

【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 0 7 K 14/61 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 38/27 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/61 Z N A

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 37/36

A 6 1 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パ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は親水性スパーサーを表し、

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】

親水性スパーサーが、

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、S95C、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。

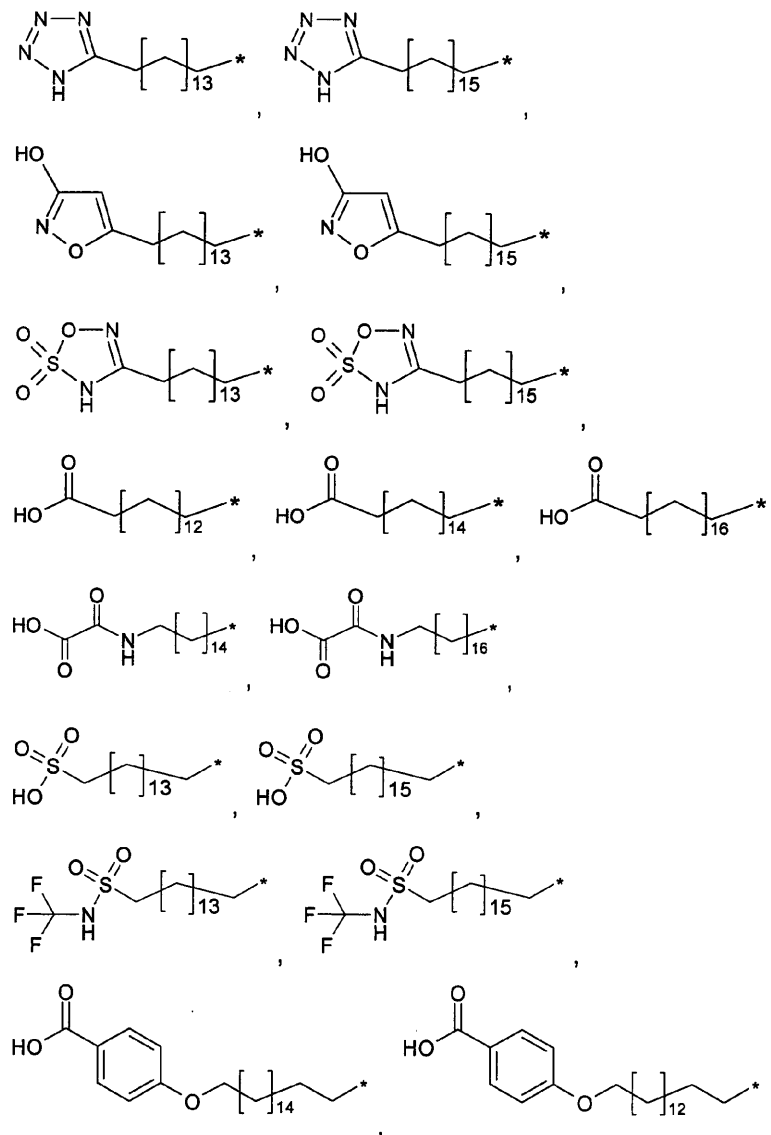
【請求項4】

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：

$-W_7-Y-$

(式中、

Yは $(CH_2)_{17}-C_{3-10}$ -シクロアルキル- W_8 -または原子価結合であり、

17は0～6であり、

W_7 は $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{s3}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、または原子価結合から選択され； $s3$ は0または1であり、

W_8 は $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{s4}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、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：

$-X_1-X_2-X_3-X_4-$

(式中、

X_1 は $-W_1-[(CHR^1)_{11}-W_2]_{m1}-\{[(CH_2)_{n1}E1]_{m2}-[(CHR^2)_{12}-W_3]_{m3}\}_{n2}-$ であり

X_2 は $-[(CHR^3)_{13}-W_4]_{m4}-\{[(CH_2)_{n3}E2]_{m5}-[(CHR^4)_{14}-W_5]_{m6}\}_{n4}-$ であり、

X_3 は $-[(CHR^5)_{15}-W_6]_{m7}-$ であり、

X_4 は $F-D1-(CH_2)_{16}-D2-$ であり、

11、12、13、14、15および16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、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2OH$ または C_{1-6} -アルキルで置換されているまたは置換されておらず、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立に、水素、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 C_{1-6} -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、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-CN$ 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、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-N(C(O)R^7)-$ または原子価結合から選択され； R^6 および R^7 は、独立に、水素または C_{1-6} -アルキルを示し、

$W_1 \sim W_5$ は、独立に、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{s2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、または原子価結合から選択され； $s2$ は0または1であり、

W_6 は、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-C(O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(O)-$ 、 $-(CH_2)_{s1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(O)C_{1-6}$ -アルキル、 $-C(O)NHC_{1-6}$ -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、 C_{1-6} -アルキル基は、オキソ、ピロリジン-2,5-ジオン、 $-NHC(O)CH^*CH_2COOH$ または $-NHC(O)CH_2CH^*COOH$ 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 X_4 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 $-N(R^6)-$ 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 $-N(R^6)-$ 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】

W_1 から W_8 までが、独立に、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)C_{1-6}$ -アルキルまたは $-C(O)NHC_{1-6}$ -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、 $-NHC(O)CH^*CH_2COOH$ または $-NHC(O)CH_2CH^*COOH$ 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 X_4 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】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、独立に、水素、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2OH$ または C_{1-6} -アルキルから選択され；アルキル基が、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 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。

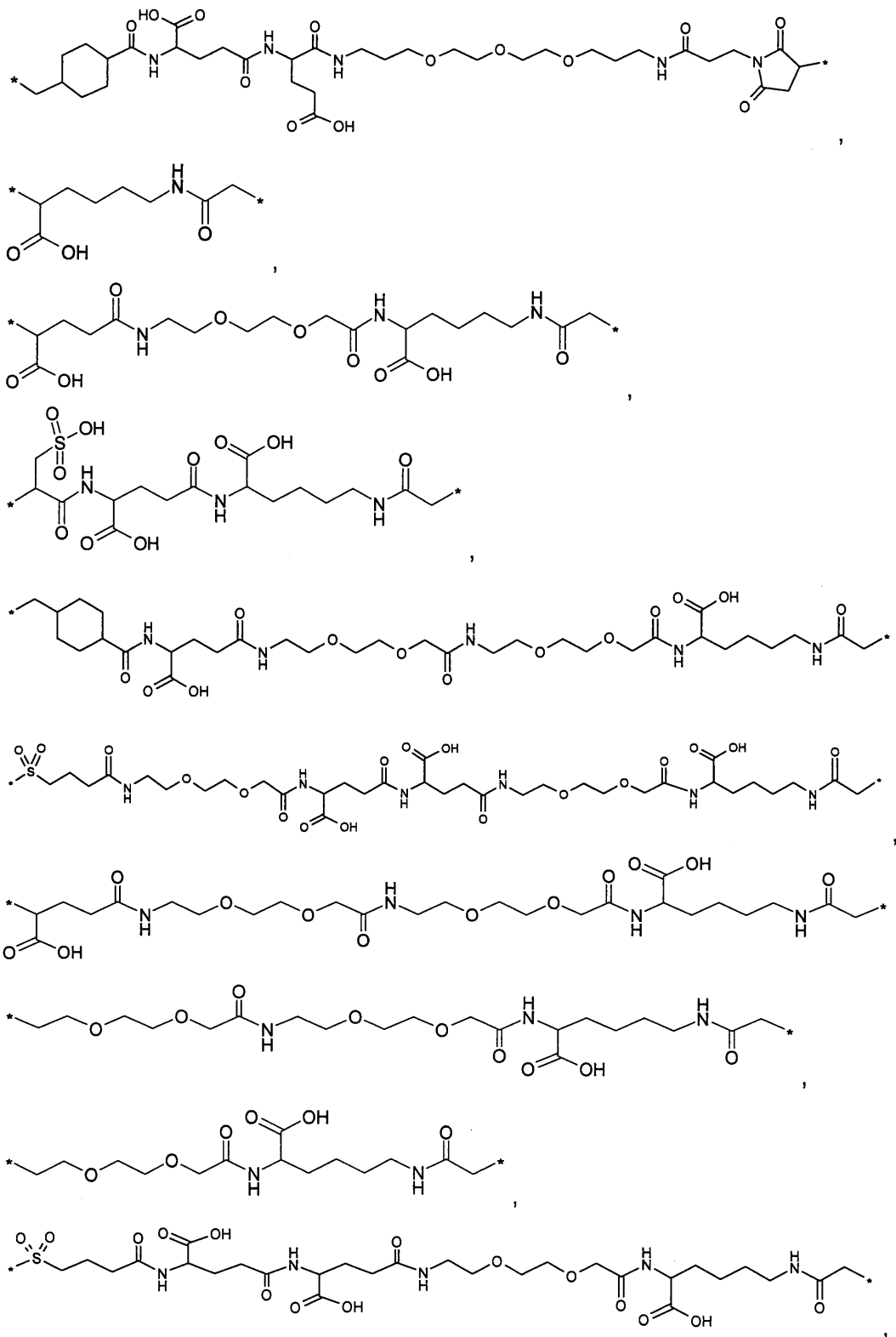
【請求項 1 2】

X_4 が、原子価結合であり、 W_6 がピロリジン-2,5-ジオン、 $-NHC(O)CH^*CH_2COOH$ または $-NHC(O)CH_2CH^*COOH$ 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。

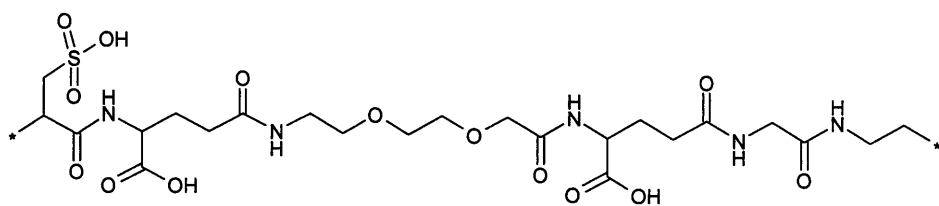
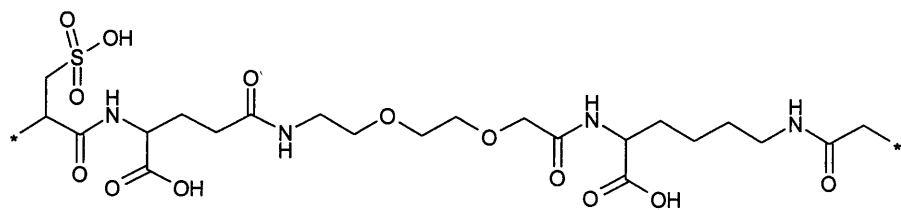
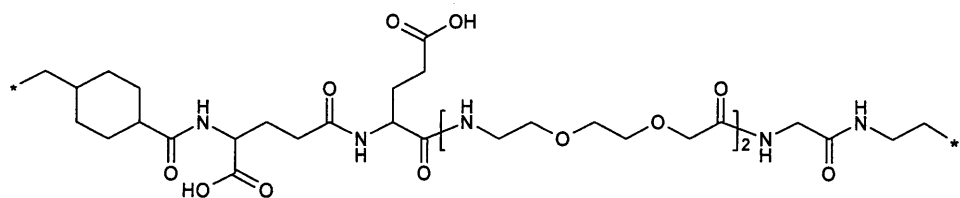
【請求項 1 3】

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。

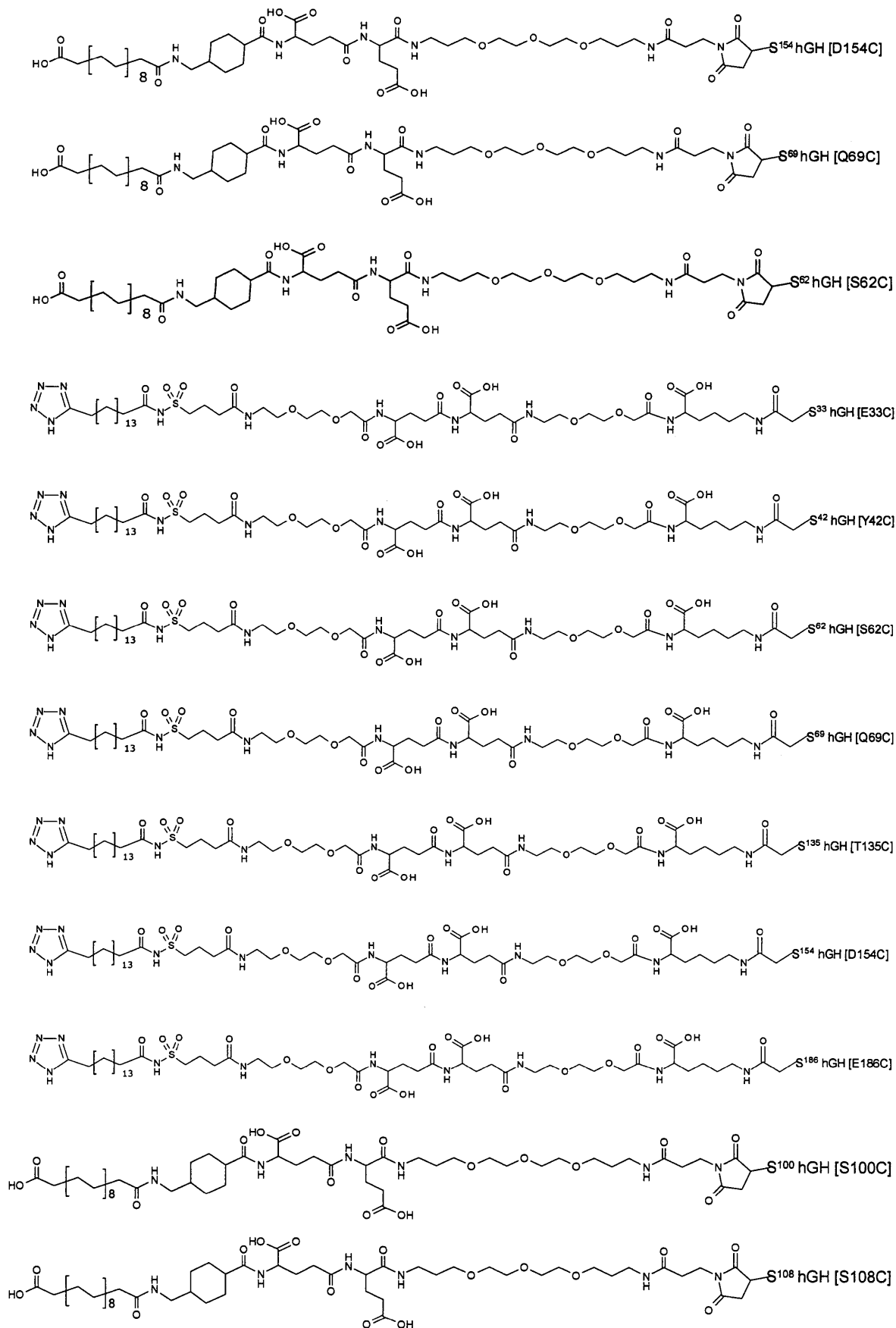
【請求項 1 4】

前記化合物が

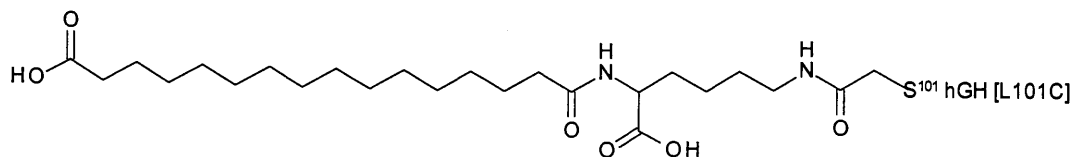
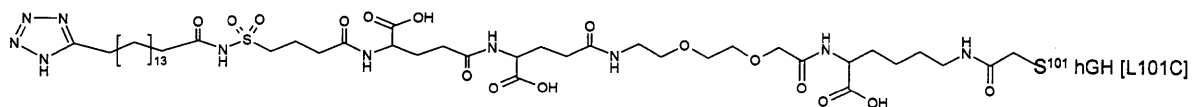
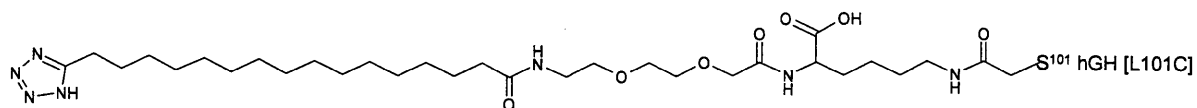
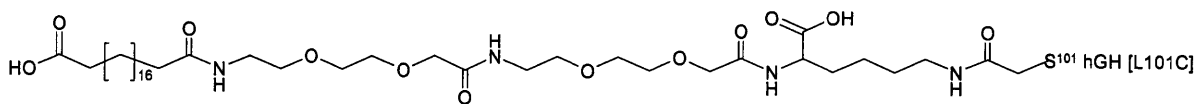
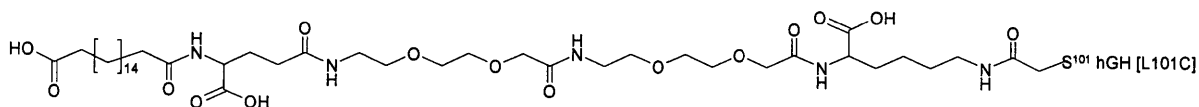
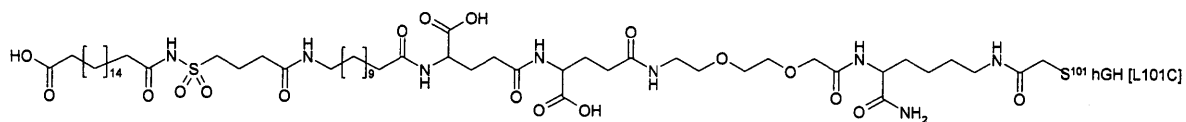
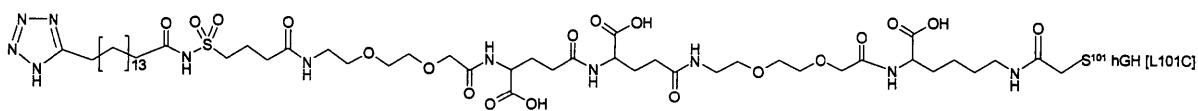
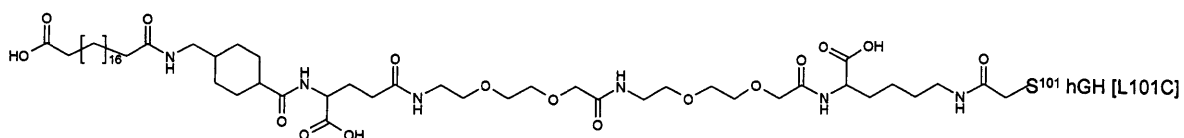
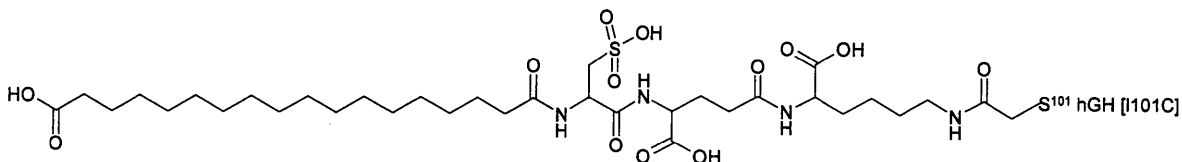
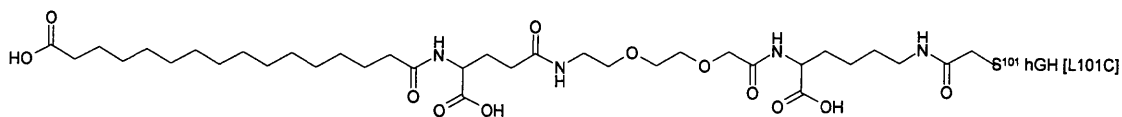
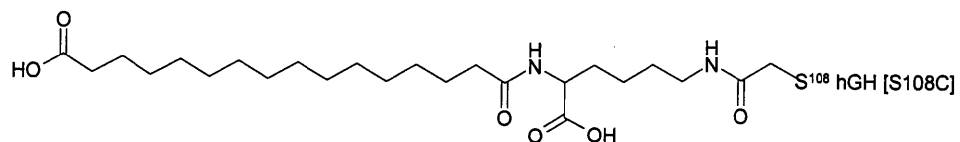
Chemical structures of 11 hGH variants are shown, each with a poly(8-lysine) tag at the N-terminus and a specific mutation at the C-terminus:

- L101C**: S¹⁰¹ hGH [L101C]
- H18C**: S¹⁸ hGH [H18C]
- S95C**: S⁹⁵ hGH [S95C]
- E88C**: S⁸⁸ hGH [E88C]
- A98C**: S⁹⁸ hGH [A98C]
- N99C**: S⁹⁹ hGH [N99C]
- V102C**: S¹⁰² hGH [V102C]
- E30C**: S³⁰ hGH [E30C]
- Y42C**: S⁴² hGH [Y42C]
- T135C**: S¹³⁵ hGH [T135C]

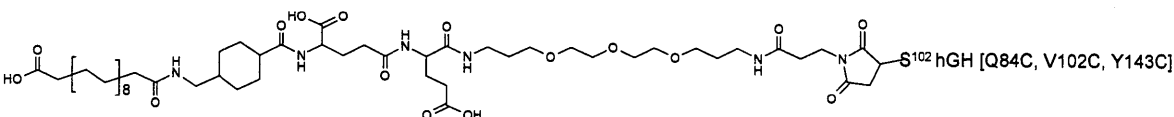
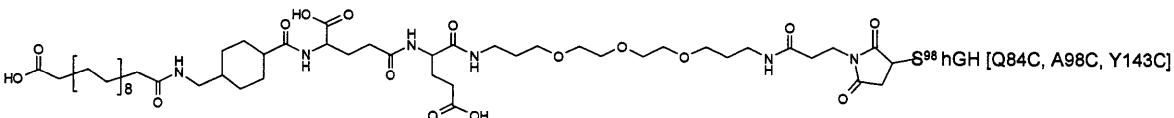
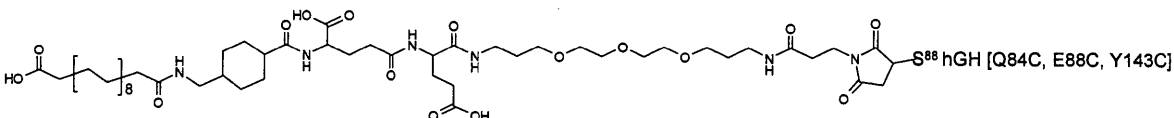
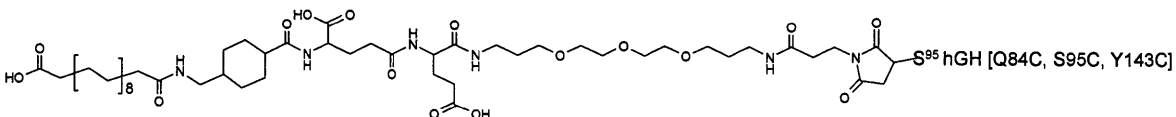
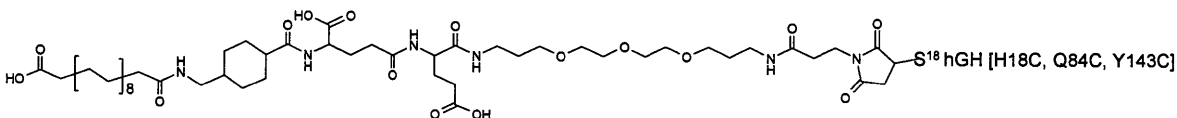
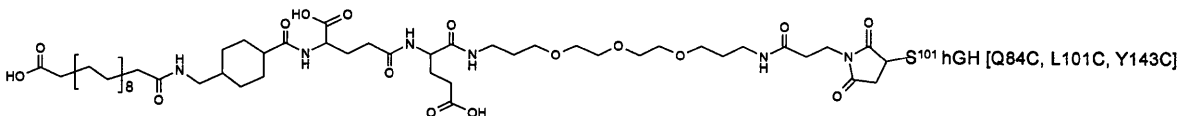
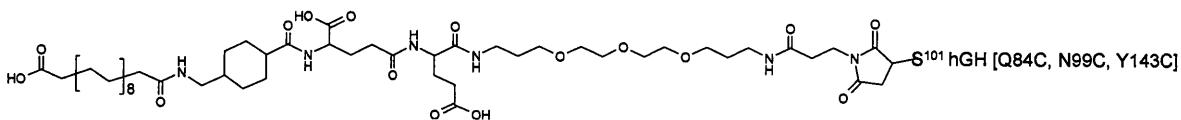
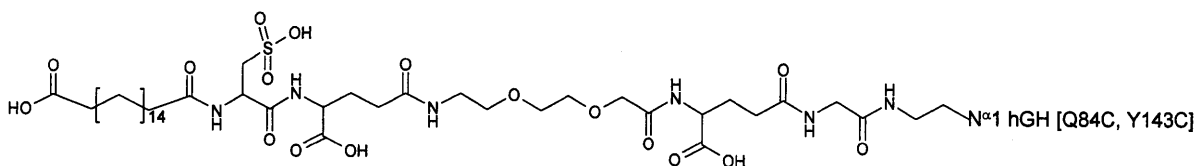
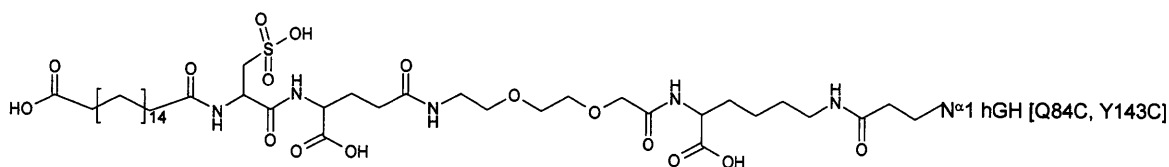
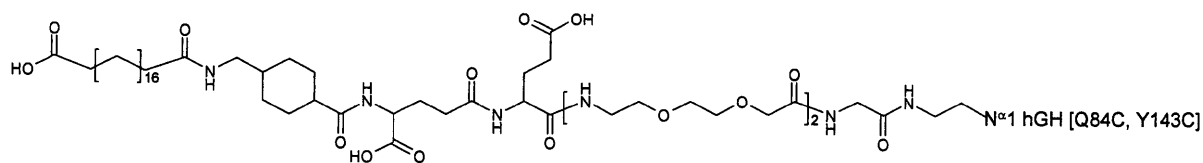
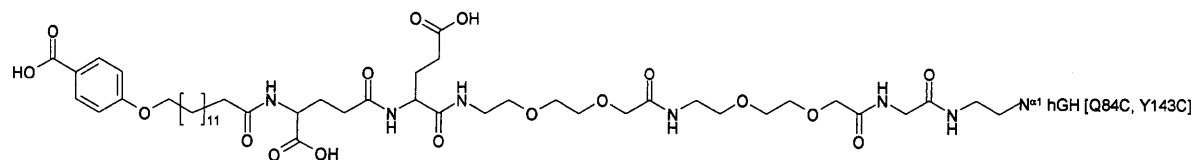
【化 5】

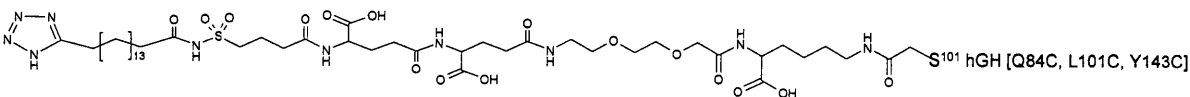
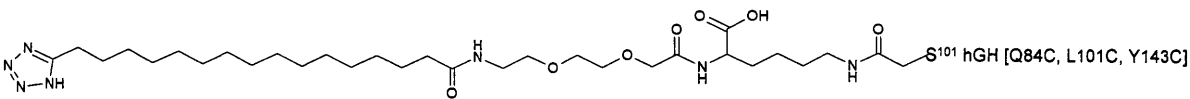
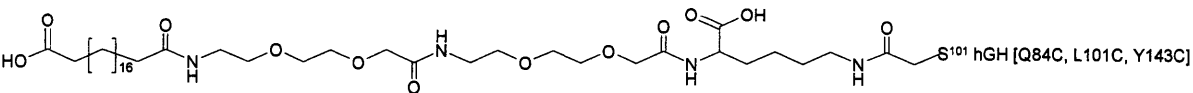
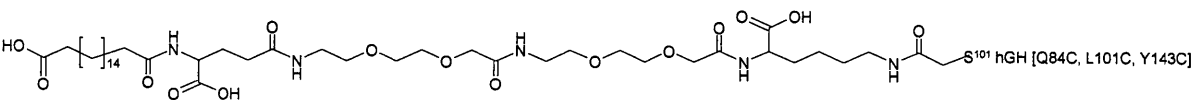
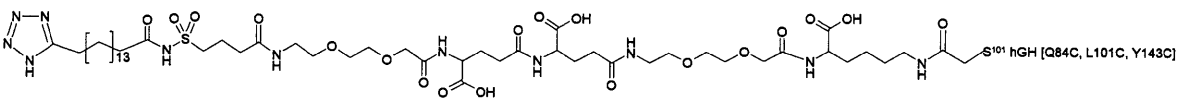
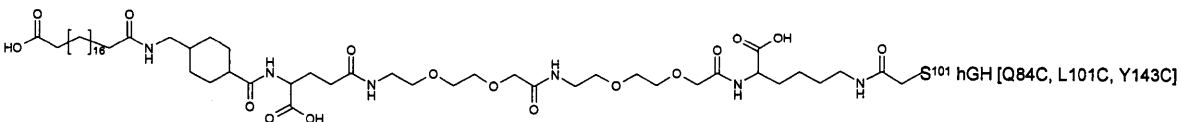
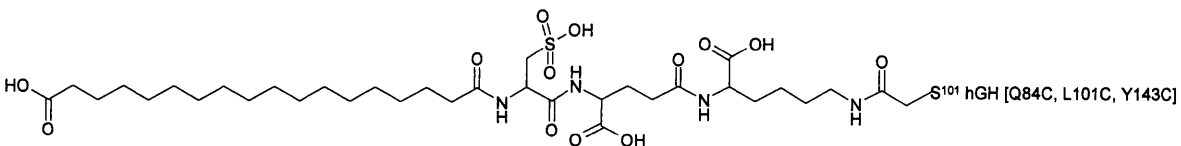
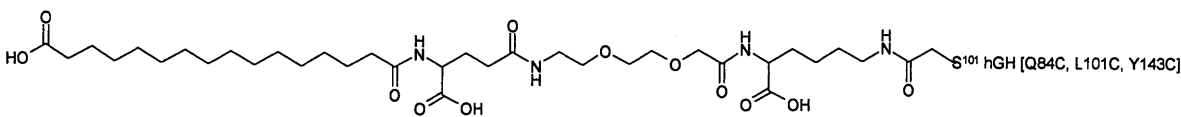
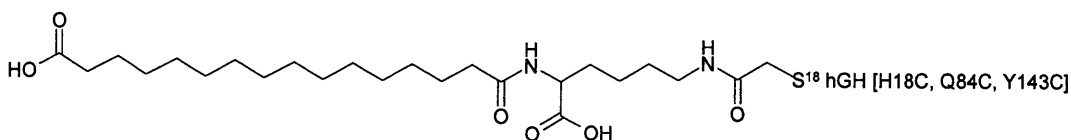
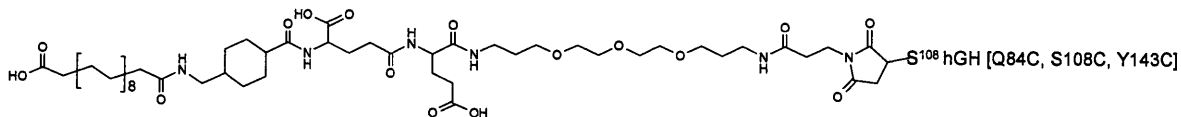
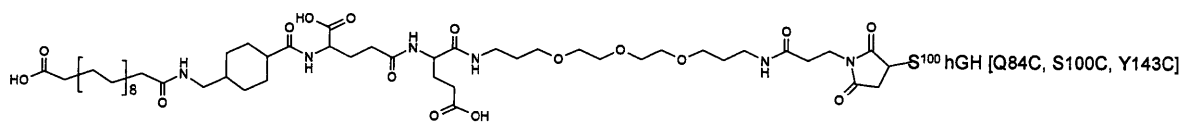


【化 6】

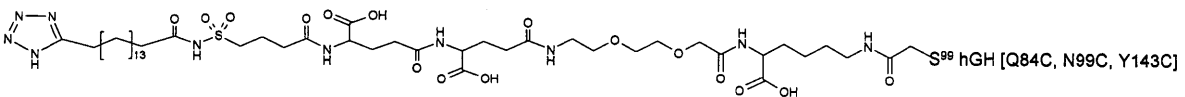
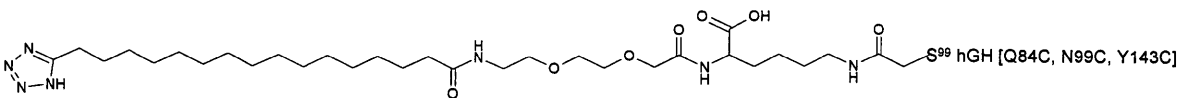
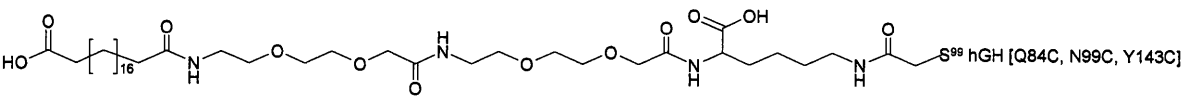
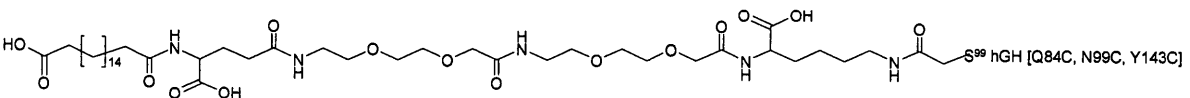
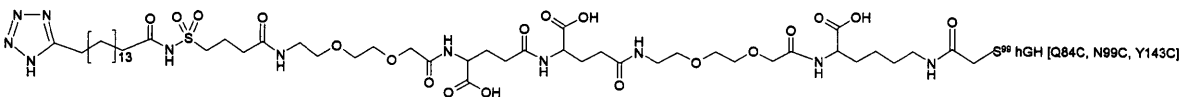
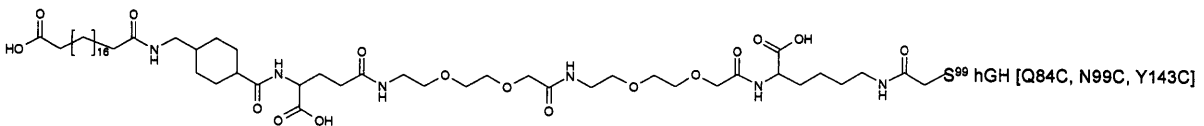
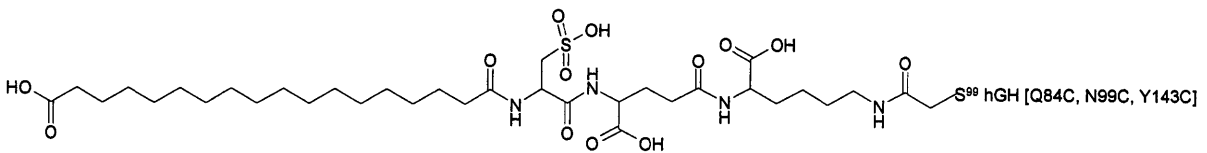
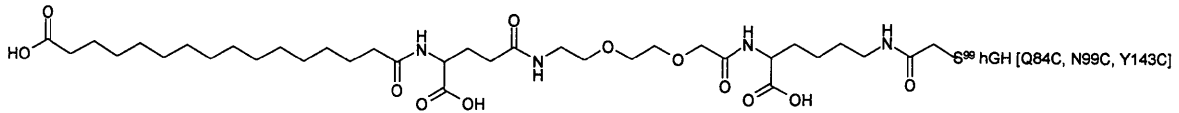
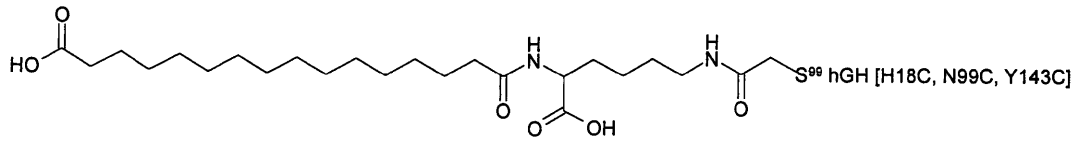
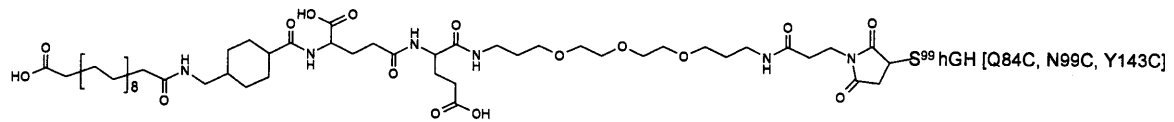


【化 7】



OC(=O)CCCC(=O)NCC1CCCCC1C(=O)NC(=O)CC(=O)NC(=O)CC(=O)NCC(=O)NCCOCCOCCOCCOCC(=O)NCC(=O)N2C(=O)CC(=O)N2S[30]hGH [E30C, Q84C, Y143C]

【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) $D1-(CH_2)_{1-6}-D2$ 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 C_{1-6} -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 ($H_2C=CH-CH_2-NH_2$)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。