

【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】令和1年8月29日(2019.8.29)

【公表番号】特表2018-523636(P2018-523636A)
 【公表日】平成30年8月23日(2018.8.23)
 【年通号数】公開・登録公報2018-032
 【出願番号】特願2017-567791(P2017-567791)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)
 C 1 2 N 9/99 (2006.01)
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)
 A 6 1 K 38/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A
 C 1 2 N 9/99
 C 0 7 K 7/06
 A 6 1 K 38/10
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月17日(2019.7.17)

【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】

B A C E 酵素の酵素活性部位及び触媒ドメインの両方に結合する二重部位 B A C E 1 阻害剤であって、エキソサイト阻害部分(A')が、リンカー(L')により前記 B A C E 1 阻害剤の活性部位阻害部分(B')に結合している二重部位 B A C E 1 阻害剤、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

L'が、

i. - (G l y)_x - [式中、xは3である]、

ii. P E G (4)、及び

iii. - G l y - D L y s - G l y -

からなる群より選択される、請求項1記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤。

【請求項3】

A'が、

【化 6】

- i. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- ii. Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- iii. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-,
- iv. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Lys-Pro-Ala-,
- v. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-DLys-Leu-
- vi. Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Pro-Leu-,
- vii. Tyr-Pro-Lys-Pro-Ala-Gln-Gly-
- viii. Gly-Ala-Arg-Phe-Ile-Pro-Ala-,
- ix. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Ser-Ala-,
- x. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys,
- xi. DLys-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- xii. H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Leu-,
- xiii. H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-,
- xiv. H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- xv. Ac-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-.
- xvi. H-Tyr-DLys-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- xvii. H-Tyr-Pro-DLys-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- xviii. H-Tyr-Pro-Tyr-DLys-Ile-Pro-Leu-,
- xix. Biotin-PEG2-Cys-PEG8-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-,
- xx. Biotin-PEG2-Cys-PEG3-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-, 及び
- xxi. H-Gly-Gly-Gly-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-.

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤。

【請求項 4】

A' が、

【化 7】

- i. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- ii. Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- iii. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-,
- iv. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Lys-Pro-Ala-,
- v. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-DLys-Leu-
- vi. Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Pro-Leu-,
- vii. Tyr-Pro-Lys-Pro-Ala-Gln-Gly-
- viii. Gly-Ala-Arg-Phe-Ile-Pro-Ala-,
- ix. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Ser-Ala-,
- x. Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys,
- xi. DLys-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-,
- xii. H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Leu-,
- xiii. H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-,
- xiv. H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-, 及び
- xv. Ac-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-.

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤。

【請求項 5】

B' が、

【化 8】

- i. -Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
- ii. -Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPhe-NH₂,
- iii. -Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂,
- iv. -Glu-Val-Asn-Leu*Ala-Ala-Glu-DPro-NH₂, 及び
- v. Glu-Val-Asn-Leu*Ala-Ala-Glu-DPro-NH₂.

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤。

【請求項 6】

【化 9】

Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x TFA
 1 H-Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 DLys-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Gly-Ala-Arg-Phe-Ile-Pro-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Lys-Pro-Ala-Gln-Gly-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Leu*Ala-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-DLys-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPhe-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Leu*Ala-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-PEG(4)-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x
 2TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 2TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-Gly-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-Gly-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPhe-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Ser-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Lys-Pro-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Lys-Pro-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 2TFA,
 Ac-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 2TFA,
 H-Tyr-DLys-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,

H-Tyr-Pro-DLys-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
H-Tyr-Pro-Tyr-DLys-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
ビオチン-PEG2-Cys-PEG8-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-
Ala-Glu-DPro-NH₂,
ビオチン-PEG2-Cys-PEG3-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-
Ala-Glu-DPro-NH₂, 及び
H-Gly-Gly-Gly-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-
DPro- NH₂ x 3TFA.

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の阻害剤。

【請求項 7】

【化 1 0】

Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x TFA,
 1 H-Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 DLys-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu- Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Gly-Ala-Arg-Phe-Ile-Pro-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 H-Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Lys-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Lys-Pro-Ala-Gln-Gly-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Leu*Ala-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-DLys-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-DLys-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPhe-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-PEG(4)-Glu-Val-Asn-Leu*Ala-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-PEG(4)-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x
 2TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 2TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-Gly-Gly-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-Gly-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-DPhe-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-PEG(4)-Glu-Val-Asn-MetSta-Val-Ala-Glu-Pro-NH₂ x TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Ser-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Lys-Pro-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 Tyr-Pro-Tyr-Phe-Lys-Pro-Ala-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x 3TFA,
 H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-DLys-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 3TFA,
 H-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro-NH₂ x
 2TFA, 及び
 Ac-DTyr-Pro-Tyr-Phe-Ile-Pro-Leu-Gly-DLys-Gly-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-DPro- NH₂ x
 2TFA.

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の阻害剤。

【請求項 8】

薬学的に許容し得る塩がトリフルオロアセタートである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の阻害剤。

【請求項 9】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤。

【請求項 10】

上昇した - アミロイドレベル及び / 又は - アミロイドオリゴマー及び / 又は - アミロイド斑及びさらなる沈着物によって特徴付けられる疾患及び障害、特にアルツハイマー病の治療的及び / 又は予防的処置のための治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤並びに薬学的に許容し得る担体及び / 又は薬学的に許容し得る補助物質を含む医薬組成物。

【請求項 12】

上昇した - アミロイドレベル及び / 又は - アミロイドオリゴマー及び / 又は - アミロイド斑及びさらなる沈着物によって特徴付けられる疾患及び障害、特にアルツハイマー病の治療的及び / 又は予防的処置のための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の二重部位 B A C E 1 阻害剤の使用。