

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年3月17日(2011.3.17)

【公表番号】特表2010-520855(P2010-520855A)

【公表日】平成22年6月17日(2010.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2010-024

【出願番号】特願2009-548419(P2009-548419)

【国際特許分類】

C 07 K 7/08 (2006.01)

C 07 K 5/06 (2006.01)

C 07 K 5/08 (2006.01)

C 07 K 5/10 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 7/00 (2006.01)

A 61 P 7/06 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 K 47/34 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/08

C 07 K 5/06

C 07 K 5/08

C 07 K 5/10

A 61 K 37/02

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 7/00

A 61 P 7/06

A 61 K 47/48

A 61 K 47/34

A 61 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月28日(2011.1.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

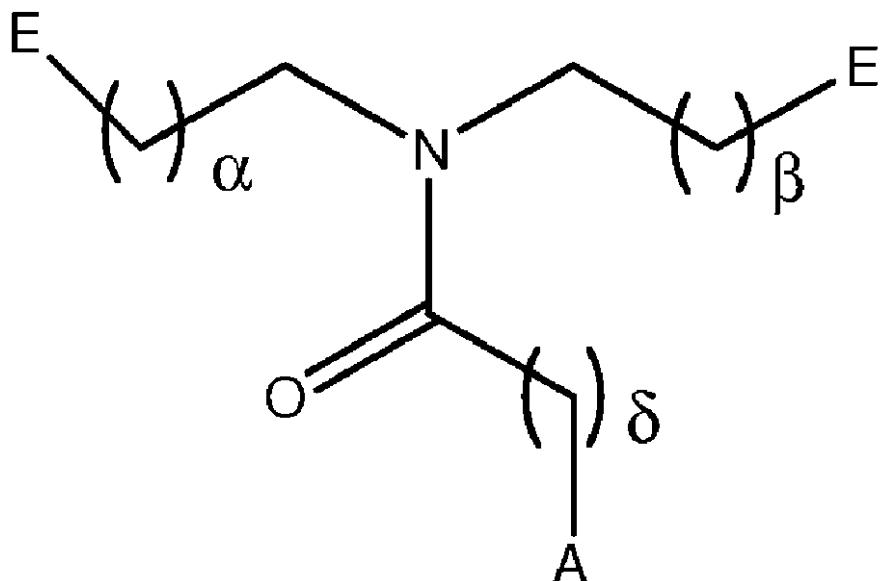
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造：

【化55】



[式中、

は、1 7の整数であり；

は、1 7の整数であり；

は、2 5の整数であり；

Aは、 $C O_2 H$ 、活性化 $C O_2 H$ 、 NH_2 、 NCO 、 CHO 、マレイミドまたはビニルスルホンのいずれかであり；Eは、 NH_2 、 $C O_2 H$ 、 CHO 、マレイミドまたは $NHBoc$ のいずれかである]を有するリンカー部分化合物。

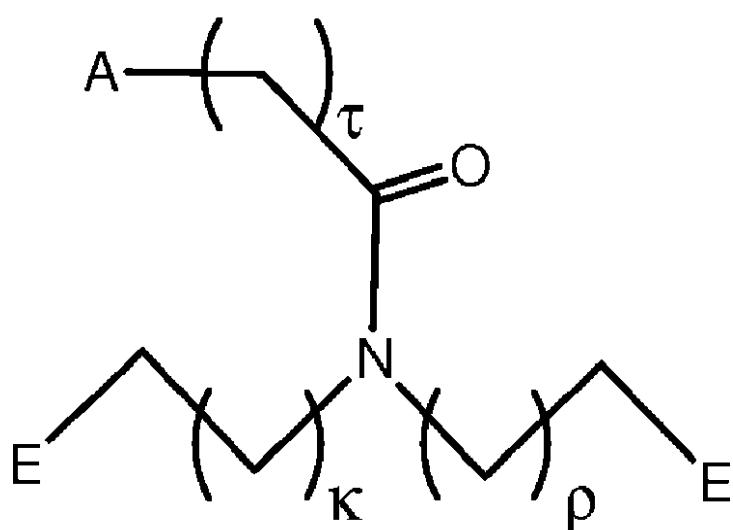
【請求項2】

 $= = 1$ または2であり； $= 3$ であり；Aが、 $C O_2 H$ または活性化 $C O_2 H$ のいずれかであり；Eが、 $NHBoc$ である、請求項1に記載のリンカー部分化合物。

【請求項3】

以下の構造：

【化56】



[式中、

は、 0 8 の整数であり；
 は、 0 8 の整数であり；
 は、 2 5 の整数であり；
 A は、 N H R または N R B o c のいずれかであり；
 R は、 アルキルであり；
 E は、 N H₂、 C O₂H、 活性化 C O₂H、 C H O、 マレイミドまたは N R B o c のいずれかであり、ここで、R は、H またはアルキルである]
 を有するリンカー部分化合物。

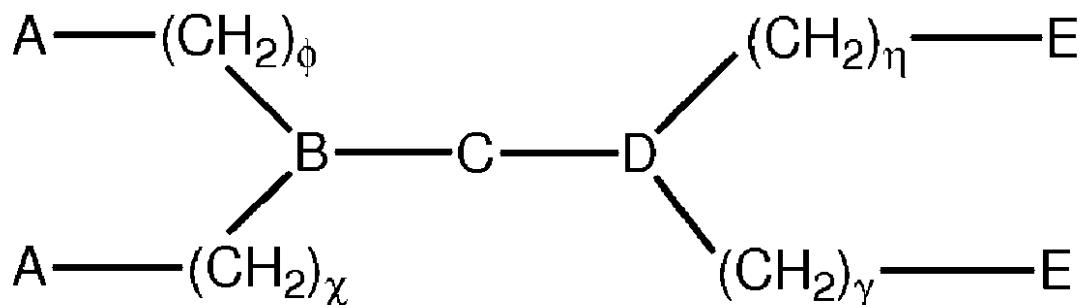
【請求項 4】

= = 0 であり；
 = 3 であり；
 A が、 N H B o c であり；
 R が、 C H₃ であり；
 E が、 C O₂H または C O N H S である、請求項 3 に記載のリンカー部分化合物。

【請求項 5】

以下の構造：

【化 5 7】



[式中、

は、 1 4 の整数であり；
 は、 1 4 の整数であり；
 は、 2 8 の整数であり；
 は、 2 8 の整数であり；
 A は、 C O₂H、 活性化 C O₂H、 N H₂、 N C O、 C H O、 マレイミドまたはビニルスルホンのいずれかであり；
 B は、 C H または N のいずれかであり；
 C は、 C O (C H₂) C O または (C H₂) のいずれかであり；
 D は、 C H または N のいずれかであり；
 E は、 N H₂、 N H B o c、 C O₂H、 C H O またはマレイミドのいずれかであり；
 は、 2 5 の整数である]
 を有するリンカー部分化合物。

【請求項 6】

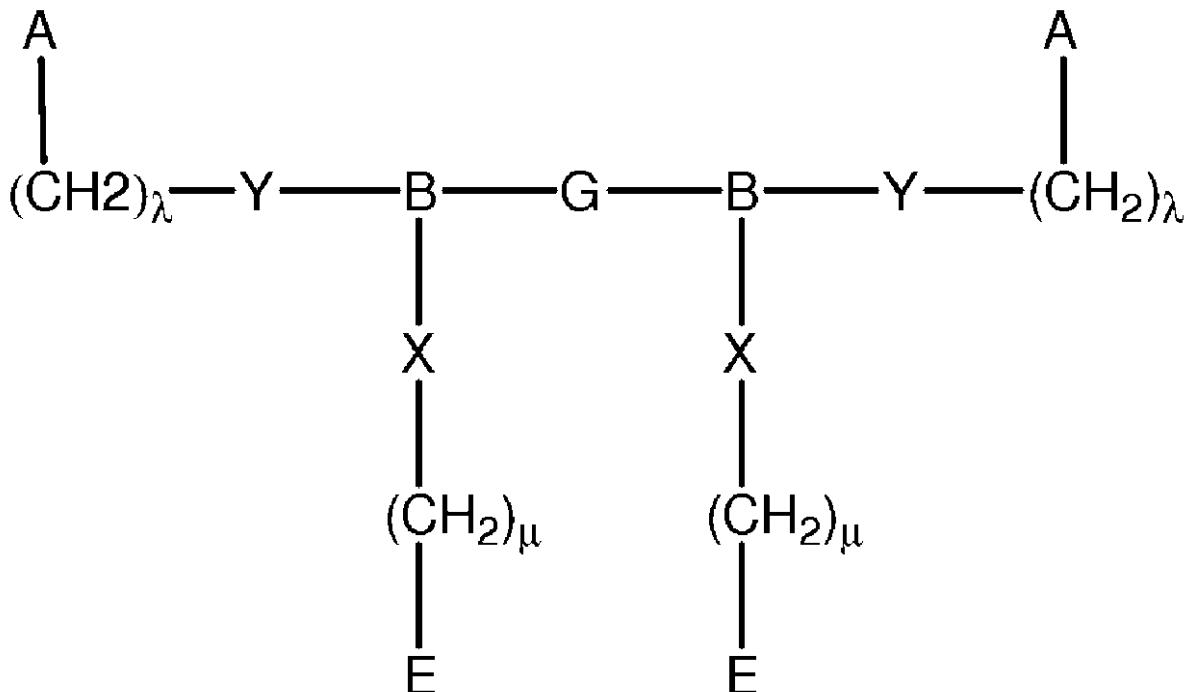
= 1 であり；
 = 1 であり；
 が、 2 3 の整数であり；
 が、 2 3 の整数であり；
 A が、 C O₂H または活性化 C O₂H のいずれかであり；
 B が、 N であり；
 C が、 C O (C H₂) C O または (C H₂) であり；
 D が、 N であり；
 E が、 N H B o c であり；

が、 λ は、 $2 \sim 3$ の整数である、請求項 5 に記載のリンカー部分化合物。

【請求項 7】

以下の構造：

【化 5 8】



[式中、

λ は、 $1 \sim 4$ の整数であり；

μ は、 $1 \sim \mu \leq 4$ の整数であり；

A は、CO₂H、活性化CO₂H、NH₂、NCO、CHO、マレイミドまたはビニルスルホンのいずれかであり；

B は、CH または N のいずれかであり；

G は、(CH₂)_n、CO または COCH₂OCH₂CO のいずれかであり；

E は、NH₂、NHBoc、CO₂H、CHO またはマレイミドのいずれかであり；

X は、CO、結合または CONH のいずれかであり；

Y は、CO、結合または NHCO のいずれかであり；

λ は、 $2 \sim 4$ の整数である]

を有するリンカー部分化合物。

【請求項 8】

が、 λ は、 3 の整数であり；

$\mu = 2$ であり；

A が、CO₂H または 活性化CO₂H のいずれかであり；

B が、N であり；

G が、(CH₂)_n、CO または COCH₂OCH₂CO のいずれかであり；

E が、NH または NHBoc であり；

X が、CO または 結合であり；

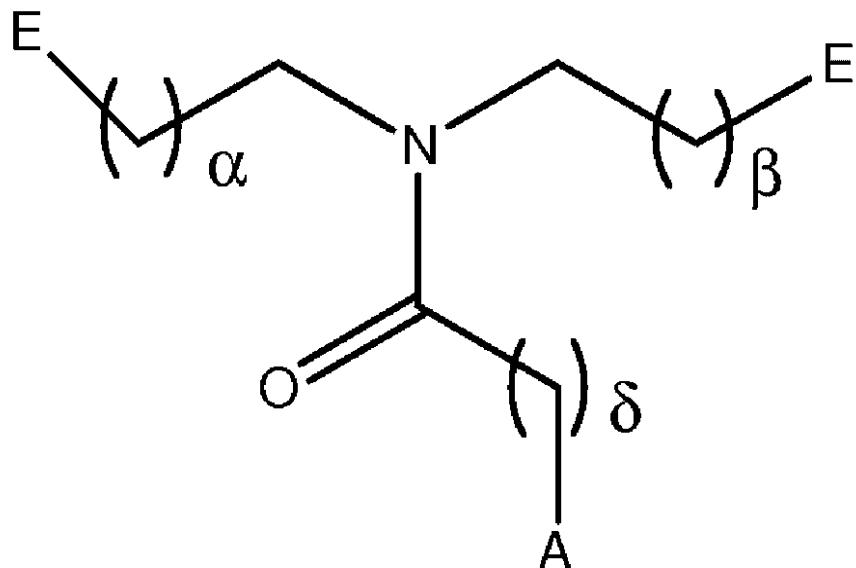
Y が、CO または 結合であり；

$\lambda = 2$ である、請求項 7 に記載のリンカー部分化合物。

【請求項 9】

ペプチド部分、リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、リンカーパー部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：

【化 5 9】



[式中、

は、 1 7 の整数であり；

は、 1 7 の整数であり；

は、 2 5 の整数であり；

A は、 C O、 N H、 N C O、 S O₂ C H₂ C H₂ のいずれかであり；

E は、 N H または C O のいずれかである]

を有する化合物。

【請求項 1 0】

= = 1 または 2 であり；

= 3 であり；

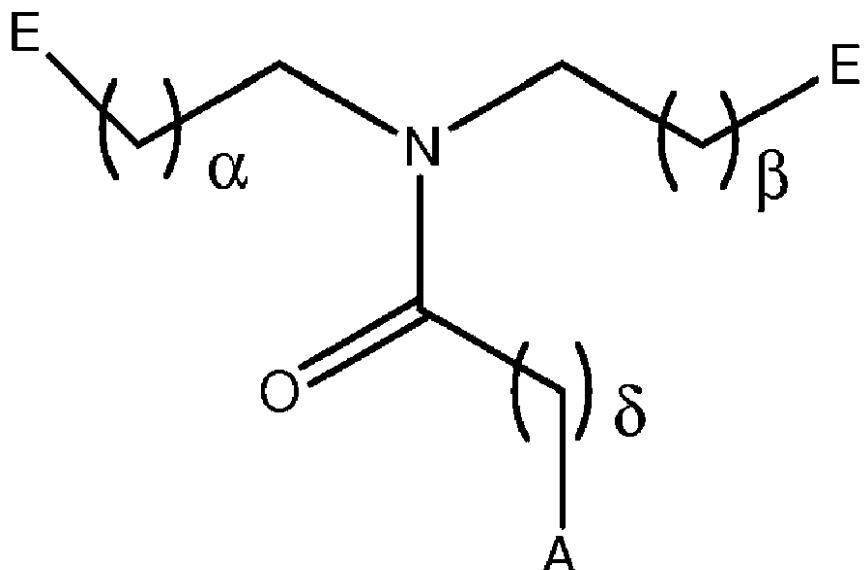
A が、 C O であり；

E が、 N H である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

(a) ペプチド部分、リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、
リンカー部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：

【化 6 0】



[式中、

は、 1 7 の整数であり；
 は、 1 7 の整数であり；
 は、 2 5 の整数であり；
 A は、 CO、 NH、 NCO、 SO₂CH₂CH₂のいずれかであり；
 E は、 NH または CO のいずれかである]

を有する化合物と、

(b) 1 種または複数の製薬上許容される希釈剤、保存料、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび / または担体と
を含む薬剤組成物。

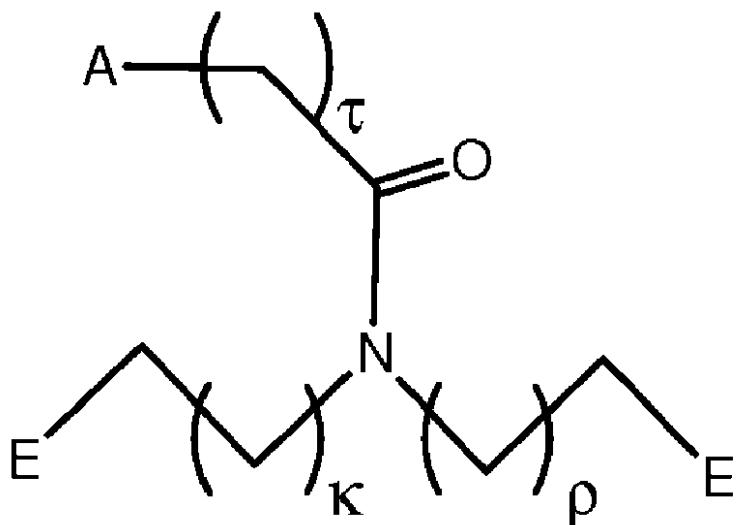
【請求項 1 2】

= = 1 または 2 であり；
 = 3 であり；
 A が、 CO であり；
 E が、 NH である、 請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

ペプチド部分、 リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、 リンカ－部分が、 ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、 以下の構造：

【化 6 1】



[式中、

は、 0 8 の整数であり；
 は、 0 < 8 の整数であり；
 は、 2 5 の整数であり；
 A は、 NH または NR であり；
 R は、 アルキルであり；
 E は、 NH、 CO または NR のいずれかであり、 ここで、 R は、 H またはアルキルである]

を有する化合物。

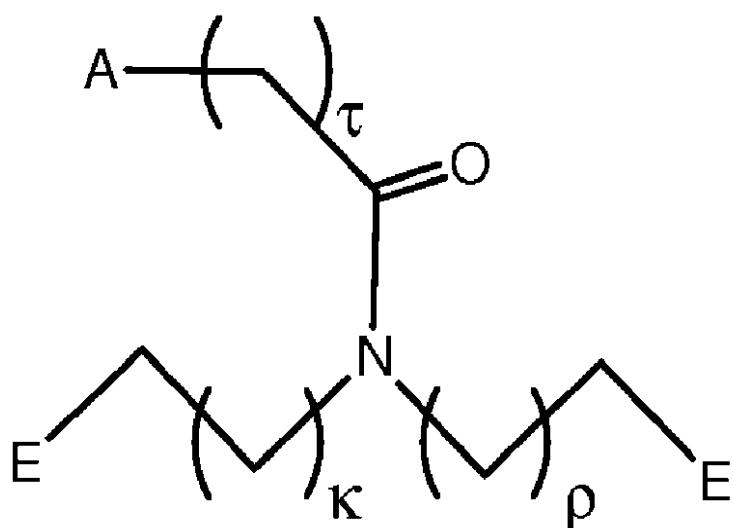
【請求項 1 4】

= = 0 であり；
 = 3 であり；
 A が、 NH R または NR のいずれかであり；
 R が、 CH₃ であり；
 E が、 CO である、 請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

(a) ペプチド部分、 リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、

リンカ－部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：
【化 6 2】



[式中、
は、0 8の整数であり；
は、0 < 8の整数であり；
は、2 5の整数であり；
Aは、NRであり；
Rは、アルキルであり；
Eは、NHまたはCO₂のいずれかである]
を有する化合物と、

(b) 1種または複数の製薬上許容される希釈剤、保存料、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび／または担体と
を含む薬剤組成物。

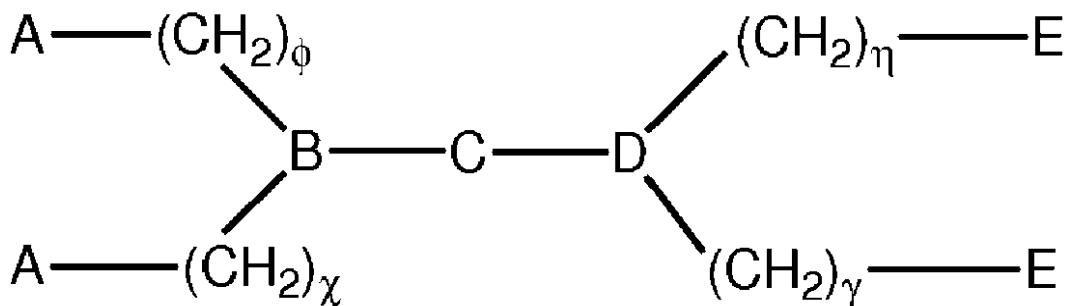
【請求項 1 6】

= = 0 であり；
= 3 であり；
Aが、NRであり；
Rが、CH₃であり；
Eが、COである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

ペプチド部分、リンカ－部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、リンカ－部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：

【化 6 3】



[式中、
は、1 4の整数であり；

は、 1 4 の整数であり；
 は、 2 8 の整数であり；
 は、 2 8 の整数であり；
 A は、 CO、 NH、 NCO または SO₂CH₂CH₂ のいずれかであり；
 B は、 CH または N のいずれかであり；
 C は、 CO (CH₂) CO または (CH₂) であり；
 D は、 CH または N のいずれかであり；
 E は、 NH または CO のいずれかであり；
 は、 2 5 の整数である]

を有する化合物。

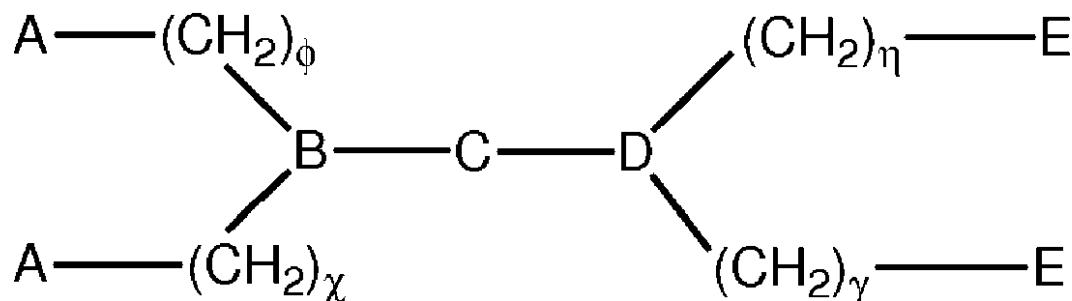
【請求項 18】

= 1 であり；
= 1 であり；
が、 2 3 の整数であり；
が、 2 3 の整数であり；
A が、 CO であり；
B が、 N であり；
C が、 CO (CH₂) CO または (CH₂) であり；
D が、 N であり；
E が、 NH であり；
が、 2 3 の整数である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

(a) ペプチド部分、リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、リンカー部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：

【化 64】



[式中、

は、 1 4 の整数であり；
 は、 1 4 の整数であり；
 は、 2 8 の整数であり；
 は、 2 8 の整数であり；
 A は、 CO、 NH、 NCO または SO₂CH₂CH₂ のいずれかであり；
 B は、 CH または N のいずれかであり；
 C は、 CO (CH₂) CO または (CH₂) であり；
 D は、 CH または N のいずれかであり；
 E は、 NH または CO のいずれかであり；
 は、 2 5 の整数である]

を有する化合物と、

(b) 1種または複数の製薬上許容される希釈剤、保存料、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび／または担体と
を含む薬剤組成物。

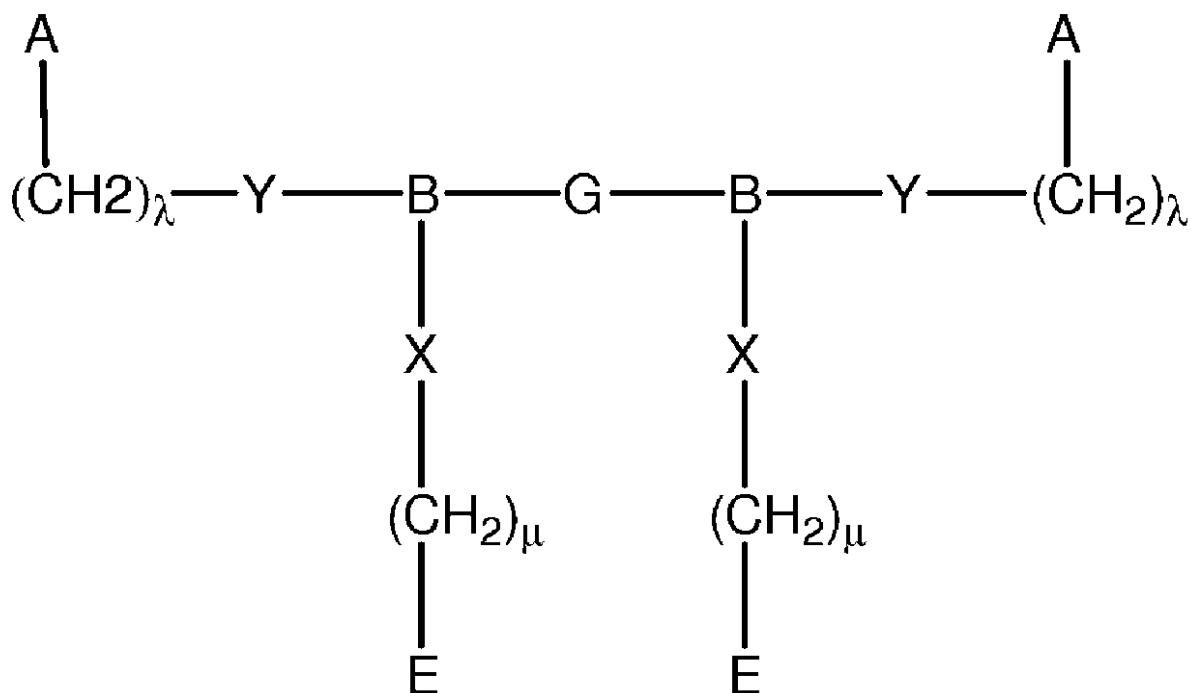
【請求項 20】

= 1 であり；
= 1 であり；
が、 2 3 の整数であり；
が、 2 3 の整数であり；
A が、 CO であり；
B が、 N であり；
C が、 CO (CH₂) CO または (CH₂) CO であり；
D が、 N であり；
E が、 NH であり；
が、 2 3 の整数である、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

ペプチド部分、リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、リンカ－部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：

【化 6 5】



[式中、

は、 1 4 の整数であり；
μ は、 1 μ 4 の整数であり；
A は、 CO、NH、NCO または SO₂CH₂CH₂ のいずれかであり；
B は、 CH または N のいずれかであり；
G は、 (CH₂)、CO または COCH₂OCH₂CO であり；
E は、 NH または CO のいずれかであり；
X は、 CO、結合または CONH のいずれかであり；
Y は、 CO、結合または NHCO のいずれかであり；
は、 2 4 の整数である]

を有する化合物と、

(b) 1 種または複数の製薬上許容される希釈剤、保存料、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび / または担体。

【請求項 2 2】

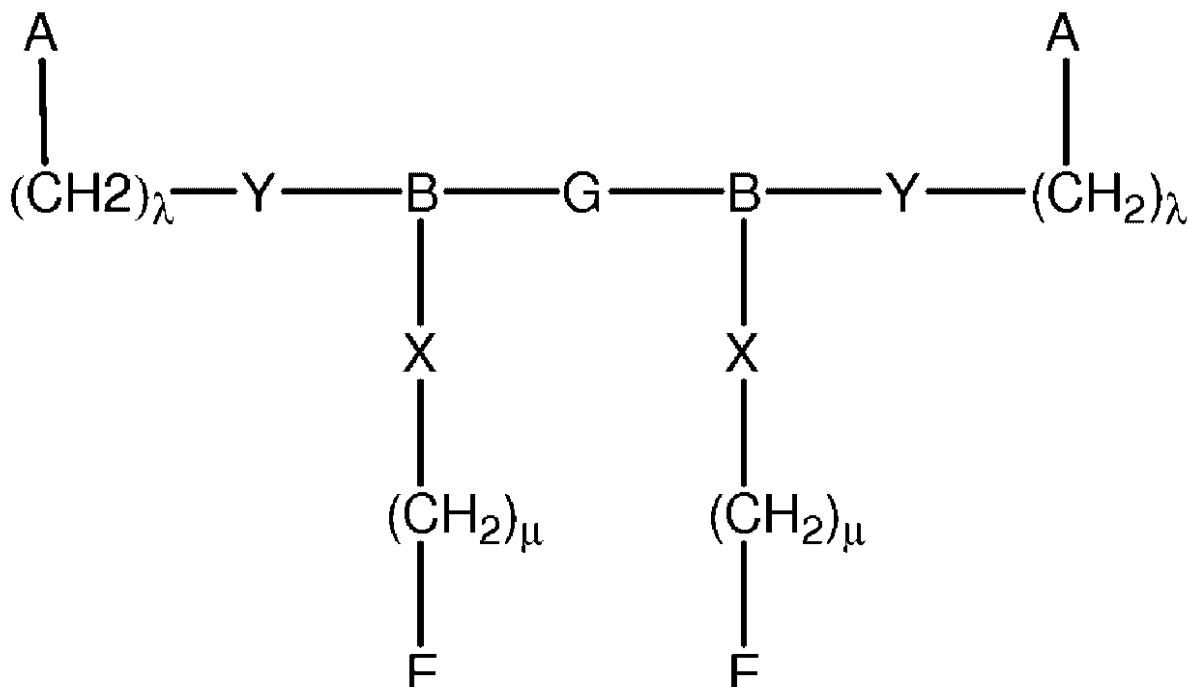
が、 1 3 の整数であり；
μ = 2 であり；
A が、 CO であり；

Bが、Nであり；
 Gが、(CH₂)_λ、COまたはCOCH₂OCH₂COであり；
 Eが、NHであり；
 Xが、COまたは結合であり；
 Yが、COまたは結合であり；
 = 2である、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

(a) ペプチド部分、リンカー部分および水溶性ポリマー部分を含む化合物であって、リンカー部分が、ペプチド部分と水溶性ポリマー部分の間にあり、以下の構造：

【化66】



[式中、

λは、1～4の整数であり；
 μは、1～4の整数であり；
 Aは、CO、NH、NCOまたはSO₂CH₂CH₂のいずれかであり；
 Bは、CHまたはNのいずれかであり；
 Gは、(CH₂)_λ、COまたはCOCH₂OCH₂COであり；
 Eは、NHまたはCOのいずれかであり；
 Xは、CO、結合またはCONHのいずれかであり；
 Yは、CO、結合またはNHCOのいずれかであり；
 λは、2～4の整数である]

を有する化合物と、

(b) 1種または複数の製薬上許容される希釈剤、保存料、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび/または担体と
 を含む薬剤組成物。

【請求項24】

が、1～3の整数であり；
 μ = 2であり；
 Aが、COであり；
 Bが、Nであり；
 Gが、(CH₂)_λ、COまたはCOCH₂OCH₂COのいずれかであり；
 Eが、NHであり；

Xが、C Oまたは結合であり；
Yが、C Oまたは結合であり；
= 2である、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

水溶性ポリマー部分が、ポリ(エチレングリコール)部分である、請求項9から24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

ポリ(エチレングリコール)部分の各々の分子量が20kDaである、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

ポリ(エチレングリコール)部分が直鎖である、請求項25に記載の化合物。

【請求項28】

ポリ(エチレングリコール)部分の各々が10～30kDaの分子量を有する、請求項25に記載の化合物。

【請求項29】

ポリ(エチレングリコール)部分が、1.20未満の多分散値(M_w/M_n)を有する、請求項25に記載の化合物。

【請求項30】

ペプチド部分が、単一のペプチドを含むペプチド单量体である、請求項9から24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項31】

ペプチド部分が、リンカー部分によって連結された2種のペプチドを含むペプチド二量体である、請求項9から24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項32】

各ペプチドが、50個以下のアミノ酸单量体を含む、請求項30に記載の化合物。

【請求項33】

各ペプチドが、50個以下のアミノ酸单量体を含む、請求項31に記載の化合物。

【請求項34】

ポリ(エチレングリコール)部分が、少なくとも1つの直鎖ポリ(エチレングリコール)鎖を含む、請求項25に記載の化合物。

【請求項35】

各ポリ(エチレングリコール)鎖が、10～30kDaの分子量を有する、請求項34に記載の化合物。

【請求項36】

ペプチド部分が、エリスロポエチン受容体と結合する1種または複数のペプチドを含む、請求項9から24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

ペプチド部分が、配列番号：1～27のうちの1つである、請求項36に記載の化合物。

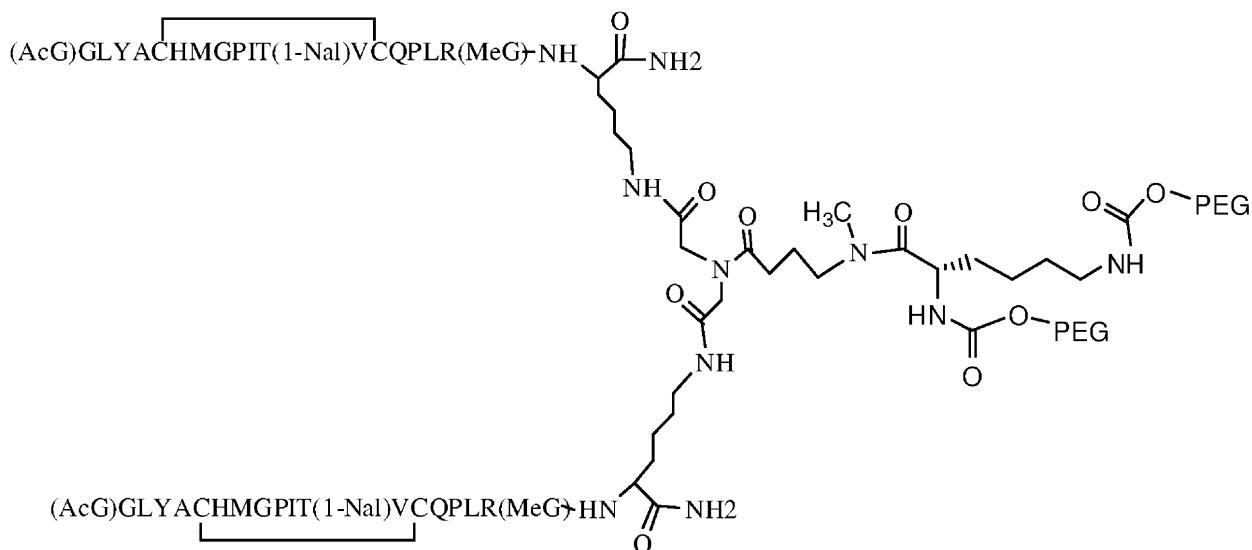
【請求項38】

N末端リジン残基をさらに含み、リジン残基のアミノ基がリンカー部分化合物と共に結合している、請求項36に記載の化合物。

【請求項39】

エリスロポエチン受容体(EPO-R)と結合し、これを活性化する化合物であって、次式：

【化 6 7】



[式中、

(i) ペプチド二量体の各ペプチド単量体において、各アミノ酸は標準一文字略語で示されており、 A c G は、 N - アセチルグリシンであり、 1 - N a 1 は、 1 - ナフチルアラニンであり、 M e G は、 N - メチルグリシンであり；

(i i) ペプチド二量体の各ペプチド単量体は、各単量体の 2 つのシステイン (C) 残基間に分子内ジスルフィド結合を含み；

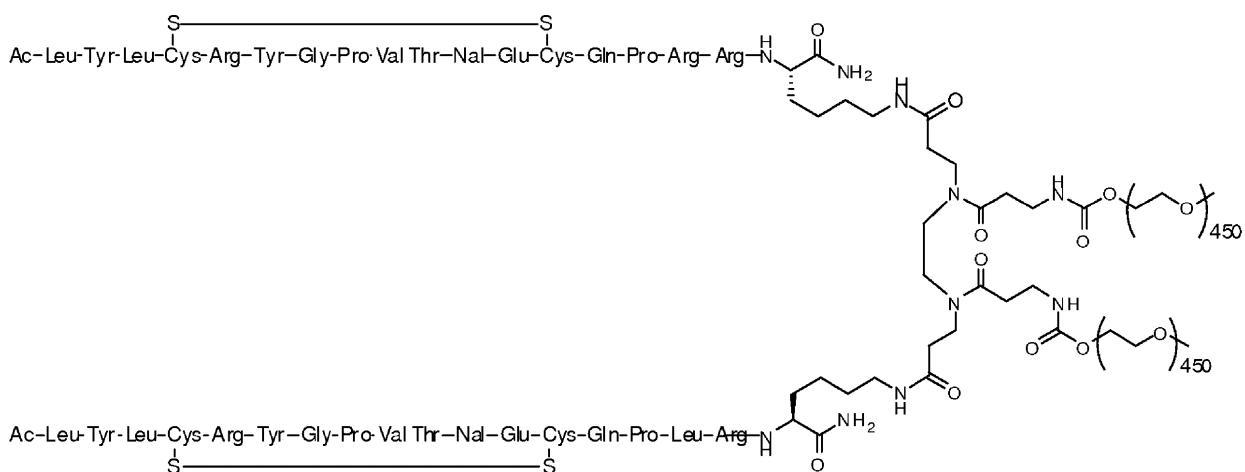
(i i i) P E G は、合わせて約 1 0 , 0 0 0 ~ 約 6 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する、2つの直鎖ポリエチレングリコール (P E G) 部分を含む] を有する、

ペプチド二量体（配列番号：5）を含む化合物。

【請求項 40】

エリスロポエチン受容体（EPO-R）と結合し、これを活性化する化合物であって、次式：

【化 6 8】



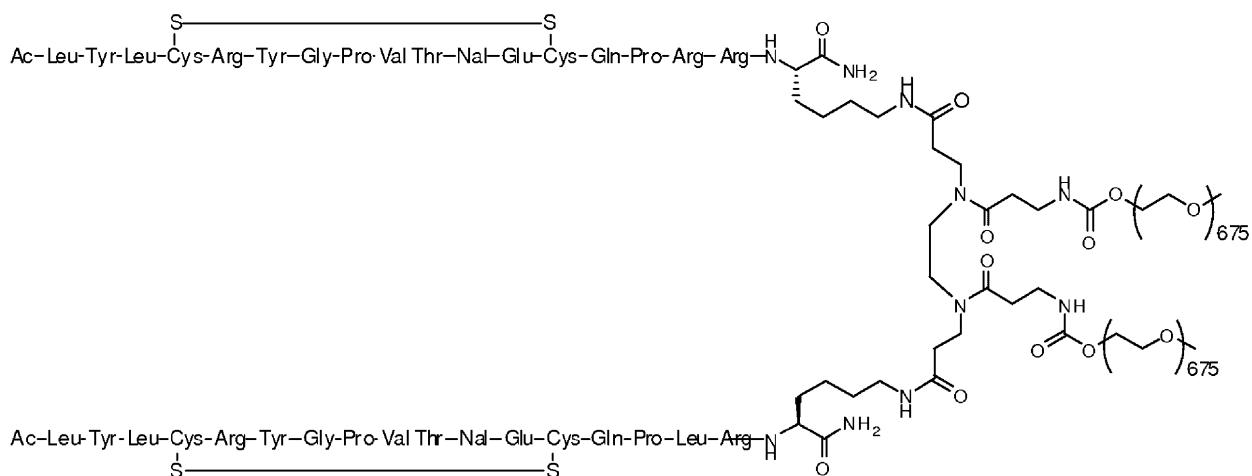
を有する、

ペプチド二量体（配列番号：16）を含む化合物。

【請求項 4 1】

エリスロポエチン受容体（EPO-R）と結合し、これを活性化する化合物であって、次式：

【化 6 9】



を有する、

ペプチド二量体（配列番号：16）を含む化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0198

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0198】

[実施例11]

四官能性リンカーを用いるペプチドのC末端二量体化およびその後のPEG化
以下のコンジュゲート（化合物V）を、異なるペプチド単量体を用いた（配列A c - G G
L Y A C H Y G P I T (N a l) V C Q P L R (M e G) K、配列番号：23を用いて）
点を除いて、実施例10の手順に従って調製した。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

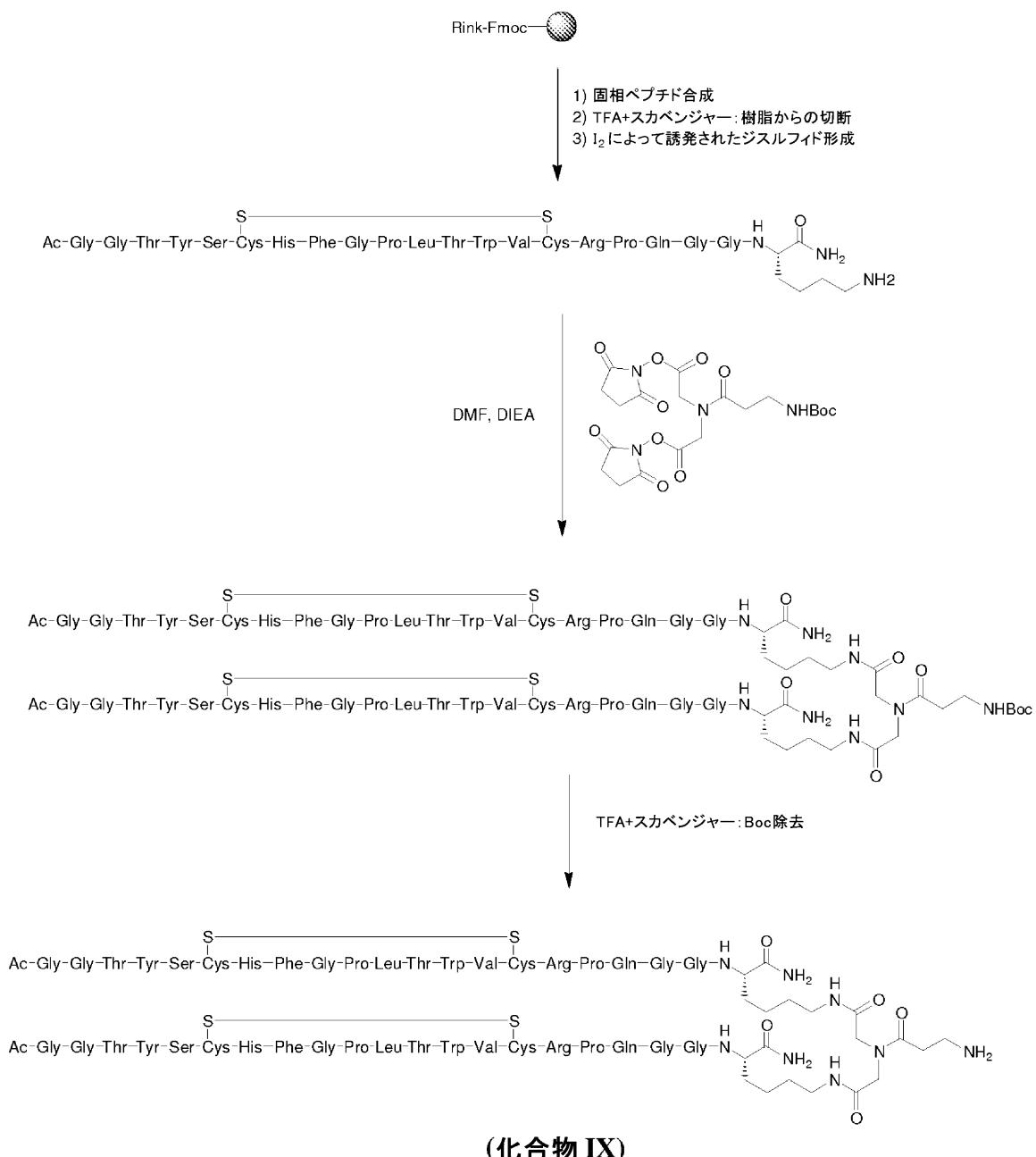
【補正対象項目名】0207

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0207】

【化 3 8】



実施例 10 のペプチド合成および二量体化手順をたどって、化合物 IX (配列番号 : 24) のペプチドを出発材料として用いて) を、95 mg の白色固体として調製した。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

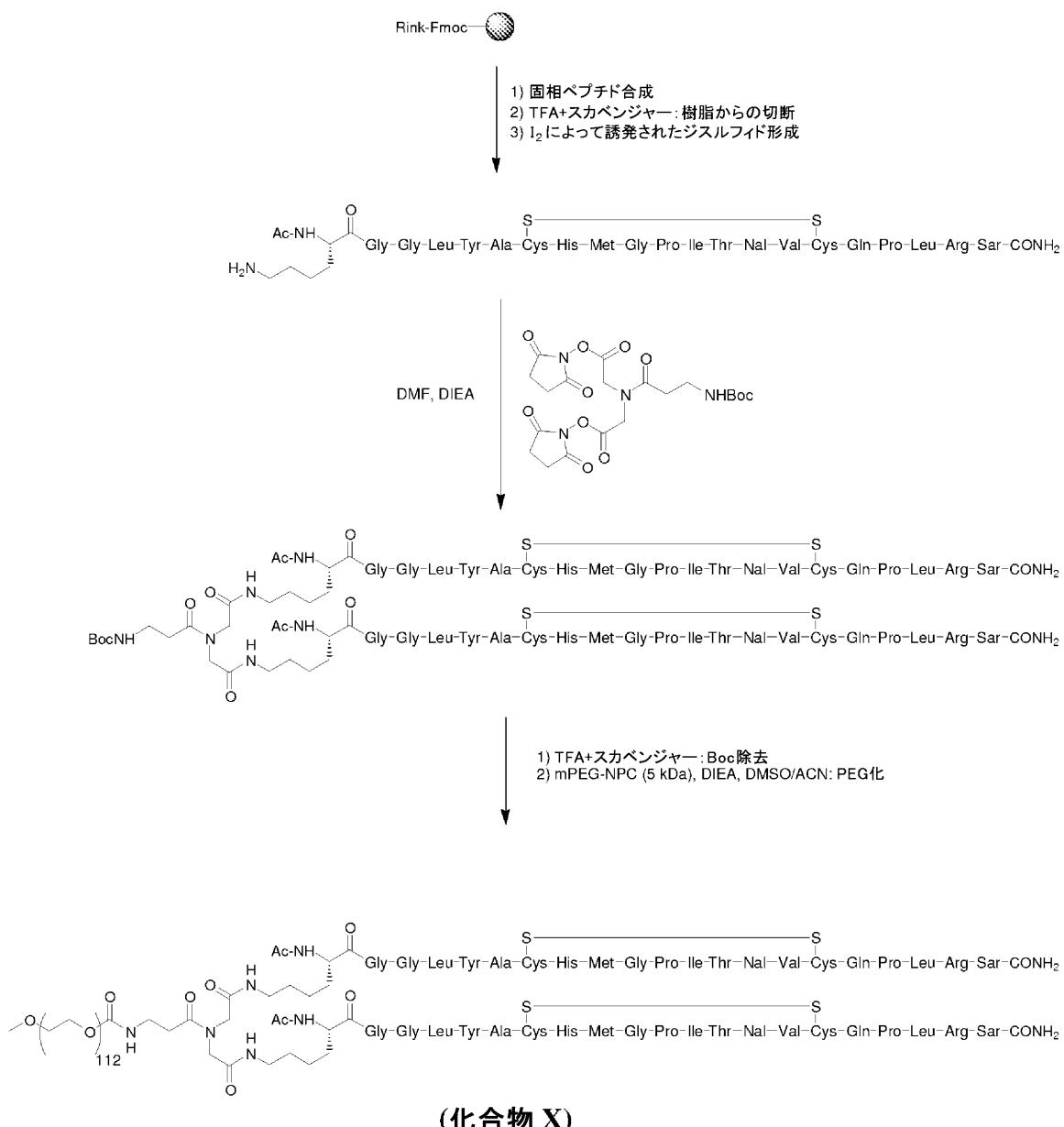
【補正対象項目名】0209

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0209】

【化 3 9】



ペプチド合成：

直鎖ペプチド A c - K - G - G - L - Y - A - C - H - M - G - P - I - T - 1 N a l - V - C - Q - P - L - R - S a r - アミド (7 - 15 ジスルフィド、配列番号：25) を、実施例 3 と同様、標準 F m o c アミノ酸を用いて調製した。T F A / トリイソプロピルシラン / チオアニソール / 水の 85 / 10 / 2.5 / 2.5 混合物を用いて、樹脂からのペプチドの切断を実施し、得られたペプチドを、冷エーテルから沈殿させた。A C N / 水 / T F A 勾配を用いる C 1 8 での精製によって、純粋な単量体ペプチドが得られた。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

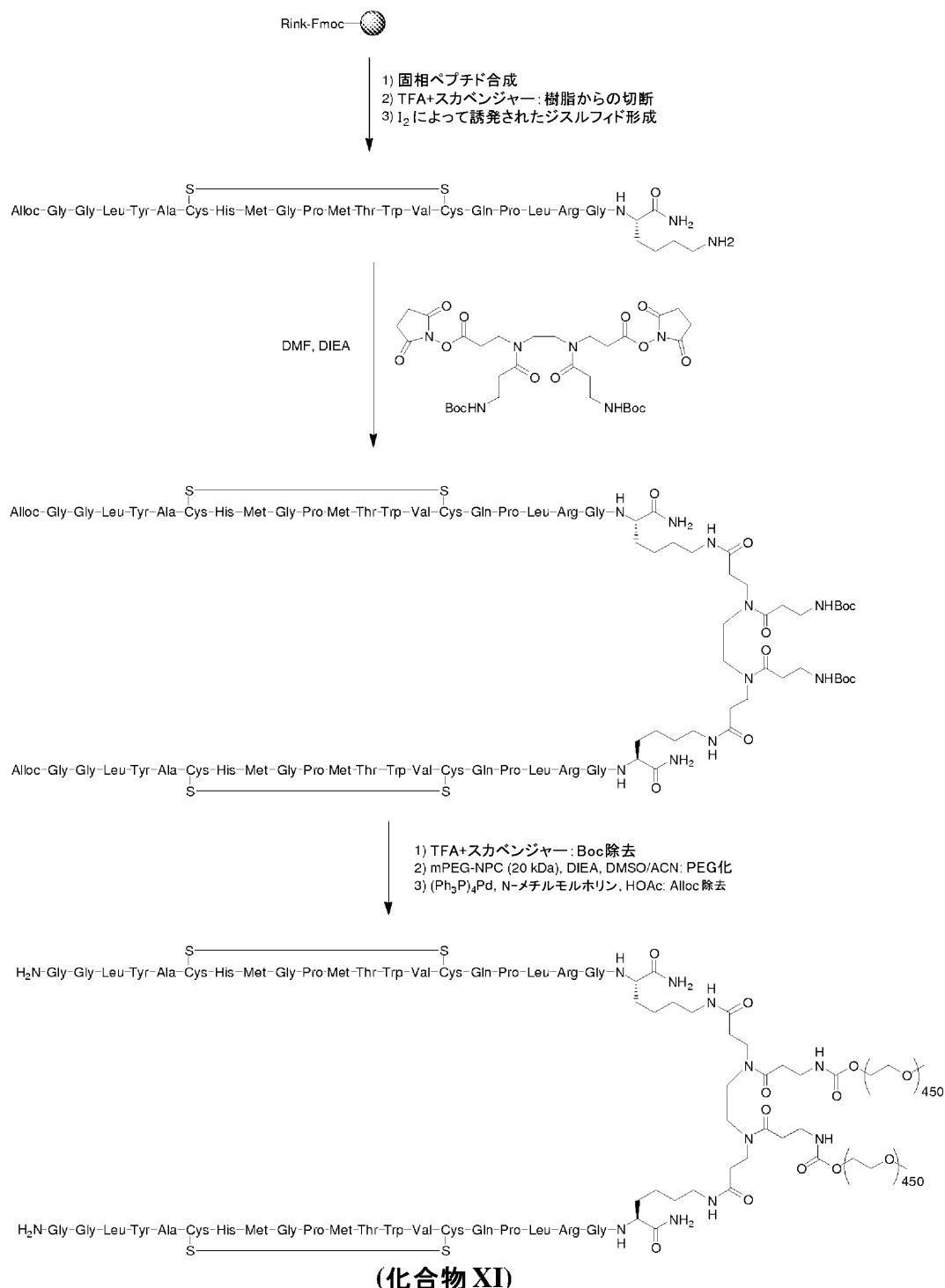
【補正対象項目名】0 2 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 1 3】

【化 4 0】



実施例 10 のペプチド合成、二量体化およびPEG化手順をたどって、上記のコンジュゲート（化合物 XI、配列番号：2_6 を出発材料として用いて）を調製することができる。位置 1 のグリシンは、アリルオキシカルボニル（Allo）などの直交（orthogonal）N末端保護基を用いる。切断および二量体化後、Allo 基を、 $(Ph_3P)_4Pd$ を、HOAc および N-メチルモルホリンとともに用いて除去する。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

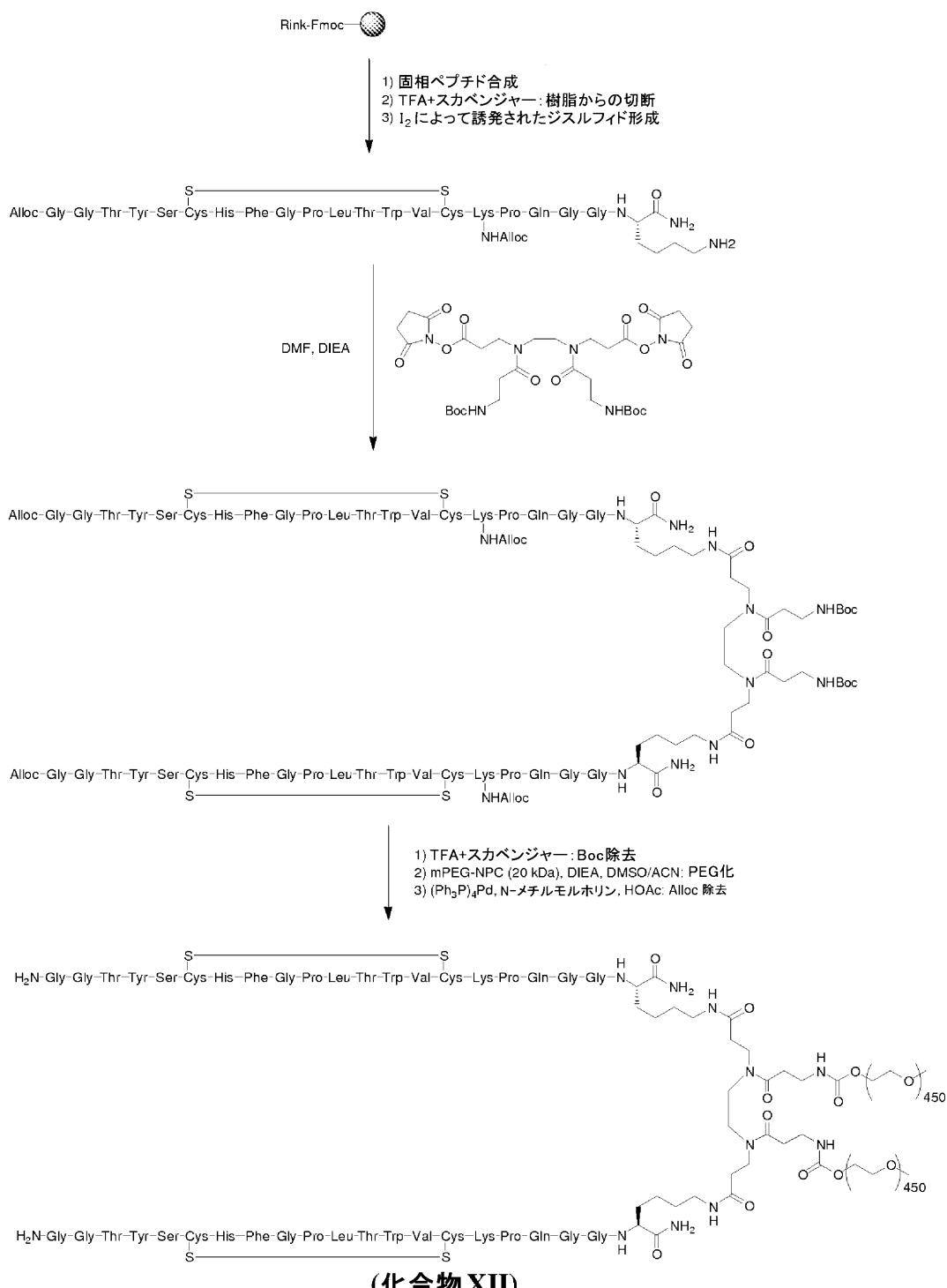
【補正対象項目名】0 2 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0215】

【化41】



実施例 10 の手順をたどって、上記のコンジュゲート（化合物 X II、配列番号：27）を出発材料として用いて）を調製することができる。位置 16 のリジンは、アリルオキシカルボニル（A110c）などの直交側鎖保護基を用い、位置 1 のグリジンは、A110c - Gly - OH を用いる。切断および二量体化後、2つの A110c 基を、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ を、HOAc および N-メチルモルホリンとともに用いて除去する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

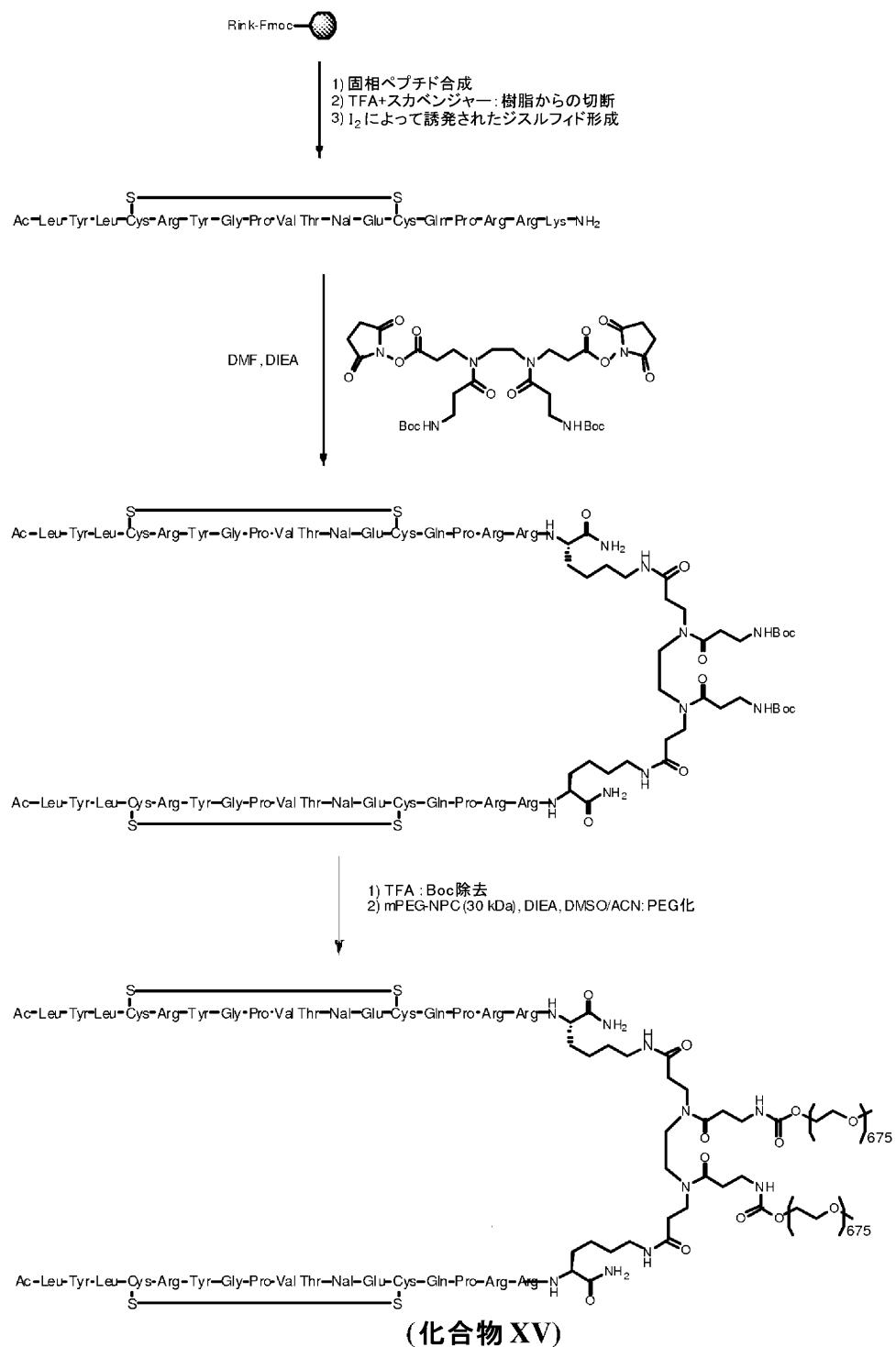
【補正対象項目名】0246

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 2 4 6 】

【 化 5 3 】



【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

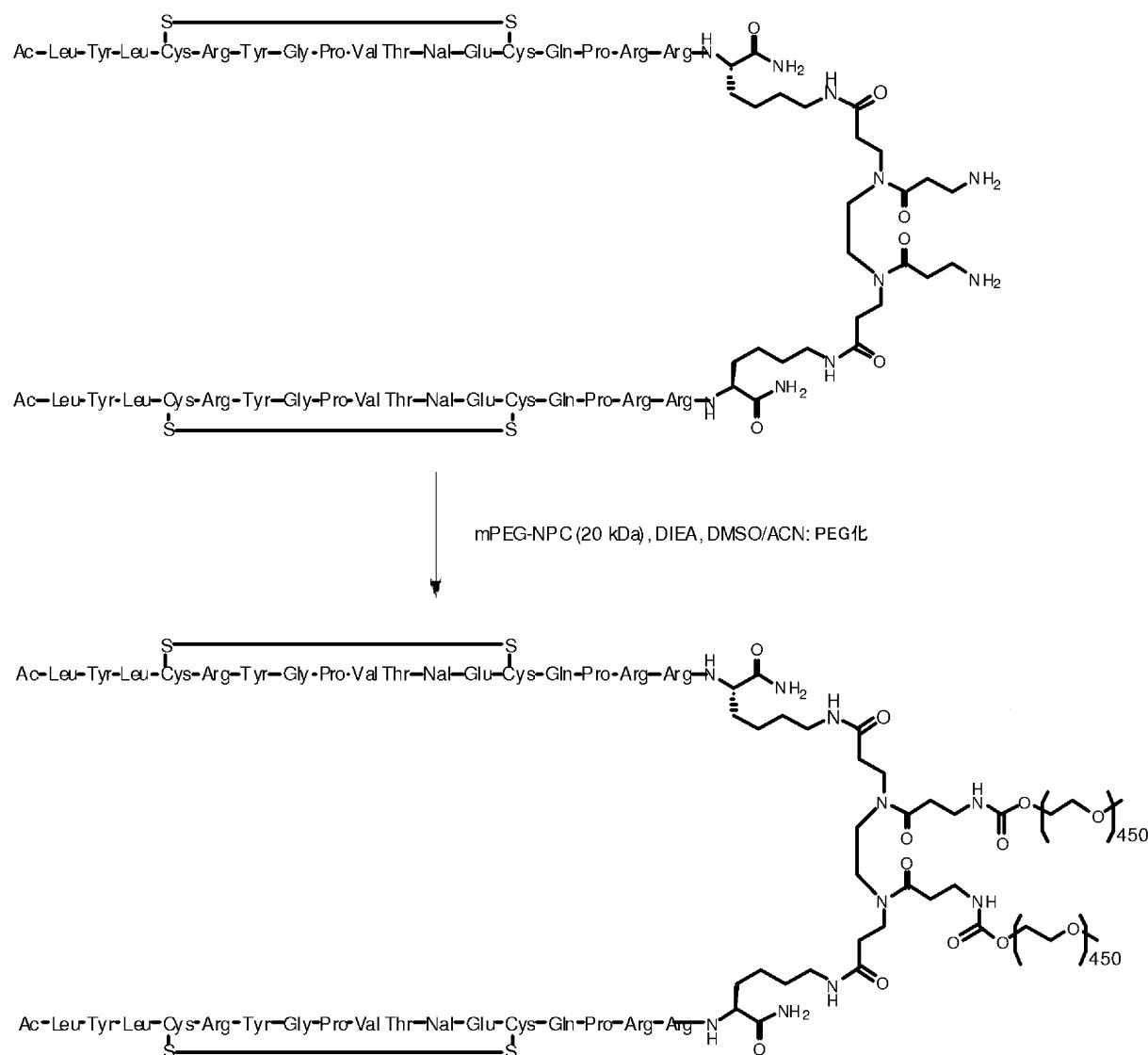
【補正対象項目名】0 2 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 2 4 8 】

【化 5 4】



(化合物 XVI)