

【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27年11月12日(2015.11.12)

【公表番号】特表2014-527975(P2014-527975A)

【公表日】平成26年10月23日(2014.10.23)

【年通号数】公開・登録公報2014-058

【出願番号】特願2014-531245(P2014-531245)

【国際特許分類】

C 07 K	14/605	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
C 07 K	14/62	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 K	38/28	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	25/30	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	14/605	Z N A
C 07 K	19/00	
C 07 K	14/62	
A 61 K	37/02	
A 61 K	37/26	
A 61 P	3/10	
A 61 P	3/04	
A 61 P	9/10	1 0 1
A 61 P	9/12	
A 61 P	3/06	
A 61 P	9/10	1 0 3
A 61 P	1/16	
A 61 P	25/30	
A 61 P	1/00	

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月18日(2015.9.18)

【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】

グルカゴンペプチドであって、

・配列番号1であって、X₂₄がLysであり、以下の置換:X₃がHisである置換、X₁₅がGluである置換、またはX₁₆がAla、Ile、Phe、Arg、Thr、Val、Leu、Glu、TrpもしくはTyrであ

る置換のうちの少なくとも1つおよび前記グルカゴンペプチド中に6つまでの追加のアミノ酸置換が存在する、配列番号1、ならびに

・3個以上の負に荷電している部分を含む置換基であって、前記負に荷電している部分のうちの1個が親油性部分の遠位にあり、前記置換基が24位のLysの側鎖窒素に結合している、置換基

を含む、

グルカゴンペプチド、または薬学的に許容されるその塩、エステル、アミド、酸もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

X_{16} がIle、Phe、Arg、Val、Leu、Glu、TrpまたはTyrである、請求項1に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項3】

前記追加のアミノ酸置換が、前記グルカゴンペプチドの以下のアミノ酸置換：

X_{10} がValである置換、

X_{12} がArgである置換、

X_{17} がLysである置換、

X_{20} がLysである置換、

X_{21} がGluである置換、

X_{27} がLeuである置換、

X_{28} がSer、Ile、GlyまたはThrである置換、および

X_{29} がVal、LeuまたはIleである置換から選択され得る、請求項1または2に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項4】

前記置換基が式II:

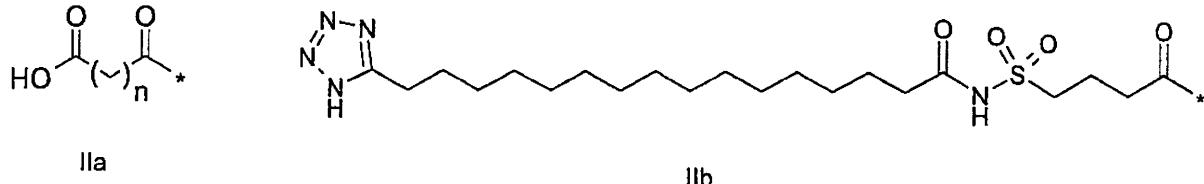
$Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ [II]

を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド

[式中、

Z_1 は、式IIaまたはIIbの1つによる構造を表し；

【化1】



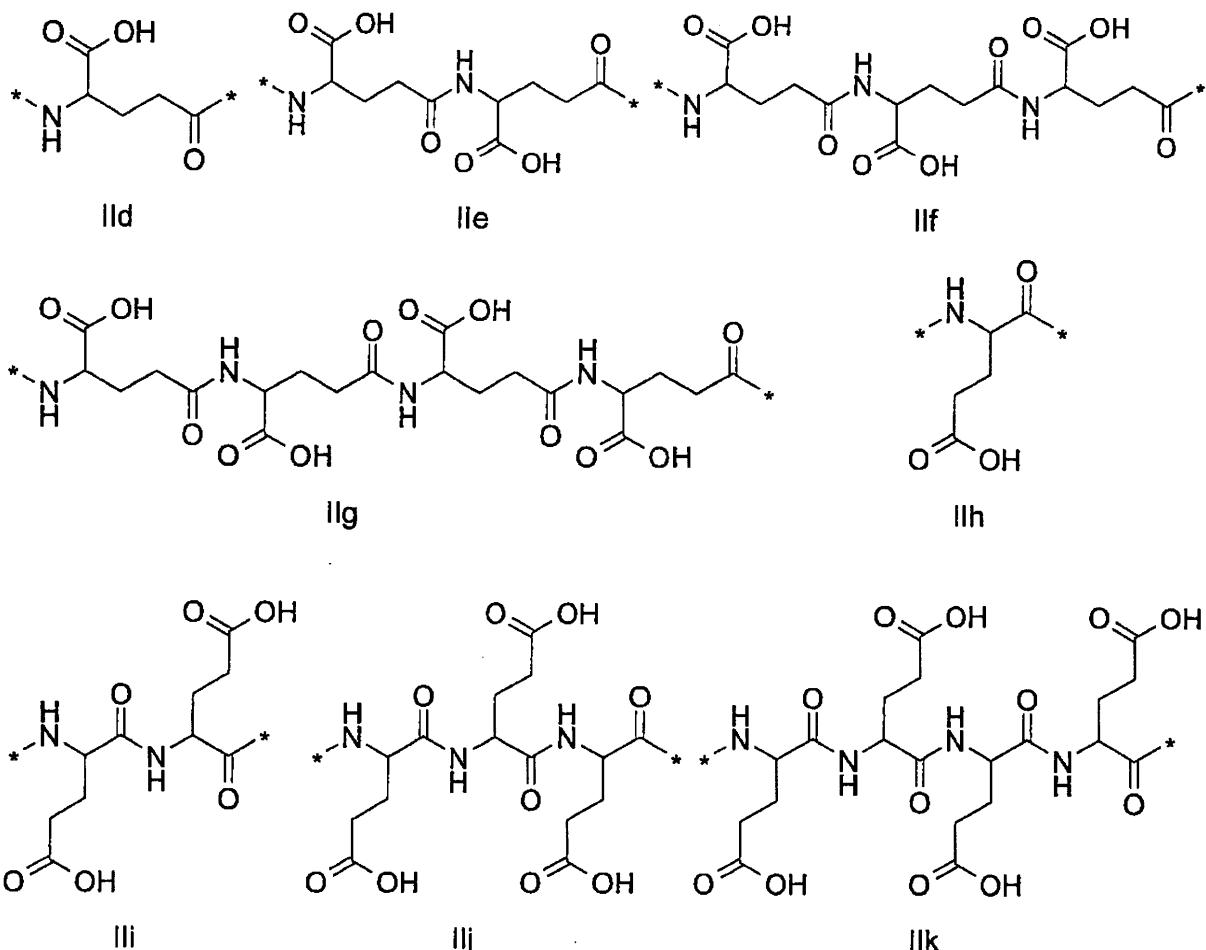
(ここで、式IIa中のnは、6~20であり、

式IIaおよびIIb中の記号*は、 Z_2 中の窒素への結合点を表し；

Z_2 が存在しない場合、 Z_1 は記号*で Z_3 上の窒素に結合し； Z_2 および Z_3 が存在しない場合、 Z_1 は記号*で Z_4 上の窒素に結合している)

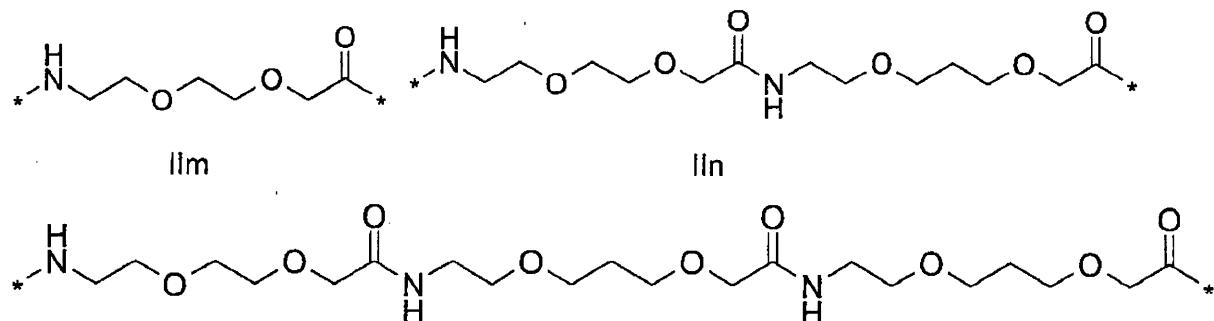
Z_2 は存在しないか、または式IId、IIe、IIf、IIG、IIh、IIi、IIjもしくはIIkの1つによる構造を表し；

【化2】

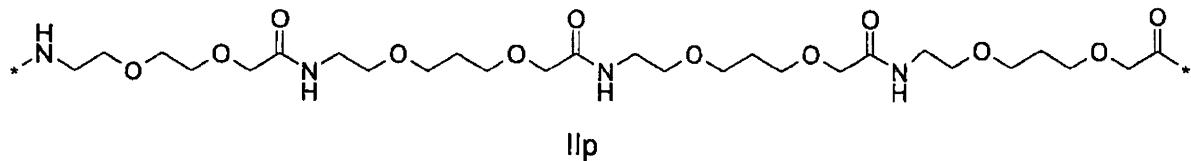


(ここで、各アミノ酸部分は立体化学LまたはDを独立に有し、
 Z_2 は、*で示されている炭素原子を介して、*で示されている Z_3 の窒素に接続しており； Z_3 が存在しない場合、 Z_2 は、*で示されている炭素原子を介して、*で示されている Z_4 の窒素に接続しており、 Z_3 および Z_4 が存在しない場合、 Z_2 は、*で示されている炭素を介して、グルカゴンペプチドの24位のLysのイプシロン窒素に接続している）；

Z_3 は存在しないか、または式II m、II n、II oまたはII pの1つによる構造を表し；
 【化3】



【化4】



Z_3 は、記号 $*$ を有する Z_3 の炭素を介して、記号 $*$ を有する Z_4 の窒素に接続しており、 Z_4 が存在しない場合、 Z_3 は、記号 $*$ を有する炭素を介して、グルカゴンペプチドの24位のLysのイプシロン窒素に接続しており；

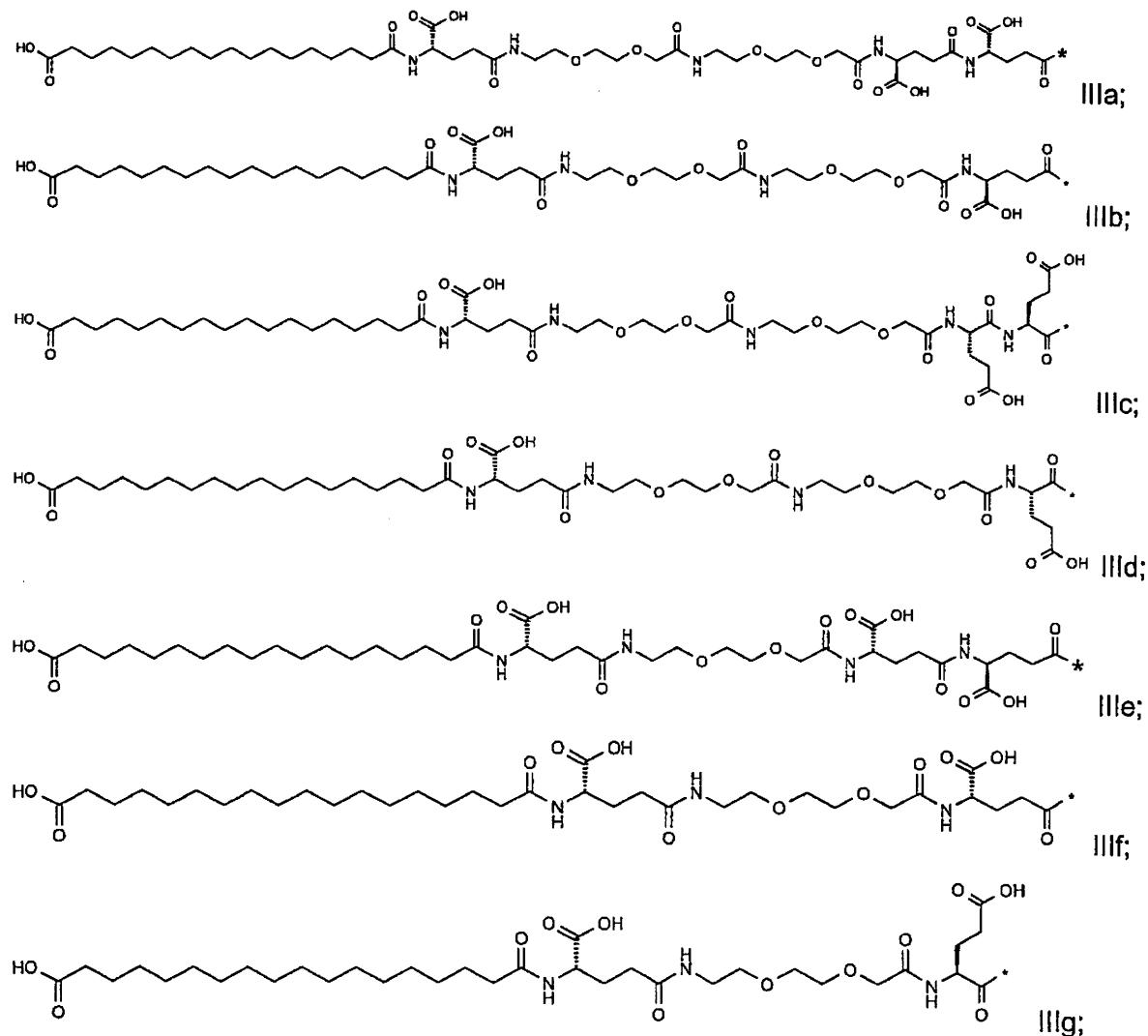
Z_4 は存在しないか、または式IId、IIe、IIf、I Ig、IIh、IIi、IIjもしくはIIkの1つによる構造を表し；ここで、各アミノ酸部分は独立に、LまたはDのいずれかであり、 Z_4 は、記号 $*$ を有する炭素を介して、グルカゴンペプチドの24位のLysのイプシロン窒素に接続しているが、

但し、 Z_2 もしくは Z_4 のいずれか、または Z_2 および Z_4 の両方が、前記置換基中に存在することを条件とする]。

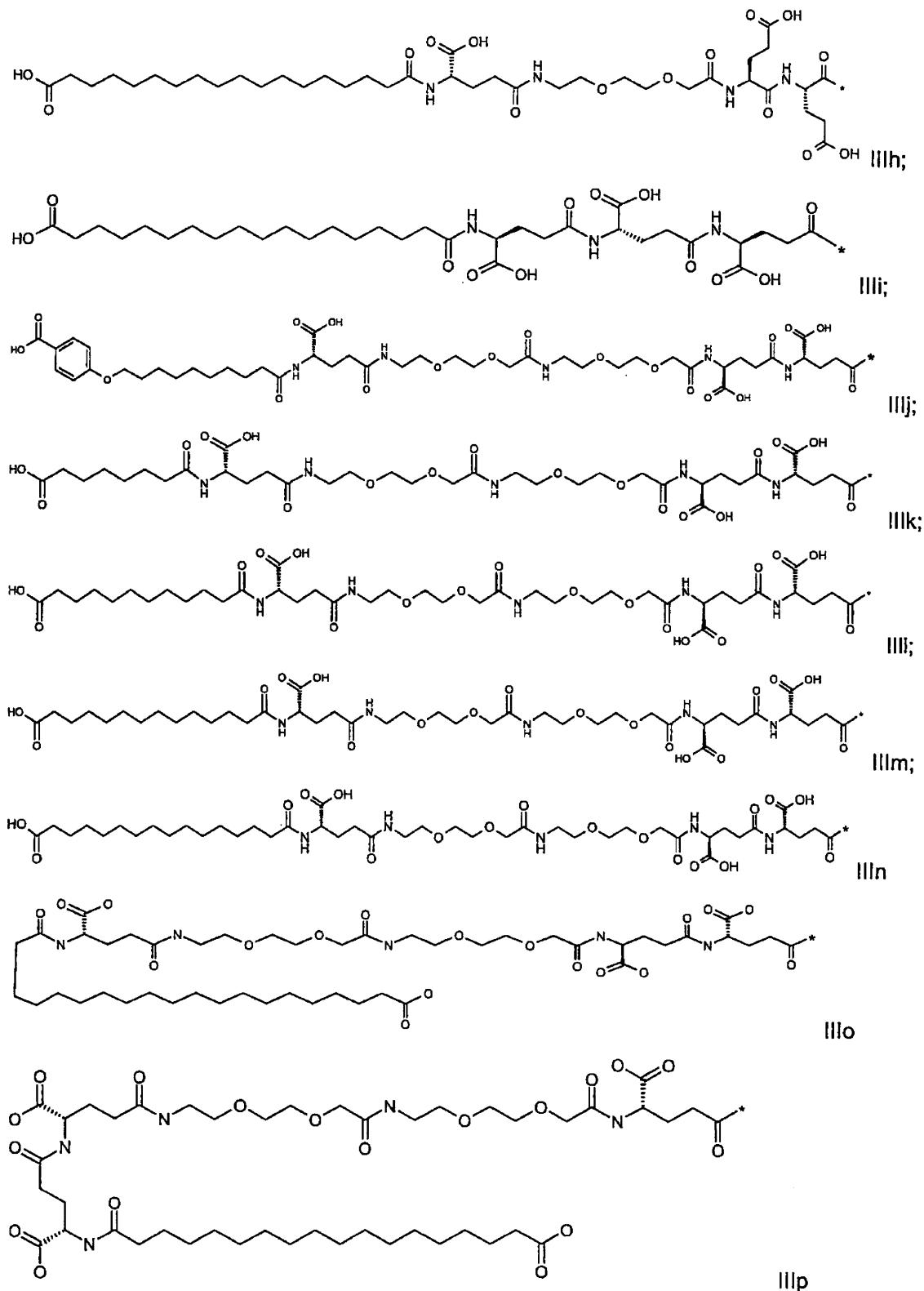
【請求項5】

前記置換基が式IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IIIf、II Ig、II Ih、IIIi、IIIj、IIIk、IIIl、IIIm、III n、III o、III p、III q、III r、III s、III t、III u、III v、III w、III xまたはIII yの1つによる構造を表す、請求項1から3のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド：

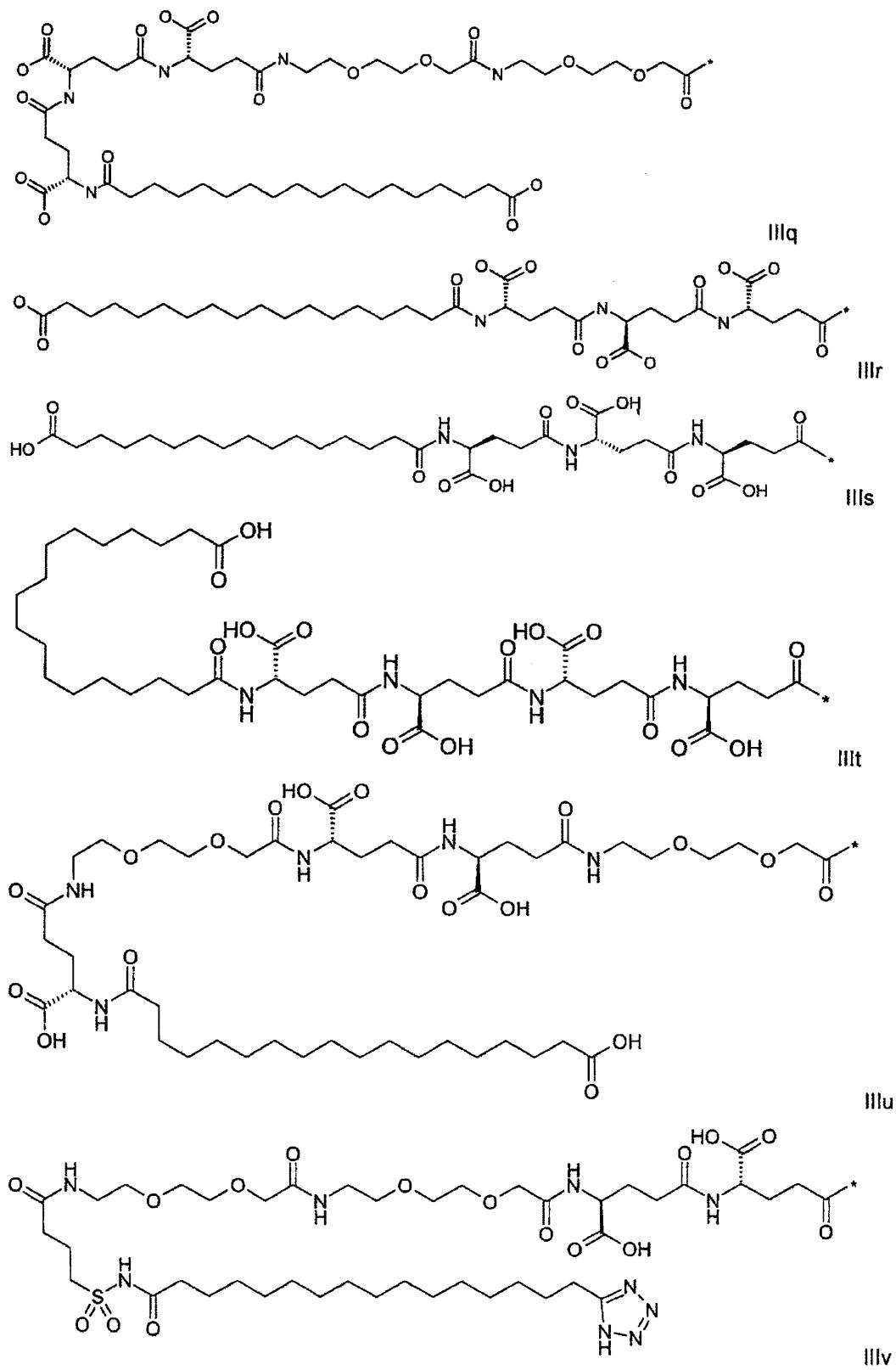
【化 5】



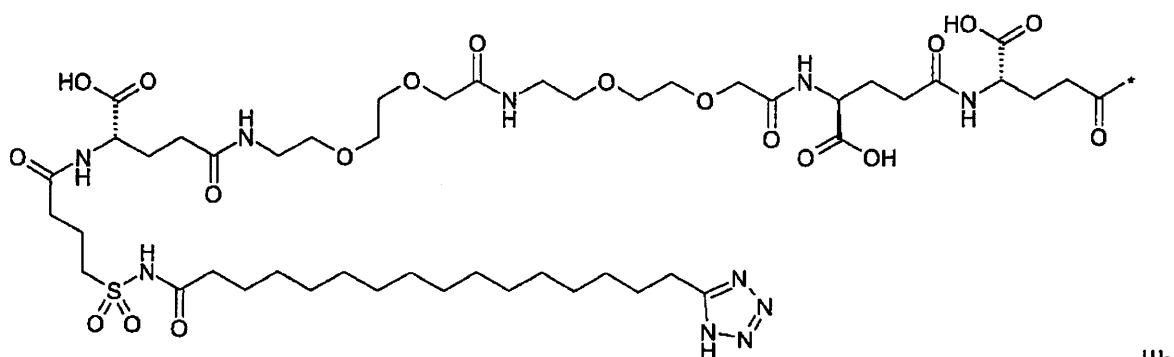
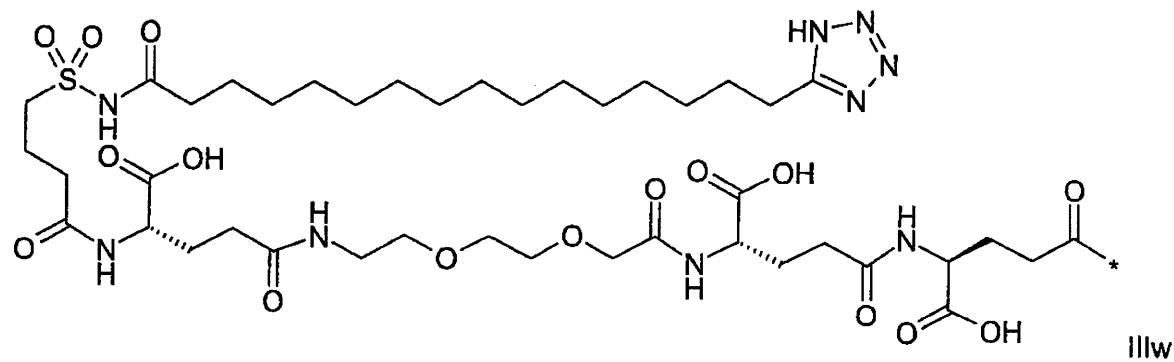
【化 6】



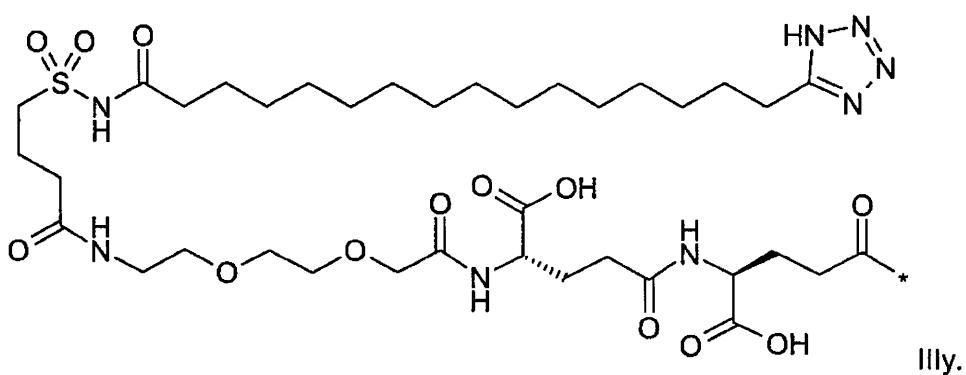
【化 7】



【化 8】



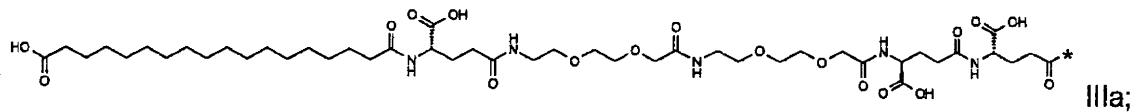
または



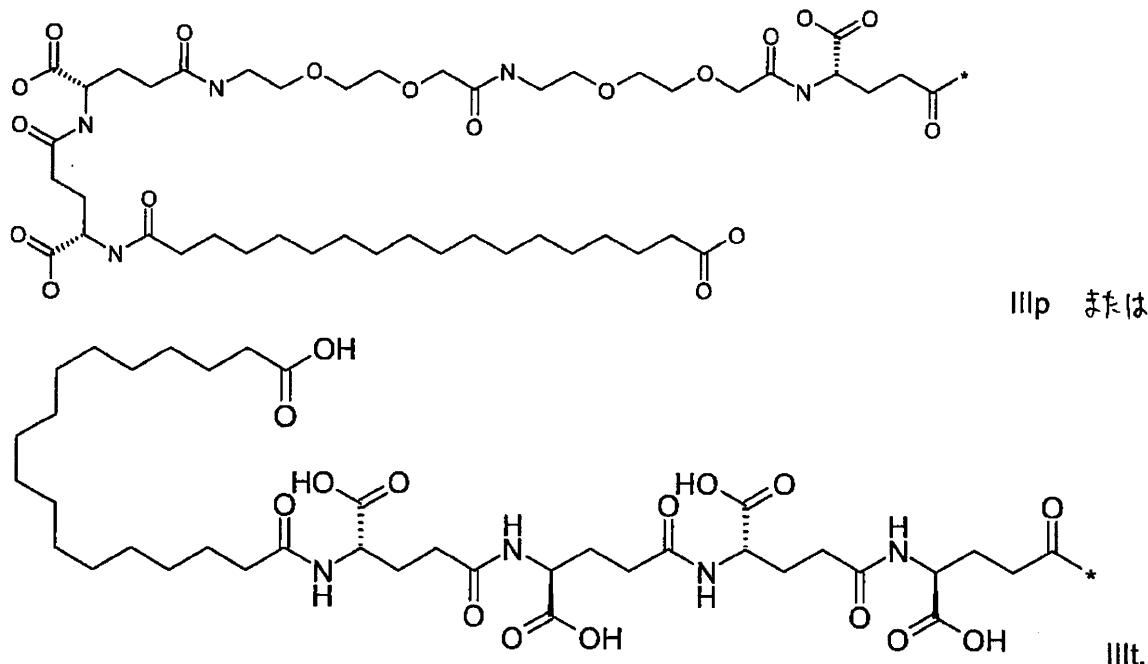
【請求項 6】

前記置換基が式IIIa、IIIpまたはIIItの1つによる構造を表す、請求項5に記載のグルカゴンペプチド：

【化 9】



【化10】



【請求項7】

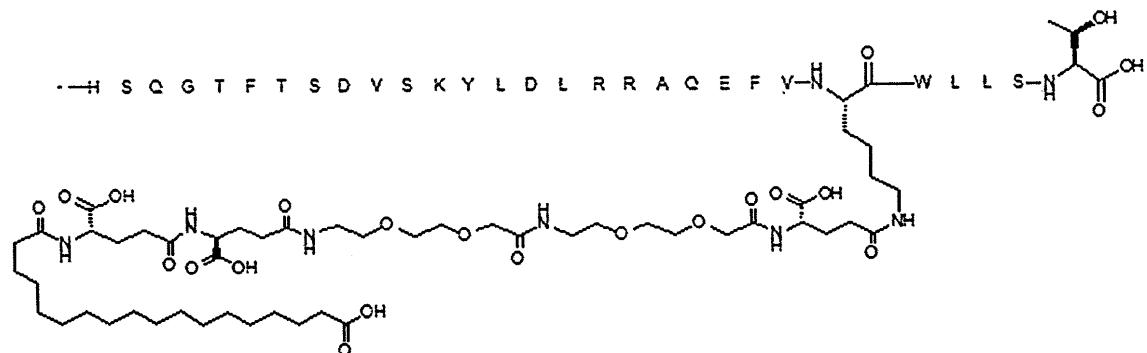
化学式1; 化学式2; 化学式3; 化学式4; 化学式5; 化学式6; 化学式7; 化学式8; 化学式9; 化学式10; 化学式11; 化学式12; 化学式13; 化学式14; 化学式15; 化学式16; 化学式17; 化学式18; 化学式19; 化学式20; 化学式21; 化学式22; 化学式23; 化学式24; 化学式25; 化学式26; 化学式27; 化学式28; 化学式29; 化学式30; 化学式31; 化学式32; 化学式33; 化学式34; 化学式35; 化学式36; 化学式37; 化学式38; 化学式39; 化学式40; 化学式41; 化学式42; 化学式43; 化学式44; 化学式45; 化学式46; 化学式47; 化学式48; 化学式49; 化学式50; 化学式51; 化学式52; 化学式53; 化学式54; 化学式55; 化学式56; 化学式57; 化学式58; 化学式59; 化学式60; 化学式61; 化学式62; 化学式63; 化学式64; 化学式65; 化学式66; 化学式67; 化学式68; 化学式69; 化学式70; 化学式71; 化学式72; 化学式73; 化学式74; 化学式75; 化学式76; 化学式77; 化学式78; 化学式79; 化学式80; 化学式81; 化学式82; 化学式83; 化学式84; 化学式85; 化学式86; 化学式87; 化学式88; 化学式89; 化学式90; 化学式91; 化学式92; 化学式93; 化学式94; 化学式95; 化学式96および化学式97からなる群から選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項8】

N²⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[2-[[4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]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]ブタノイル]-[Val¹⁰,Leu¹⁶,Glu²¹,Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-グルカゴン

化学式63:

【化11】



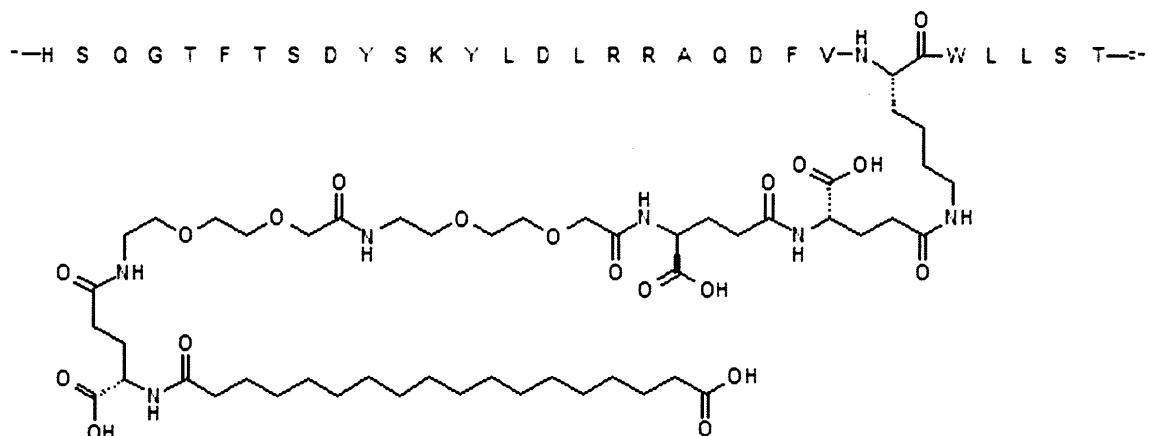
である、請求項7に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項9】

N²⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)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]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Leu¹⁶, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-グルカゴン

化学式13:

【化12】



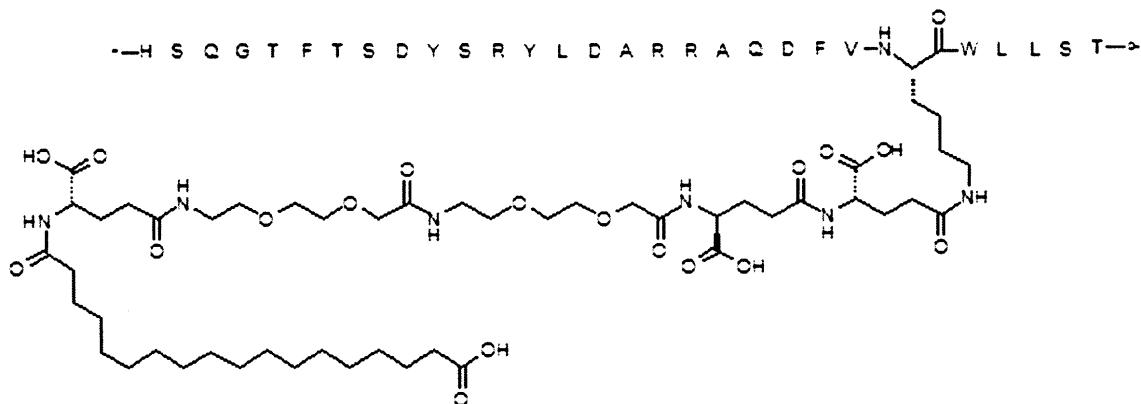
である、請求項7に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項10】

N²⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)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]ブタノイル]-[Arg¹², Ala¹⁶, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-グルカゴン

化学式16:

【化13】



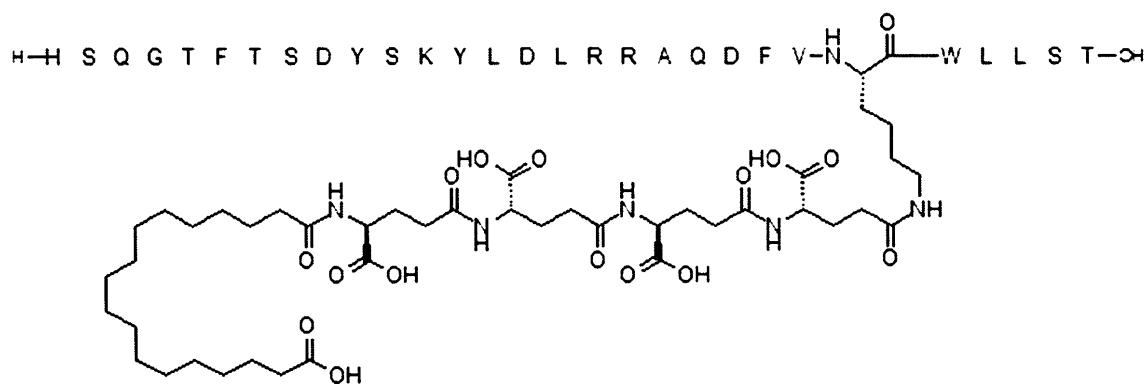
である、請求項7に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項11】

N²⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Leu16,Lys24,Leu27,Ser28]-グルカゴン

化学式80:

【化14】



である、請求項7に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項12】

前記配列番号1が、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-Met-Asn-Thrである、請求項7に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項13】

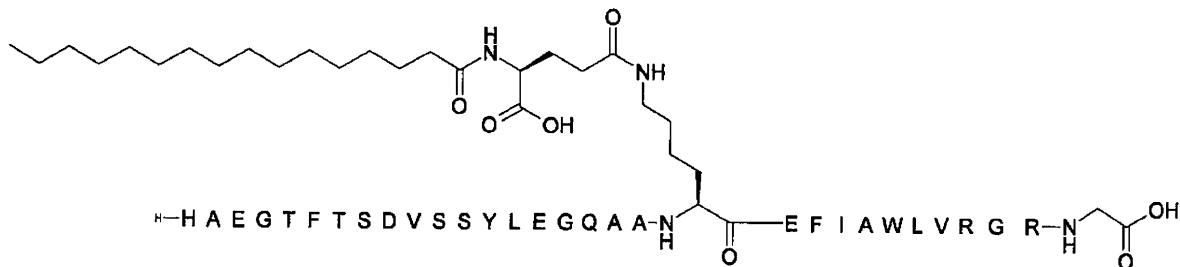
GLP-1化合物、インスリン化合物またはエキセンジン-4と組み合わされている、請求項1から12のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項14】

化合物G1およびG3:

N-イブシロン26-((S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル)[Arg34]GLP-1-(7-37):

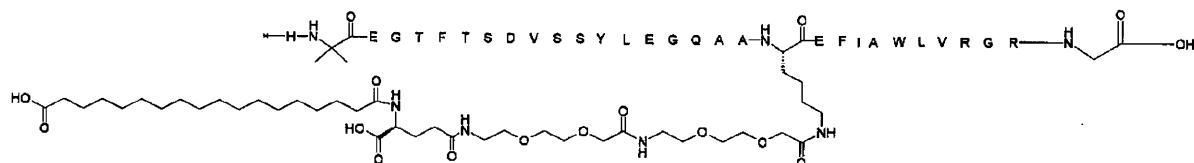
【化15】



(化合物G1); および

N-イプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]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][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

【化16】



(化合物G3)

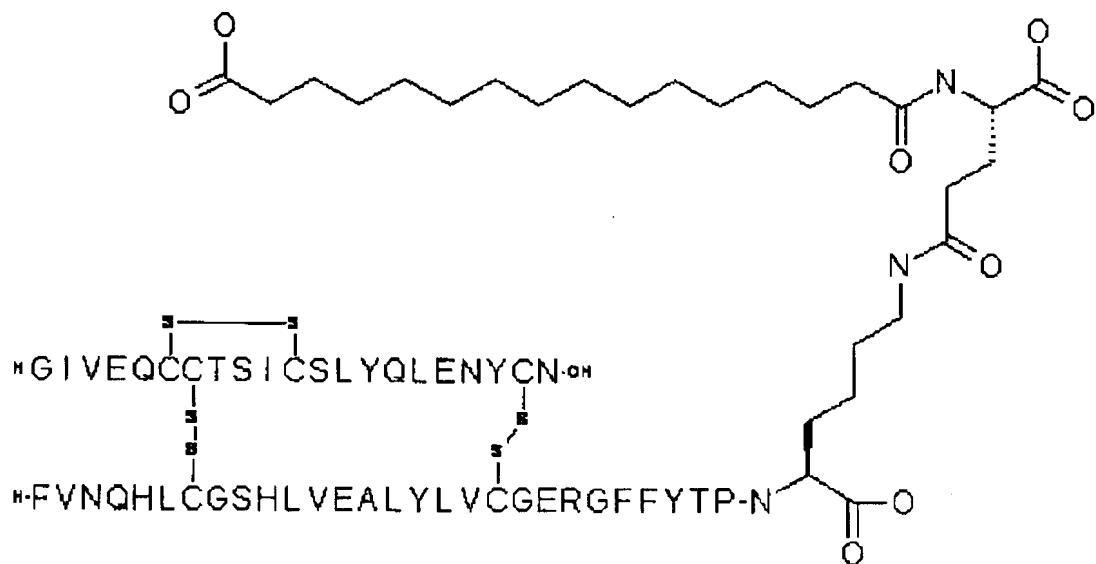
からなる群から選択されるGLP-1化合物と組み合わされている、請求項1から12のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項15】

化合物G5:

N-B29-ヘキサデカンジオール- -Glu-(desB30)ヒトインスリン

【化17】



(化合物G5)

であるインスリン化合物と組み合わされている、請求項1から12のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項16】

エキセンジン-4と組み合わされている、請求項1から12のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチド。

【請求項 17】

1種または複数の追加の治療活性化合物または物質を場合によってさらに含む、請求項1から16のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチドを含む医薬組成物。

【請求項 18】

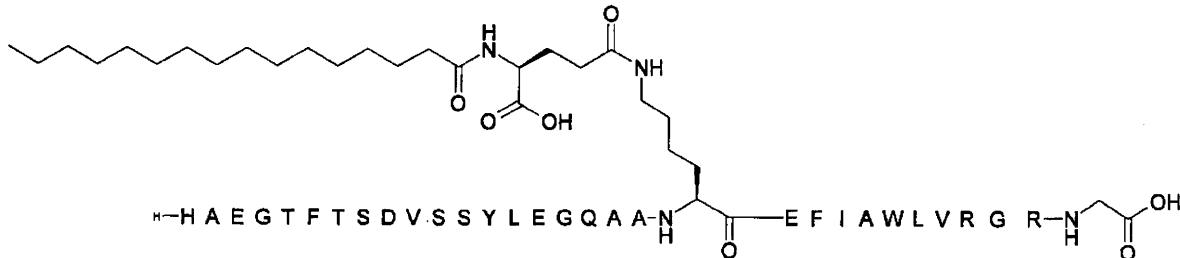
GLP-1化合物をさらに含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記GLP-1化合物が、化合物G1およびG3:

N-イプシロン26-((S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル)[Arg34]GLP-1-(7-37):

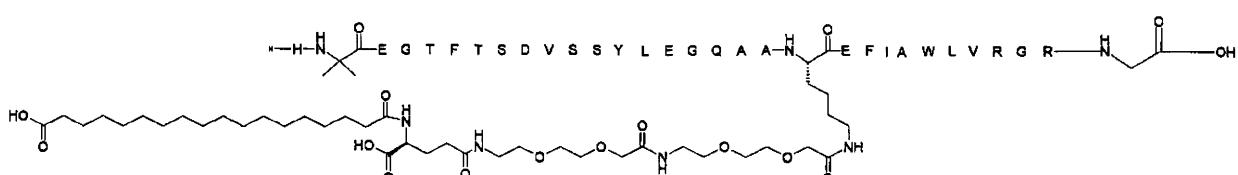
【化 18】



(化合物G1); および

N-イプシロン26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]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][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

【化 19】



(化合物G3)

からなる群から選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

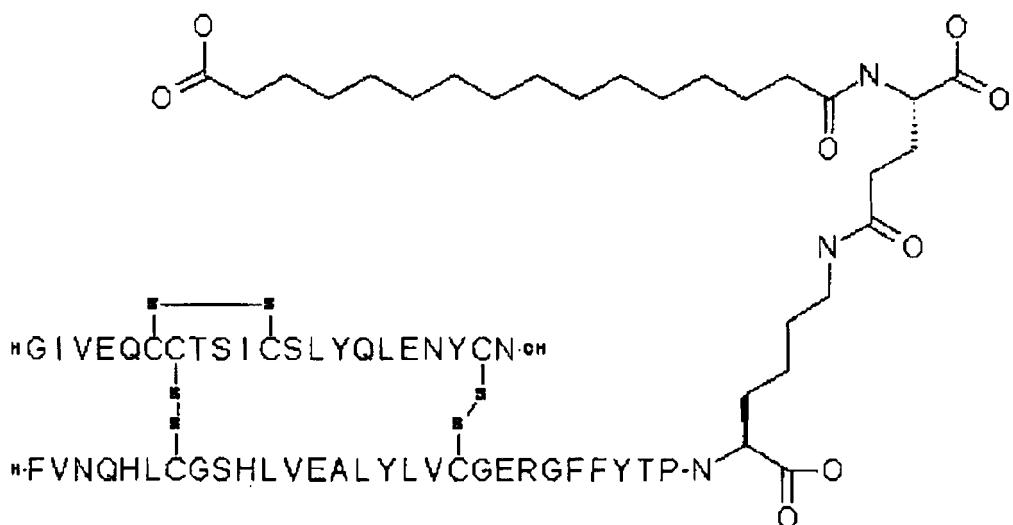
インスリン化合物をさらに含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記インスリン化合物が、化合物G5:

N-B29-ヘキサデカノイル-₋-Gl u-(desB30)ヒトインスリン

【化20】

(化合物G5)

である、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

非経口投与に適している、請求項17から21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項23】

医薬品を調製するための、請求項1から16のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチドの使用。

【請求項24】

- a. 高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病および肥満を治療または予防するための、
- b. 食物摂取を低減するための、
- c. 体重を低下させるための、
- d. 肥満を治療するか、または過体重を予防するための、
- e. 肥満を治療するための、
- f. 2型糖尿病における疾患進行を遅延または予防するための、肥満を治療するための、または過体重を予防するための、食物摂取量を低下させるための、エネルギー消費を増大させるための、体重を減少させるための、耐糖能障害(IGT)から2型糖尿病への進行を遅延させるための;2型糖尿病からインスリン要求性糖尿病への進行を遅延させるための;食欲を抑制するための;満腹を誘発するための;重量減少の成功後に重量再増加を予防するための;過体重または肥満に関連する疾患または状態を治療するための;大食症を治療するための;暴食を治療するための;アテローム硬化症、高血圧、2型糖尿病、IGT、脂質異常症、冠状動脈性心疾患、肝脂肪症を治療するための、ベータ遮断薬中毒を治療するための、胃腸管の検査に関連して有用な胃腸管の運動性の阻害のために使用するための、または
- g. 低血糖、インスリン誘発性低血糖、反応性低血糖、糖尿病性低血糖、非糖尿病性低血糖、空腹時低血糖、薬物誘発性低血糖、胃バイパス誘発性低血糖、妊娠時低血糖、アルコール誘発性低血糖、インスリノーマおよびフォンギールケ病を治療または予防するための医薬品を調製するための、

請求項1から16のいずれか一項に記載のグルカゴンペプチドの使用。