

【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19年1月18日(2007.1.18)

【公開番号】特開2005-132845(P2005-132845A)

【公開日】平成17年5月26日(2005.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2005-020

【出願番号】特願2004-363831(P2004-363831)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月28日(2006.11.28)

【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

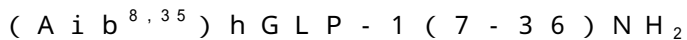
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：



の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項2】

GLP-1受容体からの作動薬効果を誘導するための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

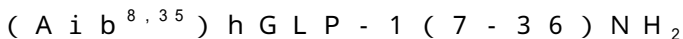
I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、グルカゴノーマ、気道の分泌障害、代謝性障害、関節炎、骨粗鬆症、中枢神経系疾患、再狭窄及び神経変性疾患からなる群から選択される疾患を治療するための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記疾患がⅠ型糖尿病又はⅡ型糖尿病である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

以下の式：



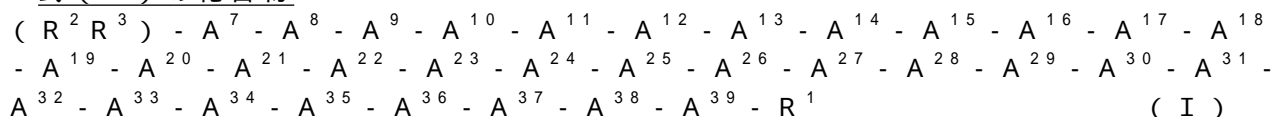
の化合物の、疾患治療用医薬品の製造における使用。

【請求項 6】

疾患がⅠ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、肥満、グルカゴノーマ、気道の分泌障害、代謝性障害、関節炎、骨粗鬆症、中枢神経系疾患、再狭窄及び神経変性疾患からなる群から選択される、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

式 (I) の化合物



[式中：

A⁷はL-Hisであり；

A⁸はAla、Aib、Gly又はSerであり；

A⁹はGluであり；

A¹⁰はGlyであり；

A¹¹はThrであり；

A¹²はPhe又は-Nalであり；

A¹³はThrであり；

A¹⁴はSerであり；

A¹⁵はAspであり；

A¹⁶はValであり；

A¹⁷はSer又はAibであり；

A¹⁸はSer又はLysであり；

A¹⁹はTyr又は-Nalであり；

A²⁰はLeuであり；

A²¹はGluであり；

A²²はGly又はGluであり；

A²³はGln又はGluであり；

A²⁴はAla、Aib、Val、Abu、Tle又はAccであり；

A²⁵はAla、Aib又はLysであり；

A²⁶はLys、Arg又はHN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)であり；

A²⁷はGlu、Leu、Aib又はLysであり；

A²⁸はPhe又は-Nalであり；

A²⁹はIleであり；

A³⁰はAlaであり；

A³¹はTrp、-Nal又はPheであり；

A³²はLeu又はAccであり；

A³³はVal又はLysであり；

A³⁴はLys、Arg又はHN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)であり；

A³⁵はGly、-Ala、Aib又はD-Argであり；

A³⁶はL-又はD-Arg、L-Lys、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)であり；

A³⁷はGly、-Ala、Ava、Aib、Acc、Ado、Arg、Asp、Aun

、A e c、L - A r g、S e r、L - L y s、H N - (C H₂)_m - C (O)、H N - C H ((C H₂)_n - N (R¹⁰ R¹¹)) - C (O) であるか又は削除され；

A³⁸はL - L y s、L - A r g、H N - C H ((C H₂)_n - N (R¹⁰ R¹¹)) - C (O)、A v a、A d o、A e cであるか又は削除され；

A³⁹はL - L y s、L - A r g、H N - C H ((C H₂)_n - N (R¹⁰ R¹¹)) - C (O)、A d o、A e c、A u nであるか又は削除され；

R¹はO H又はN H₂であり；

R²及びR³のそれぞれはHであり；

mは、それぞれの出現につき独立して、5から24を含む整数であり；

nは、それぞれの出現につき独立して、1から5を含む整数であり；

R¹⁰及びR¹¹のそれぞれは、それぞれの出現につき独立して、H、(C₁ - C₃₀) アルキル、又は (C₁ - C₃₀) アシルであり；

但し；

R¹⁰が (C₁ - C₃₀) アシルである場合、R¹¹はH又は (C₁ - C₃₀) アルキルであり；

(i) 式 (I) の化合物の少なくとも1つのアミノ酸は、h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) N H₂又はh G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) O Hのネーティブ配列と同じではなく；

(i i) 式 (I) の化合物は、1つの位置がA l aにより置換されたh G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) N H₂又はh G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) O Hの類似体ではなく；

(i i i) 式 (I) の化合物は、(A r g^{26,34}, L y s³⁸) h G L P - 1 (7 - 3 8) - E、(L y s²⁶ (N - アルカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - E、(L y s³⁴ (N - アルカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - E、(L y s^{26,34} - ビス (N - アルカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - E、(A r g²⁶, L y s³⁴ (N - アルカノイル)) h G L P - 1 (8 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - E、(A r g^{26,34}, L y s³⁶ (N - アルカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - E又は (A r g^{26,34}, L y s³⁸ (N - アルカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 8) - Eではなく (ここでEは - O H又は - N H₂である) ；

(i v) 式 (I) の化合物はZ¹ - h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - O H又はZ¹ - h G L P - 1 (7 - 3 6 , - 3 7 又は - 3 8) - N H₂ではなく { ここでZ¹は以下の群から選択される：

(a) (A r g³⁴) , (A r g^{26,34}) , (L y s³⁶) , (A r g²⁶, L y s³⁶) , (A r g³⁴, L y s³⁶) , (D - L y s³⁶) , (A r g³⁶) , (D - A r g³⁶) , (A r g^{26,34}, L y s³⁶) 又は (A r g^{26,36}, L y s³⁴) ；及び

(b) (A i b⁸) } ；

(v) 式 (I) の化合物は群 (a) 又は (b) に列挙した置換基のいずれか2つの組み合わせではなく；

；及び

(v i) 式 (I) の化合物は (A i b⁸, ³⁵) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂ではない] 又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項8】

請求項7に記載の医薬組成物において、式 (I) の化合物が、

(a) A¹⁷がS e rであり；A¹⁸がS e rであり；A²⁷がG l uであり；及びA³¹がT r pである化合物、

(b) A¹⁷がS e rであり；A¹⁸がS e rであり；A²⁷がG l uであり；A³¹がT r pであり、A¹²がP h eであり；A¹⁶がV a lであり；A¹⁹がT y rであり；A²⁸がP h eであり；及びA³³がV a lである化合物、

(c) A¹⁷がS e rであり；A¹⁸がS e rであり；A²⁷がG l uであり；A³¹がT r pで

あり、 A^{12} がP h eであり； A^{16} がV a lであり； A^{19} がT y rであり； A^{28} がP h eであり； A^{33} がV a lであり、 A^8 がA l a又はA i bであり； A^{22} がG l yであり； A^{32} がL e u、A 6 c又はA 5 cであり； A^{35} がA i b、 - A l a又はG l yであり；及び A^{37} がG l y、A i b、 - A l aであるか又は削除されている化合物、

(d) A^{17} がS e rであり； A^{18} がS e rであり； A^{27} がG l uであり； A^{31} がT r pであり、 A^{12} がP h eであり； A^{16} がV a lであり； A^{19} がT y rであり； A^{28} がP h eであり； A^{33} がV a lであり、 A^8 がA l a又はA i bであり； A^{22} がG l yであり； A^{32} がL e u、A 6 c又はA 5 cであり； A^{35} がA i b、 - A l a又はG l yであり； A^{37} がG l y、A i b、 - A l aであるか又は削除されており、 R^{10} が(C₁ - C₃₀) アシルであり、及び R^{11} がHである化合物、又は

(e) A^{17} がS e rであり； A^{18} がS e rであり； A^{27} がG l uであり； A^{31} がT r pであり、 A^{12} がP h eであり； A^{16} がV a lであり； A^{19} がT y rであり； A^{28} がP h eであり； A^{33} がV a lであり、 A^8 がA l a又はA i bであり； A^{22} がG l yであり； A^{32} がL e u、A 6 c又はA 5 cであり； A^{35} がA i b、 - A l a又はG l yであり； A^{37} がG l y、A i b、 - A l aであるか又は削除されており； R^{11} がHであり、及び R^{10} が(C₄ - C₂₀) アシルである化合物

である、医薬組成物。

【請求項 9】

以下の式：

(A i b⁸, - A l a³⁵) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂、
 (A i b^{8, 35}, A r g^{26, 34}, L y s³⁶ (N - テトラデカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂、
 (A i b^{8, 35}, A r g²⁶, L y s³⁴ (N - テトラデカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂、
 (A i b^{8, 35, 37}, A r g^{26, 34}, L y s³⁸ (N - テトラデカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 8) N H₂、又は
 (A i b^{8, 35}, A r g^{26, 34}, L y s³⁶ (N - デカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 10】

以下の式：

(A i b^{8, 35}, A 6 c³²) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b^{8, 35}, G l u²³) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b^{8, 24, 35}) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b^{8, 25, 35}) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b^{8, 35}, G l u²³, A 6 c³²) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b⁸, G l u²³, - A l a³⁵) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b^{8, 35}, A r g^{26, 34}) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b⁸, A r g^{26, 34}, - A l a³⁵) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；
 (A i b^{8, 35}, A r g^{26, 34}, L y s³⁶ (N - オクタノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) N H₂；

【化1】

(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)OH;
(Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)OH;
(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Ava³⁷, Ado³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂;
(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁷, Ava³⁸, Ado³⁹)hGLP-1(7-39)NH₂;
(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Aun³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;
(Aib^{8,17,35})hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, D-Asp³⁷, Ava³⁸, Aun³⁹)hGLP-1(7-39)NH₂;
(Gly⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Ser⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, Glu^{22,23}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Gly⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, Lys¹⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, Leu²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, Lys³³, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, Lys¹⁸, Leu²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, D-Arg³⁶)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib⁸, β-Ala³⁵, D-Arg³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;
(Aib^{8,27}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
(Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg³⁶)hGLP-1(7-38)NH₂;

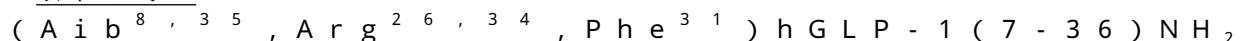
【化2】

$(\text{Aib}^{8,27}, \beta\text{-Ala}^{35,37}, \text{Arg}^{38,39})\text{hGLP-1(7-39)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Lys}^{18,27}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Lys}^{27}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Arg}^{38})\text{hGLP-1(7-38)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{28,34}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{D-Arg}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Arg}^{37})\text{hGLP-1(7-37)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Phe}^{31}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Phe}^{31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Nal}^{31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Nal}^{28,31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{28,34}, \text{Nal}^{31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{28,34}, \text{Phe}^{31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Nal}^{19,31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Nal}^{12,31})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-デカノイル}))\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{28}(\text{N}^{\epsilon}\text{-デカノイル}))\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{28,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-ドデカノイル}))\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Ser}^{37}(\text{N}^{\epsilon}\text{-デカノイル}))\text{hGLP-1(7-37)-NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8,27}, \beta\text{-Ala}^{35,37}, \text{Arg}^{38}, \text{Lys}^{39}(\text{N}^{\epsilon}\text{-オクタノイル}))\text{hGLP-1(7-39)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{28,34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^{\epsilon}\text{-オクタノイル}))\text{hGLP-1(7-37)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{28,34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^{\epsilon}\text{-デカノイル}))\text{hGLP-1(7-37)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{28,34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^{\epsilon}\text{-テトラデカノイル}))\text{hGLP-1(7-37)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{28,34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^{\epsilon}\text{-ドデカノイル}))\text{hGLP-1(7-37)NH}_2$; 又は
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{28,34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^{\epsilon}\text{-ドデカノイル}))\text{hGLP-1(8-37)NH}_2$;

の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項11】

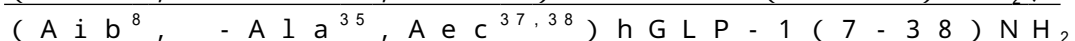
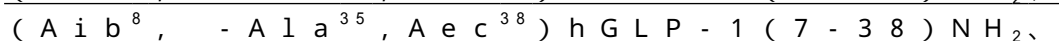
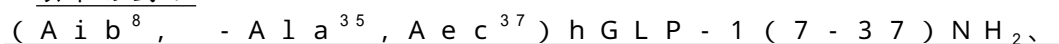
以下の式：



の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項12】

以下の式：



の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物。