

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-510735

(P2019-510735A)

(43) 公表日 平成31年4月18日 (2019.4.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60 Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	4 C 0 8 4
A 6 1 P 5/06 (2006.01)	A 6 1 P 5/06	4 H 0 4 5
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 47/64	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 192 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-535367 (P2018-535367)	(71) 出願人	517238514
(86) (22) 出願日	平成29年1月5日 (2017.1.5)		アセンディス ファーマ グロース ディ
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月5日 (2018.9.5)		スオーダーズ エー/エス
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/050209		デンマーク国 2 9 0 0 ヘレルプ, トゥ
(87) 国際公開番号	W02017/118698		ボーグ プールバード 5
(87) 国際公開日	平成29年7月13日 (2017.7.13)	(74) 代理人	110002572
(31) 優先権主張番号	16150625.8		特許業務法人平木国際特許事務所
(32) 優先日	平成28年1月8日 (2016.1.8)	(72) 発明者	ラウ, ハラルト
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ドイツ連邦共和国 6 9 2 2 1 ドッセン
(31) 優先権主張番号	16179288.2		ハイム, タルシュトラーセ 4 1 アイ
(32) 優先日	平成28年7月13日 (2016.7.13)	(72) 発明者	ハーセル, ウルリッヒ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 1 ハイデル
(31) 優先権主張番号	16191460.1		ベルク, フリッツーフライーシュトラーセ
(32) 優先日	平成28年9月29日 (2016.9.29)		8
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環部分にキャリア結合を有するCNPプロドラッグ

(57) 【要約】

本発明は、キャリアがCNP部分の環部分に共有結合的に及び可逆的に結合しているCNPプロドラッグ、そのようなCNPプロドラッグを含む医薬組成物、それらの使用、及び本発明のCNPプロドラッグにより治療可能な疾患の治療方法に関するものである。

【選択図】 図 1

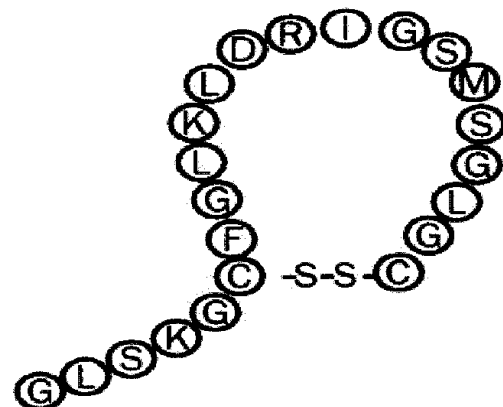


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ー環部分を含むCNP部分ーD；及び

ー部分ーL²ーを介して可逆的プロドラッグリンカー部分ーL¹ーに結合しているキャリア部分ーZ、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分ーL¹ーは、共有結合的に及び可逆的にーDの前記環部分のアミノ酸残基の側鎖又はーDの前記環部分の骨格に結合しており、ーL²ーは、化学結合又はスペーサーである、を含むCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 2】

ーL¹ーが、共有結合的に及び可逆的にーDの環部分のアミノ酸残基の側鎖に結合している、請求項 1 に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

10

【請求項 3】

ーL¹ーが、カルボン酸、1級及び2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、アルキルハライド、アクリロイル、アリールフルオリド、ヒドロキシルアミン、サルフェート、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、グアニジン及びアジリジンからなる群から選択される相当するCNP薬D-Hの官能基を介してーDの環部分に結合している、請求項 1 又は 2 に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

20

【請求項 4】

ーL¹ーが、アミド、エステル、カルバメート、アセタール、アミナール、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連結部を介してーDの環部分に連結されている、請求項 1 から 3 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 5】

ーL¹ーが結合しているーDの環部分のアミノ酸残基が、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、請求項 1 から 4 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 6】

ーL¹ーが結合しているーDの環部分のアミノ酸残基が、ヒスチジン、リジン、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、請求項 1 から 5 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

30

【請求項 7】

ーL¹ーが結合しているーDの環部分のアミノ酸残基が、リジンである、請求項 1 から 6 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 8】

環部分が、配列番号96の配列を有する、請求項 1 から 7 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

40

【請求項 9】

ーDが、配列番号24の配列を有する、請求項 1 から 8 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

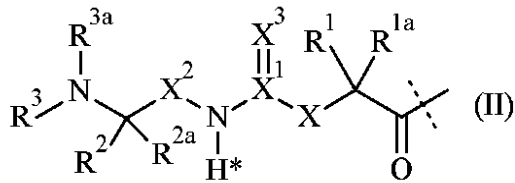
【請求項 10】

ーDが、配列番号24の配列を有し、ーL¹ーが、26位のリジンに結合している、請求項 1 から 9 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 11】

ーL¹ーが、式 (II)：

【化 1】



[式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

10

−X−は、−C(R⁴R^{4a})−、−N(R⁴)−、−O−、−C(R⁴R^{4a})−C(R⁵R^{5a})−、−C(R⁵R^{5a})−C(R⁴R^{4a})−、−C(R⁴R^{4a})−N(R⁶)−、−N(R⁶)−C(R⁴R^{4a})−、−C(R⁴R^{4a})−O−、−O−C(R⁴R^{4a})−、又は−C(R⁷R^{7a})−であり、

X¹は、C、又はS(O)であり、

−X²−は、−C(R⁸R^{8a})−、又は−C(R⁸R^{8a})−C(R⁹R^{9a})−であり、

=X³は、=O、=S、又は=N−CNであり、

−R¹、−R^{1a}、−R²、−R^{2a}、−R⁴、−R^{4a}、−R⁵、−R^{5a}、−R⁶、−R⁸、−R^{8a}、−R⁹、

−R^{9a}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、

−R³、−R^{3a}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、但し、−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、

20

−R⁷は、−N(R¹⁰R^{10a})、又は−NR¹⁰−(C=O)−R¹¹であり、

−R^{7a}、−R¹⁰、−R^{10a}、−R¹¹は、互いに独立して、−H、又はC₁₋₆アルキルであり、

場合により、ペア−R^{1a}/−R^{4a}、−R^{1a}/−R^{5a}、−R^{1a}/−R^{7a}、−R^{4a}/−R^{5a}、−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−R¹/−R^{1a}、−R²/−R^{2a}、−R⁴/−R^{4a}、−R⁵/−R^{5a}、−R⁸/−R^{8a}、−R⁹/−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、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/−R⁴、−R¹/−R⁵、−R¹/−R⁶、−R¹/−R^{7a}、−R⁴/−R⁵、−R⁴/−R⁶、−R⁸/−R⁹、−R²/−R³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、

30

場合により、R³/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、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル及び8~11員ヘテロビシクリルからなる群から選択される]

を有し、

−L¹−は、−L²−Zで置換されており、場合により、−L¹−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、−L²−Z又は置換基によって置き換えられず、

40

−L²−は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

−Zは、キャリア部分である、請求項1から10のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項12】

−L²−が、−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；−T−、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキ

50

ニルは1つ以上の同一であるか異なっている $-R^{Y2}$ で置換されていても良く、 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、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{Y3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{Y3})-$ 、 $-S(O)N(R^{Y3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{Y3})S(O)_2N(R^{Y3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{Y3})-$ 、 $-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})-$ 、 $-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})-$ 、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いても良く；

$-R^{Y1}$ 及び $-R^{Y1a}$ は互いに独立に、 $-H$ 、 $-T$ 、 C_1-50 アルキル、 C_2-50 アルケニル及び C_2-50 アルキニルからなる群から選択され； $-T$ 、 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1つ以上の同一であるか異なっている $-R^{Y2}$ で置換されていても良く、 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、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{Y4})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{Y4})-$ 、 $-S(O)N(R^{Y4})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{Y4})S(O)_2N(R^{Y4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{Y4})-$ 、 $-OC(OR^{Y4})(R^{Y4a})-$ 、 $-N(R^{Y4})C(O)N(R^{Y4a})-$ 、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いても良く；

10

各Tは独立に、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員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各Tは独立に、1つ以上の同一であるか異なっている $-R^{Y2}$ で置換されていても良く；

各 $-R^{Y2}$ は独立に、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； C_1-6 アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

20

各 $-R^{Y3}$ 、 $-R^{Y3a}$ 、 $-R^{Y4}$ 、 $-R^{Y4a}$ 、 $-R^{Y5}$ 、 $-R^{Y5a}$ 及び $-R^{Y5b}$ は独立に、 $-H$ 、及び C_1-6 アルキルからなる群から選択され； C_1-6 アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良い、請求項1から11のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

30

【請求項13】

$-Z$ が、分岐ポリマーである、請求項1から12のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

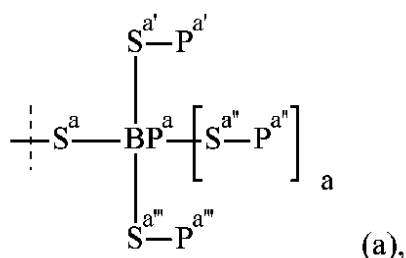
【請求項14】

分岐部分 $-Z$ が、10kDa~80kDaの範囲(両端を含む)の分子量を有する、請求項13に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項15】

$-Z$ が、下記式(a)

【化2】



40

[式中、

破線は、 $-L^2-$ への又は $-Z$ の残部への結合を示し；

BP^a は、 $-N<$ 、 $-CR<$ 及び $>C<$ からなる群から選択される分岐点であり；

$-R$ は、 $-H$ 及び C_1-6 アルキルからなる群から選択され；

50

BP^aが-N<又は-CR<である場合、aは0であり、BP^aが>C<である場合、aは1であり；
 $-S^a-$ 、 $-S^{a'}$ 、 $-S^{a''}$ 及び $-S^{a'''}-$ は互いに独立に、化学結合であるか、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；C₁-₅₀アルキル、C₂-₅₀アルケニル及びC₂-₅₀アルキニルは、1つ以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く、C₁-₅₀アルキル、C₂-₅₀アルケニル及びC₂-₅₀アルキニルは、-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いても良く；

各-T-は、独立にフェニル、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員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各-T-は独立に、1つ以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く；

各-R¹は、独立にハロゲン、-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；C₁-₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}及び-R^{3b}は、独立に-H、及びC₁-₆アルキルからなる群から選択され、C₁-₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-P^{a'}$ 、 $-P^{a''}$ 及び $-P^{a'''}-$ は、独立にポリマー部分である。]

の部分を含む、請求項1から14のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項16】

少なくとも一つの、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩、及び、少なくとも一つの賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項17】

医薬として使用される、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記医薬が軟骨形成不全の治療に用いられる、請求項17に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項19】

CNPにより治療可能な疾患の治療方法に使用される、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項16に記載の記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記CNPにより治療可能な疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死性の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギ

10

20

30

40

50

ウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、請求項19に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項21】

前記CNPにより治療可能な疾患が軟骨形成不全である、請求項19又は20に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

10

【請求項22】

CNPにより治療可能な1つ以上の疾患の治療を必要とする哺乳動物患者における、治療、管理、遅延又は予防方法であって、処置を必要とする前記患者に対して、治療上有効量の請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又はそれらの製薬上許容される塩、又は請求項16に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キャリアがCNP部分の環部分に共有結合的に及び可逆的に結合しているCNPプロドラッグ、そのようなCNPプロドラッグを含む医薬組成物、それらの使用、及び本発明のCNPプロドラッグにより治療可能な疾患の治療方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

FGFR3の機能獲得型変異は、軟骨形成不全(ACH)、低軟骨形成症(HCH)、及び致死性異形成(TD)をもたらす。これらの疾患はいずれも、線維芽細胞増殖因子受容体3 (FGFR3) のシグナル伝達の増加に起因するものであって、不均衡な肢根型小人症を特徴とするが、重症度が異なり、軽症 (HCH) から重症 (ACH) 及び致死的 (TD) までさまざまである。FGFR3は軟骨内骨形成の主要な調節因子であって、シグナル伝達性転写因子 (STAT) 及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) の経路を含めて、いくつかの細胞内経路を介してシグナルを伝達する。FGFR3の構成的活性化は、成長板軟骨細胞の増殖及び最終分化、並びに細胞外マトリックスの合成を損なう。FGFR3の活性化は、STAT及びMAPK経路のリン酸化の増加と関連している。MAPKシグナル伝達経路はC型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) により制御される。CNPとその受容体であるナトリウム利尿ペプチド受容体B (NPR-B) との結合は、FGFR3の下流のシグナル伝達を阻害し、したがって、CNPを過剰発現するマウス及びヒトのいずれにおいても観察されるように、軟骨内成長及び骨格の過形成を引き起こす。軟骨におけるCNPの過剰産生、又は静脈内 (iv) 注入によるCNP持続投与は、軟骨形成不全マウスの小人症を正常化するが、これは超生理学的レベルのCNPの投与がACHを治療するための戦略となることを示唆する。

30

【0003】

しかしながら、CNP-22の短い半減期 (静脈内 (iv) 投与後2分) を考慮すると、治療薬としてのCNPは、持続注入が必要となるので小児集団では困難である。その上、CNPは皮下組織において徹底的に不活化されるので、静脈内注入が必要である。

40

【0004】

Potter (FEBS Journal 278 (2011) 1808-1817)は、2つの分解経路、すなわち受容体介在分解、及び細胞外プロテアーゼによる分解、によって生じるCNPのクリアランスを記載している。CNPは中性エンドペプチダーゼ24.11 (NEP) の作用によって分解され、また、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体NPR-Cによって体循環から除去されるが、このNPR-CはCNPに結合してリソソーム内に蓄積させるものであって、CNPはそこで分解される。

【0005】

50

これら2つのクリアランス経路、又はその一方による分解を減少させることは、CNPの半減期を延長するのに役立つと思われる。

【0006】

NEPは、その活性部位のくぼみの大きさが限られているため、約3 kDaより小さい基質を選んで認識する。米国特許第8,377,884号B2は、NEP切断に対する抵抗性を高めるために、オプションとしてPEGポリマーと永続的にコンジュゲートさせたCNPのバリエーションを記載している。しかしながら、野生型CNPへのPEGの付加は、たとえ0.6 kDaほどの小さいPEGであっても、CNP活性を低下させること、並びに約2若しくは3 kDaを超えるPEGの、CNP若しくはそのバリエーションへの付加は、サイズ依存的にCNP活性を低下させることが判明した。したがって、NEP分解を減少させるために2〜3 kDaを超えるPEG分子を付加することは、活性の損失を伴い、それはこうした分子の治療可能性を低下させかねない。

10

【0007】

PEG若しくは他の高分子のCNPへの結合は、ペプチドの活性に悪影響を及ぼすことに加えて、成長板への有効な分配を妨げる可能性もある。Farnum et al. (Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006 January; 288(1): 91-103)は、全身血管系から成長板への分子の分配がサイズ依存的であること、並びに、小分子(10 kDa以下)は成長板に分配されるが、40 kDa以上の分子サイズは成長板への移行を妨げることを立証した。

【0008】

国際出願WO 2009/156481 A1は、BNPの可逆的PEGコンジュゲートに関するものであって、この用語は、ナトリウム利尿ペプチドファミリーのすべてのメンバーを含めると定義された。この出願は、このクラスのペプチドの心血管作用にのみ焦点を合わせており、それはナトリウム利尿ペプチド受容体A(NPR-A)によってもたらされる。WO 2009/156481 A1は、ナトリウム利尿ペプチド受容体B(NPR-B)の活性化によってもたらされる、軟骨成長板軟骨細胞の成長、増殖及び分化の制御に関するCNPの特異的性質の開示を行っていない。

20

【0009】

NEP抵抗性CNP分子を作製して皮下投与を可能にする、異なるアプローチが、The American Journal of Human Genetics 91, 1108-1114に記載されている。BMN-111は改変された組換えヒトC型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)であって、17個のアミノ酸が付加されて39アミノ酸のCNP薬理アナログを形成している。BMN-111は成長板においてCNPの薬理活性を模倣し、中性エンドペプチダーゼ(NEP)抵抗性の結果として半減期が長くなっており、それは1日1回の皮下(SC)投与を可能にする。BMN-111は天然に存在しないペプチドであるので、免疫反応を誘発するリスクは天然ペプチドと比べて高く、Martzによって“sFGFR for achondroplasia”(SciBx, Biocentury October 2013)に記載されるように、BMN-111に対する免疫反応が動物実験で観察されたが、抗体の存在はこの薬物の薬理活性に影響を与えなかった。しかしながら、BMN-111の半減期はわずか20分にすぎないので、毎日投与したとしても、有効レベルの薬物に暴露される持続時間は短くなる。

30

【0010】

有効レベルの薬物への暴露を増やすために、CNP活性を有する薬物の投与量を増やすことができる。ナトリウム利尿ペプチドは血液量及び血圧に影響を及ぼす可能性のあるホルモンファミリーであるので、投与量の増加は心血管系の副作用を伴う可能性がある。動物及びヒトにおけるBMN-111の研究から、投与量が増加すると、動脈圧が低下し、心拍数が増加することが立証された。健常人においてBMN-111の投与量が15 µg/kg以下で、軽度の低血圧がもたらされた。したがって、薬物暴露を増やすためにCNP活性を有する薬物の投与量を増加させると、容認しがたい心血管系副作用をもたらす可能性がある。

40

【0011】

WO2009/067663A2及びWO2010/135541A2において、PEG化CNPの使用が検討されている。しかしながら、その著者らはこのようなPEG化CNPの機能性の保持を、それらのコンジュゲートの必須の特性とみなしている。したがって、それらに開示されるPEG化CNPコンジュゲートは、NPR-Bに結合するそれらの能力を維持し、故に、依然として低血圧の問題を引き

50

起こす。

【0012】

要約すると、低血圧リスクの低い、より利用しやすく安全なCNP治療が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】米国特許第8,377,884号

【特許文献2】国際公開第2009/156481号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2009/0676639号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2010/135541号パンフレット

10

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Potter, FEBS Journal 278 (2011) 1808-1817

【非特許文献2】Farnum et al. (Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006 January; 288(1): 91-103)

【非特許文献3】The American Journal of Human Genetics 91, 1108-1114

【非特許文献4】Martz, SciBx, Biocentury October 2013

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

20

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

【課題を解決するための手段】

【0016】

この目的は、

環部分を含むCNP部分-D；及び

部分-L²-を介して可逆的プロドラッグリンカー部分-L¹-に結合（コンジュゲート）しているキャリア部分-Z、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分-L¹-は、共有結合的に及び可逆的に-Dの前記環部分のアミノ酸残基の側鎖又は-Dの前記環部分の骨格に結合しており、-L²-は、化学結合又はスペーサーである、

30

を含むCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩によって達成される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】配列番号1によるCNPの構造。

【発明を実施するための形態】

【0018】

驚くべきことに、CNP部分の環への可逆的プロドラッグリンカー部分を介したキャリア-Zの結合が、例えば、N末端結合又はCNPの環部分以外の結合と比較して、NPR-B受容体へのプロドラッグの結合を大きく低下させることが判明した。これは、残存活性が低い又はほとんどない（すなわち、NPR-B結合が低下した）CNP化合物の投与を可能とし、それが低血圧のリスクを低下させる。CNP部分とポリマー-Zの結合は可逆的なので、CNPプロドラッグから遊離されるとNPR-B結合は回復し、遊離されたCNPは成長板に有効に分配され得る。

40

【0019】

NPR-Bに対してはじめは不活性であることと、そしてその後プロドラッグコンジュゲートから制御放出されてCNP部分がNPR-B結合に関して完全に活性型の薬物に変換されることとの組み合わせは、いくつかの利点、たとえば低血圧リスクの低減、高用量投与という選択肢、及び投与回数の低減をもたらす、これは患者のコンプライアンス及び利便性を高める。

【0020】

50

さらに驚くべきことに、たとえば、本発明のプロドラッグのような放出制御系からの、CNPの持続的放出は、1日1回のボラス投与よりも有効であることが判明した。

【0021】

本発明において、以下の意味を有する用語が使用される。

【0022】

本明細書において使用される「CNP」という用語は、好ましくは哺乳類種、より好ましくはヒト及び哺乳類種、より好ましくはヒト及びネズミ科の種に由来するすべてのCNPポリペプチド、並びにそのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体、並びにそれらの断片を指し、これらは軟骨成長板軟骨細胞の成長、増殖及び分化の制御を特徴とするものである。好ましくは、「CNP」という用語は、配列番号24のCNPポリペプチド、並びに、基本的に同じ生物活性、すなわち軟骨成長板軟骨細胞の成長、増殖及び分化の制御、を示す、そのバリエーション、ホモログ及び誘導体を指す。より好ましくは、「CNP」という用語は、配列番号24のポリペプチドを指す。

10

【0023】

別の好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号20のポリペプチドを指す。

【0024】

別の好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号21のポリペプチドを指す。

【0025】

別の好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号22のポリペプチドを指す。

20

【0026】

別の好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号23のポリペプチドを指す。

【0027】

別の好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号30のポリペプチドを指す。

【0028】

天然に存在するCNP-22（配列番号1）は以下の配列：

30

GLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC

を有し、この6位及び22位のシステインは、図1に示すようにジスルフィド架橋によって連結されている。

【0029】

配列番号24は以下の配列：

LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC

を有し、この22位及び38位のシステインは、ジスルフィド架橋によって連結されている。

【0030】

「CNP」という用語はまた、WO 2009/067639 A2及びWO 2010/135541 A2に記載の、すべてのCNPバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体、並びにそれらの断片を含み、これらは参考として本明細書に組み入れられる。

40

【0031】

したがって、「CNP」という用語は好ましくは、次のペプチド配列も表す：

配列番号2 (CNP-53)：

DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC；

配列番号3 (G-CNP-53)：

GDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC；

配列番号4 (M-CNP-53)：

MDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI GMSGLGC；

配列番号5 (P-CNP-53)：

50

PDLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号6 (CNP-53 M48N):
DLRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SNSGLGC;
配列番号7 (CNP-53 Δ15-31):
DLRVDTKSRAAWARGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号8 (CNP-52):
LRVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号9 (CNP-51):
RVDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号10 (CNP-50):
VDTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号11 (CNP-49):
DTKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号12 (CNP-48):
TKSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号13 (CNP-47):
KSRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号14 (CNP-46):
SRAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号15 (CNP-45):
RAAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号16 (CNP-44):
AAWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号17 (CNP-44 Δ14-22):
AAWARLLQEHPNAGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号18 (CNP-44 Δ15-22):
AAWARLLQEHPNARGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号19 (CNP-43):
AWARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号20 (CNP-42):
WARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号21 (CNP-41):
ARLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号22 (CNP-40):
RLLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号23 (CNP-39):
LLQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号24 (CNP-38):
LQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号25 (CNP-37):
QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号26 (CNP-37 Q1pQ、配列中pQ = ピログルタミン酸):
pQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号27 (G-CNP-37):
GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号28 (P-CNP-37):
PQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号29 (M-CNP-37):
MQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
配列番号30 (PG-CNP-37):

10

20

30

40

50

PGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号31 (MG-CNP-37):
 MGQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号32 (CNP-37 M32N):
 QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SNSGLGC;
 配列番号33 (G-CNP-37 M32N):
 GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SNSGLGC;
 配列番号34 (G-CNP-37 K14Q):
 GQEHPNARKYKGANQKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号35 (G-CNP-37 K14P): 10
 GQEHPNARKYKGANPKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号36 (G-CNP-37 K14Q、Δ15):
 GQEHPNARKYKGANQGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号37 (G-CNP-37 K14Q、K15Q):
 GQEHPNARKYKGANQQGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号38 (CNP-36):
 EHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号39 (CNP-35):
 HPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号40 (CNP-34): 20
 PNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号41 (CNP-33):
 NARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号42 (CNP-32):
 ARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号43 (CNP-31):
 RKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号44 (CNP-30):
 KYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号45 (CNP-29): 30
 YKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号46 (CNP-28):
 KGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号47 (GHKSEVAHRF-CNP-28):
 GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号48 (CNP-27):
 GANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号49 (CNP-27 K4Q、K5Q):
 GANQQGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号50 (CNP-27 K4R、K5R): 40
 GANRRGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号51 (CNP-27 K4P、K5R):
 GANPRGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号52 (CNP-27 K4S、K5S):
 GANSSGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号53 (CNP-27 K4P、K5R):
 GANGANPRGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号54 (CNP-27 K4R、K5R、K9R):
 GANRRGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号55 (CNP-27 K4R、K5R、K9R、M22N): 50

GANRRGLSRGCFGLKLDRIGSNSGLGC;
 配列番号56 (P-CNP-27 K4R、K5R、K9R):
 PGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号57 (M-CNP-27 K4R、K5R、K9R):
 MGANRRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号58 (HSA断片-CNP-27):
 GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLG;
 配列番号59 (HSA断片-CNP-27 M22N):
 GHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSNSGLGC;
 配列番号60 (M-HSA断片-CNP-27): 10
 MGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号61 (P-HSA断片-CNP-27):
 PGHKSEVAHRFKGANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号62 (CNP-26):
 ANKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号63 (CNP-25):
 NKKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号64 (CNP-24):
 KKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号65 (CNP-23): 20
 KGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号66 (R-CNP-22):
 RGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号67 (ER-CNP-22):
 ERGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号68 (R-CNP-22 K4R):
 RGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号69 (ER-CNP-22 4KR):
 ERGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号70 (RR-CNP-22): 30
 RRGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号71 (HRGP断片-CNP-22):
 GHHSHEQHHPGANQQGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号72 (HRGP断片-CNP-22):
 GAHHPHEHDTHGANQQGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号73 (HRGP断片-CNP-22):
 GHHSHEQHHPGANPRGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号74 (IgG₁(F_c)断片-CNP-22):
 GQPREPQVYTLPPSGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号75 (HSA断片-CNP-22): 40
 GQHKDDNPNLPRGANPRGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号76 (HSA断片-CNP-22):
 GERAFAKAWAVARLSQGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号77 (オステオクリンNPR Cインヒビター断片-CNP22):
 FGIPMDRIGRNPRGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号78 (FGF2ヘパリン結合ドメイン断片-CNP22):
 GKRTGQYKLGSKTGPGPKGLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号79 (IgG₁(F_c)断片-CNP-22 K4R):
 GQPREPQVYTGANQQGLSRGCFGLKLDRIGSMSGLGC;
 配列番号80 (HSA断片-CNP-22 K4R): 50

GVPQVSTSTGANQQGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号81 (フィブロネクチン断片-CNP-22 K4R):
 GQPSSSSQSTGANQQGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号82 (フィブロネクチン断片-CNP-22 K4R):
 GQTHSSGTQSGANQQGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号83 (フィブロネクチン断片-CNP-22 K4R):
 GSTGQWHSESGANQQGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号84 (Znフィンガー断片-CNP-22 K4R):
 GSSSSSSSSSGANQQGLSRGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号85 (CNP-21):
 LSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号86 (CNP-20):
 SKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号87 (CNP-19):
 KGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号88 (CNP-18):
 GCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号89 (CNP-17):
 CFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号90 (BNP断片-CNP-17-BNP断片):
 SPKMVQSGCFGLKLDRI SMSGLGCKVLR RH;
 配列番号91 (CNP-38 L1G):
 GQEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC;
 配列番号92 (Ac-CNP-37; 配列中Ac = アセチル):
 Ac-QEHPNARKYKGANKKGLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC.

10

20

【0032】

より好ましくは、「CNP」という用語は、配列番号2、19、20、21、22、23、24、25、26、30、32、38、39、40、41、42、43、91、92の配列を指す。さらにより好ましくは、「CNP」という用語は、配列番号23、24、25、26、38、39、91、及び92の配列を指す。特に好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号24の配列を指す。同じく好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号30の配列を指す。同じく好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号20の配列を指す。同じく好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号21の配列を指す。同じく好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号22の配列を指す。同じく好ましい実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号23の配列を指す。

30

【0033】

ある実施形態において、「CNP」という用語は、配列番号93の配列
 QEHPNARX₁YX₂GANX₃X₄GLSX₅GCFGLX₆LDRIGSMSGLGC

を指し、この配列中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆は、互いに独立して、K、R、P、S及びQからなる一群から選択されるが、ただしX₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆のうち少なくとも1つは、R、P、S及びQからなる一群から選択されることを条件とする；好ましくは、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆はK及びRからなる一群から選択されるが、ただしX₁、X₂、X₃、X₄、X₅及びX₆のうち少なくとも1つはRであることを条件とする；

40

より好ましくは、「CNP」という用語は、配列番号94の配列
 QEHPNARKYKGANX₁X₂GLSX₃GCFGLX₄LDRIGSMSGLGC

を指し、この配列中X₁、X₂、X₃及びX₄は、互いに独立して、K、R、P、S及びQからなる一群から選択されるが、ただしX₁、X₂、X₃及びX₄のうち少なくとも1つは、R、P、S及びQからなる一群から選択されることを条件とする；好ましくは、X₁、X₂、X₃及びX₄はK及びRから選択されるが、ただしX₁、X₂、X₃及びX₄のうち少なくとも1つはRであることを条件とする；

50

さらにより好ましくは、「CNP」という用語は、配列番号95の配列

QEHPNARKYKGANX₁X₂GLSKGCFGLKLDRIQSMSGSLGC

を指し、この配列中X₁X₂は、KR、RK、KP、PK、SS、RS、SR、QK、QR、KQ、RQ、RR及びQQからなる一群から選択される。

【0034】

配列番号2～95においても、配列番号24の22位及び38位のシステインに相当するものがジスルフィド架橋によって連結されていると理解される。

【0035】

本発明はまた、CNPバリエーションも包含すると理解され、該バリエーションにおいて、アミド分解若しくはアミド分解様反応（たとえば異性化）を受けやすい任意の1つ又は複数の、最大すべての残基は、変換残基ごとに最大100%変換まで程度を問わず、アミド分解若しくはアミド分解様反応によって、他の残基に変換されうる。特定の実施形態において、本明細書はCNPバリエーションを包含し、該バリエーションにおいて：

(1) アスパラギン (Asn/N) 残基のいずれか1つ若しくはいくつか、最大ですべては、アミド分解によって、変換される残基ごとに約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%若しくは100%変換に至るまで、アスパラギン酸若しくはアスパルテート、及び/若しくはイソアスパラギン酸若しくはイソアスパルテートに、変換されている可能性がある；又は

(2) グルタミン (Gln/Q) 残基のいずれか1つ若しくはいくつか、最大ですべては、アミド分解によって、変換される残基ごとに約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%若しくは100%変換に至るまで、グルタミン酸若しくはグルタメート、及び/若しくはイソグルタミン酸若しくはイソグルタメートに変換されている可能性がある；又は

(3) アスパラギン酸若しくはアスパルテート (Asp/D) 残基のいずれか1つ若しくはいくつか、最大ですべては、アミド分解様反応（異性化とも称される）によって、変換される残基ごとに約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%若しくは100%変換に至るまで、イソアスパラギン酸若しくはイソアスパルテートに変換されている可能性がある；又は

(4) グルタミン酸若しくはグルタメート (Glu/E) 残基のいずれか1つ若しくはいくつか、最大ですべては、アミド分解様反応（異性化とも称される）によって、変換される残基ごとに約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%若しくは100%変換に至るまで、イソグルタミン酸若しくはイソグルタメートに変換されている可能性がある；又は

(5) N末端グルタミンは（存在するならば）、約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%若しくは100%変換に至るまで、ピログルタメートに変換されている可能性がある；又は

(6) 上記の組み合わせ。

【0036】

本明細書で使用される「CNPポリペプチドバリエーション」という用語は、基準のCNPポリペプチドとは異なる、同一種に由来するポリペプチドを指す。好ましくは、このような基準のCNPポリペプチド配列は、配列番号24の配列である。概して、差異は限られているので、基準とバリエーションのアミノ酸配列は、全体としてきわめて類似しており、多くの領域において同一である。好ましくは、CNPポリペプチドバリエーションは、基準のCNPポリペプチド、好ましくは配列番号24のCNPポリペプチド、と、少なくとも70%、80%、90%若しくは95%同一である。クエリアミノ酸配列と、たとえば、少なくとも95%「同一な」アミノ酸配列を有するポリペプチドは、その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100アミノ酸ごとに5つ以下のアミノ酸変化を含有しうることを除いて、クエリ配列と同一であることを意味する。こうした基準配列の変化は、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）の位置に生じてよいが、そうした末端位置の間のどこにでも、基準配列内の残基の間に個別に散在して、あるいは基準配列内に1つ若しくは複数の隣接する基として散在して、生じることもある。クエリ配列は基準配列の完全なアミノ酸配列であっても、本明細書に記載の指定された任意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24の配列である。

【0037】

このようなCNPポリペプチドバリエーションは、天然に存在するバリエーション、たとえば染色体若しくは生物の一定の座位を占めるCNPのいくつかの代替型の1つによってコードされる天然に存在するアレルバリエーション、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るアイソフォームとすることができる。あるいはまた、CNPポリペプチドバリエーションは、天然に存在する未知のバリエーションであって、当技術分野で公知の変異誘発技術によって作製することができるバリエーションであってもよい。

【0038】

生物学的機能を実質的に失わせることなく、生理活性ペプチド若しくはタンパク質のN末端若しくはC末端から1つ若しくは複数のアミノ酸を欠失させることができることは、当技術分野で知られている。このようなN末端及び／又はC末端欠失もまた、CNPポリペプチドバリエーションという用語に含まれる。

【0039】

ペプチドの構造若しくは機能に有意な影響を及ぼすことなく、CNPポリペプチドの一部のアミノ酸配列を変更することができることも、当業者に認められている。このような変異体は、活性にほとんど影響を与えないように、当技術分野で公知の原則にしたがって選択される欠失、挿入、逆位、反復、及び置換を含有する。たとえば、表現型としてサイレントなアミノ酸置換を行う方法に関する指針は、Bowie et al. (1990), Science 247:1306-1310において与えられ、これは参考としてその全体を本明細書に組み入れることとするが、ここでその著者らは、アミノ酸配列が変化する許容度を検討するために2つの主要なアプローチがあることを示している。

【0040】

CNPポリペプチドという用語はまた、CNPアナログ、オルソログ、及び／又は種のホモログによってコードされるすべてのCNPポリペプチドを含む。本明細書で使用される「CNPアナログ」という用語は、それぞれの生物において同じ機能を果たすが、その生物の祖先が共通して有していた先祖の構造を起源としない、別の無関係の生物のCNPを指す。その代わりに、アナログCNPが別々に発生し、その後、同一若しくは同様の機能を果たせるように進化した。言い換えると、アナログCNPポリペプチドとは、同じ生物活性、すなわち、軟骨成長板の軟骨細胞の成長、増殖及び分化の制御を達成する、かなり異なるアミノ酸配列を有するポリペプチドである。

【0041】

本明細書で使用される「CNPオルソログ」という用語は、2つの異なる種に存在するCNPを指し、その配列は、祖先種における共通した相同CNPを通じて、互いに関係があるが、進化して、それぞれ異なるようになったものである。

【0042】

本明細書で使用される「CNPホモログ」という用語は、異なる生物のCNPであって、それがそれぞれの生物において同一の機能を果たし、それらの生物の祖先が共通して有していた祖先構造を起源とする、前記CNPを指す。言い換えると、ホモログCNPポリペプチドは、同じ生物活性、すなわち、軟骨成長板の軟骨細胞の成長、増殖及び分化の制御を達成する、きわめて類似したアミノ酸配列を有するポリペプチドである。好ましくは、CNPポリペプチドホモログは、基準CNPポリペプチド、好ましくは配列番号24のCNPポリペプチドに対して、少なくとも40%、50%、60%、70%、80%、90%又は95%同一性を示すポリペプチドと定義することができる。

【0043】

したがって、本発明のCNPポリペプチドは、たとえば、(i) アミノ酸残基のうち少なくとも1つが、保存アミノ酸若しくは非保存アミノ酸残基によって、好ましくは保存アミノ酸残基によって、置換されており、このような置換されたアミノ酸残基が遺伝子コードによってコードされていることも、コードされていないこともある、CNPポリペプチド；及び／又は(ii) アミノ酸残基のうち少なくとも1つが置換基を含んでいるCNPポリペプチド

；及び／又は(iii) CNPポリペプチドが別の化合物と融合しており、その化合物がたとえばポリペプチドの半減期を長くする化合物（たとえばポリエチレングリコール）である、CNPポリペプチド；及び／又は(iv) 追加のアミノ酸がCNPポリペプチドに融合されており、それがたとえば、IgG Fc融合領域ペプチド、若しくはリーダー配列、若しくは分泌配列、若しくは上記形態のポリペプチドの精製に用いられる配列、若しくはプレタンパク質配列である、CNPポリペプチド、とすることができる。

【0044】

本明細書で使用される「CNPポリペプチド断片」という用語は、CNPポリペプチド、好ましくは配列番号24のポリペプチドの、アミノ酸配列の一部の一続きの範囲を含む、任意のペプチドを指す。

【0045】

さらに具体的には、CNPポリペプチド断片は、CNPポリペプチド、より好ましくは配列番号24のポリペプチドの、少なくとも6つの連続したアミノ酸を含み、たとえば、少なくとも8個、少なくとも10個、又は少なくとも17個の連続したアミノ酸を含む。CNPポリペプチド断片はさらに、少なくとも6つのアミノ酸を含有するCNPポリペプチドの亜属と言い表すことができるが、「少なくとも6」とは、6からCNPポリペプチドのC末端アミノ酸を表す整数までの間の任意の整数と定義され、このCNPポリペプチドは好ましくは配列番号24のポリペプチドである。さらに、上記のような少なくとも6アミノ酸長のCNPポリペプチド断片であって、N末端及びC末端位置についてさらに特定された、前記分子種が含まれる。また、「CNPポリペプチド断片」という用語には、個々の分子種として、N末端及びC末端位置によって具体的に特定することができる、上記のような少なくとも6アミノ酸長のすべてのCNPポリペプチド断片が含まれる。すなわち、連続する少なくとも6アミノ酸残基の長さの断片が、CNPポリペプチド、好ましくは配列番号24のCNPポリペプチドの、所定の任意のアミノ酸配列上に占めることができるN末端及びC末端位置のあらゆる組み合わせが、本発明に含まれる。

【0046】

「CNP」という用語はまた、上記の配列を有するが、アミド結合、並びにエステル結合などの非アミド結合の両者を含む骨格を有する、たとえばデプシペプチドのような、ポリ（アミノ酸）コンジュゲートを含む。デプシペプチドは、その骨格がアミド（ペプチド）結合とエステル結合の両者を含有するアミノ酸残基鎖である。したがって、本明細書で使用される「側鎖」という用語は、アミノ酸部分がポリペプチドにおけるようにアミン結合で連結されている場合には、アミノ酸部分の α 炭素に結合している部分を指し、又は、たとえばデプシペプチドの場合のように、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を指す。好ましくは、「CNP」という用語は、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表す。

【0047】

CNPという用語は、CNP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んでいるので、基準配列内の具体的な位置へのあらゆる言及には、たとえ明確に触れられなくても、CNP部分のバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、誘導体及び断片における同等の位置も含まれる。

【0048】

本明細書で使用される「ランダムコイル」という用語は、室温にてpH 7.4において水性緩衝液中で行われる円偏光二色性分光法によって特定される、明確な二次及び三次構造を実質的に欠いた立体構造を、とる／有する／形成する、好ましくは有する、ペプチド若しくはタンパク質を指す。好ましくは、室温（周囲温度）は約20℃、すなわち18℃～22℃であり、もっとも好ましくは、室温は20℃である。

【0049】

本明細書で使用される「環部分」という用語は、分子内ジスルフィド架橋を形成する2つのシステイン残基の間、又は化学架橋剤を介して連結される相同アミノ酸残基の間に位置する、CNP若しくはCNP部分の一続きの連続したアミノ酸残基を指す。好ましくは、環

10

20

30

40

50

部分は、分子内ジスルフィド架橋を形成する2つのシステイン残基の間にある。この2つのシステインは、CNP-38（配列番号24）の配列では22位及び38位のシステインに相当する。したがって、CNP薬若しくはCNP部分がCNP-38の配列を有する場合、アミノ酸23から37までが、前記の環部分に位置する。

【0050】

CNP部分の長さに関係なく、野生型CNPの環部分の配列はFGLKLDRI G S M S G L G（配列番号96）である。

【0051】

上記のように、「CNP」という用語は、さまざまな数のアミノ酸を有するCNP薬若しくはCNP部分に関する。当業者は、長さの異なるCNP薬若しくはCNP部分において、対応するアミノ酸の位置が変化することを認識しており、長いバージョン、短いバージョン、及び／又は、他に、修飾バージョンのCNPにおいて、ジスルフィド架橋を形成する2つのシステイン、若しくは化学リンカーに相互に連結される2つの相同アミノ酸残基を同定することに何の困難もないであろう。

【0052】

CNPという用語には、上記の、CNPのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、誘導体及び断片が含まれるので、「環部分」という用語もまた、対応する、配列番号96の配列のバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、誘導体及び断片を含んでいる。したがって、基準配列内の具体的な位置に関するあらゆる言及は、たとえ明確に触れられていなくても、やはり、CNP部分のバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ、誘導体及び断片における同等の位置を含む。

【0053】

本明細書で使用される「液体組成物」という用語は、水溶性CNPプロドラッグ、及び1つ若しくは複数の溶媒、たとえば水などを含有する混合物を指す。

【0054】

本明細書で使用される「乾燥組成物」という用語は、医薬組成物が乾燥した状態で提供されることを意味する。適当な乾燥方法は、噴霧乾燥及び凍結乾燥、すなわちフリーズドライである。このような、本発明のプロドラッグの乾燥組成物は、残留水分含量がカール・フィッシャーによる測定で、最大で10%、好ましくは5%未満、より好ましくは2%未満である。本発明の医薬組成物は凍結乾燥によって乾燥されることが好ましい。

【0055】

本明細書で使用される「薬物（薬剤）」という用語は、疾病の治療、治癒、予防、若しくは診断に使用される物質、又は肉体的若しくは精神的な健康を高めるために使用される物質を指す。薬物D-Hが別の部分にコンジュゲートされている場合、その薬物を起源として結果的に生じた産物の-D部分は「生物活性部分」と呼ばれる。

【0056】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、可逆的プロドラッグリンカー部分を介して、可逆的かつ共有結合的に特異的保護基に連結された生物活性部分を指すが、この可逆的プロドラッグリンカーは、生物活性部分との可逆的結合を含むリンカー部分であって、これによって特異的保護基は、親分子の望ましくない特性を変更するか、又は取り除く。これには、その薬物の望ましい特性の強化、並びに望ましくない特性の抑制も含まれる。毒性のない特異的保護基は「担体（キャリア）」と呼ばれる。プロドラッグは、可逆的かつ共有結合的に結合された生物活性部分 -Dを、それに対応する薬物D-Hの形で遊離する。言い換えると、プロドラッグは、生物活性部分を含有するコンジュゲートであって、その生物活性部分は、共有結合的かつ可逆的に、可逆的プロドラッグリンカー部分を介して担体部分にコンジュゲートされているが、この担体と可逆的プロドラッグリンカー部分との共有結合的かつ可逆的結合は、直接的であるか、又は-L²-などのスペーサーを介する。こうしたコンジュゲートは、もともとコンジュゲートされていた生物活性部分を遊離薬物の形で放出する。

【0057】

「生分解性結合」若しくは「可逆的結合」は、生理的条件（pH 7.4の水性緩衝液、37℃）下で酵素なしに加水分解により分解可能、すなわち切断可能な結合であって、半減期は1時間から6か月、好ましくは1時間から4か月、より好ましくは1時間から3か月、さらにより好ましくは1時間から2か月、さらにより好ましくは1時間から1か月までである。したがって、「安定な結合」は、生理的条件（pH 7.4の水性緩衝液、37℃）下で6か月を超える半減期を有する結合である。

【0058】

したがって、「可逆的プロドラッグリンカー部分」は、可逆的結合によって、CNPなどの生物活性部分に共有結合的にコンジュゲートしており、-Zなどの担体部分にも共有結合的にコンジュゲートしている部分であって、この、前記担体部分との共有結合は直接的であるか、又は -L²-などのスペーサー部分を介する。-Zと-L²-との結合は安定な結合であることが好ましい。

10

【0059】

本明細書で使用される、「痕跡を残さないプロドラッグリンカー」という用語は、切断時に薬物をその遊離型として放出する可逆的プロドラッグリンカーを意味する。本明細書で使用される薬物の「遊離型」は、未修飾薬理活性型の薬物を意味する。

【0060】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、1つ若しくは複数の活性成分、たとえば薬物若しくはプロドラッグ、ここでは具体的に言うと本発明のCNPプロドラッグ、並びに、必要に応じて1つ若しくは複数の添加剤を含有しており、加えて、組成物の成分のうち任意の2つ以上の配合、複合体形成、若しくは凝集の結果として、又は1つ若しくは複数の成分の解離の結果として、又は1つ若しくは複数の成分の他タイプの反応若しくは相互作用の結果として、直接的若しくは間接的に得られる任意の産物も含有する、組成物を指す。したがって、本発明の医薬組成物は、1つ若しくは複数の本発明のCNPプロドラッグ、並びに、必要に応じて、製薬上許容される添加剤を混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

20

【0061】

本明細書で使用される「添加剤（賦形剤）」という用語は、薬物若しくはプロドラッグなどの治療薬を投与するためにともに使用される、希釈剤、佐剤（アジュバント）、又はビヒクルを指す。このような医薬品添加剤は、滅菌液、たとえば水及び油とすることができ、油には、石油、動物、植物若しくは合成起源のものがあり、これにはピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などが含まれるがそれらに限定されない。医薬組成物が経口投与される場合には、水は好ましい添加剤である。医薬組成物が静脈内投与される場合、生理食塩水及びブドウ糖水溶液が好ましい添加剤である。注射剤用の液体添加剤としては、生理食塩水及びブドウ糖水溶液及びグリセロール溶液を用いることが好ましい。好適な医薬品添加剤としては、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、コメ、穀粉、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、エタノールなどがある。医薬組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤若しくは乳化剤、pH緩衝剤、たとえば、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、界面活性剤、たとえばTween、ポロキサマー、ポロキサミン、CHAPS、Igepalなど、又はアミノ酸、たとえばグリシン、リジン若しくはヒスチジンなどを含有することもある。こうした医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤などの形をとることができる。医薬組成物は、従来の結合剤及び添加剤、たとえばトリグリセリドなどを用いて坐剤として製剤されることもある。経口製剤は、標準的な添加剤、たと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有することができる。このような組成物は、治療上有効な量の薬物若しくは生物活性部分を、患者への適正投与のための形態を提供

30

40

50

するために適当な量の添加剤とともに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。

【0062】

本明細書で使用される「ミセル」という用語は、液体コロイド中に分散した両親媒性分子の会合体を意味する。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が周囲の溶媒に面し、界面活性剤分子の疎水性部分は内側を向いた会合体を形成し、「正常相ミセル」とも呼ばれる。「逆ミセル」は、親水性部分が内側を向き、疎水性部分が周囲の溶媒に面している。

【0063】

本明細書で使用される「リポソーム」という用語は、少なくとも1つの脂質二分子膜を有するベシクル、好ましくは球形ベシクルを指す。好ましくは、リポソームはリン脂質を含有し、さらにより好ましくはホスファチジルコリンを含有する。「リポソーム」という用語は、さまざまな構造及びサイズ、たとえば、2つ以上の同心円状の脂質二分子膜を有する、平均直径が100から1000 nmまでの多層リポソームベシクル (MLV)、1つの脂質二分子膜を有し平均直径が25から100 nmまでの小型1枚膜リポソームベシクル (SUV)、1つの脂質二分子膜を有し平均直径が約1000 μ mの大型1枚膜リポソームベシクル (LUV)、並びに1つの脂質二分子膜を有し平均直径が1から100 μ mの巨大1枚膜ベシクル (GUV) などを指す。「リポソーム」という用語は、たとえばトランスファーソームやエソソームなどの伸縮変形するベシクルも含める。

【0064】

本明細書で使用される「アクアソーム」という用語は、少なくとも3層の自己集合構造を有する、直径60から300 nmの球形ナノ粒子を指すが、これはすなわち、薬物を修飾することによって、又は修飾することなしに、薬物分子を吸着するオリゴマーフィルムでコーティングされた、固相ナノ結晶コアである。

【0065】

本明細書で使用される「エソソーム (ethosome)」という用語は、リン脂質並びにエタノール及び／又はイソプロパノールを比較的高濃度で、並びに水を含む脂質ベシクルであって、サイズが数十ナノメートルからマイクロメートルである前記脂質ベシクルを指す。

【0066】

本明細書で使用される「LeciPlex」という用語は、正電荷を持つリン脂質をベースとするベシクル系を指し、これは、ダイズPC、陽イオン性物質、及び生体適合性溶媒、たとえば、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-ピロリドンなどを含有する。

【0067】

本明細書で使用される「ニオソーム」という用語は、非イオン性界面活性剤を含む1枚膜若しくは多層ベシクルを指す。

【0068】

本明細書で使用される「ファーマコソーム (pharmacosome)」という用語は、生物活性部分に共有結合した脂質からなる、超微細な、ミセル性又は六角形の会合体を指す。

【0069】

本明細書で使用される「プロニオソーム」という用語は、再水和して緩やかに攪拌するとニオソームを与える、界面活性剤でコーティングされた担体の乾燥製剤を指す。

【0070】

本明細書で使用される「ポリマーソーム」という用語は、両親媒性合成ブロックコポリマーから形成される膜を含む、場合によってはそのコアの中に水溶液を含むことができる、人工的な球形ベシクルを指す。ポリマーソームは50 nmから5 μ m以上の範囲の直径を有する。この用語はシントソームも含むが、これは特定の化学物質が膜を通過してベシクルに出入りすることを可能にするチャンネルを含むように作製されたポリマーソームである。

【0071】

本明細書で使用される「スフィンゴソーム (sphingosome)」という用語は、主として天然若しくは合成のスフィンゴ脂質からなる脂質二分子膜により水溶液が完全に封入されている、同心円状の二分子膜ベシクルを指す。

【0072】

本明細書で使用される「トランスファーソーム (トランスフェロソーム)」という用語は、一般的な極性のある、適切に末端活性化された脂質の混合物から形成される、水性コアを含有する超変形可能脂質ベシクルを指すが、この混合物は、トランスファーソームを非常に変形しやすくする、高度に湾曲した二分子膜の形成を容易にする。

【0073】

本明細書で使用される「ウファソーム (ufasome)」という用語は、不飽和脂肪酸を含有するベシクルを表す。

【0074】

本明細書で使用される「試薬」という用語は、別の化合物若しくは薬物の官能基と反応するための、少なくとも1つの官能基を含有する化合物を意味する。官能基（たとえば第1級若しくは第2級アミン又はヒドロキシル官能基）を含有する薬物も試薬であると理解される。

【0075】

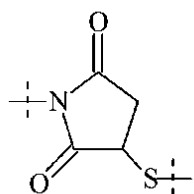
本明細書において使用する用語「部分(部分構造)」は、対応する試薬と比較して1個以上の原子がない、分子の一部を意味する。例えば、式「H-X-H」の試薬が別の試薬と反応し、反応生成物の一部になる場合、その反応生成物の対応する部分は、構造「H-X-」又は「-X-」を有し、式中、各「-」は、別の部分への結合を示す。したがって、生物学的に活性な部分が、プロドラッグから薬物として放出される。

【0076】

原子団が、2つの部分に結合している又は1つの部分に割り込んでいる、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つの部分に結合していてもよいことが理解される。例えば、部分「-C(O)N(R¹)-」は、「-C(O)N(R¹)-」として、又は「-N(R¹)C(O)-」として、2つの部分に結合していることもあり、又は1つの部分に割り込んでいることもある。同様に、部分

【0077】

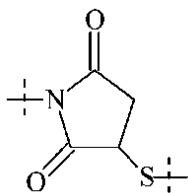
【化1】



は、

【0078】

【化2】



として、又は

【0079】

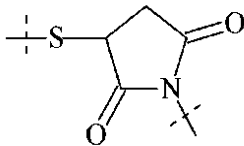
10

20

30

40

【化 3】



として、2つの部分に結合している又は1つの部分に割り込んでいることがある。

【0080】

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)OH₂)、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。

【0081】

本発明のプロドラッグが1つ以上の酸性又は塩基性基を含む場合、本発明は、それらの対応する製薬上又は毒物学的に許容される塩、特にそれらの製薬上利用可能な塩も含む。したがって、酸性基を含む本発明のプロドラッグを、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、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プロドラッグ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。本発明のプロドラッグ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、これらのプロドラッグ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製薬上許容される塩の調製に使用することができる、本発明のプロドラッグの全ての塩も含む。

【0082】

用語「製薬上許容される」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。

【0083】

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。

【0084】

本明細書において使用する用語「ポリマー（高分子）」は、化学結合によって直鎖状、環状、分岐型、架橋型若しくはデンドリマー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。タンパク質は、各アミノ酸の側鎖が異なりうるにせよ、アミノ酸が反復構造単位であるポリマー（高分子）でもあることが理解される。

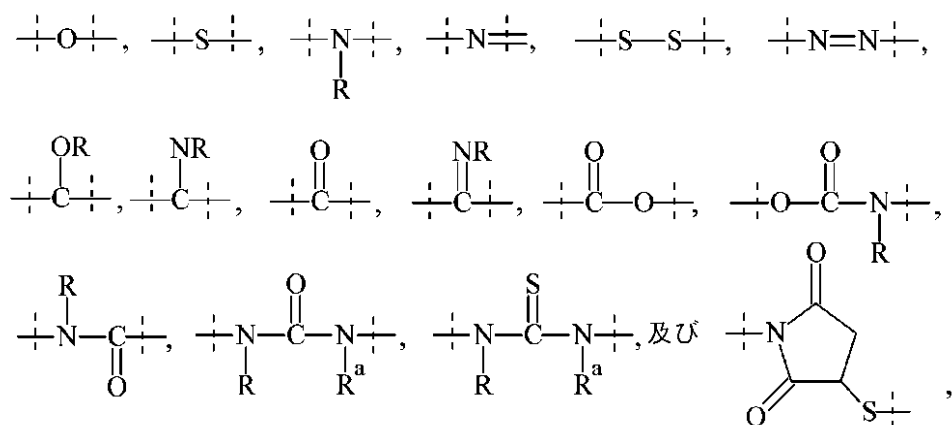
【0085】

本明細書において使用する用語「ポリマーの」は、1つ以上のポリマー又はポリマー部分を含む試薬又は部分を意味する。ポリマー試薬又は部分は、1つ以上の他の部分も場合により含むことがあり、そのような他の部分は、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員ヘテロビスクリル、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】

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、ポリマー又はポリマー部分の分子量の算術平均、及びポリマー又はポリマー部分のモノマー数の算術平均を指す。

【0087】

したがって、「x」個のモノマー単位を含むポリマー部分の場合、「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、 $x \pm 10\%$ 、好ましくは $x \pm 8\%$ 、より好ましくは $x \pm 5\%$ 、最も好ましくは $x \pm 2\%$ の整数範囲内に存することを意味する。

【0088】

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。

【0089】

担体に関して本明細書において使用する用語「水溶性」は、そのような担体の本発明のCNPプロドラッグの一部である場合、そのような水溶性担体を含むCNPプロドラッグの少なくとも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、そのような担体の本発明のCNPプロドラッグの一部である場合、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CNPプロドラッグを1g未満しか溶解できないことを意味する。

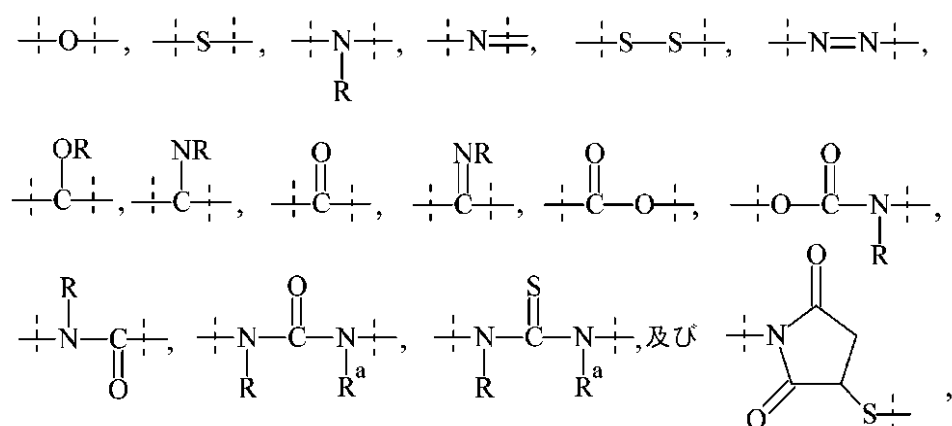
【0090】

部分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90%(w/w)、例えば少なくとも95%(w/w)のPEGを含む。前記PEG系部分又は試薬の残りの重量百分率は、以下の部分及び結合から好ましくは選択される他の部分である：

・ C_{1-50} アルキル、 C_{2-50} アルケニル、 C_{2-50} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、8～11員ヘテロビスクリル、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)。

【0091】

部分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

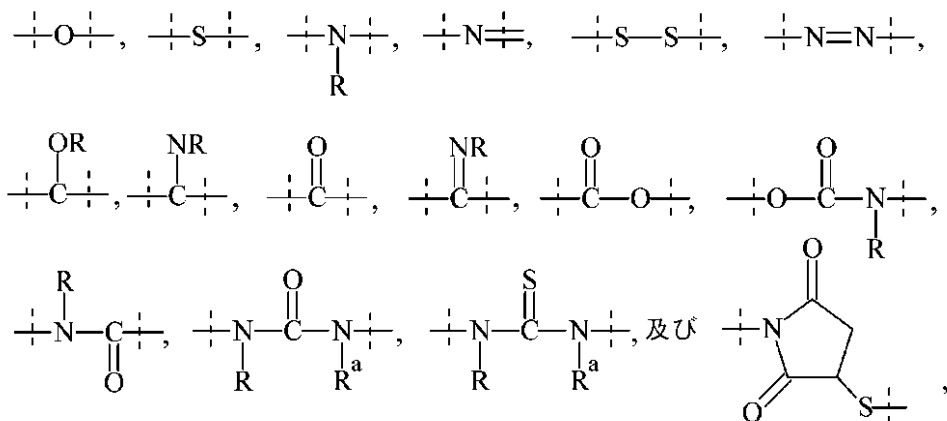
」は、前記部分又は試薬が少なくともX%(w/w)エチレングリコール単位(-CH₂CH₂O-)を含むことを意味し、前記エチレングリコール単位は、交互ブロック状に配列されていることもあり、又は前記部分若しくは試薬内にランダムに分布していることもあり、好ましくは、前記部分又は試薬の全てのエチレングリコール単位が1つのブロック内に存在し、そのPEG系部分又は試薬の残りの重量百分率は、下記の部分及び結合から好ましくは選択される他の部分である：

・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員ヘテロビスクリル、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：

10

【化6】



20

(式中、

破線は、前記部分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)。

【0092】

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。

【0093】

30

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。

【0094】

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、

40

-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-、-

50

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、

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員ヘテロビ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、

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。

【0095】

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、

-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つ以上の基が場合により割り込んでおり、

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員ヘテロビ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、

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。

【0096】

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、

10

20

30

40

50

$-T^0$ 、 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 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つ以上の基が場合により割り込んでおり、

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員ヘテロビシ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。

10

【0097】

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。

【0098】

用語「割り込んでいる（中断されている）」は、部分が、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の末端のものである場合、部分が炭素又はヘテロ原子と水素原子との間に挿入されていることを意味する。

20

【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_{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つ以上の部分が割り込んでいてもよい。

30

【0100】

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つ以上の部分が割り込んでいてもよい。

40

【0101】

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つ以上の部分が割り込んでいてもよい。

【0102】

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

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つ以上の部分が割り込んでいてもよい。

【0103】

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つ以上の部分が割り込んでいてもよい。

10

【0104】

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つ以上の部分が割り込んでいてもよい。

20

【0105】

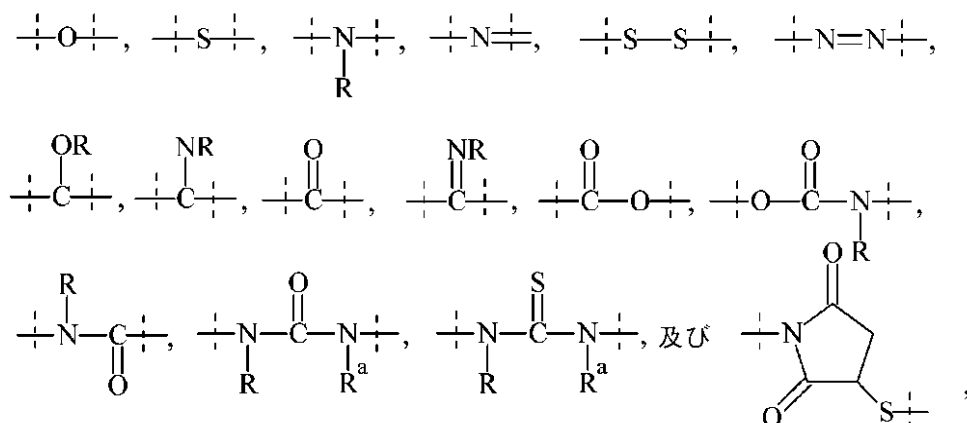
したがって、単独で又は組合せで本明細書において使用する用語「 C_{2-10} アルキニル」、「 C_{2-20} アルキニル」又は「 C_{2-50} アルキニル」はそれぞれ、2~10、2~20、又は2~50個の炭素原子を有する、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐炭化水素部分を意味する。 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-20} アルキニル又は C_{2-50} アルキニル基の各水素原子は、上で定義したような置換基によって場合により置き換えられていてもよい。場合により、1つ以上の二重結合が存在してもよい。場合により、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-20}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

30

【0106】

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つ以上の部分は、好ましくは、

10



-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。

20

20

30

30

40

40

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。

【0110】

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(0)-、-S(0)₂-を含む)、酸素、及び窒素(=N(0)-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。

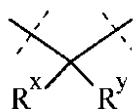
【0111】

同様に、用語「8～30員ヘテロ多環の」又は「8～30員ヘテロ多環」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(0)-、-S(0)₂-を含む)、酸素、及び窒素(=N(0)-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、複素環式部分を意味する。

【0112】

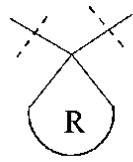
構造:

【化8】



の部分に関して、「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:

【化9】



(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)。

【0113】

構造:

10

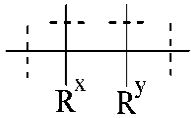
20

30

40

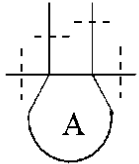
50

【化 1 0】



の部分に関して、「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：

【化 1 1】

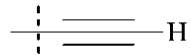


10

【0 1 1 4】

本明細書において使用する用語「末端アルキン」は、下記の部分を意味する：

【化 1 2】



【0 1 1 5】

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

【0 1 1 6】

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。

【0 1 1 7】

本発明において、 $-L^1-$ は、共有結合的に及び可逆的に $-D$ の前記環部分のアミノ酸残基の側鎖又は $-D$ の前記環部分の骨格に結合している。好ましくは、 $-L^1-$ は、共有結合的に及び可逆的に $-D$ の前記環部分のアミノ酸残基の側鎖に結合している。

【0 1 1 8】

やはり驚くべきことに、CNP配列の長さ延長がNEP安定性に関して有利であることが認められており：CNP-22が、CNP-34よりNEP分解に対して感受性が高く、そしてそれは、CNP-38より感受性が高かった。

30

【0 1 1 9】

好ましくは、 $-D$ は、配列番号24、配列番号25又は配列番号30の配列を有する。

【0 1 2 0】

1実施形態において、 $-D$ は、配列番号25の配列を有する。

【0 1 2 1】

別の実施形態において、 $-D$ は、配列番号20の配列を有する。

【0 1 2 2】

別の実施形態において、 $-D$ は、配列番号21の配列を有する。

40

【0 1 2 3】

別の実施形態において、 $-D$ は、配列番号22の配列を有する。

【0 1 2 4】

別の実施形態において、 $-D$ は、配列番号23の配列を有する。

【0 1 2 5】

1実施形態において、 $-D$ は、配列番号30の配列を有する。

【0 1 2 6】

好ましい実施形態において、 $-D$ は、配列番号24の配列を有する。

【0 1 2 7】

$-D$ の環部分に位置する前記アミノ酸残基は、好ましくは、官能基を有する任意のアミ

50

ノ酸である。

【0128】

好ましくは、部分 $-L^1-$ は、カルボン酸、1級及び2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、アルキルハライド、アクリロイル、アリールフルオリド、ヒドロキシルアミン、サルフェート、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、グアニジン及びアジリジンからなる群から選択される相当する（対応する）CNP薬D-Hの官能基を介して-Dの環部分に結合している。最も好ましくは、部分 $-L^1-$ は、ヒドロキシル、1級及び2級アミン及びグアニジンからなる群から選択される相当するCNP薬D-Hの官能基を介して-Dの環部分に結合している。特定の好ましい実施形態において、部分 $-L^1-$ は、1級若しくは2級アミン基を介して、好ましくは1級アミン基を介して-Dの環部分に結合している。

10

【0129】

部分 $-L^1-$ は、あらゆる種類の連結部を介して-Dの環部分に連結されていることができるが、ただし、それは可逆的である。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、アミナール、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連結部を介して-Dの環部分に連結されている。さらにより好ましくは、 $-L^1-$ 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連結部を介して-Dの環部分に連結されている。これらの連結部は、例えばアミド連結部などのように自体が可逆的でなくても良く、 $-L^1-$ に含まれる好適に選択される隣接基が、そのような連結部を可逆的とするものであっても良いことが理解される。

20

【0130】

1実施形態において、 $-L^1-$ は、エステル連結部を介して-Dの環部分に連結されている。

【0131】

別の実施形態において、 $-L^1-$ は、カルバメート連結部を介して-Dの環部分に連結されている。

【0132】

別の実施形態において、 $-L^1-$ は、アシルグアニジンを介して-Dの環部分に連結されている。

30

【0133】

好ましい実施形態において、 $-L^1-$ は、アミド連結部を介して-Dの環部分に連結されている。

【0134】

$-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、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。

【0135】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、非タンパク質構成アミノ酸である。

40

【0136】

好ましい実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、タンパク質構成アミノ酸である。さらにより好ましくは、前記アミノ酸は、ヒスチジン、リジン、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。さらにより好ましくは、前記アミノ酸は、リジン、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。さらにより好ましくは、前記アミノ酸は、リジン、アルギニン及びセリンからなる群から選択される。

【0137】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、ヒスチジ

50

ンである。そのようなヒスチジンは配列番号96の配列中に存在せず、そのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体中にのみ存在しうることが理解される。

【0138】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、トリプトファンである。そのようなトリプトファンは配列番号96の配列中に存在せず、そのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体中にのみ存在しうることが理解される。

【0139】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、トレオニンである。そのようなトレオニンは配列番号96の配列中に存在せず、そのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体中にのみ存在しうることが理解される。

10

【0140】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、チロシンである。そのようなチロシンは配列番号96の配列中に存在せず、そのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体中にのみ存在しうることが理解される。

【0141】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、グルタミン酸である。そのようなグルタミン酸は配列番号96の配列中に存在せず、そのバリエーション、アナログ、オルソログ、ホモログ及び誘導体中にのみ存在しうることが理解される。

【0142】

1実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、リジンである。好ましくは、前記アミノ酸は、配列番号24の26位のリジンに対応する、配列番号96の4位のリジンである。

20

【0143】

別の実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、アスパラギン酸である。好ましくは、前記アミノ酸は、配列番号24の28位のアスパラギン酸に対応する、配列番号96の6位のアスパラギン酸である。

【0144】

別の実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、アルギニンである。好ましくは、前記アミノ酸は、配列番号24の29位のアルギニンに対応する、配列番号96の7位のアルギニンである。

30

【0145】

別の実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、セリンである。好ましくは、前記アミノ酸は、配列番号96の10又は12位のセリンである。1実施形態において、前記アミノ酸は、配列番号24の32位のセリンに対応する、配列番号96の10位のセリンである。別の実施形態において、前記アミノ酸は、配列番号24の34位のセリンに対応する、配列番号96の12位のセリンである。

【0146】

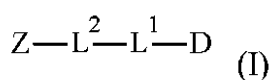
好ましい実施形態において、 $-L^1-$ が結合している-Dの環部分のアミノ酸残基は、リジンである。最も好ましくは、-Dは、配列番号24の配列を有し、 $-L^1-$ は、26位のリジンに結合している。

40

【0147】

好ましくは、本発明のCNPプロドラッグは、下記式(I)のものである。

【化13】



式中、

-DはCNP部分であり；

$-L^1-$ は、共有結合的かつ可逆的に-Dの環部分のアミノ酸残基の側鎖又は-Dの前記環

50

部分の骨格に結合した可逆的プロドラッグリンカー部分であり；

—L²—は、単化学結合又はスペーサー部分であり；

—Zは、キャリア部分である。

【0148】

部分—L¹—は、薬物、すなわちCNP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などは、当技術分野において公知である。

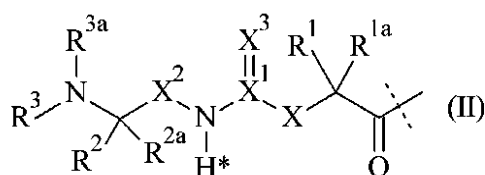
【0149】

別の実施形態において、—L¹—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。

【0150】

特に好ましい部分—L¹—は、WO 2009/095479 A2に開示されている。したがって、1つの好ましい実施形態において、部分—L¹—は、式（II）：

【化14】



（式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

—X—は、—C(R⁴R^{4a})—、—N(R⁴)—、—O—、—C(R⁴R^{4a})—C(R⁵R^{5a})—、—C(R⁵R^{5a})—C(R⁴R^{4a})—、—C(R⁴R^{4a})—N(R⁶)—、—N(R⁶)—C(R⁴R^{4a})—、—C(R⁴R^{4a})—O—、—O—C(R⁴R^{4a})—、又は—C(R⁷R^{7a})—であり、

X¹は、C、又はS(O)であり、

—X²—は、—C(R⁸R^{8a})—、又は—C(R⁸R^{8a})—C(R⁹R^{9a})—であり、

=X³は、=O、=S、又は=N—CNであり、

—R¹、—R^{1a}、—R²、—R^{2a}、—R⁴、—R^{4a}、—R⁵、—R^{5a}、—R⁶、—R⁸、—R^{8a}、—R⁹、—R^{9a}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、

—R³、—R^{3a}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、但し、—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、

—R⁷は、—N(R¹⁰R^{10a})—、又は—NR¹⁰—(C=O)—R¹¹であり、

—R^{7a}、—R¹⁰、—R^{10a}、—R¹¹は、互いに独立して、—H、又はC₁₋₆アルキルであり、

場合により、ペア—R^{1a}/—R^{4a}、—R^{1a}/—R^{5a}、—R^{1a}/—R^{7a}、—R^{4a}/—R^{5a}、—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—R¹/—R^{1a}、—R²/—R^{2a}、—R⁴/—R^{4a}、—R⁵/—R^{5a}、—R⁸/—R^{8a}、—R⁹/—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、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/—R⁴、—R¹/—R⁵、—R¹/—R⁶、—R¹/—R^{7a}、—R⁴/—R⁵、—R⁴/—R⁶、—R⁸/—R⁹、—R²/—R³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、環Aを形成し、

場合により、R³/R^{3a}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、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、C₃₋₁₀シクロアル

10

20

30

40

50

キル、3～10員ヘテロシクリル及び8～11員ヘテロビシクリルからなる群から選択される)を有し、

-L¹-は、-L²-Zで置換されており、場合により、-L¹-が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、-L²-Z又は置換基によって置き換えられず、

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

-Zは、キャリア部分である。

【0151】

好ましくは、式(II)の-L¹-は、1つの部分-L²-Zで置換されている。

【0152】

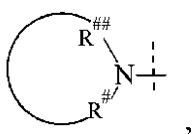
一実施形態において、式(II)の-L¹-は、さらに置換されていない。

10

【0153】

式(II)の-R³/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SP³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、-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そのような3～10員複素環は、以下の構造を有する：

【化15】



20

(式中、

破線は、-L¹-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

R[#]及びR^{##}は、SP³混成炭素原子を表す)。

【0154】

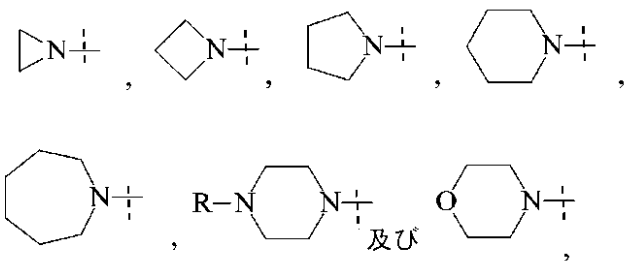
3～10員複素環がさらに置換されていてもよいことも理解される。

【0155】

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：

30

【化16】



(式中、

40

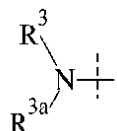
破線は、分子の残部への結合を示し、

-Rは、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される)。

【0156】

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

【化 1 7】



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

【0 1 5 7】

一実施形態において、式(II)の $-R^1$ 又は $-R^{1a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^2$ 又は $-R^{2a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^3$ 又は $-R^{3a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^4$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^5$ 又は $-R^{5a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^6$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^7$ 又は $-R^{7a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^8$ 又は $-R^{8a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(II)の $-R^9$ 又は $-R^{9a}$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。

10

【0 1 5 8】

最も好ましくは、式(II)の $-R^4$ は、 $-L^2-Z$ で置換されている。

【0 1 5 9】

好ましくは、式(II)の $-X-$ は、 $-C(R^4R^{4a})-$ 又は $-N(R^4)-$ である。最も好ましくは、式(II)の $-X-$ は、 $-C(R^4R^{4a})-$ である。

20

【0 1 6 0】

好ましくは、式(II)の X^1 は、 C である。

【0 1 6 1】

好ましくは、式(II)の $=X^3$ は、 $=O$ である。

【0 1 6 2】

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

【0 1 6 3】

好ましくは、式(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(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(II)の $-R^8$ と $-R^{8a}$ の両方が $-H$ である。

30

【0 1 6 4】

好ましくは、式(II)の $-R^1$ 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(II)の $-R^1$ 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(II)の $-R^1$ と $-R^{1a}$ の両方が $-H$ である。

【0 1 6 5】

好ましくは、式(II)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(II)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(II)の $-R^2$ と $-R^{2a}$ の両方が H である。

【0 1 6 6】

好ましくは、式(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(II)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。同様に好ましい実施形態において、式(II)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、両方とも $-H$ である。別の同様に好ましい実施形態において、式(II)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、両方ともメチルである。

40

【0 1 6 7】

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

【0 1 6 8】

好ましくは、式(II)の $-R^4$ 及び $-R^{4a}$ 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 $-R^4$ 及び $-R^{4a}$ の少なくとも一方は、 $-H$ である。

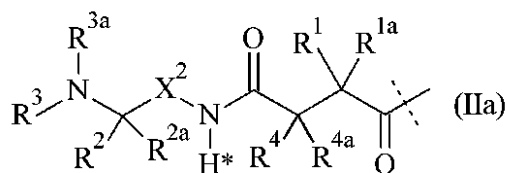
50

より一層好ましくは、式(II)の $-R^4$ と $-R^{4a}$ の両方が $-H$ である。

【0169】

好ましくは、部分 $-L^1-$ は、式(IIa):

【化18】



10

(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

$-R^1$ 、 $-R^{1a}$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 、 $-R^4$ 、 $-R^{4a}$ 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、 $-L^2-Z$ 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)中のアスタリスクが付いている水素は、 $-L^2-Z$ 又は置換基によって置き換えられない。

【0170】

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

【0171】

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

【0172】

ある実施形態において、式(IIa)の $-R^1$ 又は $-R^{1a}$ は $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(IIa)の $-R^2$ 又は $-R^{2a}$ は $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(IIa)の $-R^3$ 又は $-R^{3a}$ は $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(IIa)の $-R^4$ は $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(IIa)の $-R^8$ 又は $-R^{8a}$ は $-L^2-Z$ で置換されている。別の実施形態において、式(IIa)の $-R^9$ 又は $-R^{9a}$ は $-L^2-Z$ で置換されている。

30

【0173】

最も好ましくは、式(IIa)の $-R^4$ は $-L^2-Z$ で置換されている。

【0174】

好ましくは、式(IIa)の $-R^1$ 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)の $-R^1$ 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)の $-R^1$ と $-R^{1a}$ の両方が $-H$ である。

【0175】

好ましくは、式(IIa)の $-R^4$ 及び $-R^{4a}$ 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)の $-R^4$ 及び $-R^{4a}$ の少なくとも一方は、 $-H$ である。より一層好ましくは、式(IIa)の $-R^4$ と $-R^{4a}$ の両方が $-H$ である。

40

【0176】

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

【0177】

好ましくは、式(IIa)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)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)の $-R^8$ と $-R^{8a}$ の両方が $-H$ である。

【0178】

好ましくは、式(IIa)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)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)の $-R^2$ と $-R^{2a}$ の両方が H である。

50

【0179】

好ましくは、式(IIa)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)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。同様に好ましい実施形態において、式(IIa)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、両方とも-Hである。別の同様に好ましい実施形態において、式(IIa)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、両方ともメチルである。

【0180】

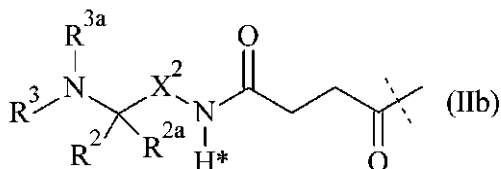
好ましくは、式(IIa)の $-R^3$ は、-Hであり、式(IIa)の $-R^{3a}$ は、メチルである。

【0181】

好ましくは、部分 $-L^1-$ は、式(IIb):

10

【化19】



(式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

20

$-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 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、 $-L^2-Z$ 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(IIb)中のアスタリスクが付いている水素が $-L^2-Z$ 又は置換基によって置き換えられない。

【0182】

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

【0183】

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

【0184】

30

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

【0185】

好ましくは、式(IIb)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(IIb)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(IIb)の $-R^8$ と $-R^{8a}$ の両方が-Hである。

【0186】

好ましくは、式(IIb)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(IIb)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(IIb)の $-R^2$ と $-R^{2a}$ の両方がHである。

【0187】

40

好ましくは、式(IIb)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(IIb)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。同様に好ましい実施形態において、式(IIb)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、両方とも-Hである。別の同様に好ましい実施形態において、式(IIb)の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ は、両方ともメチルである。

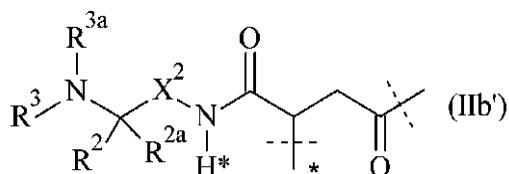
【0188】

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

【0189】

より一層好ましくは、部分 $-L^1-$ は、式(IIb'):

【化 2 0】



(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、

$-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 、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、
場合により、前記 $-L^1-$ はさらに置換されており、但し式(IIb')中のアスタリスクが付いている水素が置換基によって置き換えられない。

【0190】

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

【0191】

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

【0192】

好ましくは、式(IIb')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(IIb')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(IIb')の $-R^8$ と $-R^{8a}$ の両方が $-H$ である。

【0193】

好ましくは、式(IIb')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(IIb')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(IIb')の $-R^2$ と $-R^{2a}$ の両方が H である。

【0194】

好ましくは、式(IIb')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(IIb')の $-R^3$ 及び $-R^{3a}$ の少なくとも一方は、メチルである。

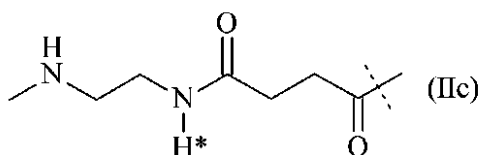
【0195】

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

【0196】

好ましくは、部分 $-L^1-$ は、式(IIc):

【化 2 1】



(式中、破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示す)

を有し、

前記 $-L^1-$ は、 $-L^2-Z$ で置換されており、

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

【0197】

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

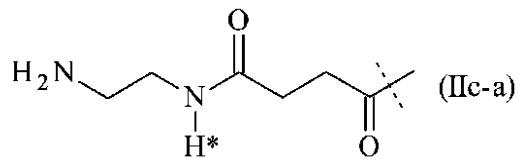
【0198】

好ましくは、式(IIc)の部分-L¹-は、さらに置換されていない。

【0199】

別の好ましい実施形態において、部分-L¹-は、式(IIc-a)：

【化22】



10

(式中、破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示す)

を有し、

前記-L¹-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(IIc-a)中のアスタリスクが付いている水素が-L²-Z又は置換基によって置き換えられない。

【0200】

好ましくは、式(IIc-a)の-L¹-は、1つの部分-L²-Zで置換されている。

【0201】

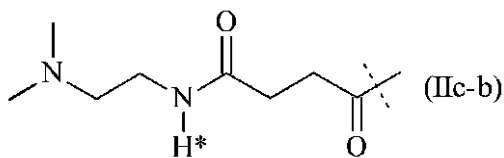
20

好ましくは、式(IIc-a)の部分-L¹-は、さらに置換されていない。

【0202】

別の好ましい実施形態において、部分-L¹-は、式(IIc-b)：

【化23】



30

(式中、破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示す)

を有し、

前記-L¹-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(IIc-b)中のアスタリスクが付いている水素は、-L²-Z又は置換基によって置き換えられない。

【0203】

好ましくは、式(IIc-b)の-L¹-は、1つの部分-L²-Zで置換されている。

【0204】

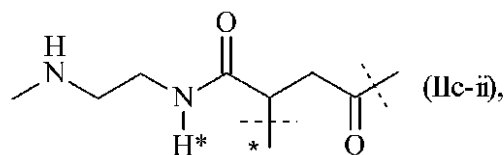
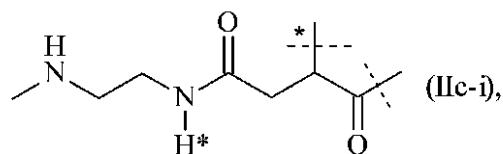
好ましくは、式(IIc-b)の部分-L¹-は、さらに置換されていない。

40

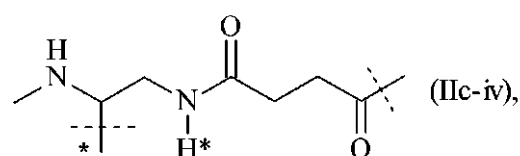
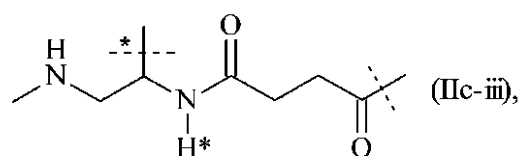
【0205】

より一層好ましくは、部分-L¹-は、式(IIc-i)、(IIc-ii)、(IIc-iii)、(IIc-iv)及び(Ic-v)：

【化 2 4】

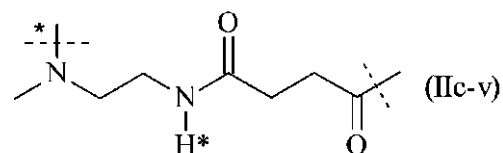


10



20

及び



;

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、 $-L^2-Z$ への結合を示す)

からなる群から選択され、

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

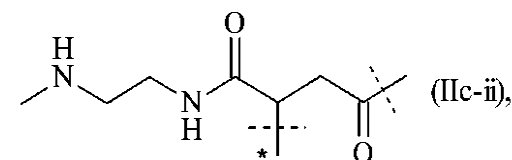
【0206】

好ましくは、式(IIc-i)、(IIc-ii)、(IIc-iii)、(IIc-iv)及び(IIc-v)の部分 $-L^1-$ は、さらに置換されていない。

【0207】

特に好ましい実施形態において、部分 $-L^1-$ は、式(IIc-ii):

【化 2 5】



(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、CNP部分の環部分のアミ

50

ノ酸側鎖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、 $-L^2-Z$ への結合を示す)

のものである。

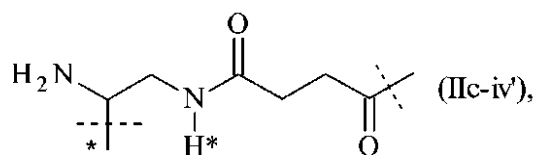
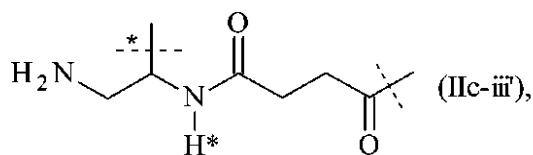
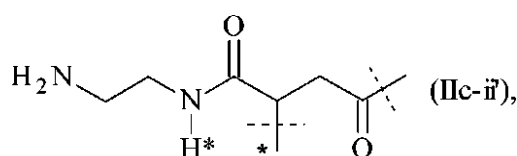
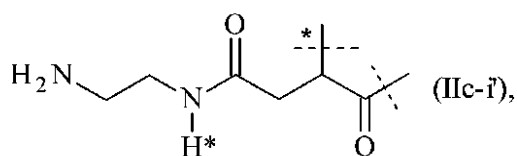
【0208】

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

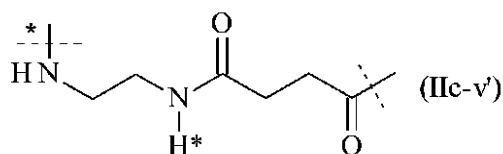
【0209】

同様に好ましい実施形態において、部分 $-L^1-$ は、式(IIc-i')、(IIc-ii')、(IIc-iii')、(IIc-iv')及び(IIc-v'):

【化26】



及び



;

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、 $-L^2-Z$ への結合を示す)

からなる群から選択され、

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

【0210】

好ましくは、式(IIc-i')、(IIc-ii')、(IIc-iii')、(IIc-iv')及び(IIc-v')の部分 $-L^1-$ は、さらに置換されていない。

【0211】

別の特に好ましい実施形態において、部分 $-L^1-$ は、式(IIc-ii'):

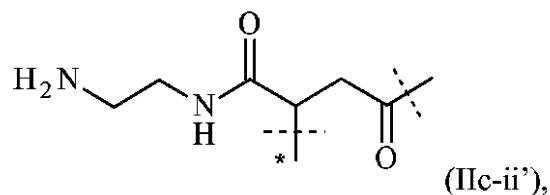
10

20

30

40

【化 2 7】



(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、 $-L^2-Z$ への結合を示す)である。

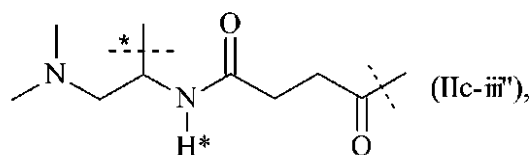
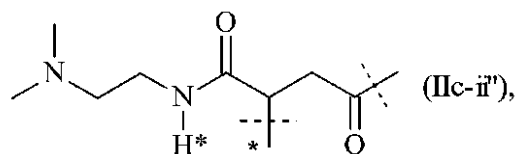
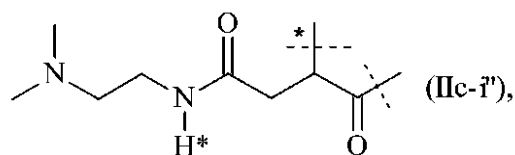
【0 2 1 2】

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

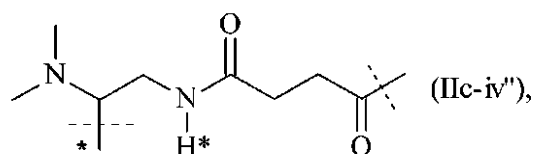
【0 2 1 3】

同様に好ましい実施形態において、部分 $-L^1-$ は、式(IIc-i'')、(IIc-ii'')、(IIc-iii'')及び(IIc-iv''):

【化 2 8】



, 及び



;

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、 $-L^2-Z$ への結合を示す)からなる群から選択され、

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

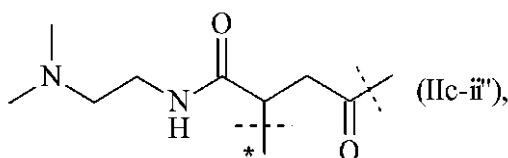
【0 2 1 4】

好ましくは、式(IIc-i'')、(IIc-ii'')、(IIc-iii'')及び(IIc-iv'')の部分 $-L^1-$ は、さらに置換されていない。

【0215】

別の特に好ましい実施形態において、部分-L¹-は、式(IIc-ii'):

【化29】



(式中、

10

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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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-Zへの結合を示す)である。

【0216】

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

【0217】

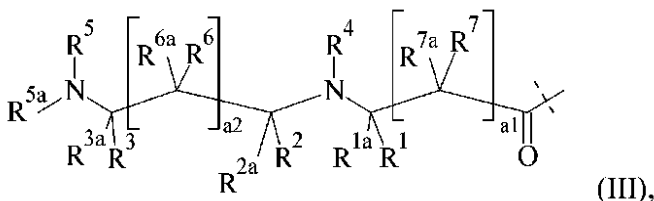
式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIb')、(IIc)、(IIc-a)、(IIc-b)、(IIc-i)、(IIc-ii)、(IIc-iii)、(IIc-iv)、(IIc-v)、(IIc-i')、(IIc-ii')、(IIc-iii')、(IIc-iv')、(IIc-v')、(IIc-i'')、(IIc-ii'')、(IIc-iii'')、(IIc-iv'')の-L¹-の任意選択のさらなる置換基は、好ましくは、上に記載した通りである。

20

【0218】

別の特に好ましい部分-L¹-は、W02012/020373A1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-L¹-は、式(III):

【化30】



各 $-R^{10}$ 、 $-R^{10a}$ 、 $-R^{10b}$ は、独立して、 $-H$ 、 $-T$ 、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル及び C_{2-20} アルキニルからなる群から選択され、 $-T$ 、 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 $-R^{11}$ 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、 $-T$ -、 $-C(O)O$ -、 $-O$ -、 $-C(O)$ -、 $-C(O)N(R^{12})$ -、 $-S(O)_2N(R^{12})$ -、 $-S(O)N(R^{12})$ -、 $-S(O)_2$ -、 $-S(O)$ -、 $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a})$ -、 $-S$ -、 $-N(R^{12})$ -、 $-OC(OR^{12})(R^{12a})$ -、 $-N(R^{12})C(O)N(R^{12a})$ -、及び $-OC(O)N(R^{12})$ -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、 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 $-R^{11}$ で場合により置換されており、

各 $-R^{11}$ は、互いに独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ(=O)、 $-COOR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $-S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $-S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13}R^{13a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $-N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ 、 $-N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $-N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 、 $-N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $-OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、及び C_{1-6} アルキルから選択され、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 $-R^{12}$ 、 $-R^{12a}$ 、 $-R^{13}$ 、 $-R^{13a}$ 、 $-R^{13b}$ 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おり、

場合により、ペア $-R^1/-R^{1a}$ 、 $-R^2/-R^{2a}$ 、 $-R^3/-R^{3a}$ 、 $-R^6/-R^{6a}$ 、 $-R^7/-R^{7a}$ 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、 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 $-R^1/-R^2$ 、 $-R^1/-R^3$ 、 $-R^1/-R^4$ 、 $-R^1/-R^5$ 、 $-R^1/-R^6$ 、 $-R^1/-R^7$ 、 $-R^2/-R^3$ 、 $-R^2/-R^4$ 、 $-R^2/-R^5$ 、 $-R^2/-R^6$ 、 $-R^2/-R^7$ 、 $-R^3/-R^4$ 、 $-R^3/-R^5$ 、 $-R^3/-R^6$ 、 $-R^3/-R^7$ 、 $-R^4/-R^5$ 、 $-R^4/-R^6$ 、 $-R^4/-R^7$ 、 $-R^5/-R^6$ 、 $-R^5/-R^7$ 、 $-R^6/-R^7$ 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、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、及び8～11員ヘテロビシクリルからなる群から選択される)

を有し、

前記 $-L^1$ -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、

$-L^2$ -は、単一の化学結合又はスペーサーであり、及び

$-Z$ は、キャリア部分である。

【0219】

式(III)の $-L^1$ -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。

【0220】

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

【0221】

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

【0222】

$-L^1$ -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、W02009/009712 A1、W02008/034122A1、W02009/143412A2、W02011/082368A2、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。

【0223】

$-L^1$ -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 $-L^1$ -は、式(IV):

10

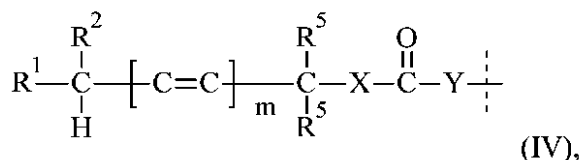
20

30

40

50

【化 3 1】



(式中、

破線は、CNP部分への結合を示し、前記結合は、-OH、-SH及び-NH₂からなる群から選択される-Dの環部分のアミノ酸残基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、

-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、

-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

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、及び

-Zは、キャリア部分である。

【0 2 2 4】

式(IV)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。

【0 2 2 5】

好ましくは、式(IV)の-L¹-は、1つの部分-L²-Zで置換されている。

【0 2 2 6】

一実施形態において、式(IV)の-L¹-は、さらに置換されていない。

【0 2 2 7】

専ら式(IV)との関連で使用する用語は、以下の意味を有する：

【0228】

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。

【0229】

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。

【0230】

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。

【0231】

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。

【0232】

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。

【0233】

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。

【0234】

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。

【0235】

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。

【0236】

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協働して環を形成する。

【0237】

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、W02013/036857A1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-L¹-は、式(V):

10

20

30

40

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 - \text{S} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{C} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} - \text{C} \begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ \text{R}^3 \end{array} - \text{O} - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \vdots \end{array} \\ \text{(V),} \end{array}$$

10

20

40

50

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、ブromo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ールシリルを含む)、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、アリール(フェニル、ナフチル及びアントラセニルを含む)、ヘテロアリール(ピロール、イミダゾール、フラン、チオフエン、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員ヘテロアリール、ピリジン、ピリミジン及びピラジンをはじめとする6員ヘテロアリール、並びにベンゾフラン、ベンゾチオフエン、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融合ヘテロアリールを含む)から選択され得る。

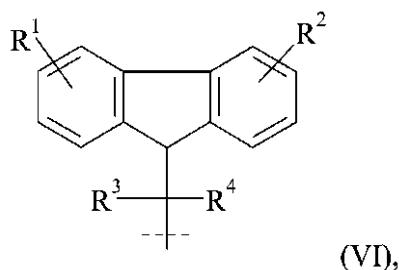
10

【0245】

-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-L¹-は、式(VI)：

【化33】

20



(式中、

破線は、CNP部分の環部分のアミノ酸残基の側鎖のアミン官能基への結合を示し、

R¹及びR²は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アリール、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、

30

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

前記-L¹-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、及び

-Zは、キャリア部分である。

【0246】

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)、アリール(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、ヘテロアリール(例えば、芳香族4~7員複素環)又はハロゲン部分である。

40

【0247】

好ましくは、式(VI)の-L¹-は、1つの部分-L²-Zで置換されている。

【0248】

一実施形態において、式(VI)の-L¹-は、さらに置換されていない。

【0249】

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：

【0250】

用語「アルキル」、「アルコキシ」、「アルコシアルキル」、「アリール」、「アル

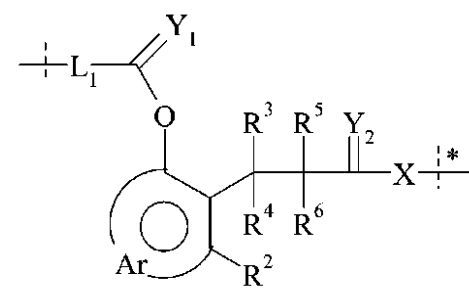
50

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個のアルキルラジカル、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個のアリールラジカル、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。

【0251】

-L¹-についてのさらなる好ましい実施形態は、W02002/089789A1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-L¹-は、式(VII):

【化34】



(VII),

(式中、

破線は、CNP部分の環部分のアミノ酸残基の側鎖のアミン官能基への結合を示し、

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であり、

Xは、化学結合、又は標的細胞に能動輸送される部分、疎水性部分、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であり、及び

-Zは、キャリア部分である。

【0252】

式(VII)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。

【0253】

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

【0254】

一実施形態において、式(VII)の-L¹-は、さらに置換されていない。

【0255】

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:

【0256】

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。

【0257】

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又は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。

【0258】

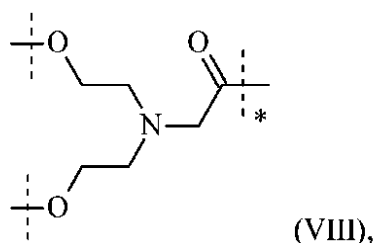
置換アルキルは、カルボキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル及びメルカプトアルキルを含み、置換シクロアルキルは、4-クロロシクロヘキシルなどの部分を含み、アリールは、ナフチルなどの部分を含み、置換アリールは、3-ブromo-フェニルなどの部分を含み、アラルキルは、トルイルなどの部分を含み、ヘテロアルキルは、エチルチオフェンなどの部分を含み、置換ヘテロアルキルは、3-メトキシチオフェンなどの部分を含み、アルコキシは、メトキシなどの部分を含み、及びフェノキシは、3-ニトロフェノキシなどの部分を含む。ハロ-は、フルオロ、クロロ、ヨード及びブromoを含むと解されるものとする。

【0259】

10

別の好ましい実施形態において、 $-L^1-$ は、式(VIII)のサブ構造

【化35】



(式中、

20

アスタリスクが付いている破線は、CNP部分の環部分のアミノ酸残基の側鎖のアミン官能基への結合を示し、

印の付いていない破線は、 $-L^1-$ の残部への結合を示す)

を含み、

前記 $-L^1-$ 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、ここで、

$-L^2-$ は、単一の化学結合又はスペーサーであり、及び

$-Z$ は、キャリア部分である。

【0260】

式(VIII)の $-L^1-$ 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。

30

【0261】

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

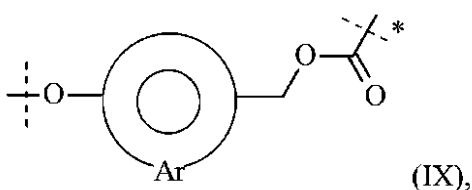
【0262】

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

【0263】

別の好ましい実施形態において、 $-L^1-$ は、式(IX)のサブ構造

【化36】



40

(式中、

アスタリスクが付いている破線は、CNP部分の環部分のアミノ酸残基の側鎖の窒素への、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、 $-L^1-$ の残部への結合を示す)

を含み、

前記 $-L^1-$ 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、

50

-L²-は、単一の化学結合又はスペーサーであり、及び
-Zは、キャリア部分である。

【0264】

式(IX)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。

【0265】

好ましくは、式(IX)の-L¹-は、1つの部分-L²-Zで置換されている。

【0266】

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。

【0267】

部分-L²-は、明確に除外されていない限り、いずれかの存在する-Hを置き換えること
とで-L¹-に結合していることができる。 10

【0268】

本発明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である。

【0269】

1実施形態において、-L²-は化学結合である。

【0270】

別の実施形態において、-L²-はスペーサー部分である。

【0271】

好ましくは、式(II)の-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、-R⁴、-R^{4a}、-R⁵、
-R^{5a}、-R⁶、-R⁷、-R^{7a}、-R⁸、-R^{8a}、-R⁹、-R^{9a}、-R¹⁰、-R^{10a}及び／又は-R¹¹ 20
によって与えられる水素の1~5個、好ましくは1個は、-L²-によって置き換えられる。
好ましくは、式(III)の-R¹、-R^{1a}、-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}、-R⁴、-R⁵、-R^{5a}、
-R⁶、-R^{6a}、-R⁷、-R^{7a}、-R⁸、-R^{8a}、-R^{8b}、-R⁹、-R^{9a}、-R^{9b}、-R¹⁰、-R^{10a}
、-R^{10b}、-R¹¹、-R¹²、-R^{12a}、-R¹³、-R^{13a}及び／又は-R^{13b}によって与えられる
水素の1~5個、好ましくは1個は、-L²-によって置き換えられる。

【0272】

本発明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である。

【0273】

1実施形態において、-L²-は化学結合である。

【0274】

別の実施形態において、-L²-はスペーサー部分である。 30

【0275】

-L²-が単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(O
R^{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；-T-、C₁₋₅₀
アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっ
ている-R^{y2}で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アル
キニルは、-T-、-C(O)O-、-O-、-C(O)-、-C(O)N(R^{y3})-、-S(O)₂N 40
(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
いても良く；

-R^{y1}及び-R^{y1a}は互いに独立に、-H、-T、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀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；-T、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及
びC₂₋₅₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている-R^{y2}で置換されていても良く
、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは、-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 50

(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いても良く；

各Tは独立に、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員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各Tは独立に、1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く；

各-R^{Y2}は独立に、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；C₁₋₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各-R^{Y3}、-R^{Y3a}、-R^{Y4}、-R^{Y4a}、-R^{Y5}、-R^{Y5a}及び-R^{Y5b}は独立に、-H、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；C₁₋₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良い。

【0276】

-L²-が単化学結合以外である場合、-L²-は、さらにより好ましくは、-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；-T-、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル、及びC₂₋₂₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く、C₁₋₂₀アルキル、C₂₋₂₀アルケニル及びC₂₋₂₀アルキニルは、-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いても良く；

-R^{Y1}及び-R^{Y1a}は互いに独立に、-H、-T、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；-T、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、及びC₂₋₁₀アルキニルは、-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いても良く；

各Tは独立に、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員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各Tは独立に1つ以上の同一であるか異なっている-R^{Y2}で置換されていても良く；

-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})、-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；C₁₋₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各-R^{Y3}、-R^{Y3a}、-R^{Y4}、-R^{Y4a}、-R^{Y5}、-R^{Y5a}及び-R^{Y5b}は互いに独立に、-H、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；C₁₋₆アルキルは1つ以上の同一であるか異な

っているハロゲンで置換されていても良い。

【0277】

$-L^2-$ が単化学結合以外である場合、 $-L^2-$ は、さらにより好ましくは、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{Y1})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{Y1})-$ 、 $-S(O)N(R^{Y1})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{Y1})S(O)_2N(R^{Y1a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{Y1})-$ 、 $-OC(OR^{Y1})(R^{Y1a})-$ 、 $-N(R^{Y1})C(O)N(R^{Y1a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{Y1})-$ 、 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； $-T-$ 、 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1つ以上の同一であるか異なっている $-R^{Y2}$ で置換されていても良く、 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、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{Y3})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{Y3})-$ 、 $-S(O)N(R^{Y3})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{Y3})S(O)_2N(R^{Y3a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{Y3})-$ 、 $-OC(OR^{Y3})(R^{Y3a})-$ 、 $-N(R^{Y3})C(O)N(R^{Y3a})-$ 、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いても良く；

10

$-R^{Y1}$ 及び $-R^{Y1a}$ は独立に、 $-H$ 、 $-T$ 、 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 は独立に、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員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；

各 $-R^{Y2}$ は独立に、ハロゲン及び C_1-6 アルキルからなる群から選択され；

20

各 $-R^{Y3}$ 、 $-R^{Y3a}$ 、 $-R^{Y4}$ 、 $-R^{Y4a}$ 、 $-R^{Y5}$ 、 $-R^{Y5a}$ 及び $-R^{Y5b}$ は互いに独立に、 $-H$ 、及び C_1-6 アルキルからなる群から選択され； C_1-6 アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良い。

【0278】

さらにより好ましくは、 $-L^2-$ は C_1-20 アルキル鎖であり、それは独立に $-O-$ 、 $-T-$ 及び $-C(O)N(R^{Y1})-$ から選択される1つ以上の基が場合により割り込んでいても良く； C_1-20 アルキル鎖は、独立に $-OH$ 、 $-T$ 及び $-C(O)N(R^{Y6}R^{Y6a})$ から選択される1つ以上の基で置換されていても良く； $-R^{Y1}$ 、 $-R^{Y6}$ 、 $-R^{Y6a}$ は独立に、 H 及び C_1-4 アルキルからなる群から選択され、 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、 C_3-10 シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択される。

30

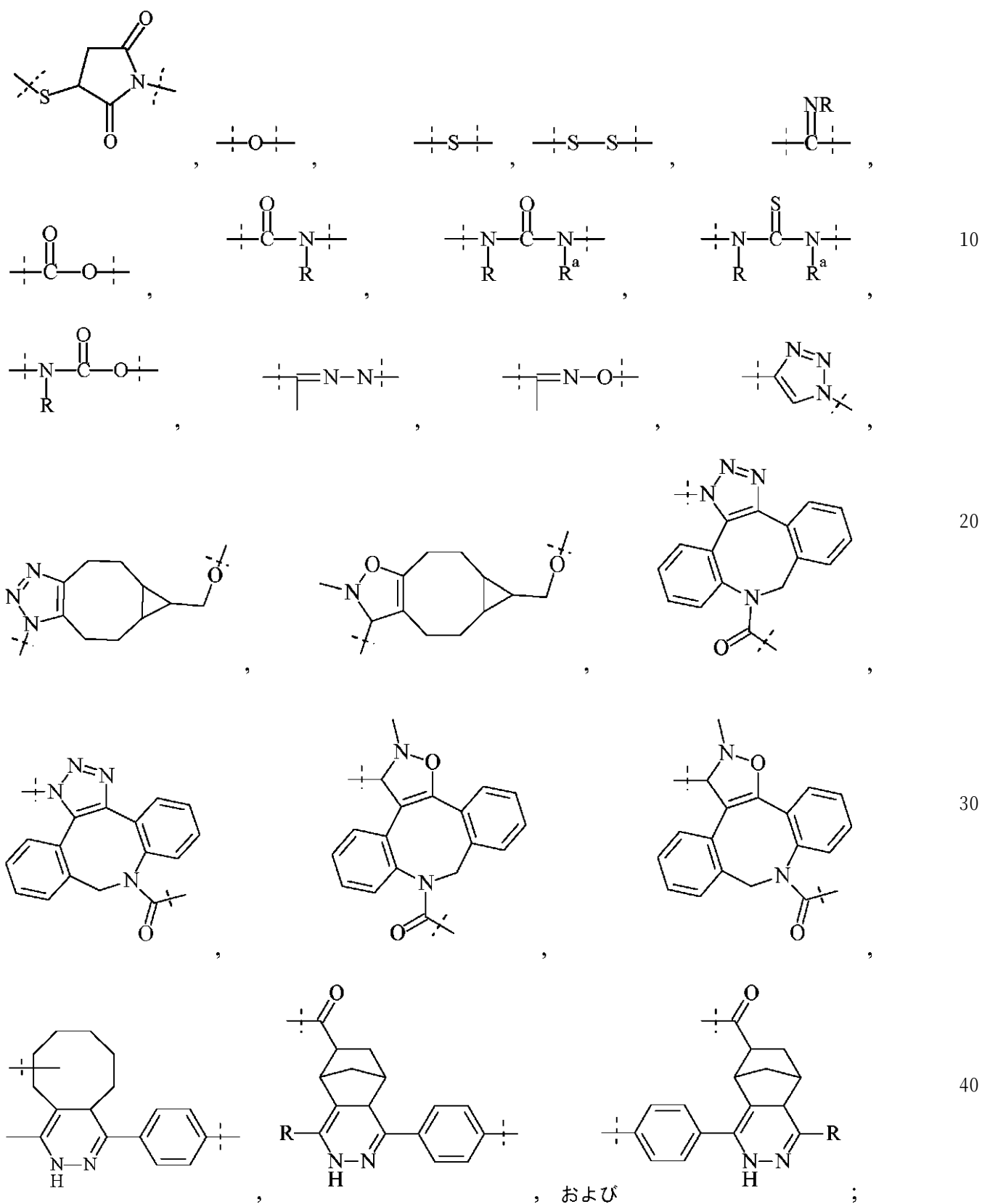
【0279】

好ましくは、 $-L^2-$ は、 $14g/mol \sim 750g/mol$ の範囲の分子量を有する。

【0280】

好ましくは、 $-L^2-$ は、

【化 3 7】



から選択される部分を含み；

式中、

破線は、それぞれ $-L^2-$ 、 $-L^1-$ 及び $/$ 又は $-Z$ 及び $/$ 又はの残部への結合を示し；

—R及び—R^aは互いに独立に、—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。

【0281】

ある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。

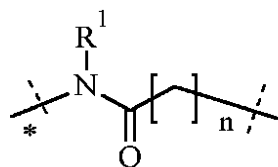
【0282】

本明細書で使用される場合、部分 $-L^2-$ に関しての「鎖長」という用語は、 $-L^1-$ と $-Z$ の間の最も短い連結に存在する $-L^2-$ の原子数を指す。

【0283】

好ましくは、 $-L^2-$ は、下記式(i)のものである。

【化38】



(i),

10

式中、

アスタリスクで印を付けた破線は、 $-L^1-$ への結合を指し；

印の付いていない破線は、 $-Z$ への結合を指し；

$-R^1$ は、 $-H$ 、 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；

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；

20

式(i)の部分はさらに置換されていても良い。

【0284】

好ましくは、式(i)の $-R^1$ 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。さらにより好ましくは、式(i)の $-R^1$ は、 $-H$ 、メチル、エチル及びプロピルからなる群から選択される。さらにより好ましくは、式(i)の $-R^1$ は、 $-H$ 及びメチルからなる群から選択される。最も好ましくは、式(i)の $-R^1$ はメチルである。

【0285】

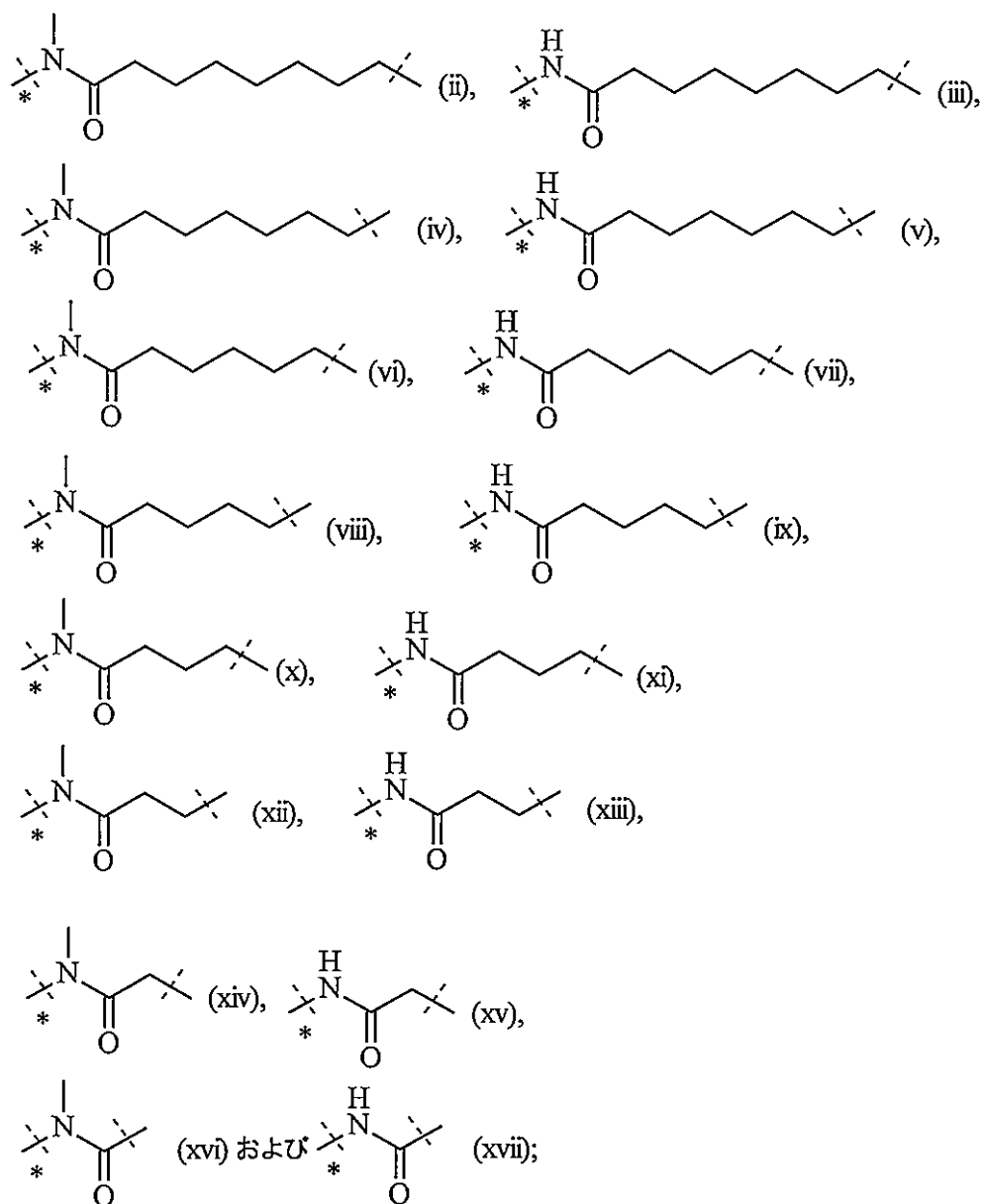
好ましくは、式(i)の n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10からなる群から選択される。さらにより好ましくは、式(i)の n は、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択される。さらにより好ましくは、式(i)の n は、0、1、2及び3からなる群から選択される。さらにより好ましくは、式(i)の n は、0及び1からなる群から選択される。最も好ましくは、式(i)の n は0である。

30

【0286】

ある好ましい実施形態において、 $-L^2-$ は、

【化 3 9】



10

20

30

40

からなる群から選択される部分であり；

式中、

アスタリスクで印を付けた破線は、 $-L^1-$ への結合を示し；

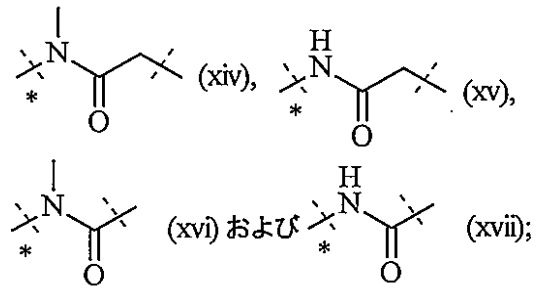
印の付いていない破線は、 $-Z$ への結合を示し；

部分 (ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)、(xv)、(xvi) 及び (xvii) はさらに置換されていても良い。

【0 2 8 7】

好ましい実施形態において、 $-L^2-$ は、

【化 4 0】



10

からなる群から選択され；

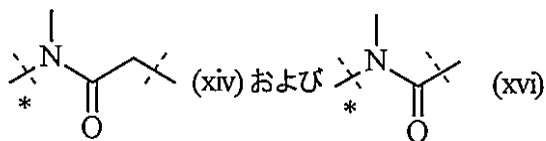
アスタリスクで印を付けた破線は、 $-L^1-$ への結合を示し；

印の付いていない破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0 2 8 8】

さらにより好ましい $-L^2-$ は、

【化 4 1】



20

からなる群から選択され、

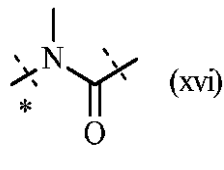
アスタリスクで印を付けた破線は、 $-L^1-$ への結合を示し；

印の付いていない破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0 2 8 9】

さらにより好ましくは、 $-L^2-$ は、下記式 (xvi) のものである。

【化 4 2】



30

式中、

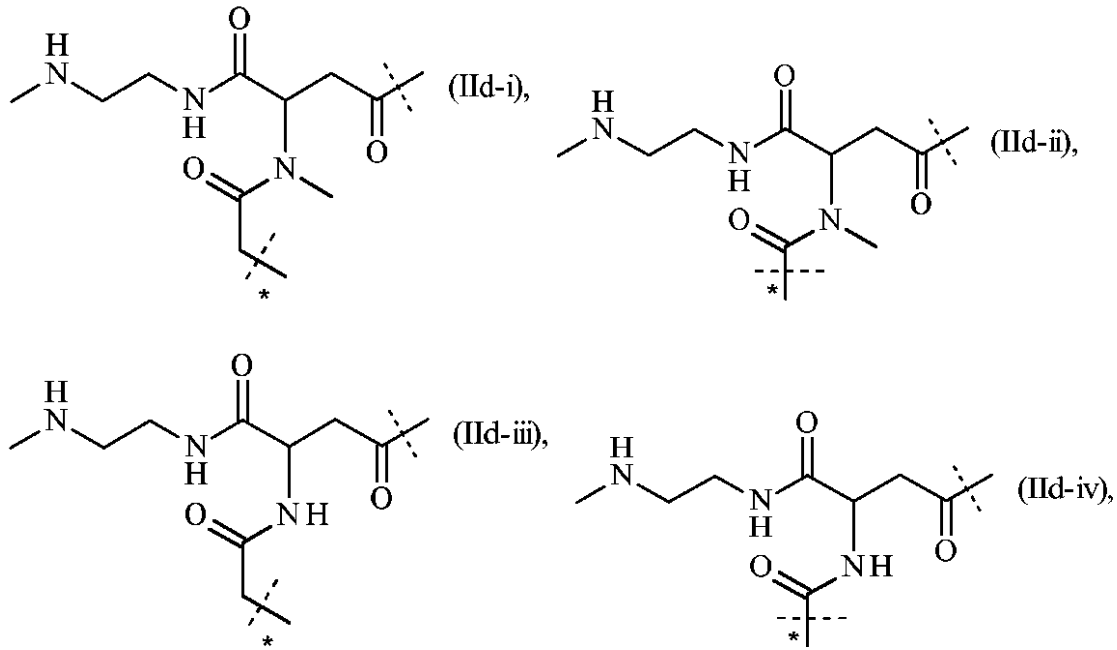
アスタリスクで印を付けた破線は、 $-L^1-$ への結合を示し；

印の付いていない破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0 2 9 0】

ある好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、

【化 4 3】



10

からなる群から選択され；

20

式中、

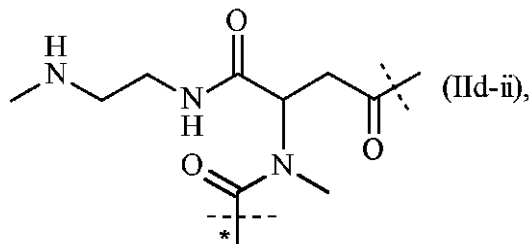
印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0291】

さらにより好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、下記式（IIId-ii）のものである。

【化 4 4】



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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

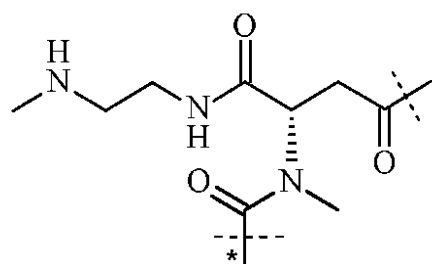
アスタリスクで印を付けた破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0292】

最も好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、下記式（IIId-ii'）のものである。

40

【化 4 5】



(IId-ii'),

10

式中、

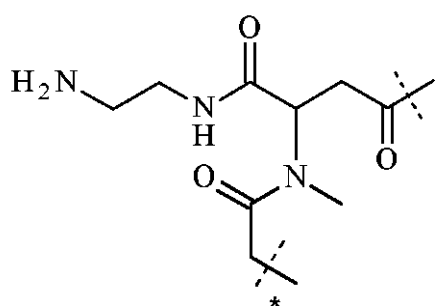
印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、-Zへの結合を示す。

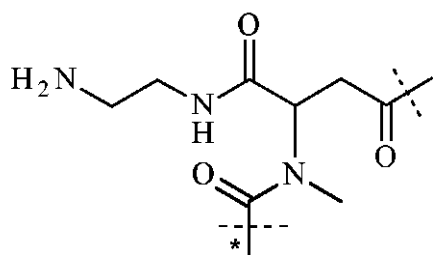
【0293】

別の好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、

【化 4 6】

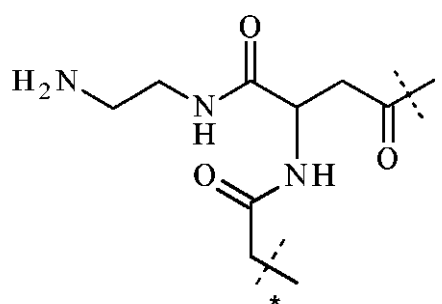


(IId-ia),

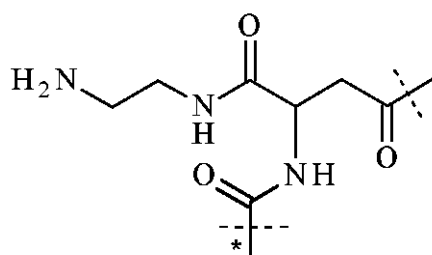


(IId-iaa),

20



(IId-iiia),



(IId-iva),

30

からなる群から選択され、

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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

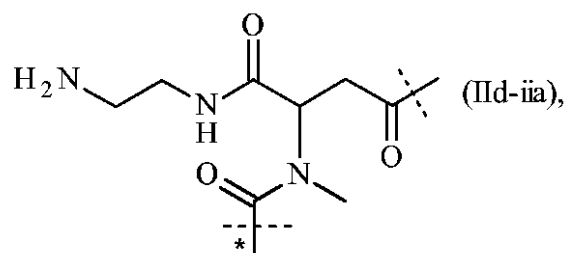
アスタリスクで印を付けた破線は、-Zへの結合を示す。

【0294】

さらにより好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、下記式 (IId-iaa) のものである。

40

【化 4 7】



10

式中、

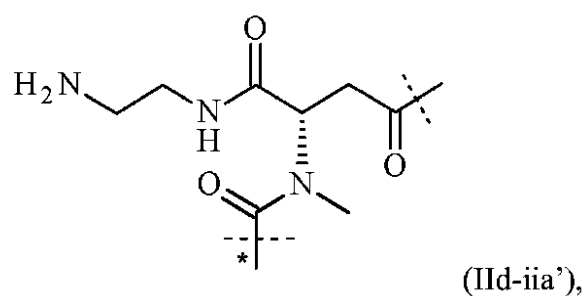
印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、 $-\text{Z}$ への結合を示す。

【0295】

最も好ましい実施形態において、部分 $-\text{L}^1-\text{L}^2-$ は、下記式 (IIId-iiia') のものである。

【化 4 8】



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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

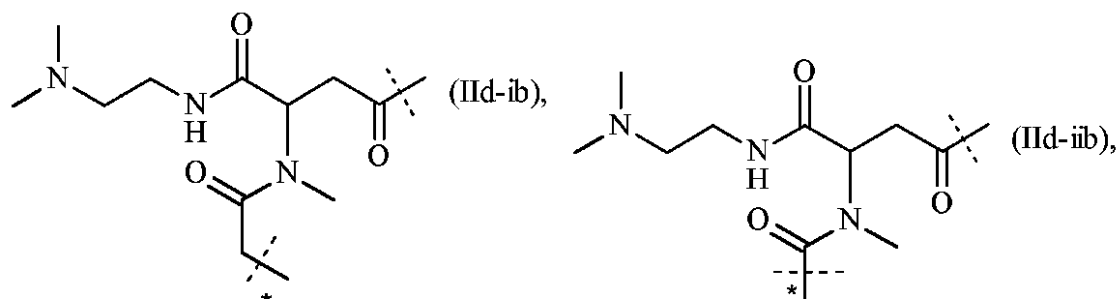
アスタリスクで印を付けた破線は、 $-\text{Z}$ への結合を示す。

30

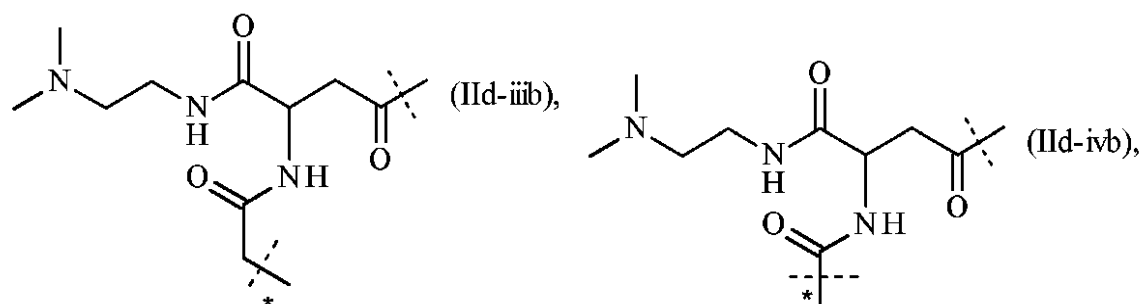
【0296】

別の好ましい実施形態において、部分 $-\text{L}^1-\text{L}^2-$ は、

【化 4 9】



40



からなる群から選択され；

10

式中、

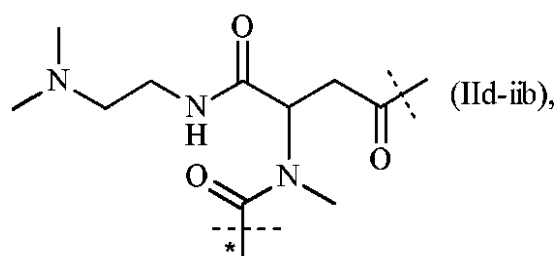
印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0297】

さらにより好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、下記式（IIId-iib）のものである。

【化50】



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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

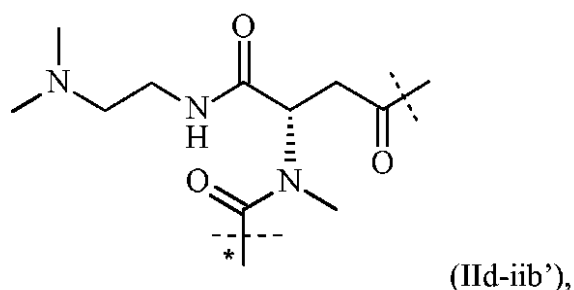
アスタリスクで印を付けた破線は、 $-Z$ への結合を示す。

30

【0298】

最も好ましい実施形態において、部分 $-L^1-L^2-$ は、下記式（IIId-iib'）のものである。

【化51】



40

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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、 $-Z$ への結合を示す。

【0299】

好ましくは、 $-Z$ は水溶性である。

【0300】

好ましくは、 $-Z$ は、5~500kDaの範囲の分子量を有する。さらにより好ましくは、 $-Z$

50

は、分子量10～250kDaの範囲の、さらにより好ましくは10～150kDa、さらにより好ましくは12～100、最も好ましくは15～80の範囲の分子量を有する。ある好ましい実施形態において、-Zは約20kDaの分子量を有する。別の好ましい実施形態において、-Zは約40kDaの分子量を有する。

【0301】

一実施形態において、-Zは、 C_{8-24} アルキル部分を含む。

【0302】

好ましい実施形態において、-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類、ポリ(アクリル酸類)、ポリ(アクリレート類)、ポリ(アクリルアミド類)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー類、ポリ(アミド類)、ポリ(アミドアミン類)、ポリ(アミノ酸類)、ポリ(無水物)、ポリ(アスパルタミド類)、ポリ(酪酸類)、ポリ(グリコール酸類)、ポリブチレンテレフタレート類、ポリ(カプロラク톤類)、ポリ(カーボネート類)、ポリ(シアノアクリレート類)、ポリ(ジメチルアクリルアミド類)、ポリ(エステル類)、ポリ(エチレン類)、ポリ(エチレングリコール類)、ポリ(エチレンオキサイド類)、ポリ(エチルホスフェート類)、ポリ(エチルオキサゾリン類)、ポリ(グリコール酸類)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート類)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン類)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート類)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド類)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート類)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン類)、ポリ(イミノカーボネート類)、ポリ(乳酸類)、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸類)、ポリ(メタクリルアミド類)、ポリ(メタクリレート類)、ポリ(メチルオキサゾリン類)、ポリ(有機ホスファゼン類)、ポリ(オルトエステル類)、ポリ(オキサゾリン類)、ポリ(プロピレングリコール類)、ポリ(シロキサン類)、ポリ(ウレタン類)、ポリ(ビニルアルコール類)、ポリ(ビニルアミン類)、ポリ(ビニルメチルエーテル類)、ポリ(ビニルピロリドン類)、シリコーン類、セルロース類、カルボメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、キチン類、キトサン類、デキストラン類、デキストリン類、ゼラチン類、ヒアルロン酸類及び誘導体類、官能化ヒアルロン酸類、マンナン類、ペクチン類、ラムノガラクトツロナン類、デンプン類、ヒドロキシアルキルデンプン類、ヒドロキシエチルデンプン類及び他の炭化水素系ポリマー類、キシラン類、及びこれらのコポリマー類からなる群から選択されるポリマーを含む。

【0303】

式(I)の部分-Zは、直鎖、分岐、多分岐又は樹状ポリマー部分であることができる。

【0304】

1実施形態において、式(I)の-Zは直鎖ポリマー部分である。

【0305】

別の実施形態において、式(I)の-Zは多分岐ポリマー部分である。

【0306】

別の実施形態において、式(I)の-Zは樹状ポリマー部分である。

【0307】

好ましい実施形態において、式(I)の-Zは分岐ポリマー部分である。

【0308】

1実施形態において、式(I)の-Zは、タンパク質を含む。好ましいタンパク質は、US 2012/0035101A1(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載の絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシル末端ペプチド; アルブミン; W02011123813A2(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載のXTEN配列; W02011/144756A1(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載のプロリン/アラニンランダムコイル配列; W02008/155134A1及びW02013/024049A1(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載のプロリン/アラニン/セリンランダムコイル配列; 及びFc融合タンパク質からなる群から選択される。

【0309】

1実施形態において、式(I)の-Zはポリサルコシンである。

【0310】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、ポリ (N-メチルグリシン) を含む。

【0311】

特に好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、ランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0312】

ある好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、1個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0313】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、2個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0314】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、3個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0315】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、4個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0316】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、5個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0317】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、6個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0318】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、7個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0319】

別の好ましい実施形態において式 (I) の-Zは、8個のランダムコイルタンパク質部分を含む。

【0320】

好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分は、少なくとも25個のアミノ酸残基及び多くとも2000個のアミノ酸を含む。さらにより好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分は、少なくとも30個のアミノ酸残基及び多くとも1500個のアミノ酸残基を含む。さらにより好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分は、少なくとも50個のアミノ酸残基及び多くとも500個のアミノ酸残基を含む。

【0321】

好ましい実施形態において、式 (I) の-Zは、前記ランダムコイルタンパク質部分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%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより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%がアラニン及びプロリンから選択されるランダムコイルタンパク質部分を含む。さらにより好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分のアミノ酸残基の総数の少なくとも10%であるが75%未満、好ましくは65%未満が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は、W02011/144756A1 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる。) に記載のものである。さらにより好ましくは、-Zは、W02011/144756 (参照によって本明細書に組み込まれる) に開示の配列番号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一つの部分を含む。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は、「PA」又は「PA部分」と称される。

10

20

30

40

50

【0322】

従って、式 (I) の -Z は、PA 部分を含む。

【0323】

同様に好ましい実施形態において、式 (I) の -Z は、前記ランダムコイルタンパク質部分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%、さらにより好ましくは少なくとも 90%、さらにより好ましくは少なくとも 95%、さらにより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ランダムコイルタンパク質部分を含む。さらにより好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分のアミノ酸残基の総数の少なくとも 4% であるが 40% 未満が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は、W02008/155134A1 (参照によって全体が本明細書に組み込まれる) に記載されているものである。さらにより好ましくは -Z は、W02008/155134A1 (参照によって本明細書に組み込まれる) で開示の配列番号 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一つの部分を含む。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を含む部分は、「PAS」又は「PAS 部分」と称される。

【0324】

従って、式 (I) の -Z は、PAS 部分を含む。

【0325】

同様に好ましい実施形態において、式 (I) の -Z は、前記ランダムコイルタンパク質部分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%、さらにより好ましくは少なくとも 90%、さらにより好ましくは少なくとも 95%、さらにより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ランダムコイルタンパク質部分を含む。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を含む部分は、「PAG」又は「PAG 部分」と称される。

【0326】

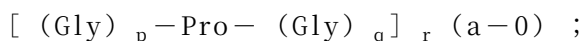
従って、式 (I) の -Z は、PAG 部分を含む。

【0327】

同様に好ましい実施形態において、式 (I) の -Z は、前記ランダムコイルタンパク質部分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%、さらにより好ましくは少なくとも 90%、さらにより好ましくは少なくとも 95%、さらにより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ランダムコイルタンパク質部分を含む。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を含む部分部分は、「PG」又は「PG 部分」と称される。

【0328】

好ましくは、そのような PG 部分は、下記式 (a-0) の部分を含む。



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（両端を含む）の整数であり；

ただし、p 及び q のうちの少なくとも一つが少なくとも 1 である。

【0329】

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。

【0330】

好ましくは、式 (a-0) の q は、0、1 及び 2 から選択される。

【0331】

さらにより好ましくは、PG部分は、配列番号97：GGPGGPGPGGPGGPGGPGの配列を含む。

【0332】

さらにより好ましくは、PG部分は、下記式（a-0-a）の配列を含む。

$(\text{GGPGGPGPGGPGGPGGPG})_v (a-0-a)$

[式中、

vは1～50の範囲（両端を含む）の整数である]。

【0333】

式（a-0-a）の配列は、配列番号97の配列のv個の反復を含む、と理解される。

【0334】

従って、式（I）の-Zは、PG部分を含む。

【0335】

同様に好ましい実施形態において、式（I）の-Zは、前記ランダムコイルタンパク質部分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%、さらにより好ましくは少なくとも90%、さらにより好ましくは少なくとも95%、さらにより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、グルタミン酸及びプロリンから選択されるランダムコイルタンパク質部分を含む。好ましくは、そのようなランダムコイルタンパク質部分は、W02010/091122A1（参照によって本明細書に組み込まれる）に記載のものである。さらにより好ましくは-Zは、W02010/091122A1（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示の配列番号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一つの部分を含む。アラニン、グリシン、セリン、トレオニン、グルタミン酸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を含む部分は、W02010/091122A1での呼称と一致して「XTEN」又は「XTEN部分」と称される。

【0336】

従って、式（I）の-Zは、XTEN部分を含む。

【0337】

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

【0338】

別の好ましい実施形態において式（I）の-Zは、ヒアルロン酸系ポリマーである。

【0339】

1実施形態において、式（I）の-Zは、W02012/02047A1（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のキャリアである。

【0340】

別の実施形態において、式（I）の-Zは、W02013/024048A1（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のキャリアである。

【0341】

別の好ましい実施形態において、式（I）の-ZはPEG系ポリマーである。

【0342】

特に好ましい実施形態において、式(I)の-Zは分岐ポリマーである。1実施形態において、式(I)の-Zは、1個、2個、3個、4個、5個若しくは6個の分岐点を有する分岐ポリマーである。好ましくは、式(I)の-Zは、1個、2個若しくは3個の分岐点を有する分岐ポリマーである。1実施形態において、式(I)の-Zは、1個の分岐点を有する分岐ポリマーである。別の実施形態において、式(I)の-Zは、2個の分岐点を有する分岐ポリマーである。別の実施形態において、式(I)の-Zは、3個の分岐点を有する分岐ポリマーである。

【0343】

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。

10

【0344】

好ましくは、式(I)のそのような分岐部分-Zは、PEG系である。

【0345】

1実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zは、5kDa~500kDaの範囲(両端を含む)の、より好ましくは10kDa~250kDaの範囲(両端を含む)の、さらにより好ましくは10kDa~150kDaの範囲(両端を含む)の、さらにより好ましくは12kDa~100kDaの範囲(両端を含む)の、最も好ましくは15kDa~80kDaの範囲(両端を含む)の分子量を有する。

【0346】

好ましくは、式(I)のそのような分岐部分-Zは、10kDa~80kDaの範囲(両端を含む)の分子量を有する。1実施形態において、式(I)の-Zの分子量は、約10kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約20kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約30kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約40kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約50kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約60kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約70kDaである。別の実施形態において、式(I)のそのような分岐部分-Zの分子量は、約80kDaである。最も好ましくは、式(I)のそのような分岐部分-Zは、約40kDaの分子量を有する。

20

【0347】

本願人は、部分-L¹-L²-ZのN末端結合が、内部部位での結合と比較して、NEP安定性に関して有意に有効性が高く、NEP安定性に関して最も有効性の低い結合部位がCNP部分の環部分にであることを認めた。しかしながら、本願人らは、驚くべきことに、NEP安定性に関する環への結合のこの欠点が、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18kDa、例えば少なくとも20kDa、例えば少なくとも24kDa、例えば少なくとも25kDa、例えば少なくとも27kDa、例えば少なくとも30kDaの分子量を有する分岐部分-Zを用いることで補うことが可能であることを見出した。好ましくは、そのような分岐部分-Zは、500kDa以下、好ましくは250kDa以下、好ましくは200kDa以下、好ましくは150kDa以下、最も好ましくは100kDa以下の分子量を有する。最も好ましくは、そのような分岐部分-Zは、約40kDaの分子量を有する。結果的に、CNP部分の環部分でのそのような分岐部分-Zの使用は、NEP安定性上昇をもたらすだけでなく、NEP安定性上

30

40

【0348】

驚くべきことに、例え環部分がNPR-C結合に関与しているとしても、5kDaキャリアの環部分への結合がNPR-Cアフィニティに対する有意な効果を持たないことが認められた。さらに、驚くべきことに、合計分子量が同じであっても、環部分に結合した4×10kDaキャリア、すなわち4本の10kDaのアームを有する分岐キャリアの方が、2×20kDaキャリア、すなわち2本の20kDaのアームを有する分岐キャリアより、NPR-Cアフィニティを低下させる上で有効であることが認められた。従って、NPR-C結合アフィニティに影響するのは、環部分に結合したキャリアの合計分子量だけでなく、キャリアの特定の分岐パターンでもある。

50

【0349】

この知見は、やはり高いNPR-Cアフィニティを示した異なる分岐パターンを有する4アーム40kDaキャリアで測定されるNPR-Cアフィニティによっても裏付けられる。

【0350】

要約すると、驚くべきことに、NPR-Cアフィニティが、例えばCNP部分から300原子未満、好ましくはCNP部分から200原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から100原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から50原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から25原子未満、最も好ましくはCNP部分から10原子未満のCNP部分に近い第1の分岐点を有する環部分に結合した多分岐キャリアで効果的に低下させ得ることが認められた。

【0351】

10

さらにより好ましくは、1以上のさらなる分岐点が、CNP部分から500原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から300原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から200原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から100原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から75原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から50原子未満、さらにより好ましくはCNP部分から40原子未満、最も好ましくはCNP部分から35原子未満以内に位置する。

【0352】

さらに、そのような分岐パターンがCNP部分のイン・ビボ安定性、すなわちタンパク質分解に対する保護に有用であることも認められた。驚くべきことに、N末端分解が、 4×10 kDaキャリアと比較して、 2×20 kDaキャリアを用いた場合の方が強いことが認められた。同様に、異なる分岐パターンを有する4アーム40kDaキャリアを用いることで、さらにより

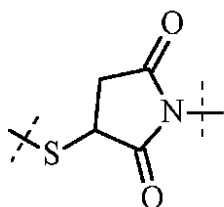
20

強いN末端分解が示された。

【0353】

好ましくは、式(I)の-Zは、下記の部分を含む。

【化52】



30

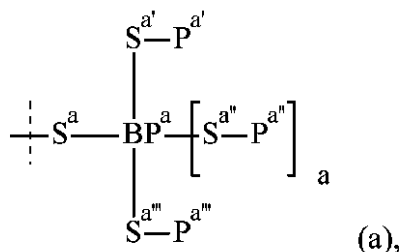
【0354】

同様に好ましい実施形態において、式(I)の-Zは、アミド結合を含む。

【0355】

1実施形態において、式(I)の-Zは、下記式(a)の部分を含む。

【化53】



40

式中、

破線は、 $-L^2-$ 又は-Zの残部(残りの部分)への結合を示し；

BP^a は、 $-N<$ 、 $-CR<$ 及び $>C<$ からなる群から選択される分岐点であり；

$-R$ は、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

a は、 BP^a が $-N<$ 又は $-CR<$ である場合は0であり、 a は BP^a が $>C<$ である場合は1であり

；

$-S^a-$ 、 $-S^{a'}$ 、 $-S^{a''}$ 及び $-S^{a'''}$ は互いに独立に、化学結合であるか、 C_{1-6}

50

C_{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； 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、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、 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、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-S(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-OC(OR^2)(R^{2a})-$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^2)-$ からなる群から選択される1以上の基が場合により割り込んでいても良く；

各 $-T-$ は独立に、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員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-T-$ は独立に、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く；

各 $-R^1$ は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ(=O)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^{3a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは、1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は独立に、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-P^{a'}$ 、 $-P^{a''}$ 及び $-P^{a'''}$ は独立にポリマー部分である。

【0356】

場合により、式(a)の部分は1以上の置換基で置換されている。

【0357】

1実施形態において、式(a)の BP^a は $-N<$ である。

【0358】

別の実施形態において、式(a)の BP^a は $-CR<$ である。好ましくは、 $-R$ は $-H$ である。従って、式(a)の a は好ましくは0である。

【0359】

別の実施形態において、式(a)の BP^a は $>C<$ である。

【0360】

1実施形態において、式(a)の $-S^a-$ は化学結合である。

【0361】

別の実施形態において、式(a)の $-S^a-$ は、 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、 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 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、 $-S(O)N(R^4)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2N(R^{4a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-OC(OR^4)(R^{4a})-$ 、 $-N(R^4)C(O)N(R^{4a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^4)-$ からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良く； $-R^4$ 及び $-R^{4a}$ は独立に、 $-H$ 、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 $-S^1-$ 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、それらは $-O-$ 、 $-C(O)-$ 及び $-C(O)N(R^4)-$ からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良い。

【0362】

1実施形態において、式(a)の $-S^{a'}$ は化学結合である。

【0363】

別の実施形態において、式(a)の $-S^{a'}$ は、 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、 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、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-S(O)_2N$

10

20

30

40

50

(R^4)—、—S(O)N(R^4)—、—S(O)₂—、—S(O)—、—N(R^4)S(O)₂N(R^{4a})—、—S—、—N(R^4)—、—OC(OR⁴)(R^{4a})—、—N(R^4)C(O)N(R^{4a})—、及び—OC(O)N(R^4)—からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良く；— R^4 及び— R^{4a} は独立に、—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—S²—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、それらは—O—、—C(O)—及び—C(O)N(R^4)—からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良い。

【0364】

1実施形態において、式(a)の—S^a—は化学結合である。

【0365】

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、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルは—C(O)O—、—O—、—C(O)—、—C(O)N(R^4)—、—S(O)₂N(R^4)—、—S(O)N(R^4)—、—S(O)₂—、—S(O)—、—N(R^4)S(O)₂N(R^{4a})—、—S—、—N(R^4)—、—OC(OR⁴)(R^{4a})—、—N(R^4)C(O)N(R^{4a})—、及び—OC(O)N(R^4)—からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良く；— R^4 及び— R^{4a} は独立に、—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—S³—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、それらは—O—、—C(O)—及び—C(O)N(R^4)—からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良い。

【0366】

1実施形態において、式(a)の—S^a'—は化学結合である。

【0367】

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、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル及びC₂₋₁₀アルキニルは—C(O)O—、—O—、—C(O)—、—C(O)N(R^4)—、—S(O)₂N(R^4)—、—S(O)N(R^4)—、—S(O)₂—、—S(O)—、—N(R^4)S(O)₂N(R^{4a})—、—S—、—N(R^4)—、—OC(OR⁴)(R^{4a})—、—N(R^4)C(O)N(R^{4a})—、及び—OC(O)N(R^4)—からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良く；— R^4 及び— R^{4a} は独立に、—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—S⁴—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、それらは—O—、—C(O)—及び—C(O)N(R^4)—からなる群から選択される1以上の化学基が場合により割り込んでいても良い。

【0368】

好ましくは、式(a)の—P^a'、—P^a及び—P^a'は独立に、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン類、ポリ(アクリル酸類)、ポリ(アクリレート類)、ポリ(アクリルアミド類)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー類、ポリ(アミド類)、ポリ(アミドアミン類)、ポリ(アミノ酸類)、ポリ(無水物)、ポリ(アスパルタミド類)、ポリ(酪酸類)、ポリ(グリコール酸類)、ポリブチレンテレフタレート類、ポリ(カプロラクトン類)、ポリ(カーボネート類)、ポリ(シアノアクリレート類)、ポリ(ジメチルアクリルアミド類)、ポリ(エステル類)、ポリ(エチレン類)、ポリ(エチレングリコール類)、ポリ(エチレンオキサイド類)、ポリ(エチルホスフェート類)、ポリ(エチルオキサゾリン類)、ポリ(グリコール酸類)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート類)、ポリ(ヒドロキシエチルオキサゾリン類)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート類)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド類)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート類)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン類)、ポリ(イミノカーボネート類)、ポリ(乳酸類)、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸類)、ポリ(メタクリルアミド類)、ポリ(メタクリレート類)、ポリ(メチルオキサゾリン類)、ポリ(有機ホスファゼン類)、ポリ(オルトエステル類)、ポリ(オキサゾリン類)、ポリ(プロピレングリコール類)、ポリ(シロキサン類)、ポリ(ウレタン類)、ポリ(ビニルアルコール類)

、ポリ（ビニルアミン類）、ポリ（ビニルメチルエーテル類）、ポリ（ビニルピロリドン類）、シリコーン類、セルロース類、カルボメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、キチン類、キトサン類、デキストラン類、デキストリン類、ゼラチン類、ヒアルロン酸類及び誘導体類、官能化ヒアルロン酸類、マンナン類、ペクチン類、ラムノガラクトツロナン類、デンプン類、ヒドロキシアルキルデンプン類、ヒドロキシエチルデンプン類及び他の炭化水素系ポリマー類、キシラン類、並びにそれらのコポリマー類からなる群から選択されるポリマーを含む。

【0369】

好ましくは、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ は独立に、5kDa～50kDaの範囲（両端を含む）の分子量を有し、より好ましくは5kDa～40kDaの範囲（両端を含む）の、さらにより好ましくは7.5kDa～35kDaの範囲（両端を含む）の、さらにより好ましくは7.5～30kDaの範囲の、さらにより好ましくは10～30kDaの範囲（両端を含む）の分子量を有する。

10

【0370】

1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。

【0371】

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。

【0372】

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。

20

【0373】

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。

【0374】

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。

【0375】

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。

30

【0376】

より好ましくは、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ は独立に、PEG系部分を含む。さらにより好ましくは、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ は独立に、少なくとも20%のPEG、さらにより好ましくは少なくとも30%、さらにより好ましくは少なくとも40%のPEG、さらにより好ましくは少なくとも50%のPEG、さらにより好ましくは少なくとも60%のPEG、さらにより好ましくは少なくとも70%のPEG、さらにより好ましくは少なくとも80%のPEG及び最も好ましくは少なくとも90%のPEGを含むPEG系部分を含む。

【0377】

同様に好ましい実施形態において、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ は独立に、タンパク質部分、より好ましくはランダムコイルタンパク質部分、最も好ましくはPA、PAS、PAG、PG及びXTEN部分からなる群から選択されるランダムコイルタンパク質部分を含む。

40

【0378】

1実施形態において、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ はPA部分である。

【0379】

別の実施形態において、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ はPAS部分である。

【0380】

別の実施形態において、式（a）の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ はPAG部分である。

【0381】

50

別の実施形態において、式 (a) の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ はPG部分である。

【0382】

別の実施形態において、式 (a) の $-P^a'$ 、 $-P^a''$ 及び $-P^a'''$ はXTEN部分である。

【0383】

1 実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、1個の式 (a) の部分を含む。

【0384】

別の実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、2個の式 (a) の部分を含む。

【0385】

別の実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、3個の式 (a) の部分を含む。

【0386】

別の実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、4個の式 (a) の部分を含む。

【0387】

別の実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、5個の式 (a) の部分を含む。

【0388】

別の実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、6個の式 (a) の部分を含む。

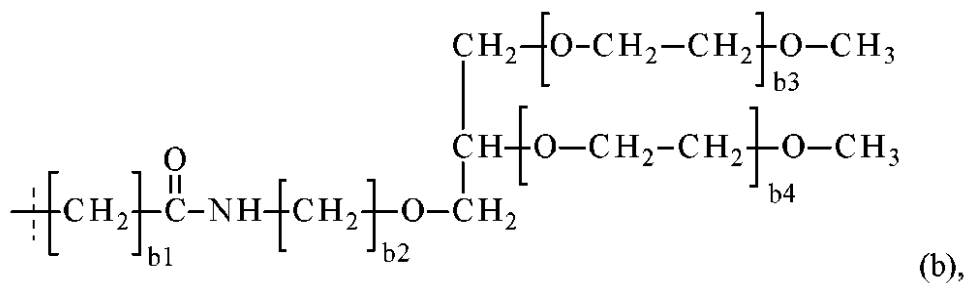
【0389】

好ましい実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、2個の式 (a) の部分を含む。

【0390】

好ましい実施形態において、式 (I) の $-Z$ は、下記式 (b) の部分を含む。

【化54】



式中、

破線は、 $-L^2-$ への又は $-Z$ の残部への結合を示し；

b_1 は、0、1、2、3、4、5、6、7及び8からなる群から選択され；

b_2 は、1、2、3、4、5、6、7及び8からなる群から選択され；

b_3 は、150～1000の範囲（両端を含む）の；好ましくは150～500の範囲（両端を含む）の；最も好ましくは200～460の範囲（両端を含む）の整数であり；

b_4 は、150～1000の範囲（両端を含む）の；好ましくは150～500の範囲（両端を含む）の；最も好ましくは200～460の範囲（両端を含む）の整数である。

【0391】

場合により、式 (b) の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【0392】

好ましくは、式 (b) の b_3 及び b_4 は同じ整数である。

【0393】

ある好ましい実施形態において b_3 及び b_4 の両方が200～250の範囲の整数であり、最も好ましくは式 (b) の b_3 及び b_4 は約225である。

【0394】

別の好ましい実施形態において、 b_3 及び b_4 は両方とも400～500の範囲の整数であり、最も好ましくは式 (b) の b_3 及び b_4 は約450である。

【0395】

好ましくは、式 (b) の b_1 は、0、1、2、3及び4からなる群から選択される。より好ましくは、式 (b) の b_1 は、1、2及び3からなる群から選択される。最も好ましくは、式 (b) の b_1 は2である。

10

20

30

40

50

【0396】

好ましくは、式 (b) のb2は、1、2、3、4及び5からなる群から選択される。より好ましくは、式 (b) のb2は、2、3及び4からなる群から選択される。最も好ましくは、式 (b) のb2は3である。

【0397】

ある特に好ましい実施形態において、式 (b) のb1は2であり、式 (b) のb2は3であり、b3及びb4は両方とも約450である。

【0398】

別の特に好ましい実施形態において、式 (b) のb1は2であり、式 (b) のb2は3であり、b3及びb4は両方とも約225である。

10

【0399】

1実施形態において、-Zは、1個の式 (b) の部分を含む。

【0400】

別の実施形態において、-Zは、2個の式 (b) の部分を含む。

【0401】

別の実施形態において、-Zは、3個の式 (b) の部分を含む。

【0402】

別の実施形態において、-Zは、4個の式 (b) の部分を含む。

【0403】

別の実施形態において、-Zは、5個の式 (b) の部分を含む。

20

【0404】

別の実施形態において、-Zは、6個の式 (b) の部分を含む。

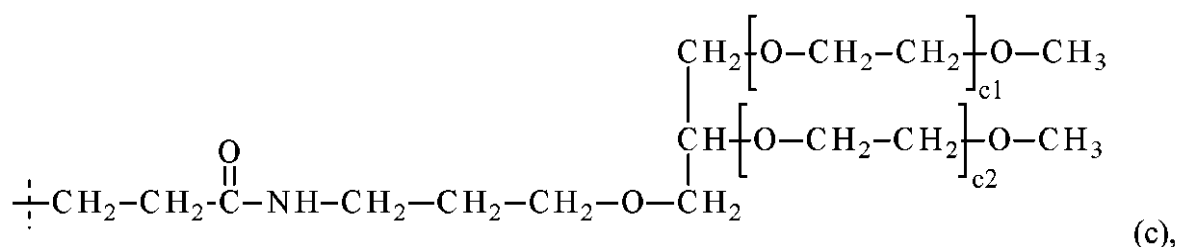
【0405】

好ましい実施形態において、-Zは、2個の式 (b) の部分を含む。

【0406】

さらにより好ましい実施形態において、-Zは、式 (c) の部分を含む。

【化55】



30

式中、

破線は、-L²-への又は-Zの残部への結合を示し；

c1及びc2は独立に、150～500の範囲（両端を含む）の；好ましくは200～460の範囲（両端を含む）の整数である。

【0407】

好ましくは、式 (c) のc1及びc2の両方が同じ整数である。

40

【0408】

ある好ましい実施形態において、式 (c) のc1及びc2は、200～250の範囲（両端を含む）であり、最も好ましくは約225である。別の好ましい実施形態において、式 (c) のc1及びc2は、400～500の範囲（両端を含む）であり、最も好ましくは約450である。

【0409】

好ましい実施形態において、部分-Zは、少なくとも10%のPEGを含む分岐PEG系ポリマーであり、1個の分岐点及び2本のPEG系ポリマーアームを有し、約40kDaの分子量を有する。従って、前記2本のPEG系ポリマーアームのそれぞれが約20kDaの分子量である。好ましくは、分岐点は-CH<である。

50

【0410】

1実施形態において、式(I)の-Zは、1個の式(c)の部分を含む。

【0411】

別の実施形態において、式(I)の-Zは、2個の式(c)の部分を含む。

【0412】

別の実施形態において、式(I)の-Zは、3個の式(c)の部分を含む。

【0413】

別の実施形態において、式(I)の-Zは、4個の式(c)の部分を含む。

【0414】

別の実施形態において、式(I)の-Zは、5個の式(c)の部分を含む。

10

【0415】

別の実施形態において、式(I)の-Zは、6個の式(c)の部分を含む。

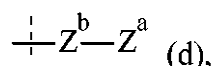
【0416】

好ましい実施形態において、式(I)の-Zは、2個の式(c)の部分を含む。

【0417】

ある好ましい実施形態において式(I)の部分-Zは、下記式(d)のものである。

【化56】



20

式中、

破線は、-L²-への結合を示し；

-Z^b-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；C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは、1以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、-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以上の基が場合により割り込んでいても良く；

30

各-T-は独立に、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員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各-T-は独立に、1以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く；

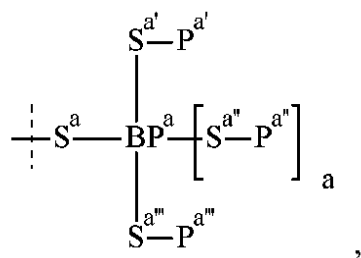
各-R¹は独立に、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR³、-OR³、-C(O)R³、-C(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂N(R³R^{3a})、-S(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂R³、-S(O)R³、-N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b})、-SR³、-N(R³R^{3a})、-NO₂、-OC(O)R³、-N(R³)C(O)R^{3a}、-N(R³)S(O)₂R^{3a}、-N(R³)S(O)R^{3a}、-N(R³)C(O)OR^{3a}、-N(R³)C(O)N(R^{3a}R^{3b})、-OC(O)N(R³R^{3a})及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

40

各-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}及び-R^{3b}は独立に、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

-Z^aは下記のもの：

【化 5 7】



であり；

10

式中、

BP^a、—S^a—、—S^{a'}—、—S^{a''}—、—S^{a'''}—、—P^{a'}—、—P^{a''}—、—P^{a'''}—及びaは、式(a)について定義のように使用される。

【0 4 1 8】

場合により、式(d)の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【0 4 1 9】

式(d)のBP^a、—S^a—、—S^{a'}—、—S^{a''}—、—S^{a'''}—、—P^{a'}—、—P^{a''}—、—P^{a'''}—の好ましい実施形態は、式(a)について上記で定義の通りである。

【0 4 2 0】

好ましくは、式(d)の—Z^aは式(b)のものである。b1、b2、b3及びb4の好ましい実施形態は、式(b)について記載の通りである。

20

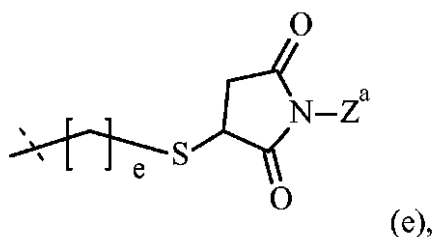
【0 4 2 1】

さらにより好ましくは、式(d)の—Z^aは式(c)のものである。c1及びc2についての好ましい実施形態は、式(c)について記載の通りである。

【0 4 2 2】

さらにより好ましい実施形態において、式(I)の部分—Zは下記式(e)のものである。

【化 5 8】



30

式中、

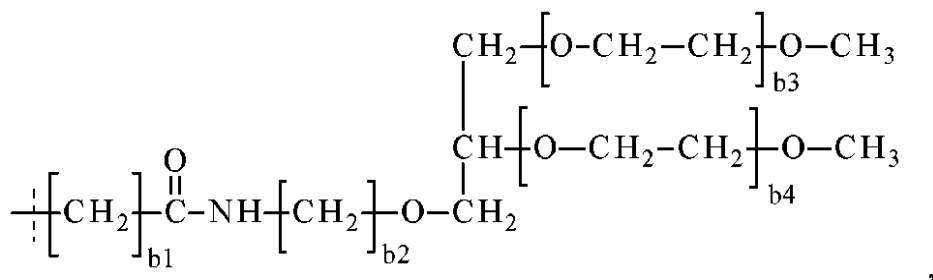
破線は、—L²—への結合を示し；

eは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14及び15からなる群から選択され；

—Z^aは、下記のもの；

【化 5 9】

40



であり、

b1、b2、b3及びb4は、式(b)について定義のように使用される。

50

【0423】

場合により、式(e)の部分、1以上の置換基で置換されている。

【0424】

式(e)のb1、b2、b3及びb4についての好ましい実施形態は、式(b)について上記で定義の通りである。

【0425】

1実施形態において、式(e)のeは1である。別の実施形態において、式(e)のeは2である。別の実施形態において、式(e)のeは3である。別の実施形態において、式(e)のeは4である。別の実施形態において、式(e)のeは5である。別の実施形態において、式(e)のeは6である。別の実施形態において、式(e)のeは7である。別の実施形態において、式(e)のeは8である。別の実施形態において、式(e)のeは9である。別の実施形態において、式(e)のeは10である。別の実施形態において、式(e)のeは11である。別の実施形態において、式(e)のeは12である。別の実施形態において、式(e)のeは13である。別の実施形態において、式(e)のeは14である。別の実施形態において、式(e)のeは15である。

10

【0426】

好ましくは式(e)のeは、2、3、4、5、6、7、8及び9からなる群から選択される。さらにより好ましくは、式(e)のeは、3、4、5及び6から選択される。最も好ましくは式(e)のeは5である。

20

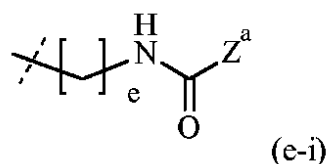
【0427】

好ましくは式(e)のeは5であり、式(e)のb1は2であり、式(e)のb2は3であり、式(e)のb3及びb4は両方とも約450である。

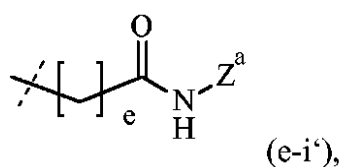
【0428】

同様に好ましい実施形態において、式(I)の部分-Zは、下記式(e-i)又は(e-i')

【化60】



30



式中、

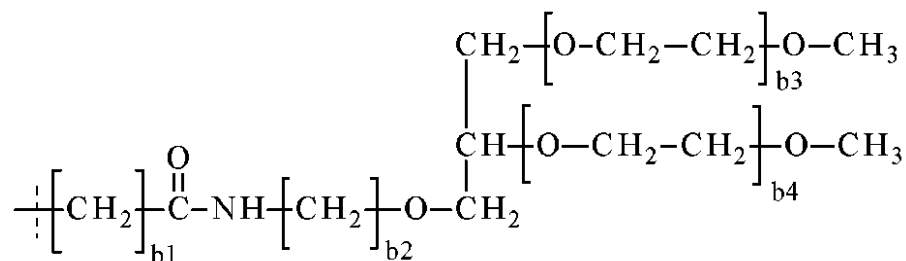
破線は、 $-L^2-$ への結合を示し、

eは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14及び15からなる群から選択され；

40

$-Z^a$ は、下記のもの：

【化61】



50

であり、

b1、b2、b3及びb4は、式 (b) について定義のように使用される。

【0429】

式 (e-i) 及び (e-i') のb1、b2、b3及びb4についての好ましい実施形態は、式 (b) について上記で定義の通りである。

【0430】

式 (e-i) 及び (e-i') のeについての好ましい実施形態は、式 (e) について記載の通りである。

【0431】

好ましくは、式 (e-i) 及び (e-i') のb1は2であり、式 (e-i) 及び (e-i') のb2は3であり、式 (e-i) 及び (e-i') のb3及びb4はいずれも約450である。 10

【0432】

好ましい実施形態において、式 (I) の-Zは、式 (e-i) のものである。

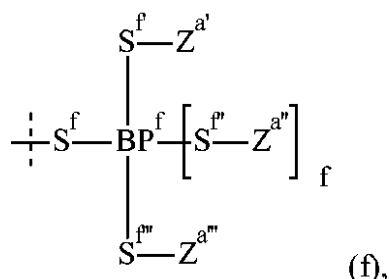
【0433】

別の好ましい実施形態において、部分-Zは、少なくとも10%PEGを含む分岐PEG系ポリマーであり、3個の分岐点及び4本のPEG系ポリマーアームを有し、約40kDaの分子量を有する。従って、前記4本のPEG系ポリマーアームのそれぞれが約10kDaの分子量を有する。好ましくは、前記3個の分岐点のそれぞれが-CH<である。

【0434】

好ましい実施形態において、部分-Zは下記式 (f) のものである。 20

【化62】



式中、

破線は、-L²-への結合を示し；

BP^fは、-N<、-CR<及び>C<からなる群から選択される分岐点であり；

-Rは、-H及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；

fは、BP^fが-N<又は-CR<である場合は0であり、fはBP^fが>C<である場合は1であり；

-S^f-, -S^{f'}-, -S^{f''}-及び-S^{f'''}-は独立に、化学結合であるか、独立に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；C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは、1以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは、-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以上の基が場合により割り込んでいても良く； 40

各-T-は独立に、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員ヘテロビスクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各-T-は独立に、1以上の同一であるか異なっている-R¹で置換されていても良く；

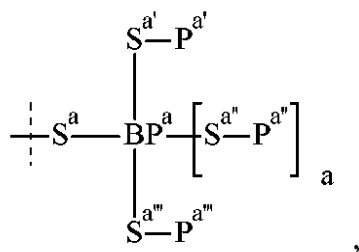
各R¹は独立に、ハロゲン、-CN、オキソ(=O)、-COOR³、-OR³、-C(O)R³、-C(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂N(R³R^{3a})、-S(O)N(R³R^{3a})、-S(O)₂R³、-S(O)R³、-N(R³)S(O)₂N(R^{3a}R^{3b})、-SR³、-N(R³R^{3a})、-NO₂、-OC(O)R³、-N(R³ 50

) 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；C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各-R²、-R^{2a}、-R³、-R^{3a}及び-R^{3b}は独立に、-H、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され、C₁₋₆アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

-Z^{a'}、-Z^{a''}及び-Z^{a'''}は独立に、

【化63】



10

であり、

式中、

BP^a、-S^a、-S^{a'}、-S^{a''}、-S^{a'''}、-P^{a'}、-P^{a''}、-P^{a'''}及びaは、式(a)について定義のように使用される。

20

【0435】

場合により、式(f)の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【0436】

式(f)のBP^a、-S^a、-S^{a'}、-S^{a''}、-S^{a'''}、-P^{a'}、-P^{a''}及び-P^{a'''}の好ましい実施形態は、式(a)について上記で定義の通りである。

【0437】

好ましくは、式(f)のBP^fは-CR<であり、rは0である。好ましくは、-Rは-Hである。

好ましくは、式(f)の-S^f-は化学結合である。

30

【0438】

好ましくは、式(f)の-Z^{a'}、-Z^{a''}及び-Z^{a'''}は、同じ構造を有する。好ましくは、式(f)の-Z^{a'}、-Z^{a''}及び-Z^{a'''}は式(b)のものである。

【0439】

b1、b2、b3及びb4の好ましい実施形態は、式(b)について記載の通りである。

【0440】

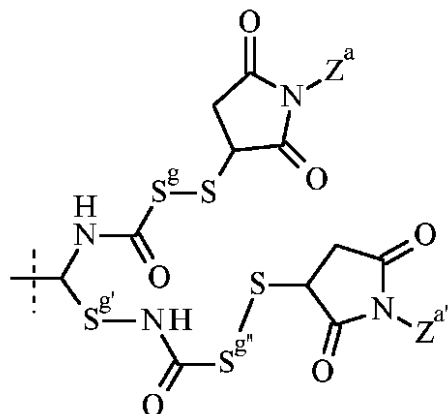
好ましくは、式(f)の-S^f-は化学結合であり、式(f)のBP^aは-CR<であり、-Rは-Hである。さらにより好ましくは、式(f)の-S^f-は化学結合であり、式(f)のBP^aは-CR<であり、-Rは-Hであり、式(f)の-Z^{a'}、-Z^{a''}及び-Z^{a'''}は式(b)のものである。

40

【0441】

さらにより好ましくは、-Zは下記式(g)のものである。

【化 6 4】



(g),

式中、

破線は、 $-L^2-$ への結合を示し；

【0 4 4 2】

$-S^g-$ 、 $-S^{g'}$ 及び $-S^{g''}$ は独立に、 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； 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、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、 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、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-S(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-OC(OR^2)(R^{2a})-$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^2)-$ からなる群から選択される1以上の基が場合により割り込んでいても良く；

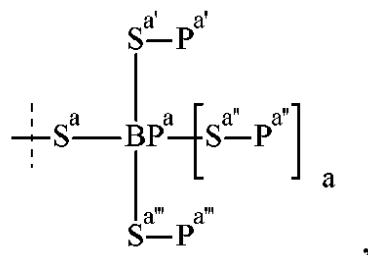
各 $-T-$ は独立に、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、テトラリニル、 C_3-10 シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、8~11員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-T-$ は独立に、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く；

各 R^1 は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ ($=O$)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^{3a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 及び C_1-6 アルキルからなる群から選択され； C_1-6 アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は独立に $-H$ 、及び C_1-6 アルキルからなる群から選択され、 C_1-6 アルキルは、1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-Z^a$ 及び $-Z^{a'}$ は独立に、

【化 6 5】



であり、

式中、

10

20

30

40

50

BP^a 、 $-S^a-$ 、 $-S^{a'}$ 、 $-S^{a''}$ 、 $-S^{a'''}$ 、 $-P^{a'}$ 、 $-P^{a''}$ 、 $-P^{a'''}$ 及び a は、式 (a) について定義のように使用される。

【0443】

場合により、式 (g) の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【0444】

式 (g) の BP^a 、 $-S^a-$ 、 $-S^{a'}$ 、 $-S^{a''}$ 、 $-S^{a'''}$ 、 $-P^{a'}$ 、 $-P^{a''}$ 及び $-P^{a'''}$ の好ましい実施形態は、式 (a) について上記で定義の通りである。

【0445】

好ましくは、式 (g) の $-S^g-$ は、 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、それらは1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、

$-R^1$ は、ハロゲン、オキソ ($=O$)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^3^aR^3^b)$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^3^a)$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3^a$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^3^a$ 、 $-N(R^3)S(O)R^3^a$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^3^a$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3^aR^3^b)$ 、 $-OC(O)N(R^3R^3^a)$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は独立に、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル及びブチルから選択される。

【0446】

さらにより好ましくは、式 (g) の $-S^g-$ は、 C_{1-6} アルキルから選択される。

【0447】

好ましくは、式 (g) の $-S^{g'}$ は、 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、それらは、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、

$-R^1$ は、ハロゲン、オキソ ($=O$)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^3^aR^3^b)$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^3^a)$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3^a$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^3^a$ 、 $-N(R^3)S(O)R^3^a$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^3^a$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3^aR^3^b)$ 、 $-OC(O)N(R^3R^3^a)$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は独立に、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル及びブチルから選択される。

【0448】

さらにより好ましくは、式 (g) の $-S^{g'}$ は、 C_{1-6} アルキルから選択される。

【0449】

好ましくは、式 (g) の $-S^{g''}$ は、 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、それは1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、

$-R^1$ は、ハロゲン、オキソ ($=O$)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)N(R^3R^3^a)$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^3^aR^3^b)$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^3^a)$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3^a$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^3^a$ 、 $-N(R^3)S(O)R^3^a$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^3^a$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3^aR^3^b)$ 、 $-OC(O)N(R^3R^3^a)$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は独立に、 $-H$ 、メチル、エチル、プロピル及びブチルから選択される。

【0450】

さらにより好ましくは、式 (g) の $-S^{g''}$ は、 C_{1-6} アルキルから選択される。

【0451】

10

20

30

40

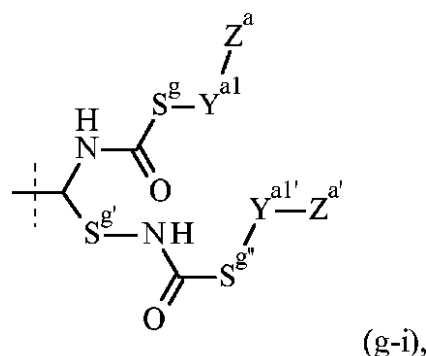
50

好ましくは、式 (g) の $-Z^a$ 及び $-Z^{a'}$ は同じ構造を有する。好ましくは、式 (g) の $-Z^a$ 及び $-Z^{a'}$ は式 (b) のものである。

【0452】

別のさらにより好ましい実施形態において、 $-Z$ は、下記式 (g-i) のものである。

【化66】



10

式中、

破線は、 $-L^2-$ への結合を示し；

$-S^g-$ 、 $-S^{g'}$ 及び $-S^{g''}$ は独立に、 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； 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、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く、 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、 $-T-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2N(R^2)-$ 、 $-S(O)N(R^2)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)S(O)_2N(R^{2a})-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^2)-$ 、 $-OC(OR^2)(R^{2a})-$ 、 $-N(R^2)C(O)N(R^{2a})-$ 、及び $-OC(O)N(R^2)-$ からなる群から選択される1以上の基が場合により割り込んでいても良く；

20

各 $-T-$ は独立に、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員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-T-$ は独立に、1以上の同一であるか異なっている $-R^1$ で置換されていても良く；

各 R^1 は独立に、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ ($=O$)、 $-COOR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)N(R^3R^{3a})$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-N(R^3)S(O)_2N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3R^{3a})$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^3)S(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^{3a}R^{3b})$ 、 $-OC(O)N(R^3R^{3a})$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

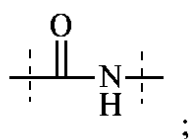
30

各 $-R^2$ 、 $-R^{2a}$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3a}$ 及び $-R^{3b}$ は独立に、 $-H$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-Y^{a1}$ 及び $-Y^{a1'}$ は、

40

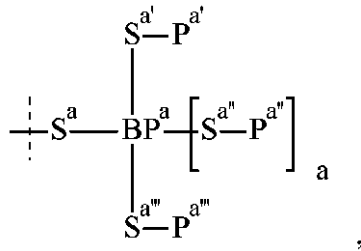
【化67】



であり；

$-Z^a$ 及び $-Z^{a'}$ は独立に、

【化 6 8】



であり、

式中、

BP^a、[—]S^a—、[—]S^{a'}—、[—]S^{a''}—、[—]S^{a'''}—、[—]P^{a'}、[—]P^{a''}、[—]P^{a'''} 及び a は、式 (a) について定義のように用いられる。

10

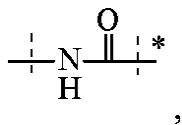
【0 4 5 3】

場合により、式 (g-i) の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【0 4 5 4】

好ましくは、式 (g-i) の[—]Y^{a1}—及び[—]Y^{a1'}—は両方とも、

【化 6 9】



20

であり、

式中、

アスタリスクで印を付けた破線は、それぞれ[—]Z^a又は[—]Z^{a'}に結合している。

【0 4 5 5】

式 (g-i) のBP^a、[—]S^a—、[—]S^{a'}—、[—]S^{a''}—、[—]S^{a'''}—、[—]P^{a'}、[—]P^{a''} 及び[—]P^{a'''}の好ましい実施形態は、式 (a) について上記で定義の通りである。

【0 4 5 6】

式 (g-i) の[—]S^g—、[—]S^{g'}—及び[—]S^{g''}—の好ましい実施形態は、式 (g) について定義の通りである。

30

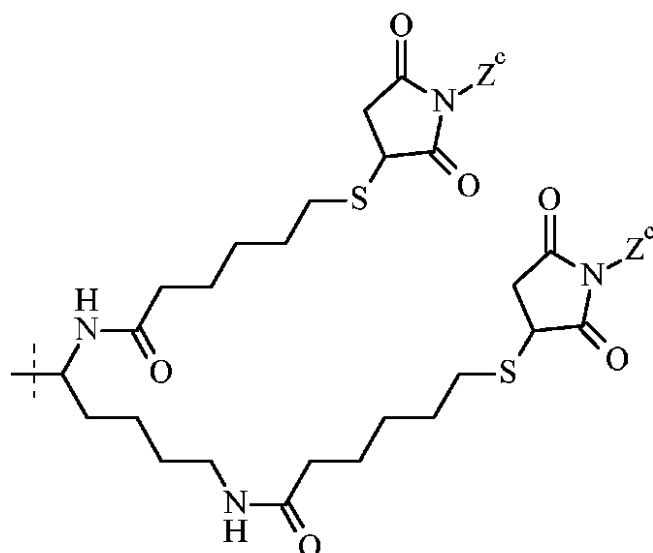
【0 4 5 7】

好ましくは、式 (g-i) の[—]Z^a及び[—]Z^{a'}は同じ構造を有する。好ましくは、式 (g-i) の[—]Z^a及び[—]Z^{a'}は式 (b) のものである。b1、b2、b3及びb4についての好ましい実施形態は、式 (b) について記載の通りである。

【0 4 5 8】

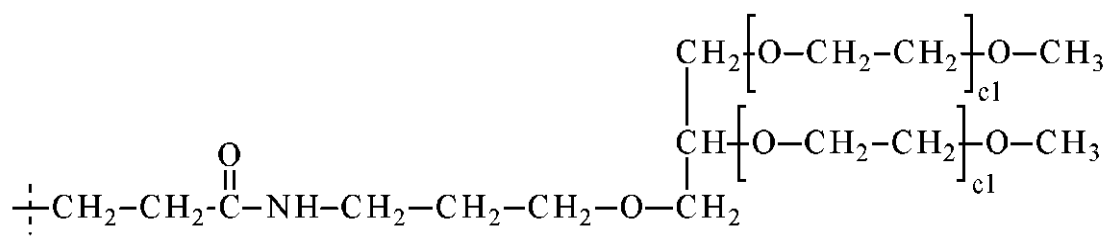
さらにより好ましくは、[—]Zは下記式 (h) のものである。

10



20

【化 7 1】



30

【 0 4 5 9 】

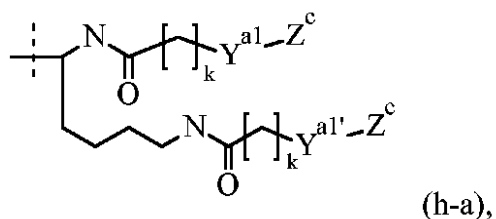
【 0 4 6 0 】

【 0 4 6 1 】

【 0 4 6 2 】

40

【化 7 2】

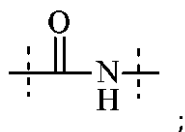


50

各 k は互いに独立に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

$-Y^{a1}$ 及び $-Y^{a1'}$ は、

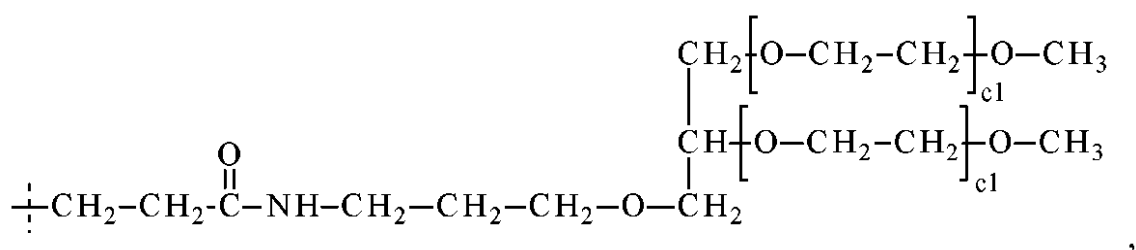
【化 7 3】



であり；

各 $-Z^c$ は、下記部分：

【化 7 4】



であり、

式中、

各 c_1 は、独立に約200～250の範囲である整数である。

【 0 4 6 3 】

場合により、式 (h-a) の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【 0 4 6 4 】

好ましくは、式 (h-a) の各kは独立に、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。好ましくは、式 (h-a) の両方のkは同一である。

【 0 4 6 5 】

好ましくは、式 (h-a) の両方の c1 は同一である。

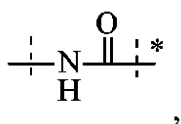
【 0 4 6 6 】

好ましくは、式 (h-a) の両方のc1は約225である。

【 0 4 6 7 】

好ましくは、式 (h-a) の $-Y^{a1}$ - 及び $-Y^{a1'}$ - は両方とも、

【化 7 5】



であり、

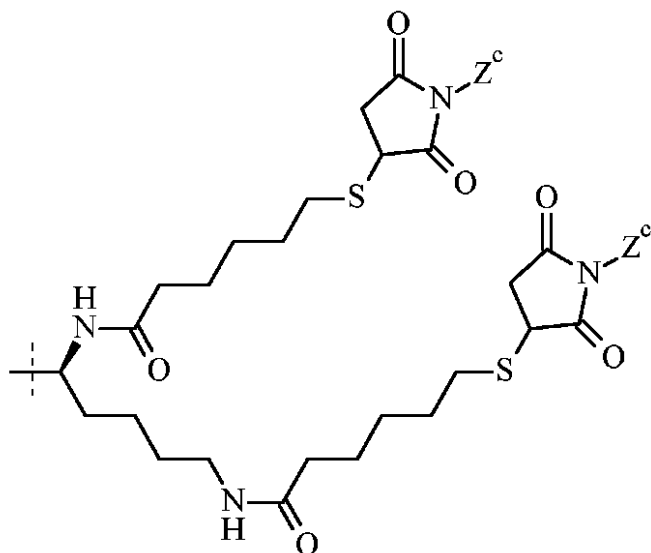
式中、

アスタリスクで印を付けた破線は $-Z^c$ に結合している。

【 0 4 6 8 】

さらにより好ましい実施形態において、部分-Zは、下記式 (h-i) のものである。

【化 7 6】

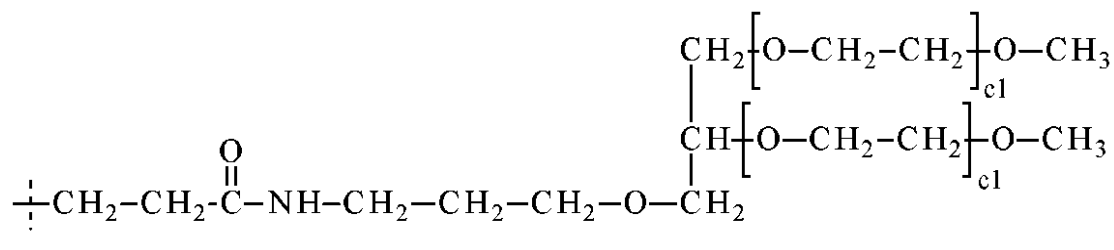


(h-i),

式中、

破線は、 $-L^2-$ への結合を示し；各 $-Z^c$ は、下記部分：

【化 7 7】



であり、

各 $c1$ は、独立に200～250の範囲である整数である。

【0 4 6 9】

場合により、式 (h-i) の部分は、1以上の置換基で置換されている。

【0 4 7 0】

好ましくは、式 (h-i) の両方の $c1$ は同じである。

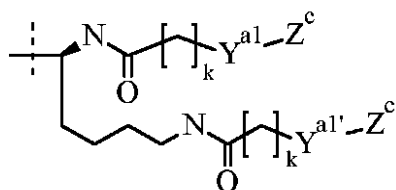
【0 4 7 1】

好ましくは、式 (h-i) の両方の $c1$ は約225である。

【0 4 7 2】

別のさらにより好ましい実施形態において、部分 $-Z$ は、下記式 (h-ia) のものである。

【化 7 8】



(h-ia),

式中、

破線は、 $-L^2-$ への結合を示し；各 k は、互いに独立に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択

10

20

30

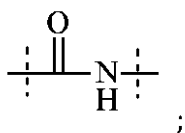
40

50

され；

$-Y^{a1}-$ 及び $-Y^{a1'}$ は、

【化 7 9】



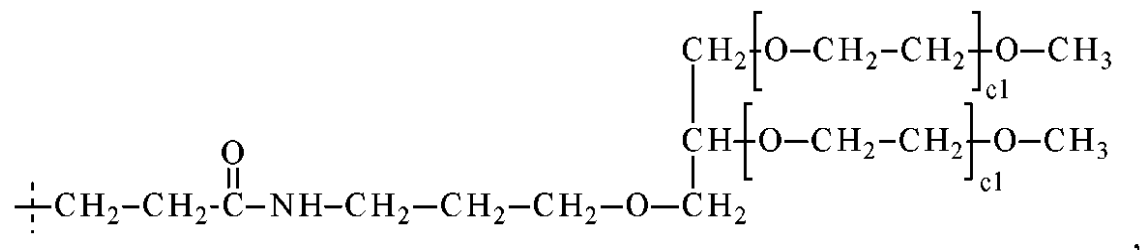
；

であり；

各 $-Z^c$ は、下記部分：

【化 8 0】

10



であり、

各 $c1$ は、独立に 200～250 の範囲である整数である。

20

【0 4 7 3】

好ましくは、式 (h-ia) の各 k は、独立に 2、3、4、5、6 及び 7 からなる群から選択される。好ましくは、式 (h-ia) の両方の k は同一である。

【0 4 7 4】

好ましくは、式 (h-ia) の両方の $c1$ は同一である。

【0 4 7 5】

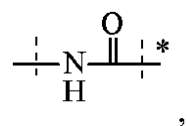
好ましくは、式 (h-ia) の両方の $c1$ は約 225 である。

【0 4 7 6】

好ましくは、式 (h-ia) の $-Y^{a1}-$ 及び $-Y^{a1'}$ は両方とも、

【化 8 1】

30



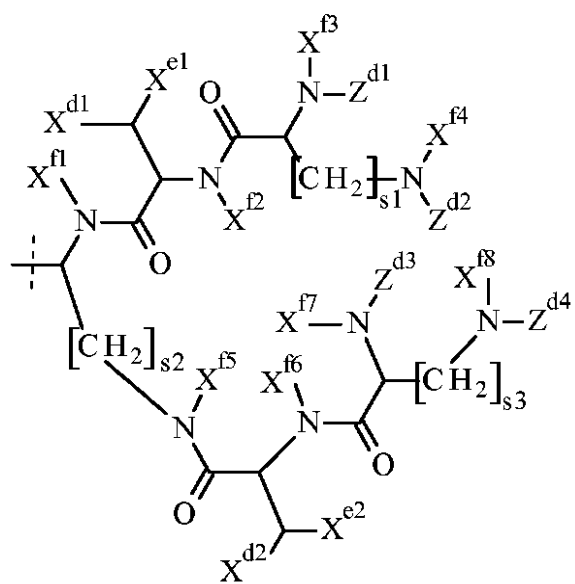
であり、

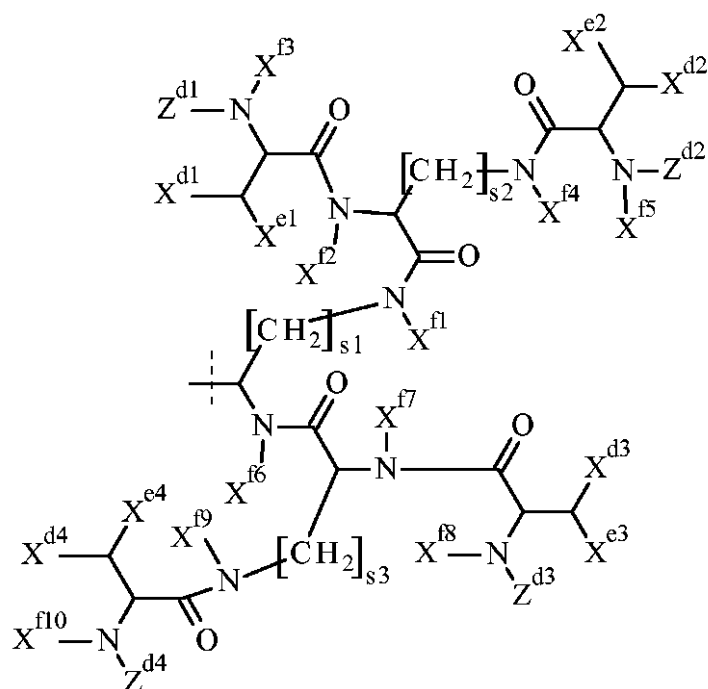
アスタリスクで印を付けた破線は $-Z^c$ に結合している。

【0 4 7 7】

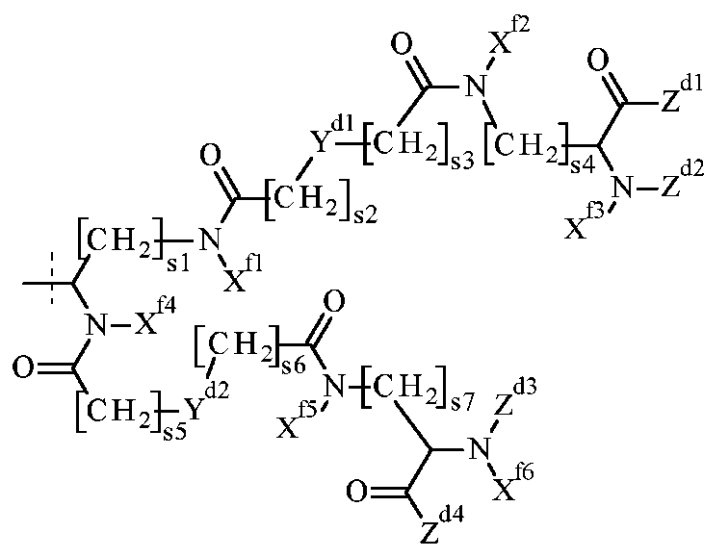
等しく好ましい実施形態において、 $-Z$ は、下記のものからなる群から選択される部分を含む。

【化 8 2】

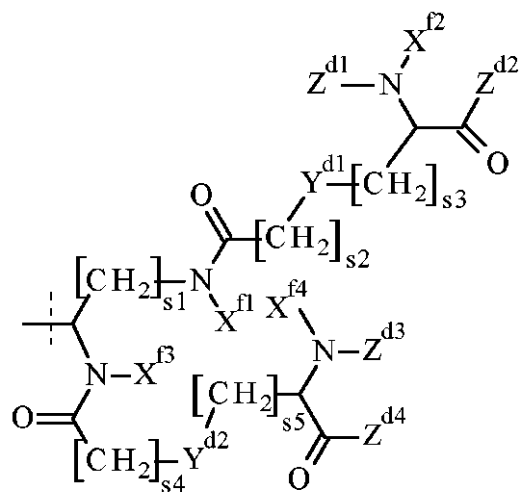




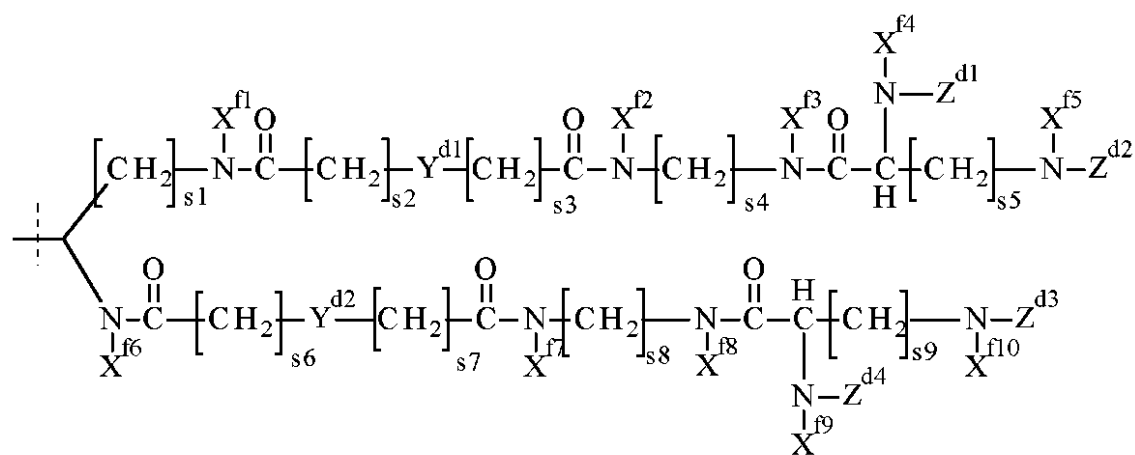
(j-iii),



(j-iv),



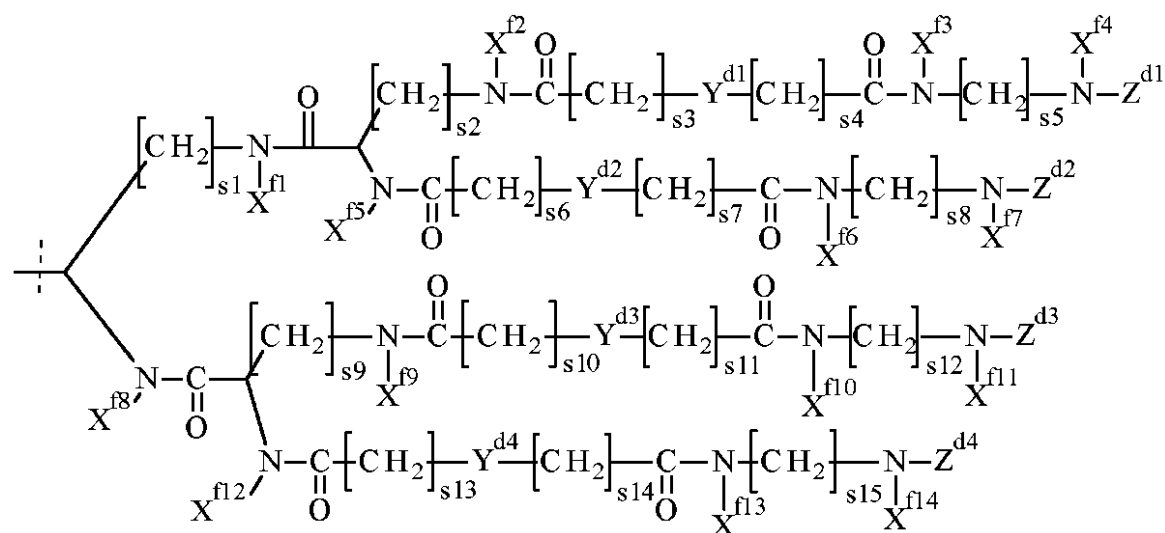
(j-v),



10

(j-)

vi)



20

(j-vii)

30

式中、

破線は、 $-L^2-$ への結合を示し；

s_1 、 s_2 、 s_3 、 s_4 、 s_5 、 s_6 、 s_7 、 s_8 、 s_9 、 s_{10} 、 s_{11} 、 s_{12} 、 s_{13} 、 s_{14} 及び s_{15} は互いに独立に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10から選択され；

$-X^{d1}$ 、 $-X^{d2}$ 、 $-X^{d3}$ 及び $-X^{d4}$ は互いに独立に、 $-OH$ 、 $-SH$ 及び $-NR^{g1}R^{g2}$ からなる群から選択され；好ましくは $-OH$ であり；

$-X^{e1}$ 、 $-X^{e2}$ 、 $-X^{e3}$ 及び $-X^{e4}$ は互いに独立に、 $-H$ 、 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；

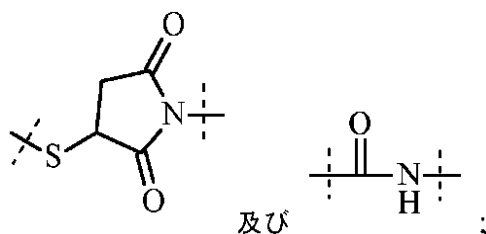
$-R^{g1}$ 及び $-R^{g2}$ は互いに独立に、 $-H$ 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル及び C_2-6 アルキニルからなる群から選択され；

$-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 、 $-X^{f10}$ 、 $-X^{f11}$ 、 $-X^{f12}$ 、 $-X^{f13}$ 及び $-X^{f14}$ は互いに独立に、 $-H$ 、 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；好ましくは $-H$ であり；

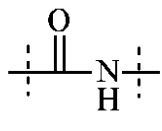
$-Y^{d1}$ 、 $-Y^{d2}$ 、 $-Y^{d3}$ 及び $-Y^{d4}$ は互いに独立に、

40

【化 8 3】



及び



からなる群から選択され；

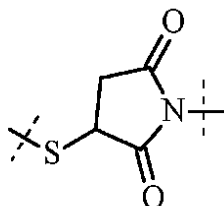
$-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ は互いに独立に、タンパク質、より好ましくはランダムコイルタンパク質、最も好ましくはPA、PAS、PAG、PG及びXTENからなる群から選択されるランダムコイルタンパク質である。

10

【0 4 7 8】

ある好ましい実施形態において、式 (j-iv)、(j-v) 及び (j-vi) の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ 並びに式 (j-vii) の $-Y^{d1}-$ 、 $-Y^{d2}-$ 、 $-Y^{d3}-$ 及び $-Y^{d4}-$ は、

【化 8 4】



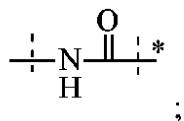
20

である。

【0 4 7 9】

別の好ましい実施形態において、式 (j-iv)、(j-v) 及び (j-vi) の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ 並びに式 (j-vii) の $-Y^{d1}-$ 、 $-Y^{d2}-$ 、 $-Y^{d3}-$ 及び $-Y^{d4}-$ は、

【化 8 5】



30

であり；

式中、

アスタリスクで印を付けた破線は、それぞれ $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ の方向に向かっており、印が付いていない破線は $-L^2-$ の方向に向かっている。

【0 4 8 0】

好ましくは、式 (j-i) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 及び $-X^{f8}$ は $-H$ であり；式 (j-i) の $-X^{d1}$ 及び $-X^{d2}$ は $-OH$ であり；式 (j-i) の $-X^{e1}$ 及び $-X^{e2}$ は $-H$ 及びメチルからなる群から選択され；式 (j-i) の $s1$ 、 $s2$ 、 $s3$ 及び $s4$ は、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択される。さらにより好ましくは、式 (j-i) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 及び $-X^{f8}$ は $-H$ であり；式 (j-i) の $-X^{d1}$ 及び $-X^{d2}$ は $-OH$ であり；式 (j-i) の $-X^{e1}$ 及び $-X^{e2}$ は $-H$ であり；式 (j-i) の $s1$ 、 $s2$ 、 $s3$ 及び $s4$ は 4 である。

40

【0 4 8 1】

好ましくは、式 (j-ii) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 及び $-X^{f4}$ は $-H$ であり；式 (j-ii) の $-X^{d1}$ 、 $-X^{d2}$ 、 $-X^{d3}$ 及び $-X^{d4}$ は $-OH$ であり；式 (j-ii) の $-X^{e1}$ 、 $-X^{e2}$ 、 $-X^{e3}$ 及び $-X^{e4}$ は $-H$ 及びメチルからなる群から選択され；式 (j-ii) の $s1$ 、 $s2$ 、 $s3$ 、 $s4$ 及び $s5$ は 1、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択される。さらにより好ましくは、式 (j-ii) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 及び $-X^{f4}$ は $-H$ であり；式 (j-ii) の $-X^{d1}$ 、 $-X^{d2}$ 、 $-X^{d3}$ 及び $-X^{d4}$

50

は-OHであり；式(j-ii)の $-X^{e1}$ 、 $-X^{e2}$ 、 $-X^{e3}$ 及び $-X^{e4}$ は-Hであり；s1は式(j-i)の4であり、式(j-ii)のs2、s3、s4及びs5は1である。

【0482】

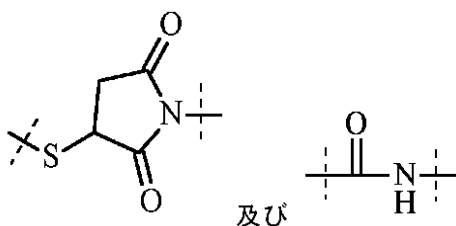
好ましくは、式(j-iii)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 及び $-X^{f10}$ は-Hであり；式(j-iii)の $-X^{d1}$ 、 $-X^{d2}$ 、 $-X^{d3}$ 及び $-X^{d4}$ は-OHであり；式(j-iii)の $-X^{e1}$ 、 $-X^{e2}$ 、 $-X^{e3}$ 及び $-X^{e4}$ は-H及びメチルからなる群から選択され；式(j-iii)のs1、s2及びs3は2、3、4、5及び6からなる群から選択される。さらに好ましくは、式(j-iii)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 及び $-X^{f10}$ は-Hであり；式(j-iii)の $-X^{d1}$ 、 $-X^{d2}$ 、 $-X^{d3}$ 及び $-X^{d4}$ は-OHであり；式(j-iii)の $-X^{e1}$ 、 $-X^{e2}$ 、 $-X^{e3}$ 及び $-X^{e4}$ は-Hであり；式(j-ii)のs1、s2及びs3は4である。

10

【0483】

好ましくは、式(j-iv)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 及び $-X^{f6}$ は-Hであり；式(j-iv)のs1、s2、s3、s4、s5、s6及びs7は1、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択され； $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

【化86】



20

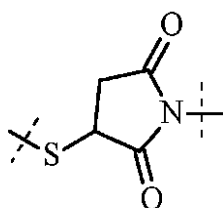
からなる群から選択される。

【0484】

さらに好ましい実施形態において、式(j-iv)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 及び $-X^{f6}$ は-Hであり；式(j-iv)のs1は3であり、式(j-iv)のs2は5であり、式(j-iv)のs3は2であり、式(j-iv)のs4は4であり、式(j-iv)のs5は5であり、式(j-iv)のs6は2であり、式(j-iv)のs7は4であり；式(j-iv)の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

30

【化87】



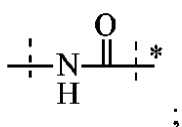
である。

【0485】

同様に好ましい実施形態において、式(j-iv)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 及び $-X^{f6}$ は-Hであり；式(j-iv)のs1は3であり、式(j-iv)のs2は5であり、式(j-iv)のs3は2であり、式(j-iv)のs4は4であり、式(j-iv)のs5は5であり、式(j-iv)のs6は2であり、式(j-iv)のs7は4であり；式(j-iv)の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

40

【化88】



50

であり；

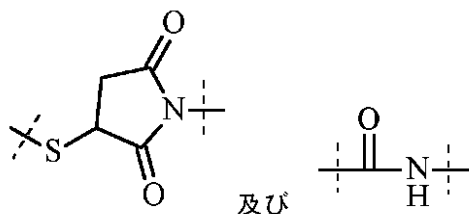
式中、

アスタリスクで印を付けた破線は、それぞれ $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ の方に向かっており、印の付いていない破線は $-L^2-$ の方に向かっている。

【0486】

好ましくは、式(j-v)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 及び $-X^{f4}$ は $-H$ であり；式(j-v)のs1、s2、s3、s4及びs5は、1、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択され；式(j-v)の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

【化89】



10

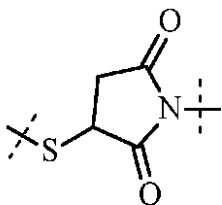
からなる群から選択される。

【0487】

さらにより好ましい実施形態において、式(j-v)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 及び $-X^{f4}$ は $-H$ であり；式(j-v)のs1は3であり、式(j-v)のs2は2であり、式(j-v)のs3は1であり、式(j-v)のs4は2であり、式(j-v)のs5は1であり；式(j-v)の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

20

【化90】



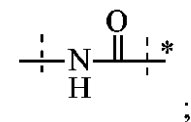
30

である。

【0488】

同様に好ましい実施形態において、式(j-v)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 及び $-X^{f4}$ は $-H$ であり；式(j-v)のs1は3であり、式(j-v)のs2は2であり、式(j-v)のs3は1であり、式(j-v)のs4は2であり、式(j-v)のs5は1であり；式(j-v)の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

【化91】



40

であり；

式中、

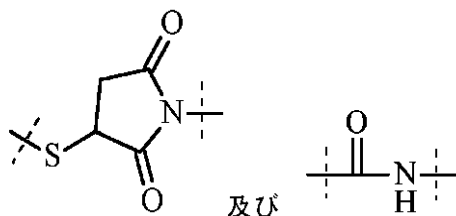
アスタリスクで印を付けた破線は、それぞれ $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ の方に向いており、印の付いていない破線は、 $-L^2-$ の方に向いている。

【0489】

好ましくは、式(j-vi)の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 及び $-X^{f10}$ は $-H$ であり；式(j-vi)のs1、s2、s3、s4、s5、s6、s7、s8及びs9は1、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択され；式(j-vi)の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

50

【化 9 2】



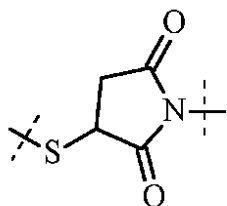
からなる群から選択される。

【0490】

10

さらにより好ましい実施形態において、式 (j-vi) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 及び $-X^{f10}$ は $-H$ であり；式 (j-vi) の $s1$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s2$ は 5 であり、式 (j-vi) の $s3$ は 2 であり、式 (j-vi) の $s4$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s5$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s6$ は 5 であり、式 (j-vi) の $s7$ は 2 であり、式 (j-vi) の $s8$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s9$ は 4 であり；式 (j-v) の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

【化 9 3】



20

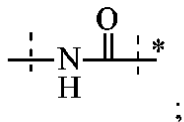
である。

【0491】

同様に好ましい実施形態において、式 (j-vi) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 及び $-X^{f10}$ は $-H$ であり；式 (j-vi) の $s1$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s2$ は 5 であり、式 (j-vi) の $s3$ は 2 であり、式 (j-vi) の $s4$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s5$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s6$ は 5 であり、式 (j-vi) の $s7$ は 2 であり、式 (j-vi) の $s8$ は 4 であり、式 (j-vi) の $s9$ は 4 であり；式 (j-v) の $-Y^{d1}-$ 及び $-Y^{d2}-$ は、

30

【化 9 4】



であり；

式中、

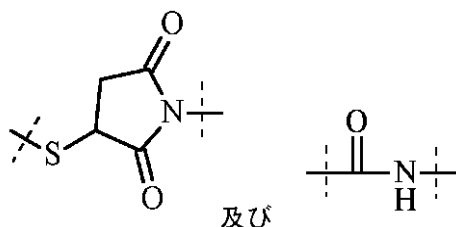
アスタリスクで印を付けた破線は、それぞれ $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ の方向に向いており、印の付いていない破線は、 $-L^2-$ の方向に向いている。

40

【0492】

好ましくは、式 (j-vii) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 、 $-X^{f10}$ 、 $-X^{f11}$ 、 $-X^{f12}$ 、 $-X^{f13}$ 及び $-X^{f14}$ は $-H$ であり；式 (j-vii) の $s1$ 、 $s2$ 、 $s3$ 、 $s4$ 、 $s5$ 、 $s6$ 、 $s7$ 、 $s8$ 、 $s9$ 、 $s10$ 、 $s11$ 、 $s12$ 、 $s13$ 、 $s14$ 及び $s15$ は、1、2、3、4、5、6 及び 7 からなる群から選択され；式 (j-vii) の $-Y^{d1}-$ 、 $-Y^{d2}-$ 、 $-Y^{d3}-$ 及び $-Y^{d4}-$ は、

【化 9 5】



及び

からなる群から選択される。

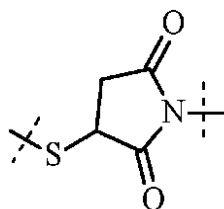
【0 4 9 3】

10

さらにより好ましい実施形態において、式 (j-vii) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 、 $-X^{f10}$ 、 $-X^{f11}$ 、 $-X^{f12}$ 、 $-X^{f13}$ 及び $-X^{f14}$ は $-H$ であり； $-H$ であり；式 (j-vii) の $s1$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s2$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s3$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s4$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s5$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s6$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s7$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s8$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s9$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s10$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s11$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s12$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s13$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s14$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s15$ は 4 であり；式 (j-vii) の $-Y^{d1}-$ 、 $-Y^{d2}-$ 、 $-Y^{d3}-$ 及び $-Y^{d4}-$ は、

【化 9 6】

20



である。

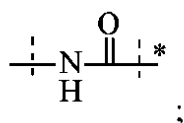
【0 4 9 4】

30

同様に好ましい実施形態において、式 (j-vii) の $-X^{f1}$ 、 $-X^{f2}$ 、 $-X^{f3}$ 、 $-X^{f4}$ 、 $-X^{f5}$ 、 $-X^{f6}$ 、 $-X^{f7}$ 、 $-X^{f8}$ 、 $-X^{f9}$ 、 $-X^{f10}$ 、 $-X^{f11}$ 、 $-X^{f12}$ 、 $-X^{f13}$ 及び $-X^{f14}$ は $-H$ であり； $-H$ であり；式 (j-vii) の $s1$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s2$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s3$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s4$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s5$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s6$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s7$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s8$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s9$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s10$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s11$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s12$ は 4 であり、式 (j-vii) の $s13$ は 5 であり、式 (j-vii) の $s14$ は 2 であり、式 (j-vii) の $s15$ は 4 であり；式 (j-vii) の $-Y^{d1}-$ 、 $-Y^{d2}-$ 、 $-Y^{d3}-$ 及び $-Y^{d4}-$ は、

【化 9 7】

40



；

であり；

アスタリスクで印を付けた破線は、それぞれ $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ の方向に向いており、印の付いていない破線は、 $-L^2-$ の方向に向いている。

【0 4 9 5】

好ましくは、式 (j-i)、(j-ii)、(j-iii)、(j-iv)、(j-v)、(j-vi) 及び (j-vii) の $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ は同じ構造を有する。

【0 4 9 6】

50

1 実施形態において、式 (j-i)、(j-ii)、(j-iii)、(j-iv)、(j-v)、(j-vi) 及び (j-vii) の $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ はPA部分である。

【0497】

別の実施形態において、式 (j-i)、(j-ii)、(j-iii)、(j-iv)、(j-v)、(j-vi) 及び (j-vii) の $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ はPAS部分である。

【0498】

別の実施形態において、式 (j-i)、(j-ii)、(j-iii)、(j-iv)、(j-v)、(j-vi) 及び (j-vii) の $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ はPAG部分である。

【0499】

別の実施形態において、式 (j-i)、(j-ii)、(j-iii)、(j-iv)、(j-v)、(j-vi) 及び (j-vii) の $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ はPG部分である。 10

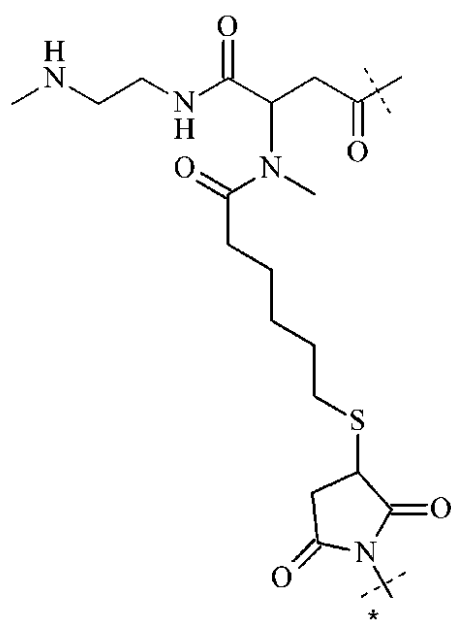
【0500】

別の実施形態において、式 (j-i)、(j-ii)、(j-iii)、(j-iv)、(j-v)、(j-vi) 及び (j-vii) の $-Z^{d1}$ 、 $-Z^{d2}$ 、 $-Z^{d3}$ 及び $-Z^{d4}$ はXTEN部分である。

【0501】

好ましい実施形態は、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有する：

【化98】



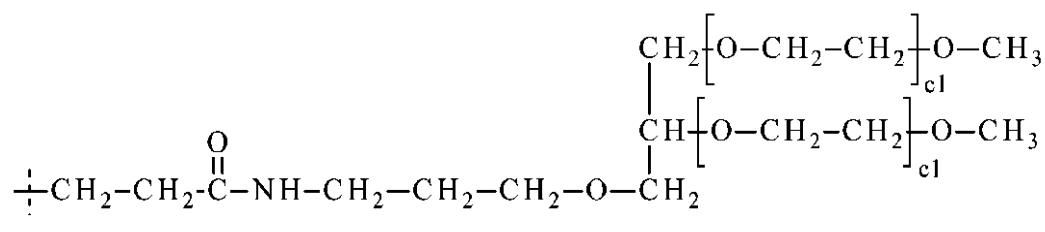
(IIe),

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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：

【化99】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して約400～500の範囲の整数である)。

【0502】

好ましくは、式(IIe)のc1は、約450である。

20

30

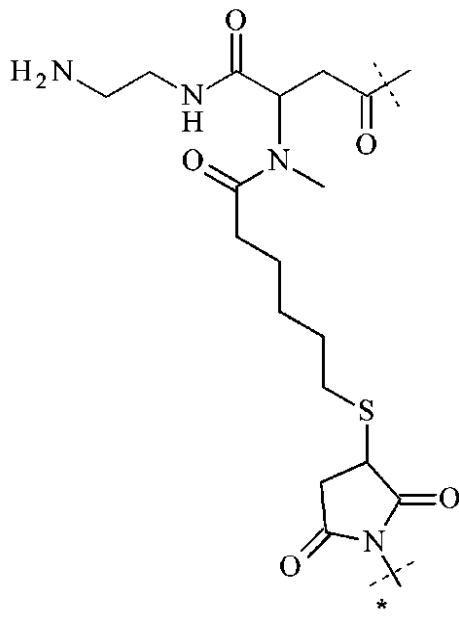
40

50

【0503】

同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有する：

【化100】



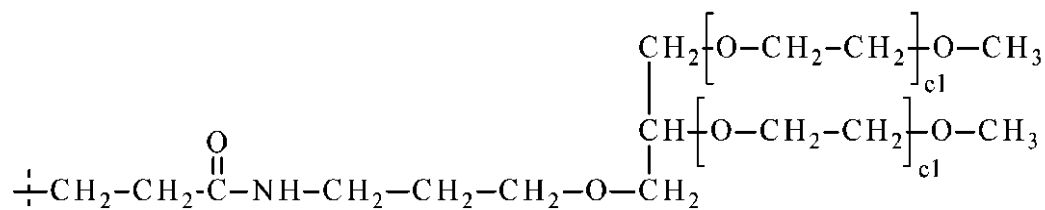
(IIe-i),

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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：

【化101】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して約400～500の範囲の整数である)。

【0504】

好ましくは、式(IIe-i)のc1は、約450である。

【0505】

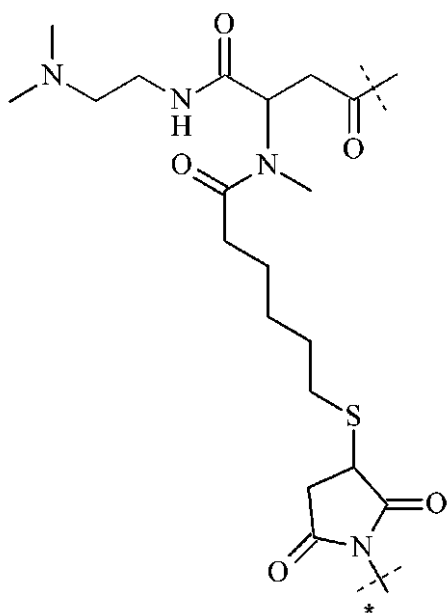
別の同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有する：

10

20

30

【化 1 0 2】



(Ile-ii),

10

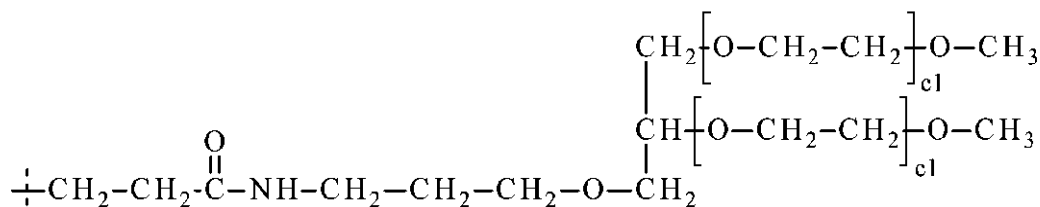
(式中、

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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

20

アスタリスクが付いている破線は、部分：

【化 1 0 3】



30

への結合を示し、式中、

各clは、独立して約400～500の範囲の整数である)。

【0 5 0 6】

好ましくは、式(Ile-ii)のclは、約450である。

【0 5 0 7】

一実施形態において、式(Ile)、(Ile-i)及び(Ile-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号25の配列を有する。

【0 5 0 8】

別の実施形態において、式(Ile)、(Ile-i)及び(Ile-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号30の配列を有する。

40

【0 5 0 9】

別の実施形態において、式(Ile)、(Ile-i)及び(Ile-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号20の配列を有する。

【0 5 1 0】

別の実施形態において、式(Ile)、(Ile-i)及び(Ile-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号21の配列を有する。

【0 5 1 1】

別の実施形態において、式(Ile)、(Ile-i)及び(Ile-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号22の配列を有する。

【0 5 1 2】

50

別の実施形態において、式(IIe)、(IIe-i)及び(IIe-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号23の配列を有する。

【0513】

好ましい実施形態において、式(IIe)、(IIe-i)及び(IIe-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号24の配列を有する。

【0514】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、c1が約450であり、CNP部分が配列番号24の配列を有し、26位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基によって-L¹-に結合されている、式(IIe)を有する。

【0515】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、c1が約450であり、CNP部分が配列番号24の配列を有し、26位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基によって-L¹-に結合されている、式(IIe-i)を有する。

【0516】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、c1が約450であり、CNP部分が配列番号24の配列を有し、26位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基によって-L¹-に結合されている、式(IIe-ii)を有する。

【0517】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、30位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0518】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、30位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0519】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、30位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0520】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、29位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0521】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、29位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0522】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、29位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0523】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、28位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0524】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、28位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0525】

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、28位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0526】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、27位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0527】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、27位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

10

【0528】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、27位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0529】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、27位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0530】

20

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、27位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0531】

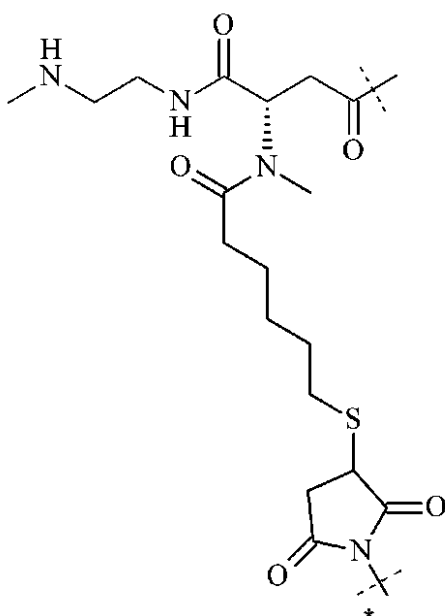
別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii)を有し、ここでc1は約450であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、27位のリジンの側鎖により提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0532】

したがって、好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe')を有する：

30

【化104】



40

(IIe'),

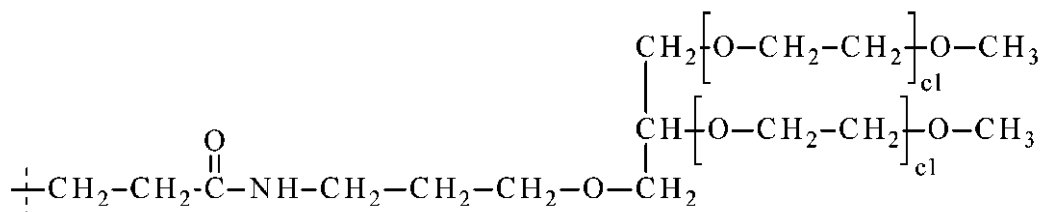
(式中、

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、配列番号24のCNP部分の2

50

6位のリジンの側鎖によって提供される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：

【化105】



10

への結合を示し、式中、

各clは、独立して約400～500の範囲の整数である。

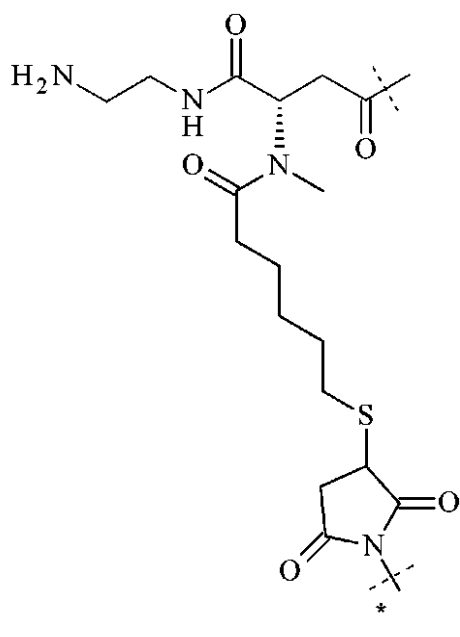
【0533】

好ましくは、式(IIe')の各clは、約450である。

【0534】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-i')を有する：

【化106】



20

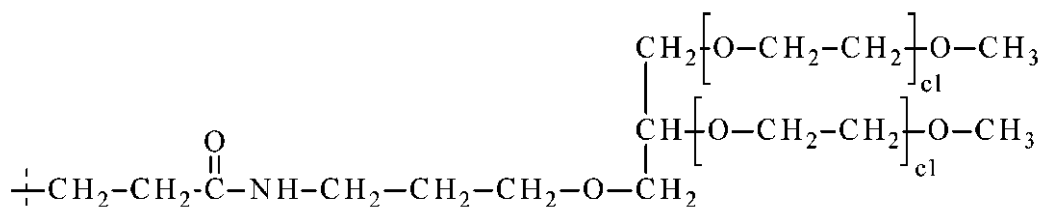
30

(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、配列番号24のCNP部分の2
6位のリジンの側鎖によって提供される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：

【化107】



40

への結合を示し、式中、

各clは、独立して約400～500の範囲の整数である。

【0535】

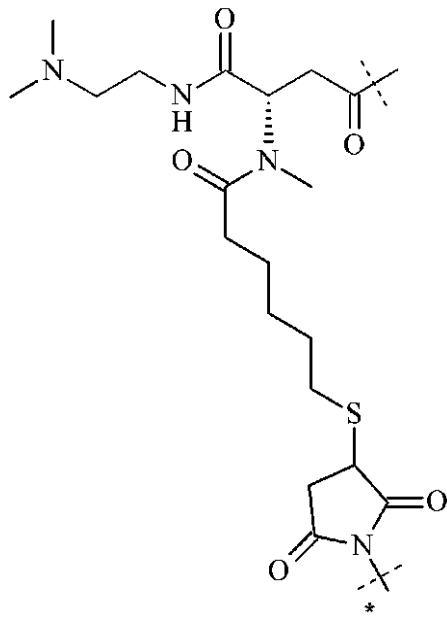
50

好ましくは、式(IIe-i')の各c1は、約450である。

【0536】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIe-ii')を有する：

【化108】

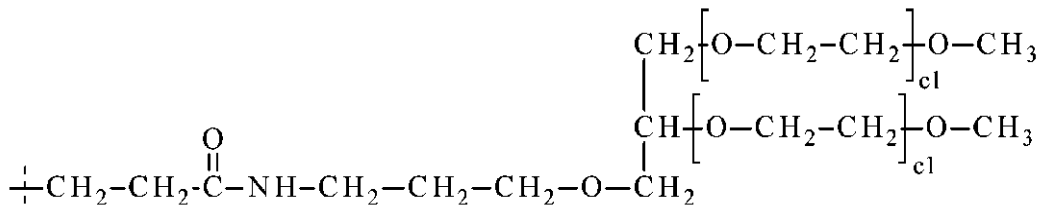


(式中、

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、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される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：

【化109】



への結合を示し、式中、

各c1は、独立して約400～500の範囲の整数である)。

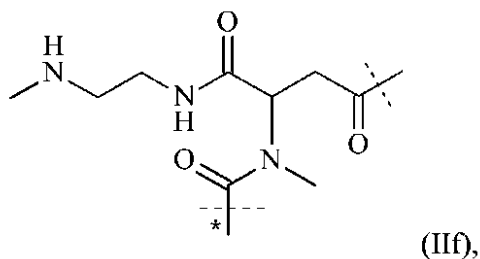
【0537】

好ましくは、式(IIe-ii')の各c1は、約450である。

【0538】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIf)を有する：

【化110】



(式中、

10

20

30

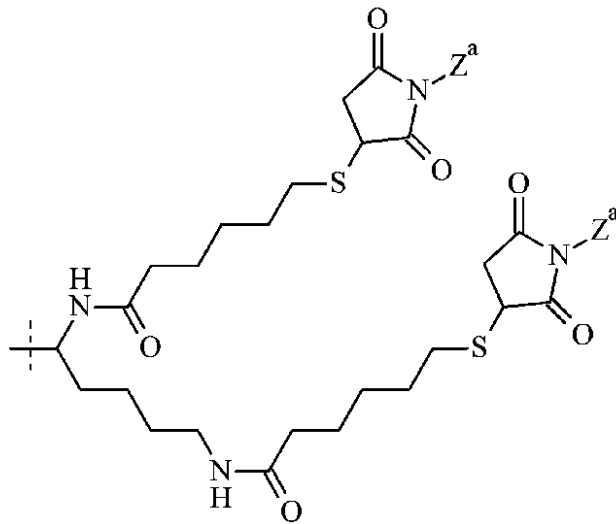
40

50

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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、構造：

【化 1 1 1】

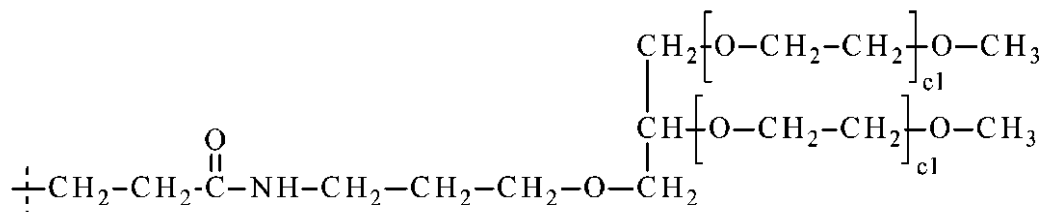


10

を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 1 2】



20

であり、式中各c1は、独立して約200～250の範囲の整数である)。

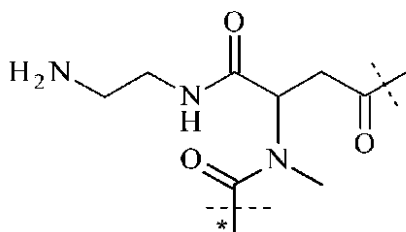
【0 5 3 9】

好ましくは、式(IIf)の各c1は、約225である。

【0 5 4 0】

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

【化 1 1 3】



(IIf-i),

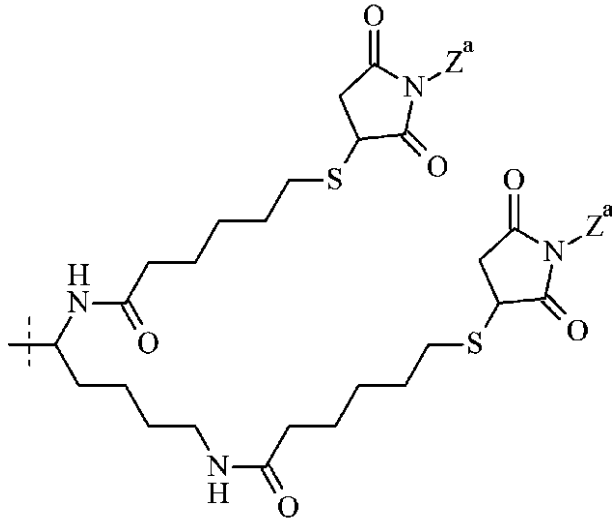
40

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、構造：

【化 1 1 4】



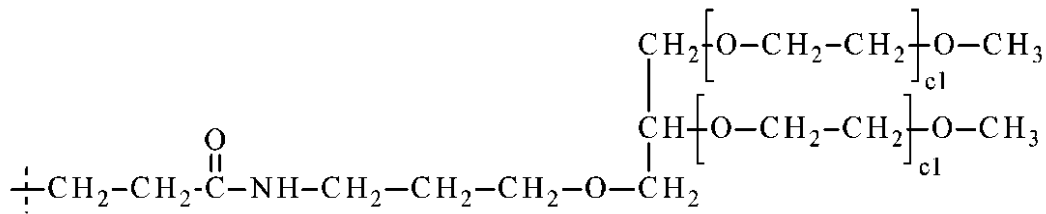
10

を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 1 5】

20



であり、この式中の各c1は、独立して約200～250の範囲の整数である)。

【0 5 4 1】

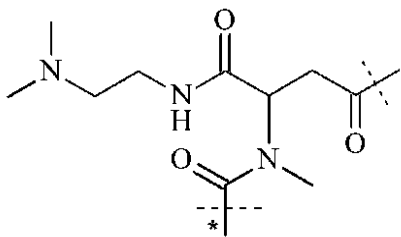
好ましくは、式(IIIf-i)の各c1は、約225である。

【0 5 4 2】

30

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIIf-ii)を有する：

【化 1 1 6】



(IIIf-ii),

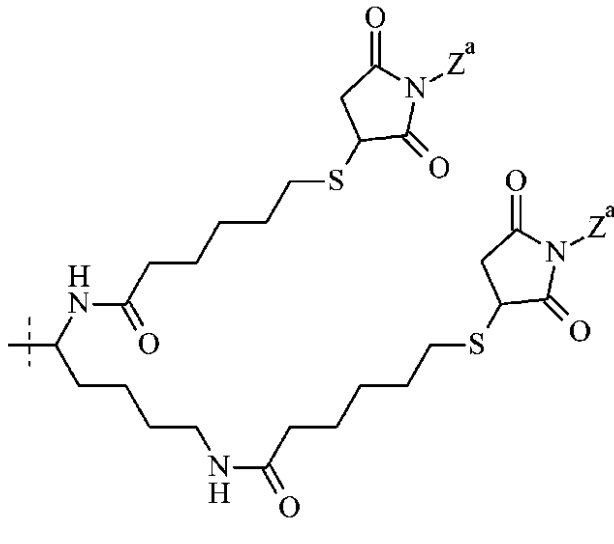
40

(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、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖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、構造：

【化 1 1 7】



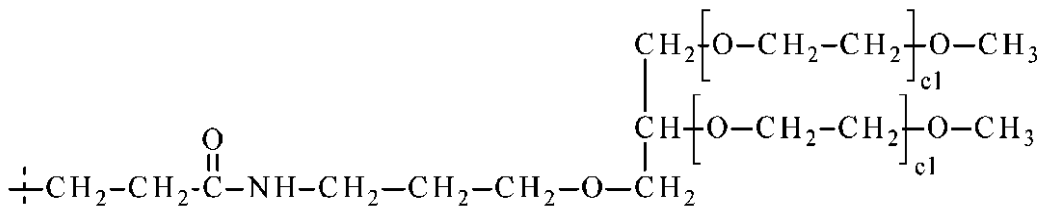
10

を有する-Zへの結合を示し、式中、

各-Z^aは、

【化 1 1 8】

20



であり、この式中の各c1は、独立して約200～250の範囲の整数である)。

【0 5 4 3】

好ましくは、式(IIf-ii)の各c1は、約225である。

【0 5 4 4】

30

1実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号25の配列を有する。

【0 5 4 5】

1実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号30の配列を有する。

【0 5 4 6】

別の実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号20の配列を有する。

【0 5 4 7】

別の実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号21の配列を有する。

40

【0 5 4 8】

別の実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号22の配列を有する。

【0 5 4 9】

別の実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号23の配列を有する。

【0 5 5 0】

別の実施形態において、式(IIf)、(IIf-i)及び(IIf-ii)のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号24の配列を有する。

50

【0551】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号24の配列を有し、26位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0552】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-i)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号24の配列を有し、26位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0553】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-ii)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号24の配列を有し、26位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

10

【0554】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、27位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0555】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-i)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、27位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

20

【0556】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-ii)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、27位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0557】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、30位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0558】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-i)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、30位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

30

【0559】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-ii)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、30位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0560】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、29位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

40

【0561】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-i)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、29位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0562】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-ii)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、29位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0563】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf)を有し、c1は約225で

50

あり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、28位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0564】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-i)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、28位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0565】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-ii)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、28位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

10

【0566】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、27位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0567】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-i)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、27位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

【0568】

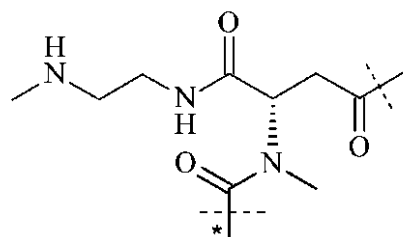
別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式(IIf-ii)を有し、c1は約225であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、27位のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して-L¹-に結合されている。

20

【0569】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、式(IIf')を有する：

【化119】



(IIf'),

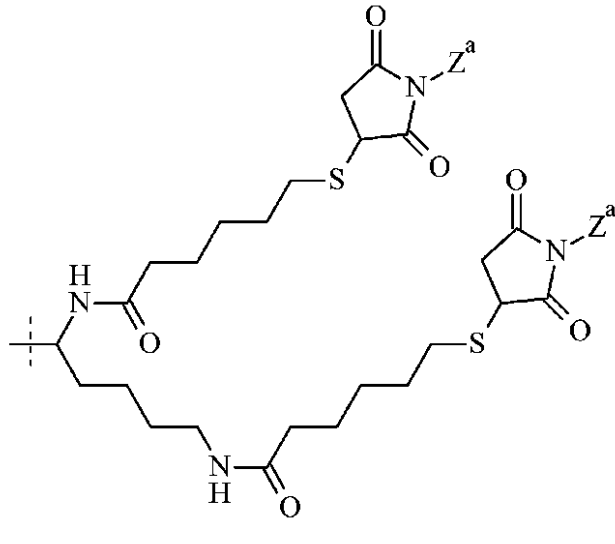
30

(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、配列番号24のCNP部分の26位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

【化 1 2 0】

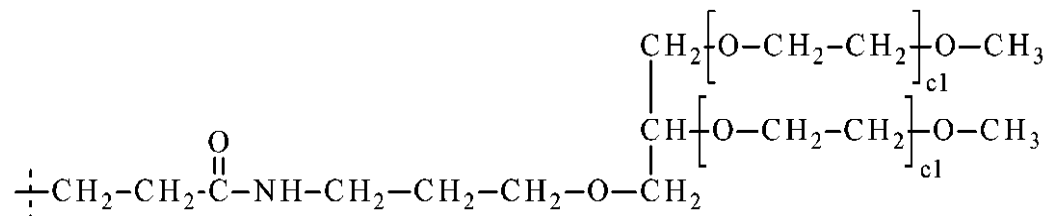


10

を有する $-Z$ への結合を示し、式中、

各 Z^a は、

【化 1 2 1】



20

であり、式中各 $c1$ は、独立して約 200～250 の範囲の整数である)。

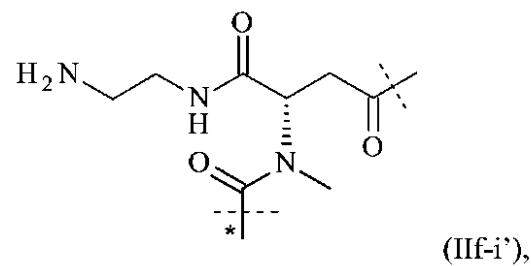
【0 5 7 0】

好ましくは、式 (IIf') の各 $c1$ は、約 225 である。

【0 5 7 1】

別の好ましい実施形態において、本発明の CNP プロドラッグは、式 (IIf-i') を有する：

【化 1 2 2】



(IIf-i'),

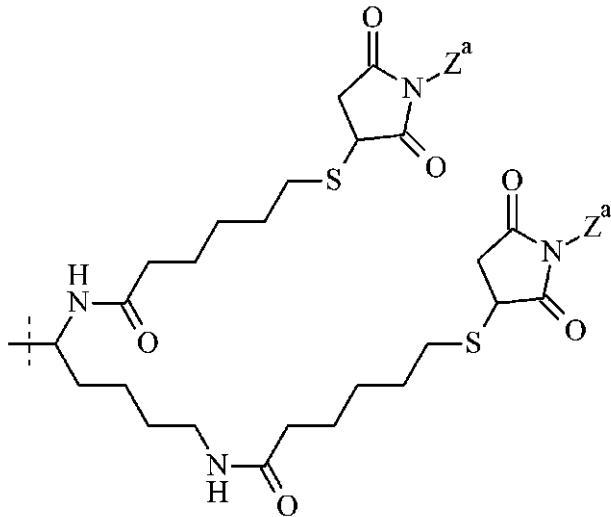
40

(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、配列番号 24 の CNP 部分の 26 位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

【化 1 2 3】

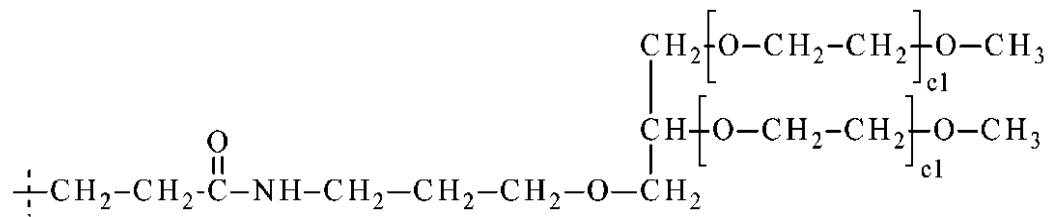


10

を有する $-Z$ への結合を示し、式中、

各 Z^a は、

【化 1 2 4】



20

であり、この式中の各 $c1$ は、独立して約 200～250 の範囲の整数である)。

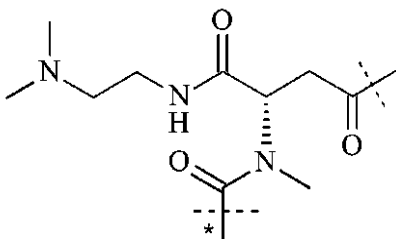
【0 5 7 2】

好ましくは、式 (II f-i') の各 $c1$ は、約 225 である。

【0 5 7 3】

別の好ましい実施形態において、本発明の CNP プロドラッグは、式 (II f-ii') を有する：

【化 1 2 5】



(II f-ii'),

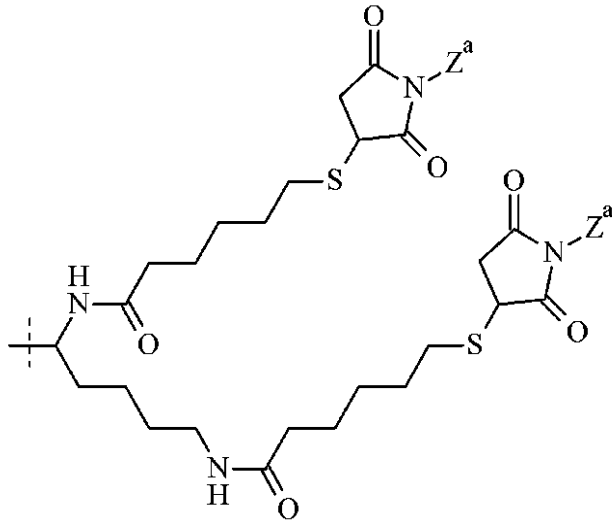
40

(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、配列番号 24 の CNP 部分の 26 位のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し、

アスタリスクが付いている破線は、構造：

【化 1 2 6】

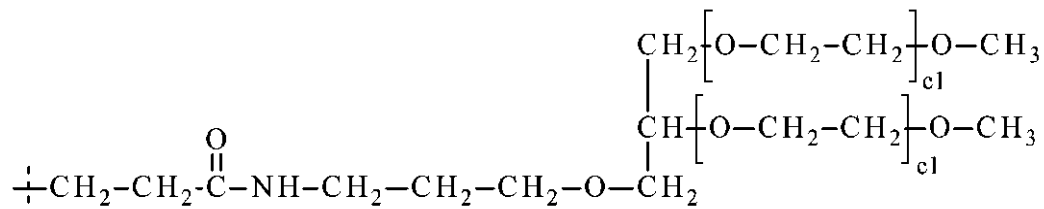


10

を有する-Zへの結合を示し、式中、

各Z^aは、

【化 1 2 7】



20

であり、この式中の各c1は、独立して約200～250の範囲の整数である)。

【0 5 7 4】

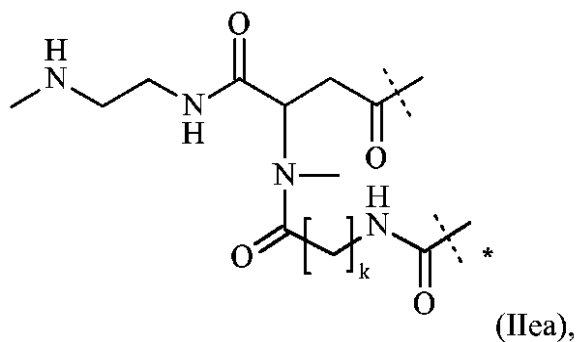
好ましくは、式(IIf-ii')の各c1は、約225である。

【0 5 7 5】

同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIea) のものである。

30

【化 1 2 8】



40

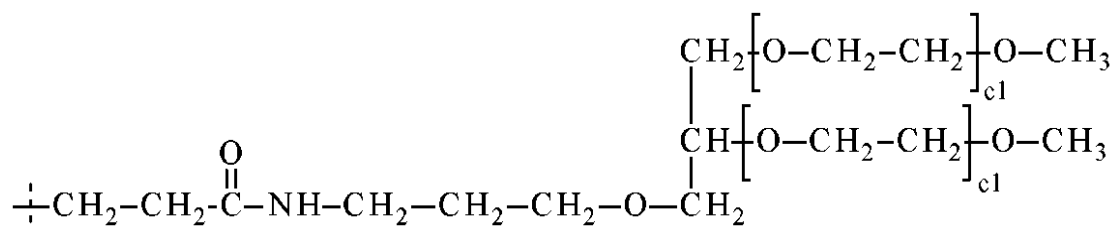
式中、

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、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記部分：

【化 1 2 9】



への結合を示し、

各c1は、独立に400～500の範囲である整数である。

10

【0 5 7 6】

好ましくは、式 (IIea) のc1は約450である。

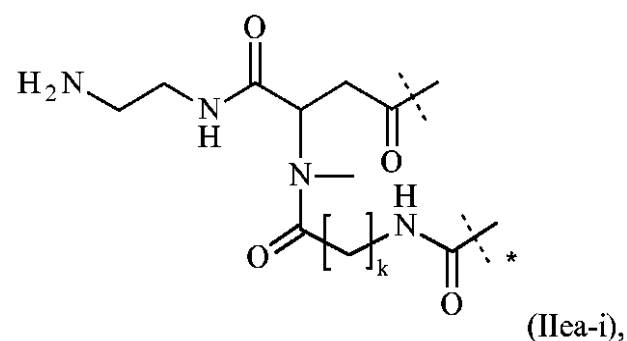
【0 5 7 7】

好ましくは、式 (IIea) のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

【0 5 7 8】

同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIea-i) のものである。

【化 1 3 0】



20

式中、

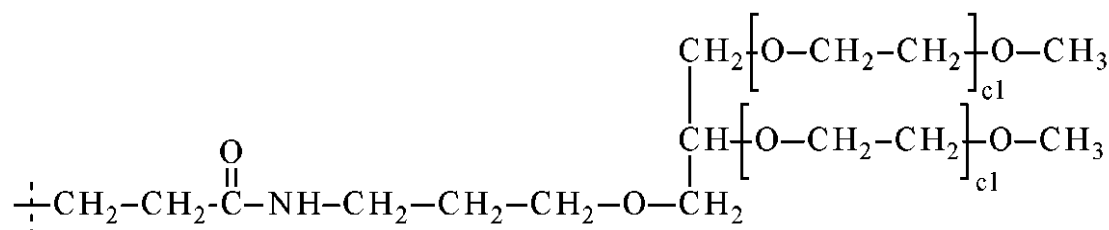
印の付いていない破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し；

30

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記部分：

【化 1 3 1】



40

への結合を示し、

各c1は、独立に400～500の範囲である整数である。

【0 5 7 9】

好ましくは、式 (IIea-i) のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

【0 5 8 0】

好ましくは、式 (IIea-i) のc1は約450である。

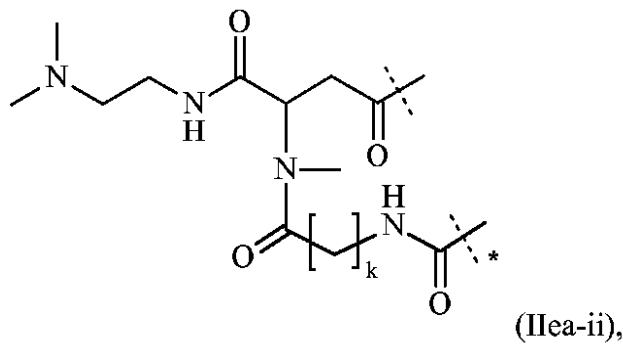
【0 5 8 1】

別の同様に好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIea-i)

50

i) のものである。

【化 1 3 2】



10

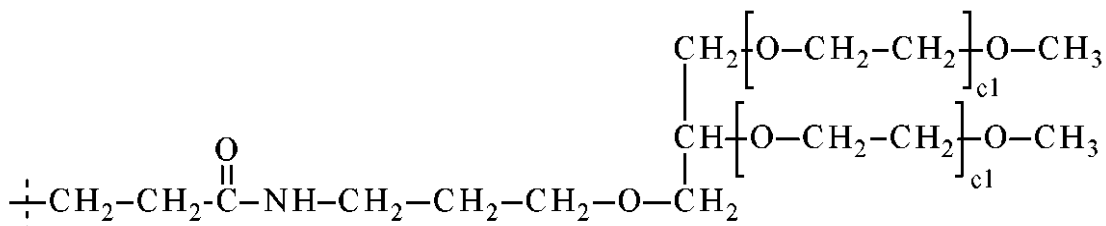
式中、

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、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記部分：

【化 1 3 3】



20

への結合を示し、

各c1は、独立に400～500の範囲である整数である。

【0 5 8 2】

好ましくは、式 (Ilea-ii) のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

30

【0 5 8 3】

好ましくは、式 (Ilea-ii) のc1は約450である。

【0 5 8 4】

1実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号25の配列を有する。

【0 5 8 5】

別の実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号30の配列を有する。

【0 5 8 6】

別の実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号20の配列を有する。

40

【0 5 8 7】

別の実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号21の配列を有する。

【0 5 8 8】

別の実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号22の配列を有する。

【0 5 8 9】

別の実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号23の配列を有する。

50

【0590】

好ましい実施形態において、式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号24の配列を有する。

【0591】

1 実施形態において、CNP部分は、CNPのN末端アミン官能基の窒素を介して式 (Ilea)、(Ilea-i) 及び (Ilea-ii) のCNPプロドラッグにおける $-L^1-$ に結合している。

【0592】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号24の配列を有し、位置26のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

10

【0593】

別の好ましい実施形態において本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-i) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号24の配列を有し、位置26のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0594】

別の好ましい実施形態において本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-ii) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号24の配列を有し、位置26のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0595】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、位置30のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

20

【0596】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-i) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、位置30のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0597】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-ii) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号20の配列を有し、位置30のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

30

【0598】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、位置29のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0599】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-i) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、位置29のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0600】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-ii) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号21の配列を有し、位置29のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

40

【0601】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、位置28のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0602】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (Ilea-i) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、位置28のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

50

【0603】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea-ii) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号22の配列を有し、位置28のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0604】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、位置27のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0605】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea-i) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、位置27のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

10

【0606】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea-ii) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号23の配列を有し、位置27のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0607】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、位置27のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

20

【0608】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea-i) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、位置27のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0609】

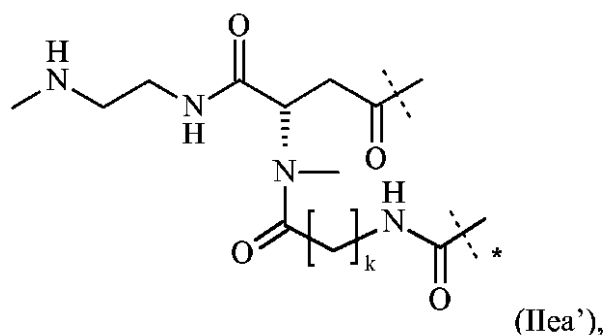
別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは式 (IIea-ii) のものであり、c1は約450であり、CNP部分は配列番号30の配列を有し、位置27のリジンの側鎖によって提供されるアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0610】

従って、好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIea') のものである。

30

【化134】



40

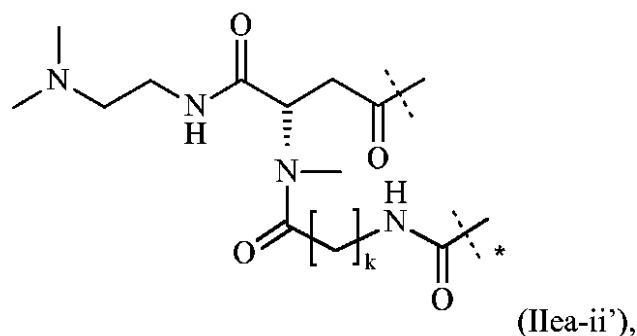
式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することで配列番号24のCNP部分の位置26のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記部分：

【化 1 3 8】



10

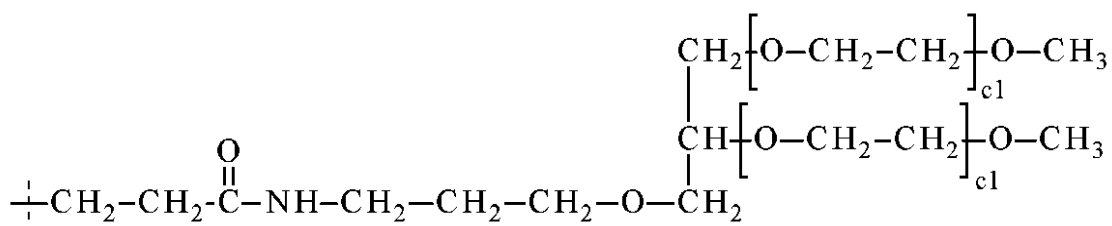
式中、

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することで配列番号24のCNP部分の位置26のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し；

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記部分：

【化 1 3 9】



20

への結合を示し、

各clは、独立に400～500の範囲である整数である。

【0 6 1 7】

好ましくは、式 (IIea-ii') のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

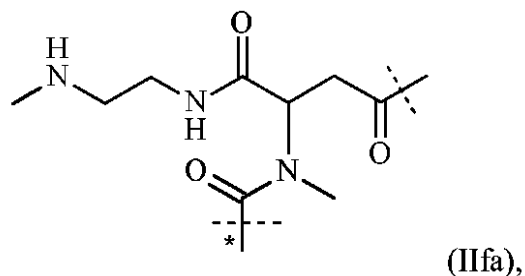
【0 6 1 8】

好ましくは、式 (IIea-ii') の各clは約450である。

【0 6 1 9】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIfa) のものである。

【化 1 4 0】



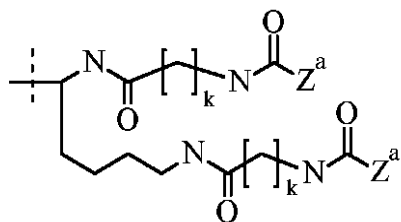
40

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、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記構造：

【化 1 4 1】

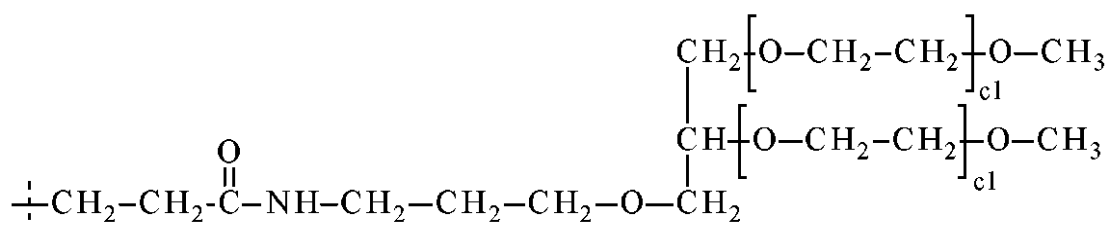


を有する-Zへの結合を示し、

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

各-Z^aは、

【化 1 4 2】



であり、

各c1は、独立に200～250の範囲である整数である。

【0 6 2 0】

好ましくは、式 (IIfa) のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

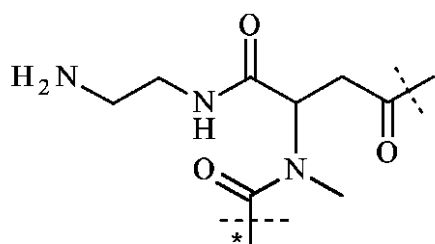
【0 6 2 1】

好ましくは、式 (IIfa) の各c1は約225である。

【0 6 2 2】

別の好ましい実施形態において本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIfa-i) のものである。

【化 1 4 3】



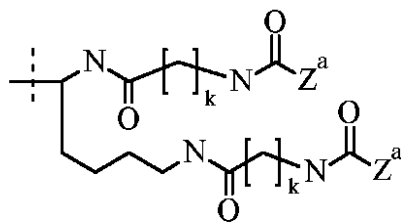
(IIfa-i),

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、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記構造：

【化 1 4 4】

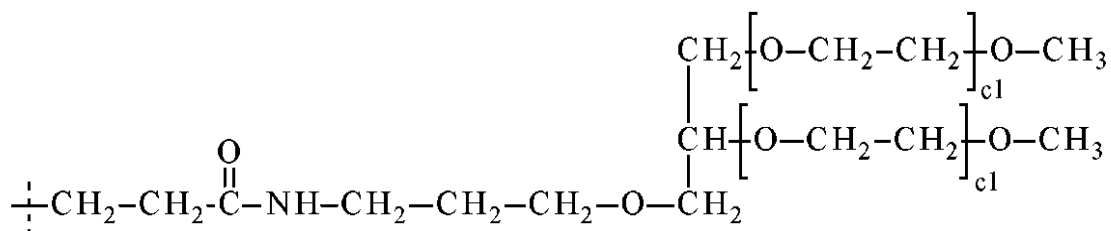


を有する-Zへの結合を示し、

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

各 $-Z^a$ は、

【化 1 4 5】



10

であり、

各c1は、独立に200～250の範囲である整数である。

【 0 6 2 3 】

好ましくは、式 (II fa-i) のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

【 0 6 2 4 】

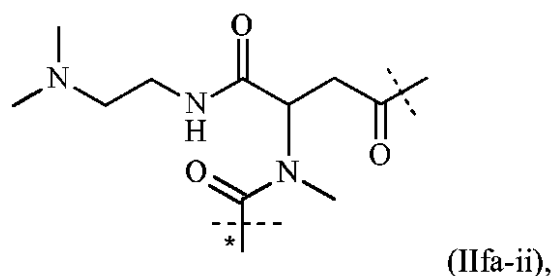
好ましくは、式 (II fa-i) の各 c_1 は約 225 である。

【 0 6 2 5 】

別の好ましい実施形態において本発明のCNPプロドラッグは、下記式（IIfa-ii）のものである。

【化 1 4 6】

20



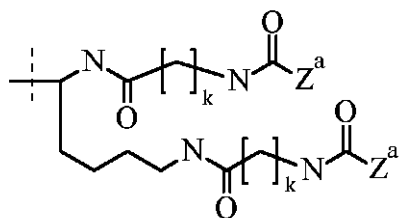
式中、

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、CNP部分である-Dの窒素への結合を示し；

30

アスタリスクで印を付けた破線は、下記構造：：

【化 1 4 7】



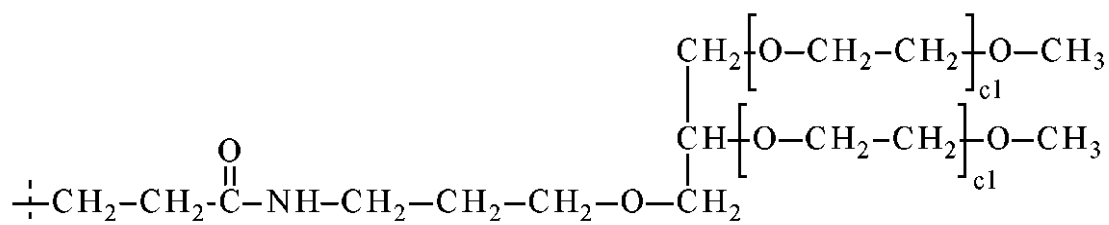
40

を有する $-Z$ への結合を示し、

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

各 $-Z^a$ は、

【化 1 4 8】



であり、

各 $c1$ は、独立に200～250の範囲である整数である。

10

【0 6 2 6】

好ましくは、式 (IIfa-ii) の各 $c1$ は約225である。

【0 6 2 7】

1実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号25の配列を有する。

【0 6 2 8】

別の実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号30の配列を有する。

【0 6 2 9】

別の実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号20の配列を有する。

20

【0 6 3 0】

別の実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号21の配列を有する。

【0 6 3 1】

別の実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号22の配列を有する。

【0 6 3 2】

別の実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号23の配列を有する。

30

【0 6 3 3】

好ましい実施形態において、式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグのCNP部分は、配列番号24の配列を有する。

【0 6 3 4】

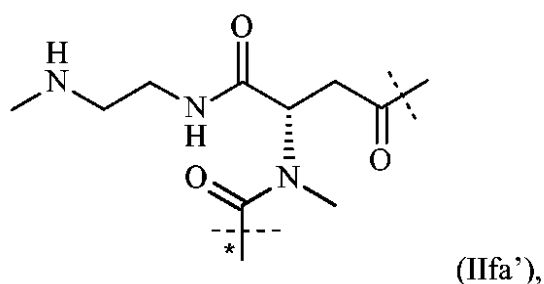
1実施形態において、CNP部分は、CNPのN末端アミン官能基の窒素を介して式 (IIfa)、(IIfa-i) 及び (IIfa-ii) のCNPプロドラッグにおける $-L^1-$ に結合している。

【0 6 3 5】

別の好ましい実施形態において本発明のCNPプロドラッグは、下記式 (IIfa') のものである。

【化 1 4 9】

40



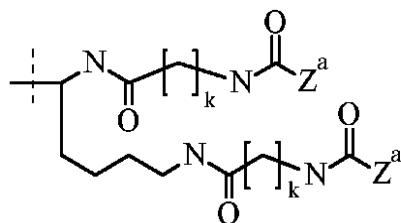
式中、

50

印の付いていない破線は、アミド結合を形成することで配列番号24のCNP部分の位置26のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し；

アスタリスクで印を付けた破線は、下記構造：

【化150】



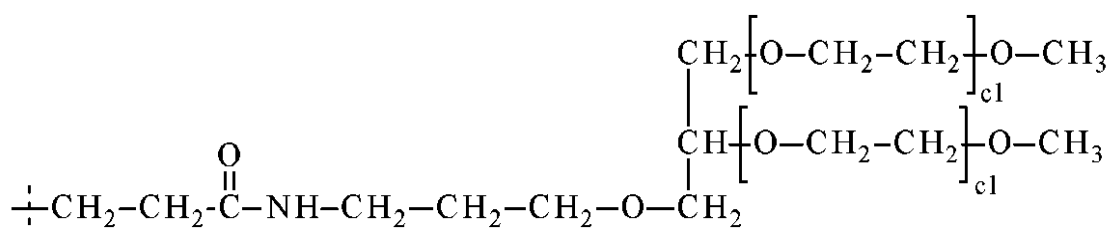
10

を有する-Zへの結合を示し、

k は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

各 Z^a は、

【化151】



20

であり、

各 $c1$ は、独立に200～250の範囲である整数である。

【0636】

好ましくは、式(IIfa')の k は、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

【0637】

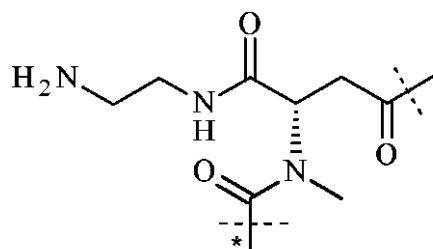
好ましくは、式(IIfa')の各 $c1$ は約225である。

【0638】

別の好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグは、下記式(IIfa-i')のものである。

30

【化152】



(IIfa-i'),

40

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で配列番号24のCNP部分の位置26のリジンの側鎖によって提供される窒素への結合を示し；

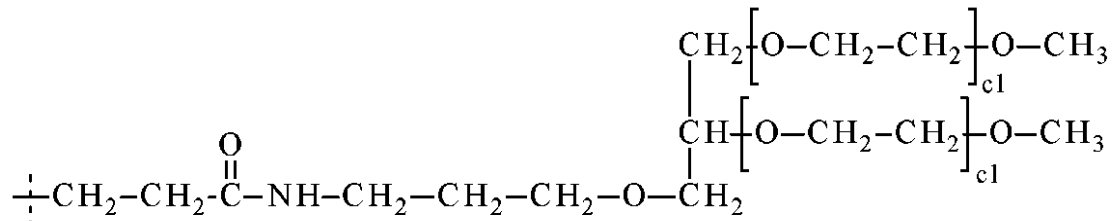
アスタリスクで印を付けた破線は、下記構造：

を有する-Zへの結合を示し、

kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12からなる群から選択され；

各Z^aは、

【化157】



10

であり、

各c1は、独立に200～250の範囲である整数である。

【0642】

好ましくは、式(IIfa-ii')のkは、2、3、4、5、6及び7からなる群から選択される。

。

【0643】

好ましくは、式(IIfa-ii')の各c1は約225である。

【0644】

好ましくは、本発明のCNPプロドラッグの総質量は、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。本発明のCNPプロドラッグの総質量は、多くて250kDa、例えば多くて200kDa、180kDa、150kDa又は100kDaであることが好ましい。

20

【0645】

好ましい実施形態において、本発明のCNPプロドラッグの残留活性は、10%未満、より好ましくは1%未満、さらにより好ましくは0.1%未満、さらにより好ましくは0.01%未満、さらにより好ましくは0.001%未満、最も好ましくは0.0001%未満である。

【0646】

本明細書で使用される場合、「残留活性」という用語は、相当する遊離CNPが示す活性との関連で、キャリアに結合したCNP部分を有する本発明のCNPプロドラッグが示す活性を指す。この文脈において、「活性」という用語は、NPR-B結合を指す。本発明のCNPプロドラッグの残留活性の測定が時間を要するものであり、その間に、一定量のCNPが、本発明のCNPプロドラッグから放出されるであろうこと、そして、そのような放出されたCNPによってCNPプロドラッグについて測定される結果を歪めることになるであろうことは明らかである。従って、許容される実際の作業として、残留活性の測定が行われるべきCNPプロドラッグの構造にできるだけよく類似している、薬剤部分、この場合はCNPが非可逆的に、すなわち安定的にキャリアに結合している結合体を有するプロドラッグの残留活性を調べる。

30

【0647】

好ましくは安定な類縁体の形態での本発明のCNPプロドラッグのCNP活性及び残留活性を測定する好適なアッセイが、WO2010/135541A1、実施例4、143/144頁に記載されている。

40

。

【0648】

本発明の別の態様は、少なくとも一つの本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩及び少なくとも一つの賦形剤を含む医薬組成物である。

【0649】

1実施形態において、本発明のCNPプロドラッグ分子を含む医薬組成物は、CNP部分が、そのCNP部分の環部分の異なるアミノ酸残基の官能基を介して、好ましくはアミン官能基を介して-L¹-に結合しているCNPプロドラッグの混合物を含む。

【0650】

50

好ましい実施形態において、医薬組成物に含まれる全てのCNPプロドラッグ分子のCNP部分は、CNP部分の環部分の同一のアミノ酸残基の官能基を介して、好ましくはCNP部分の環部分の同一のアミノ酸残基のアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。好ましい実施形態において、医薬組成物に含まれる全てのCNPプロドラッグ分子のCNP部分は、そのCNP部分が配列番号24の配列を有する場合、リジン26の側鎖のアミン官能基を介して $-L^1-$ に結合している。

【0651】

好ましくは、少なくとも一つの本発明のCNPプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含む医薬組成物は、pH3～pH8の範囲（両端を含む）のpHを有する。より好ましくは、その医薬組成物は、pH4～pH6の範囲（両端を含む）のpHを有する。最も好ましくは、その医薬組成物は、pH4～pH5の範囲（両端を含む）のpHを有する。

10

【0652】

1実施形態において、少なくとも一つの本発明のCNPプロドラッグ又はその製薬上許容される塩及び少なくとも一つの賦形剤を含む医薬組成物は、液体製剤である。

【0653】

別の実施形態において、少なくとも一つの本発明のCNPプロドラッグ又はその製薬上許容される塩及び少なくとも一つの賦形剤を含む医薬組成物は、乾燥製剤である。

【0654】

そのような液体又は乾燥医薬組成物は、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、安定化剤、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うる。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：

20

【0655】

(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；

【0656】

(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；

30

【0657】

(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；

40

【0658】

(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、リジン、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が使用されることもある；

50

【0659】

(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;

【0660】

(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、ポリエチレンジイミン(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;

【0661】

(vii) 増粘剤又は粘度増加剤: 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톤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3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; 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(DADMA)); 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、ヒアルロン酸; 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;

【0662】

(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減少させ、注射された薬物の拡散を促進する; 及び

【0663】

(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。

【0664】

本発明の別の態様は、本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩又は本発明の少なくとも1つのCNPプロドラッグを含む医薬組成物の、医薬としての使用である。

10

20

30

40

50

【0665】

好ましくは、前記医薬は、軟骨形成不全（軟骨無形成症）、低軟骨形成症（軟骨低形成症）、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常（軟骨骨異形成症）、致死性異形成（タナトフォリック異形成症）、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症（近位肢節短縮型の点状軟骨異形成症）、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症（例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群（Crouzonodermoskeletal syndrome））、指症（dactyly）、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される疾患の治療に使用される。

10

20

【0666】

別の実施形態において、前記医薬は、眼科疾患、例えば、緑内障及び/又は眼圧亢進の治療に使用される。

【0667】

別の実施形態において、前記医薬は、FGFR3の過剰活性化に関連している癌、例えば、多発性骨髄腫、骨髄増殖性症候群、白血病、形質細胞白血病、リンパ腫、膠芽腫、前立腺がん、膀胱がん又は乳がんの治療に使用される。

【0668】

別の実施形態において、前記医薬は、高血圧、再狭窄、動脈硬化症、急性非代償性心不全、うっ血性心不全、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、急性腎不全及び慢性腎不全からなる群から好ましくは選択される、血管平滑筋障害の治療に使用される。

30

【0669】

別の実施形態において、前記医薬は、出血性ショックの治療に使用される。

【0670】

好ましくは、前記医薬は、成長遅滞、頭蓋変形、歯科矯正学的欠陥、頸髄圧迫、脊柱管狭窄症、水頭症、慢性中耳炎に起因する難聴、心血管疾患、神経疾患及び肥満症からなる群から選択される、軟骨形成不全表現型の治療に使用される。

【0671】

最も好ましくは、前記医薬は、軟骨形成不全の治療に使用される。

【0672】

本発明の別の態様は、CNPで治療することができる疾患の治療方法に使用するための、本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩又は本発明の少なくとも1つのCNPプロドラッグを含む医薬組成物である。

40

【0673】

好ましくは、前記疾患は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ライン

50

ハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群、指症(指の異常)、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

10

【0674】

別の実施形態において、疾患は、眼科疾患、例えば、緑内障及び/又は眼圧亢進である。

【0675】

別の実施形態において、前記疾患は、がん、例えば、多発性骨髄腫、骨髄増殖性症候群、白血病、形質細胞白血病、リンパ腫、膠芽腫、前立腺がん、膀胱がん又は乳がんにおけるFGFR3の過剰活性化に関連している。

【0676】

別の実施形態において、前記疾患は、高血圧、再狭窄、動脈硬化症、急性非代償性心不全、うっ血性心不全、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、急性腎不全及び慢性腎不全からなる群から好ましくは選択される、血管平滑筋障害である。

20

【0677】

別の実施形態において、前記疾患は、出血性ショックである。

【0678】

好ましくは、前記疾患は、成長遅滞、頭蓋変形、歯科矯正学的欠陥、頸髄圧迫、脊柱管狭窄症、水頭症、慢性中耳炎に起因する難聴、心血管疾患、神経疾患及び肥満症からなる群から選択される、軟骨無形成症表現型である。

【0679】

最も好ましくは、前記疾患は、軟骨無形成症である。

30

【0680】

一実施形態において、本発明の治療方法を受ける患者は、哺乳動物患者、好ましくはヒト患者である。一実施形態において、このヒト患者は、成人である。好ましい実施形態において、ヒト患者は、小児患者である。

【0681】

本発明の別の態様は、CNPで治療することができる疾患を治療する薬剤の製造のための、本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩又は本発明の少なくとも1つのCNPプロドラッグを含む医薬組成物の使用である。

【0682】

好ましくは、前記疾患は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホル

40

50

モン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群)、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【0683】

別の実施形態において、疾患は、眼科疾患、例えば、緑内障及び/又は眼圧亢進である。

【0684】

別の実施形態において、前記疾患は、がん、例えば、多発性骨髄腫、骨髄増殖性症候群、白血病、形質細胞白血病、リンパ腫、膠芽腫、前立腺がん、膀胱がん又は乳がんにおけるFGFR3の過剰活性化に関連している。

【0685】

別の実施形態において、前記疾患は、高血圧、再狭窄、動脈硬化症、急性非代償性心不全、うっ血性心不全、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、急性腎不全及び慢性腎不全からなる群から好ましくは選択される、血管平滑筋障害である。

【0686】

別の実施形態において、前記疾患は、出血性ショックである。

【0687】

好ましくは、前記疾患は、成長遅滞、頭蓋変形、歯科矯正学的欠陥、頸髄圧迫、脊柱管狭窄症、水頭症、慢性中耳炎に起因する難聴、心血管疾患、神経疾患及び肥満症からなる群から選択される、軟骨無形成症表現型である。

【0688】

最も好ましくは、前記疾患は、軟骨無形成症である。

【0689】

一実施形態において、本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩又は本発明の少なくとも1つのCNPプロドラッグを含む医薬組成物で治療されることになる疾患は、哺乳動物患者において、好ましくはヒト患者において起こる。一実施形態において、このヒト患者は、成人である。好ましい実施形態において、ヒト患者は、小児患者である。

【0690】

本発明のさらなる態様は、CNPで治療することができる1つ以上の疾患の治療を必要とする哺乳動物患者、好ましくはヒト患者において、治療、管理、遅延又は予防する方法であって、それを必要とする前記患者に本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩又は本発明のCNPプロドラッグを含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む方法である。一実施形態において、ヒト患者は、成人である。好ましい実施形態において、ヒト患者は、小児患者である。

【0691】

好ましくは、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、軟骨無形成症、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト骨異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コステロ症候群、SHO

10

20

30

40

50

X欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症(例えば、ムエンケ症候群、クルーゾン症候群、アペルト症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ファイファー症候群、又はクルーゾン皮膚骨格症候群)、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される。

【0692】

別の実施形態において、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、眼科疾患、例えば、緑内障及び/又は眼圧亢進である。

10

【0693】

別の実施形態において、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、がん、例えば、多発性骨髄腫、骨髄増殖性症候群、白血病、形質細胞白血病、リンパ腫、膠芽腫、前立腺がん、膀胱がん又は乳がんにおけるFGFR3の過剰活性化に関連している。

【0694】

別の実施形態において、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、高血圧、再狭窄、動脈硬化症、急性非代償性心不全、うっ血性心不全、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、急性腎不全及び慢性腎不全からなる群から好ましくは選択される、血管平滑筋障害である。

【0695】

別の実施形態において、前記CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、出血性ショックである。

20

【0696】

好ましくは、CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、成長遅滞、頭蓋変形、歯科矯正学的欠陥、頸髄圧迫、脊柱管狭窄症、水頭症、慢性中耳炎に起因する難聴、心血管疾患、神経疾患及び肥満症からなる群から選択される、軟骨無形成症表現型である。

【0697】

最も好ましくは、CNPで治療することができる1つ以上の疾患は、軟骨無形成症である。

【0698】

本発明のさらなる態様は、本発明のCNPプロドラッグ、その製薬上許容される塩、又は医薬組成物を投与する方法であって、局所、経腸又は非経口投与によって、並びに関節内、関節周囲、皮内、皮下、筋肉内、静脈内、骨内、腹腔内、髄腔内、嚢内、眼窩内、硝子体内、鼓室内、膀胱内、心臓内、経気管、表皮下、嚢下、クモ膜下、脊髄内、脳室内、胸骨内注射及び注入、脳組織又は脳液への本発明などの送達を可能にする埋め込み型デバイス(例えば、オンマヤリザーバー(Ommaya Reservoir))による脳への直接送達、直接脳室内注射又は注入、脳又は脳関連領域への注射又は注入、脈絡膜下腔への注射、後眼窩注射及び点眼を含む、外用、注射又は注入方法によって、好ましくは、皮下注射によって、本発明のCNPプロドラッグ、その製薬上許容される塩、又は本発明の医薬組成物を投与するステップを含む方法である。

30

【0699】

好ましい実施形態において、本発明は、皮下注射による軟骨無形成症の治療に使用するための、本発明のCNPプロドラッグ若しくはその製薬上許容される塩又は医薬組成物に関する。

40

【0700】

さらなる態様において、本発明は、少なくとも一つの本発明のCNPプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含む医薬組成物であって、当該医薬組成物が少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤を含む医薬組成物に関するものである。

【0701】

前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、その遊離型(すなわち、遊離薬剤の形態)であることができ、安定な結合体の形態であることができ、又は徐

50

放化合物の形態であることができる。

【0702】

1実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、その遊離型での薬剤であり、すなわち、本発明の医薬組成物は、少なくとも一つのCNPプロドラッグ及び少なくとも一つのさらなる薬剤を含む。

【0703】

好ましくは、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、抗ヒスタミン剤；ヒト抗FGFR3抗体；可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3；チロシンキナーゼ阻害剤；スタチン類；CNP作動薬；成長ホルモン；IGF-1；ANP；BNP；ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤；及びNPR-Cの阻害剤からなる群から選択される。

10

【0704】

好ましい抗ヒスタミン剤は、メクロジンである。

【0705】

好ましいチロシンキナーゼ阻害剤は、NVP-BGJ398である。

【0706】

好ましいスタチンは、ロスバスタチンである。

【0707】

前記少なくとも一つのさらなる薬剤についての好ましいCNP作動薬は、ボソリチド（vosoritide）である。

【0708】

好ましいペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤は、NEP及びフーリン阻害剤である。

20

【0709】

NEPについての好ましい阻害剤は、チオルファン及びカンドキサトリルである。

【0710】

好ましいNPR-Cの阻害剤は、配列番号98の断片（FGIPMDRIGRNPR）及び抗体B701である。

【0711】

好ましいチロシンキナーゼの阻害剤は、米国特許第6329375号及び同6344459号（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示の通りである。

30

【0712】

1実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、抗ヒスタミン剤である。

【0713】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、ヒト抗FGFR3抗体である。

【0714】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3（sFGFR3）である。

【0715】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。

40

【0716】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、スタチンである。

【0717】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、成長ホルモンである。

【0718】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、CNP作動薬である。

【0719】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、IGF-1である。

【0720】

50

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、ANPである。

【0721】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなるは、BNPである。

【0722】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤である。

【0723】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる薬剤は、NPR-Cの阻害剤である。

【0724】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、安定な結合体の形態でのものである。

【0725】

1 実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、直接又はスペーサー部分を介して、安定な連結部を介してポリマー部分、好ましくは水溶性ポリマー部分に共有結合的に結合した、少なくとも一つの生理活性部分を含む。

【0726】

好ましくは、そのようなポリマー部分、さらにより好ましくは水溶性ポリマー部分は、2-メタクリロイル-オキシエチルホスホリルコリン類、ポリ(アクリル酸類)、ポリ(アクリレート類)、ポリ(アクリルアミド類)、ポリ(アルキルオキシ)ポリマー類、ポリ(アミド類)、ポリ(アミドアミン類)、ポリ(アミノ酸類)、ポリ(無水物)、ポリ(アスパルタミド類)、ポリ(酪酸類)、ポリ(グリコール酸類)、ポリブチレンテレフタレート類、ポリ(カプロラクトン類)、ポリ(カーボネート類)、ポリ(シアノアクリレート類)、ポリ(ジメチルアクリルアミド類)、ポリ(エステル類)、ポリ(エチレン類)、ポリ(エチレングリコール類)、ポリ(エチレンオキサイド類)、ポリ(エチルホスフェート類)、ポリ(エチルオキサゾリン類)、ポリ(グリコール酸類)、ポリ(ヒドロキシエチルアクリレート類)、ポリ(ヒドロキシエチル-オキサゾリン類)、ポリ(ヒドロキシメタクリレート類)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリルアミド類)、ポリ(ヒドロキシプロピルメタクリレート類)、ポリ(ヒドロキシプロピルオキサゾリン類)、ポリ(イミノカーボネート類)、ポリ(乳酸類)、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸類)、ポリ(メタクリルアミド類)、ポリ(メタクリレート類)、ポリ(メチルオキサゾリン類)、ポリ(有機ホスファゼン類)、ポリ(オルトエステル類)、ポリ(オキサゾリン類)、ポリ(プロピレングリコール類)、ポリ(シロキサン類)、ポリ(ウレタン類)、ポリ(ビニルアルコール類)、ポリ(ビニルアミン類)、ポリ(ビニルメチルエーテル類)、ポリ(ビニルピロリドン類)、シリコーン類、セルロース類、カルボメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、キチン類、キトサン類、デキストラン類、デキストリン類、ゼラチン類、ヒアルロン酸類及び誘導体類、官能化ヒアルロン酸類、マンナン類、ペクチン類、ラムノガラクトツロナン類、デンプン類、ヒドロキシアルキルデンプン類、ヒドロキシエチルデンプン類及び他の炭化水素系ポリマー類、キシラン類、並びにこれらのコポリマー類からなる群から選択されるポリマーを含む。

【0727】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、安定な連結部を介してアルブミン結合部分に共有結合的に結合している。好ましくは、前記アルブミン結合部分は、 C_{8-24} アルキル部分又は脂肪酸誘導体である。好ましい脂肪酸誘導体類は、W02005/027978A2及びW02014/060512A1(参照によって本明細書に組み込まれる)に開示のものである。

【0728】

好ましくは、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、抗ヒスタミン剤；ヒト抗FGFR3抗体；可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3(sFGFR3

10

20

30

40

50

）；チロシンキナーゼ阻害剤；スタチン類；CNP作動薬；成長ホルモン；IGF-1；ANP；BNP；ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤；及びNPR-Cの阻害剤からなる群から選択される生理活性部分を含む。

【0729】

好ましい抗ヒスタミン剤は、メクロジンである。

【0730】

好ましいチロシンキナーゼ阻害剤は、NVP-BGJ398である。

【0731】

好ましいスタチンは、ロスバスタチンである。

【0732】

10

前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分についての好ましいCNP作動薬は、ボソリチド（vosoritide）である。

【0733】

好ましいペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤は、NEP及びフーリン阻害剤である。

【0734】

NEPについての好ましい阻害剤は、チオルファン及びカンドキサトリルである。

【0735】

好ましいNPR-Cの阻害剤は、配列番号98の断片（FGIPMDRIGRNPR）及び抗体B701である。

20

【0736】

好ましいチロシンキナーゼの阻害剤は、米国特許第6329375号及び同6344459号（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示されている。

【0737】

1実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、抗ヒスタミン剤部分を含む。

【0738】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、ヒト抗FGFR3抗体部分を含む。

【0739】

30

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3（sFGFR3）部分を含む。

【0740】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、チロシンキナーゼ阻害剤部分を含む。

【0741】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、スタチン部分を含む。

【0742】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、成長ホルモン部分を含む。

40

【0743】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、CNP作動薬部分を含む。

【0744】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、IGF-1部分を含む。

【0745】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、ANP部分を含む。

50

【0746】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、BNP部分を含む。

【0747】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類部分の阻害剤を含む。

【0748】

別の実施形態において、安定な結合体の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、NPR-C部分の阻害剤を含む。

【0749】

別の実施形態において、前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、徐放化合物の形態である。

【0750】

好ましくは、徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、抗ヒスタミン剤；ヒト抗FGFR3抗体；可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3；スタチン類；CNP作動薬；成長ホルモン；IGF-1；ANP；BNP；ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤；チロシンキナーゼ類の阻害剤；及びNPR-Cの阻害剤からなる群から選択される少なくとも一つの生理活性な部分若しくは薬剤を含む。

【0751】

好ましい抗ヒスタミン剤は、メクロジンである。

【0752】

好ましいチロシンキナーゼ阻害剤は、NVP-BGJ398である。

【0753】

好ましいスタチンは、ロスバスタチンである。

【0754】

前記少なくとも一つのさらなる薬剤についての好ましいCNP作動薬は、ボソリチド（vosoritide）である。

【0755】

好ましいペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤は、NEP及びフーリン阻害剤である。

【0756】

NEPについての好ましい阻害剤は、チオルファン及びカンドキサトリルである。

【0757】

好ましいNPR-Cの阻害剤は、配列番号98の断片（FGIPMDRIGRNPR）及び抗体B701である。

【0758】

好ましいチロシンキナーゼ類の阻害剤は、米国特許第6329375号及び同6344459号（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のものである。

【0759】

1実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、抗ヒスタミン剤部分又は薬剤を含む。

【0760】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ヒト抗FGFR3抗体部分又は薬剤を含む。

【0761】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3（sFGFR3）部分又は薬剤を含む。

【0762】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若

10

20

30

40

50

しくは薬剤は、チロシンキナーゼ阻害剤部分又は薬剤を含む。

【0763】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、スタチン部分又は薬剤を含む。

【0764】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、成長ホルモン部分又は薬剤を含む。

【0765】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、CNP作動薬部分又は薬剤を含む。

10

【0766】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、IGF-1部分又は薬剤を含む。

【0767】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ANP部分又は薬剤を含む。

【0768】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、BNP部分又は薬剤を含む。

【0769】

20

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類部分又は薬剤の阻害剤を含む。

【0770】

別の実施形態において、徐放形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、NPR-C部分又は薬剤の阻害剤を含む。

【0771】

1実施形態において、徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、水不溶性である。

【0772】

好ましくは、そのような水不溶性徐放化合物は、結晶、ナノ粒子、微粒子、ナノスフェア及びミクロスフェアからなる群から選択される。

30

【0773】

1実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含む結晶である。

【0774】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含むナノ粒子である。

【0775】

40

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含む微粒子である。

【0776】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含むナノスフェアである。

【0777】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含むミクロス

50

フェアである。

【0778】

1 実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含む媒体である。好ましくは、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含むそのような媒体は、ミセル、リポソーム又はポリマーソームである。

【0779】

1 実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含むミセルである。

10

【0780】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分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、アクアソーム類；ノニオン系界面活性剤媒体、例えばニオソーム類及びプロニオソーム類（proniosomes）；カチオン系リポソーム類、例えばLeciPlex；トランスファーソーム類（transfersomes）；エソソーム類（ethosomes）；ウファソーム類（ufasomes）；スフィンゴソーム類（sphingosomes）；及びファーマコソーム類（pharmacosomes）からなる群から選択される。

【0781】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含むポリマーソームである。

20

【0782】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、水不溶性ポリマーに非共有結合的に包埋された少なくとも一つの生理活性な部分若しくは薬剤を含む。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類、ポリ（アクリル酸類）、ポリ（アクリレート類）、ポリ（アクリルアミド類）、ポリ（アルキルオキシ）ポリマー類、ポリ（アミド類）、ポリ（アミドアミン類）、ポリ（アミノ酸類）、ポリ（無水物）、ポリ（アスパルタミド類）、ポリ（酪酸類）、ポリ（グリコール酸類）、ポリブチレンテ
レフタレート類、ポリ（カプロラクトン類）、ポリ（カーボネート類）、ポリ（シアノア
クリレート類）、ポリ（ジメチルアクリルアミド類）、ポリ（エステル類）、ポリ（エチ
レン類）、ポリ（エチレングリコール類）、ポリ（エチレンオキサイド類）、ポリ（エチ
ルホスフェート類）、ポリ（エチルオキサゾリン類）、ポリ（グリコール酸類）、ポリ（
ヒドロキシエチルアクリレート類）、ポリ（ヒドロキシエチル-オキサゾリン類）、ポリ
（ヒドロキシメタクリレート類）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリルアミド類）、ポ
リ（ヒドロキシプロピルメタクリレート類）、ポリ（ヒドロキシプロピルオキサゾリン類
）、ポリ（イミノカーボネート類）、ポリ（乳酸類）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸類
）、ポリ（メタクリルアミド類）、ポリ（メタクリレート類）、ポリ（メチルオキサゾリ
ン類）、ポリ（有機ホスファゼン類）、ポリ（オルトエステル類）、ポリ（オキサゾリン
類）、ポリ（プロピレングリコール類）、ポリ（シロキサン類）、ポリ（ウレタン類）、
ポリ（ビニルアルコール類）、ポリ（ビニルアミン類）、ポリ（ビニルメチルエーテル類
）、ポリ（ビニルピロリドン類）、シリコーン類、セルロース類、カルボメチルセルロ
ース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、キチン類、キトサン類、デキストラン類
、デキストリン類、ゼラチン類、ヒアルロン酸類及び誘導体類、官能化ヒアルロン酸類、
マンナン類、ペクチン類、ラムノガラクトツロナン類、デンプン類、ヒドロキシアルキルデ
ンプン類、ヒドロキシエチルデンプン類及び他の炭化水素系ポリマー類、キシラン類、並
びにこれらのコポリマー類からなる群から選択されるポリマーを含む。

30

40

【0783】

好ましい実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさら

50

なる生理活性な部分若しくは薬剤は、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）（PLGA）に非共有結合的に包埋された少なくとも一つの薬剤又は生理活性部分を含む。

【0784】

別の実施形態において、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、共有結合的かつ可逆的に不溶性ポリマーに結合した少なくとも一つの生理活性部分を含む。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類、ポリ（アクリル酸類）、ポリ（アクリレート類）、ポリ（アクリルアミド類）、ポリ（アルキルオキシ）ポリマー類、ポリ（アミド類）、ポリ（アミドアミン類）、ポリ（アミノ酸類）、ポリ（無水物）、ポリ（アスパルタミド類）、ポリ（酪酸類）、ポリ（グリコール酸類）、ポリブチレンテレフタレート類、ポリ（カプロラクトン類）、ポリ（カーボネート類）、ポリ（シアノアクリレート類）、ポリ（ジメチルアクリルアミド類）、ポリ（エステル類）、ポリ（エチレン類）、ポリ（エチレングリコール類）、ポリ（エチレンオキサイド類）、ポリ（エチルホスフェート類）、ポリ（エチルオキサゾリン類）、ポリ（グリコール酸類）、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート類）、ポリ（ヒドロキシエチル－オキサゾリン類）、ポリ（ヒドロキシメタクリレート類）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリルアミド類）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリレート類）、ポリ（ヒドロキシプロピルオキサゾリン類）、ポリ（イミノカーボネート類）、ポリ（乳酸類）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸類）、ポリ（メタクリルアミド類）、ポリ（メタクリレート類）、ポリ（メチルオキサゾリン類）、ポリ（有機ホスファゼン類）、ポリ（オルトエステル類）、ポリ（オキサゾリン類）、ポリ（プロピレングリコール類）、ポリ（シロキサン類）、ポリ（ウレタン類）、ポリ（ビニルアルコール類）、ポリ（ビニルアミン類）、ポリ（ビニルメチルエーテル類）、ポリ（ビニルピロリドン類）、シリコーン類、セルロース類、カルボメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、キチン類、キトサン類、デキストラン類、デキストリン類、ゼラチン類、ヒアルロン酸類及び誘導体類、官能化ヒアルロン酸類、マンナン類、ペクチン類、ラムノガラクトツロナン類、デンプン類、ヒドロキシアシルデンブレン類、ヒドロキシエチルデンブレン類及び他の炭化水素系ポリマー類、キシラン類、並びにそれらのコポリマー類からなる群から選択されるポリマーを含む。

【0785】

好ましくは、水不溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、抗ヒスタミン剤；ヒト抗FGFR3抗体；可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3；チロシンキナーゼ阻害剤；スタチン類；CNP作動薬；成長ホルモン；IGF－1；ANP；BNP；ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤；及びNPR－Cの阻害剤からなる群から選択される少なくとも一つの生理活性な部分若しくは薬剤を含む。

【0786】

好ましい抗ヒスタミン剤は、メクロジンである。

【0787】

好ましいチロシンキナーゼ阻害剤は、NVP－BGJ398である。

【0788】

好ましいスタチンは、ロスバスタチンである。

【0789】

前記少なくとも一つのさらなる薬剤についての好ましいCNP作動薬は、ボソリチド（vosoritide）である。

【0790】

好ましいペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤は、NEP及びフーリン阻害剤である。

【0791】

NEPについての好ましい阻害剤は、チオルファン及びカンドキサトリルである。

【0792】

好ましいNPR－Cの阻害剤は、配列番号98の断片（FGIPMDRIGRNPR）及び抗体B701である

10

20

30

40

50

。

【0793】

好ましいチロシンキナーゼ類の阻害剤は、米国特許第6329375号及び同6344459号（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のものである。

【0794】

1 実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、抗ヒスタミン剤部分又は薬剤を含む。

【0795】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ヒト抗FGFR3抗体部分又は薬剤を含む。

10

【0796】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3（sFGFR3）部分又は薬剤を含む。

【0797】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、チロシンキナーゼ阻害剤部分又は薬剤を含む。

【0798】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、スタチン部分又は薬剤を含む。

20

【0799】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、成長ホルモン部分又は薬剤を含む。

【0800】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、CNP作動薬部分又は薬剤を含む。

【0801】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、IGF-1部分又は薬剤を含む。

【0802】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ANP部分又は薬剤を含む。

30

【0803】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、BNP部分又は薬剤を含む。

【0804】

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類部分又は薬剤の阻害剤を含む。

40

別の実施形態において、水不溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、NPR-C部分又は薬剤の阻害剤を含む。

【0805】

別の実施形態において、徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、水溶性である。

【0806】

1 実施形態において、水溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、直接又はスパーサー部分を介して、可逆的連結部を介して水溶性ポリマー部分に共有結合的に結合した少なくとも一つの生理活性部分を含む。

【0807】

好ましくは、そのような水溶性ポリマー部分は、2-メタクリロイルオキシエチルホ

50

スホリルコリン類、ポリ（アクリル酸類）、ポリ（アクリレート類）、ポリ（アクリルアミド類）、ポリ（アルキルオキシ）ポリマー類、ポリ（アミド類）、ポリ（アミドアミン類）、ポリ（アミノ酸類）、ポリ（無水物）、ポリ（アスパルタミド類）、ポリ（酪酸類）、ポリ（グリコール酸類）、ポリブチレンテレフタレート類、ポリ（カプロラクトン類）、ポリ（カーボネート類）、ポリ（シアノアクリレート類）、ポリ（ジメチルアクリルアミド類）、ポリ（エステル類）、ポリ（エチレン類）、ポリ（エチレングリコール類）、ポリ（エチレンオキサイド類）、ポリ（エチルホスフェート類）、ポリ（エチルオキサゾリン類）、ポリ（グリコール酸類）、ポリ（ヒドロキシエチルアクリレート類）、ポリ（ヒドロキシエチルオキサゾリン類）、ポリ（ヒドロキシメタクリレート類）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリルアミド類）、ポリ（ヒドロキシプロピルメタクリレート類）、ポリ（ヒドロキシプロピルオキサゾリン類）、ポリ（イミノカーボネート類）、ポリ（乳酸類）、ポリ（乳酸－コーグリコール酸類）、ポリ（メタクリルアミド類）、ポリ（メタクリレート類）、ポリ（メチルオキサゾリン類）、ポリ（有機ホスファゼン類）、ポリ（オルトエステル類）、ポリ（オキサゾリン類）、ポリ（プロピレングリコール類）、ポリ（シロキサン類）、ポリ（ウレタン類）、ポリ（ビニルアルコール類）、ポリ（ビニルアミン類）、ポリ（ビニルメチルエーテル類）、ポリ（ビニルピロリドン類）、シリコーン類、セルロース類、カルボメチルセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、キチン類、キトサン類、デキストラン類、デキストリン類、ゼラチン類、ヒアルロン酸類及び誘導体類、官能化ヒアルロン酸類、マンナン類、ペクチン類、ラムノガラクトロナン類、デンプン類、ヒドロキシアルキルデンプン類、ヒドロキシエチルデンプン類及び他の炭化水素系ポリマー類、キシラン類、並びにそれらのコポリマー類からなる群から選択されるポリマーを含む。

10

20

【0808】

別の実施形態において、水溶性徐放化合物の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、安定連結部を介してアルブミン結合部分に共有結合的に結合している。好ましくは、前記アルブミン結合部分は、 C_{8-24} アルキル部分又は脂肪酸誘導体である。好ましい脂肪酸誘導体類は、W02005/027978A2及びW02014/060512A1（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のものである。

【0809】

好ましくは、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性部分は、抗ヒスタミン剤；ヒト抗FGFR3抗体；可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3；チロシンキナーゼ阻害剤；スタチン類；CNP作動薬；成長ホルモン；IGF-1；ANP；BNP；ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤；及びNPR-Cの阻害剤からなる群から選択される生理活性部分を含む。

30

【0810】

好ましい抗ヒスタミン剤は、メクロジンである。

【0811】

好ましいチロシンキナーゼ阻害剤は、NVP-BGJ398である。

【0812】

好ましいスタチンは、ロスバスタチンである。

40

【0813】

前記少なくとも一つのさらなる薬剤についての好ましいCNP作動薬は、ボソリチド（vosoritide）である。

【0814】

好ましいペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類の阻害剤は、NEP及びフーリン阻害剤である。

【0815】

NEPについての好ましい阻害剤は、チオルファン及びカンドキサトリルである。

【0816】

好ましいNPR-Cの阻害剤は、配列番号98の断片（FGIPMDRIGRNPR）及び抗体B701である

50

。

【0817】

好ましいチロシンキナーゼ類の阻害剤は、米国特許第6329375号及び同6344459号（参照によって本明細書に組み込まれる）に開示のものである。

【0818】

1 実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、抗ヒスタミン剤部分又は薬剤を含む。

【0819】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ヒト抗FGFR3抗体部分又は薬剤を含む。

10

【0820】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、可溶性型のヒト線維芽細胞増殖因子受容体3（sFGFR3）部分又は薬剤を含む。

【0821】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、チロシンキナーゼ阻害剤部分又は薬剤を含む。

【0822】

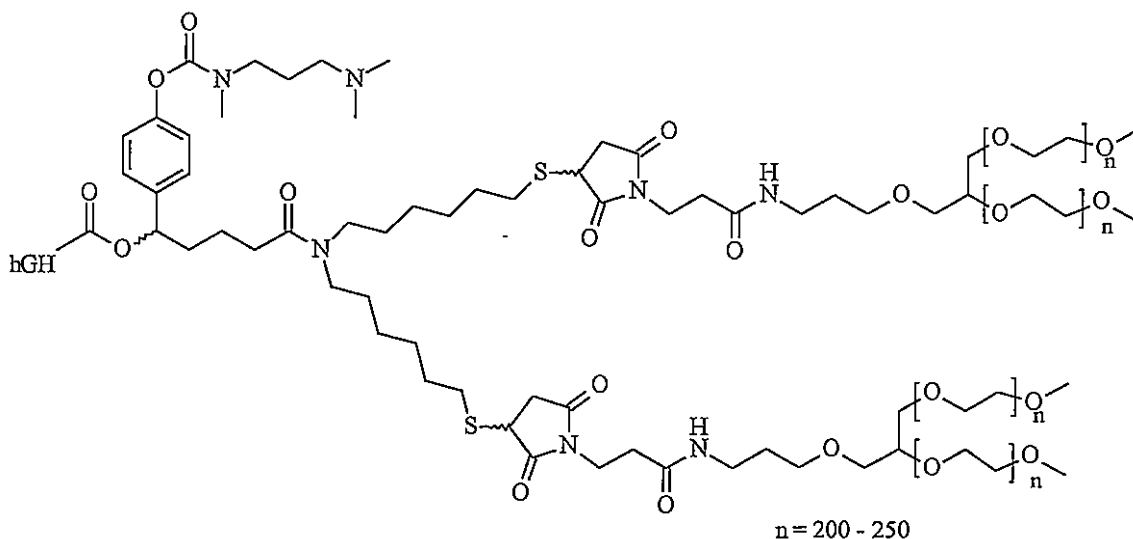
別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、スタチン部分又は薬剤を含む。

20

【0823】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、成長ホルモン部分又は薬剤を含む。好ましい水溶性徐放成長ホルモン化合物は、WO2016/079114A1の実施例2の化合物2である。従って、好ましい水溶性徐放性成長ホルモン化合物が、下記構造を有する。

【化158】



30

40

【0824】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、CNP作動薬部分又は薬剤を含む。

【0825】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、IGF-1部分又は薬剤を含む。

【0826】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ANP部分又は薬剤を含む。

50

【0827】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、BNP部分又は薬剤を含む。

【0828】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、ペプチダーゼ類及びプロテアーゼ類部分又は薬剤の阻害剤を含む。

【0829】

別の実施形態において、水溶性徐放剤の形態での前記少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤は、NPR-C部分又は薬剤の阻害剤を含む。

10

【0830】

本発明の別の態様は、医薬として使用される、本発明の少なくとも一つのCNPプロドラッグ及び少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤を含む医薬組成物である。

【0831】

本発明の別の態様は、成長を刺激することが有効である障害を患う患者の治療で使用される、本発明の少なくとも一つのCNPプロドラッグ及び少なくとも一つのさらなる生理活性な部分若しくは薬剤を含む医薬組成物である。

【0832】

好ましくは、前記患者は、哺乳動物患者、より好ましくはヒト患者である。

20

【0833】

好ましくは、成長刺激が有効であるそのような障害は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、及び脊椎骨端骨幹端異形成を含む群から選択される。最も好ましくは、成長刺激が有効である障害は、軟骨形成不全である。

30

【0834】

本発明の別の態様は、本発明の医薬組成物を投与することによる、成長刺激が有効である障害を患う患者の治療方法である。

【0835】

好ましくは、その患者は、哺乳動物患者、より好ましくはヒト患者である。

【0836】

好ましくは、成長刺激が有効であるそのような障害は、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、及び脊椎骨端骨幹端異形成を含む群から選択される。最も好ましくは、成長刺激が有効である障害は、軟骨形成不全である。

40

【0837】

50

CNPプロドラッグのポリペプチド部分は、標準的な固相ペプチド合成法によって、例えばBoc Chemistry (R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85 (14) : 2149-2154 (1963)) によって製造することができる。別法として、Fmoc (フルオレニルメトキシカルボニル) 化学を用いても良い。

【0838】

当業界で公知の方法を用いて、純度及び／又は収率を高めることができ、それにはシェードプロリンその他のジペプチド構成単位の使用、フラグメントカップリングなどがある (J. Wade et al., Lett. Pept. Sci., 7 (2) : 107-112 (2000) ; Y. Fujiwara et al., Chem. Pharm. Bull., 44 (7) : 1326-1331 (1996) ; P. Cherkupally et al., Eur. J. Org. Chem., 6372-6378 (2013))。

10

【0839】

あるいは、CNPプロドラッグのポリペプチド部分を、組み換え合成法によって製造することができる。

【実施例】

【0840】

材料及び方法

CNP配列番号1は、Bachem AG、Bubendorf、Switzerland(CNP-22、ヒト、カタログ番号H-1296)から入手した。CNP-34配列番号40及びCNP-38配列番号24は、CASLO ApS、Kongens Lyngby、Denmarkから入手した。

20

【0841】

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CNP-38(Fmoc戦略で合成されたもの)は、CASLO ApS、Kongens Lyngby、Denmarkから入手した。

【0842】

Boc保護N末端とLys12、Lys16又はLys22のいずれかのivDde保護側鎖とを有するCTC Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-34(Fmoc戦略で合成されたもの)は、Peptide Specialty Laboratories GmbH、Heidelberg、Germanyから入手した。遊離N末端を有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-38(Fmoc戦略で合成されたもの)は、Peptide Specialty Laboratories GmbH、Heidelberg、Germanyから入手した。

【0843】

メトキシPEGアミン5kDaは、Rapp Polymere GmbH、Tuebingen、Germanyから入手した。この研究で使用した他の全てのPEGは、NOF Europe N.V.、Grobbendonk、Belgiumから得た。

30

【0844】

FmocN-Me-Asp(OtBu)-OHは、Bachem AG、Bubendorf、Switzerlandから入手した。S-トリチル-6-メルカプトヘキサノ酸は、Polypeptide、Strasbourg、Franceから購入した。HATUは、Merck Biosciences GmbH、Schwalbach/Ts、Germanyから入手した。

【0845】

2,4-ジメチルベンジルアルコールは、abcr GmbH、Karlsruhe、Germanyから入手した。

【0846】

Fmoc-N-Me-Asp(OBn)-OHは、Peptide International Inc.、Louisville、KY、USAから入手した。

40

【0847】

中性エンドペプチダーゼ(NEP)は、Enzo Life Sciences GmbH、Lorrach、Germanyから入手した。

【0848】

他の全ての化学薬品及び試薬は、Sigma Aldrich GmbH、Taufkirchen、Germanyから購入した。

【0849】

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。

50

【0850】

樹脂上の側鎖保護CNP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。

【0851】

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 5 μ m、150×10 mm、流量6mL/分、又はWaters XBridge(商標)BEH300 Prep C18 10 μ m、150×30mm、流量40 mL/分。溶媒系A(0.1%TFA v/v又は0.01%濃HCl v/vを含有する水)及び溶媒系B(0.1%TFA v/v又は0.01%濃HCl v/vを含有するアセトニトリル)の線形勾配を使用した。

10

【0852】

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。

【0853】

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。

20

【0854】

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1.7 μ m、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 Acquityシステムで行った。

【0855】

サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)は、別段の記述がない場合、0.45 μ mインレットフィルターを装備したSuperdex 200 5/150 GLカラム(Amersham Bioscience/GE Healthcare)を装着したAmersham Bioscience AEKTAbasicシステムを使用して行った。20mMリン酸ナトリウム、140mM NaCl、pH7.4を移動相として使用した。

30

【0856】

-L¹-の-Dへの結合の可逆的性質のため、NEP安定性及び受容体親和性についての測定は、本発明のCNPプロドラッグの安定したアナログを使用して行った。すなわち、本発明のCNPプロドラッグの構造に類似した構造であって、-Zの-Dへの可逆的結合ではなく安定した結合を有する構造を使用して測定を行った。

【0857】

これが必要であったのは、本発明のCNPプロドラッグが実験の過程でCNPを放出することになり、前記放出CNPが結果に影響を与えることになるからであった。

【0858】

血漿中全CNP-38濃度の定量

血漿中全CNP-38濃度(コンジュゲート化及び放出CNP-38)は、トリプシン消化後、N末端シグネチャーペプチド(配列:LQEHPNAR)及びC末端シグネチャーペプチド(配列:IGSMSGLGC)の定量によって決定した。

40

【0859】

LC-MS分析は、Agilent 6550 iFunnel Q-TOF質量分析計に結合されたAgilent 1290 UPLCを使用することにより、ESIプローブによって行った。プレフィルターを装備したWaters Acquity BEH300 C18分析用カラム(50×2.1mm内径、粒径1.7 μ m)を用いて流速0.25mL/分(T=25°C)でクロマトグラフィーを行った。0.2%ギ酸(v/v)を含有する水(UPLCグレード)を移動相Aとして使用し、0.2%ギ酸(v/v)を含有するアセトニトリル(UPLCグレード)を移動相B

50

として使用した。勾配系は、3.0分間0.1%Bの初期パラメータでの短い均一濃度ステップ、続いて17分間の0.1%Bから16%Bへの直線的増加を含んだ。質量分析をシングルイオンモニタリング(SIM)モードで行って、イオン m/z 482.75 $[M+2H]^2+$ (N末端)及び m/z 824.36 $[M+H]^1+$ (C末端)をモニターした。内部標準として、変性CNP-38ペプチドを使用した。

【0860】

ブランク血漿中のCNP-38コンジュゲートの校正標準は、以下のように調製した: 解凍したLi-ヘパリンカニクイザル血漿を先ず均質化し、その後、5分間遠心分離した。CNP-38コンジュゲート製剤をDMSOで希釈して10 $\mu\text{g/mL}$ (コンジュゲートCNP-38当量)の作業溶液にし、9.3ng/100 μL (コンジュゲートCNP-38当量)~139.5ng/100 μL (コンジュゲートCNP-38当量)の間の濃度でブランク血漿にスパイクした。これらの溶液を校正曲線の生成に使用した。校正曲線には両方のシグネチャーペプチド(N及びC末端)について $1/x^2$ の重みを付けた。精度管理のために、116.2ng/100 μL (高QC、コンジュゲートCNP-38当量)、69.75ng/100 μL (中QC、コンジュゲートCNP-38当量)及び23.25ng/100 μL (低QC、コンジュゲートCNP-38当量)の含有量を有する3つの精度管理試料に応じて調製した。

10

【0861】

試料調製のために、300 μL の予冷(0°C)メタノールを100 μL の血漿試料に添加することによってタンパク質沈殿を行った。200 μL の上清を新しいウェルプレートに移し、(35°Cの穏やかな窒素流下で)蒸発乾固させた。100 μL の再構成溶媒(Thermo消化緩衝液、注文番号60109-101、Thermo Fisher Scientific GmbH, Dreieich, Germany)を使用して残留物を溶解した。20 μg のトリプシン(注文番号V5111、Promega GmbH, Mannheim, Germany)を20 μL の10mM酢酸に溶解した。2 μL のそのトリプシン溶液を各キャビティに添加した。

20

【0862】

37°C(水浴)で4時間のインキュベーション後、5 μL の0.5M TCEP溶液を各キャビティに添加し、5分間、96°Cで再びインキュベートした。試料が室温に冷めた後、3 μL のアセトニトリルを添加した。その溶離液をバイアルに移した。10 μL をUPLC-MSシステムに注入した。

【0863】

[実施例1]

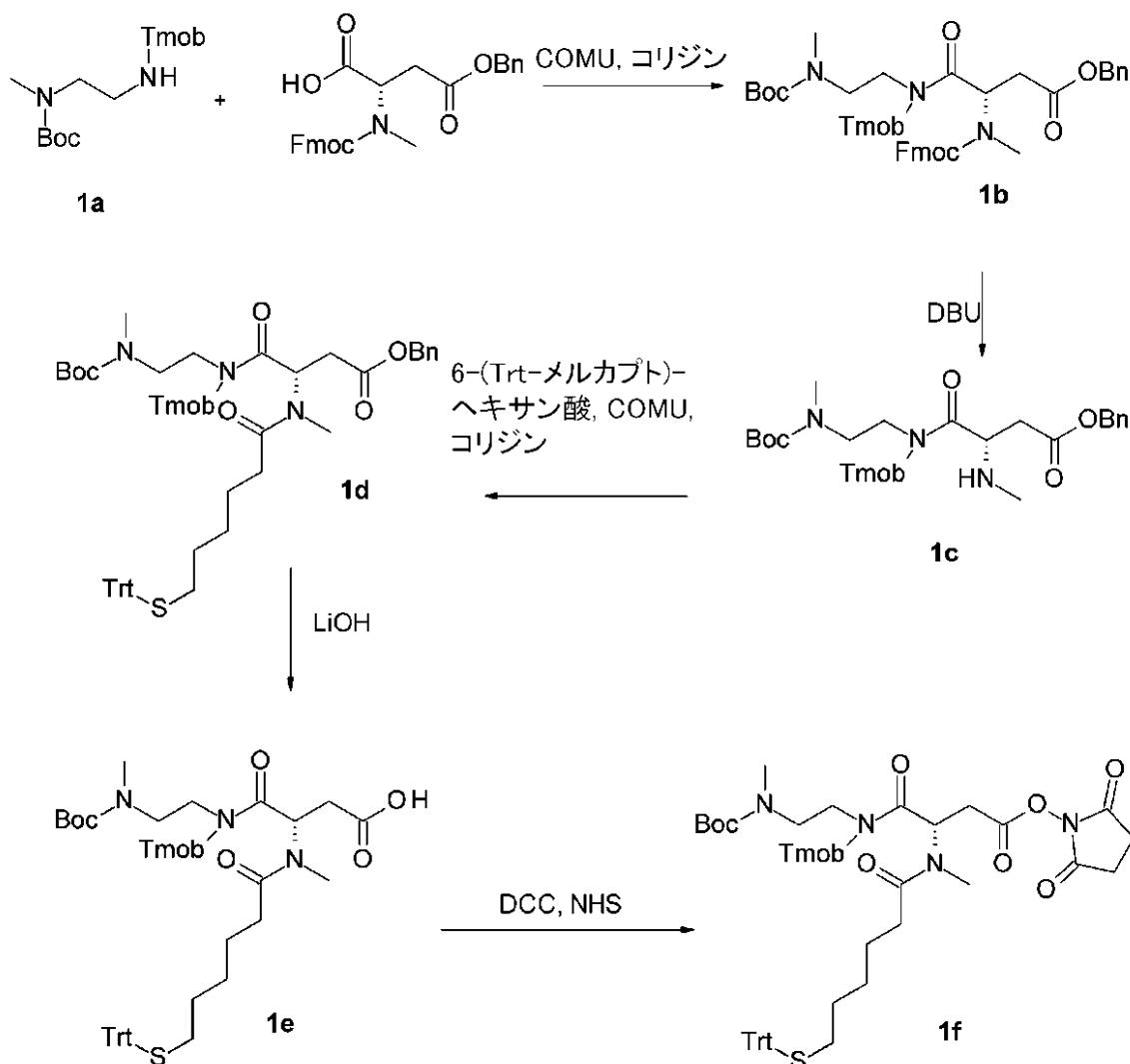
リンカー試薬1fの合成

リンカー試薬1fは、以下のスキームに従って合成した:

30

【0864】

【化 1 5 9】



【0 8 6 5】

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、CH₂Cl₂で5回抽出した。併せた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。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。

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)。

【0 8 6 6】

CH₂Cl₂(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、CH₂Cl₂(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CH₂Cl₂(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)。

【0 8 6 7】

10

20

30

40

50

THF(60mL)中の1b(5.31g、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、CH₂Cl₂(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CH₂Cl₂(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)。

【0868】

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、CH₂Cl₂(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CH₂Cl₂(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)。

【0869】

i-PrOH(33mL)及びH₂O(11mL)中の1d(2.63g、2.78mmol)の溶液にLiOH(267mg、11.12mmol)を添加し、その反応混合物を70分間、室温で攪拌した。混合物をCH₂Cl₂(200mL)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CH₂Cl₂(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=855.40)。

【0870】

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時間攪拌した。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。

収量:154mg(81%)

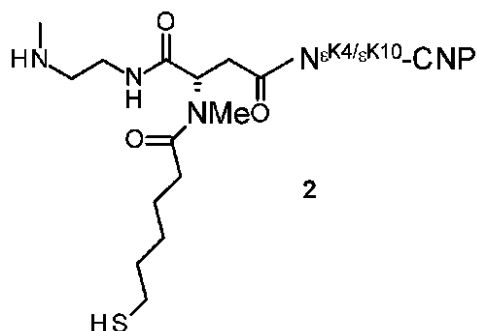
MS:m/z 953.4=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=952.43)。

【0871】

[実施例2]

N^εK⁴/εK¹⁰-CNPモノリンカーチオール2、N^εK⁴-CNPモノリンカーチオール2c及びN^εK¹⁰-CNPモノリンカーチオール2dの合成

【化160】



0.6mL DMSOにCNP-22(5.2 μmol)を溶解することによって、N^εK⁴/εK¹⁰-CNPモノリンカーチオール(リンカーがLys4又はLys10の側鎖アミノ基にコンジュゲートした位置異性体の混合物)2を調製する。テトラブチルアンモニウムヒドロキシド水和物でpH8.5に調整した0.15mLの0.375Mホウ酸緩衝液と、60 μL DIPEAと、0.34mLのDMSO中の1f(6.1mg、7.1 μmol)

とを添加し、その混合物を30分間、室温で攪拌する。反応混合物を2mL アセトニトリル/水 1/1(v/v)及び200 μ L AcOHで希釈し、RP-HPLCによって反応混合物から保護N $^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNPモノリンカーコンジュゲートを単離する。

【0872】

N $^{\epsilon K4}$ -CNPモノリンカーチオール2a及びN $^{\epsilon K10}$ -CNPモノリンカーチオール2bの単離のために、最適化されたRP-HPLC勾配を使用することができる。

【0873】

1時間、室温で、0.6mLの90/10/2/2(v/v/v/v)HFIP/TFA/TES/水での凍結生成物画分の処理によって、保護基の除去を達成する。脱保護されたN $^{\epsilon K4/\epsilon K10}$ -CNPモノリンカーチオール2をRP-HPLCによって精製する。生成物の素性及び純度をESI-LCMSによって判定する。

10

【0874】

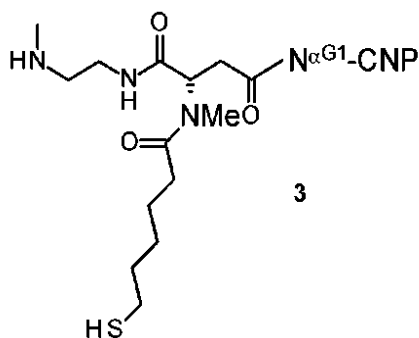
脱保護されたN $^{\epsilon K4}$ -CNPモノリンカーチオール2c及びN $^{\epsilon K10}$ -CNPモノリンカーチオール2dをそれぞれ2a及び2bから同様に得ることができる。

【0875】

[実施例3]

N $^{\alpha G1}$ -CNPモノリンカーチオール3の合成

【化161】



20

【0876】

0.6mL DMSOにCNP-22(5.2 μ mol)を溶解することによって、N $^{\alpha G1}$ -CNPモノリンカーチオール3を調製する。0.25mL 0.5Mリン酸緩衝液pH7.4と、0.34mLのDMSO中の1f(6.1mg、7.1 μ mol)とを添加し、その混合物を数時間、室温で攪拌する。その反応混合物を2mL アセトニトリル/水 1/1(v/v)及び200 μ L AcOHで希釈し、RP-HPLCによって反応混合物から保護N $^{\alpha G1}$ -CNPモノリンカーチオールを単離する。

30

【0877】

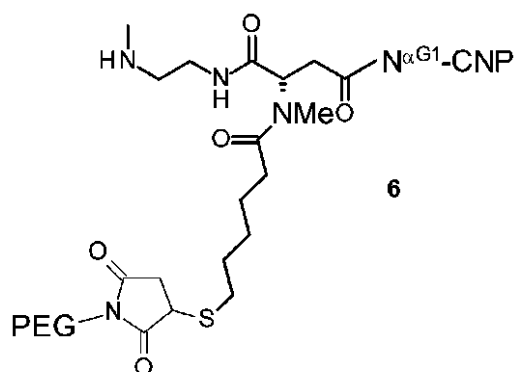
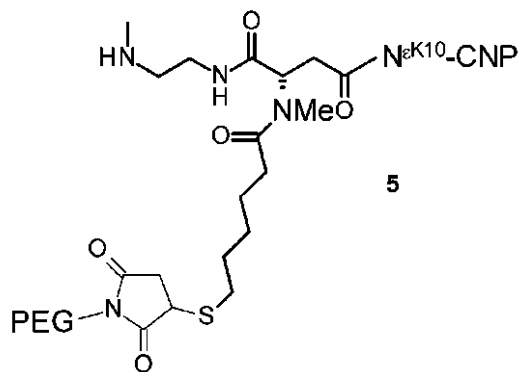
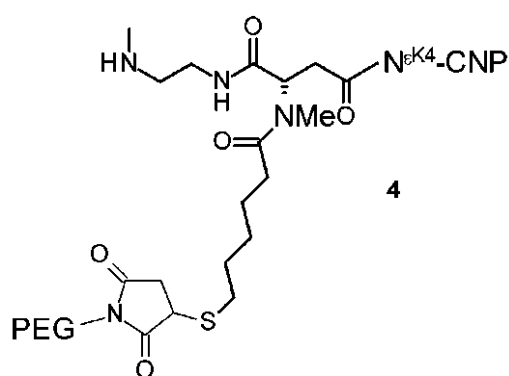
1時間、室温で、0.6mLの90/10/2/2(v/v/v/v)HFIP/TFA/TES/水での凍結生成物画分の処理によって、保護基の除去を達成する。脱保護されたN $^{\alpha G1}$ -CNPモノリンカーチオール3をRP-HPLCによって精製する。生成物の素性及び純度をESI-LCMSによって判定する。

【0878】

[実施例4]

CNPモノリンカーチオール2c、2d及び3のPEG化

【化 1 6 2】



【 0 8 7 9】

1 μmol CNPモノリンカーチオール2cを、0.5mLアセトニトリル/0.2Mコハク酸緩衝液pH3.8 1/1(v/v)に溶解し、1.2 μmol の直鎖状40kDa PEG-マレイミドを添加し、その混合物を室温で攪拌する。20 μL AcOHの添加によって反応を停止させ、分取RP-HPLCによってCNPコンジュゲート4を精製する。

【 0 8 8 0】

CNPコンジュゲート5及び6を1 μmol CNPモノリンカーチオール2d及び3から同様に調製する。

【 0 8 8 1】

酸性条件下での完全加水分解後、定量的アミノ酸分析によってCNP含有量を判定する。

【 0 8 8 2】

[実施例 5]

in vitroでの放出動態

CNPコンジュゲート4、5及び6を60mMリン酸ナトリウム、3mM EDTA、0.01% Tween-20、pH 7.4におよそ2mg/mLの濃度で溶解し、滅菌濾過する。混合物を37°Cでインキュベートする。その時点で、アリコート抜き取り、RP-HPLC及びESI-MSによって分析する。遊離CNPに対応するUVシグナルを積分し、インキュベーション時間に対してプロットする。

【 0 8 8 3】

曲線フィッティングソフトウェアを利用して、対応する放出半減期を推定する。

【 0 8 8 4】

[実施例 6]

ラットにおける薬物動態及びcGMP産生

等モル用量のCNP-22、CNPコンジュゲート4、5又は6を正常ラットに静脈内及び皮下注射した。文献(米国特許第8,377,884号B2)に記載されているように、経時的に血漿CNP及びcGMPレベルを判定する。

【 0 8 8 5】

[実施例 7]

10

20

30

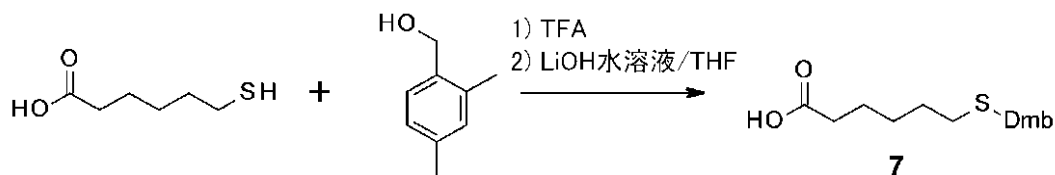
40

50

Dmb保護6-メルカプトヘキサン酸7の合成

化合物7を以下のスキームに従って合成した:

【化163】



【0886】

トリフルオロ酢酸(20mL)中の6-メルカプトヘキサン酸(7.10g、47.90mmol)の溶液に、2, 4-ジメチルベンジルアルコール(13.5g、95.80mmol)を添加した。その混合物を室温で60分間攪拌し、その後、トリフルオロ酢酸を真空下で除去した。残留物を95.8mL LiOH(3M)とTHF(81mL)の混合物に溶解し、室温で60分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水性残留物をEtOAc(200mL)で3回抽出した。併せた有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。RP-HPLCによって7を精製した。

10

収量:2.27g(8.52mmol、18%)

MS:m/z 267.01=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=266.13)。

【0887】

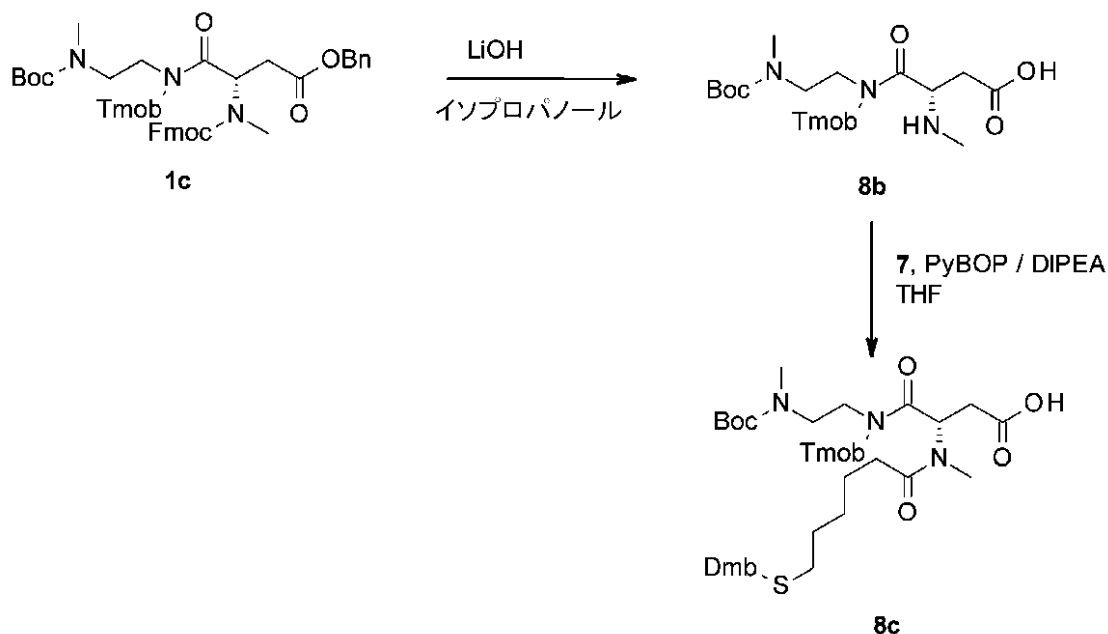
[実施例8]

リンカー試薬8cの合成

20

リンカー試薬8cを以下のスキームに従って合成した:

【化164】



30

【0888】

イソプロパノール(401mL)中の1b(21.6g、27.18mmol)の溶液に、水(130mL)及びLiOH(3.90g、163.06mmol)を添加した。その反応混合物を3時間、室温で攪拌し、その後、トルエン(300mL)で希釈し、0.1M HCl(200mL)で3回洗浄した。併せた水性相をトルエン(100mL)で3回洗浄した。水性相を4M NaOH(4mL)でpH8.5に塩基性化し、CH₂Cl₂(200mL)で8回抽出した。併せたCH₂Cl₂相を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒の蒸発によって8bを単離し、さらに精製することなく次の反応で使用した。

40

収量:11.89g(24.59mmol、90%)

MS:m/z 484.16=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=483.26)。

【0889】

THF(10mL)中の7(293mg、1.10mmol)及びPyBOP(572mg、1.10mmol)の溶液にN₂雰囲気下で

50

IEA(0.52mL、3.00mmol)を添加した。その反応混合物を60分間、室温で撹拌した。THF(2mL)中の8b(484mg、1.00mmol)の溶液を添加し、反応物をさらに60分間撹拌した。2Mクエン酸溶液(10mL)で反応を停止させ、THFを真空下で除去した。その後、得られた水性相をEtOAc(15mL)で2回抽出し、併せた有機層を水(10mL)及び飽和食塩水(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、RP HPLCによって8cを精製した。

収量:330mg(0.451mmol、45%)

MS:m/z 732.34=[M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量=731.38)。

【0890】

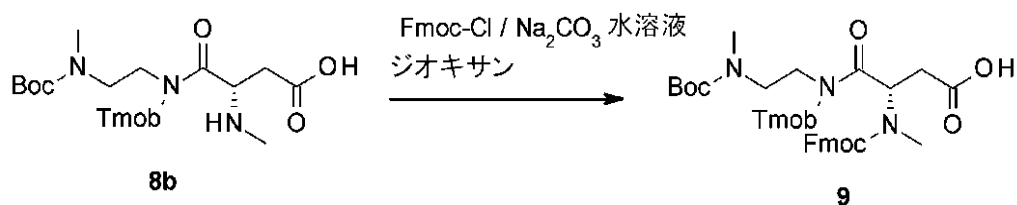
[実施例9]

リンカー試薬9の合成

10

リンカー試薬9を以下のスキームに従って合成した:

【化165】



【0891】

ジオキサン(20mL)中の8b(2.00g、4.14mmol)及びFmoc-Cl(1.07g、4.14mmol)の溶液に1M Na₂CO₃溶液(20mL)を添加した。その反応混合物を40分間、室温で撹拌した。水(100mL)及びジエチルエーテル(100mL)を添加し、水性相をジエチルエーテル(100mL)で2回抽出した。水性相をpH1になるまで濃HClで酸性化し、再びジエチルエーテルで3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。9をさらに精製することなく次の工程で使用した。

20

収量:2.63g(3.73mmol、90%)

MS:m/z 728.32=[M+Na]⁺、(計算モノアイソトピック質量=705.33)。

【0892】

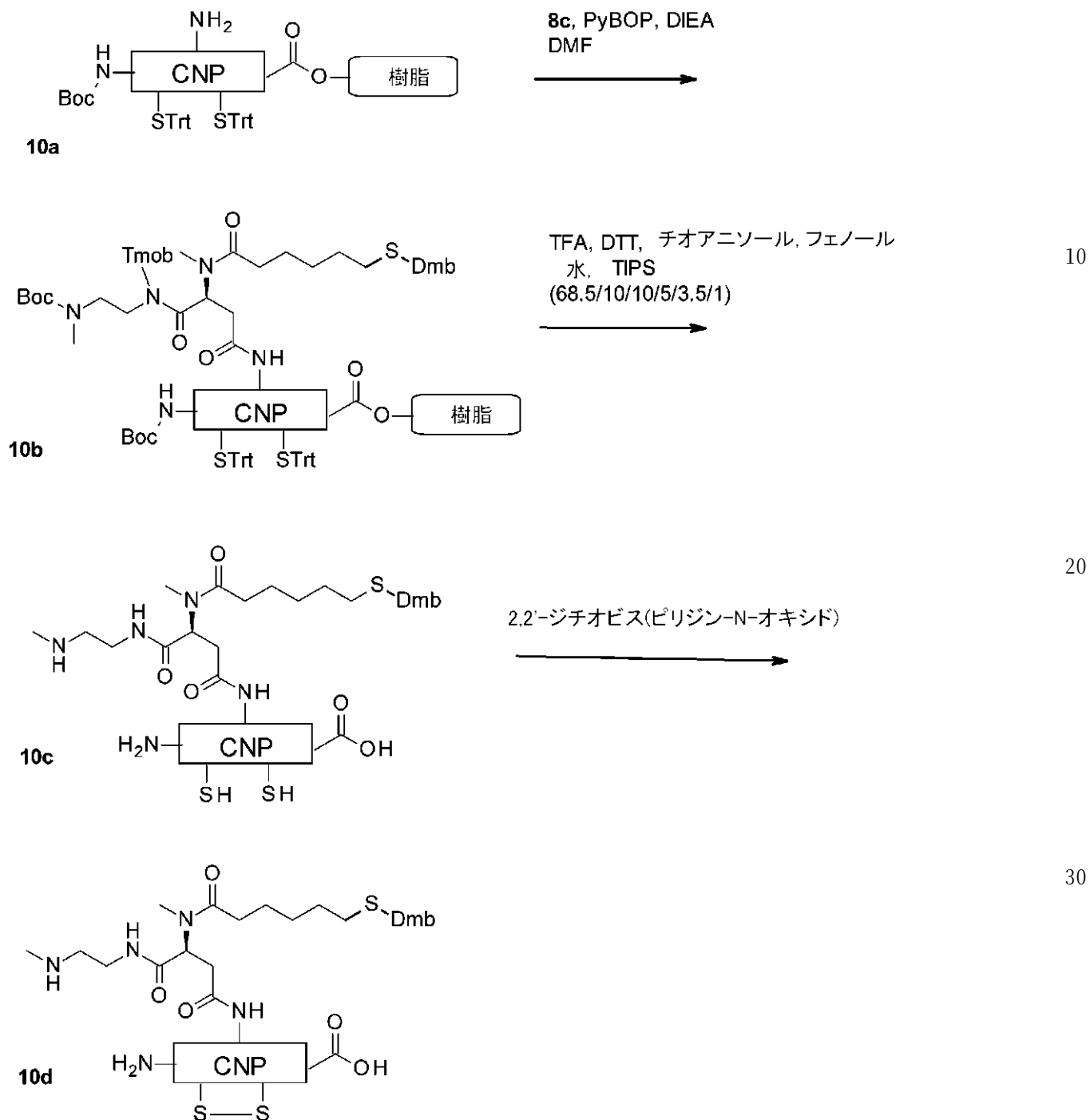
[実施例10]

可逆的Lys26 CNP-38 PEG2x20kDaコンジュゲート10fの合成

30

コンジュゲート10fを以下のスキームに従って合成した:

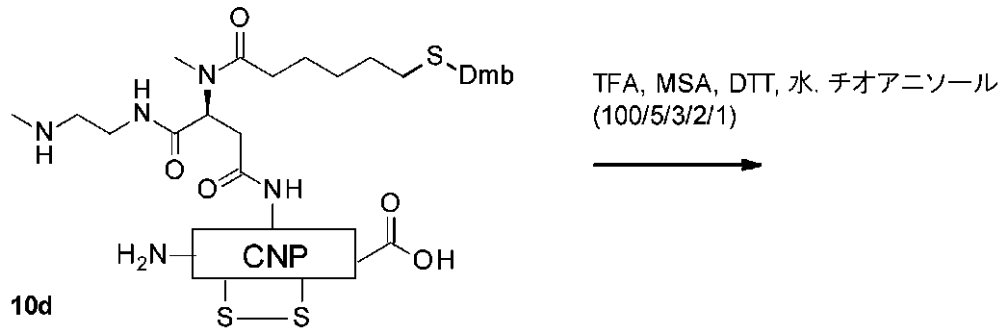
【化 1 6 6】



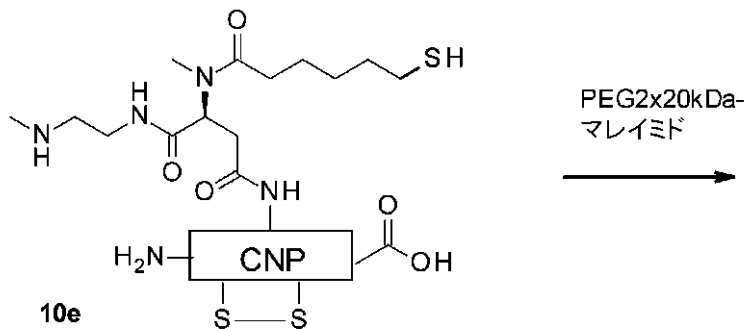
10

20

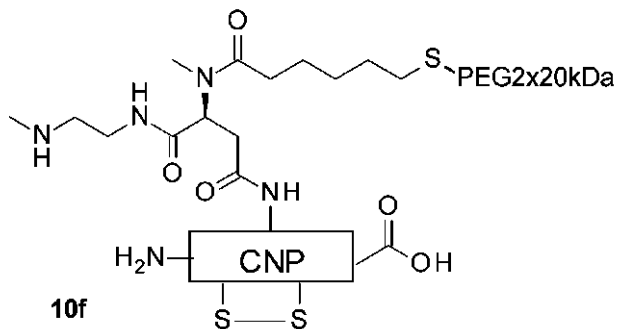
30



10



20



30

【 0 8 9 3 】

Boc保護N末端とLys26のivDde保護側鎖とを有するCTC樹脂上の側鎖保護CNP-38 2.00g(0.21mmol)のivDdeを、「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護して、10aを得た。DMF(5mL)中のリンカー試薬8c(336mg、0.46mmol)、PyBOP(239mg、0.46mmol)及びDIEA(182 μ L、1.04mmol)の溶液を10分間、室温でインキュベートし、その後、樹脂10aに添加した。その懸濁液を2時間、室温で震盪した。樹脂をDMF(10mL)で10回及びDCM(10mL)で10回洗浄し、真空下で15分間乾燥させた。15mLの予冷(-18℃)切断カクテル68.5/10/10/5/3.5/1(v/w/v/v/v/v)TFA/DTT/チオアニソール/フェノール/水/TIPSでの樹脂の処理によって、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を達成した。その混合物を放置して室温に温め、60分間攪拌した。樹脂をろ過して除き粗製10c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。併せたHPLC画分を次の工程で直接使用した。

40

MS:m/z 1124.60=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1124.59)

【 0 8 9 4 】

併せた10cのHPLC画分(250mL)に、40mLの0.5Mクエン酸緩衝液(pH=5.00)と、1/1(v/v)アセトニトリル/水中の2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)溶液である7mLの0.01M溶液とを添加した。室温で5分間のインキュベーション後、反応は完了した。その混合物を、0.1%TFA(v/v)を含有する500mLの水で希釈し、AcOH(20mL)でおよそ2pHに酸性化した。RP-HP

50

LCによって10dを精製した。生成物画分を一緒にして凍結乾燥させた。

収量:101mg(17.3 μmol 、9%)CNP-38-リンカー-Dmb * 10TFA

MS:m/z 1124.10=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1124.09)

。

【0895】

30mLの予冷(-18℃)切断カクテル100/5/3/2/1(v/v/w/v/v)TFA/MSA/DTT/水/チオアニソールを10d(101mg、17.3 μmol)に添加し、3時間、0℃で攪拌することによって、Dmb保護基の切断を達成した。粗製10eを予冷(-18℃)ジエチルエーテルに沈殿させた。0.1%TFA(v/v)を含有する水にその沈殿物を溶解し、10分間インキュベートして一切のTFAエステルを加水分解した。RP-HPLCによって10eを精製した。

10

収量:46mg(8.34 μmol 、48%)CNP-38-リンカー-チオール * 10TFA

MS:m/z 1094.58=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1094.57)

。

【0896】

0.1%TFA(v/v)を含有する水1.15mL中の10e(46mg、8.43 μmol)の溶液に、0.1%TFA(v/v)を含有する水4.35mL中のPEG 2x20kDaマレイミド(Sunbright GL2-400MA、870mg、21.75 μmol)の溶液を添加し、続いて0.5M乳酸緩衝液(1.07mL、pH=4.20)を添加した。その混合物を室温で4時間攪拌した。RP-HPLCによってコンジュゲート10fを精製した。

収量:233mg(5.21 μmol 、62%)コンジュゲート10f * 10HCl

20

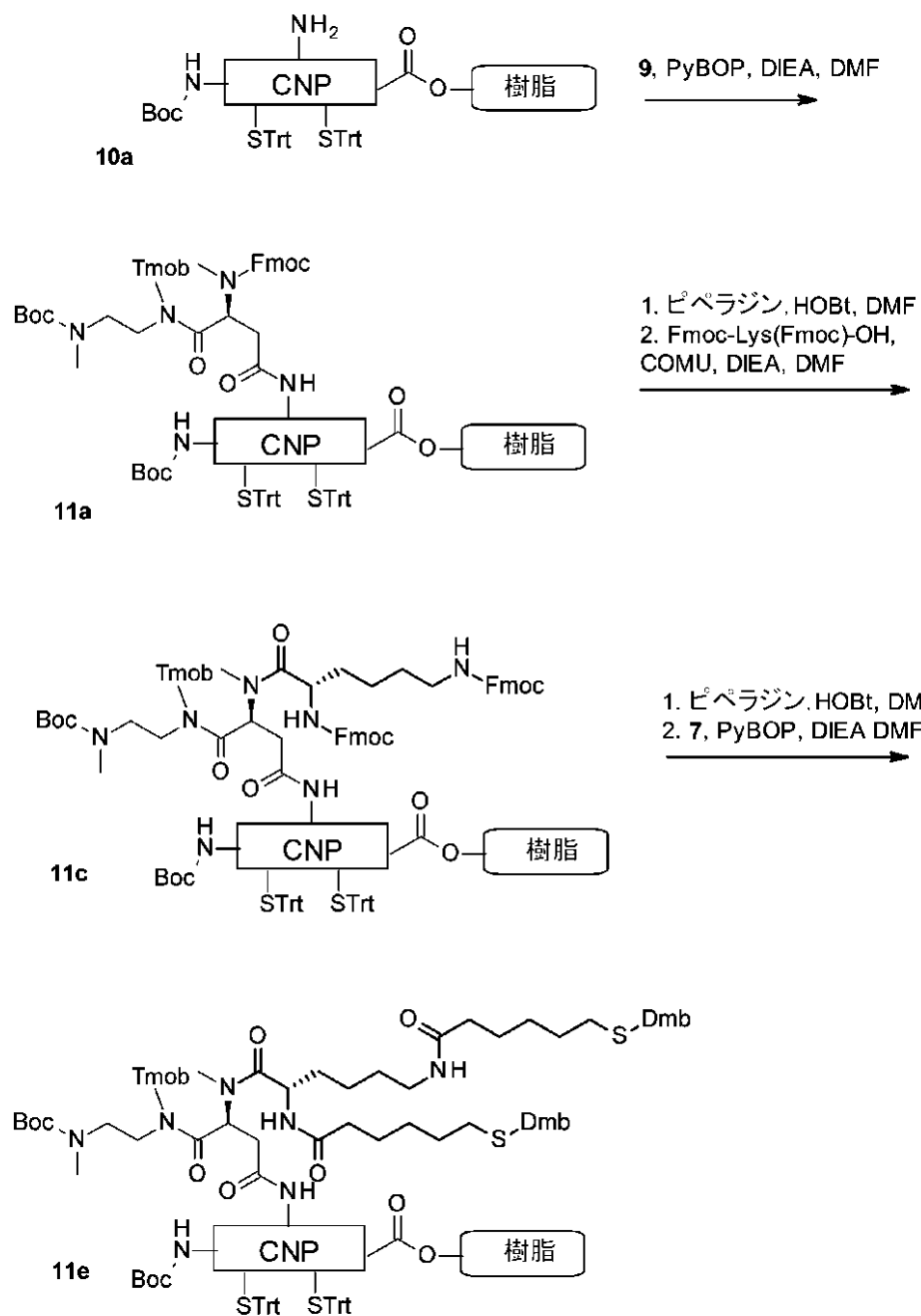
【0897】

[実施例 11]

可逆的Lys26 CNP-38 PEG4x10kDaコンジュゲート11iの合成

コンジュゲート11iを以下のスキームに従って合成した:

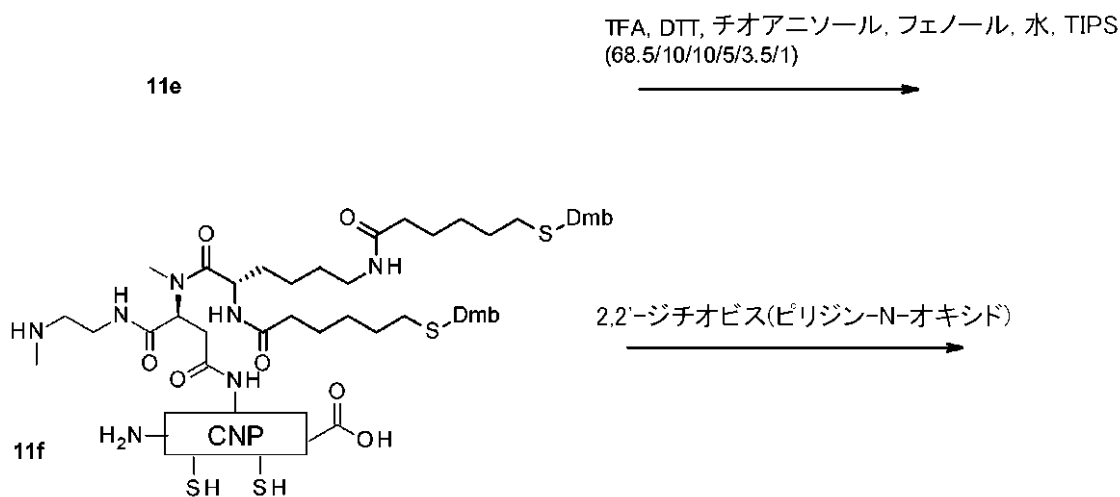
【化 1 6 7】



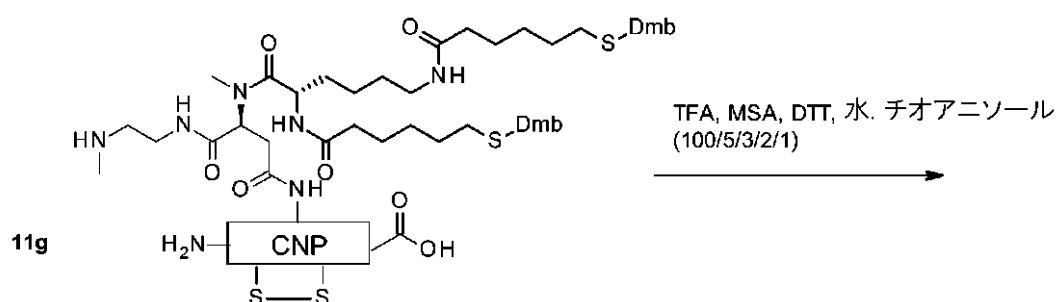
10

20

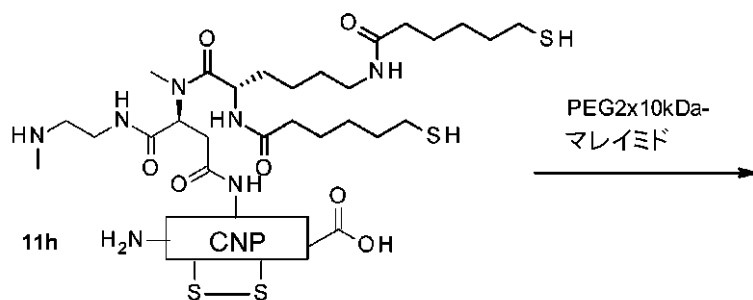
30



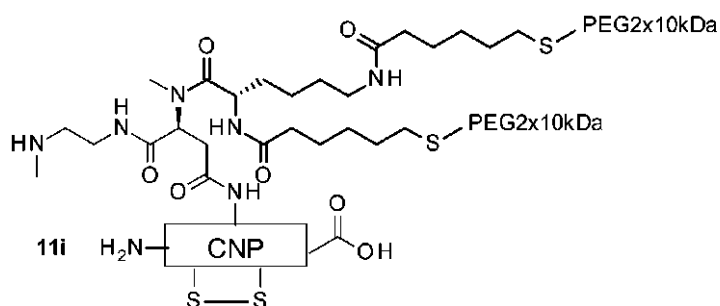
10



20



30



40

【 0 8 9 8 】

DMF(9mL)中の9(353mg、0.50mmol)及びPyBOP(260mg、0.50mmol)の溶液にDIEA(105 μ L、0.60mmol)を添加した。この混合物をLys26側鎖保護CNP-38樹脂10a(2.00g、0.21mmol)上に排出し、その懸濁液を2時間、室温で震盪して、樹脂11aを得た。その樹脂をDMF(7mL)で10回洗浄した。DMF(47mL)中のHOBt(0.68g、5.03mmol)及びピペラジン(3.00g、34.83mmol)の溶液を用いて11a中のFmoc保護基の切断を行った。そのために、樹脂を10mLのその切断混合物と共に5回、各回15分間、室温でインキュベートした。その後、樹脂をDMF(7mL)で7回洗浄した。

50

【0899】

DMF(9mL)中のFmoc-Lys(Fmoc)-OH(449mg、0.76mmol)、COMU(325mg、0.76mmol)及びDIEA(165 μ L、0.95mmol)の溶液を調製し、樹脂上に排出した。その混合物を2時間、室温で震盪した。調製したてのカップリング混合物を用いてこの手順を2回、各々1時間繰り返した。樹脂をDMF(7mL)で10回洗浄し、残存遊離アミノ基を8mL 1/1/2(v/v/v)Ac₂O/ピリジン/DMFでキャップした。

【0900】

DMF(47mL)中のHOBt(0.68g、5.03mmol)、ピペラジン(3.00g、34.83mmol)の溶液を用いて11c中のFmoc保護基の切断を行った。そのために、樹脂を10mLのその切断混合物と共に5回、各回15分間、室温でインキュベートした。樹脂をDMF(7mL)で7回洗浄した。

10

【0901】

DMF(9mL)中の7(266mg、1.00mmol)及びPyBOP(520mg、1.00mmol)の溶液にDIEA(209 μ L、1.20mmol)を添加した。この混合物を樹脂上に排出し、2時間、室温で震盪した。樹脂をDMF(7mL)で7回洗浄して、樹脂11eを得た。15mLの予冷(-18℃)切断カクテル68.5/10/10/5/3.5/1(v/w/v/v/v/v)TFA/DTT/チオアニソール/フェノール/水/TIPSでの樹脂の処理によって、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を達成した。その混合物を放置して室温に温め、3時間攪拌した。樹脂をろ過して除き粗製11fを予冷(-18℃)ジエチルエーテルに沈殿させ、RP-HPLCによって精製した。併せたHPLC画分を次の工程で直接使用した。

MS:m/z 1218.66=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1218.65)

20

【0902】

併せた11fのHPLC生成物画分(1L)に、160mLの0.5Mクエン酸緩衝液(pH=5.00)と、9/1(v/v)アセトニトリル/水中の50mM 2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)溶液(100mL)とを添加した。その混合物を4時間、室温で攪拌し、その後、0.1%TFA(v/v)を含有する水1Lで希釈した。RP-HPLCによって11gを精製した。生成物画分を一緒にして凍結乾燥させた。

収量:64.3mg(10.7 μ mol、6%)CNP-38-リンカー-DMB*10TFA

MS:m/z 1218.15=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1218.14)

。

【0903】

45mLの予冷(-18℃)切断カクテル100/5/3/2/1(v/v/w/v/v)TFA/MSA/DTT/水/チオアニソールを11g(61.8mg、10.3 μ mol)に添加し、4時間、0℃で攪拌することによって、Dmb保護基の切断を達成した。粗製11hを予冷(-18℃)エーテルに沈殿させた。0.1%TFA(v/v)を含有する1/1(v/v)アセトニトリル/水の溶液に、その沈殿物を溶解し、4時間、室温でインキュベートして、一切のTFAエステルを加水分解した。RP-HPLCによって11hを精製した。

収量:38.4mg(6.65 μ mol、65%)CNP-38-リンカー-チオール*10TFA

MS:m/z 1159.11=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1159.10)

。

【0904】

0.1%TFA(v/v)を含有する水1mL中の11h(34.6mg、5.99 μ mol)の溶液に、0.1%TFA(v/v)を含有する水6.1mL中のPEG 2x10kDaマレイミド(Sunbright GL2-200MA、1.12g、56.03 μ mol)の溶液を添加し、続いて0.5M乳酸緩衝液(1.46mL、pH=4.00)を添加した。その混合物を4時間攪拌した。RP-HPLCによってコンジュゲート11iを精製した。

収量:227mg(4.96 μ mol、83%)コンジュゲート11i*10HCl

40

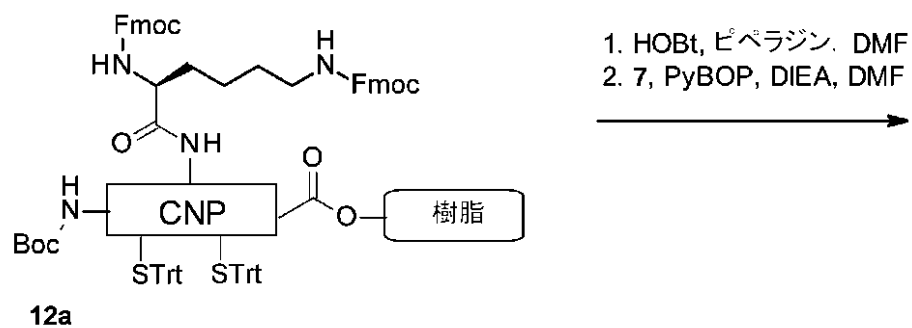
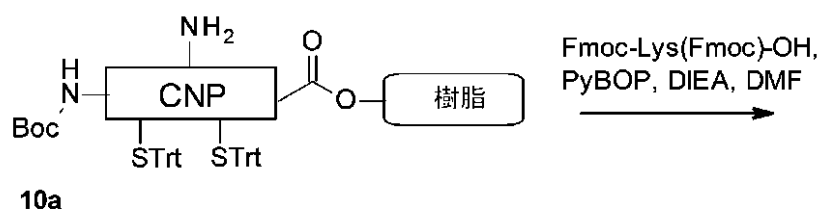
【0905】

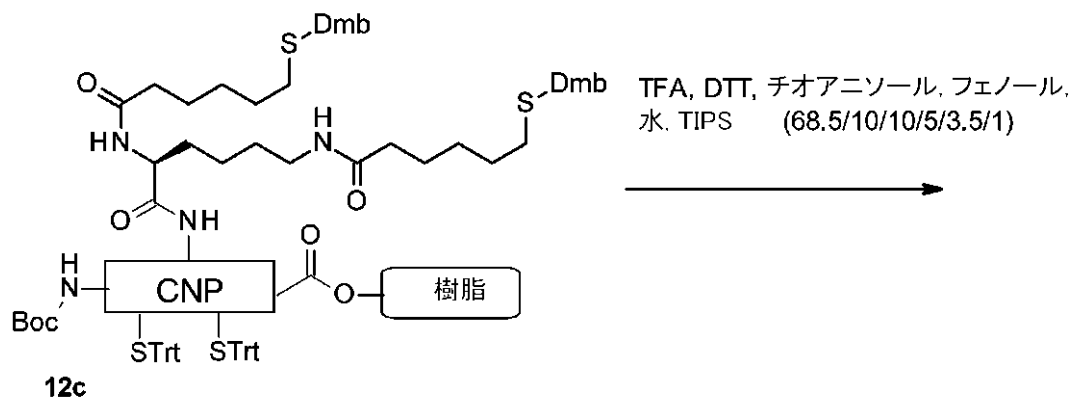
[実施例12]

永続的Lys26 CNP-38 PEG4x10kDaコンジュゲート12gの合成

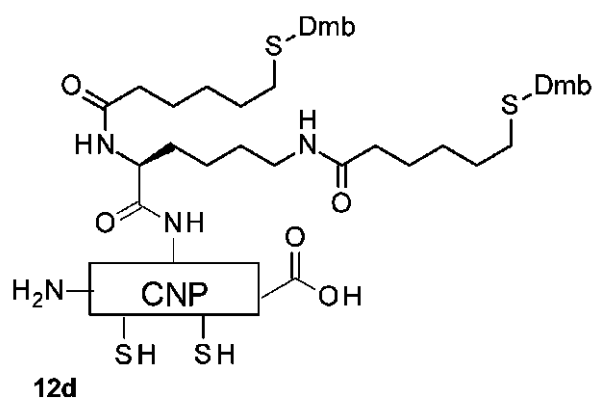
コンジュゲート12gを以下のスキームに従って合成した:

【化 1 6 8】

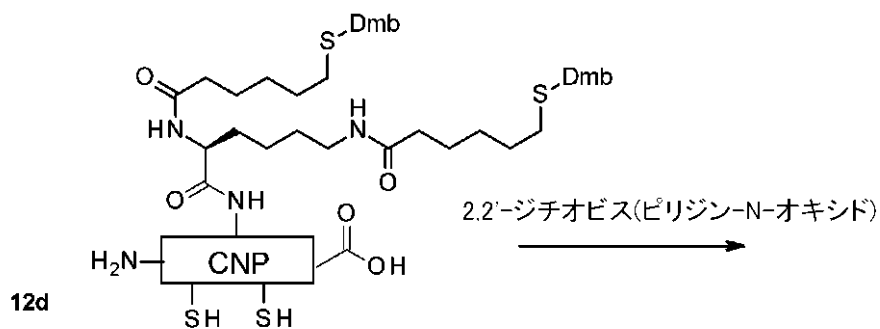




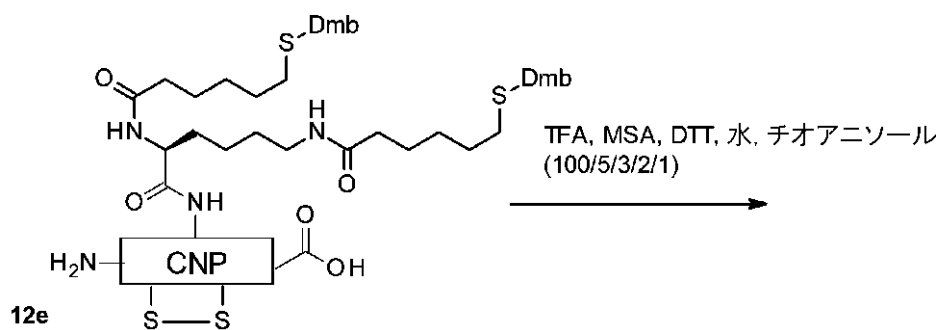
10



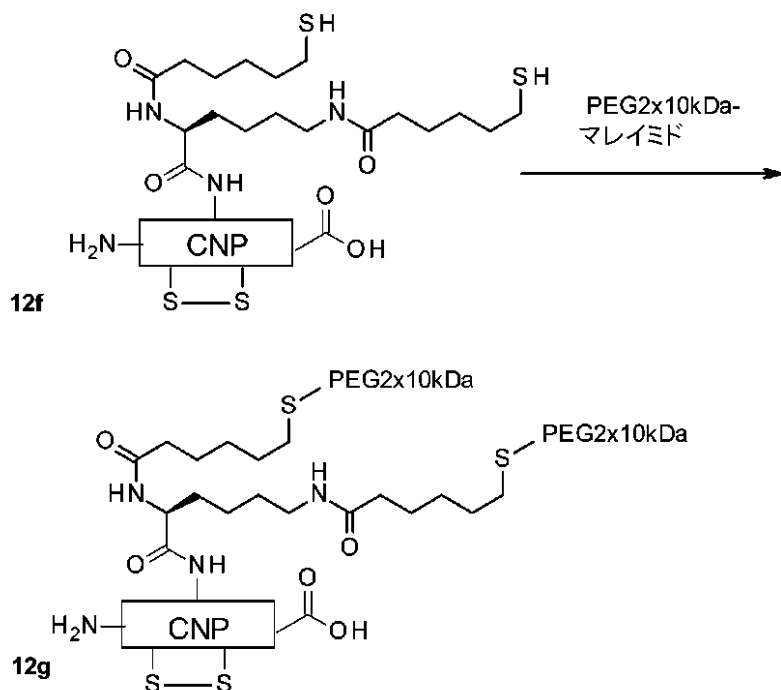
20



30



40



10

【0906】

20

DMF(4.6mL)中のFmoc-Lys(Fmoc)-OH(365mg、0.62mmol)及びPyBOP(322mg、0.62mmol)の溶液に、DIEA(0.11mL、0.62mmol)を添加した。その混合物を樹脂10a(2.0g、0.21mmol)上に排出した。その懸濁液を2時間、室温で震盪した。樹脂をDMF(7mL)で10回洗浄した。DMF(9.4mL)中のHOBt(1.35g、9.99mmol)、ピペラジン(6.00g、69.66mmol)の溶液を用いて12a中のFmoc保護基の切断を行った。そのために、樹脂をその切断混合物と共に5回、各回室温で15分間インキュベートして、樹脂12bを得た。その後、樹脂をDMF(7mL)で7回洗浄した。

【0907】

DMF(6.5mL)中の7(283mg、1.06mmol)及びPyBOP(552mg、1.06mmol)の溶液にDIEA(185 μ L、1.06mmol)を添加し、混合物を樹脂12b(2.07g、0.10mmol/g、0.21mmol)上に排出した。その混合物を2時間、室温で震盪した。その後、樹脂を10回、各々DMF(7mL)及びCH₂Cl₂(7mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。

30

【0908】

15mLの予冷(-18℃)切断カクテル68.5/10/10/5/3.5/1(v/w/v/v/v/v)TFA/DTT/チオアニソール/フェノール/水/TIPSでの樹脂の処理によって、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を達成した。その混合物を放置して室温に温め、2.5時間攪拌した。樹脂をろ過して除き粗製12dを予冷ジエチルエーテル(-18℃)に沈殿させ、RP-HPLCによって精製した。併せたHPLC画分を次の工程で直接使用した。

MS:m/z 1172.37=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1172.37)

。

【0909】

40

併せた12dのHPLC生成物画分(390mL)に、58.5mLの0.5Mクエン酸緩衝液(pH=5.00)と、1/1(v/v)アセトニトリル/水中の10mM 2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)溶液(8.9mL)とを添加した。その混合物を10分間、室温で攪拌し、その後、0.1%TFA(v/v)を含有する水400mLで希釈した。RP-HPLCによって12eを精製した。

収量:100mg(17.5 μ mol、6工程を終えて8%)CNP-38-リンカー-Dmb * 9TFA

MS:m/z 1171.87=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1171.86)

。

【0910】

65mLの予冷(-18℃)切断カクテル100/5/3/2/1(v/v/w/v/v)TFA/MSA/DTT/水/チオアニソールを12e(100mg、17.5 μ mol)に添加し、3.5時間、0℃で攪拌することによって、Dmb保護基

50

の切断を達成した。粗製12fを予冷(-18℃)ジエチルエーテルに沈殿させた。0.1%TFA(v/v)を含有する水にその沈殿物を溶解し、2時間、室温でインキュベートして一切のTFAエステルを加水分解した。RP-HPLCによって12fを精製した。

収量:43.4mg(7.92 μmol、45%)CNP-38-リンカー-チオール * 9TFA

MS:m/z 1112.83=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1112.82)

【0911】

0.1%TFA(v/v)を含有する水1mL中の12f(39.6mg、7.22 μmol)の溶液に、0.1%TFA(v/v)を含有する水6.16mL中のPEG 2x10kDaマレイミド(Sunbright GL2-200MA、1.12g、59.94 μmol)の溶液を添加し、続いて0.5M乳酸緩衝液(1.41mL、pH=4.20)を添加した。その混合物を4時間攪拌した。RP-HPLCによってコンジュゲート12gを精製した。

収量:204mg(4.48 μmol、57%)コンジュゲート12g * 9HCl

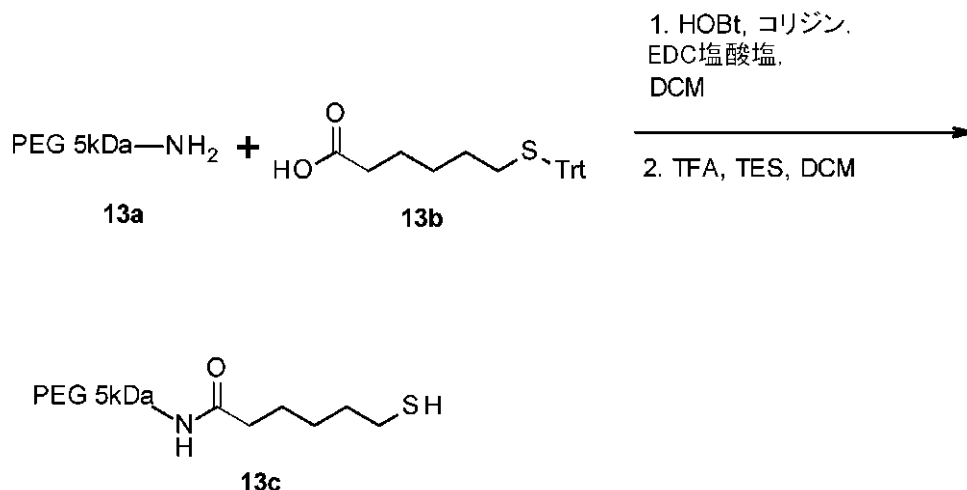
【0912】

[実施例13]

PEG 5kDaチオール13cの合成

PEG 5kDaチオール13cを以下のスキームに従って合成した:

【化169】



【0913】

DCM(1.00mL)中の13b(58.6mg、0.15mmol)、HOBt(22.9mg、0.15mmol)及びEDC塩酸塩(28.8mg、0.15mmol)の溶液に、2,4,6-コリジン(121mg、1.00mmol)を添加した。その後、DCM(4.00mL)中のメトキシPEGアミン5kDa 13a(500mg、0.10mmol)を添加し、その混合物を16時間、室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、混合物をACN/水に溶解し、RP-HPLCによって精製した。溶媒の量を真空下で低減させ、水性残留物をDCM(1×100mL、2×50mL)で抽出した。併せた有機層を真空下で20mLに低減させた。TEA(1.6mL)及びTES(3.5mL)を添加し、その混合物を室温で4.5時間攪拌した。13cをジエチルエーテルに沈殿させ、一晚、-20℃で保管し、濾過して真空下で乾燥させた。

収量:372mg(72 μmol、72%)

【0914】

[実施例14]

永続的N末端CNP-34 PEG 5kDaコンジュゲート14eの合成

コンジュゲート14eを以下のスキームに従って合成した:

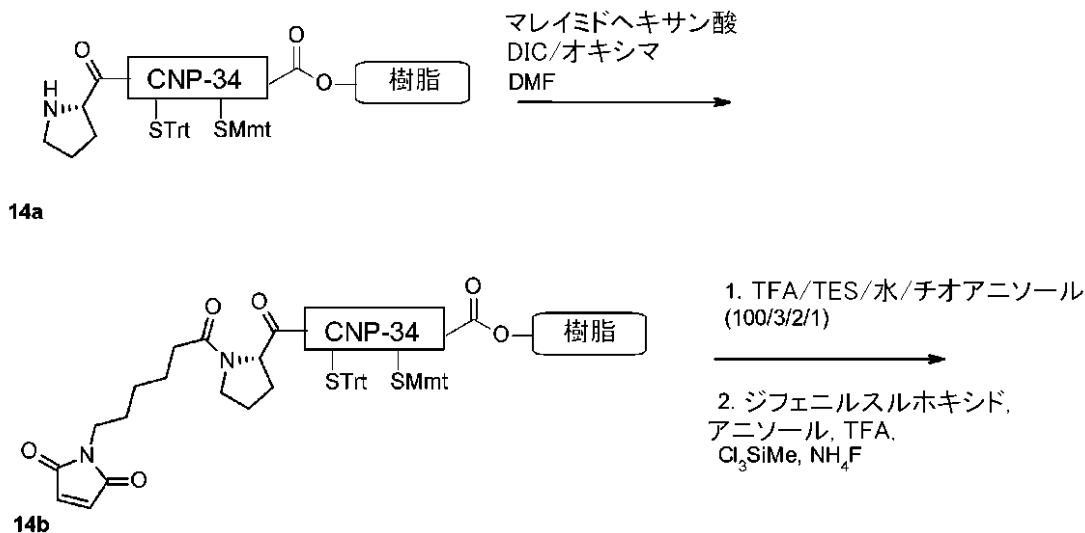
10

20

30

40

【化 1 7 0】



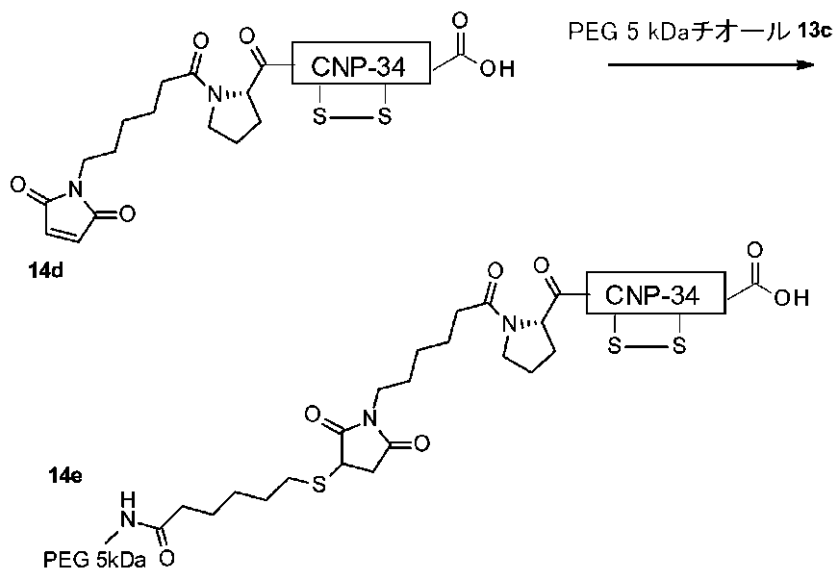
10

20

30

40

50



【 0 9 1 5】

遊離N末端を有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-34 14a(0.78g、70 μ mol)を30分間、DMFに予備膨潤させた。DMF(6mL)中のマレイミドヘキサン酸(85.3mg、0.40mmol)、DIC(50.9mg、0.40mmol)及びオキシマ(57.4mL、0.40mmol)の溶液を樹脂上に排出し、その混合物を30分間、室温で震盪した。その後、調製したてのカップリング溶液を用いて、このカップリングをもう一度繰り返した。樹脂を10回、各々DMF及びCH₂Cl₂で洗浄し、真空下で乾燥させて14bを得た。

【 0 9 1 6】

1.5時間、室温で、6mLの切断カクテル100/3/2/1(v/v/v/v)TFA/TES/水/チオアニソールでの樹脂の処理によって、樹脂からのペプチドの切断及び保護基の除去を達成した。その粗製ペプチドを予冷(-18℃)ジエチルエーテルに沈殿させた。
MS:m/z 937.77=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=937.74)。

【 0 9 1 7】

沈殿物を15mLのTFAに溶解した。TFA 5mL中のジフェニルスルホキシド(68.06mg、0.34mmol)及びアニソール(0.18mL、1.68mmol)の溶液を添加した。トリクロロメチルシラン(0.47mL、4.17mmol)を添加し、その混合物を15分間、室温で攪拌した。フッ化アンモニウム(0.38g、10.3mmol)を添加し、その溶液をさらに2分間攪拌した。その粗製材料を予冷(-18℃)ジエチルエーテルに沈殿させ、RP-HPLCによって精製して14dを得た。

収量:8.30mg(1.78 μ mol、純度82%、3工程を終えて1.4%)CNP-34-Malhx*8TFA

MS:m/z 937.26=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=937.23)。

【0918】

0.1%TFA(v/v)を含有する1/1(v/v)アセトニトリル/水200 μL中の14d(7.34mg, 1.57 μmol)の溶液に、0.1%TFA(v/v)を含有する水200 μL中の13c(20mg、3.90 μmol)の溶液を添加し、続いて200 μLの0.5M乳酸緩衝液(pH=5.00)を添加した。その混合物を室温で30分間インキュベートした。RP-HPLCによってコンジュゲート14eを精製した。

収量:9.92mg(1.01 μmol、57%)コンジュゲート14e*8TFA

【0919】

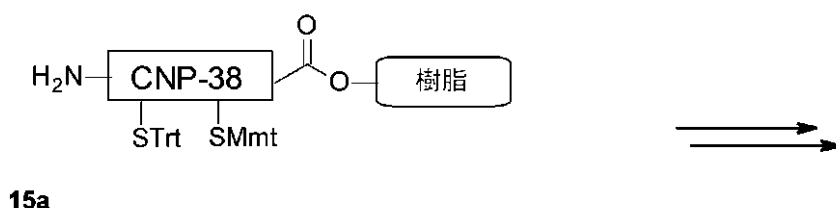
[実施例15]

永続的N末端CNP-38 PEG 5kDaコンジュゲート15eの合成

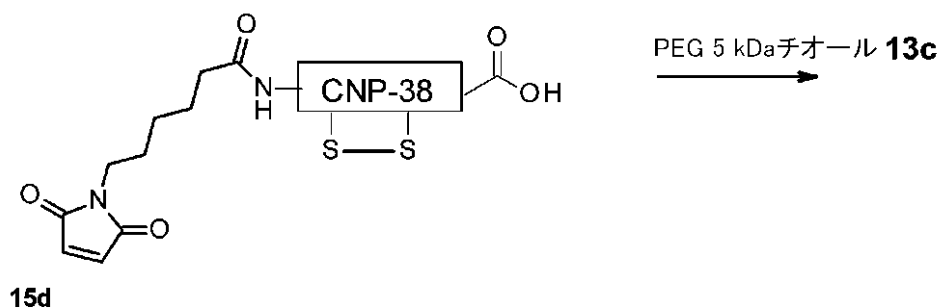
10

コンジュゲート15eを以下のスキームに従って合成した:

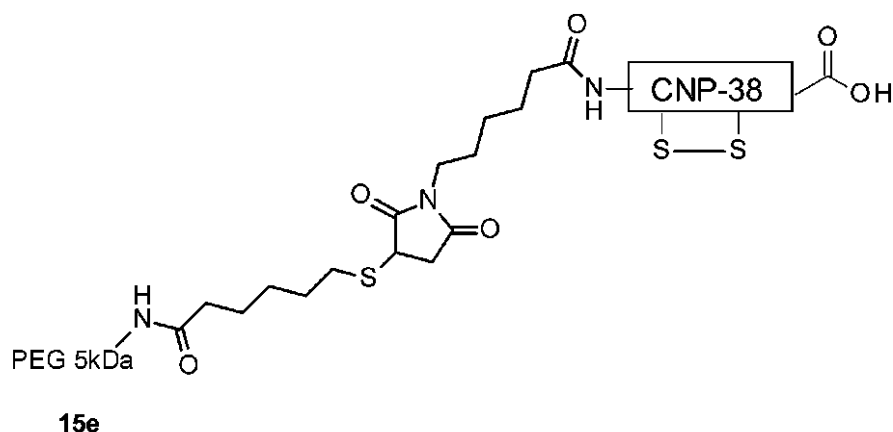
【化171】



20



30



40

【0920】

遊離N末端を有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-38 15a(1.34g、0.12mmol)を出発原料として使用したことを除いて、14dについて説明した通りに化合物15dを合成した。

収量:15.6mg(2.94 μmol、6.6%)CNP-38-Malhx*9TFA

MS:m/z 1064.05=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1064.04)

。

【0921】

15d(8.34g、1.58mmol)を出発原料として使用したことを除いて、14eについて説明した

50

通りにコンジュゲート15eを合成した。

収量:9.47mg(0.91 μ mol、31%)コンジュゲート15e*9TFA

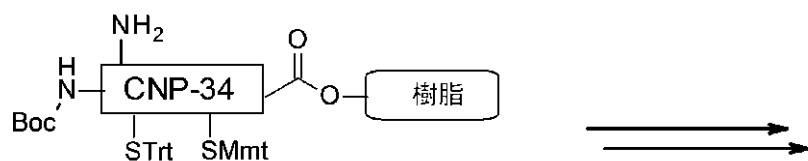
【0922】

[実施例16]

永続的Lys12 CNP-34 PEG 5kDaコンジュゲート16eの合成

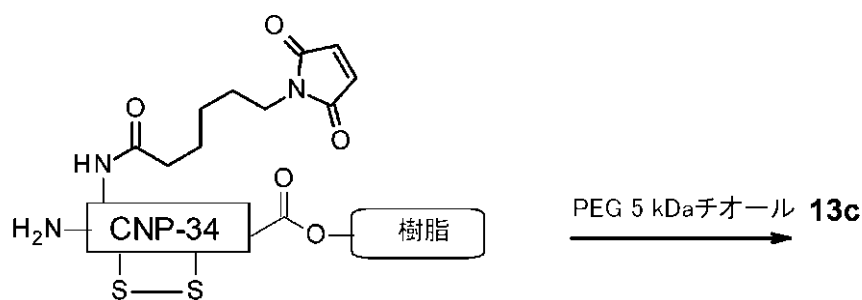
コンジュゲート16eを以下のスキームに従って合成した:

【化172】



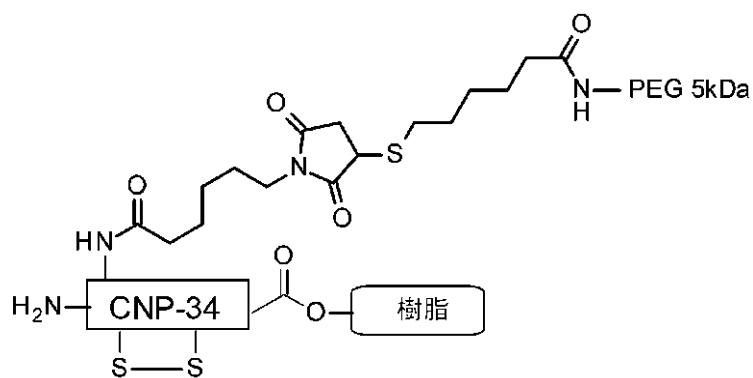
10

16a



20

16d



30

16e

【0923】

Boc保護N末端とLys12のivDde保護側鎖とを有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-34 1.00g(0.10mmol)のivDdeを、「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護して、16aを得た。

【0924】

樹脂16a(1.00g、0.10mmol)を出発原料として使用したことを除いて、14dについて説明した通りに化合物16dを合成した。

収量:17.0mg(3.65 μ mol、3.7%)CNP-34-Lys12-Malhx*8TFA

MS:m/z 937.25=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=937.23)。

【0925】

16d(17mg、3.65 μ mol)を出発原料として使用したことを除いて、14eについて説明した通りにコンジュゲート16eを合成した。

収量:12.2mg(1.25 μ mol、34%)コンジュゲート16e*8TFA

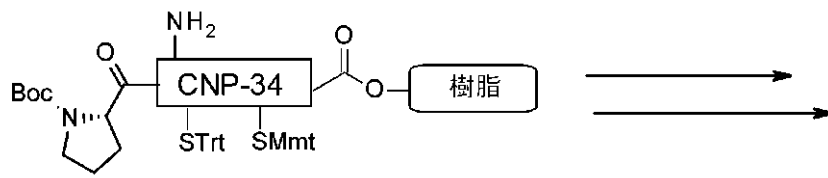
【0926】

[実施例17]

永続的Lys16 CNP-34 PEG 5kDaコンジュゲート17eの合成

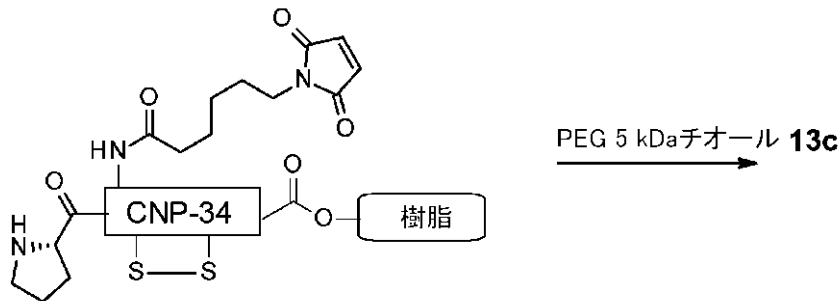
50

コンジュゲート17eを以下のスキームに従って合成した：
【化173】



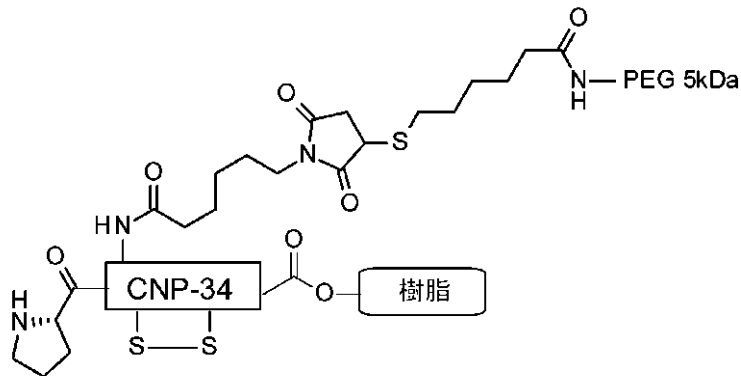
17a

10



17d

20



17e

30

【0927】

Boc保護N末端とLys16のivDde保護側鎖とを有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-34 0.78g(0.07mmol)のivDdeを、「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護して、17aを得た。

【0928】

樹脂17a(0.78g、0.13mmol)を出発原料として使用したことを除いて、14dについて説明した通りに化合物17dを合成した。

収量:5.39mg(1.16 μ mol、1.7%)CNP-34-Lys16-Malhx*8TFA

MS:m/z 937.26=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=937.23)。

【0929】

17d(5.39mg、1.16 μ mol)を出発原料として使用したことを除いて、14eについて説明した通りにコンジュゲート17eを合成した。

収量:10.7mg(1.09 μ mol、94%)コンジュゲート17e*8TFA

【0930】

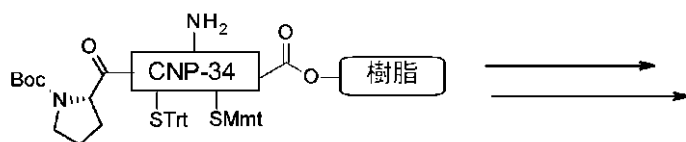
[実施例18]

永続的Lys22 CNP-34 PEG 5kDaコンジュゲート18eの合成

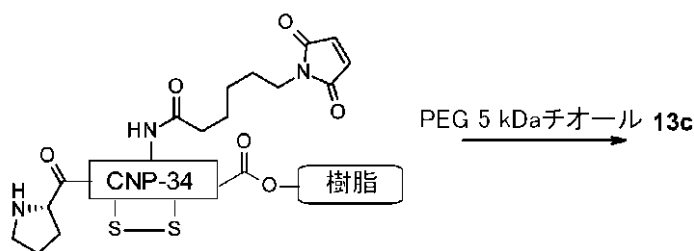
コンジュゲート18eを以下のスキームに従って合成した：

40

【化 1 7 4】

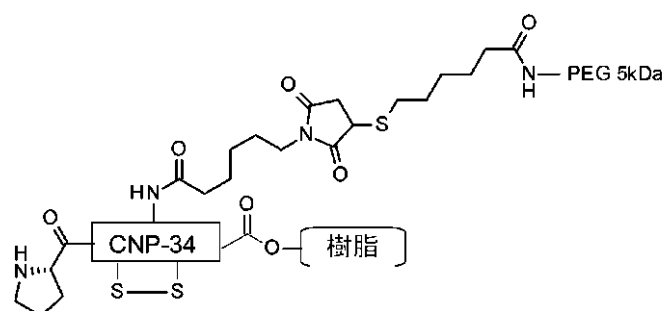


18a



10

18d



20

18e

【0 9 3 1】

Boc保護N末端とLys22のivDde保護側鎖とを有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-34 1.07g(0.11mmol)のivDdeを、「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護して、18aを得た。

【0 9 3 2】

樹脂18a(1.07g、0.11mmol)を出発原料として使用したことを除いて、14dについて説明した通りに化合物18dを合成した。

収量:5.20mg(1.12 μmol 、1.0%)CNP-34-Lys22-Malhx*8TFA

MS:m/z 937.26=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=937.23)。

【0 9 3 3】

18d(5.2mg、1.12 μmol)を出発原料として使用したことを除いて、14eについて説明した通りにコンジュゲート18eを合成した。

収量:4.20mg(0.43 μmol 、38%)コンジュゲート18e*8TFA

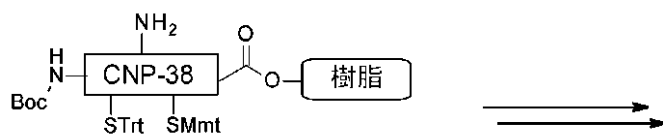
【0 9 3 4】

[実施例 1 9]

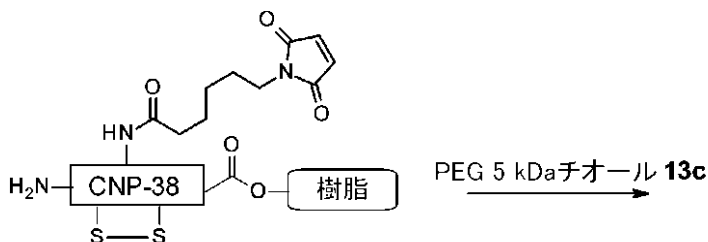
永続的Lys26 CNP-38 PEG 5kDaコンジュゲート19eの合成
コンジュゲート19eを以下のスキームに従って合成した:

40

【化 1 7 5】

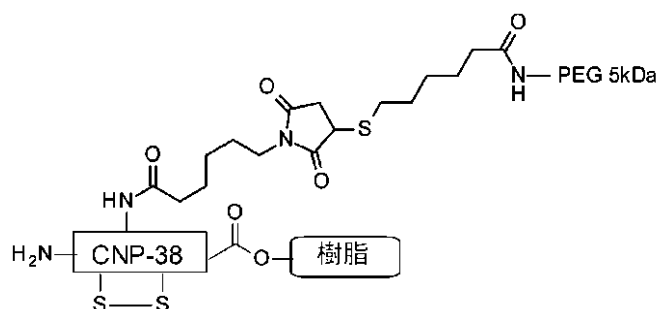


19a



10

19d



20

19e

【 0 9 3 5】

Boc保護N末端とLys26のivDde保護側鎖とを有するTCP Tentagel樹脂上の側鎖保護CNP-38 (0.865g、0.10mmol)のivDdeを、「材料及び方法」で与えた手順に従って脱保護して、19aを得た。

【 0 9 3 6】

樹脂19a(0.865g、0.10mmol)を出発原料として使用したことを除いて、14dについて説明した通りに化合物19dを合成した。

30

収量:10.3mg(1.95 μ mol、2.0%)CNP-38-Malhx*9TFA

MS:m/z 1064.05=[M+4H]⁴⁺、([M+4H]⁴⁺についての計算モノアイソトピック質量=1064.04)

【 0 9 3 7】

19d(4.70mg、1.10 μ mol)を出発原料として使用したことを除いて、14eについて説明した通りにコンジュゲート19eを合成した。

収量:3.20mg(0.31 μ mol、28%)コンジュゲート19e*9TFA

【 0 9 3 8】

[実施例 2 0]

in vitroでの放出動態

40

3mM EDTAと10mMメチオニンとを含有するPBS緩衝液、pH7.4にCNPコンジュゲート10f及び11iをおよそ1mgコンジュゲート/mLの濃度で溶解した。その溶液を滅菌濾過し、37℃でインキュベートした。その時点で、アリコートを取り、RP-HPLC及びESI-MSによって分析した。遊離CNPに対応するUVシグナルを積分し、インキュベーション時間に対してプロットした。

【 0 9 3 9】

曲線フィッティングソフトウェアを利用して、対応する放出半減期を推定した。

【 0 9 4 0】

結果:

コンジュゲート10fについて、8.5日(±1日)の半減期時間を得た。

50

【0941】

コンジュゲート11iについて、9.5日(±1.5日)の半減期を得た。

【0942】

[実施例21]

in vitroでの中性エンドペプチダーゼによるCNPバリエーションの消化

中性エンドペプチダーゼ(NEP)の存在下で異なるPEG化部位及びPEG分子量を使用して、異なるペプチド鎖長及びPEG化を含む、様々なCNPバリエーションのin vitro安定性を判定するために、NEP消化アッセイを確立した。このアッセイは、 t_0 時点に対する(内部標準PEPで正規化した)非消化CNPバリエーションの減少を経時的にモニターするものであった。

【0943】

詳細には、組換えヒトNEP(最終濃度2.5 µg/mL)及び標準ペンタフルオロフェノール(PFP、最終濃度40 µg/mL)を消化緩衝液(50mM Tris-HCl、pH7.4、10mM NaCl)中のCNPバリエーション(100 µg CNP当量/mL)に添加した。その溶液を37°C及び500rpmで4日までの間、インキュベートした。異なる時点で試料を採取した。TCEP(トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン、最終濃度25mM)の添加及びその混合物の95°C、500rpmでの5分間のインキュベーションによる還元と熱変性の併用によって、反応を停止させた。HPLC-MSを使用して、得られた反応生成物を特定した。CNP及びPFPのHPLC-UVピーク面積の比の経時的変化によって各CNPバリエーションの半減期を計算した。プロテアーゼ活性のばらつきを補うために、バッチ測定ごとにCNP-38又はCNP-34消化を基準として行った。

【0944】

表1は、様々なPEG分子が異なる側鎖に結合している異なる長さの様々なCNPバリエーションの、in vitro NEP切断アッセイに基づく、半減期を一覧表にしたものである。

【0945】

10

20

【表 1】

化合物	CNP バリエント	PEG 化	正規化した半減期[h]
CNP-22 ¹	CNP-22	-	0.32
CNP-34 ¹	CNP-34	-	4.15
14e ¹	CNP-34	5 kDa PEG, N 末端	4 日後にタンパク質分解 ほぼ無し。
17e ¹	CNP 34	5 kDa PEG, Lys16	54.23
18e ¹	CNP-34	5 kDa PEG, Lys22	38.87
16e ¹	CNP-34	5 kDa PEG, Lys12	評価不能。
CNP-38 ²	CNP-38	-	12.10
19e ²	CNP-38	5 kDa PEG, Lys26	62.76
15e ²	CNP-38	5 kDa PEG, N 末端	4 日後にタンパク質分解 ほぼ無し。
12g ²	CNP-38	4x10 kDa PEG, -Lys26	4 日後にタンパク質分解 ほぼ無し。

1) 実験間の NEP 触媒活性のばらつきのため、全ての CNP-34 半減期測定値から平均値 (4.15 時間) を生成し、係数を使用してこの平均値に CNP-34 コンジュゲートの半減期測定値を正規化して補正 $t_{1/2}$ を算出した。

2) 実験間の NEP 触媒活性のばらつきのため、全ての CNP-38 半減期測定値から平均値 (12.10 時間) を生成し、係数を使用してこの平均値に CNP-38 コンジュゲートの半減期測定値を正規化して補正 $t_{1/2}$ を算出した。

【0946】

NEP に対する抵抗性の順位序列は以下の通りである: より長い CNP バリエント (CNP-38) は、より短い CNP バリエント (CNP-34) より安定しており、そしてまたこの CNP-34 は、より短い CNP-22 より安定している。PEG 結合部位の順序は、以下の通りである: N 末端 > 隣の環 > 環。したがって、N 末端 PEG 結合は、試験したコンジュゲートについての NEP でのタンパク質消化に対して最も高い安定性を付与する。Lys26 での CNP-38 PEG 化の安定性は、PEG サイズの増加に伴って増加されうる。

【0947】

[実施例 22]

CNP バリエントでの NIH-3T3 細胞における機能的 cGMP 刺激

NIH-3T3 細胞 (マウス胎仔由来線維芽細胞細胞株) を用いる細胞ベースのアッセイで CNP バリエントの機能活性を判定した。これらの細胞は、細胞表面で内因性 NPR-B を発現する。CNP での NPR-B の刺激は、二次メッセンジャー cGMP の細胞内産生をもたらし、それを市販の cGMP アッセイで検出する。5% FBS 及び 5mM グルタミンを含有する DMEM F-12 培地において 37℃ 及び 5% CO₂ で NIH-3T3 細胞を通常の方法で培養した。アッセイごとに 50,000 個の細胞を刺激緩衝液 (IBMX を含有するダルベッコ PBS) に再懸濁させ、異なる濃度の CNP バリエントと共にインキュベートした。CNP (0.2% BSA を含有する PBS で希釈を行った)。37℃ 及び 5% CO₂ で 30 分のインキュベーション後、細胞を溶解し、cGMP レベルを市販の cGMP TR-FRET アッセイ (Cis bio、cGMP キット、カタログ番号 62GM2PEB) で判定した。PEG 化 CNP バリエントを、常に、同

じ実験バッチの非PEG化バージョンと比較して特性解析した。可能である場合には、結果として得られる用量反応曲線(共通の傾きを有する限定モデル)のEC50パラメータによって残留活性の評価を行った。

【0948】

【表2】

表2: 非PEG化CNPバリエントと比較して決定した細胞ベースアッセイにおけるPEG化CNPバリエントの残存NPR-B活性

化合物	CNPバリエント	PEG化	EC ₅₀ 化合物/ EC ₅₀ CNP-38
15e	CNP-38	5 kDa PEG, N-末端	>5
19e	CNP-38	5 kDa PEG, Lys26	>100
12g	CNP-38	4x10 kDa PEG, Lys26	>>100
11i	CNP-38	4x10 kDa PEG, Lys26	>>100
10f	CNP-38	2x20 kDa PEG, Lys26	>>100

10

【0949】

試験したPEG結合部位を比較すると、Lys26(環-リジン)での結合は最高の機能活性低下を示し、その一方でN末端結合は比較的高い残留機能活性値を示した。PEGサイズを増加させると、CNP分子の遮蔽性が良くなり、残留機能活性が低くなった。

20

【0950】

[実施例23]

FVBマウスに関する毎日の皮下ボーラス注射による又は持続皮下注入によるCNP-38での5週間の治療後の成長研究

この研究は、CNP-38の持続皮下注入に対する毎日の皮下ボーラス注射の動物の成長に対する効果を試験するために行った。21~22日齢野生型FVB雄マウス(n=9/群)の肩甲部に35日にわたって毎日の皮下ボーラス注射又は持続皮下注入のいずれかによって50nmol/kg/日CNP-38又はビヒクル(5%スクロースと1%ベンジルアルコールとを含有する、30mM酢酸塩pH4)を投与した。第1~2週はAlzet浸透圧ポンプモデル1002によって、その後、第3~5週にモデル1004によって持続注入を適用した。ポンプ内のCNP-38濃度を研究第7日(ポンプモデル1002)及び研究第25日(ポンプモデル1004)に動物の平均体重に合わせて調整した。第35日に全体長測定並びに右大腿骨及び頸骨のX線測定によって成長を判定した。

30

【0951】

毎日の皮下ボーラス注射によって治療した動物の結果:第35日に、ビヒクル治療動物と比較して、CNP-38治療動物の全体長は110.2%であり、右大腿骨長は105.6%であり、右頸骨長は104.0%であった。

【0952】

持続皮下注入によって治療した動物の結果:第35日に、ビヒクル治療動物と比較して、CNP-38治療動物の全体長は121.7%であり、右大腿骨長は107.5%であり、右頸骨長は112.2%であった。

40

【0953】

CNP-38の持続皮下注入又は関連持続放出製剤(例えば、持続放出性CNP-38プロドラッグ)は、四肢及び中軸骨格の成長を誘発する点で、毎日の皮下ボーラス注射より有効であると結論づけた。

【0954】

[実施例24]

カニクイザルにおける永続的Lys26 CNP-38 PEG4x10kDaコンジュゲート12gの薬物動態研究

50

この研究は、カニクイザルにおける持続放出CNP-38プロドラッグのモデル化合物としての12gの適合性を証明するために行った。雄カニクイザル(2~4歳、3.5~4.1kg)に0.146mg CNP-38当量/kgの用量での12gの単回静脈内投与(n=3匹)又は単回皮下投与(n=2匹)のいずれかを施した。血液試料を投与後168時間まで採取し、血漿を生成した。血漿中総CNP-38濃度は、「材料及び方法」において説明したようにトリプシン消化後のN末端シグネチャーペプチド(配列:LQEHPNAR)及びC末端シグネチャーペプチド(配列:IGSMSGLGC)の定量によって決定した。

【0955】

結果:用量投与は十分に耐容され、投与中及び投与後に不快感の徴候は見られなかった。この研究を通してどの時点でも投与部位反応は観察されなかった。静脈内注射後、15分の時点(分析した最も早い時点)でCNP-38 t_{max} が観察され、その後、CNP-38含有量のゆっくりとした減衰が観察され、半減期はおよそ24時間であった。皮下注射後、CNP-38濃度は48時間の t_{max} でピークに達した。168時間の時点で、CNP-38濃度は、依然として c_{max} の約50%も高かった。バイオアベイラビリティは、約50%であった。N及びC末端シグネチャーペプチドについては投与後168時間まで同様のPK曲線が得られた。これは、コンジュゲート中のインタクトCNP-38の存在を示す。

10

【0956】

前記コンジュゲートでのCNP-38の数日にわたる有利な長期持続性のPK及び安定性は、皮下注射後の持続放出性CNP-38プロドラッグとしての永続的モデル化合物Lys26 CNP-38 PEG 4x10kDaコンジュゲート12gの適性を示す。一時的にLys26と結合するCNP-38(例えば、11i など)を有する同様のコンジュゲートは、数日にわたる長期持続性の生物活性CNP-38放出レベルをもたらす好適なCNP-38プロドラッグであると結論づけることができる。

20

【0957】

[実施例25]

カニクイザルにおける一過性コンジュゲート10f及び11iの薬物動態学的検討

この実験は、カニクイザルにおいて、10f及び11iの、持続放出CNP-38プロドラッグとしての安定性を示すために実施した。雄カニクイザル(2-4歳、3-5 kg)は、0.146 mg CNP-38 相当量/kgの用量で、化合物10fの単回皮下投与(n = 3匹)、又は11iの単回皮下投与(n = 3匹)のいずれかを受けた。投与後168時間まで血液試料が採取され、血漿を生成させた。全CNP-38含量の血漿中レベルを実施例24に記載のように分析した。遊離CNP-38の血漿中含量を分析するために、血液試料を、採血後に20容積%の0.5Mクエン酸ナトリウム緩衝液pH4を添加することにより酸性化して、コンジュゲートからのCNP-38のそれ以上の放出を中止させた。血漿中の遊離CNP-38レベルは、たとえば、文献(米国特許第8,377,884号B2)に記載のように、CNPの環状領域に結合するCNP抗体を用いてELISAによって、又はLC-MS/MSによって、測定することができる。

30

【0958】

結果:投与中及び投与後に目に見える不快の徴候はなく、用量の投与は良好な耐容性を示した。実験を通じていかなる時でも投与部位反応は見られなかった。投与後、全CNP-38 Tmaxは化合物10fについては12時間、化合物11iについては24時間の時点で観察された。全CNP-38血漿中レベルは、化合物10fについては120時間後にLOQ(100 ng/mL、C-末端ペプチド)を下回ったのに対して、化合物11iについては168時間後でも依然としてCmaxの約30%ほどの高さであった(C末端ペプチド)。化合物11iについては、3-4dの類似した末端半減期がC末端及びN末端ペプチドについて認められ、これはコンジュゲート中にインタクトCNP-38が存在することを示す。

40

【0959】

結論:数日間にわたって長く続く有利なPK及びコンジュゲート11iにおけるCNP-38の安定性は、それがCNP-38プロドラッグとして、数日間にわたって長く持続するレベルの生理活性のある遊離CNP-38をもたらすのに適していることを示す。

【0960】

[実施例27]

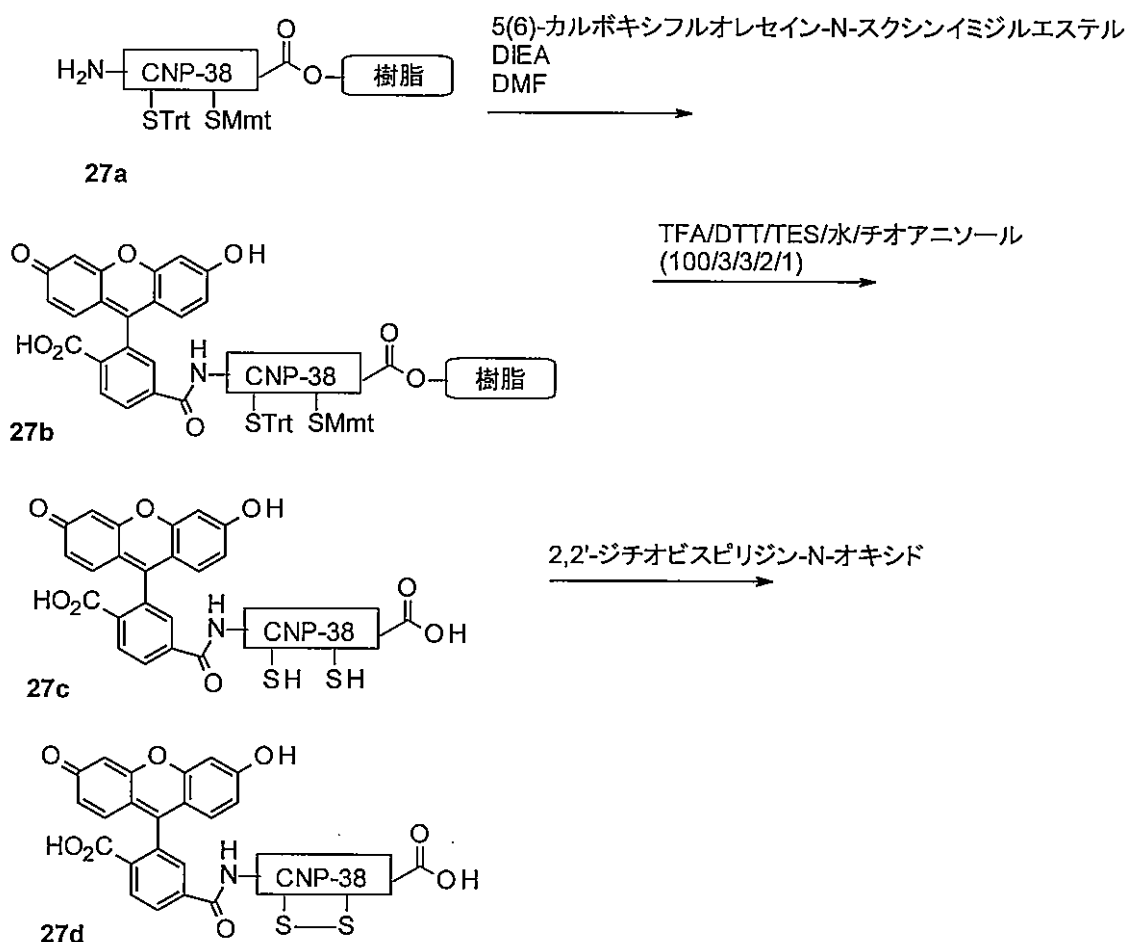
50

蛍光標識CNP-38 27dの合成及びNPR-Cアフィニティアッセイ

化合物27dは以下のスキームにしたがって合成された：

【0961】

【化176】



10

20

30

【0962】

TPC Tentagel樹脂上で側鎖を保護した、遊離N末端を有するCNP-38 27a (0.50 g、35.4 μmol) を、DMF中に30分間膨潤させた。5(6)-カルボキシフルオレセイン-N-スクシンイミジルエステル (41.9 mg、88.5 μmol) 及びDIEA (30.9 μL 、177 μmol) をDMF (1.6 mL) に溶解した溶液を樹脂上に引き込み、その混合物を室温にて一晩振盪した。樹脂をDMF及びC H_2Cl_2 でそれぞれ10回ずつ洗浄し、減圧乾燥して、27bを得た。

【0963】

樹脂からペプチドを切断して保護基を除去することは、樹脂を室温にて1時間、7 mLの切断混合物100/3/3/2/1 (v/w/v/v/v) TFA/DTT/TES/水/チオアニソールで処理することによって達成された。樹脂は濾別され、粗製27cは予冷 (-18°C) ジエチルエーテル中で沈澱するので、RP-HPLCにより精製して、27cが与えられた。HPLC画分を合わせて、そのまま次のステップに使用した。

MS: m/z 1105.80 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ 、($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ についての計算モノアイソトピック質量 = 1105.81)。

【0964】

27cのHPLC産物画分を合わせたもの (115 mL) に、30 mLの0.5 Mクエン酸緩衝液 (pH = 5.00)、及び1/1 (v/v) アセトニトリル/水に溶解した10 mM 2,2'-ジチオビス(ピリジン-N-オキシド)溶液8 mLを添加した。混合物を室温にて60分間攪拌した後、0.1 % TFA (v/v) を含有する水350 mLで希釈した。27dはRP-HPLCで精製した。

収量: 16.1 mg (2.90 μmol 、3ステップを終えて8.2 %) 標識化CNP-38 * 10 TFA

MS: m/z 1105.30 = $[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ 、($[\text{M}+4\text{H}]^{4+}$ についての計算モノアイソトピック質量 = 1105.31)

40

50

5.30。

【0965】

NPR-Cアフィニティアッセイのために、NPR-C発現Hek293細胞株を開発した。NPR-C配列 (BC131540) のコード領域を、構成的な受容体発現のためにCMVプロモーターの制御下でレトロウイルスベクターにクローニングした。ピューロマイシン耐性のためにベクター上に存在するバイシストロン性エレメントを、真核生物選択マーカーとして用いた。形質導入後、安定して増殖する細胞プールを、受容体mRNA発現を確認するためにqRT-PCRに供し、親Hek293細胞と比較した。NPR-C発現細胞プールを増殖させて、CNPサンプル検査用のマスターセルバンクとして凍結した。

【0966】

アッセイのために、細胞フラスコの底から増殖細胞をトリプシン処理して、計数し、96ウェルプレートにシードして (1.5×10^5 /ウェル)、遠心分離した。上清を捨てた。CNPスタンダード及びサンプルをPBS 0.2% BSAで9段階まで段階希釈して、2連でマイクロプレートに移し、細胞と混合した。室温で30分インキュベートした後、フルオレセイン標識CNP 27dを一定濃度で各ウェルに添加し、細胞をさらに45分間室温にてインキュベートした。その後、細胞を、FITCチャンネルの平均蛍光強度を読み出し情報とするフローサイトメトリー (FL1, Beckman Coulter FC500MPL) で分析した。

【0967】

力価及び/又は IC_{50} 算出のために、4PLフィットを用いた分析ソフトウェア (PLA 2.0) でスタンダード曲線及びサンプル曲線を作製した。

【0968】

【表3】

CNP-38 と対照した、細胞に基づくアッセイにおける PEG 化 CNP-38 バリエーションの残存 NPR-C アフィニティ

化合物	PEG 化	PEG 化 CNP-38 の IC_{50} / IC_{50} CNP-38
15e	5 kDa PEG、N 末端	0.53
19e	5 kDa PEG、Lys26	1.1
10f	2x20 kDa PEG、Lys26 (可逆的コンジュゲート、最初の担体枝分かれ部位は CNP 部分に近い)	12
12g	4x10 kDa PEG、Lys26 (恒久的コンジュゲート、最初の担体枝分かれ部位は CNP 部分に近い)	143
11i	4x10 kDa PEG、Lys26 (可逆的コンジュゲート、最初の担体枝分かれ部位は CNP 部分に近い)	91
31d	4 アーム PEG 40 kDa、Lys26 (可逆的コンジュゲート、最初の担体枝分かれ部位は CNP 部分に近くない)	1.7

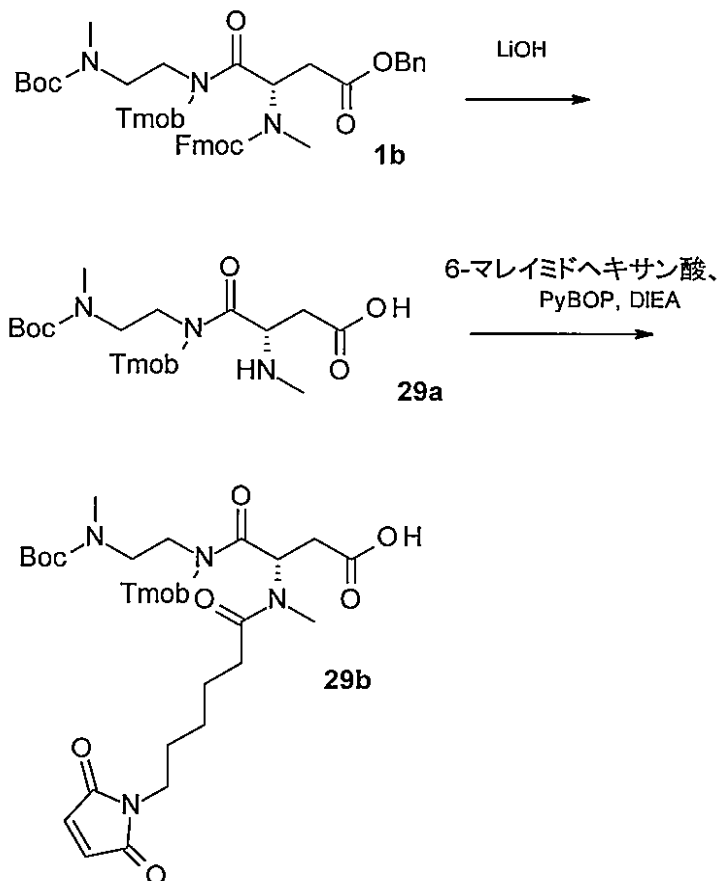
【0969】

[実施例29]

Asnリンカー試薬29bの合成

Asnリンカー試薬29bは、以下のスキームにしたがって合成された：

【化 1 7 7】



10

20

イソプロパノール (238 mL) に1b (12.85 g、16.14 mmol) を溶解した溶液に、H₂O (77.5 mL)、及びLiOH (2.32 g、96.87 mmol) を添加した。反応混合物を4時間室温にて攪拌した。その後、反応混合物をトルエン (300 mL) で希釈した。相分離して、有機相を0.1 M HCl (200 mL) で3回洗浄した。再度相分離を行った。水相をトルエン (100 mL) で3回抽出した。生成物は酸性の水相中に存在するので、この相のpH値を4N NaOHの添加によりpH 8.5に調整した。次に、水相をCH₂Cl₂ (200 mL) で3回抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過した。溶媒の蒸発により29aを単離し、それ以上精製することなしに次の反応に使用した。

30

収量：6.46 g (13.36 mmol、83%)

MS:m/z 484.06 = [M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量 = 483.26)。

【0 9 7 0】

6-マレイミドヘキサン酸 (1.73 g、8.19 mmol) をTHF (70 mL) に溶解した溶液に、PyBOP (4.26 g、8.19 mmol) 及びDIEA (3.89 mL、22.33 mmol) を添加した。それから反応混合物を2時間室温にて攪拌した。その後、29a (3.60 g、7.44 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、反応混合物に添加した。反応液を室温にて一晩攪拌した。次に、メチル-tert-ブチルエテル (300 mL) を添加した。有機相を0.1 M HCl溶液 (200 mL) で2回洗浄した。合わせた水相をメチル-tert-ブチルエテル (200 mL) で2回抽出した。有機相を合わせてブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥して濾過した。溶媒を減圧蒸発させた。29bはフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

40

収量：3.34 g (4.94 mmol、66%)

MS:m/z 677.34 = [M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量 = 676.33)。

【0 9 7 1】

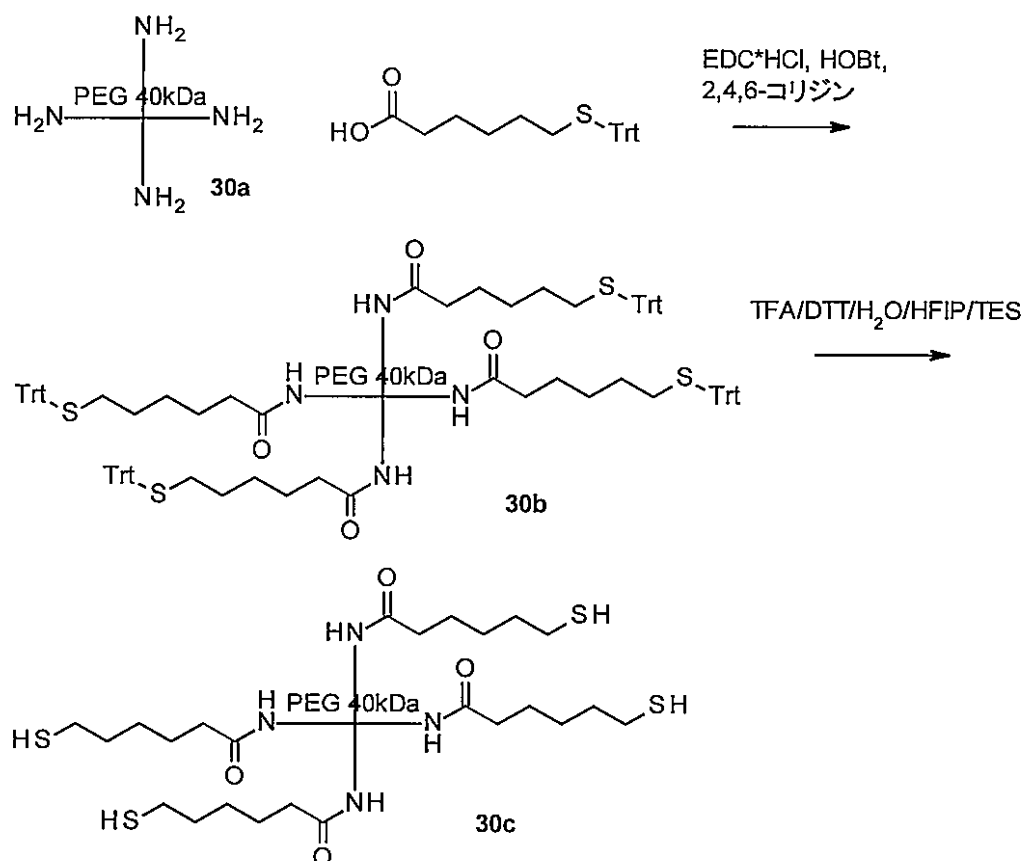
[実施例 3 0]

4-arm-チオール-PEG 40kDa 30cの合成

4-arm-チオール-PEG 30cは、以下のスキームにしたがって合成された：

50

【化 1 7 8】



10

20

30

6-トリチルメルカプト-ヘキサン酸 (111.72 mg、286.02 μmol)、HOBT (43.81 mg、286.06 μmol) 及び EDC $\cdot$ HCl (54.84 mg、286.06 μmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解した溶液に、2,4,6-コリジン (251 μL 、1.91 mmol) を添加した。次にこの溶液を、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中 4-arm アミノ PEG 40 kDa (NOF、Sunbright PTE-400PA、1.30 g、31.78 μmol) 溶液に添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、溶媒を蒸発させた (ウォーターバス 30 $^\circ\text{C}$)。30b は RP-HPLC により精製した。

収量：650.5 mg (48%)。

【0 9 7 2】

Trt 保護基の切断は、30b (500 mg、11.79 μmol) に切断混合物 (DTT 500 mg/TFA 500 μL /水 500 μL 、TES 2.5 mL/HFIP 5.0 mL/ CH_2Cl_2 25.0 mL) を添加して、室温にて 30 分間インキュベートすることにより達成された。30c は予冷した (-18 $^\circ\text{C}$) ジエチルエーテル中で沈澱後、得られた。

収量：401.3 mg (82%；純度 93.3%)。

【0 9 7 3】

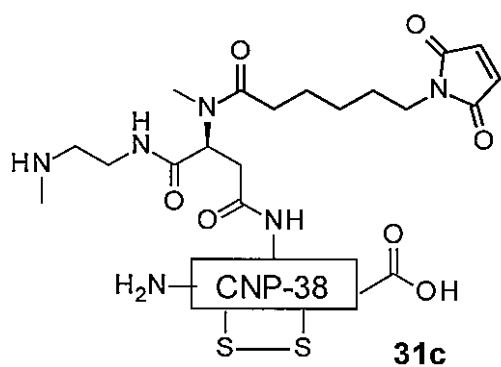
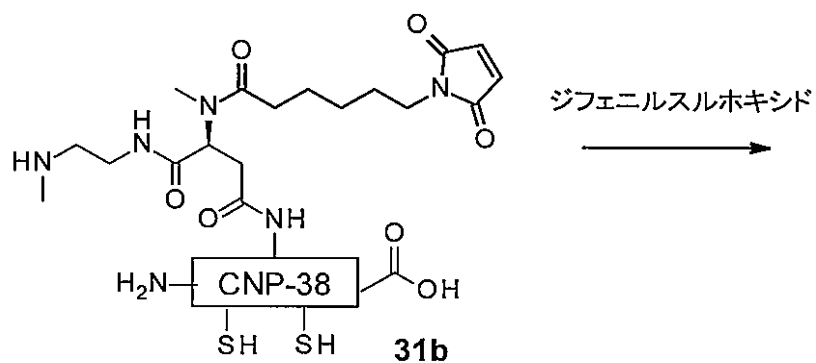
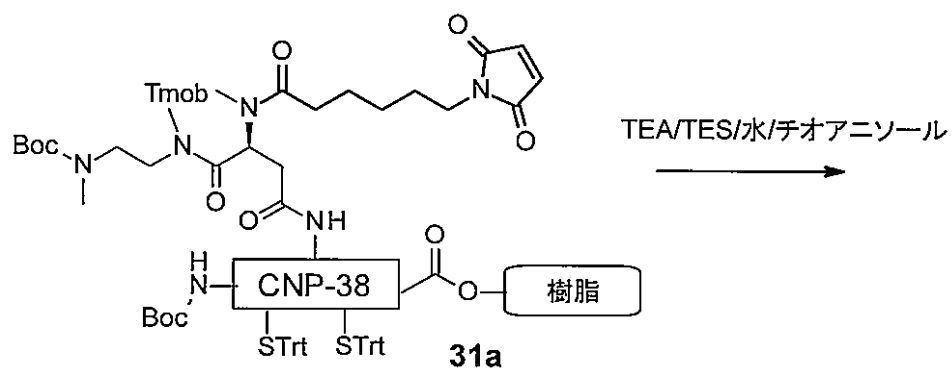
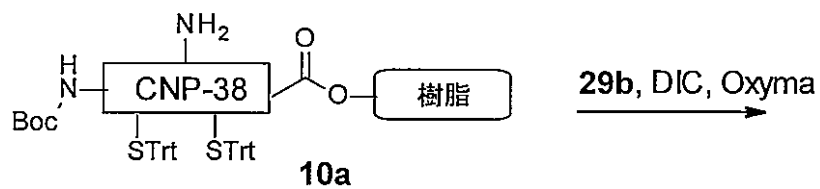
[実施例 3 1]

コンジュゲート 31d の合成

コンジュゲート 31d は以下のスキームにしたがって合成された：

40

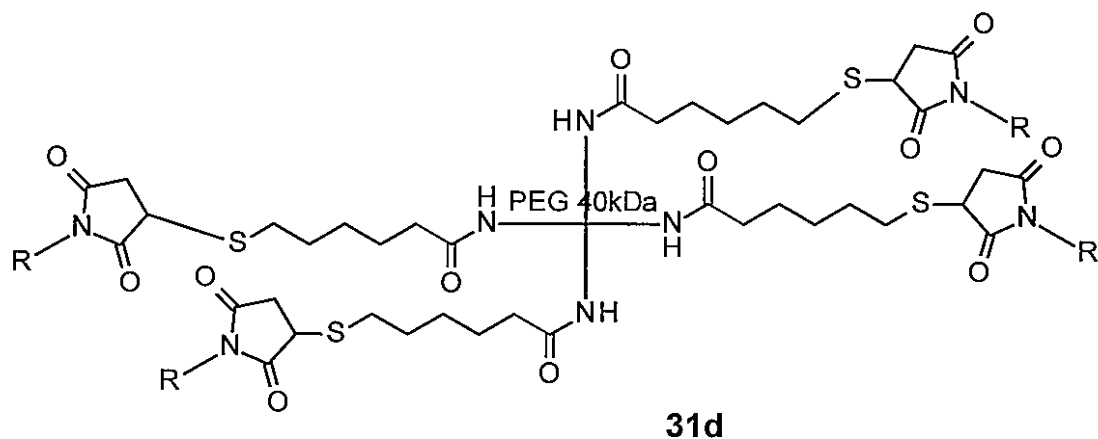
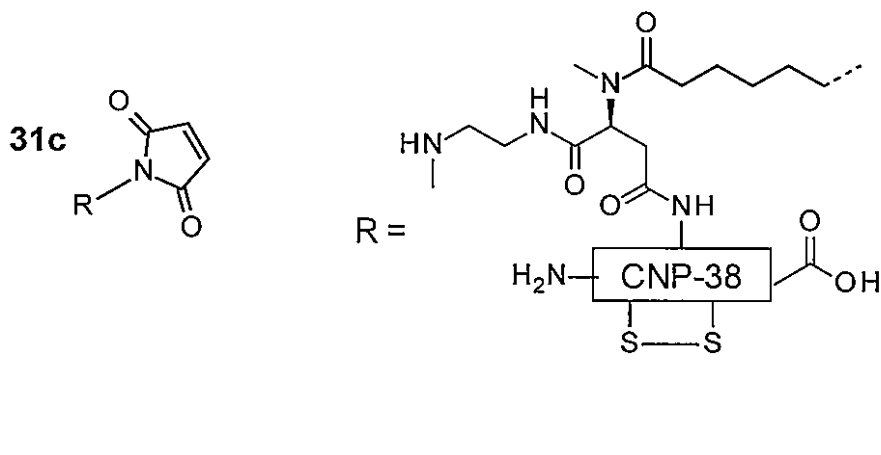
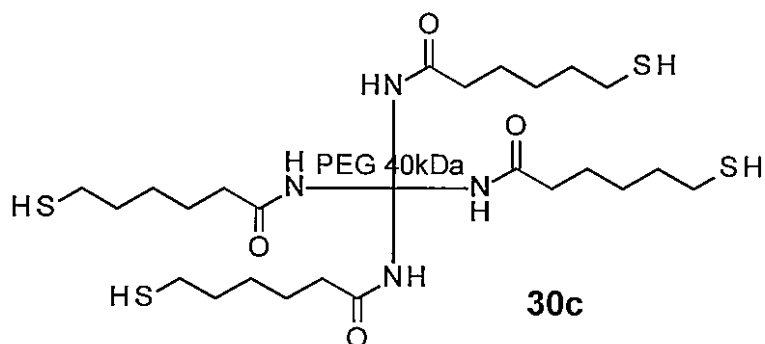
【化 1 7 9】



10

20

30



DMF (42.5 mL) に溶解したリンカー試薬29b (3.82 g、5.64 mmol)、OxymaPure (802 mg、5.64 mmol) 及びDIC (868 μ L、5.64 mmol) の溶液を、樹脂10a (18 g、1.85 mmol) に添加した。懸濁液を室温にて100分間振盪し、樹脂31aが与えられた。この樹脂をDMF (10 mL) で10回、さらにDCM (10 mL) で10回洗浄し、15分間減圧乾燥した。樹脂からのペプチドの切断、及び保護基の除去は、樹脂を135 mL 切断混合物100/3/2/1 (v/v/v/v) TFA/TES/水/チオアニソールで処理することによって達成された。混合物を室温にて60分間攪拌した。粗製31bが予冷ジエチルエーテル (-18 $^{\circ}$ C) 中で沈澱した。

【0974】

その沈澱をTFA (423 mL) に溶解した。この溶液に、TFA (40 mL) 中にジフェニルスルホキシド (1.87 g、9.25 mmol) 及びアニソール (5.05 mL、46.25 mmol) を溶解した溶液を添加した。その後、トリクロロメチルシラン (13.3 mL、114.7 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて15分間攪拌した。次に、フッ化アンモニウム (10.96 g、296 mmol) を加え、その溶液を室温にてウォーターバス中で2分間攪拌した。粗製31cは予冷したジエチルエーテル (-18 $^{\circ}$ C) 中で沈澱し、RP-HPLCにより精製した。

収量：187 mg (34.2 μ mol、16%) CNP-38-リンカー * 9 TFA

MS:m/z 1110.33 = $[M+4H]^{4+}$ 、($[M+4H]^{4+}$ についての計算モノアイソトピック質量 = 1110

.33)。

【0975】

0.1 % TFA (v/v) を含有する4.40 mL MeCN/H₂O (1:1) 中に溶解した31c (88.0 mg、16.1 μmol) の溶液に、0.1% TFA及び1 mM EDTAを含有する1.45 mL水に溶解した4-arm-チオール-PEG 40kDa 30c (107.35 mg、2.59 μmol) の溶液を添加し、続いて3 mM EDTA含有0.5 M リン酸緩衝液 (1.46 mL、pH 6.0) を加えた。その混合物を室温にて2時間インキュベートした。コンジュゲート31dはRP-HPLCにより精製した。

収量：129 mg (2.09 μmol、80 %) コンジュゲート16d * 36 TFA

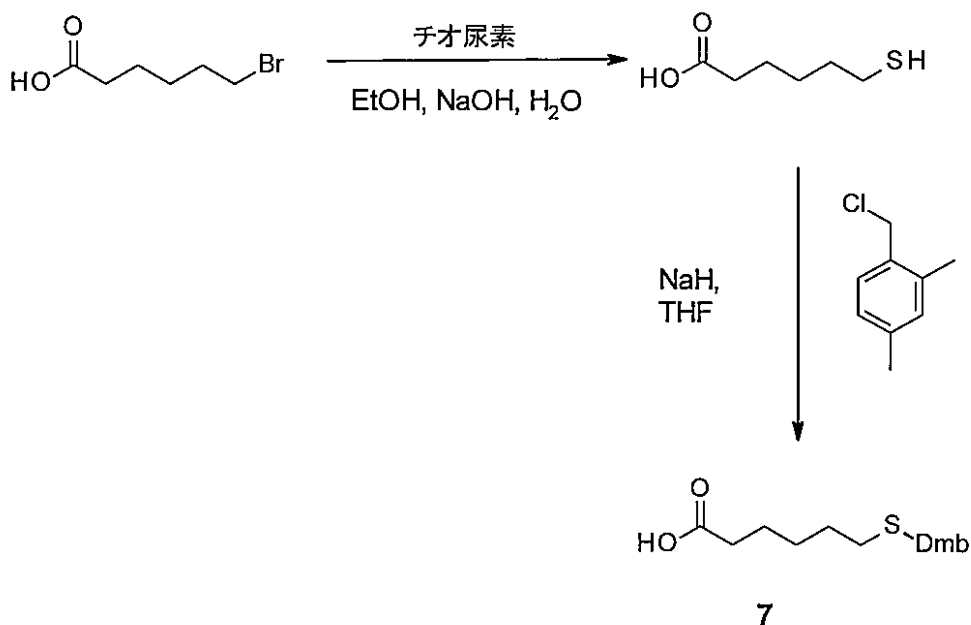
【0976】

[実施例32]

Dmb保護6-メルカプトヘキサン酸7の別途合成

Dmb保護メルカプトヘキサン酸7は、以下のスキームにしたがって合成された：

【化180】



EtOH (1.0 L) に溶解した6-ブロモヘキサン酸 (100 g、0.513 mol) の溶液に、20℃にて、チオ尿素 (47 g、0.615 mol) を一度に添加した。その後、懸濁液を78℃まで加熱し (透明な溶液が生成)、12時間攪拌した。H₂O (1.0 L) 中NaOH (62 g、1.54 mol) 溶液を、常圧漏斗を用いて滴下して加えた。その後、さらに2時間還流を続けた。反応混合物をH₂O (1.0 L) 中に注ぎ入れ、EtOAc (1 L) で抽出した。水相を濃HClによりpH = 2に向けて酸性化し、次いでEtOAc (500 mL) で3回抽出した。有機相を合わせて、ブライン (400 mL) で洗浄した。その後、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過して、溶媒を45℃にて減圧下で蒸発させた。6-メルカプトヘキサン酸は、それ以上精製することなく次の反応に使用された。

収量：62 g (粗製)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.50 - 2.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、1.66 - 1.61 (m, 4H)、1.41 - 1.49 (m, 2H)、1.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H) ppm。

【0977】

6-メルカプトヘキサン酸 (27.0 g、0.182 mol) を、無水THF (540 mL) とともに1 L三口フラスコに入れた。凍結脱気 (freeze-pump-thaw) 法により溶液を脱気した後、外側から氷浴により0℃に冷却した。NaH (18.2 g、455.4 mmol、4.16 mL、純度60%) を0℃にて30分かけて角製さじで添加した。次に、2,6-ジメチルベンジルクロリド (28.2 g、0.182 mol) を一度に添加した。反応混合物を20℃に加温し、12時間攪拌した。反応混合物をH₂O (540 mL) 中に注ぎ入れ、MTBE (540 mL) により2回抽出した。その後、水相を濃HClによりp

H = 2まで酸性化してから、MTBE (500 mL)で3回抽出した。合わせた有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥して濾過した。45℃にて減圧下で溶媒を蒸発させると7が黄色油状物として単離された。

収量：41.5 g (0.16 mol、85%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 11.99 (s, 1 H)、7.05 - 7.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.91 - 6.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、3.66 (s, 2H)、2.38 - 2.39 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)、2.16 - 2.19 (m, 2H)、1.40 - 1.55 (m, 4H)、1.22 - 1.38 (m, 2H) ppm。

MS (ネガティブモード) : m/z 265.0 = [M-H]⁻、(計算モノアイソトピック質量 = 265.13)。

10

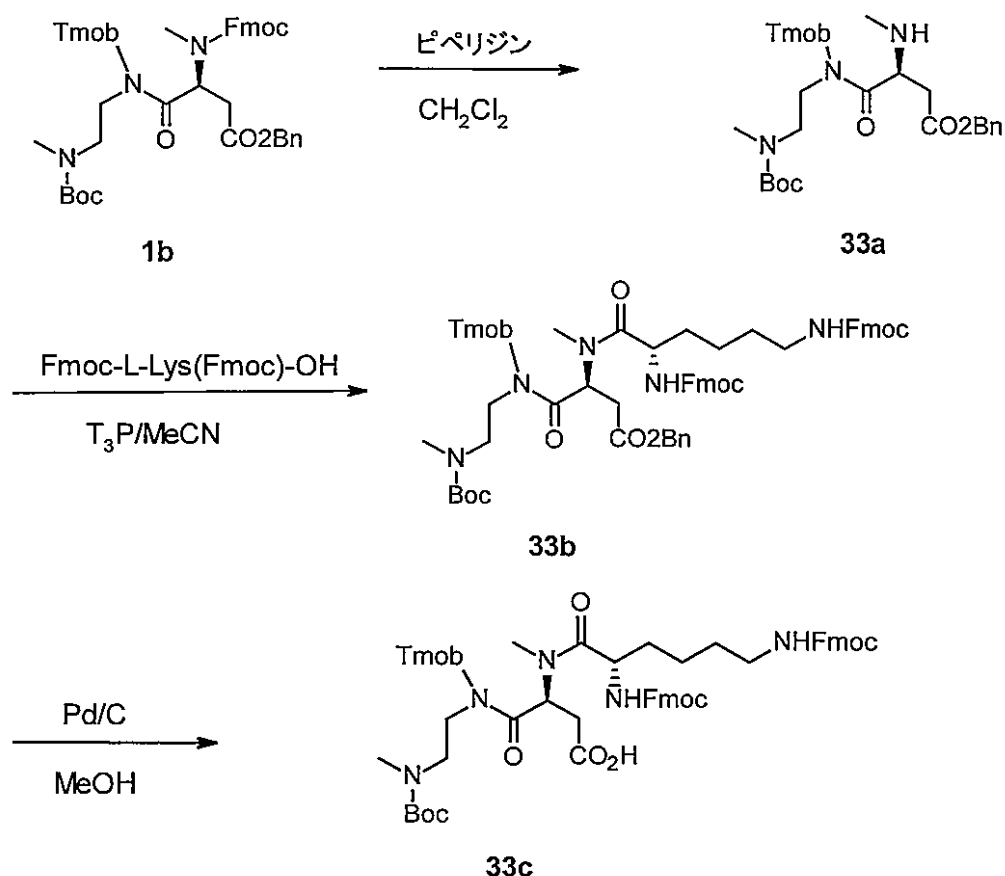
【0978】

[実施例33]

リンカー試薬33cの合成

リンカー試薬33cは以下のスキームにしたがって合成された：

【化181】



20

30

4つの反応を並行して実施した。CH₂Cl₂ (300 mL) に溶解した化合物1b (60 g、75 mmol) 溶液に、ピペリジン (58 g、0.68 mol、67 mL) を添加した。反応混合物を室温にて4時間攪拌した。ワークアップのために並行して行った4つの反応物を合わせた。反応混合物をH₂O (500 mL) で希釈し、0.5 N HCl溶液を用いてpH = 3~4となるように調整した。有機相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (800 mL) で抽出した。その有機相を合わせてブライン (400 mL) 及び5% 飽和NaHCO₃溶液 (400 mL) で順に洗浄した。その後合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥して濾過し、溶媒を減圧蒸発させた。33aは、シリカ (100-200メッシュ) 上でDCM/MeOH (20/1~4/1) によるクロマトグラフィーによって精製された。

40

収量：150 g (87%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.34 - 7.38 (m, 4H)、6.25 - 7.29 (m, 2H)、5.08 - 5.19 (m, 2H)、4.60 - 4.68 (m, 1H)、4.32 - 4.40 (m, 2H)、3.73 - 3.79 (m, 9H)、

50

3.10 - 3.27 (m, 3H)、2.65 - 3.05 (m, 8H)、1.36 (s, 9H) ppm。

【0979】

2つの反応を並行して実施した。MeCN (850 mL) 中にFmoc-L-Lys(Fmoc)-OH (79 g, 0.13 mol)、33a (70 g, 0.12 mol)、4-エチル-モルホリン (70 g, 0.61 mol、77 mL) を溶解した溶液に、T₃P (EtOAc中50% ; 140 g, 0.22 mol) を30分間かけて滴下して添加した。添加後、反応混合物を室温にて18時間攪拌した。並行して行った2つの反応物をワークアップのために合わせた。反応混合物をH₂O/CH₂Cl₂ (1:1、2 L) で希釈した後、0.5 N HCl 溶液によりpH = 3~4になるように調整した。有機相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (1 L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (800 mL) 及び5% NaHCO₃ 溶液 (800 mL) で順に洗浄した。その後、合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥して濾過し、溶媒を減圧蒸発させた。33bは、シリカ (100-200メッシュ) 上で石油エーテル/酢酸エチル (5/1~1/1) によるクロマトグラフィーによって精製された。

10

収量：160 g (57%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.80 - 7.90 (m, 4H)、7.61 - 7.68 (m, 5H)、7.20 - 7.40 (m, 14H)、6.14 - 6.28 (m, 3H)、5.01 - 5.07 (m, 2H)、4.15 - 4.36 (m, 8H)、3.71 - 3.77 (m, 9H)、2.80 - 3.53 (m, 9H)、2.66 - 2.75 (m, 4H)、2.36 - 2.39 (m, 1H)、1.52 - 1.55 (m, 2H)、0.88 - 1.19 (m, 13H) ppm。

【0980】

2つの反応を並行して実施した。2 L水素化ボトル内でMeOH (1.2 L) 中の33b (60 g, 52 mmol) 溶液に10% Pd/C (18 g) を添加した。反応混合物を脱気してH₂により3回パージした後、H₂雰囲気下 (45 psi) で2.5時間、25℃にて攪拌した。並行して行った2つの反応物をワークアップのために合わせた。反応混合物を珪藻土で濾過し、濾液を減圧濃縮して粗製33cを得た。33cはシリカ (100-200メッシュ) 上でDCM/MeOH (200/1~100/3) によるクロマトグラフィーによって精製された。

20

収量：70 g (63%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.15 (s, 1H)、7.87 - 7.89 (m, 4H)、7.50 - 7.70 (m, 5H)、7.31 - 7.40 (m, 9H)、6.20 - 6.23 (m, 2H)、4.13 - 4.36 (m, 10H)、3.70 - 3.77 (m, 9H)、2.62 - 3.10 (m, 12H)、2.30 - 2.34 (m, 1H)、2.14 - 2.18 (m, 1H)、1.50 - 1.58 (m, 2H)、1.25 - 1.34 (m, 13H) ppm。

MS : m/z 1056.4 = [M+H]⁺、(計算モノアイソトピック質量 = 1056.50)。

30

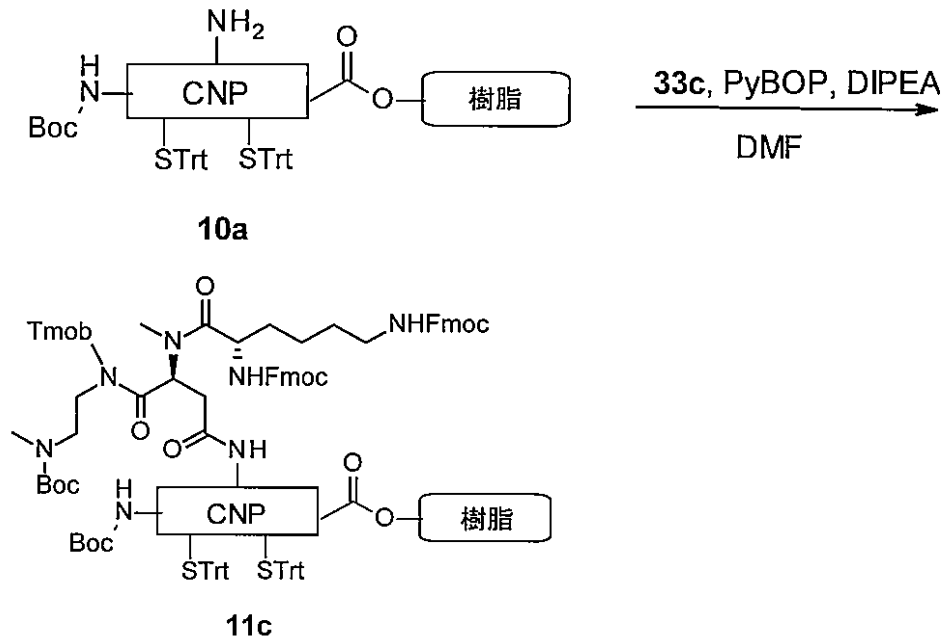
【0981】

[実施例34]

11cの別途合成

化合物11cは以下のスキームにしたがって合成された：

【化 1 8 2】



10

リンカー試薬33c (3.21 g、3.04 mmol)、PyBOP (1.58 g、3.04 mmol) 及びDIPEA (848 mL、4.86 mmol) をDMF (24.0 mL) 中に溶解した溶液を、室温にて5分間インキュベートした後、樹脂10a (12 g、1.21 mmol) に添加した。懸濁液を室温にて2.5時間振盪した。樹脂をDMF (10 mL) で10回、DCM (10 mL) で10回洗浄し、減圧下で60分間乾燥させた。

20

【0 9 8 2】

[実施例 3 5]

CNP-38及びコンジュゲート11i：覚醒マウスにおける心血管系への影響の評価（皮下投与）

本実験の目的は、遠隔計測マウスにおいて血行力学的副作用（血圧低下）を引き起こすCNP-38投与量レベルと同等の投与量レベルで、11iの血行力学的副作用を評価することであった。

【0 9 8 3】

雄Crl:CD1(ICR)マウス（投与開始時点で、週齢範囲8-13週並びに体重範囲27.3-35.6 g）の頸動脈内にTA11PA-C10テレメトリ送信器（Data Sciences International (DSI)）を外科手術によって埋め込んだ。送信器本体はマウスの側腹部の皮下に留置された。このマウスに、投薬が行われている間、少なくとも72時間のラテン方格クロスオーバー法で、皮下投与された。1) 賦形剤（10mM コハク酸塩、46.0 g/L-マンニトール、pH 4.00）、2) CNP-38（800 µg CNP-38/kg、10mMコハク酸塩、46.0 g/L-マンニトール、pH 4.00）、又は3) 11i（800 µg CNP-38相当量/kg、10mMコハク酸塩、46.0 g/L-マンニトール、pH 4.00）をマウスに投与した。各投与レベルには少なくとも4匹のマウスが含まれる。DSITM Ponemahデータ収集及び解析システムとリンクしたデジタルデータ収集システムを用いて、血圧（収縮期（SAP）、拡張期（DAP）、及び平均（MAP）、並びに血圧から得られる心拍数（HR））を記録した。この収集システムは、マウスを個別のケージに入れたまま、心血管パラメータの測定を可能にした。各テストセッションの日に、動物の体重を測定し、投与前に少なくとも60分間、投与前記録を行った。それぞれのマウスをホームケージに戻し、投与後約48時間、心血管パラメータを記録した。血圧及びHRを以下の時点で記録した：投与の30、20、10分前、投与後5、15及び30分、並びに投与後1、2、6、12、18、24、30、36、42、及び48時間。それぞれの時点は、その時点の前5分間の記録の平均値として提示された。モニタリング期間は、Tmaxの前後に、テスト項目への接触をカバーするように選択された。

30

40

【0 9 8 4】

結果：投与前の値と比較して、賦形剤投与を受けた動物は、投与後5、15、及び30分の

50

サンプリング時点でMAPが増加していた。これは、取り扱いや投与に起因する正常な生理的反応とみなされた。MAPの同様の生理的増加が、11iを投与された動物について、投与後5、15、及び30分のサンプリング時点で見られた。CNP-38の投与を受けた4匹の動物のうち3匹では、MAPの生理的増加は明白でなかった。これに対して、4匹のCNP-38投与動物のうち3匹は、投与後5、15、及び30分のサンプリング時点で、MAPの有意な低下を示した。残りの10回の時点の間、賦形剤、CNP-38及び11iを投与された動物にMAPの差異はなかった。

【0985】

投与前から投与後30分までのMAP (mmHg) (平均±SD)

	賦形剤 (n=10)	11i (n=4)	CNP-38 (n=4)
投与前	101.9±10.0	106.4±10.7	106.8±13.4
投与後5分	125.9±7.3	122.8±5.9	102.0±7.5
投与後15分	126.3±6.9	121.5±7.5	89.5±29.4
投与後30分	114.4±15.3	111.5±13.7	99.5±25.2

10

【0986】

SAP及びDAPに関して、すべての用量レベルについて同様の傾向がみられた。HRはCNP-38及び11iによる処置によって影響を受けなかった。

【0987】

結論として、11iの皮下投与は、同等の投与量のCNP-38で見られたような血圧低下はなかった。

20

【0988】

[実施例36]

カニクイザルへの単回皮下投与後のCNP-38の薬物動態プロファイル

この実験は、カニクイザルにおいて皮下 (s.c.) 投与後にCNP-38の薬物動態を調べるために実施した。3匹の雄サル (2-4歳、3-5 kg) は、40 µg/kgの用量でCNP-38の単回皮下注射を受けた。投与して5、10、15、30、45分及び1、2、4、8時間の時点で血液サンプルを採取した。

【0989】

方法：市販の競合ラジオイムノアッセイ (RK-012-03, Phoenix Pharmaceuticals, CA) を用いてCNPの血漿中濃度を分析した。基本的にメーカーにより記載されるとおりにアッセイを適用した。アッセイは、抗CNP抗体に対する、125I標識CNP (キットに入っている) と非標識CNP (実験サンプル若しくは検量物質) との間の競合的結合に基づく。サンプル中のCNP濃度が増加すると、抗体に結合することができる125I標識CNPの量が減少する。結合した125I標識CNPの量をペプチド濃度の関数として測定することによって、サンプル中のペプチド濃度を求めることができる検量線を作成することができる。提供されたアッセイプロトコールに対していくつかの変更を行った。この変更には、アッセイの実行ごとに一貫性を確保するために自社のCNP検量物質及びQCサンプルを使用することを含めた。アッセイ期間を短くするために、サンプルと抗体との最初のインキュベーションは室温にて5時間行った (4℃にて16-24時間の代わりに)。サルの血清中のマトリックス効果のため、必要とされる最小希釈は1:10に設定し、150-1080 pg/mL CNPのアッセイ範囲を得た。

30

【0990】

結果：カニクイザルへのCNP-38の投与は、良好な耐容性を示した。皮下投与後、CNP-38中央値 T_{max} は10分の時点で観察され、平均半減期は約7分であった。

40

PK パラメータ	結果
T_{max} (中央値)	10 分
C_{max} (平均)	7.9 ng/mL
AUC_{tlast} (平均)	2.5 h*ng/mL
半減期 (平均)	6.6 分

50

【0991】

[実施例37]

カニクイザルへの単回皮下投与後のコンジュゲート11iの薬物動態プロファイル

この実験は、カニクイザルにおいて皮下投与後に11iの薬物動態を調べるために実施した。4匹の雄サル（2-4歳、3-5 kg）は、40 µg CNP-38相当量/kgの用量で11iの単回皮下注射を受けた。投与後168時間まで血液サンプルを採取し、血漿を生成させた（LiHeparin）。総CNP-38濃度はLC-MS/MSにより測定した。

【0992】

方法：「総CNP-38」という用語は、遊離CNP-38、及びCNP-38コンジュゲートとして結合したCNP-38の両者を合わせたものを指す。血漿中の総CNP-38濃度は、トリプシン消化及びジスルフィド架橋還元後に、シグネチャーペプチド（配列：IGSMSGLGC）の定量によって求められた。

10

【0993】

LC-MS分析は、ESIプローブにより、Agilent 6460 Triple Quad質量分析計と連繋したAgilent 1290 UPLCを用いて行った。クロマトグラフィーは、プレフィルタを有するWaters Acquity BEH C18分析用カラム（50 x 1.0 mm I.D.、1.7 µm粒径、130 Å）上で、流速0.5 mL/分（T = 45°C）にて実施した。移動相Aとして、0.1%ギ酸（v/v）を含有する水（Uptapure ≤ 500 pptナトリウムグレード）を使用し、移動相Bとして0.1%ギ酸（v/v）を含有するアセトニトリル（ULC/MSグレード）を使用した。グラジエントシステムは、初期パラメータである0.1% Bにおいて0.5分間の短い均一濃度ステップがあり、続いて1.5分で0.1% Bから30% Bまで直線的に増加した。質量分析は、多重反応モニタリング（MRM）モードで実施し、m/z 824.5 [M+H]¹⁺ から515.2までのイオン化の反応をモニタリングした。内部標準として、重水素化CNP-38コンジュゲートを使用した。

20

【0994】

ブランク血漿中のCNP-38コンジュゲートのキャリブレーション標準は、以下のように調製した：融解したLi-heparinカニクイザル血漿をまずホモジナイズした後、5分間遠心分離した。CNP-38コンジュゲート製剤を希釈して8つの異なるキャリブレーション希釈標準溶液とし、これらは50% メタノール/50% 水/0.1% ギ酸（v/v/v）中に0.103から51.28 µg/mL（CNP-38相当量）までを含有した。希釈標準溶液をブランク血漿中に10.3 ng/mL（CNP-38相当量）から5128 ng/mL（CNP-38相当量）までの濃度で添加した。標準物質は検量線を作成するために使用した。検量線は、加重（1/x²）線形回帰を用いて、分析物と内部標準ピーク面積との比率に基づいて作成され、サンプル濃度は、検量線に対する逆算によって決定された。

30

【0995】

サンプル調製のために、50 µL血漿サンプル及び10 µL内部標準溶液（2.8 µg/mL CNP-38相当量を50%メタノール/50%水/0.1%ギ酸（v/v/v）中に含む）に、予冷した（0°C）アセトニトリル200 µLを添加して、タンパク質沈澱を行った。上清の200 µLを新しいウェルプレートに移し、蒸発乾固した（緩やかな窒素気流下35°Cにて）。再構成溶媒のために、100 µgトリプシン（注文番号V5111、Promega GmbH, Mannheim, Germany）を、100 µLの10 mM酢酸に溶解した。2.5 mL Trisバッファ及び500 µLメタノールを添加した。得られた再構成溶媒の50 µLをウェルプレートの各ウェルに添加した。37°Cにて3時間インキュベートした後（ThermoTopを付けたEppendorf ThermoMixer）、0.5M TCEP溶液5 µLを各ウェルに添加し、再び37°Cにて30分間インキュベートした。サンプルを室温にまで冷却した後、60%ギ酸水溶液2 µLを添加した。10 µLをUHPLC-MSシステムに注入した。結果：カニクイザルへの11iの投与は、良好な耐容性を示した。皮下注射後、11i中央値T_{max}は36時間であり、平均半減期は107時間であった。

40

PK パラメータ	結果
T_{max} (中央値)	36 時間
C_{max} (平均)	316 ng/mL
AUC_{tlast} (平均)	38,051 h*ng/mL
半減期 (平均)	107 時間

【0996】

[実施例38]

遊離CNPによるNIH-3T3細胞での機能的cGMP刺激

11iは、実施例20に記載のように生理的条件下でインキュベートした（1 mg CNP-38相当量/mL）。7日後、遊離CNP-38をRP-HPLCにより単離し、実施例22に記載のように生理活性を分析した。

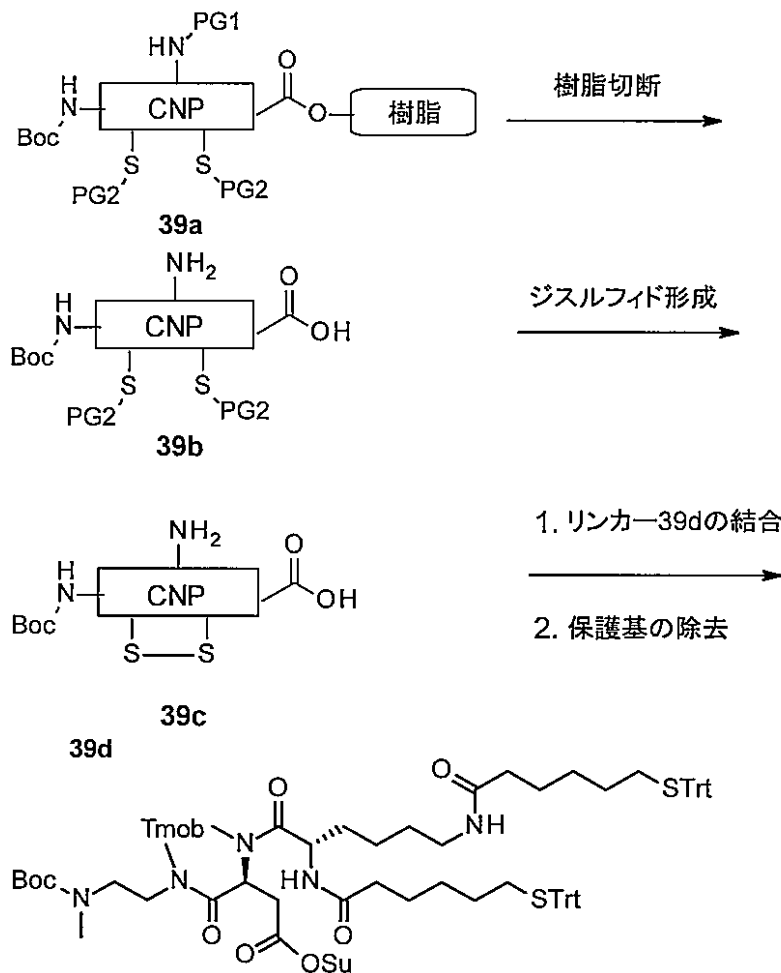
化合物	CNP バリエーション	PEG 化	EC_{50} 化合物/ EC_{50} CNP-38
遊離 CNP-38	CNP-38	-	1

【0997】

[実施例39]

11hの別途合成

【化183】



化合物11hの別途合成：39aは材料及び方法に記載の固相合成によって合成される。環状リジン側鎖の保護基PG1及びシステイン側鎖の保護基PG2はMmtである。穏やかな樹脂の切断、及びヨウ素処理によるジスルフィド形成によって化合物39cが与えられる。リンカー

分子39dの結合及び全体的な脱保護の後、11hがRP-HPLCにより精製される。

【0998】

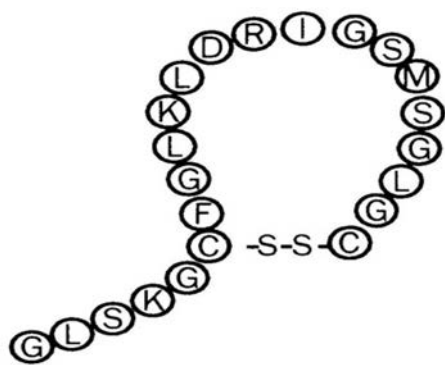
略号：

ACH	軟骨形成不全	
ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
AUC _{total}	最終定量時点までの濃度曲線下面積	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
BSA	ウシ血清アルブミン	10
cGMP	環状グアノシンーリン酸	
C _{max}	最高濃度	
CMV	サイトメガロウイルス	
CNP	C型利尿ペプチド	
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 ヘキサフルオロフォスファート	
conc.	濃	
d	日	
CTC	クロロトリチルクロリド ポリスチロール	
DAP	拡張期動脈圧	20
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	
DIC	N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
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	
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地	
Dmb	2,4-ジメチルベンジル	
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地	30
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DTT	ジチオスレイトール	
EC50	50%有効濃度	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法	
eq	化学量論的に相当する	
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
Et	エチル	40
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FBS	ウシ胎仔血清	
FGFR3	線維芽細胞増殖因子受容体3	
FITC	フルオレセインイソチオシアネート	
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル	
h	時間	
HATU	0-(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 ヘキサフルオロホスファート	
HCH	低軟骨形成症	50

HFIP	ヘキサフルオロイソプロパノール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HOBt	N-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HR	心拍数	
IBMX	3-イソブチル-1-メチルキサンチン	
iPrOH	2-プロパノール	
iv	静脈内	
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	10
Mal	3-マレイミドプロピル	
MAP	平均動脈圧	
Me	メチル	
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 / 質量分析法	
MSA	メタンスルホン酸	
MTBE	メチル-tert-ブチルエーテル	
Mtt	メチルトリチル	20
MW	分子量	
m/z	質量対電荷比	
NEP	中性エンドペプチダーゼ	
NHS	N-ヒドロキシスクシンイミド	
NPR	ナトリウム利尿ペプチド受容体	
OtBu	tert-ブチルオキシ	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
PEG	ポリ(エチレングリコール)	
PFP	ペンタフルオロフェノール	
pH	水素イオン指数	30
Pr	プロピル	
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 ヘキサフルオロホスファート	
Q-TOF	四重極飛行時間型	
qRT-PCR	定量的リアルタイムPCR	
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー	
rpm	毎分回転数	
rt	室温	
SIM	シングルイオンモニタリング	
SAP	収縮期動脈圧	40
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー	
sc	皮下	
Su	スクシンイミジル	
T ₃ P	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド	
TCEP	トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン	
TCP	トリチルクロリド ポリスチロ	
TD	致死性異形成	
TES	トリエチルシラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	50

THF	テトラヒドロフラン
TIPS	トリイソプロピルシラン
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TMEDA	N,N,N'N'-テトラメチルエチレン ジアミン
Tmob	2,4,6-トリメトキシベンジル
TR-FRET	時間分解蛍光エネルギー移動
Trt	トリフェニルメチル、トリチル
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
UV	紫外線
vs.	対
ZQ	シングル四重極

【図 1】



【配列表】

2019510735000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月10日(2018.10.10)

【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】

ー環部分を含むCNP部分ーD；及び

ー部分ーL²ーを介して可逆的プロドラッグリンカー部分ーL¹ーに結合しているキャリア部分ーZ、ここで該可逆的プロドラッグリンカー部分ーL¹ーは、共有結合的に及び可逆的にーDの前記環部分のアミノ酸残基の側鎖又はーDの前記環部分の骨格に結合しており、ーL²ーは、化学結合又はスペーサーである、を含むCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項2】

ーL¹ーが、共有結合的に及び可逆的にーDの環部分のアミノ酸残基の側鎖に結合している、請求項1に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項3】

ーL¹ーが、カルボン酸、1級及び2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、アルキルハライド、アクリロイル、アリールフルオリド、ヒドロキシルアミン、サルフェート、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、グアニジン及びアジリジンからなる群から選択される相当するCNP薬D-Hの官能基を介してーDの環部分に結合している、請求項1又は2に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項4】

ーL¹ーが、アミド、エステル、カルバメート、アセタール、アミナール、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連結部を介してーDの環部分に連結されている、請求項1から3のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項5】

ーL¹ーが結合しているーDの環部分のアミノ酸残基が、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、請求項1から4のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項6】

ーL¹ーが結合しているーDの環部分のアミノ酸残基が、ヒスチジン、リジン、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、請求項1から5のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項7】

ーL¹ーが結合しているーDの環部分のアミノ酸残基が、リジンである、請求項1から6のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項8】

環部分が、配列番号96の配列を有する、請求項1から7のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項9】

－Dが、配列番号24の配列を有する、請求項1から8のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

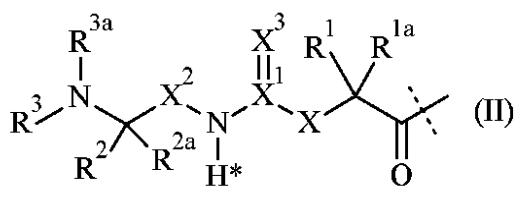
【請求項10】

－Dが、配列番号24の配列を有し、－L¹－が、26位のリジンに結合している、請求項1から9のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項11】

－L¹－が、式(II)：

【化1】



[式中、

破線は、アミド結合を形成することによる、CNP部分の環部分のアミノ酸側鎖の窒素への結合を示し、

－X－は、－C(R⁴R^{4a})－、－N(R⁴)－、－O－、－C(R⁴R^{4a})－C(R⁵R^{5a})－、－C(R⁵R^{5a})－C(R⁴R^{4a})－、－C(R⁴R^{4a})－N(R⁶)－、－N(R⁶)－C(R⁴R^{4a})－、－C(R⁴R^{4a})－O－、－O－C(R⁴R^{4a})－、又は－C(R⁷R^{7a})－であり、

X¹は、C、又はS(O)であり、

－X²－は、－C(R⁸R^{8a})－、又は－C(R⁸R^{8a})－C(R⁹R^{9a})－であり、

=X³は、=O、=S、又は=N－CNであり、

－R¹、－R^{1a}、－R²、－R^{2a}、－R⁴、－R^{4a}、－R⁵、－R^{5a}、－R⁶、－R⁸、－R^{8a}、－R⁹、－R^{9a}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、

－R³、－R^{3a}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、但し、－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、

－R⁷は、－N(R¹⁰R^{10a})、又は－NR¹⁰－(C=O)－R¹¹であり、

－R^{7a}、－R¹⁰、－R^{10a}、－R¹¹は、互いに独立して、－H、又はC₁－₆アルキルであり、

場合により、ペア－R^{1a}/－R^{4a}、－R^{1a}/－R^{5a}、－R^{1a}/－R^{7a}、－R^{4a}/－R^{5a}、－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－R¹/－R^{1a}、－R²/－R^{2a}、－R⁴/－R^{4a}、－R⁵/－R^{5a}、－R⁸/－R^{8a}、－R⁹/－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、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/－R⁴、－R¹/－R⁵、－R¹/－R⁶、－R¹/－R^{7a}、－R⁴/－R⁵、－R⁴/－R⁶、－R⁸/－R⁹、－R²/－R³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、R³/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、C₃－₁₀シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル及び8～11員ヘテロビシクリルからなる群から選択される]

を有し、

－L¹－は、－L²－Zで置換されており、場合により、－L¹－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、－L²－Z又は置換基によって置き換えられず、

－L²－は、単一の化学結合又はスペーサーであり、

—Zは、キャリア部分である、請求項 1 から 1 0 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 1 2】

—L²—が、—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；—T—、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている—R^{Y2}で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル及びC₂₋₅₀アルキニルは、—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いても良く；

—R^{Y1}及び—R^{Y1a}は互いに独立に、—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；—T—、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは1つ以上の同一であるか異なっている—R^{Y2}で置換されていても良く、C₁₋₅₀アルキル、C₂₋₅₀アルケニル、及びC₂₋₅₀アルキニルは、—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いても良く；

各Tは独立に、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員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各Tは独立に、1つ以上の同一であるか異なっている—R^{Y2}で置換されていても良く；

各—R^{Y2}は独立に、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；C₁₋₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各—R^{Y3}、—R^{Y3a}、—R^{Y4}、—R^{Y4a}、—R^{Y5}、—R^{Y5a}及び—R^{Y5b}は独立に、—H—、及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；C₁₋₆アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良い、請求項 1 から 1 1 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 1 3】

—Zが、分岐ポリマーである、請求項 1 から 1 2 のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

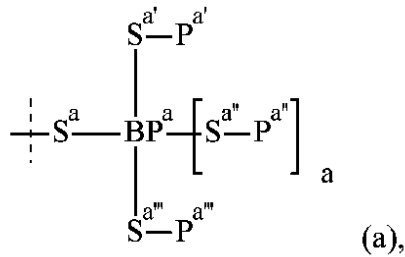
【請求項 1 4】

分岐部分—Zが、10kDa~80kDaの範囲（両端を含む）の分子量を有する、請求項 1 3 に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項 1 5】

—Zが、下記式 (a)

【化 2】



[式中、

破線は、 $-\text{L}^2-$ への又は $-\text{Z}$ の残部への結合を示し；

BP^a は、 $-\text{N}<$ 、 $-\text{CR}<$ 及び $>\text{C}<$ からなる群から選択される分岐点であり；

$-\text{R}$ は、 $-\text{H}$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

BP^a が $-\text{N}<$ 又は $-\text{CR}<$ である場合、 a は0であり、 BP^a が $>\text{C}<$ である場合、 a は1であり；

$-\text{S}^a-$ 、 $-\text{S}^{a'}$ 、 $-\text{S}^{a''}$ 及び $-\text{S}^{a'''}$ は互いに独立に、化学結合であるか、 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； 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、1つ以上の同一であるか異なっている $-\text{R}^1$ で置換されていても良く、 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、 $-\text{T}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{2a})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{OC}(\text{OR}^2)(\text{R}^{2a})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2a})-$ 、及び $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 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いても良く；

各 $-\text{T}-$ は、独立にフェニル、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員ヘテロビシクリル、8~30員炭素多環、及び8~30員ヘテロ多環からなる群から選択され；各 $-\text{T}-$ は独立に、1つ以上の同一であるか異なっている $-\text{R}^1$ で置換されていても良く；

各 $-\text{R}^1$ は、独立にハロゲン、 $-\text{CN}$ 、オキソ($=\text{O}$)、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{S}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{R}^{3a})$ 及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され； C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

各 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2a}$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{R}^{3a}$ 及び $-\text{R}^{3b}$ は、独立に $-\text{H}$ 、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルは1つ以上の同一であるか異なっているハロゲンで置換されていても良く；

$-\text{P}^{a'}$ 、 $-\text{P}^{a''}$ 及び $-\text{P}^{a'''}$ は、独立にポリマー部分である。]

の部分を含む、請求項1から14のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩。

【請求項16】

少なくとも一つの、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ又は該プロドラッグの製薬上許容される塩、及び、少なくとも一つの賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項17】

医薬として使用される、請求項1から15のいずれか1項に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記医薬が軟骨形成不全の治療に用いられる、請求項17に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項19】

CNPにより治療可能な疾患の治療に使用される、請求項1から15のいずれか1項に記載

のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は請求項16に記載の記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記CNPにより治療可能な疾患が、軟骨形成不全、低軟骨形成症、低身長症、小人症、骨軟骨形成異常、致死性異形成、骨形成不全症、軟骨無発生症、点状軟骨異形成症、ホモ接合型軟骨形成不全、屈曲肢異形成症、先天性致死性低ホスファターゼ症、周産期致死型の骨形成不全症、短肋骨多指症候群、肢根型の点状軟骨異形成症、ヤンセン型骨幹端軟骨異形成、先天性脊椎・骨端骨異形成症、骨発生不全症、捻曲性骨異形成症、先天性大腿骨短縮症、ランガー型中間肢異形成症、ニーベルゲルト型中間肢異形成症、ロビノウ症候群、ラインハルト症候群、先端骨形成不全症、末梢骨形成不全症、クナリスト異形成症、線維性軟骨発生症、ロバーツ症候群、遠位中間肢異形成症、小肢症、モルキオ症候群、クナリスト症候群、変容性骨異形成症、脊椎骨端骨幹端異形成、神経線維腫症、レギウス症候群、レオパード症候群、ヌーナン症候群、遺伝性歯肉線維腫症、神経線維腫症1型、レギウス症候群、心臓・顔・皮膚症候群、コストロ症候群、SHOX欠損症、特発性低身長症、成長ホルモン欠損症、変形性関節症、鎖骨頭蓋骨形成不全症、頭蓋骨癒合症、指症、短指症、屈指症、多指症、合指症、分節異常骨異形成症、内軟骨腫症、線維性骨異形成、遺伝性多発性外骨症、低リン血症性くる病、ヤッフエ-リヒテンシュタイン症候群、マルファン症候群、マッキューン-オルブライト症候群、大理石骨病及び骨斑紋症からなる群から選択される、請求項19に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【請求項21】

前記CNPにより治療可能な疾患が軟骨形成不全である、請求項19又は20に記載のCNPプロドラッグ若しくは該プロドラッグの製薬上許容される塩又は医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/050209

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/60 A61P19/08
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, DISSERTATION ABS, PASCAL, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/135541 A2 (BIOMARIN PHARM INC [US]; WENDT DANIEL J [US]; AOYAGI-SCHARBER MIKA [US]) 25 November 2010 (2010-11-25) cited in the application examples sequence 160 -----	1-22
X	WO 2009/067639 A2 (BIOMARIN PHARM INC [US]; WENDT DAN J [US]; AOYAGI-SCHARBER MIKA [US];) 28 May 2009 (2009-05-28) cited in the application examples sequences ----- -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2017

Date of mailing of the international search report

11/04/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, Anwyn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/056209

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. J. WENDT ET AL: "Neutral Endopeptidase-Resistant C-Type Natriuretic Peptide Variant Represents a New Therapeutic Approach for Treatment of Fibroblast Growth Factor Receptor 3-Related Dwarfism", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 353, no. 1, 3 February 2015 (2015-02-03), pages 132-149, XP055282054, DOI: 10.1124/jpet.114.218560 abstract pages 133-134 page 136; table 1	1-22
X	----- WO 2004/047871 A2 (NOBEX CORP [US]) 10 June 2004 (2004-06-10) examples	1-22
X	----- WO 2010/033217 A1 (NEKTAR THERAPEUTICS [US]; BOSSARD MARY J [US]) 25 March 2010 (2010-03-25) examples	1-22
A	----- WO 2009/095479 A2 (ASCENDIS PHARMA AS [DK]; CLEEMANN FELIX [DE]; HERSEL ULRICH [DE]; KADE) 6 August 2009 (2009-08-06) cited in the application examples claims	1-22
X,P	----- WO 2016/110577 A1 (ASCENDIS PHARMA AS [DK]) 14 July 2016 (2016-07-14) examples sequences 24,96 -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/050209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010135541 A2	25-11-2010	AR 078044 A1	12-10-2011
		AU 2010249802 A1	13-10-2011
		CA 2758581 A1	25-11-2010
		CN 102481330 A	30-05-2012
		DK 2432489 T3	16-01-2017
		EP 2432489 A2	28-03-2012
		HR P20161739 T1	10-03-2017
		IL 215287 A	30-04-2015
		JP 5718909 B2	13-05-2015
		JP 2012527244 A	08-11-2012
		KR 20120034660 A	12-04-2012
		PE 07922012 A1	27-07-2012
		RU 2011152007 A	27-06-2013
		TW 201100092 A	01-01-2011
		US 2010297021 A1	25-11-2010
		US 2012316114 A1	13-12-2012
		US 2016256553 A1	08-09-2016
		US 2017051033 A1	23-02-2017
		WO 2010135541 A2	25-11-2010
		ZA 201107087 B	27-12-2012
WO 2009067639 A2	28-05-2009	AR 069409 A1	20-01-2010
		AU 2008326327 A1	28-05-2009
		CA 2705603 A1	28-05-2009
		EP 2217620 A2	18-08-2010
		JP 2011504506 A	10-02-2011
		PE 10672009 A1	12-08-2009
		TW 200927758 A	01-07-2009
		US 2010331256 A1	30-12-2010
		WO 2009067639 A2	28-05-2009
WO 2004047871 A2	10-06-2004	AT 459370 T	15-03-2010
		AU 2003297583 A1	18-06-2004
		AU 2010201455 A1	06-05-2010
		BR 0316560 A	04-10-2005
		CA 2504287 A1	10-06-2004
		CN 1741814 A	01-03-2006
		EP 1569683 A2	07-09-2005
		HK 1087327 A1	06-08-2010
		JP 2006515579 A	01-06-2006
		SG 159387 A1	30-03-2010
		US 2004203081 A1	14-10-2004
		WO 2004047871 A2	10-06-2004
WO 2010033217 A1	25-03-2010	EP 2334334 A1	22-06-2011
		EP 2334335 A1	22-06-2011
		US 2011165111 A1	07-07-2011
		US 2011206633 A1	25-08-2011
		WO 2010033216 A1	25-03-2010
		WO 2010033217 A1	25-03-2010
WO 2009095479 A2	06-08-2009	AU 2009209565 A1	06-08-2009
		CA 2712224 A1	06-08-2009
		CN 101980725 A	23-02-2011
		EP 2237799 A2	13-10-2010
		EP 2596805 A1	29-05-2013
		HK 1152240 A1	14-03-2014
		IL 207150 A	31-07-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/056209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 5588354 B2	10-09-2014
		JP 2011510954 A	07-04-2011
		JP 2014193908 A	09-10-2014
		RU 2010136023 A	10-03-2012
		RU 2014122036 A	10-12-2015
		US 2011053848 A1	03-03-2011
		US 2015057221 A1	26-02-2015
		WO 2009095479 A2	06-08-2009
		ZA 201005413 B	25-04-2012

WO 2016110577	A1	14-07-2016	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
C 0 7 K 7/08 (2006.01)	C 0 7 K 7/08	
C 0 7 K 14/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/00	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	
C 0 7 K 7/54 (2006.01)	C 0 7 K 7/54	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. I g e p a l

(72)発明者 クレーマン, フェリックス
ドイツ連邦共和国 5 5 1 1 8 マインツ, アダムーカルリロンーシュトラーセ 5 8

(72)発明者 ラスムセン, カロリーネ, エリサベト
デンマーク国 2 8 3 0 ビールム, イーエロウスヴァイ 1 6

Fターム(参考) 4C076 AA95 BB11 CC30 CC42 EE23M EE23Q EE41M EE41Q EE59M EE59Q
FF31 FF68
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA18 BA19 BA26 BA41 BA42 BA44
NA03 NA05 NA12 NA13 NA15 ZA961 ZC031 ZC041
4H045 AA10 AA30 BA10 BA17 BA30 BA32 EA20 FA10