

【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9月8日 (2016.9.8)

【公表番号】特表2015-524419(P2015-524419A)

【公表日】平成27年8月24日 (2015.8.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-053

【出願番号】特願2015-523532(P2015-523532)

【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 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (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 3/04

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 37/24

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月14日 (2016.7.14)

【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】

式 (I) :

$R^1 \quad Z \quad R^2 \quad (I)$

{ 式中、

R^1 が、水素、 C_{1-4} アルキル、アセチル、ホルミル、ベンゾイル又はトリフルオロアセチルであり；

R^2 が、OH 又は NH_2 であり；そして

Z が、式 (Ia)：

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr
Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln
Asp Phe Val Gln Trp Leu Glu Asn Thr (Ia)

の配列に由来し、且つ、以下の：

X2 が、Aib 及び Ala から選択され；

X3 が、His、Pro、Dab (Ac)、Dap (Ac) 及び Gln (Me) から選択され；

X4 が、DAla であり；

X9 が、Glu であり；

X10 が、Val、Leu、N Me Tyr 及び N Me DTyr から選択され；

X15 が、Glu であり；

X16 が、Aib、Lys、Glu、Leu、Val、DVal、Phe、His、Arg、Pro、DPro、N Me Ser 及び N Me DSer から選択され；

X17 が、Ala 及び Ser から選択され；

X20 が、Glu 及び Lys から選択され；

X21 が、Glu、Lys 及び Ser から選択され；

X24 が、Lys、Ser、Glu 及び Ala から選択され；

X28 が、Ser、Lys 及び Glu から選択されるか、又は存在せず；

X29 が、Ser 及び Ala から選択されるか、又は存在しない、

のように 2、3、4、9、10、15、16、17、20、21、24、28 及び 29 から選択される配列位置にのみ存在する少なくとも 4 個のアミノ酸置換又は欠失をさらに含むアミノ酸配列であって、

但し、Z が、以下の：

HSQGTFTSDYSKYLD SARAEDFVKWLEST；及び

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST、

から選択されない。} を有する化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物であって、

前記化合物は、グルカゴンアゴニスト活性、ならびに、天然ヒトグルカゴンと比較して、改善された溶解性及び / 又は安定性を有することを特徴とする、化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I)：

R^1 Z R^2 (I)

{ 式中、

R^1 が、水素、 C_{1-4} アルキル、アセチル、ホルミル、ベンゾイル又はトリフルオロアセチルであり；

R^2 が、OH 又は NH_2 であり；そして

Z が、式 (Ia)：

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr
Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln
Asp Phe Val Gln Trp Leu Glu Asn Thr (Ia)

の配列に由来し、且つ、以下の：

X2 が、Aib 及び Ala から選択され；

X3 が、His 及び Pro から選択され；

X9 が、Glu であり；

X10 が、N Me Tyr 及び N Me DTyr から選択され；

X 1 5 が、G l uであり；
 X 1 6 が、A i b、L y s、G l u、L e u、V a l、D V a l、P h e、H i s、A
 r g、P r o、D P r o、N M e S e r及びN M e D S e rから選択され；
 X 1 7 が、A l a及びS e rから選択され；
 X 2 0 が、G l u及びL y sから選択され；
 X 2 1 が、G l u、L y s及びS e rから選択され；
 X 2 4 が、L y s、S e r、G l u及びA l aから選択され；
 X 2 8 が、S e r及びL y sから選択されるか、又は存在せず；
 X 2 9 が、S e r及びA l aから選択されるか、又は存在しない、
 のように2、3、9、10、15、16、17、20、21、24、28及び29から選
 択される（Xで示された）配列位置にのみ存在する少なくとも4個のアミノ酸置換又は欠
 失をさらに含むアミノ酸配列であって、

但し、Zが、以下の：

H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E D F V K W L E S T；及び

H S Q G T F T S D Y S K Y L E S R R A K E F V E W L E S T、

から選択されない。}を有する化合物、医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物であ
 って、

前記化合物は、グルカゴンアゴニスト活性、ならびに、天然ヒトグルカゴンと比較して
 、改善された溶解性及び／又は安定性を有することを特徴とする、化合物、又は医薬的に
 許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項3】

前記式（I）の化合物の2、3、4、9、10、15、16、17、20、21、24
 、28及び29から選択される（Xで示された）アミノ酸配列位置の少なくとも4個のア
 ミノ酸置換又は欠失が、以下の：

X 2 が、A i b及びA l aから選択され；

X 3 が、H i s及びP r oから選択され；

X 4 が、D A l aであり；

X 9 が、G l uであり；

X 1 0 が、N M e T y r及びN M e D T y rから選択され；

X 1 5 が、G l uであり；

X 1 6 が、A i b、L y s、G l u、L e u、V a l、P h e、H i s及びA r gから
 選択され；

X 1 7 が、A l a及びS e rから選択され；

X 2 0 が、G l u及びL y sから選択され；

X 2 1 が、G l u、L y s及びS e rから選択され；

X 2 4 が、L y s、S e r、G l u及びA l aから選択され；

X 2 8 が、S e r、G l u及びL y sから選択されるか、又は存在せず；

X 2 9 が、S e r及びA l aから選択されるか、又は存在しない、

である、請求項1に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項4】

前記少なくとも4個のアミノ酸置換又は欠失が、式（I）の化合物の2、3、4、10
 、15、16、17、20、21、24、28及び29から選択される（Xで示された）
 アミノ酸配列位置に存在し、以下の：

X 2 が、A l aであり；

X 3 が、D a b（A c）、D a p（A c）及びG l n（M e）であり；

X 4 が、D A l aであり；

X 1 0 が、L e u及びV a lから選択され；

X 1 5 が、G l uであり；

X 1 6 が、A i b、L y s、G l u、L e u及びV a lから選択され；

X 1 7 が、A l aであり；

X 2 0 が、G l u 及び L y s から選択され；
 X 2 1 が、G l u 及び S e r から選択され；
 X 2 4 が、L y s、S e r 及び G l u から選択され；
 X 2 8 が、S e r、G l u 及び L y s から選択され；
 X 2 9 が、A l a であるか、又は存在しない、

である、請求項 1 に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

前記少なくとも 4 個のアミノ酸置換又は欠失が、式 (I) の化合物の 2、3、4、1 6、1 7、2 0、2 1、2 4、2 8 及び 2 9 から選択される (X で示された) アミノ酸配列位置に存在し、以下の：

X 2 が、A l a であり；
 X 3 が、D a b (A c)、D a p (A c)、G l n (M e) 又は H i s であり；
 X 4 が、D A l a であり；
 X 1 6 が、A i b、L y s、G l u から選択され；
 X 1 7 が、A l a であり；
 X 2 0 が、G l u 及び L y s から選択され；
 X 2 1 が、G l u 及び S e r から選択され；
 X 2 4 が、L y s、S e r 及び G l u から選択され；
 X 2 8 が、S e r、G l u 及び L y s から選択され；
 X 2 9 が、A l a であるか、又は存在しない、

である、請求項 1 に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 6】

前記 X 1 7 が、A l a である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記 Z が、以下の：

H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E S F V K W L E S T (配列番号 2)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E D F V K W L E E T (配列番号 3)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D K A R A E D F V K W L E S T (配列番号 4)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E D F V A W L E S T (配列番号 5)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D E A R A K D F V E W L E K T (配列番号 6)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E D F V E W L E S T (配列番号 7)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L E S A R A E D F V K W L E S T (配列番号 9)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E E F V K W L E S T (配列番号 1 0)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E D F V S W L E S T (配列番号 1 1)
 H S Q G T F T S D L S K Y L D S A R A E D F V K W L E S T (配列番号 1 2)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E D F V K W L E S T (配列番号 1 3)
)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D S A R A E D F V K W L E S (配列番号 1 4)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D E A R A E D F V K W L E S T (配列番号 1 5)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E S F V K W L E S T (配列番号 1 6)
)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L E S A R A E S F V K W L E S T (配列番号 1 7)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D L A R A E D F V K W L E S T (配列番号 1 8)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D K R R A E D F V S W L E S T (配列番号 1 9)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D V A R A E S F V K W L E S T (配列番号 2 0)
 H A Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E S F V K W L E S T (配列番号 2 1)
)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E E F V K W L E S T (配列番号 2 2)
)
 H S Q D A l a T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E S F V K W L E S T (配

列番号 23)

HSQGTFTSDVSKYLD Aib ARAESFVKWLEST (配列番号 24)

HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST (配列番号 25)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib RRAESFVKWLEST (配列番号 26)

HS [Gln(Me)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST (配列番号 27)

HSQGTFTSDYSKYLD E ARAKSFVEWLEKT (配列番号 28)

HSQGTFTSDYSKYLD E ARAKSFVEWLEST (配列番号 29)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAKSFVEWLEKT (配列番号 30)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLESA (配列番号 31)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST (配列番号 32)

HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST (配列番号 33)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVSWLEKT (配列番号 34)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEKFVEWLEST (配列番号 35)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVAWLEST (配列番号 36)

HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEET (配列番号 37)

HSQGTFTSDYSKYLE Aib ARAEEFVKWLEST (配列番号 38)

HSHGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEST (配列番号 39)

HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEST (配列番号 40) 及び

HS [Dap(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEST (配列番号 41)、

から成る群から選択される、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 8】

以下の：

Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAESFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAEDFVKWLEET OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD KARAEDFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAEDFVAWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD E ARAKDFVEWLEKT OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAEDFVEWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLE SARAEDFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAEEFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAEDFVSWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDLSKYLD SARAEDFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEDFVKWLEST OH、

Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAE DFVKWLES OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAE DFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLES ARAESFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLDL ARAE DFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLDK RRAE DFVSWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLDV ARAESFVKWLEST OH、
 Hy HAQGTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEST OH、
 Hy HSQ DA1a TFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLES
 T OH、
 Hy HSQGTFTSDVSKYLD Aib ARAESFVKWLEST OH、
 Hy HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAESFV
 KWLEST NH₂、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib RRAESFVKWLEST OH、
 Hy HS [Gln(Me)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAESFV
 KWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAKSFVEWLEKT OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD SARAKSFVEWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAKSFVEWLEKT OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLESA OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAESFVKWLEST NH₂
 、
 Hy HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAESFV
 KWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVSWLEKT OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEKFVEWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVAWLEST OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEET OH、
 Hy HSQGTFTSDYSKYLE Aib ARAEEFVKWLEST OH、
 Hy HSHGTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFVKWLEST NH₂
 、
 Hy HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFV
 KWLEST OH、
 Hy HS [Dab(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFV
 KWLEST NH₂、
 Hy HS [Dap(Ac)] GTFTSDYSKYLD Aib ARAEEFV
 KWLEST NH₂、

又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物から成る群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のペプチド Z をコードする核酸構築物であって、前記ペプチドが、完全に天然に存在するアミノ酸から成ることを特徴とする、核酸構築物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の核酸構築物を含む発現ベクター。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の核酸構築物又は請求項 10 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物、及び医薬的に許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

処置を必要としている対象の疾患又は病態を処置するための医薬組成物であって、治療的に有効な量の、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物を含む前記医薬組成物。

【請求項 14】

前記疾患が、以下の：低血糖、急性低血糖、慢性低血糖、2 型糖尿病、耐糖能異常、1 型糖尿病、肥満、冠動脈性心疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂質異常症、脂肪肝、ブロッカー中毒、インスリノーマ及び Von Gierkes 病から成る群から選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記疾患又は病態が、低血糖である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記低血糖が、以下の：糖尿病性低血糖、急性インスリン誘発性低血糖、非糖尿病性低血糖、反応性低血糖、空腹時低血糖、薬物誘発性低血糖、アルコール誘発性低血糖、胃バイパス誘発性低血糖及び妊娠中に生じる低血糖から成る群から選択される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

医療処置方法における使用のための、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 18】

低血糖、急性低血糖、慢性低血糖、2 型糖尿病、耐糖能異常、1 型糖尿病、肥満、冠動脈性心疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂質異常症、脂肪肝、ブロッカー中毒、インスリノーマ及び Von Gierkes 病の処置のための、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 19】

前記低血糖が、以下の：糖尿病性低血糖、急性インスリン誘発性低血糖、非糖尿病性低血糖、反応性低血糖、空腹時低血糖、薬物誘発性低血糖、アルコール誘発性低血糖、胃バイパス誘発性低血糖及び妊娠中に生じる低血糖から成る群から選択される、請求項 18 に記載の使用のための化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 20】

低血糖、急性低血糖、慢性低血糖、2 型糖尿病、耐糖能異常、1 型糖尿病、肥満、冠動脈性心疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、脂質異常症、脂肪肝、ブロッカー中毒、インスリノーマ及び Von Gierkes 病の処置のための薬剤の調製における、請求項の 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項 21】

前記低血糖が、以下の：糖尿病性低血糖、急性インスリン誘発性低血糖、非糖尿病性低血糖、反応性低血糖、空腹時低血糖、薬物誘発性低血糖、アルコール誘発性低血糖、胃バイパス誘発性低血糖及び妊娠中に生じる低血糖から成る群から選択される、請求項 20 に記載の使用。