

【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1月15日(2015.1.15)

【公表番号】特表2013-527178(P2013-527178A)

【公表日】平成25年6月27日(2013.6.27)

【年通号数】公開・登録公報2013-034

【出願番号】特願2013-510465(P2013-510465)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (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 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/605 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年11月17日(2014.11.17)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IのGLP-1類似体もしくはこれらの組成物:

Xaa₇-Q-Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala
-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-B

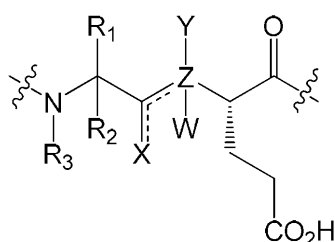
I

または薬学的に許容されるその塩

(式中、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、 β -フルオロメチル-ヒスチジン、および γ -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Qは以下のリンカーであり、



(式中、



が二重結合または単結合を表し、

R₁は、水素、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

R₂は、水素、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

R₃は、水素、または(C₁~C₆)アルキル基であり、またはR₁もしくはR₂と共に5~8員環を形成し、

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素であり、Xが酸素である場合、Xはつながっている炭素原子の間に二重結合を形成し、ZとXと共につながっている炭素原子はZとの間に単結合を形成し、

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または(C₁~C₆)アルキルであり、

Zは窒素、炭素、酸素または硫黄であり、

Zが窒素、酸素または硫黄である場合、Wは存在しない。Zが炭素の場合、ZとXと共につながっている炭素原子はZとの間に単結合または二重結合となってもよく、Wは水素またはフッ素である)

Xaa₁₄は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているてもよく、

Xaa₁₆は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているてもよく、

Xaa₁₈は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているてもよく、

Xaa₂₂は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているてもよく、

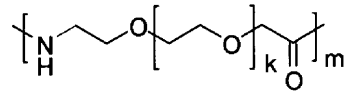
Xaa₂₃は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているてもよく、

Xaa₂₆は、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているてもよく、またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシンであり、

Tは、-グルタミン酸、 -アラニン、 -アミノ酪酸および $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ からなる群から選択され、

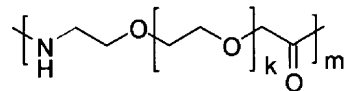
nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは以下からなる群から選択され



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、Tが -グルタミン酸、 -アラニン、 -アミノ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸である場合のみ、またはTが以下からなる群から選択される場合のみ存在し



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、炭素長8～20の脂肪酸であり、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表す NH_2 および OH からなる群から選択され、

またはXaa₂₆がリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸である場合、Bは、2～5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントであって、1個のアミノ酸はシステインでなければならない)。

【請求項2】

請求項1に記載の式IのGLP-1類似体もしくはこれらの組成物：

Xaa₇-Q-Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-B

I

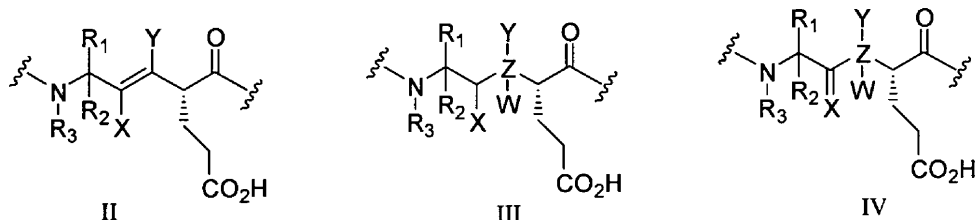
または薬学的に許容されるその塩

(式中、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、2-アミノ-ヒスチジン、-ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、 -フルオロメチル-ヒスチジン、および -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Qは、以下のリンカー(II)、(III)、または(IV)から選択され、

【化 1】



(式中、

R_1 は、水素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり、

R_2 は、水素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり、

R_3 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基であり、または R_1 もしくは R_2 と共に5～8員環を形成し、

X は、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素であり、

Y は、水素、ヒドロキシル、フッ素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

Z は、窒素、炭素、酸素、または硫黄であり、

Z が窒素、酸素、または硫黄である場合、 W は存在しない。 Z が炭素である場合、 W は水素またはフッ素である)

Xaa_{14} は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa_{16} は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa_{18} は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa_{22} は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa_{23} は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

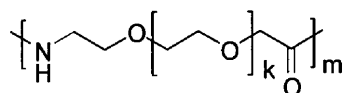
Xaa_{26} は、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、または Xaa_{26} はT-Uと連結したリシンであり、

Tは、 γ -グルタミン酸、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸および $HOOC(CH_2)_nCOOH$ からなる群から選択され、

n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは以下からなる群から選択され

【化 4】

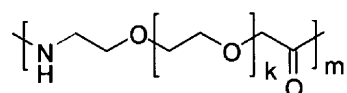


(式中、 k は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、 m は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、Tが γ -グルタミン酸、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸からなる群から選択されるアミ

ノ酸である場合のみ、またはTが以下からなる群から選択される場合のみ存在し

【化 5】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、炭素長8～20の脂肪酸であり、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表すNH₂およびOHからなる群から選択され、

またはXaa₂₆がリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸である場合、Bは、2～5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントであって、1個のアミノ酸はシステインでなければならない。

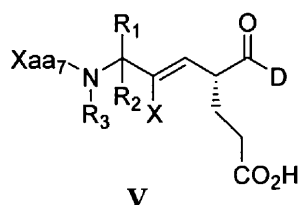
【請求項 3】

X_{aa26}が、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、Bが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンから選択され、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結している、請求項1または2に記載のGLP-1類似体。

【請求項 4】

式VのGLP-1類似体またはこれらの組成物

【化 8】



(式中、

R₁は、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

R₂は、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

R₃は、水素、(C₁～C₆)アルキルであり、またはR₁もしくはR₂と共に5～8員環を形成し、

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素であり、

Dは、

Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Bであり、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、 β -フルオロメチル-ヒスチジン、および γ -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Xaa₁₄は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₁₆は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₁₈は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₂₂は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₂₃は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

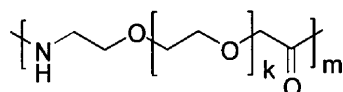
Xaa₂₆は、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシンであり、

Tは、 β -グルタミン酸、 β -アラニン、 β -アミノ酪酸およびHOOC(CH₂)_nCOOHからなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは以下からなる群から選択され

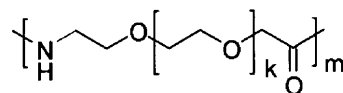
【化11】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、Tが β -グルタミン酸、 β -アラニン、 β -アミノ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸である場合のみ、またはTが以下からなる群から選択される場合のみ存在し

【化12】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、炭素長8~20の脂肪酸であり、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されているもよく、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表すNH₂およびOHからなる群から選択され、

またはXaa₂₆がリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸である場合、Bは、2～5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントであって、1個のアミノ酸はシステインでなければならない)。

【請求項5】

X_{aa26}が、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、Bが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンから選択され、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結している、請求項4に記載のGLP-1類似体。

【請求項6】

Xが水素、フッ素またはトリフルオロメチルである、請求項4に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項7】

R₁、R₂およびR₃が水素またはメチルである、請求項4に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項8】

R₁がメチルであり、R₂およびR₃が水素である、請求項4に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項9】

R₁およびR₃が水素であり、R₂がメチルである請求項4に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

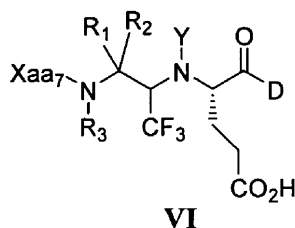
【請求項10】

R₃が、R₁と共に5～8員環を形成し、R₂が水素であり、またはR₃が、R₂と共に5～8員環を形成し、R₁が水素である、請求項4に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項11】

式VIのGLP-1類似体またはこれらの組成物

【化13】



(式中、

R₁は、水素、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

R₂は、水素、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

R₃は、水素、(C₁～C₆)アルキルであり、またはR₁もしくはR₂と共に5～8員環を形成し、

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または(C₁～C₆)アルキルであり、

Dは、Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Bであり、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、2-アミノ-ヒスチジン、-ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、-フルオロメチル-ヒスチジン、および-メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Xaa₁₄は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₁₆は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₁₈は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₂₂は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₂₃は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

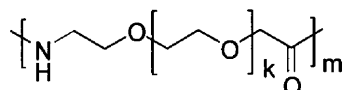
Xaa₂₆は、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシンであり、

Tは、-グルタミン酸、 -アラニン、 -アミノ酪酸およびHOOC(CH₂)_nCOOHからなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは以下からなる群から選択され

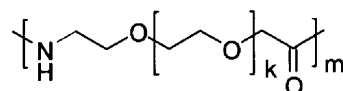
【化16】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、Tが -グルタミン酸、 -アラニン、 -アミノ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸である場合のみ、またはTが以下からなる群から選択される場合のみ存在し

【化17】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、炭素長8~20の脂肪酸であり、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表すNH₂およびOHからなる群から選択され、またはXaa₂₆がリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸である場合、Bは、2~5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントであって、1個のアミノ酸はシステインでなければならない)。

【請求項12】

Xaa₂₆が、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、Bが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンから選択され、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結している、請求項11に記載のGLP-1類似体。

【請求項13】

R₃が水素である、請求項11に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

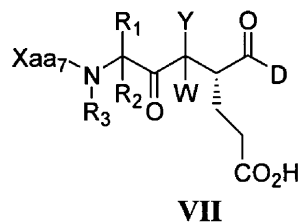
【請求項14】

Yが水素、または(C₁~C₆)アルキルである、請求項11に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項15】

式VIIのGLP-1類似体またはこれらの組成物

【化18】



(式中、

R₁は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

R₂は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

R₃は、水素、(C₁~C₆)アルキルであり、またはR₁もしくはR₂と共に5~8員環を形成し、

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または(C₁~C₆)アルキルであり、

Wは、水素、またはフッ素であり、

Dは、Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Thr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Bであり、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、2-アミノ-ヒスチジン、-ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、-フルオロメチル-ヒスチジン、および-メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Xaa₁₄は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₁₆は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₁₈は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₂₂は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₂₃は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

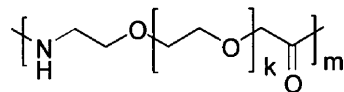
Xaa₂₆は、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシンであり、

Tは、 α -グルタミン酸、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸および $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ からなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは以下からなる群から選択され

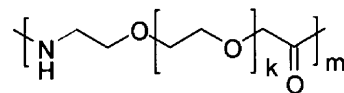
【化 2 1】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、Tが α -グルタミン酸、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸である場合のみ、またはTが以下からなる群から選択される場合のみ存在し

【化 2 2】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、炭素長8～20の脂肪酸であり、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表す NH_2 および OH からなる群から選択され、

またはXaa₂₆がリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸である場合、Bは、2～5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントであって、1個のアミノ酸はシステインでなければならない)。

【請求項 1 6】

Xaa₂₆が、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、Bが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンから選択され、モノメトキシポリエチレン

グリコールマレイミドが、システインに連結している、請求項15に記載のGLP-1類似体。

【請求項17】

R₃は、水素であり、またはR₁もしくはR₂と共に5～8員環を形成する請求項15に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項18】

Yは水素、またはフッ素である請求項15に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

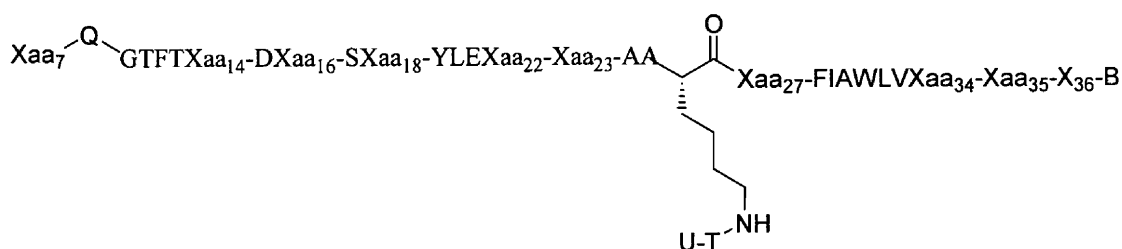
【請求項19】

Wは水素、またはフッ素である請求項15に記載のGLP-1類似体またはこれらの組成物。

【請求項20】

式VIIIのGLP-1類似体またはこれらの組成物

【化23】

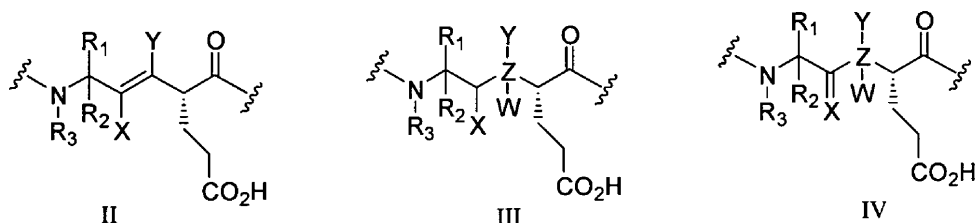


VIII

(Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、 β -フルオロメチル-ヒスチジン、および α -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Qは、以下のリンカー(II)、(III)、または(IV)から選択され:

【化24】



(式中、

R₁は、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

R₂は、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、

R₃は、水素、(C₁～C₆)アルキルであり、またはR₁もしくはR₂と共に5～8員環を形成し、

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素であり、

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または(C₁～C₆)アルキルであり、

Zは、窒素、炭素、酸素、または硫黄であり、

Zが窒素、酸素、または硫黄である場合、Wは存在せず、Zが炭素である場合、Wは水素、またはフッ素である)、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、 β -フルオロメチル-ヒスチジン、および α -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Xaa₁₄は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₁₆は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されて

いてもよく、

Xaa₁₈は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₂は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₃は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

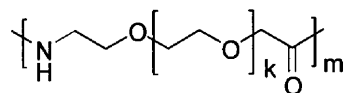
Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Tは、-グルタミン酸、-アラニン、-アミノ酪酸およびH₂OC(CH₂)_nCOOHからなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは以下からなる群から選択され

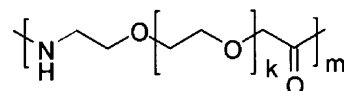
【化25】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、Tが、-グルタミン酸、-アラニン、-アミノ酪酸からなる群から選択されるアミノ酸である場合のみ、またはTが以下からなる群から選択される場合のみ存在し

【化26】



(式中、kは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10の群から選択され、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10から選択される)

Uは、炭素長8~20の脂肪酸であり、

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表すNH₂およびOHからなる群から選択される)。

【請求項21】

式IXのGLP-1類似体もしくはこれらの組成物

Xaa₇-Q-Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala

-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Gly-Xaaⁿ-Xaaⁿ⁺¹-Xaaⁿ⁺²-Xaaⁿ⁺³-Xaaⁿ⁺⁴-Cys^(PEG)-Xaa^m-Xaa^{m+1}-Xaa^{m+2}-Xaa^{m+3}-Xaa^{m+4}

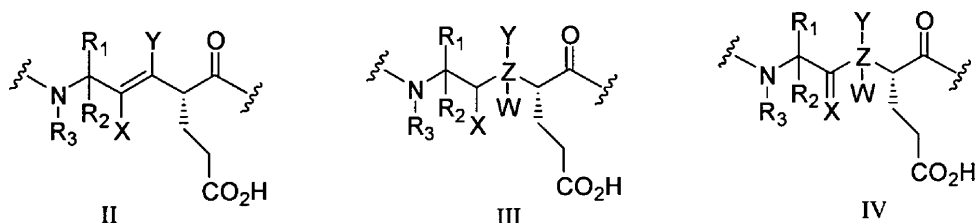
IX

または薬学的に許容されるその塩(式中、

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、 β -フルオロメチル-ヒスチジン、および γ -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Qは、以下のリンカー(II)、(III)、または(IV)から選択され、

【化27】



(式中、

R₁は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

R₂は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、

R₃は、水素、(C₁~C₆)アルキルであり、またはR₁もしくはR₂と共に5~8員環を形成し、

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素であり、

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または(C₁~C₆)アルキルであり、

Zは、窒素、炭素、酸素、または硫黄であり、

Zが窒素、酸素、または硫黄である場合、Wは存在しない。Zが炭素である場合、Wは水素、またはフッ素である。)

Xaa₁₄は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₁₆は、バリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₁₈は、セリンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₂は、グリシンおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₃は、グルタミンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₆は、リシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₂₇は、グルタミン酸である天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₃₄は、リシンおよびアルギニンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている、

Xaa₃₅は、グリシンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaa₃₆は、アルギニンである天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されてもよく、

Xaaⁿ、Xaaⁿ⁺¹、Xaaⁿ⁺²、Xaaⁿ⁺³、Xaaⁿ⁺⁴、Xaa^m、Xaa^{m+1}、Xaa^{m+2}、Xaa^{m+3}、Xaa^{m+4}は、すべて一緒になって、天然または非天然のアミノ酸から選択される1個、または2個、または3個または4個のアミノ酸であってよく、言い換えると、Xaaⁿ、Xaaⁿ⁺¹、Xaaⁿ⁺²、Xaaⁿ⁺³、Xaaⁿ⁺⁴、Xaa^m、Xaa^{m+1}、Xaa^{m+2}、Xaa^{m+3}、Xaa^{m+4}は、すべて一緒になって、システインと共に、2アミノ酸～5アミノ酸セグメントを形成し、システインはモノメトキシポリエチレングリコールマレイミドに連結している。

【請求項 2 2】

以下から選択される、化合物

- ・[Q-リンカー-d8,Glu22]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・[Q-リンカー-a8-9,Glu22]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・[Q-リンカー-b8-9,Glu22]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・[Q-リンカー-c8,Glu22]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・[Q-リンカー-e8-9,Glu22]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・[Q-リンカー-f8-9,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[-L-グルタミル(N- -ヘキサデカノイル)]-[Q-リンカー-c8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[-L-グルタミル(N- -ヘキサデカノイル)]-[Q-リンカー-d8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[-L-グルタミル(N- -ヘキサデカノイル)]-[Q-リンカー-e8-9,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[-L-グルタミル(N- -ヘキサデカノイル)]-[Q-リンカー-f8-9,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[-L-グルタミル(N- -ヘキサデカノイル)]-[Q-リンカー-a8-9,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[-L-グルタミル(N- -ヘキサデカノイル)]-[Q-リンカー-b8-9,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[(N- -カルボキシヘプタデカノイル)]-[Q-リンカー-c8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・N-²⁶-[(N- -カルボキシノナデカノイル)]-[Q-リンカー-c8,Arg34]GLP-1-(7-37)-ペプチド:
- ・[Q-リンカー-d8]GLP-1-(7-37)-Cys^(PEG)-Ala-NH₂:
- ・[Q-リンカー-c8]GLP-1-(7-37)-Cys^(PEG)-Ala-NH₂:
- ・[Q-リンカー-a8-9]GLP-1-(7-37)-Cys^(PEG)-Ala-NH₂:
- ・[Q-リンカー-b8-9]GLP-1-(7-37)-Cys^(PEG)-Ala-NH₂:
- ・[Q-リンカー-e8-9]GLP-1-(7-37)-Cys^(PEG)-Ala-NH₂:
- ・[Q-リンカー-f8-9]GLP-1-(7-37)-Cys^(PEG)-Ala-NH₂。

【請求項 2 3】

請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

非経口投与に適した、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

薬剤の調製のための、請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物または請求項23に記載の組成物の使用。

【請求項 26】

高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、肥満、高血圧、症候群X、異脂肪血症、認知障害、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠動脈心疾患および他の循環器の障害、脳卒中、炎症性腸症候群、消化不良および胃潰瘍の治療または予防のための薬剤の調製のための、請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物または請求項23に記載の組成物の使用。

【請求項 27】

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薬剤の調製のための、請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物または請求項23に記載の組成物の使用。

【請求項 28】

摂食を減少させる、 β -細胞アポトーシスを減少させる、 β -細胞機能および β -細胞集団を増加させる、および/または β -細胞のグルコース感受性を回復させるための薬剤の調製のための、請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物または請求項23に記載の組成物の使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

(式中、

R_1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり、

R_2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり、

R_3 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、または R_1 もしくは R_2 と共に5～8員環を形成し、

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素であり、

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

Zは、窒素、炭素、酸素、または硫黄であり

Zが窒素、酸素、または硫黄である場合、Wは存在せず、Zが炭素である場合、Wは水素、またはフッ素である。)

Xaa₁₄は、セリンおよびヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₁₆は、バリン、リシンおよびロイシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、またはXaa₁₆は、T-Uと連結したリシンである。

Xaa₁₈は、セリン、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₂およびXaa₂₃は、グリシン、Aibおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₇は、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β -アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₆、Xaa₃₄、Xaa₃₅およびXaa₃₆は、グリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β -アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシン

である。

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表す NH_2 および OH からなる群から選択される、または Xaa_{26} がグリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、T-Uと連結していない場合、Bは、好ましくは、2~5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントから選択され、1個のアミノ酸はシステインでなければならない、例えば、限定されないが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンなどであり、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結されている。

Tは、α-グルタミン酸、α-アラニン、α-アミノ酪酸および $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ からなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

Tは、以下からなる群から選択され、

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

(式中、

R_1 は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである。

R_2 は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである。

R_3 は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、または R_1 もしくは R_2 と共に5~8員環を形成する。

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素である。

Dは、Gly-Thr-Phe-Thr- Xaa_{14} -Asp- Xaa_{16} -Ser- Xaa_{18} -Tyr-Leu-Glu- Xaa_{22} - Xaa_{23} -Ala-Ala- Xaa_{26} - Xaa_{27} -Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val- Xaa_{34} - Xaa_{35} - Xaa_{36} -Bである。

Xaa_7 は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、β-フルオロメチル-ヒスチジン、およびβ-メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Xaa_{14} は、セリンおよびヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{16} は、バリン、リシンおよびロイシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。または Xaa_{16} は、T-Uと連結したリシンである。

Xaa_{18} は、セリン、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{22} および Xaa_{23} は、グリシン、Aibおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{26} 、 Xaa_{27} 、 Xaa_{34} 、 Xaa_{35} および Xaa_{36} は、グリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。または Xaa_{26} はT-Uと連結したリシンである。

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表す NH_2 および OH からなる群から選択され、または Xaa_{26} がグリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン

ン、Aib(-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、T-Uと連結していない場合、Bは、好ましくは、2~5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントから選択され、1個のアミノ酸はシステインでなければならない、例えば、限定されないが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンなどであり、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結されている。

Tは、 -グルタミン酸、 -アラニン、 -アミノ酪酸および $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ からなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは、以下からなる群から選択され、

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0028】

(式中、

R_1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

R_2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

R_3 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、または R_1 もしくは R_2 と共に5~8員環を形成する。

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

Dは、Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Bである。

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、2-アミノ-ヒスチジン、 -ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、 -フルオロメチル-ヒスチジン、および -メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸であり、

Xaa₁₄は、セリンおよびヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよく、

Xaa₁₆は、バリン、リシンおよびロイシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されている。またはXaa₁₆は、T-Uと連結したリシンである。

Xaa₁₈は、セリン、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₂およびXaa₂₃は、グリシン、Aibおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₇は、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₆、Xaa₃₄、Xaa₃₅およびXaa₃₆は、グリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシンである。

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表す NH_2 およびOHからなる群か

ら選択され、またはXaa₂₆がグリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、T-Uと連結していない場合、Bは、好ましくは、2~5個の天然または非天然のアミノ酸からなるペプチドセグメントから選択され、1個のアミノ酸はシステインでなければならない、例えば、限定されないが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンなどであり、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結されている。

Tは、β-グルタミン酸、β-アラニン、β-アミノ酪酸およびHOOC(CH₂)_nCOOHからなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、または、Tは、以下からなる群から選択され、

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

(式中、

R₁は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシである。

R₂は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシである。

R₃は、水素、(C₁~C₆)アルキルであり、またはR₁もしくはR₂と共に5~8員環を形成する。

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または(C₁~C₆)アルキルである。

Wは、水素、またはフッ素である。

Dは、Gly-Thr-Phe-Thr-Xaa₁₄-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Bである。

Xaa₇は、L-His、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、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、β-フルオロメチル-ヒスチジン、およびβ-メチル-ヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然アミノ酸である。

Xaa₁₄は、セリンおよびヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₁₆は、バリン、リシンおよびロイシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。またはXaa₁₆は、T-Uと連結したリシンである。

Xaa₁₈は、セリン、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₂およびXaa₂₃は、グリシン、Aibおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa₂₆、Xaa₂₇、Xaa₃₄、Xaa₃₅、Xaa₃₆は、グリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。またはXaa₂₆はT-Uと連結したリシンである。

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表すNH₂およびOHからなる群から選択される。またはXaa₂₆がグリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(β-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、T-Uと連結していない場合、Bは、好ましくは、2~5個の天然または非天然

のアミノ酸からなるペプチドセグメントから選択され、1個のアミノ酸はシステインでなければならない、例えば、限定されないが、システイン-セリン-グリシンまたはシステイン-アラニンなどであり、モノメトキシポリエチレングリコールマレイミドが、システインに連結されている。

Tは、 α -グルタミン酸、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸および $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ からなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは、以下からなる群から選択される。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

(式中、

R_1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

R_2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

R_3 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、または R_1 もしくは R_2 と共に5～8員環を形成する。

Xは、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素である。

Yは、水素、ヒドロキシル、フッ素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

Zは、窒素、炭素、酸素、または硫黄である。

Zが窒素、酸素、または硫黄である場合、Wは存在しない。Zが炭素である場合、Wは水素、フッ素である。)

Xaa_{14} は、セリンおよびヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{16} は、バリン、リシンおよびロイシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{18} は、セリン、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{22} および Xaa_{23} は、グリシン、Aibおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Xaa_{27} 、 Xaa_{34} 、 Xaa_{35} および Xaa_{36} は、グリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(α -アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。

Bは、グリシン、末端アミノ酸のアミド形態または遊離酸を表す NH_2 および OH からなる群から選択される。

Tは、 α -グルタミン酸、 α -アラニン、 α -アミノ酪酸および $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ からなる群から選択され、

nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、または27であり、

または、Tは、以下からなる群から選択される。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

(式中、

 R_1 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。 R_2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。 R_3 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、または R_1 もしくは R_2 と共に5～8員環を形成する。 X は、水素、フッ素、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、または酸素である。 Y は、水素、ヒドロキシル、フッ素、または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。 Z は、窒素、炭素、酸素、または硫黄である。 Z が窒素、酸素、または硫黄である場合、 W は存在しない。 Z が炭素である場合、 W は水素、フッ素である。) Xaa_{14} は、セリンおよびヒスチジンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。 Xaa_{16} は、バリン、リシンおよびロイシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。 Xaa_{18} は、セリン、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。 Xaa_{22} および Xaa_{23} は、グリシン、Aibおよびグルタミン酸からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。 Xaa_{26} 、 Xaa_{27} 、 Xaa_{34} 、 Xaa_{35} および Xaa_{36} は、グリシン、リシン、アルギニン、ロイシンおよびアスパラギン、Aib(-アミノイソ酪酸)からなる群から選択される天然または非天然に存在するアミノ酸であり、前記アミノ酸の炭素原子のうちの1つまたは複数は、1つまたは複数のアルキル基で場合によって置換されていてもよい。 Xaa^n 、 Xaa^{n+1} 、 Xaa^{n+2} 、 Xaa^{n+3} 、 Xaa^{n+4} 、 Xaa^m 、 Xaa^{m+1} 、 Xaa^{m+2} 、 Xaa^{m+3} 、 Xaa^{m+4} は、すべて一緒になって、天然または非天然のアミノ酸から選択される1個、または2個、または3個または4個のアミノ酸であってよい。言い換えると、 Xaa^n 、 Xaa^{n+1} 、 Xaa^{n+2} 、 Xaa^{n+3} 、 Xaa^{n+4} 、 Xaa^m 、 Xaa^{m+1} 、 Xaa^{m+2} 、 Xaa^{m+3} 、 Xaa^{m+4} は、すべて一緒になって、システインと共に、2アミノ酸～5アミノ酸セグメントおよびモノメトキシポリエチレングリコールマレイミドに連結したシステインを形成する)。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0170

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

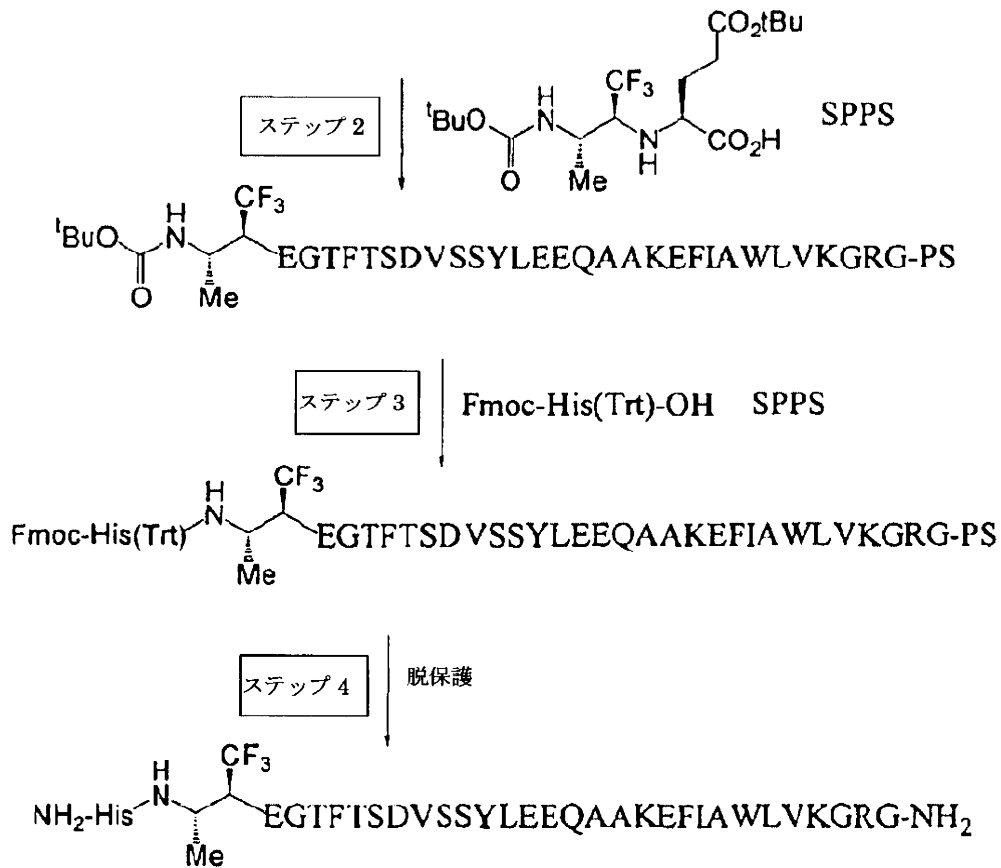
【0170】

【化 3 3】

ステップ 1

Fmoc-Rink アミド MBHA 樹脂

ステップ 1 ↓ SPPS

 $\text{H}_2\text{N-GTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGRG-PS}$ 

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 7 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

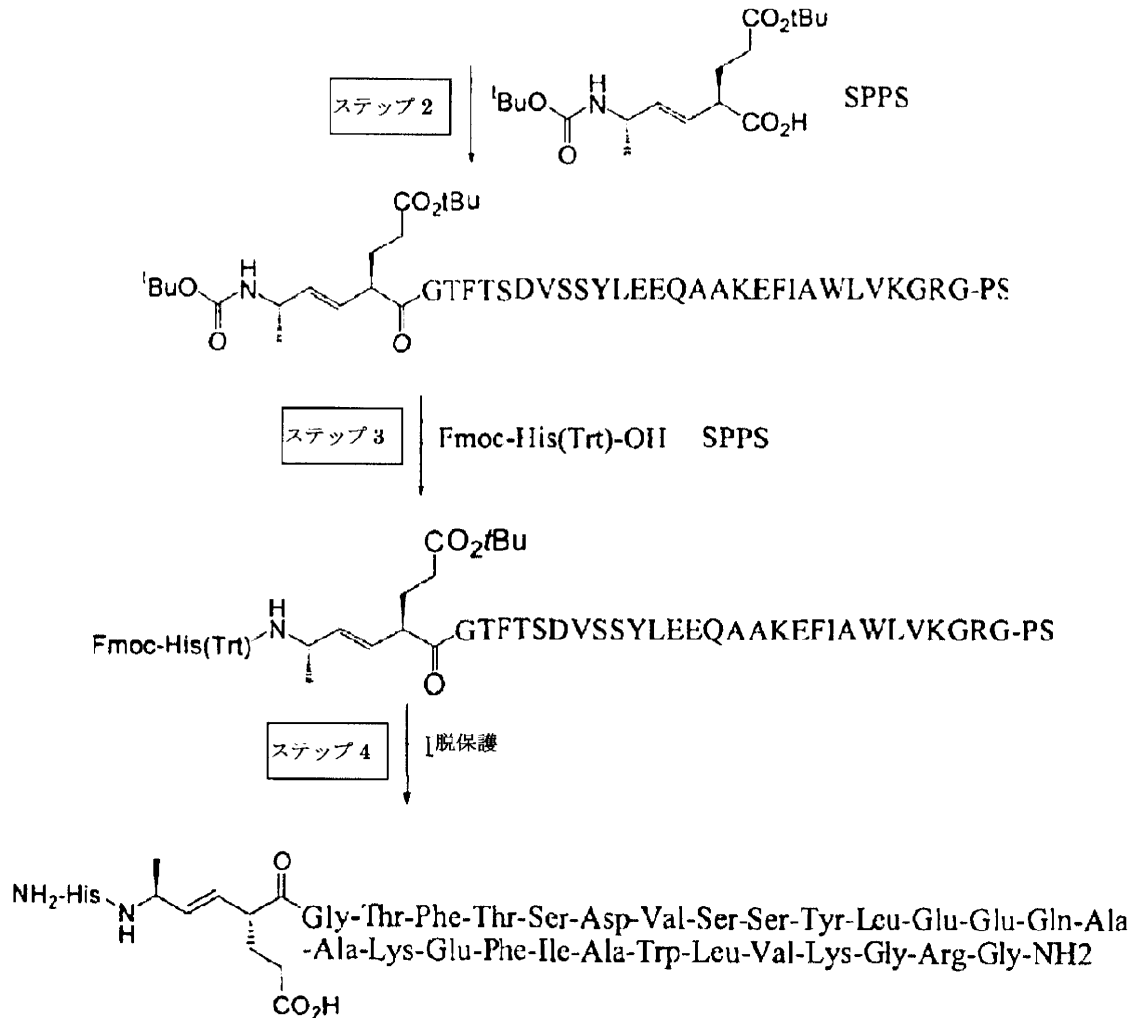
【0 1 7 5】

【化 3 5】

ステップ 1

Fmoc-Rink アミド MBHA 樹脂

ステップ 1 ↓ SPPS

 $\text{H}_2\text{N-GTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGRG-PS}$ 

【誤訳訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 7 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

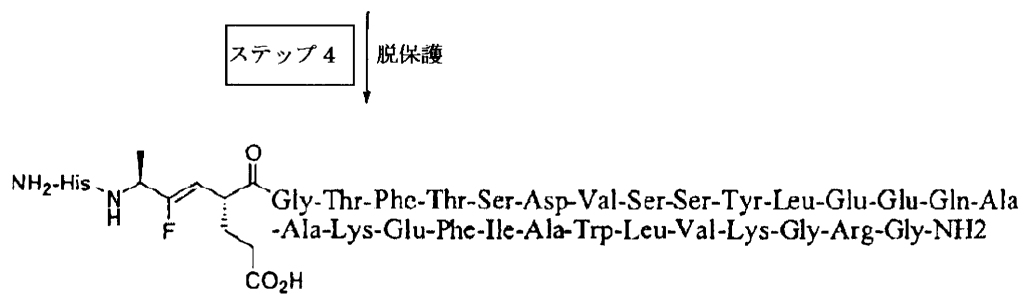
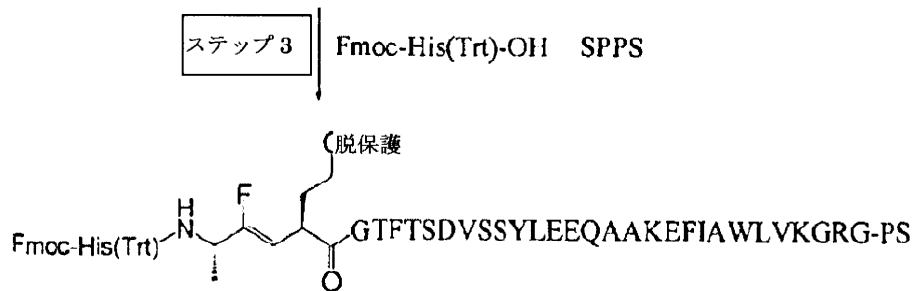
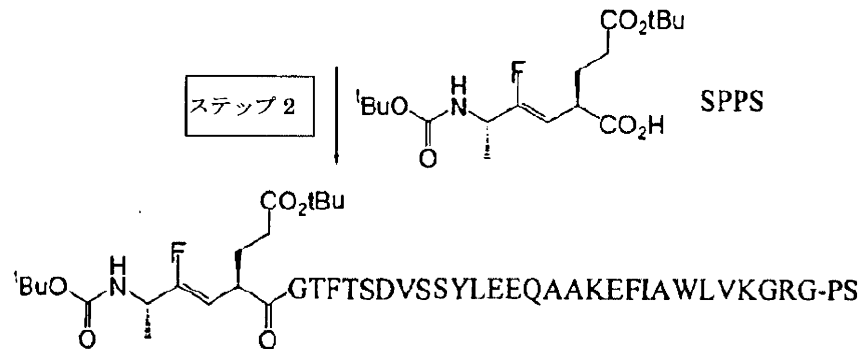
【0 1 7 9】

【化 3 7】

ステップ 1

Fmoc-Rink アミド MBHA 樹脂

ステップ 1 ↓ SPPS

 $\text{H}_2\text{N-GTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLKGRG-PS}$ 

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 8 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

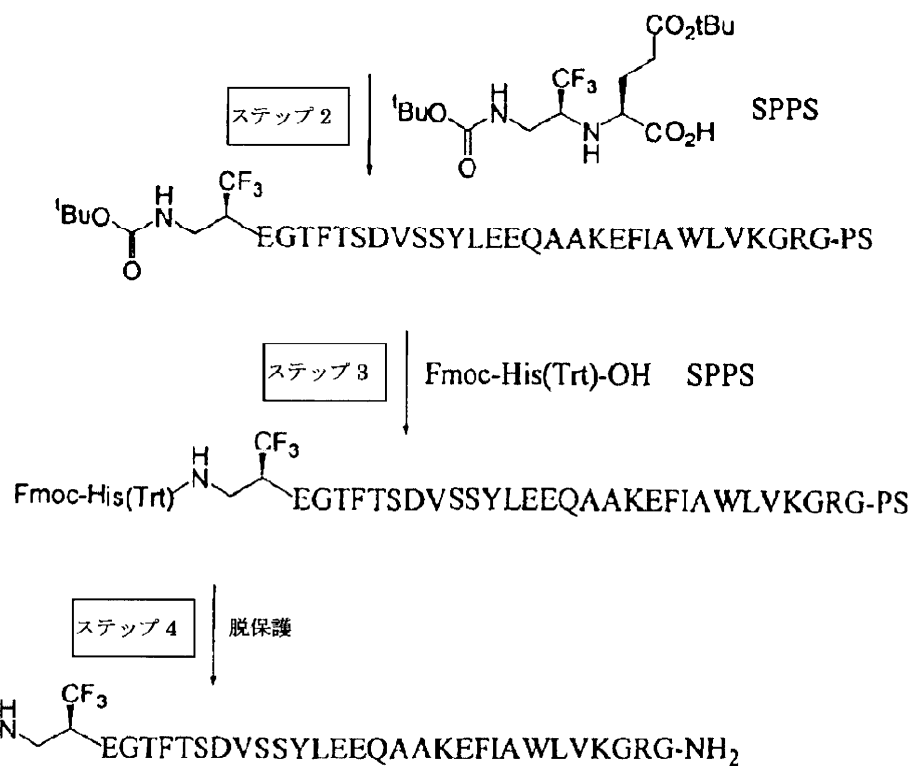
【0 1 8 3】

【化 3 9】

ステップ 1

Fmoc-Rink アミド MBHA 樹脂

ステップ 1 ↓ SPPS

 $\text{H}_2\text{N-GTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGRG-PS}$ 

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 8 7

【訂正方法】変更

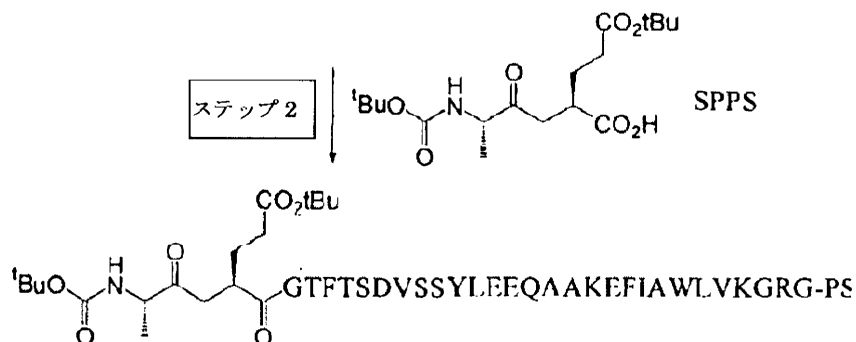
【訂正の内容】

【0 1 8 7】

ステップ 1

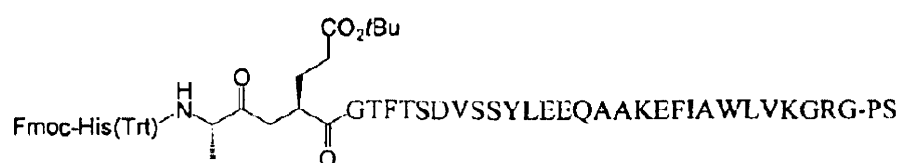
ステップ 1 ↓ SPPS

ステップ 2

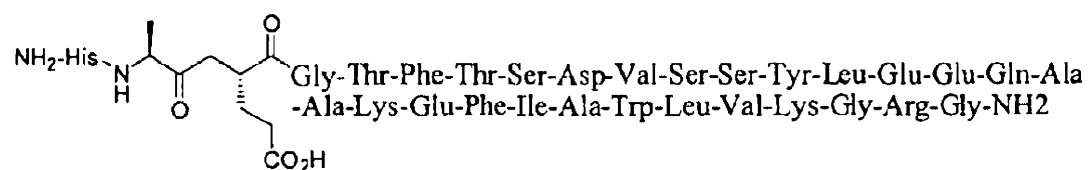


ステップ 3

Fmoc-His(Trt)-OH SPPS

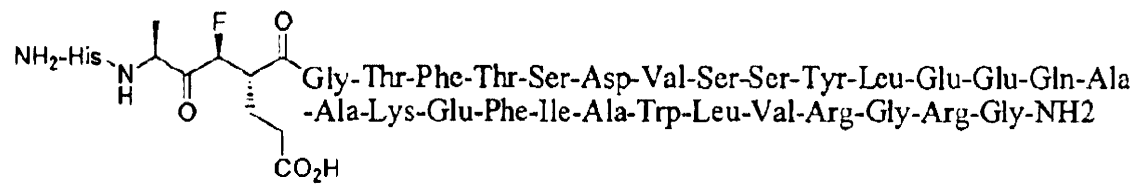


ステップ4 脱保護



【 0 1 9 0 】

【化 4 2】



【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

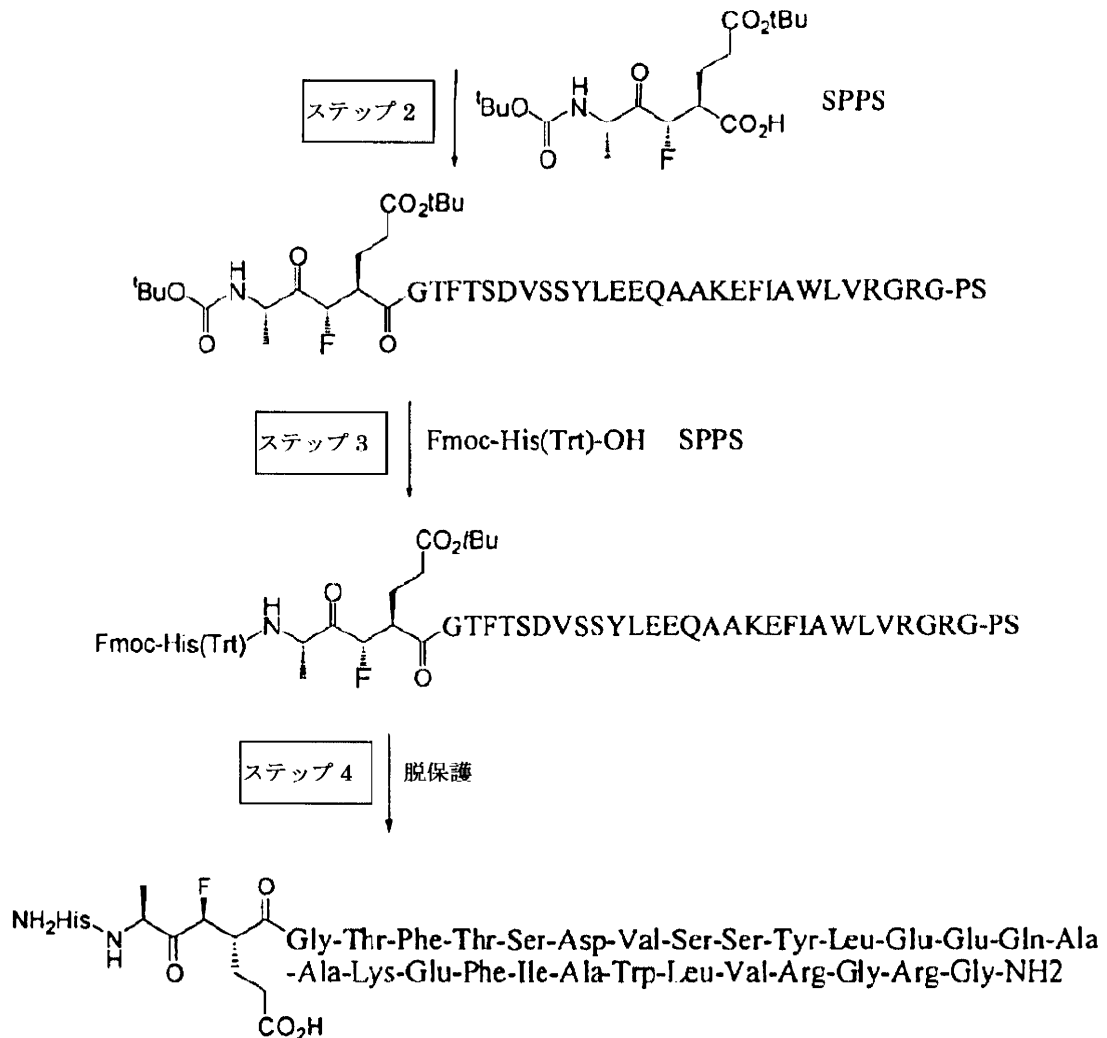
【0 1 9 1】

【化 4 3】

ステップ 1

Fmoc-R_{Fmoc-Rink} アミド MBHA 樹脂

ステップ 1 ↓ SPPS

H₂N-GTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVRGRG-PS

【誤訳訂正 1 5】

【訂正対象書類名】明細書

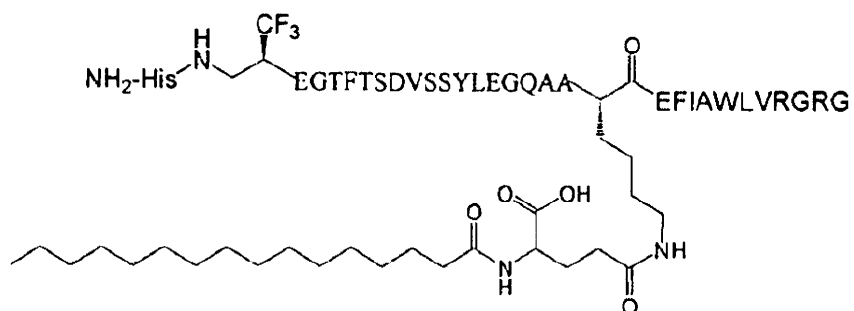
【訂正対象項目名】0 1 9 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 4】

【化 4 4】



【誤訳訂正 1 6】

【訂正対象書類名】明細書

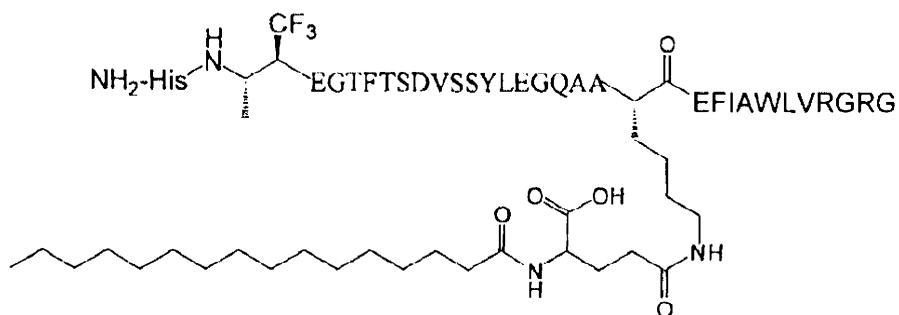
【訂正対象項目名】0 1 9 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 7】

【化 4 5】



【誤訳訂正 1 7】

【訂正対象書類名】明細書

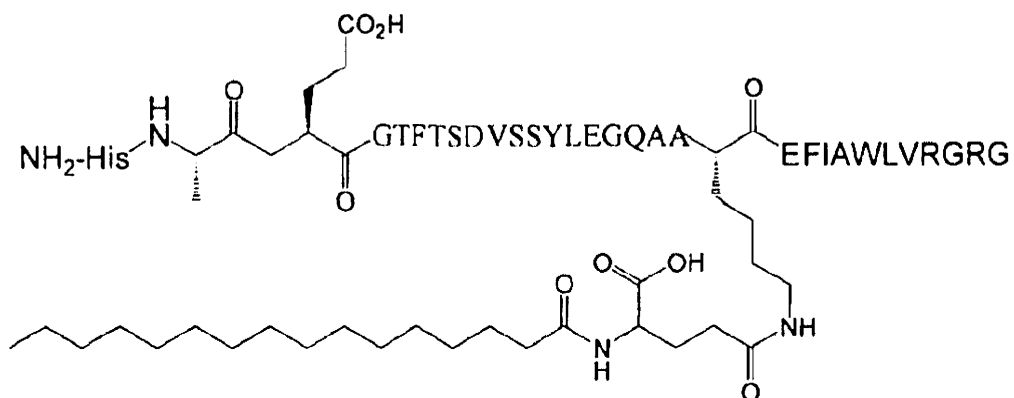
【訂正対象項目名】0 2 0 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

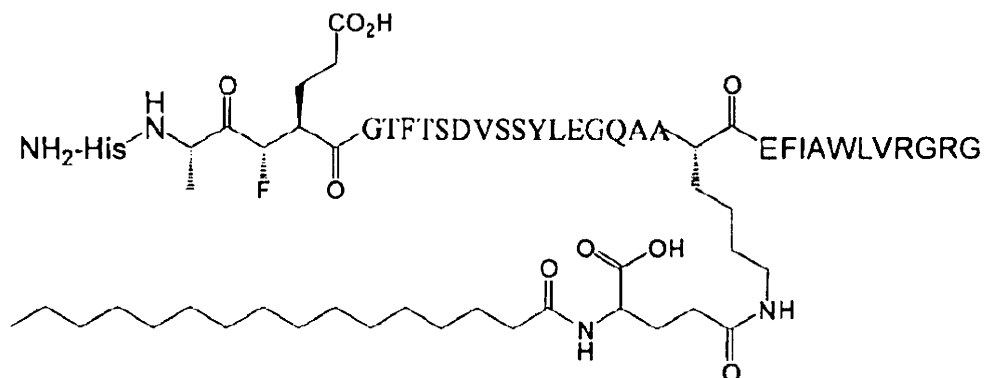
【0 2 0 0】

【化 4 6】

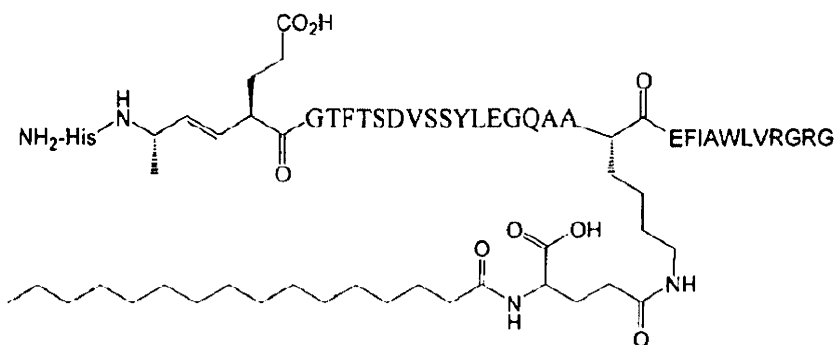


【誤訳訂正 1 8】

【訂正対象書類名】明細書
 【訂正対象項目名】0203
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】
 【0203】
 【化47】

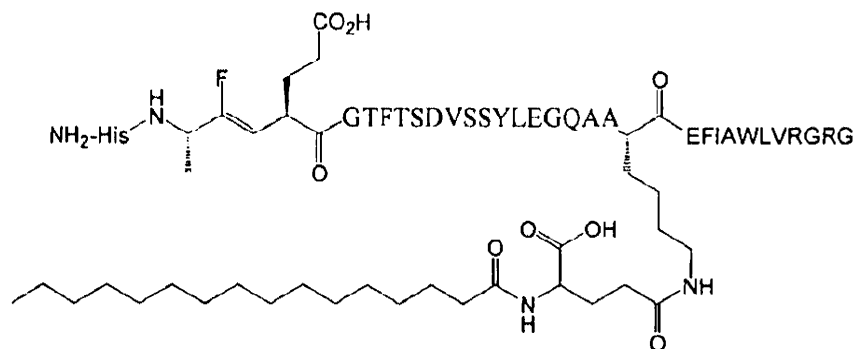


【誤訳訂正19】
 【訂正対象書類名】明細書
 【訂正対象項目名】0206
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】
 【0206】
 【化48】



【誤訳訂正20】
 【訂正対象書類名】明細書
 【訂正対象項目名】0209
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】
 【0209】

【化 4 9】



【誤訳訂正 2 1】

【訂正対象書類名】明細書

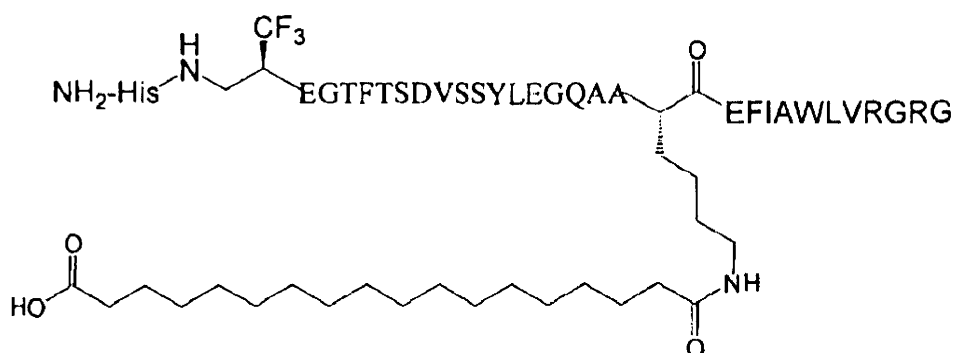
【訂正対象項目名】0 2 1 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 2】

【化 5 0】



【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】明細書

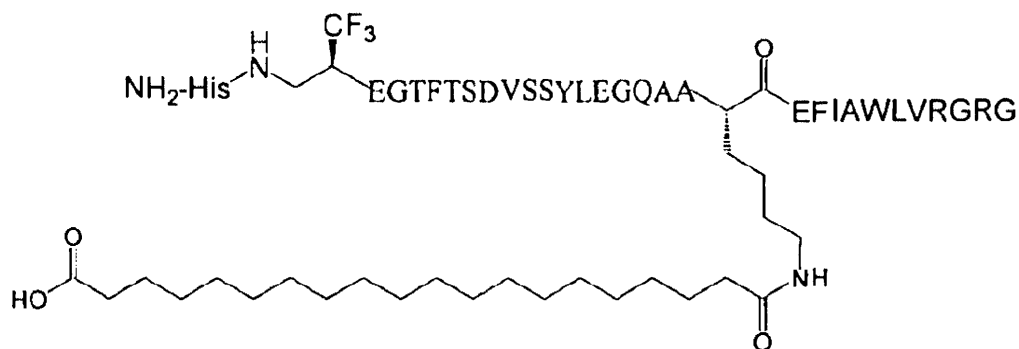
【訂正対象項目名】0 2 1 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 5】

【化 5 1】



【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

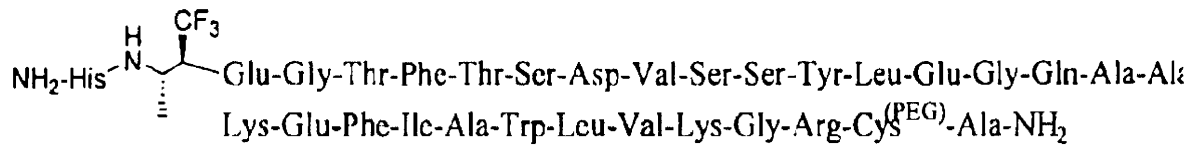
【訂正対象項目名】 0 2 1 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 2 1 8 】

【化 5 2】



【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】 明細書

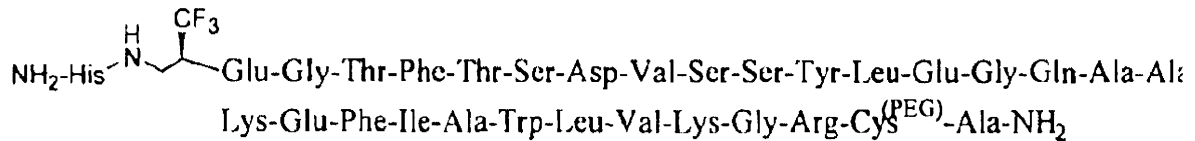
【訂正対象項目名】 0 2 2 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 2 2 1 】

【化 5 3】



【誤訳訂正 2 5】

【訂正対象書類名】 明細書

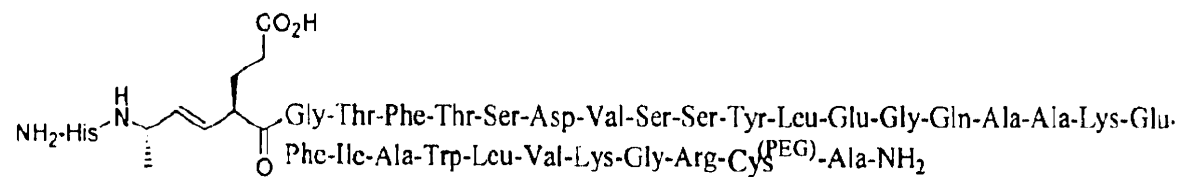
【訂正対象項目名】 0 2 2 4

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 2 2 4 】

【化 5 4】



【誤訳訂正 2 6】

【訂正対象書類名】 明細書

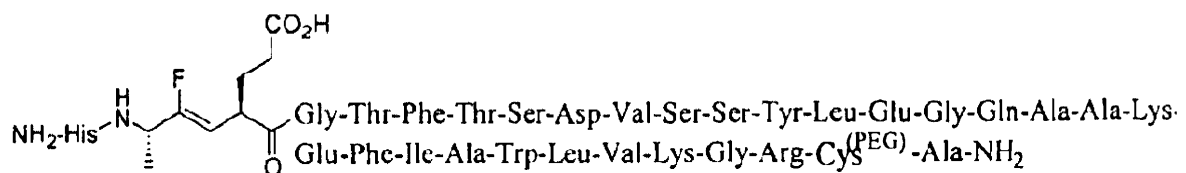
【訂正対象項目名】 0 2 2 7

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

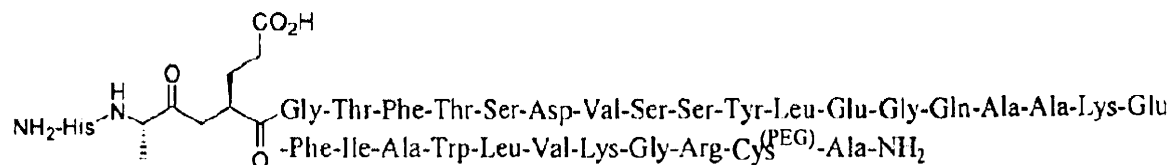
【 0 2 2 7 】

【化 5 5】



【誤訳訂正 2 7】

【訂正対象書類名】明細書
 【訂正対象項目名】0 2 3 0
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】
 【0 2 3 0】
 【化 5 6】



【誤訳訂正 2 8】
 【訂正対象書類名】明細書
 【訂正対象項目名】0 2 3 3
 【訂正方法】変更
 【訂正の内容】
 【0 2 3 3】
 【化 5 7】

