

【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】令和3年9月24日(2021.9.24)

【公表番号】特表2019-520342(P2019-520342A)
 【公表日】令和1年7月18日(2019.7.18)
 【年通号数】公開・登録公報2019-028
 【出願番号】特願2018-563040(P2018-563040)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 14/62 (2006.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)
 C 0 7 H 13/06 (2006.01)
 C 0 7 H 7/02 (2006.01)
 C 0 7 H 19/056 (2006.01)
 C 0 7 H 9/04 (2006.01)
 C 0 7 H 5/04 (2006.01)
 C 0 7 H 15/04 (2006.01)
 C 0 7 H 15/10 (2006.01)
 C 0 7 H 23/00 (2006.01)
 C 0 7 H 13/08 (2006.01)
 C 0 7 H 19/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/62
 A 6 1 K 47/54
 C 0 7 H 13/06 C S P
 C 0 7 H 7/02
 C 0 7 H 19/056
 C 0 7 H 9/04
 C 0 7 H 5/04
 C 0 7 H 15/04 A
 C 0 7 H 15/04 B
 C 0 7 H 15/10
 C 0 7 H 23/00
 C 0 7 H 13/08
 C 0 7 H 19/04
 A 6 1 P 3/10

【誤訳訂正書】

【提出日】令和3年8月11日(2021.8.11)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

さらに、薬剤は、GLP-1、エキセンディン-4のようなエキセンディン、またはリキシセナチド、リラグルチドのようなGLP-1アゴニストのようなインスリン分泌性ペプチドとすることができる。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

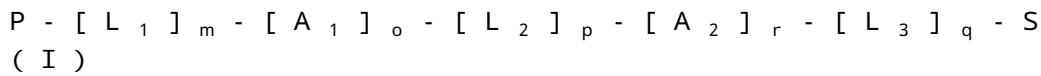
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)のコンジュゲート



[式中、Pは、インスリンまたはインスリン分泌性ペプチドであり、インスリン分泌性ペプチドはGLP-1、エキセンディンおよびGLP-1アゴニストから選択され、GLP-1-アゴニストはリキシセナチドおよびリラグルチドから選択され、

L_1 、 L_2 、および L_3 は互いに独立して、1~20個の原子の鎖長を有するリンカーであり、

A_1 および A_2 は互いに独立して、5~6員の単環式環、もしくは9~12員の二環式環、または互いに連結している2つの5~6員の単環式環および/もしくは9~12員の二環式環であり、ここで、それぞれの環は独立して、飽和、不飽和、または芳香族の炭素環式またはヘテロ環式環であり、それぞれの環は、少なくとも1つの置換基を有してもよく、

Sは、赤血球上に発現されるインスリン非依存性グルコーストランスポーターGLUT1に結合する糖部分であり、ここで、該糖部分Sは、2、4、または6位を経て式(I)のコンジュゲートに結合している末端のピラノースS1部分を含み、

m、o、p、r、およびqは互いに独立して、0または1であり、ここで、rおよびoの少なくとも1つは1である]、

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

Pは、アミノ基、特にインスリンB29Lys残基のアミノ側鎖またはインスリンB1Phe残基のアミノ末端を介して結合しているインスリンである、請求項1に記載の式(I)のコンジュゲート。

【請求項3】

存在する場合、 L_1 、 L_2 、および L_3 は互いに独立して、($C_1 \sim C_{20}$)アルキレン、($C_2 \sim C_{20}$)アルケニレン、または($C_2 \sim C_{20}$)アルキニレンであり、ここで、1個もしくはそれ以上のC原子は、ヘテロ原子もしくはヘテロ原子部分、特にO、NH、N($C_1 \sim 4$)アルキル、S、SO、SO₂、O-SO₂、O-SO₃、O-PO₂、もしくはO-PO₃によって置き換えられていてもよく、かつ/または1個もしくはそれ以上のC原子は、($C_1 \sim 4$)アルキル、($C_1 \sim 4$)アルキルオキシ、オキシ、カルボキシル、ハロゲン、例えばF、Cl、Br、もしくはI、もしくはリン含有基で置換されていてもよく、

い、請求項1または2に記載の式(I)のコンジュゲート。

【請求項4】

存在する場合、(i) L_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキレン、特に($C_1 \sim 4$)アルキレンであり、ここで、1もしくは2個のC原子は、ヘテロ原子もしくはヘテロ原子部分、特にO、NH、N($C_1 \sim 4$)アルキル、S、SO、SO₂、O-SO₂、O-SO₃、O-PO₂、もしくはO-PO₃によって置き換えられていてもよく、かつ/または1個もしくはそれ以上のC原子は、($C_1 \sim 4$)アルキル、($C_1 \sim 4$)アルキルオキシ、オキシ、カルボキシル、ハロゲン、例えばF、Cl、Br、もしくはI、もしくはリン含有基で置換されていてもよい、または

存在する場合、(ii) L_3 はC=Oである、または

存在する場合、(iii) L_2 は、-CO-(CH₂)₃-、-(CH₂)₆-NH-、-(CH₂)₂-CO-(CH₂-CH₂-O)₂-(CH₂)₂-NH-もしくは-

$\text{CH}_2 - \text{O} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_3 -$ から選択される、
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 5】

存在する場合、 A_1 および A_2 は互いに独立して、ヘテロ環式環であり、ここで、該環は、少なくとも 1 つの置換基を有してもよく、そして、特に、

存在する場合、 A_1 および A_2 は互いに独立して、5 ~ 6 員の単環式環または 9 ~ 12 員の二環式環から選択され、ここで、該環は、N、O、および / または S から選択される 1 ~ 4 個の環原子を有するヘテロ環式環であり、該環は、少なくとも 1 つの置換基を有してもよく、そして、さらに特に、

存在する場合、 A_1 および A_2 は互いに独立して、5 ~ 6 員の単環式環であり、ここで、該環は、特にピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニルから選択されるヘテロアルキル環であり、該環は、少なくとも 1 つの置換基を有してもよい、または 9 ~ 12 員の二環式環であり、ここで、該環は、N、O、および / または S から選択される 1 ~ 4 個の環原子を有するヘテロアルキル環であり、該環は、少なくとも 1 つの置換基を有してもよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 6】

存在する場合、(i) A_1 および A_2 は互いに独立して、1, 2, 3 - トリアゾリルである、または

存在する場合、(ii) A_2 は 1, 2, 3 - トリアゾリルである、または

存在する場合、(iii) A_2 はピペラジニルである、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 7】

(i) $r = 1$ で A_2 は存在しており、 $o = 0$ で A_1 は存在していない、または

(ii) $r = 1$ で A_2 は存在しており、 $o = 1$ で A_1 は存在している、

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 8】

(i) $m = 1$ 、 $o = 0$ 、 $p = 0$ 、および $q = 0$ もしくは 1 である、または

(ii) $m = 1$ 、 $o = 1$ 、 $p = 1$ 、および $q = 0$ もしくは 1 である、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 9】

存在する場合、(i) A_2 はピペラジニルであり、 L_2 は存在しておらず、 A_1 はシクロヘキサニルである、または

存在する場合、(ii) A_2 はピペラジニルであり、 L_2 は $-\text{CH}_2-$ であり、 A_1 はシクロヘキサニルである、または

存在する場合、(iii) A_2 はピペラジニルであり、 L_2 は存在しておらず、 A_1 はフェニルである、または

存在する場合、(iv) A_2 は 1, 2, 3 - トリアゾリルであり、 L_2 は存在しておらず、 A_1 はフェニルである、

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

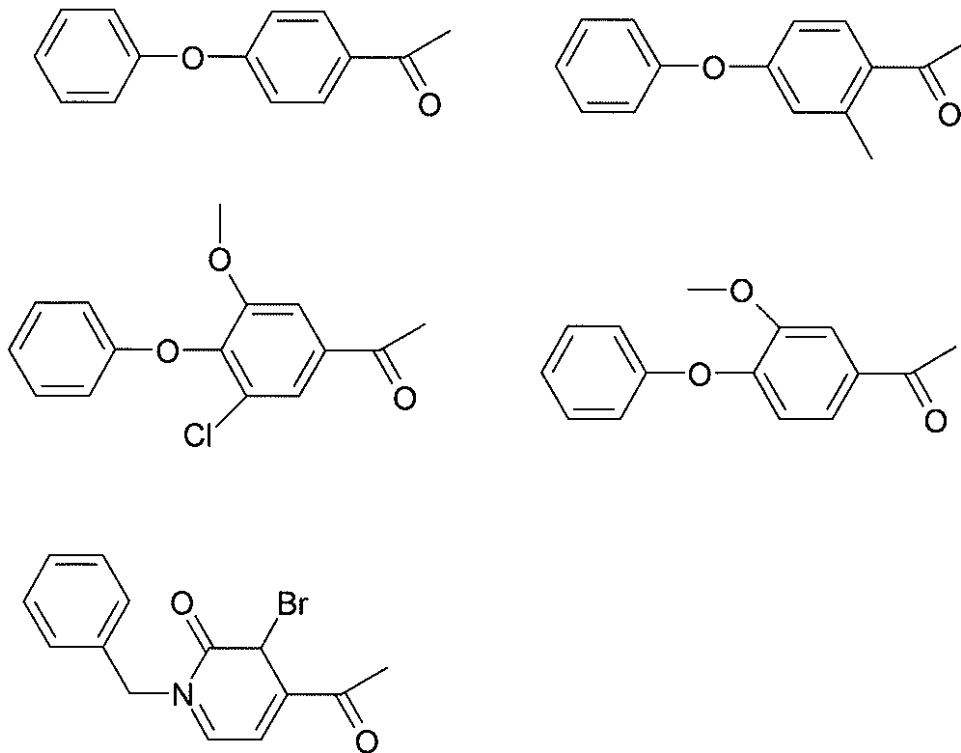
【請求項 10】

存在する場合、 L_3 は $-\text{CO}-$ であり、 A_1 はフェニルであり、 L_2 は $-\text{O}-$ であり、 A_1 はフェニルであり、ここで、各環は無置換でもよく、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、(C_{1-4}) アルキル - (C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、OH、ベンジル、 $-\text{O}-$ ベンジル、カルボキシル、カルボキシエステル、カルボキサミド、またはモノ (C_{1-4}) アルキルもしくはジ (C_{1-4}) アルキルカルボキサミドから選択される少なくとも 1 つの置換基、例えば 1 ~ 3 つの置換基を有してもよい、

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 11】

存在する場合、基 - A₂ - L₃ - は、
【化 1】

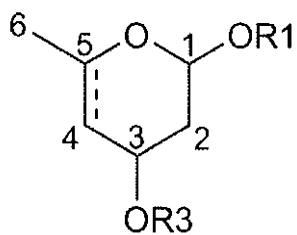


から選択される、請求項 1 ~ 10 いずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 1 2】

糖部分 S は、2、4、または 6 位を経て式 (I) のコンジュゲートに結合している、式 (II) の骨格構造

【化 2】



(II)

[式中、1、2、3、4、5、および 6 は、ピラノース部分の C 原子の位置を表し、

【化 3】

—

は単結合であり、

【化 4】

==

は単結合または二重結合であり、

R 1 および R 3 は、H または保護基である]

を有する末端のピラノース部分 S 1 を含み、そして、特に、

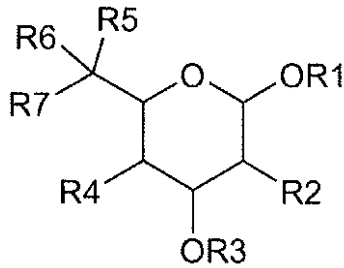
末端のピラノース部分 S 1 は、グルコース、ガラクトース、4 - デオキシグルコース、

および 4, 5 - デヒドログルコース誘導体から選択され、ここで、末端のピラノース部分 S 1 は、2、4、もしくは 6 位を経て式 (I) のコンジュゲートに結合しており、または 6 位を経て結合しているマンノースである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

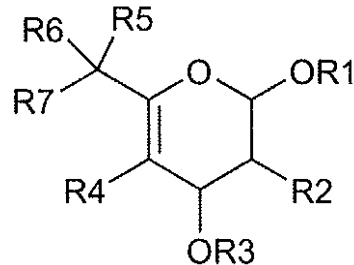
【請求項 13】

末端のピラノース部分 S 1 は、式 (IIIa) または (IIIb)

【化 5】



(IIIa)



(IIIb)

を有し、式中、R 1 は、H または保護基であり、

R 2 は、OR 8、もしくは NHR 8、または式 (I) のコンジュゲートへの結合部位であり、ここで、R 8 は、H または保護基であり、

R 3 は、H または保護基であり、

R 4 は、H、OR 8、もしくは NHR 8、または式 (I) のコンジュゲートへの結合部位であり、ここで、R 8 は、H または保護基であり、

または、R 1 および R 2 ならびに / もしくは R 3 および R 4 はそれらが結合しているピラノース環原子と一緒にあって、環式基、例えばアセタールを形成し、

R 5 および R 6 は H であり、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、カルボニル基を形成し、

R 7 は、OR 8、もしくは NHR 8、または式 (I) のコンジュゲートへの結合部位であり、ここで、R 8 は、H または保護基であり、

ここで、R 2、R 4、および R 7 の 1 つは、式 (I) のコンジュゲートへの結合部位である、請求項 12 に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 14】

R 1 および R 3 は H である、請求項 12 または 13 に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 15】

R 2 は、OR 8、または式 (I) のコンジュゲートへの結合部位であり、

R 4 は、H、OR 8、または式 (I) のコンジュゲートへの結合部位であり、

R 7 は、OR 8、または式 (I) のコンジュゲートへの結合部位であり、

ここで、R 8 は、H または保護基である、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

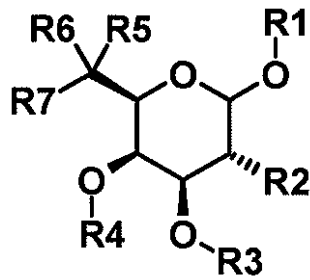
【請求項 16】

ピラノース部分 S 1 の 6 位、特に R 7 は、式 (I) のコンジュゲートへの結合部位である、請求項 12 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

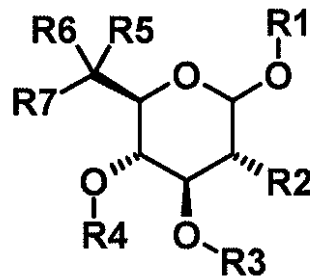
【請求項 17】

ピラノース部分 S 1 は、式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、または (IVe)

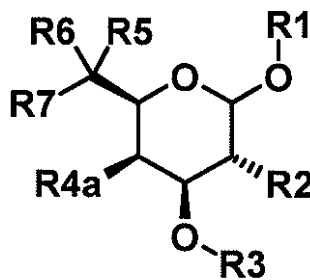
【化6】



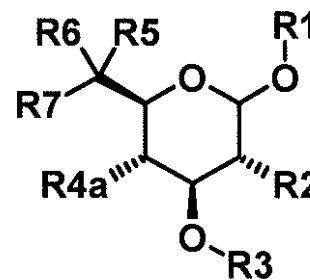
(IVa)



(IVb)

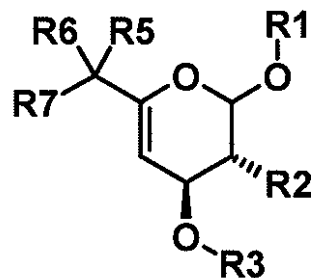


(IVc)



(IVd)

または



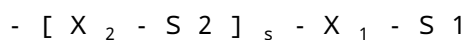
(IVe)

を有し、式中、R1、R2、R3、R5、R6、およびR7は、請求項13～16のいずれか1項に記載の通りであり、

R4は、H、保護基、もしくは式(I)のコンジュゲートへの結合部位であり、
 または、R4aは、H、もしくは式(I)のコンジュゲートへの結合部位である、
 請求項12～16のいずれか1項に記載の式(I)のコンジュゲート。

【請求項18】

糖部分Sは、式(V)



(V)

を有し、式中、X1は、結合またはO、特に結合であり、

X2は、結合、NH、またはO、特に結合であり、

S2は、特に少なくとも1つのヘキソースまたはペントース部分、さらに詳細には少なくとも1つのピラノースまたはフラノース部分を含む、単糖または二糖部分であり、

S1は、請求項13～16のいずれか1項に記載の末端のピラノース部分であり、

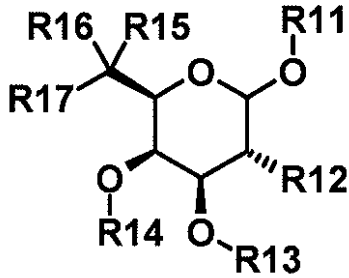
sは、0または1であり、そして、

糖部分 S 2 は、特にグルコース、ガラクトース、4 - デオキシグルコースおよび 4 , 5 - デヒドログルコース誘導体から選択されるピラノース部分、または特にフルクトース誘導体から選択されるフラノース部分である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

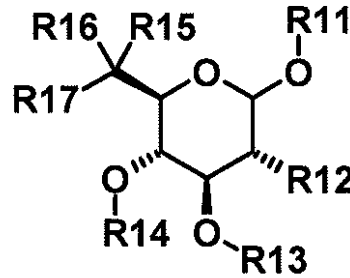
【請求項 19】

糖部分 S 2 は、式 (V I a)、(V I b)、(V I c)、(V I d)、または (V I e)

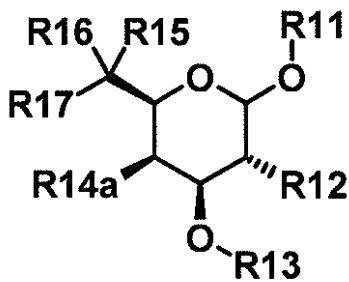
【化 7】



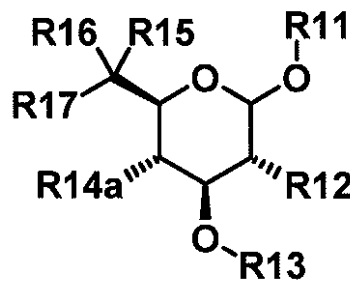
(VIa)



(VIb)

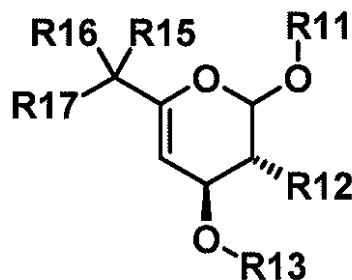


(VIc)



(VI d)

または



(VIe)

を有し、式中、R 1 1 は、X₁ への結合であり、

R 1 2 は、OR 8、もしくははNHR 8またはX₂ への結合部位であり、ここで、R 8 は、Hまたは保護基であり、

R 1 3 は、Hまたは保護基であり、

R 1 4 は、R 8、またはX₂ への結合部位であり、ここで、R 8 は、Hまたは保護基であり、

R 1 4 a は、H、またはX₂ への結合部位であり、

R 1 5 およびR 1 6 はHであり、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、カルボニル基を形成し、

R 1 7 は、OR 8、またはX₂ への結合部位であり、ここで、R 8 は、Hまたは保護基であり、

または、R 1 1 および R 1 2 ならびに / もしくは R 1 3 および R 1 4 はそれらが結合している環原子と一緒にあって、アセタールのような環式基を形成し、

ここで、R 1 2、R 1 4、および R 1 7 の 1 つは、X₂ への結合部位である、請求項 1 8 に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 2 0】

インスリン非依存性グルコーストランスポーター G l u T 1 に対して 1 0 ~ 5 0 0 n M の親和性を有する、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 2 1】

周囲媒体中のグルコース濃度に依存して、インスリン非依存性グルコーストランスポーター G l u T 1 に可逆的に結合する、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 2 2】

糖部分 S は、単一の末端の糖部分を含む、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 2 3】

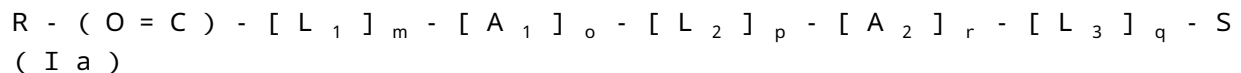
医薬品、特にヒト用医薬における使用のための、特に、調節不全のグルコース代謝に関連し、それによって引き起こされ、かつ / またはそれを伴う障害の予防および / または治療における使用のための、さらに特に、糖尿病、特に 2 型糖尿病または 1 型糖尿病の予防および / または治療における使用のための、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 2 4】

活性剤としての請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

式 (I a) の化合物

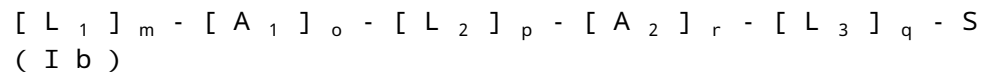


[式中、L₁、L₂、L₃、A₁、A₂、S、m、o、p、r、および q は、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の通りであり、

R は、H、ハロゲン、OH、O - アルキル -、4 - ニトロフェニルエステル、スクシネートまたは N - ヒドロキシベンゾトリアゾールのような無水物形成基または別の活性エステル形成基である]、

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または

式 (I b) の化合物



[式中、L₁、L₂、L₃、A₁、A₂、S、m、o、p、r、および q は、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の通りである]、

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。