

【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-C_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(Asc)、Dap(Asc)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、NMe Tyr及びNMe DTrp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、NMe Ser及びNMe 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：

HSQGTFTSYSKYLDsaraedfVKWLEST；及び

HSQGTFTSYSKYLESRRAKEFVEWLEST、

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-C_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、NMe Tyr及びNMe DTrp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 、 1 0 、 1 5 、 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) 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 、 1 0 、 1 5 、 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 、 1 0 、 1 5 、 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) 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 、 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 である；
 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 10)
 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 11)
 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 12)
 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 13)
 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 14)
 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 15)
 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 16)
 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 17)
 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 18)
 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 19)
 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 20)
 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 21)
 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 22)
 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)

H S Q G T F T S D V 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 24)
 H S [D a b (A c)] 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 25)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D A i b R R A E S F V K W L E S T (配列番号 26)
 H S [G 1 n (M e)] 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 27)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D E A R A K S F V E W L E K T (配列番号 28)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D E A R A K S F V E W L E S T (配列番号 29)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A K S F V E W L E K T (配列番号 30)
 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 A (配列番号 31)
 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 32)
 H S [D a b (A c)] 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 33)
 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 S W L E K T (配列番号 34)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E K F V E W L E S T (配列番号 35)
 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 A W L E S T (配列番号 36)
 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 E T (配列番号 37)
 H S Q G T F T S D Y S K Y L E A i b A R A E E F V K W L E S T (配列番号 38)
 H S H 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 39)
 H S [D a b (A c)] 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 40) 及び
 H S [D a p (A c)] 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 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 :

H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、
 H y 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 O H 、

Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HA 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS 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 OH、
 Hy HS Q G T F T S D V S K Y L D A i b A R A E S F V K W L E S T OH、
 Hy HS [D a b (A c)] 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 N H₂、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D A i b R R A E S F V K W L E S T OH、
 Hy HS [G l n (M e)] 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 OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D E A R A K S F V E W L E K T OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D E A R A K S F V E W L E S T OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A K S F V E W L E K T OH、
 Hy HS 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 A OH、
 Hy HS 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 N H₂
 、
 Hy HS [D a b (A c)] 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 OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E E F V S W L E K T OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E K F V E W L E S T OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L D A i b A R A E E F V A W L E S T OH、
 Hy HS 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 E T OH、
 Hy HS Q G T F T S D Y S K Y L E A i b A R A E E F V K W L E S T OH、
 Hy HS H 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 N H₂
 、
 Hy HS [D a b (A c)] 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 OH、
 Hy HS [D a b (A c)] 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 N H₂、
 Hy HS [D a p (A c)] 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 N H₂、

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 1 3】

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つて、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 1 4】

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、プロッカーコード中毒、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 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記疾患又は病態が、低血糖である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

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 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

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 1 8】

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、プロッカーコード中毒、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 1 9】

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 1 8 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 2 0】

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、プロッカーコード中毒、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 2 1】

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 2 0 に記載の使用。