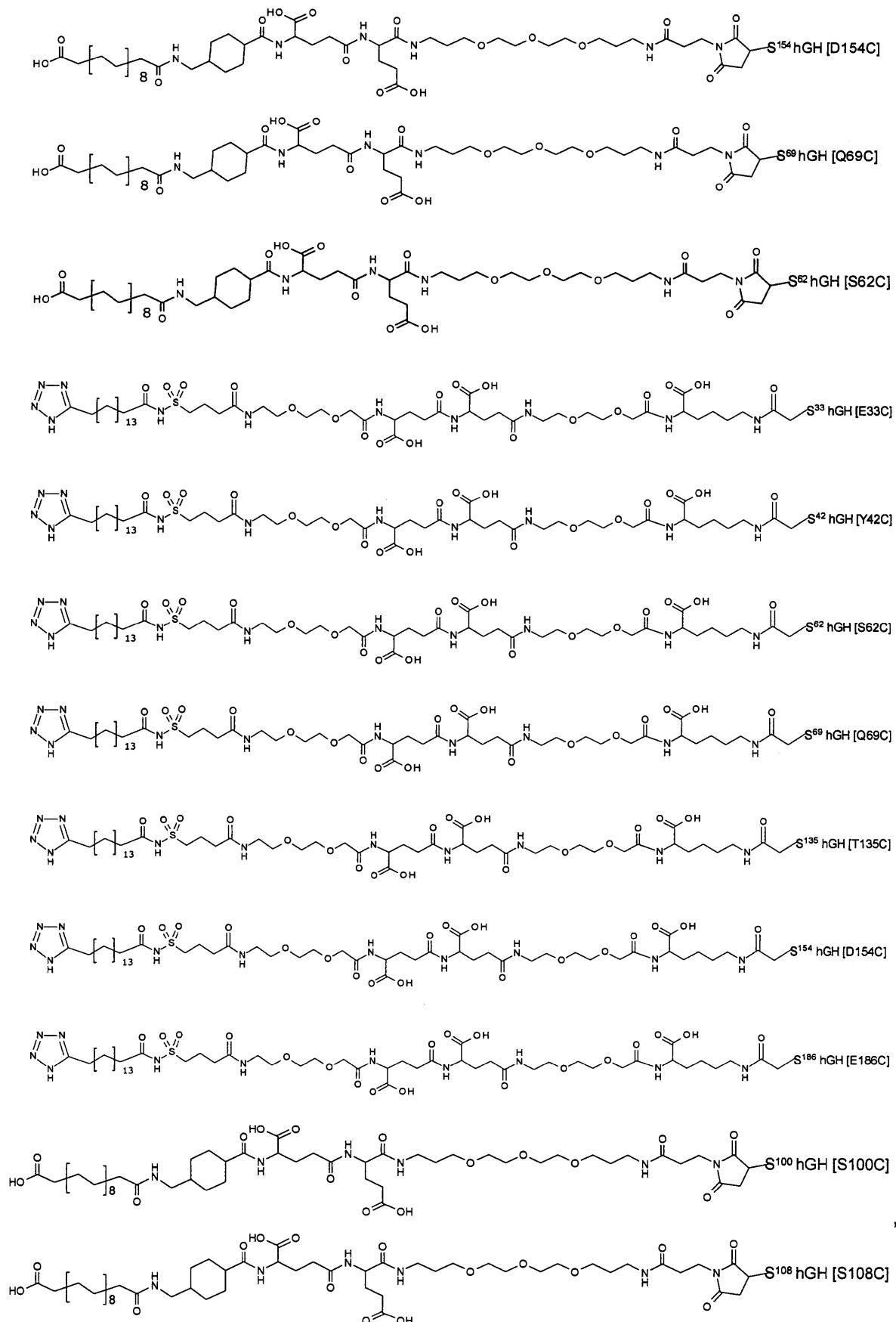
【請求項14】

前記化合物が

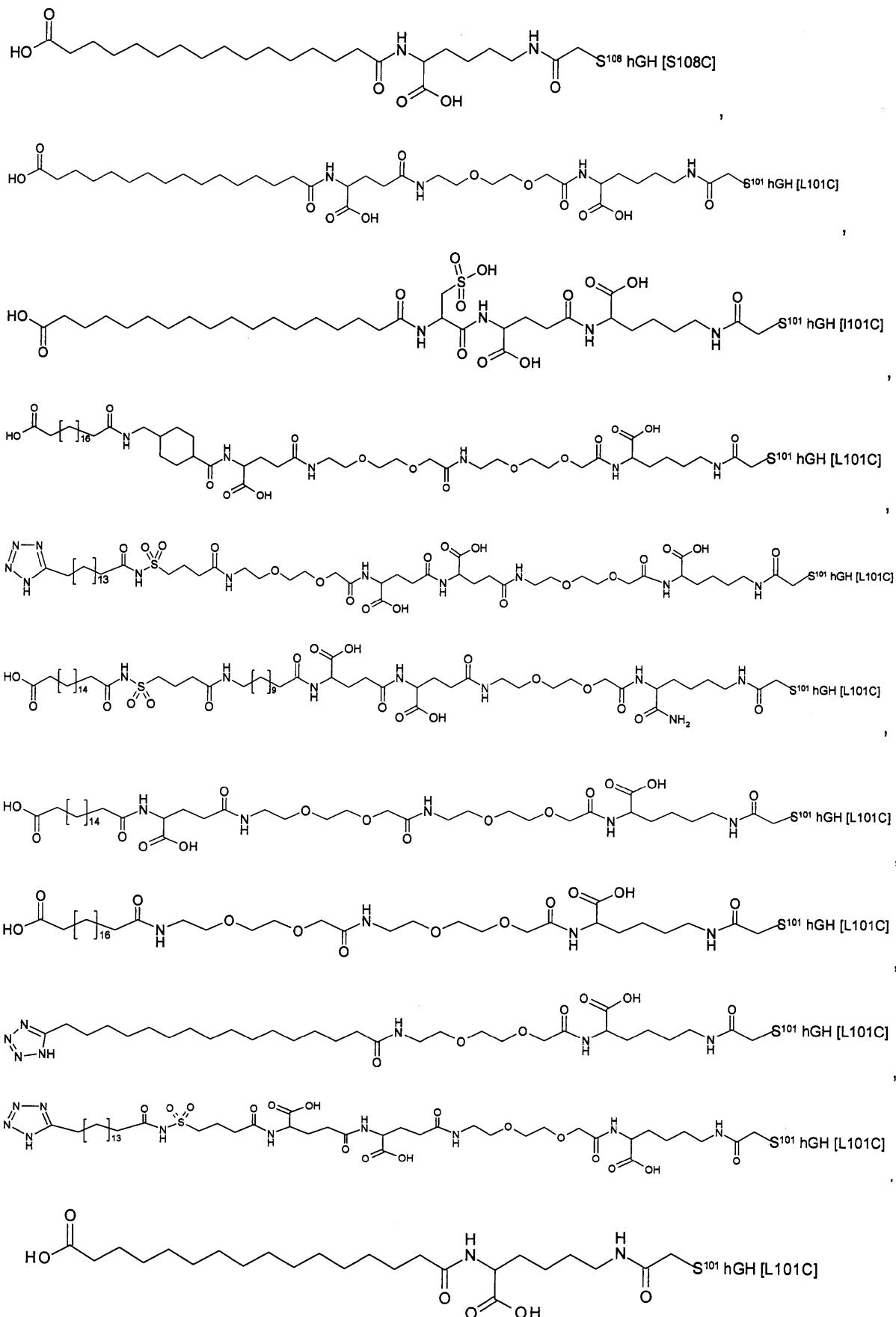
【化 4】



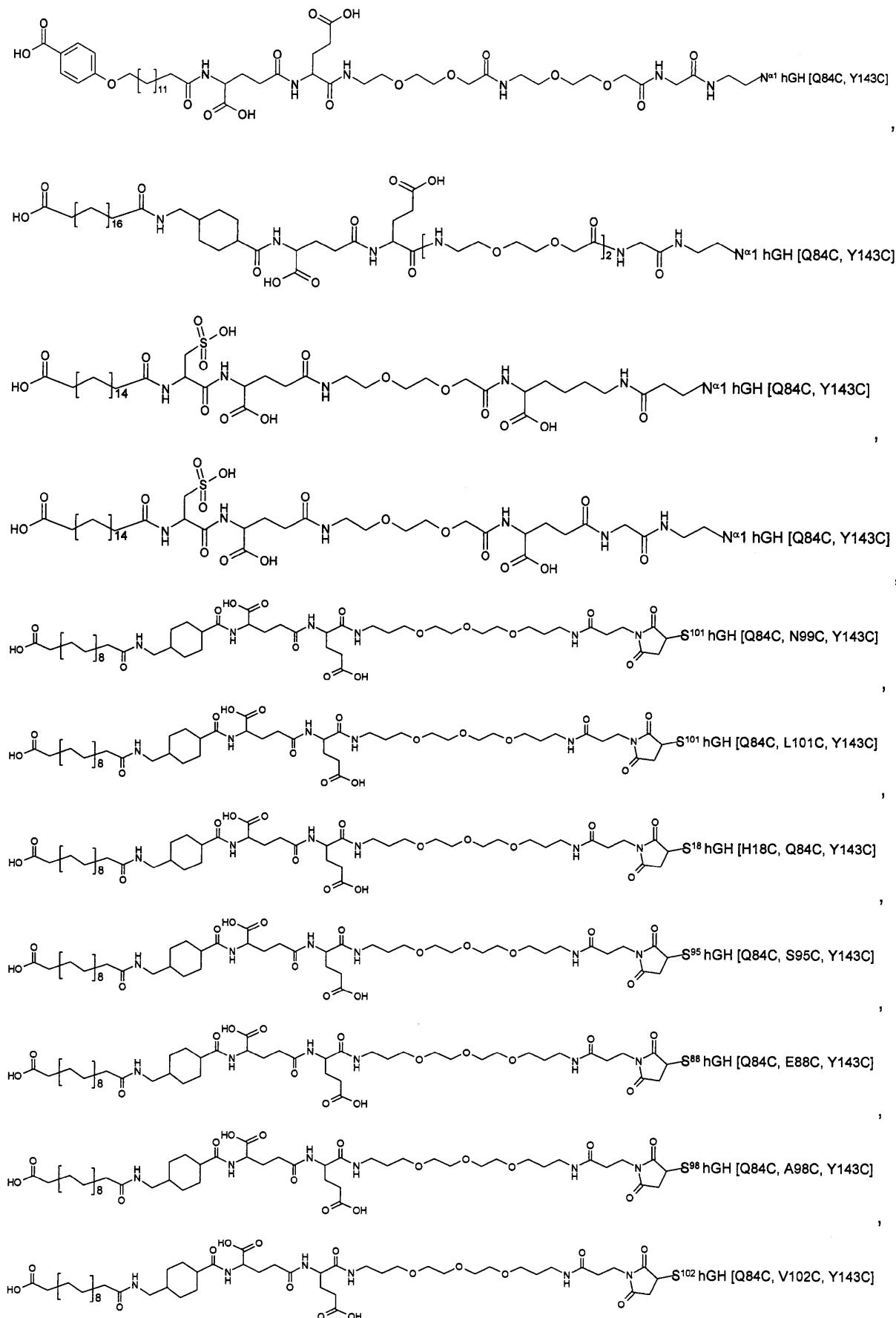
【化 5】



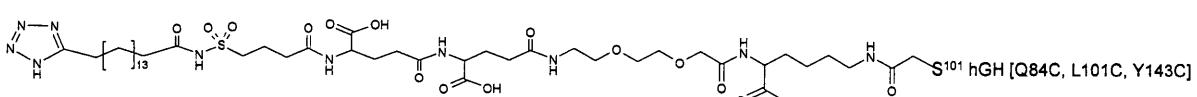
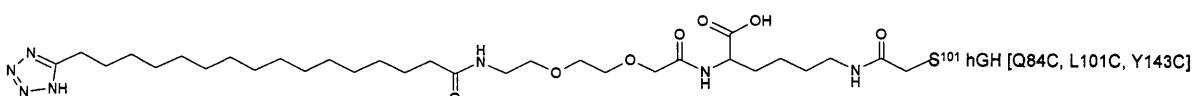
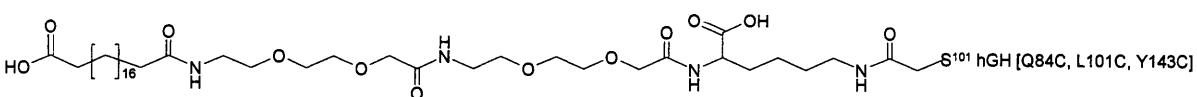
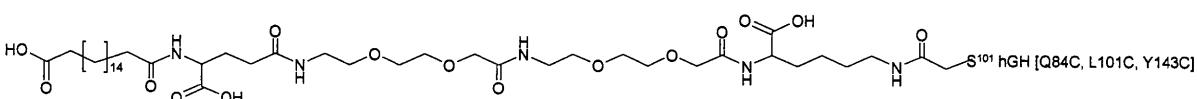
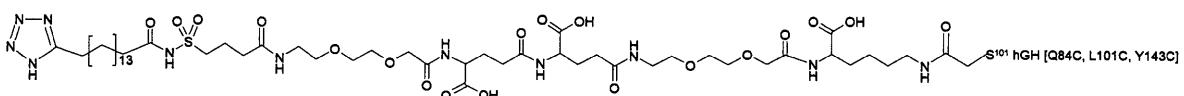
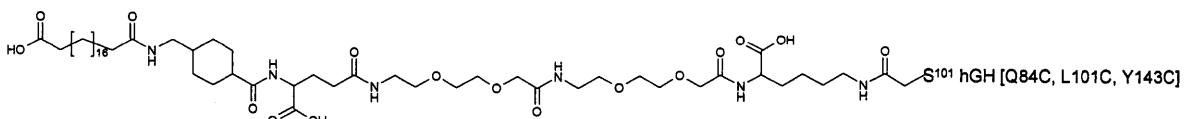
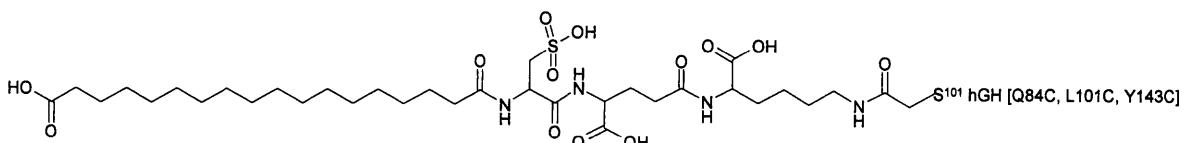
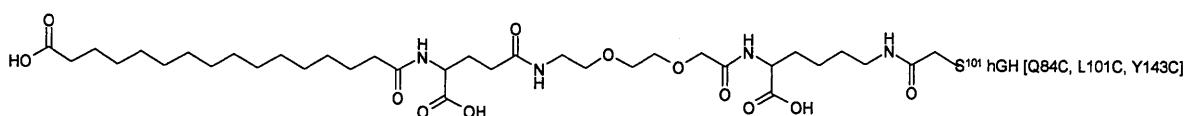
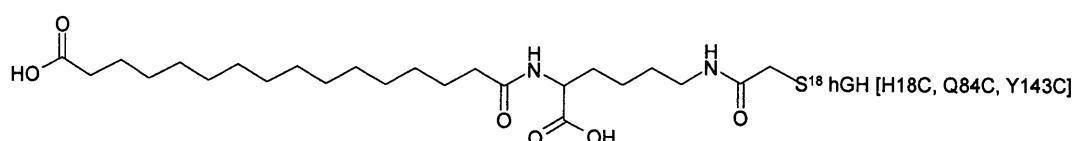
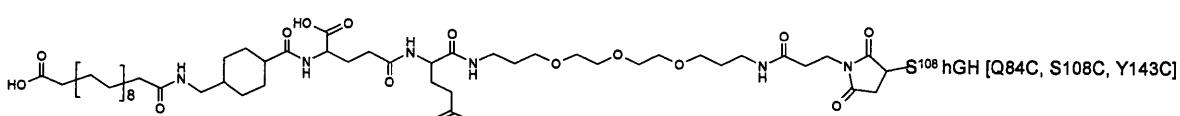
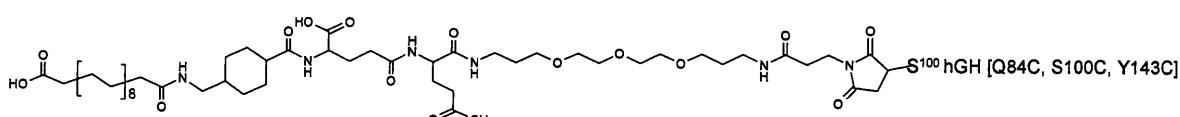
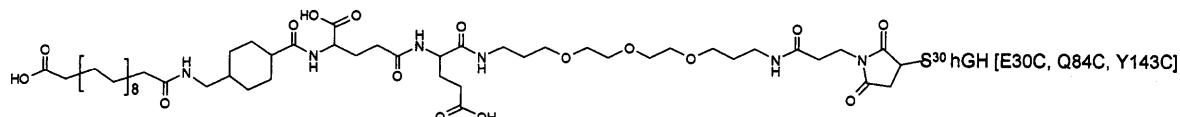
【化 6】



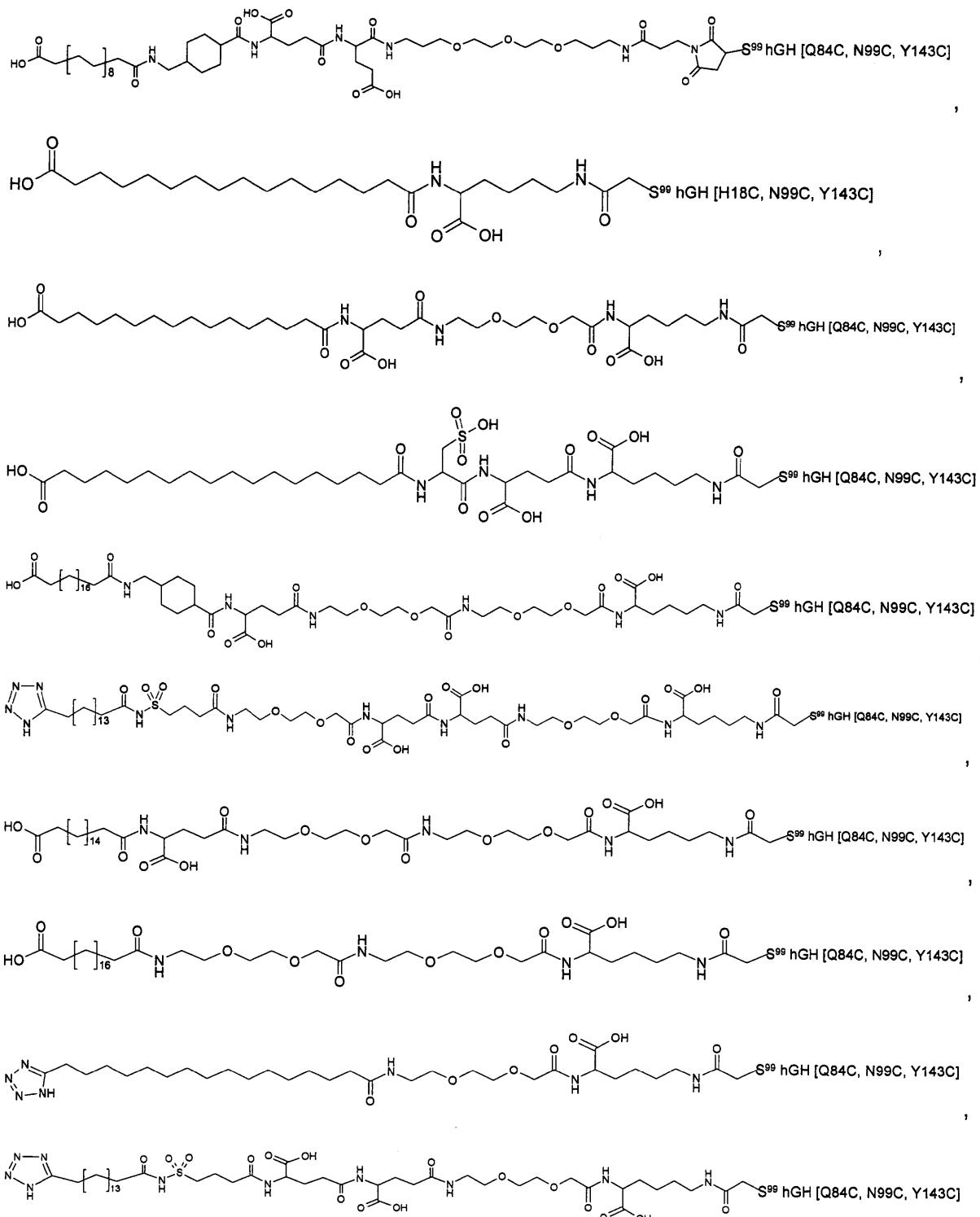
【化 7】



【化 8】



【化9】



から選択される、請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項15】

式(III):

A-W-B1-U (III)

(式中、

Aはアルブミン結合残基を示し、

B1は、親水性スペーサーを表し、

Wは、AとB1を連結する化学基であり、Uは、コンジュゲート部分を示し、

コンジュゲート部分Uは、

- a)アリール、ヘテロアリール、置換されたマレイミドまたはピロリジン-2,5-ジオンを含む、またはそれからなる、
 - b)D1-(CH₂)₁₆-D2を含み、D1およびD2が、独立に、-O-、-N(R6)-、-NC(O)R7-または原子価結合から選択され;R6およびR7が、独立に、水素またはC₁~₆-アルキルを示す、
 - c)脱離基を含む、またはそれからなる、
 - d)アリルアミン(H₂C=CH-CH₂-NH₂)を含む、またはそれからなる、または
 - e)アミンを含む、またはそれからなる)
- の化合物。