

【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: $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_y\text{-CO-}^*$

(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: $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH[(CH}_2\text{)}_w\text{-NR}_1\text{R}_2\text{]-CO-}^*$

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、

Chem.4a: $^+ - \text{NH} - (\text{CH}_2)_q - \text{CH}(\text{NR}_1\text{R}_2) - \text{CO} - ^+$

(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、

Chem.6: $^+ - \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{CO} - ^+$

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、

Chem.6a: $^+ - \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2) - \text{CO} - ^+$

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

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Lys-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Lys-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈

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)、 α -ヒドロキシ-ヒスチジン、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン(desH)、2-アミノ-ヒスチジン、 β -ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N α -アセチル-ヒスチジン、N α -ホルミル-ヒスチジン、 α -フルオロメチル-ヒスチジン、 β -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、

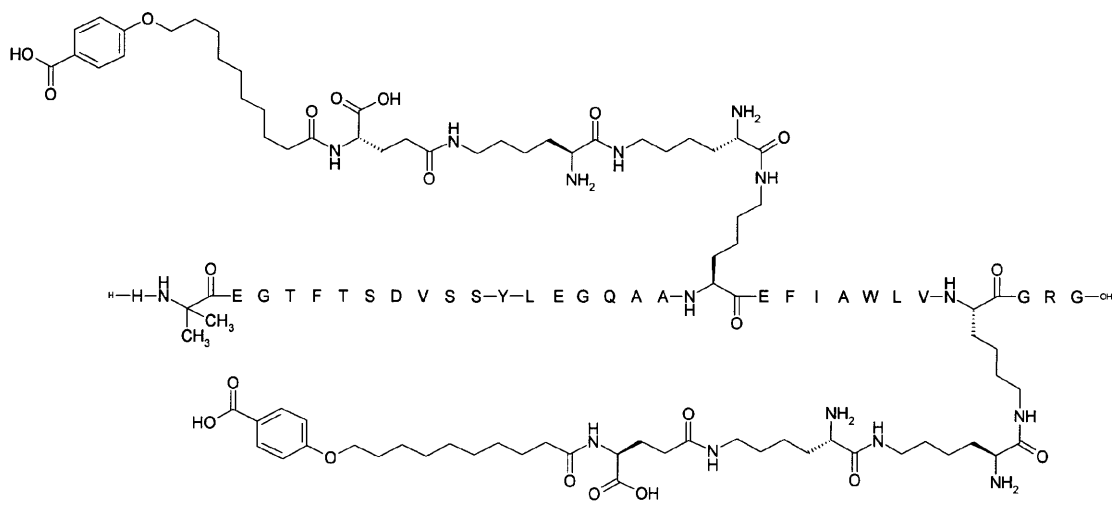
Xaa₃₃は、Valであり、

Xaa₃₅は、GlyまたはAibであり、

Xaa₃₇ は、GlyまたはArgであり、

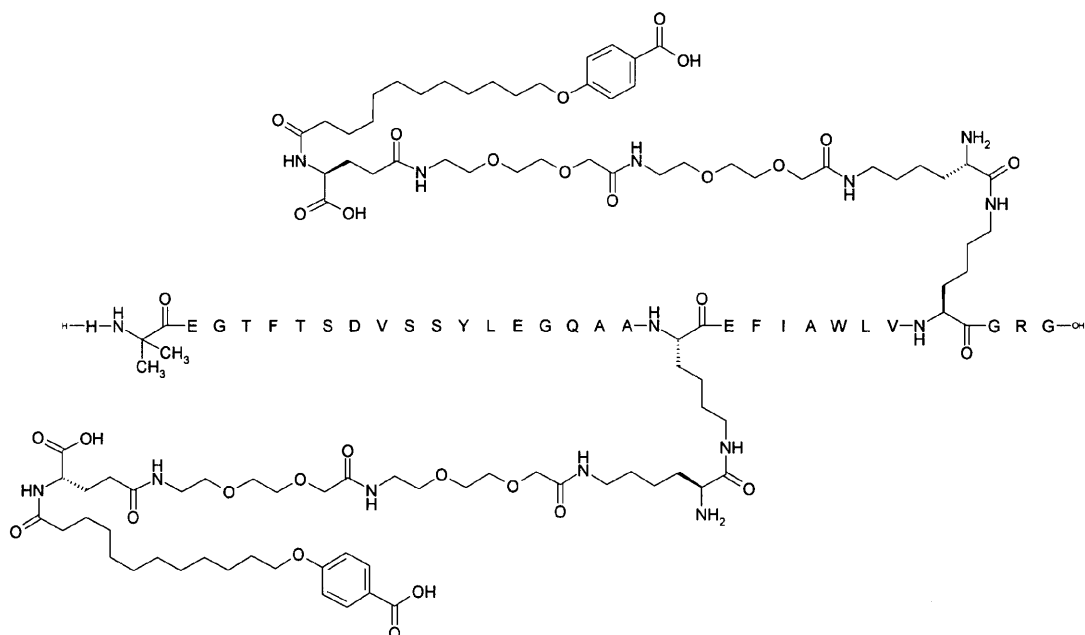
【請求項 1 1】

【化 1】



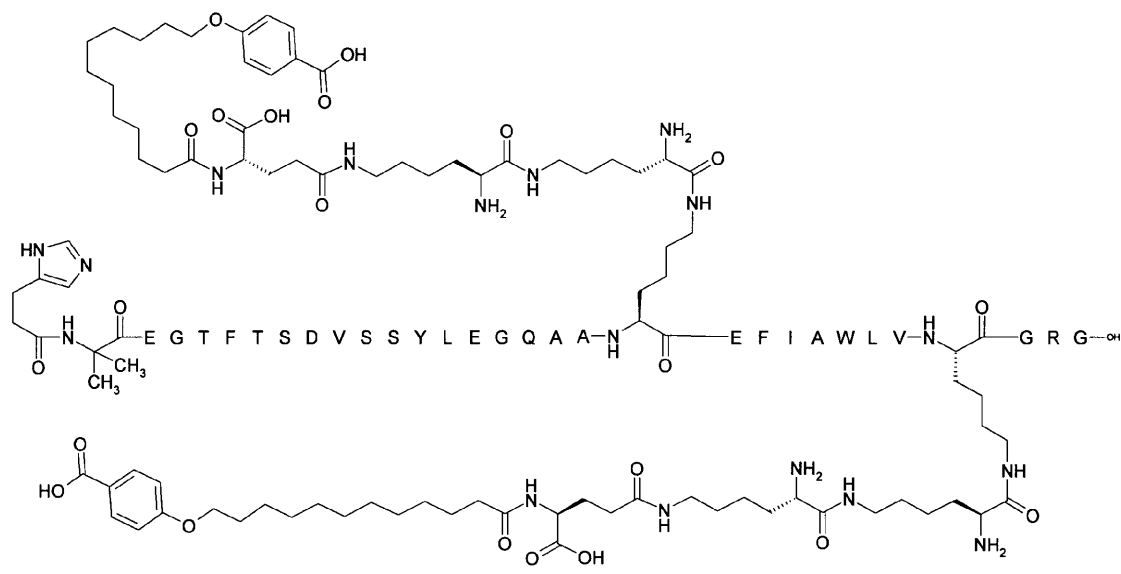
Chem. 22 :

【化 2】

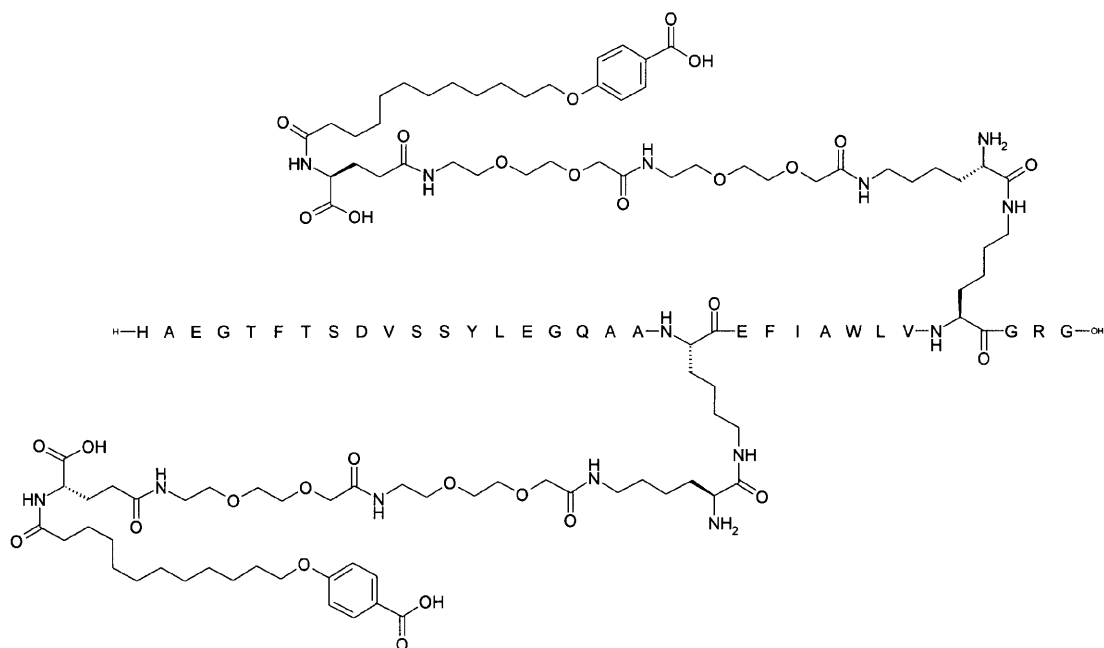


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2

【化 3】

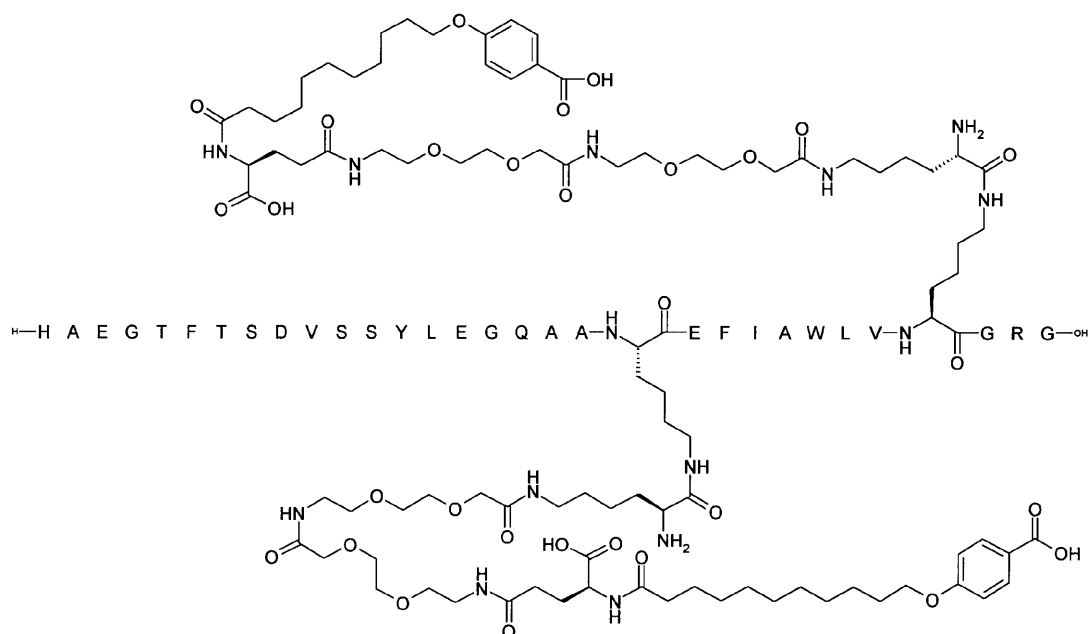


【化 4】

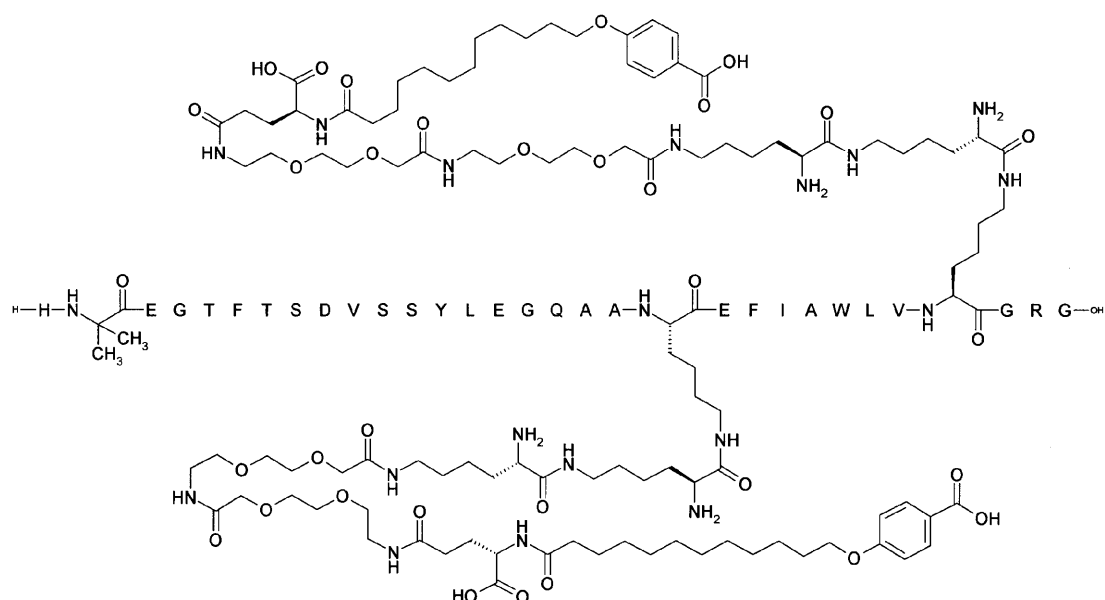


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2

【化 5】



【化 6】

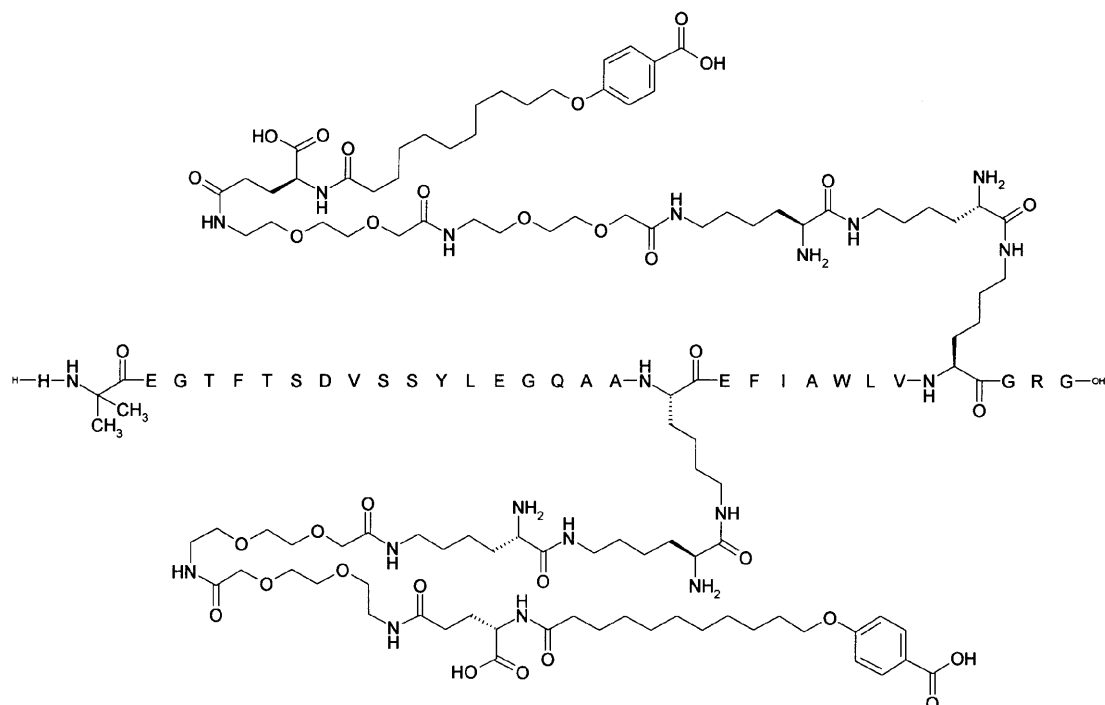


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ

-4-[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-[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]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.27 :

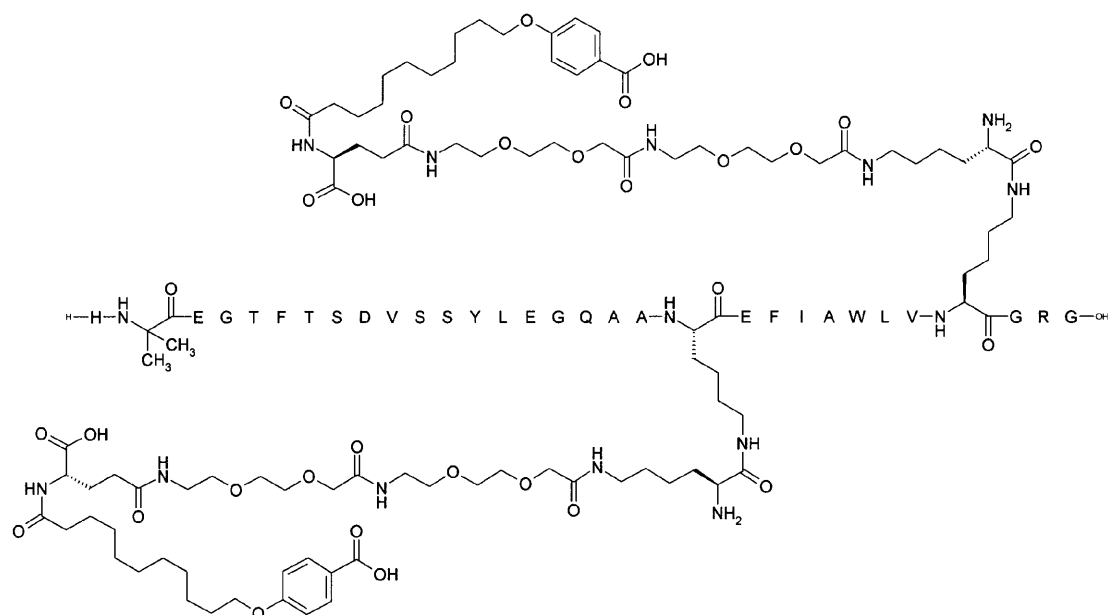
【化7】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[[2-[2-[2-[2-[2-[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]、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 :

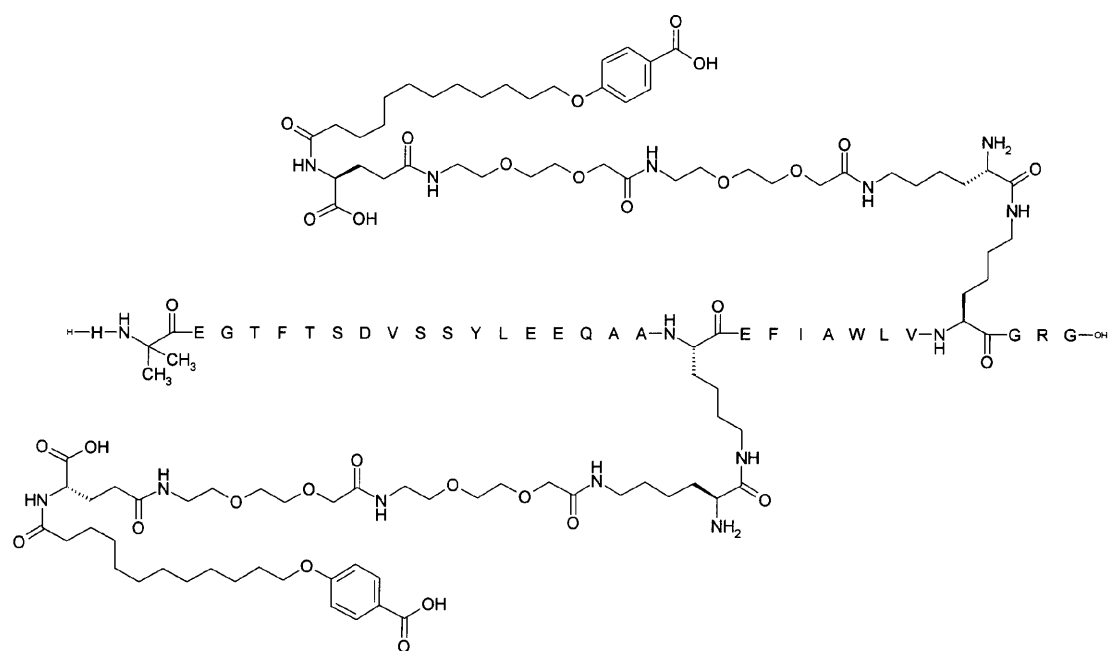
【化 8】



N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[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-[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、

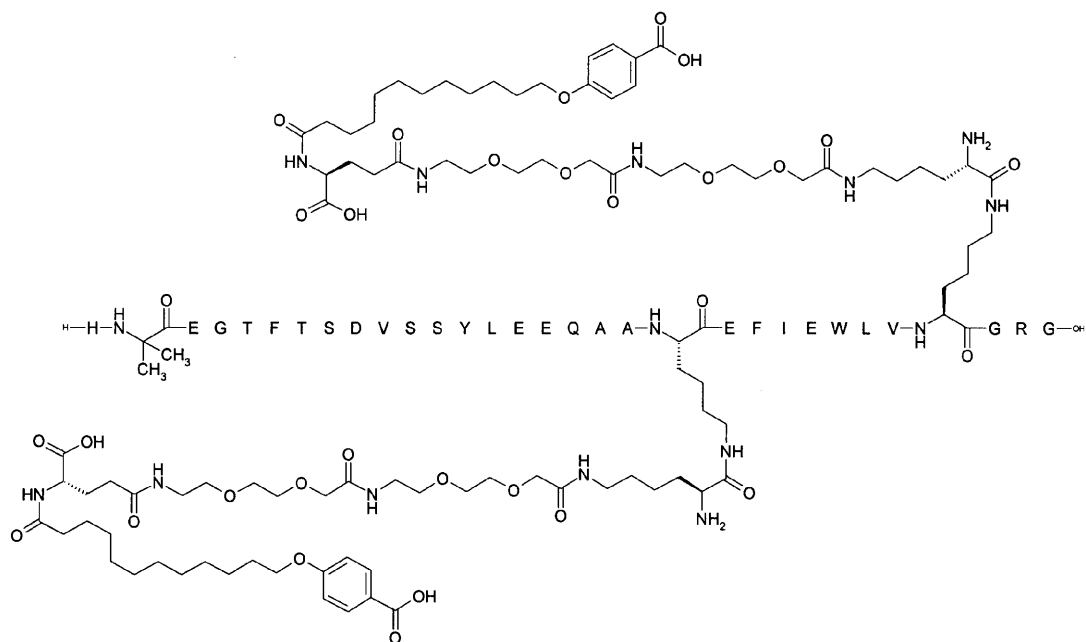
Chem. 29 :

【化 9】



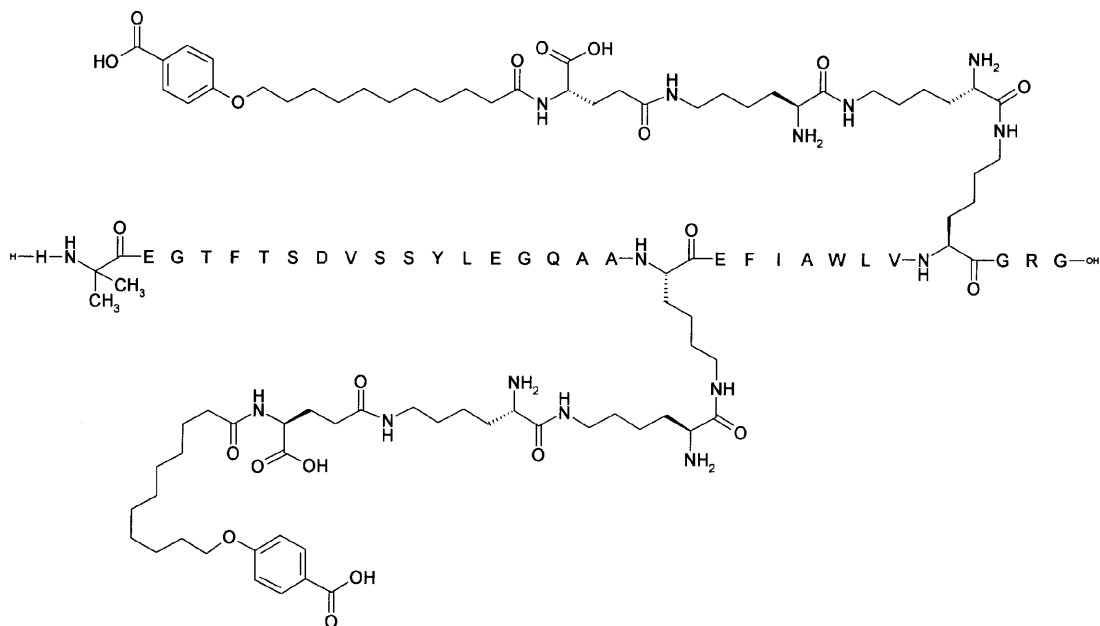
N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[12-(4-カルボキシフェノキシ)ドデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib⁸, Glu²²]-GLP-1-(7-37)-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

Chem. 30 :
【 化 1 0 】



N²⁶-[(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]、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]-[Aib⁸,Glu²²,Glu³⁰]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem. 31
【化 1 1】

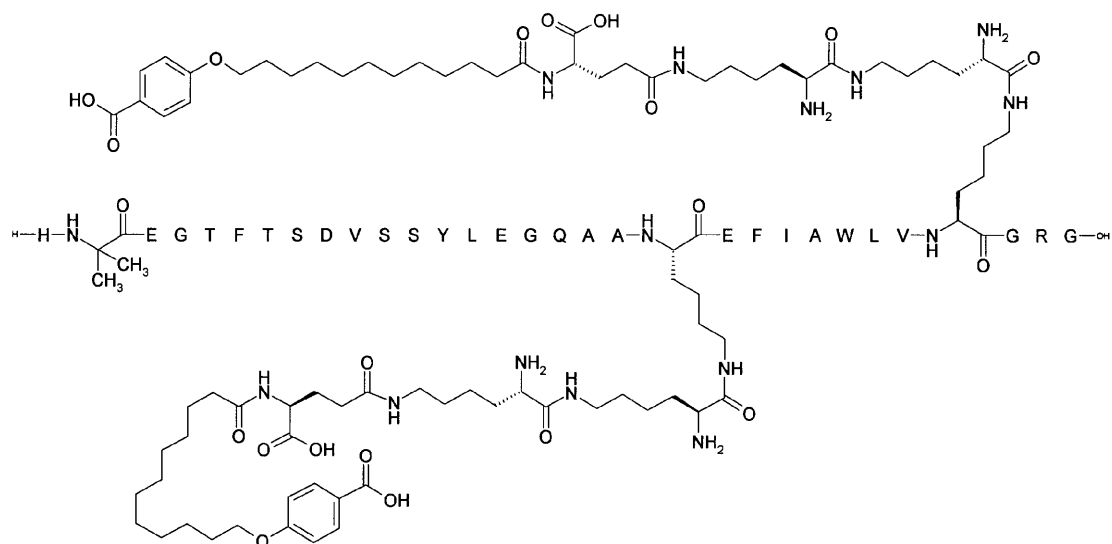


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[(2S)-2-アミノ-6-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]、N³⁴-[(2S)-2-アミノ-6-[[(2S)-2-アミノ-6-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシフェノキシ)ウンデカノイルアミノ]ブタノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]

サノイル]-[Aib⁸]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

Chem.32 :

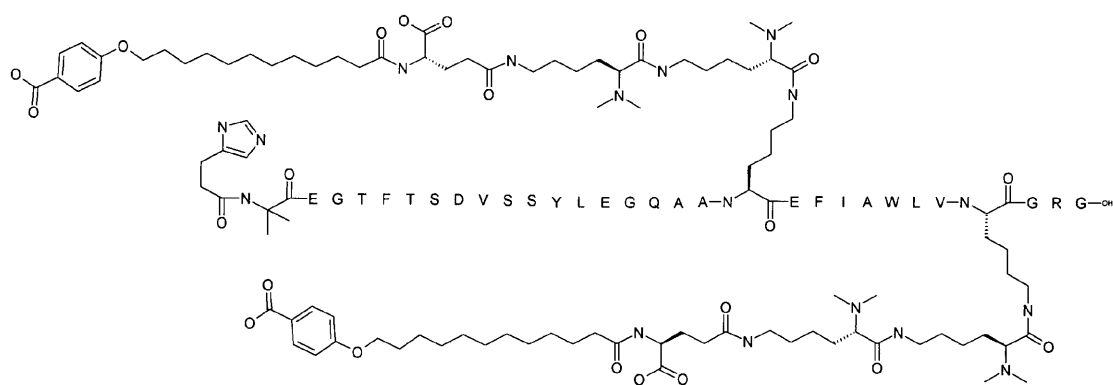
【化 1 2】



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 :

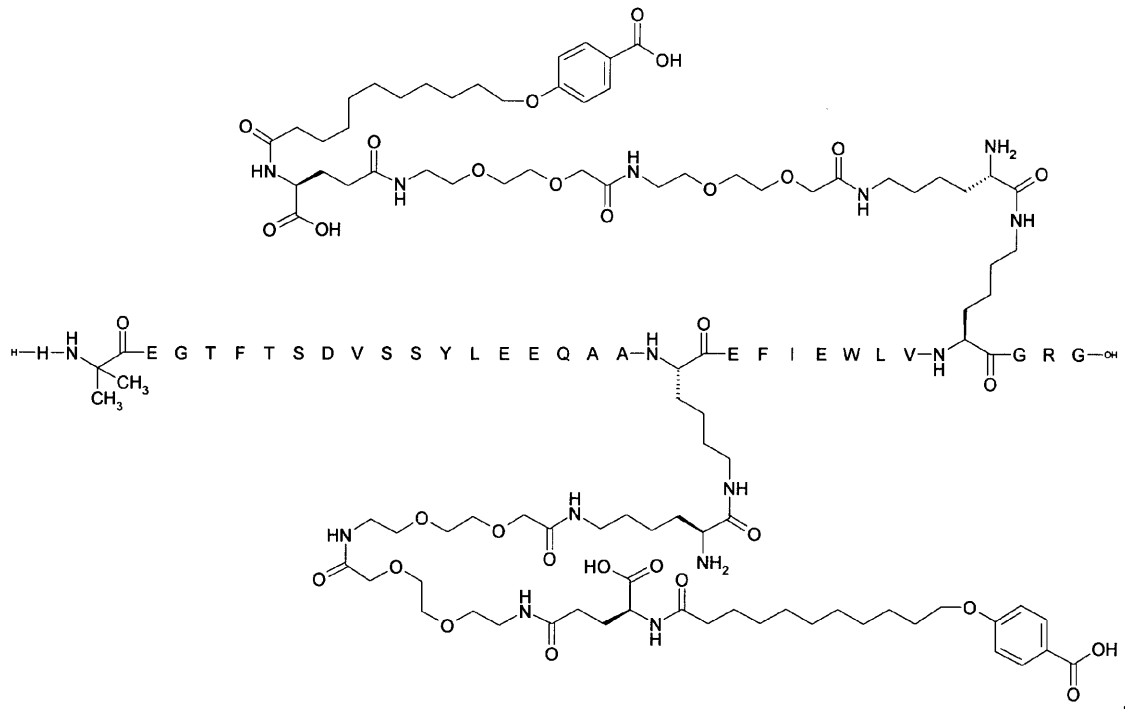
【化 1 3】



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

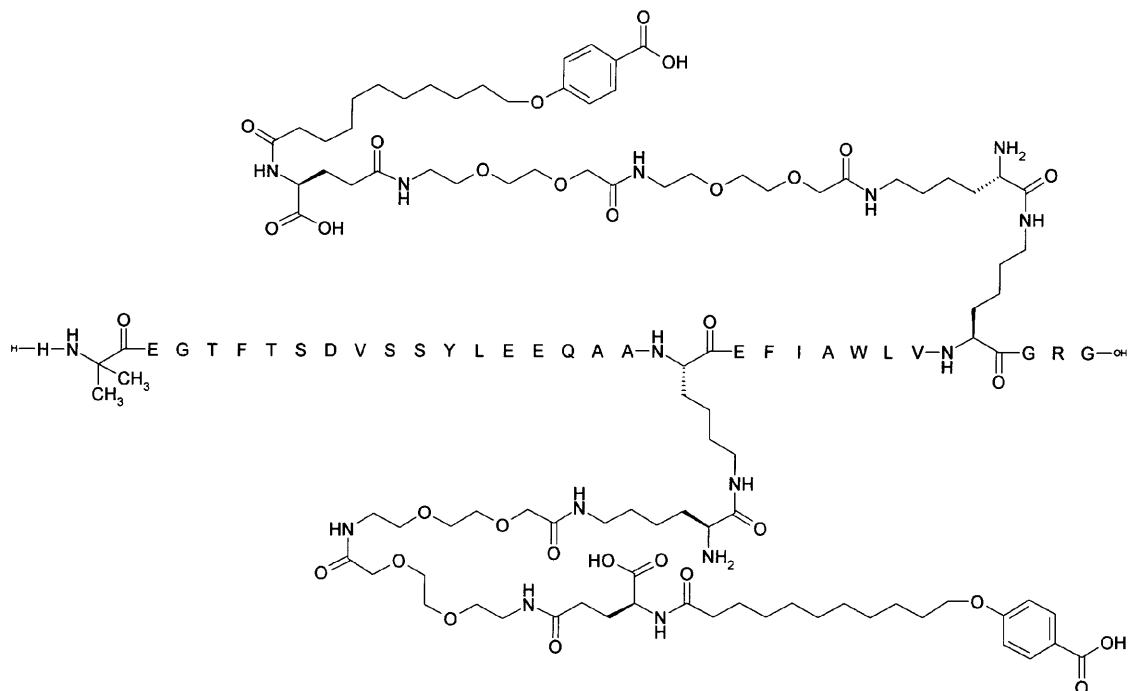
Chem.34 :

【化 1 4】



N²⁶-[(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]、N³⁴-[(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]-[Aib⁸,Glu²²,Glu³⁰]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、
Chem.35 ;

【化 1 5】

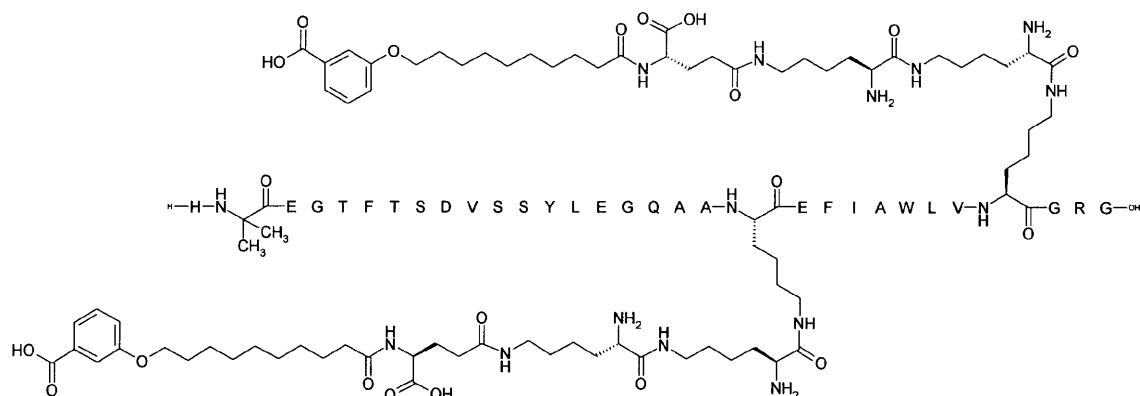


N²⁶-[(2S)-2-アミノ-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[11-(4-カルボキシ

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-[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 :

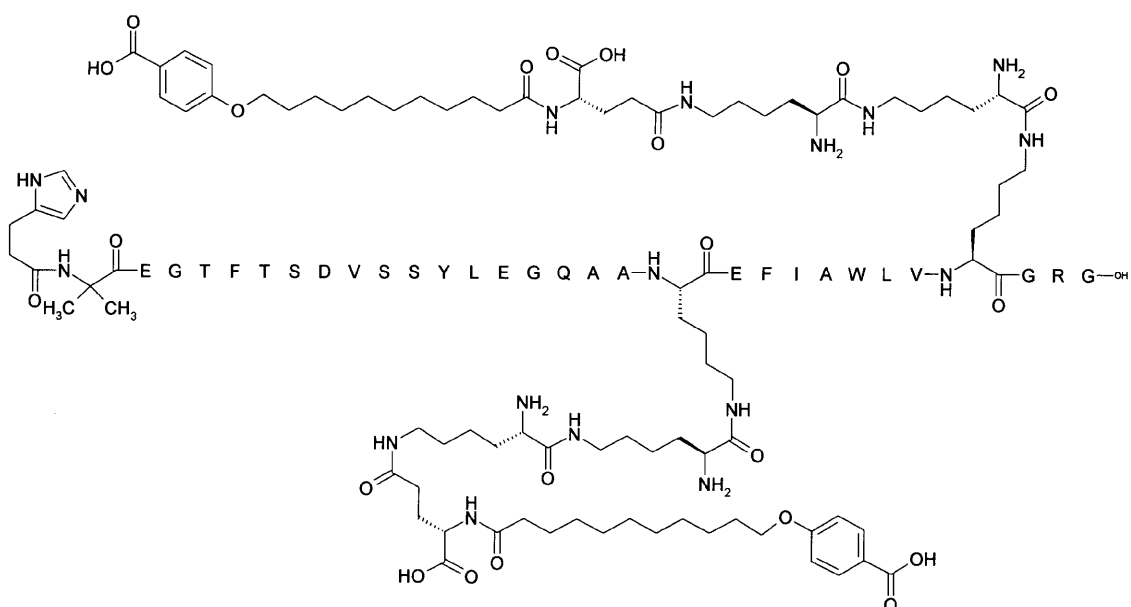
【化 1 6】



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 :

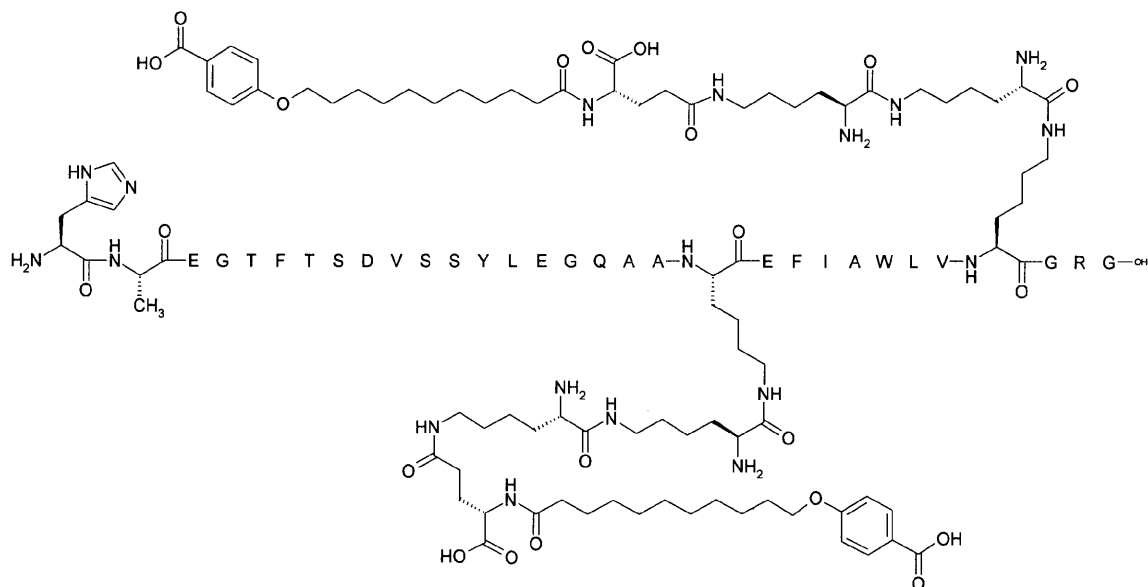
【化 1 7】



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 :

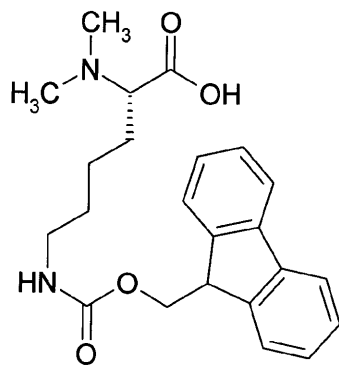
【化 1 8】



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 1 9】



(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 1 2】

GLP-1(7-37)(配列番号1)の下記の類似体:

(i)8aib; (ii)7Imp、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 1 3】

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 1 4】

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/もしくは多嚢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/もしくは多嚢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。