

【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28年6月9日(2016.6.9)

【公表番号】特表2015-517478(P2015-517478A)

【公表日】平成27年6月22日(2015.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-040

【出願番号】特願2015-510744(P2015-510744)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/605	(2006.01)
A 6 1 K	38/26	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/605	Z N A
A 6 1 K	37/28	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	15/00	

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月11日(2016.4.11)

【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】

GLP-1ペプチドの誘導体であって、

ペプチドはGLP-1(7-37)(配列番号1)の26位に対応する位置において第1のK残基、GLP-1(7-37)(配列番号1)の34位に対応する位置において第2のK残基、およびGLP-1(7-37)と比較して最大で8個のアミノ酸の変化を含み、

誘導体は、リンカーを介して、それぞれ、前記第1および第2のK残基に結合している2つの延長部分を含み、

前記延長部分は、Chem.2:

Chem.2:HOOC-C₆H₄-O-(CH₂)_y-CO-*

(式中、yは、6~13の範囲の整数である)であり、

前記リンカーは、

Chem.3a: *-NH-(CH₂)_q-CH[(CH₂)_w-NR₁R₂]-CO-*

を含み、qは、0~5の範囲の整数であり、R₁およびR₂は、独立に、*-Hまたは*-CH₃を表し、wは、0~5の範囲の整数である

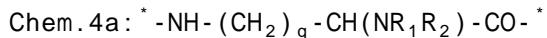
誘導体、またはその薬学的に許容される塩、アミド、もしくはエステル。

【請求項2】

wが、0である、請求項1に記載の誘導体。

【請求項3】

Chem.3aが、



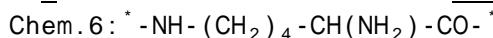
(式中、qは、3~5の範囲の整数である)によって表される、請求項1または2に記載の誘導体。

【請求項4】

qが、4である、請求項1から3のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項5】

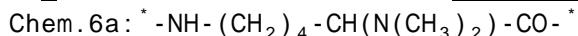
Chem.3a、またはChem.4aが、それぞれ、



によって表される、請求項1から4のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項6】

Chem.3a、またはChem.4aが、それぞれ、



によって表される、請求項1から4のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項7】

Chem.3a、Chem.4a、Chem.6a、またはChem.6が、それぞれ、そのCO-^{*}末端において前記GLP-1ペプチドの前記第1または前記第2のK残基のアミノ基に結合している、請求項1から6のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項8】

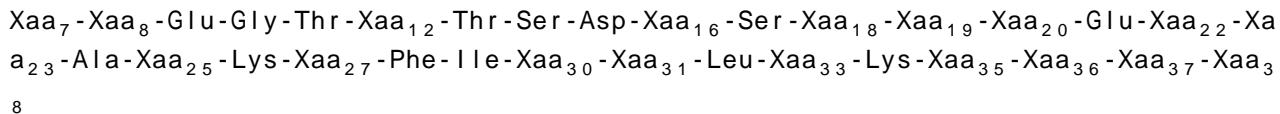
yが、9、10、または11である、請求項1から7のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項9】

前記GLP-1ペプチドが、GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較して、最大で3個のアミノ酸の変化を有する、請求項1から8のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項10】

前記GLP-1ペプチドが、式I



のペプチドであり、式中、

Xaa₇は、L-ヒスチジン、イミダゾプロピオニル(Imp)、D-ヒドロキシ-ヒスチジン、D-ヒスチジン、デスマミノ-ヒスチジン(desH)、2-アミノ-ヒスチジン、D-ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N-ホルミル-ヒスチジン、D-フルオロメチル-ヒスチジン、D-メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、または4-ピリジルアラニンであり、

Xaa₈は、Ala、Gly、Val、Leu、Ile、Thr、Ser、Lys、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、(1-アミノシクロブチル)カルボン酸、(1-アミノシクロペンチル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘキシル)カルボン酸、(1-アミノシクロヘプチル)カルボン酸、または(1-アミノシクロオクチル)カルボン酸であり、

Xaa₁₂は、PheまたはLeuであり、

Xaa₁₆は、ValまたはLeuであり、

Xaa₁₈は、Ser、Val、またはLeuであり、

Xaa₁₉は、TyrまたはGlnであり、

Xaa₂₀は、LeuまたはMetであり、

Xaa₂₂は、Gly、Glu、またはAibであり、

Xaa₂₃は、Gln、Glu、またはArgであり、

Xaa₂₅は、AlaまたはValであり、

Xaa₂₇は、GluまたはLeuであり、

Xaa₃₀は、Ala、Glu、またはArgであり、

Xaa₃₁は、TrpまたはHisであり、

Xaa₃₃は、Valであり、

Xaa₃₅は、GlyまたはAibであり、

Xaa₃₆は、ArgまたはGlyであり、

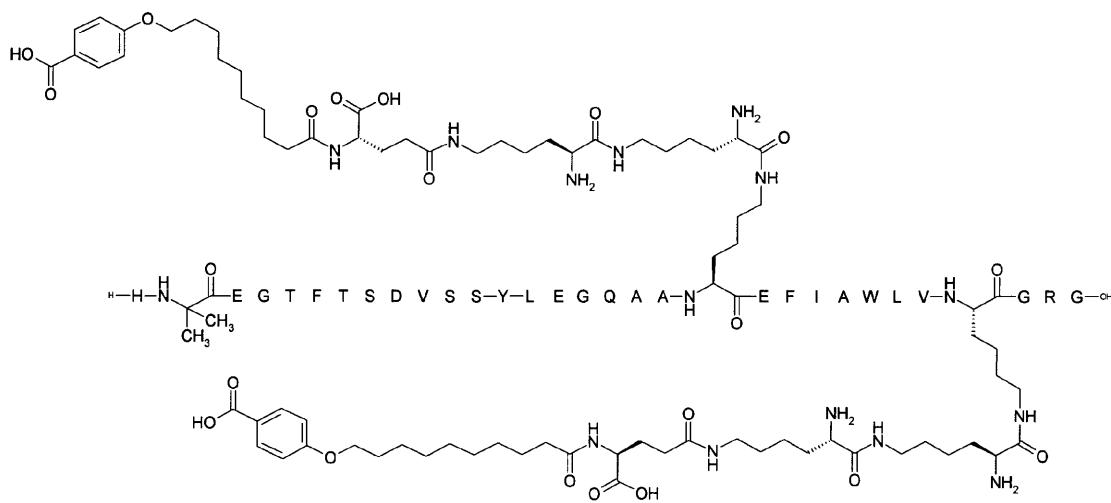
Xaa₃₇は、GlyまたはArgであり、

Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Arg、または存在しない、請求項1から9のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 11】

下記から選択される化合物：Chem.21：

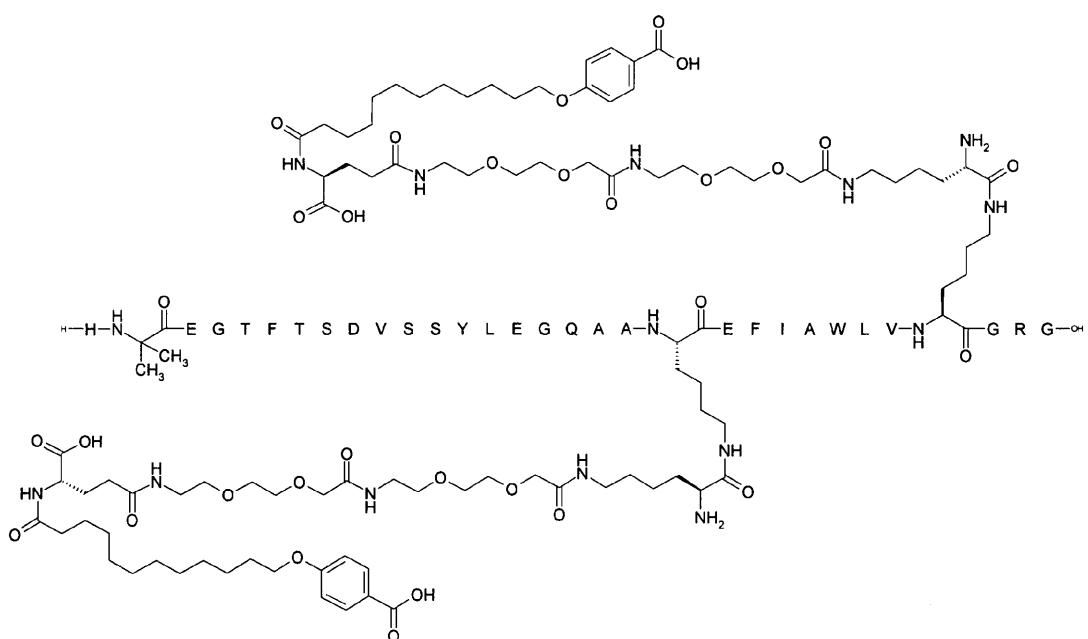
【化1】



$\text{N}^{26}-[(2S)-2-\text{アミノ}-6-[(2S)-2-\text{アミノ}-6-[(4S)-4-\text{カルボキシ}-4-[10-(4-\text{カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ}]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]$
 $\text{N}^{34}-[(2S)-2-\text{アミノ}-6-[(2S)-2-\text{アミノ}-6-[(4S)-4-\text{カルボキシ}-4-[10-(4-\text{カルボキシフェノキシ)デカノイルアミノ}]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]$
 $]-[\text{Aib}^8]-\text{GLP-1-(7-37)-ペプチド、}$

Chem.22：

【化2】

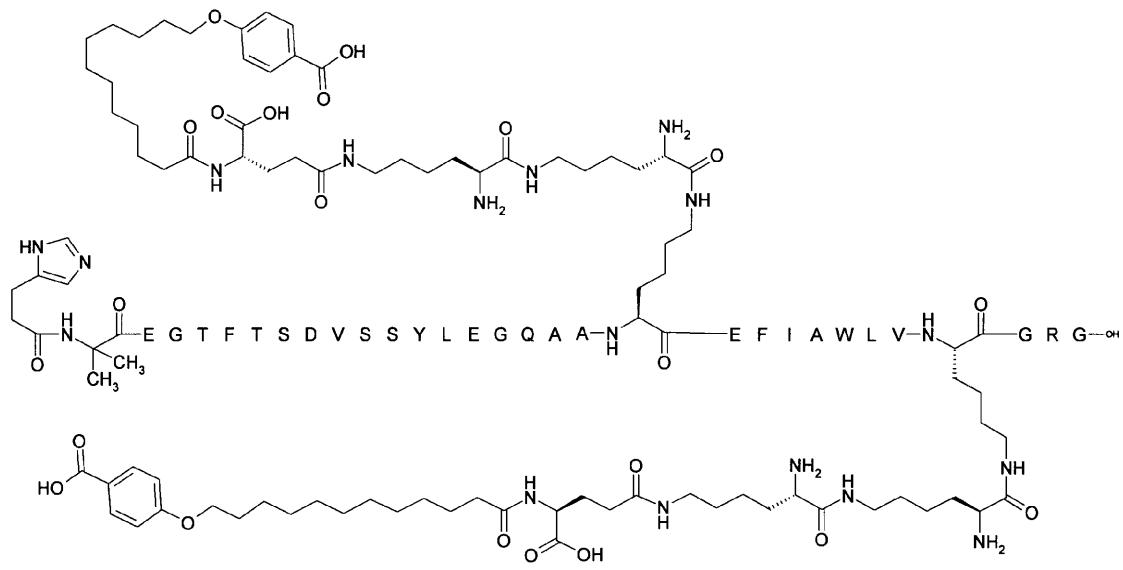


$\text{N}^{26}-[(2S)-2-\text{アミノ}-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-\text{カルボキシ}-4-[12-(4-\text{カルボキシフェノキシ)ドカノイルアミノ}]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、$
 $\text{N}^{34}-[(2S)-2-\text{アミノ}-6-$

-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.23 :

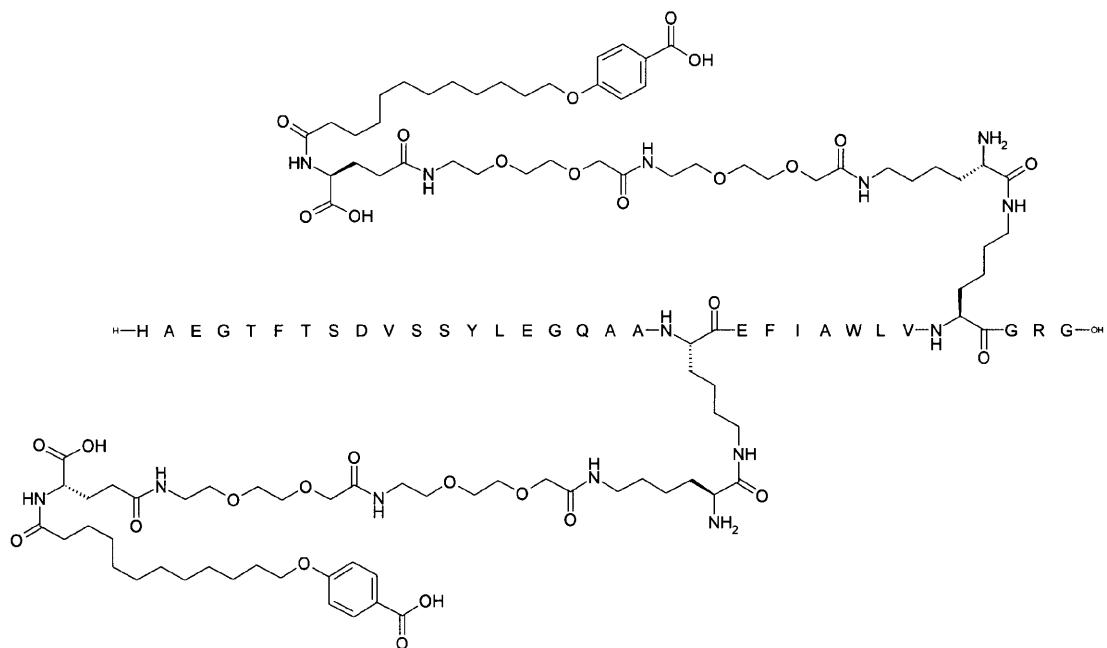
【化3】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]-[Imp⁷,Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.24 :

【化4】

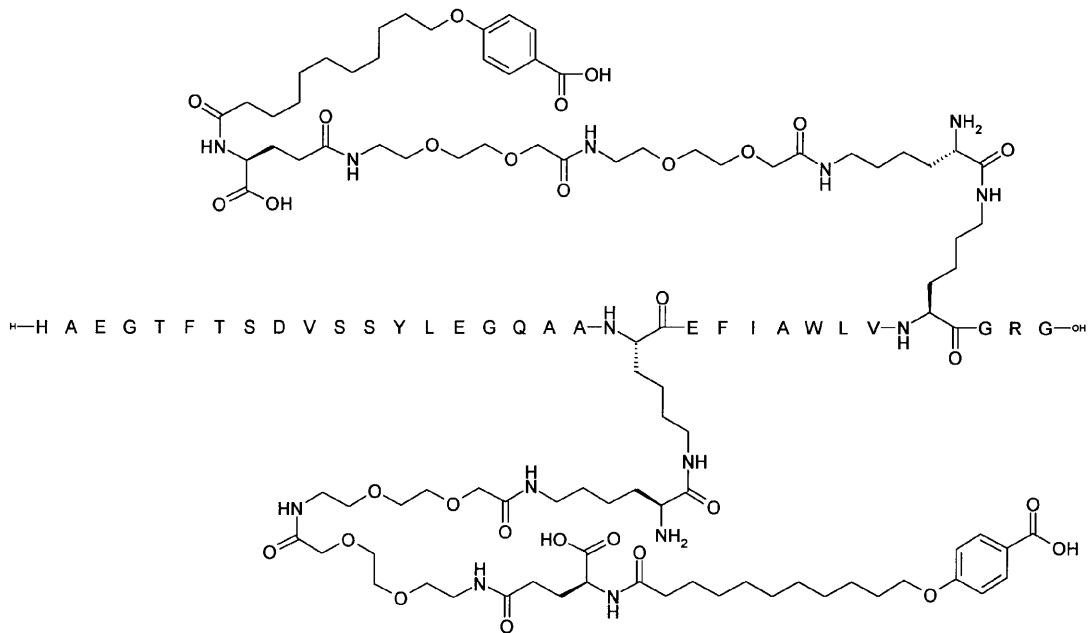


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-

-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.25 :

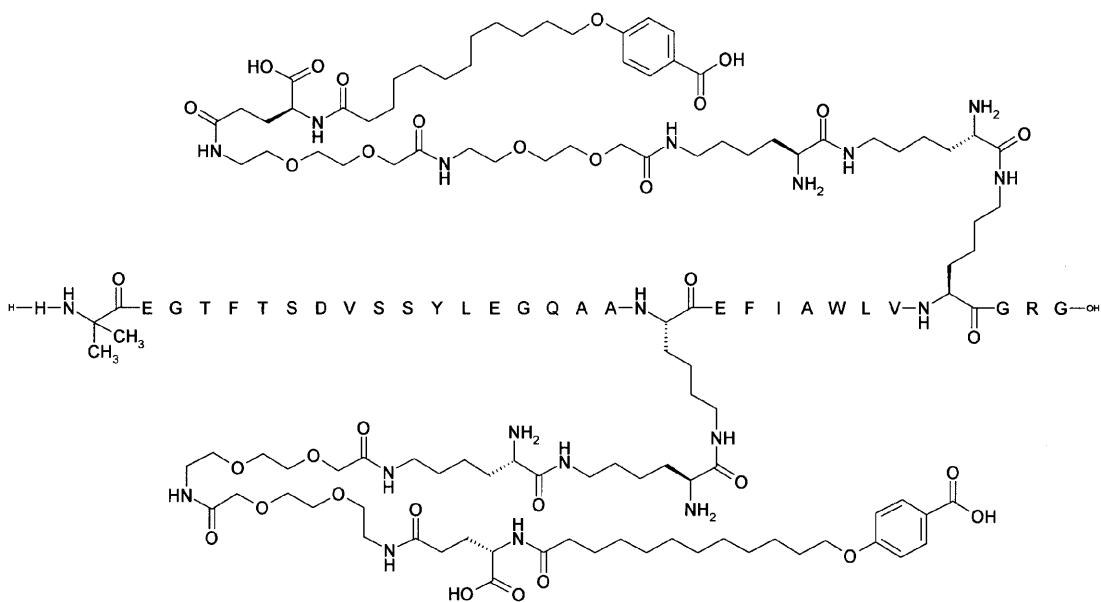
【化5】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.26 :

【化6】

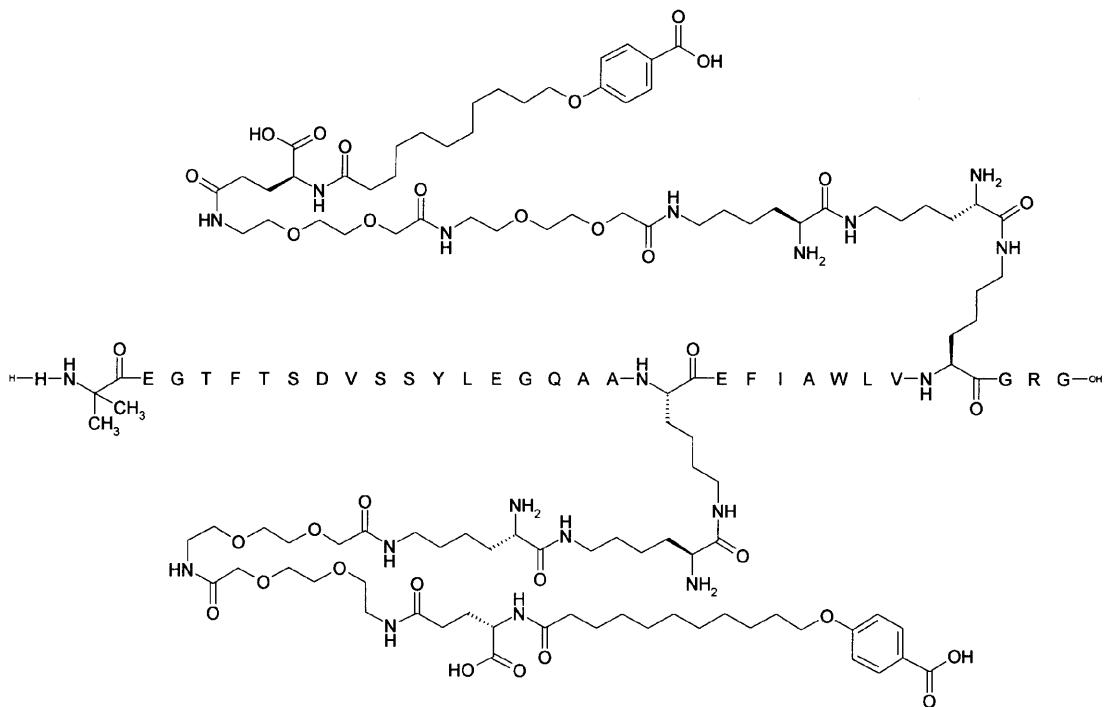


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ

-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[[2-[[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.27 :

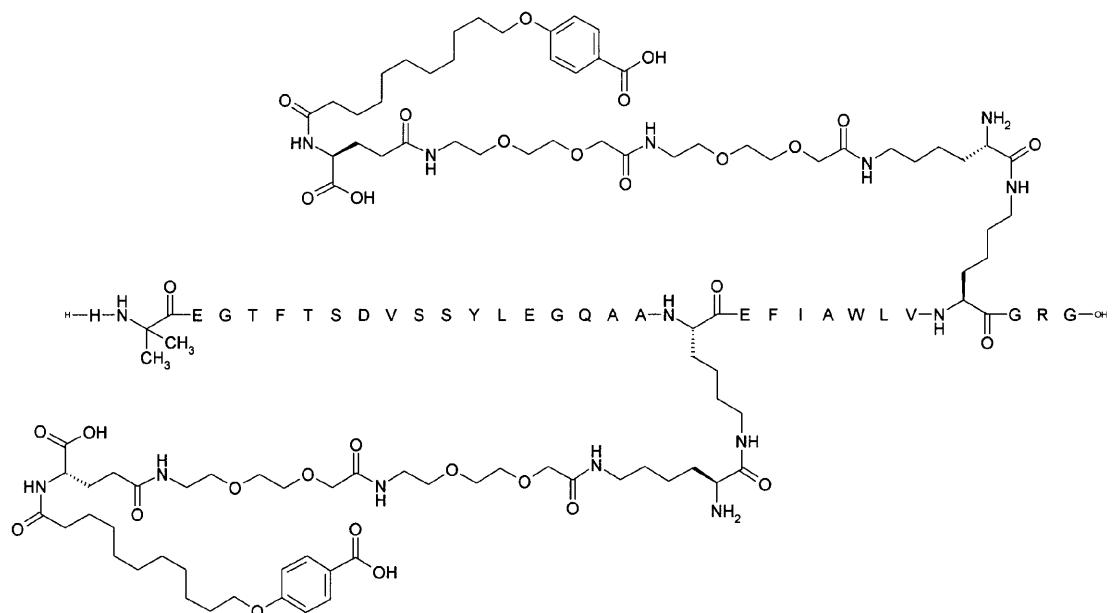
【化7】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[[2-[[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[[2-[[2-[[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.28 :

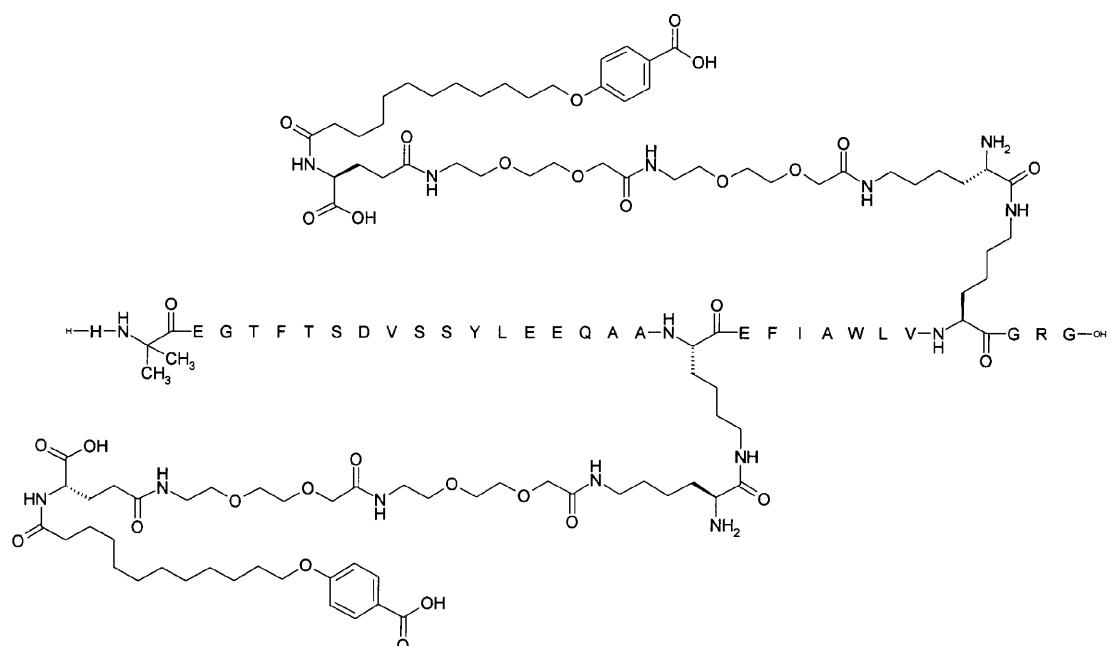
【化8】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.29 :

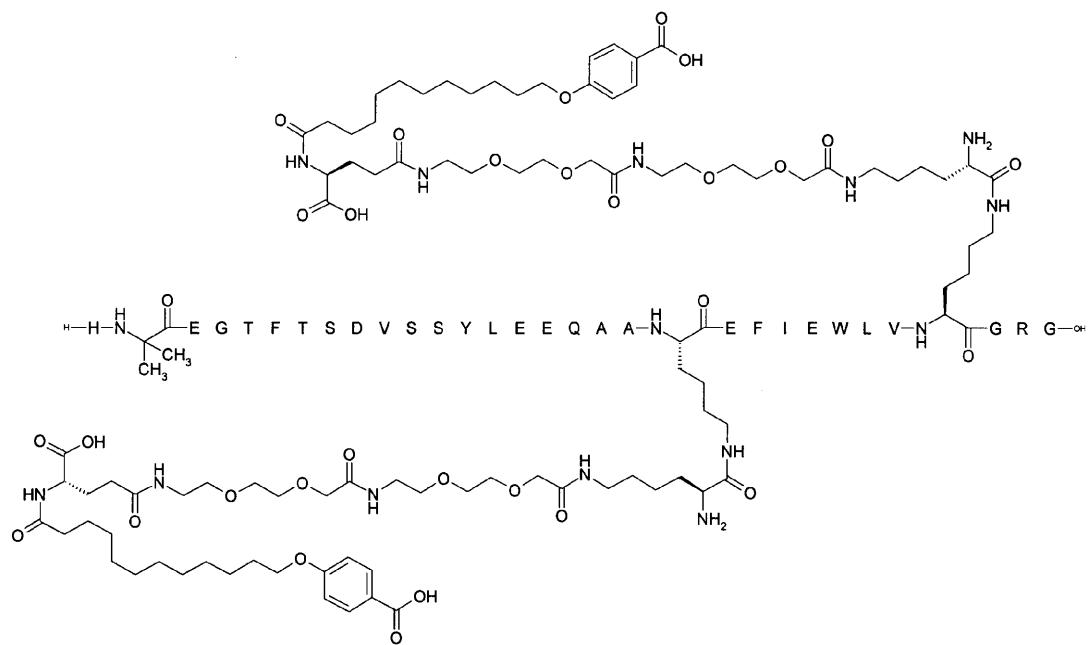
【化9】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸,Glu²²]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.30 :

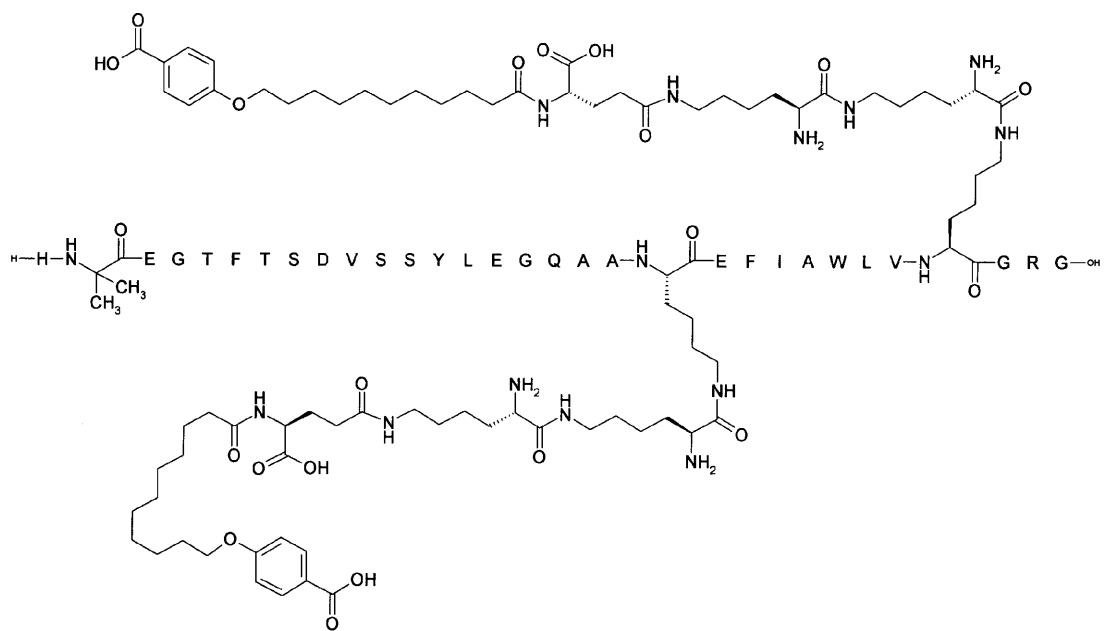
【化10】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸,Glu²²,Glu³⁰]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.31 :

【化11】

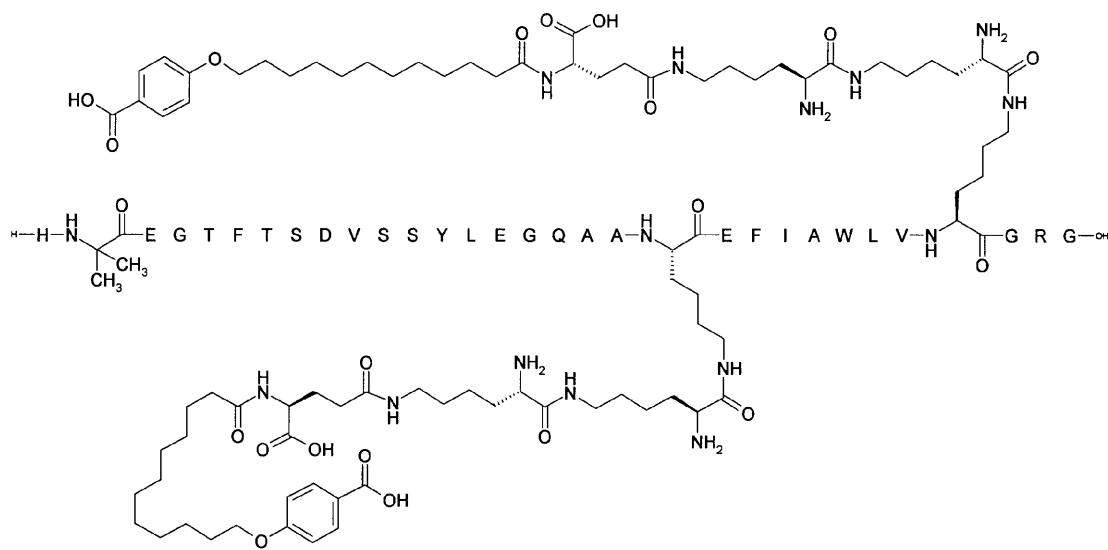


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]

サノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.32 :

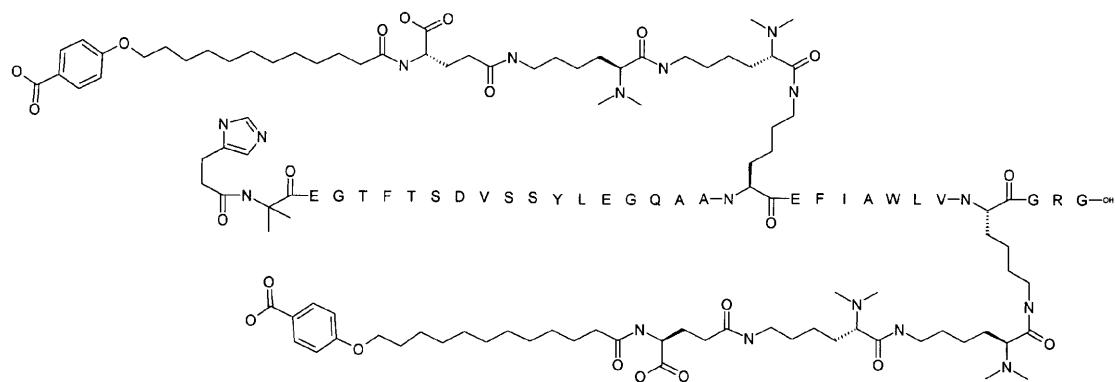
【化12】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.33 :

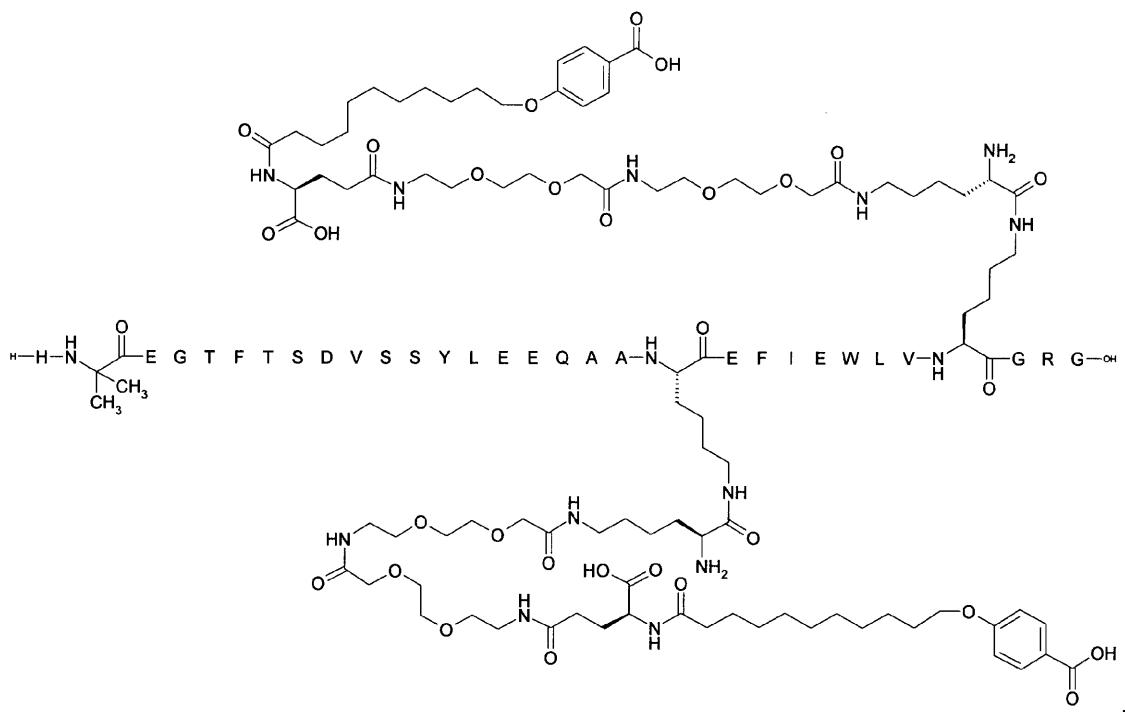
【化13】



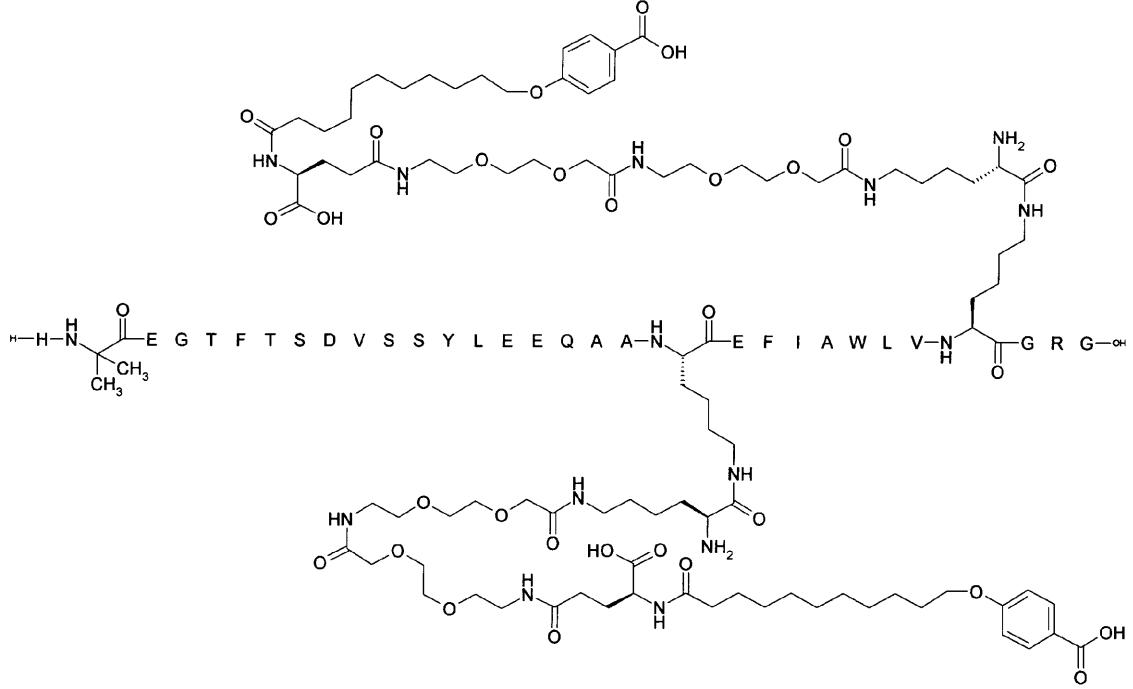
N²⁶-[(2S)-6-[(2S)-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]-2-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ]-2-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-6-[(2S)-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]-2-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]アミノ]-2-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル]-[Imp⁷, Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.34 :

【化14】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸, Glu²², Glu³⁰]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

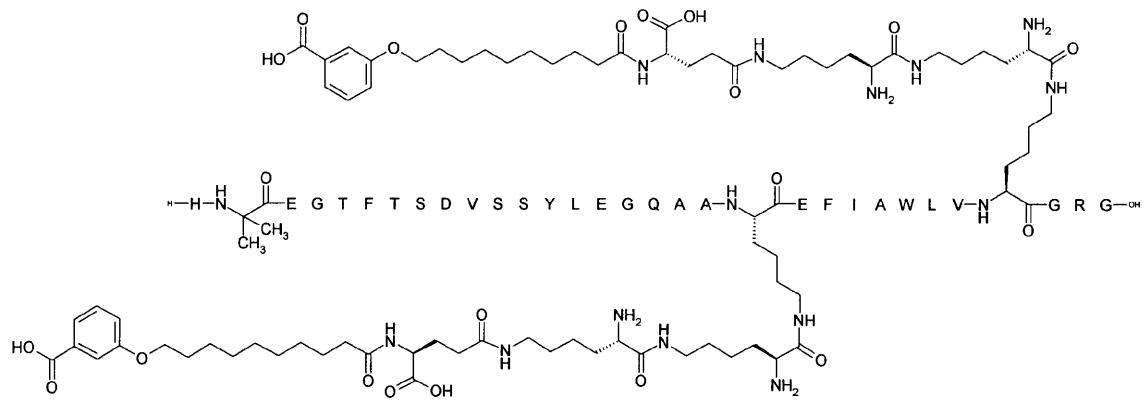


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノイル)アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸, Glu²², Glu³⁰]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

シフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]
アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[
[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノ
イルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ
]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸,Glu²²]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.36 :

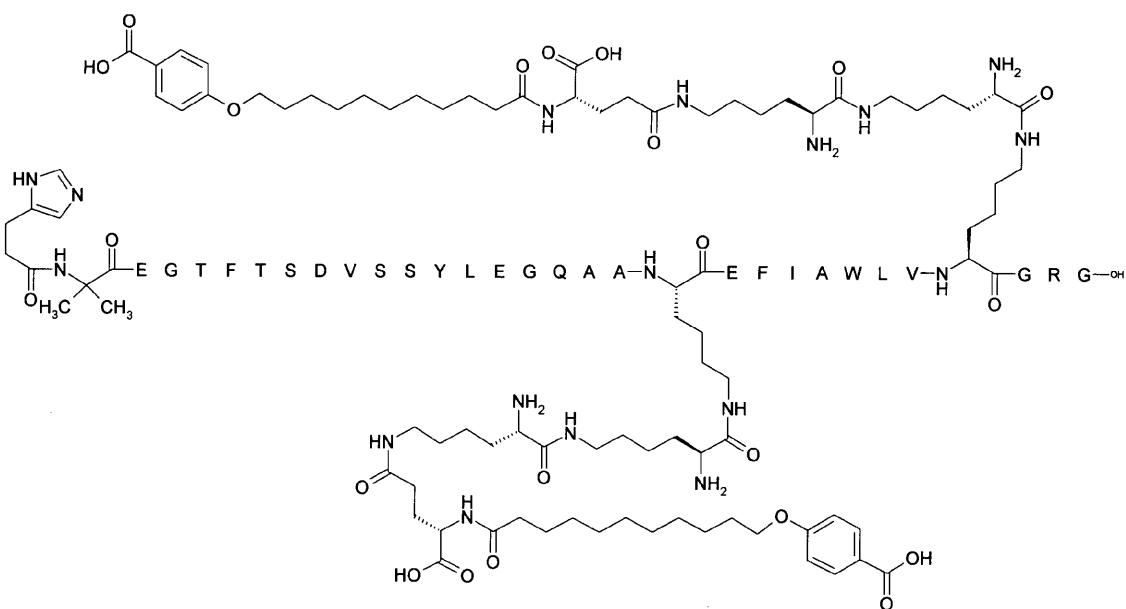
【化16】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[10-(3-カルボキシ
フェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]
、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[10-(3-カルボキ
シフェノキシ)デカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル
]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.37 :

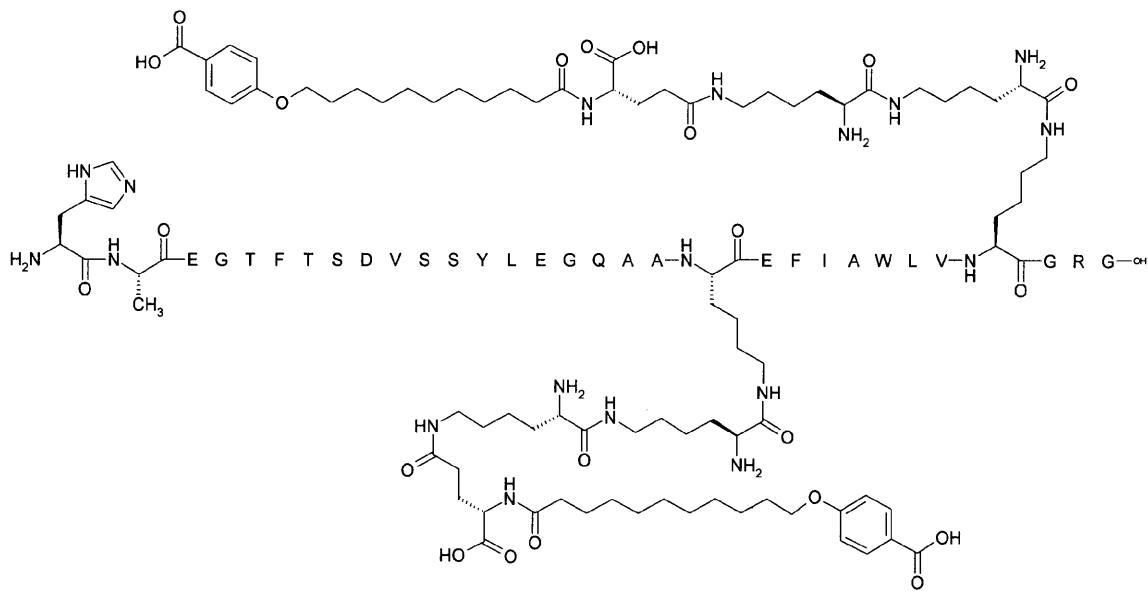
【化17】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシ
フェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイ
ル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[(2S)-2-アミノ-6-[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カル
ボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキ
サノイル]-[Imp⁷,Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.38 :

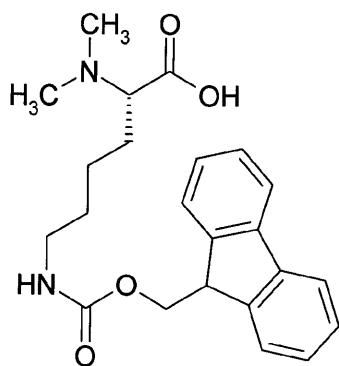
【化18】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、および

Chem.39：

【化19】



(S)-2-ジメチルアミノ-6-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-ヘキサン酸
;またはその薬学的に許容される塩、アミド、もしくはエステル。

【請求項12】

GLP-1(7-37)(配列番号1)の下記の類似体：

(i)8aib;(ii)71mp、8Aib;(iii)8Aib、22E;または(iv)8Aib、22E、30E;
または(i)、(ii)、(iii)、または(iv)の前記類似体のいずれかの薬学的に許容される塩、アミド、もしくはエステルから選択される、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【請求項13】

請求項1から10のいずれか一項に記載の誘導体、請求項11に記載の化合物、または請求項12に記載の中間生成物を含む、医薬品。

【請求項14】

全ての形態の糖尿病および関連する疾患、例えば、摂食障害、心血管疾患、胃腸疾患、糖尿病性合併症、重篤疾患、および/もしくは多囊胞性卵巣症候群の治療および/もしくは

予防において使用するため、ならびに/または脂質パラメーターを改善するため、細胞機能を改善するため、ならびに/または糖尿病性疾患の進行を遅延もしくは予防するための、請求項13に記載の医薬品。

【請求項15】

医薬品の製造における、請求項1~10のいずれか一項に記載の誘導体、請求項11に記載の化合物、または請求項12に記載の中間生成物の使用。

【請求項16】

全ての形態の糖尿病および関連する疾患、例えば、摂食障害、心血管疾患、胃腸疾患、糖尿病性合併症、重篤疾患、および/もしくは多囊胞性卵巣症候群の治療および/もしくは予防において使用するため、ならびに/または脂質パラメーターを改善するため、細胞機能を改善するため、ならびに/または糖尿病性疾患の進行を遅延もしくは予防するための、医薬品の製造における、請求項15に記載の使用。