

【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17年12月8日(2005.12.8)

【公表番号】特表2002-511067(P2002-511067A)

【公表日】平成14年4月9日(2002.4.9)

【出願番号】特願平10-550786

【国際特許分類第7版】

C 0 7 K 14/00

A 6 1 K 38/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/44

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 29/00

【F I】

C 0 7 K 14/00 Z N A

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/44

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月27日(2005.5.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成17年5月27日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願平10-550786号

2. 発明の名称

環式CRFアゴニスト

3. 補正をする者

ザ ソーク インスティテュート フォー バイオロジカル  
スタディーズ

4. 代 理 人

東京都港区赤坂2丁目6番20号

電 話 (03)3589-1201 (代表)

(7748) 弁理士 谷 義 一



5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正対象書類名

明 細 書

7. 補正対象項目名

請求の範囲

8. 補正の内容

請求の範囲を別紙の通り補正する。



以 上



## 別紙

## 請求の範囲

1. 式：(シクロ30～33)  $Y_1$ -Ser-R<sub>8</sub>-Asp-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>-D-Phe-R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-Arg-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-R<sub>21</sub>-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub>-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-R<sub>27</sub>-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-Glu-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-R<sub>34</sub>-Arg-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-R<sub>38</sub>-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-NH<sub>2</sub>を有する35残基の環状CRFアゴニストペプチドであって、

$Y_1$ は15以下の炭素原子を有するアシル基であり；R<sub>8</sub>はLeuまたはIleであり；R<sub>10</sub>はLeuまたはCMLであり；R<sub>11</sub>はThrまたはSerであり；R<sub>13</sub>はHis、TyrまたはGluであり；R<sub>14</sub>はCMLまたはLeuであり；R<sub>15</sub>はCMLまたはLeuであり；R<sub>17</sub>はGlu、CML、AsnまたはLysであり；R<sub>18</sub>はVal、CML、NleまたはMetであり；R<sub>19</sub>はCML、LeuまたはIleであり；R<sub>20</sub>はGlu、D-Glu、CysまたはHisであり；R<sub>21</sub>はNle、Leu、CMLまたはMetであり；R<sub>22</sub>はAla、D-Ala、Aib、Thr、AspまたはGluであり；R<sub>23</sub>はArg、Cys、OrnまたはLysであり；R<sub>24</sub>はAla、Gln、Ile、Asn、CMLまたはAibであり；R<sub>25</sub>はAspまたはGluであり；R<sub>26</sub>はGln、AsnまたはLysであり；R<sub>27</sub>はCML、Glu、GlnまたはLeuであり；R<sub>28</sub>はAla、Lys、ArgまたはAibであり；R<sub>29</sub>はGln、AibまたはGluであり；R<sub>31</sub>はAibまたはCys以外の天然のL-異性体 $\alpha$ -アミノ酸であり；R<sub>32</sub>はHis、D-His、AibまたはCys以外の天然のL-異性体またはD-異性体 $\alpha$ -アミノ酸であり；R<sub>33</sub>はLysまたはOrnであり；R<sub>34</sub>はAsnまたはAibであり；R<sub>36</sub>はLys、Orn、Arg、Har、CMLまたはLeuであり；R<sub>37</sub>はCML、Leu、NleまたはTyrであり；R<sub>38</sub>はNle、Met、CMLまたはLeuであり；R<sub>39</sub>はGlu、AibまたはAspであり；R<sub>40</sub>はIle、Aib、CML、Thr、Glu、Ala、Val、Leu、Nle、Phe、Nva、GlyまたはGlnであり；そしてR<sub>41</sub>はAla、Aib、Ile、CML、Gly、Val、Leu、Nle、Phe、N

v a または G l n であり、R<sub>20</sub> および R<sub>23</sub> の間に別の環化結合が存在してもよいという条件であり、D-Phe は、Phe、Leu、Tyr、D-Leu、D-Tyr、D-Cpa、D-Trp、D-Nal、D-Pal または別の D-異性体 α-アミノ酸により置換されていてもよいことを特徴とする CRF アゴニストペプチド。

2. 式: (シクロ30~33) Y<sub>1</sub>-Ser-R<sub>8</sub>-Asp-Leu-R<sub>11</sub>-D-Phe-His-R<sub>14</sub>-Leu-Arg-Glu-R<sub>18</sub>-Leu-R<sub>20</sub>-Nle-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub>-Ala-R<sub>25</sub>-Gln-Leu-Ala-R<sub>29</sub>-Glu-Ala-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-R<sub>34</sub>-Arg-R<sub>36</sub>-R<sub>37</sub>-Nle-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-NH<sub>2</sub> を有する請求項1に記載の CRF アゴニストペプチドであって、

Y<sub>1</sub> は7以下の炭素原子を有するアシル基であり; R<sub>8</sub> は Leu または Ile であり; R<sub>11</sub> は Thr または Ser であり; R<sub>14</sub> は Leu または CML であり; R<sub>18</sub> は Val、Nle、CML または Met であり; R<sub>20</sub> は Glu または D-Glu であり; R<sub>22</sub> は Ala または Thr であり; R<sub>23</sub> は Arg または Lys であり; R<sub>25</sub> は Asp または Glu であり; R<sub>29</sub> は Gln または Glu であり; R<sub>32</sub> は His、Aib、Ala、D-His、D-Arg、D-2Nal、D-Glu、D-Ala または D-Cys 以外の天然の D-異性体アミノ酸であり; R<sub>33</sub> は Lys または Orn であり; R<sub>34</sub> は Asn または Aib であり; R<sub>36</sub> は Lys または Leu であり; R<sub>37</sub> は Leu または CML であり; R<sub>39</sub> は Glu または Asp であり; R<sub>40</sub> は Ile、CML または Glu であり; そして R<sub>41</sub> は Ile、Aib または Ala であり、D-Phe を Phe に置換してもよいことを特徴とする CRF アゴニストペプチド。

3. 式: (シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>;

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>;

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-D-Glu-Nle-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>;または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>

を有することを特徴とする請求項1に記載のCRFアゴニストペプチド。

4. 式:(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Nle-Leu-Glu-Nle-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Glu-Ala-D-Ala-Lys-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala-NH<sub>2</sub>;または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Asn-Nle-Ile-Glu-Nle-Ala-Arg-Ile-Glu-Asn-Glu-Arg-Glu-Glu-Ala-Gly-Lys-Asn-Arg-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Val-NH<sub>2</sub>;

(シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Ser-D-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Lys-Nle-Ile-Glu-I

le-Glu-Lys-Gln-Glu-Lys-Glu-Lys-Gln-Glu-Ala-D-Ala-Lys-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Asp-Thr-Ile-NH<sub>2</sub>;

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Nle-Leu-Glu-Nle-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Glu-Ala-Ala-Lys-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala-NH<sub>2</sub>;

(シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Asn-Nle-Ile-Glu-Nle-Ala-Arg-Asn-Glu-Asn-Gln-Arg-Glu-Glu-Ala-Gly-Lys-Asn-Arg-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Val-NH<sub>2</sub>; または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Ser-D-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Lys-Nle-Ile-Glu-Ile-Glu-Lys-Gln-Glu-Lys-Glu-Lys-Gln-Glu-Ala-Ala-Lys-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Asp-Thr-Ile-NH<sub>2</sub>

を有することを特徴とする請求項1に記載のCRFアゴニストペプチド。

5. 式: (シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Asn-Nle-Ile-Glu-Nle-Ala-Arg-Asn-Glu-Asn-Gln-Arg-Glu-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Val-NH<sub>2</sub>、または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Ser-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Lys-Nle-Ile-Glu-Ile-Glu-Lys-Gln-Glu-Lys-Glu-Lys-Gln-Glu

-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Asp-Thr-Ile-NH<sub>2</sub>、または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Nle-Leu-Glu-Nle-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala-NH<sub>2</sub>、または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>、または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Ile-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Asn-Nle-Ile-Glu-Nle-Ala-Arg-Ile-Glu-Asn-Glu-Arg-Glu-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Val-NH<sub>2</sub>、または

(シクロ30~33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Asp-Ile-Ala-NH<sub>2</sub>

を有することを特徴とする請求項1に記載のCRFアゴニストペプチド。

6. 式: (シクロ30~33) Y<sub>1</sub>-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-R<sub>23</sub>-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Glu-Ala-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle

-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>を有することを特徴とする請求項1に記載のCRFアゴニストペプチドまたは無毒性のその塩であって、

Y<sub>1</sub>は15以下の炭素原子を有するアシル基であり；R<sub>23</sub>はArgまたはLysであり；R<sub>32</sub>はHis、Aib、D-His、D-Arg、D-Pal、D-Nal、またはCys以外の別の天然のD-異性体またはL-異性体α-アミノ酸であり；R<sub>33</sub>はLysまたはOrnであり、D-PheをD-LeuまたはD-2Nalに置換してもよいことを特徴とするアゴニストCRFペプチドまたは無毒性のその塩。

7. 式：(シクロ30~33) Y<sub>1</sub>-Ser-R<sub>8</sub>-Asp-Leu-R<sub>11</sub>-Phe-R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-R<sub>15</sub>-Arg-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>-R<sub>19</sub>-R<sub>20</sub>-Nle-R<sub>22</sub>-R<sub>23</sub>-R<sub>24</sub>-R<sub>25</sub>-R<sub>26</sub>-CML-R<sub>28</sub>-R<sub>29</sub>-Glu-R<sub>31</sub>-R<sub>32</sub>-R<sub>33</sub>-R<sub>34</sub>-Arg-R<sub>36</sub>-CML-Nle-R<sub>39</sub>-R<sub>40</sub>-R<sub>41</sub>-NH<sub>2</sub>を有することを特徴とする請求項1に記載のCRFアゴニストペプチドまたは無毒性のその塩であって、

Y<sub>1</sub>は7以下の炭素原子を有するアシル基であり；R<sub>8</sub>はLeuまたはIleであり；R<sub>11</sub>はThrまたはSerであり；R<sub>13</sub>はHis、TyrまたはGluであり；R<sub>14</sub>はLeuまたはCMLであり；R<sub>15</sub>はLeuまたはCMLであり；R<sub>17</sub>はGluまたはAsnであり；R<sub>18</sub>はVal、CML、NleまたはMetであり；R<sub>19</sub>はLeuまたはCMLであり；R<sub>20</sub>はD-GluまたはGluであり；R<sub>22</sub>はAla、D-Ala、Aib、Thr、Asp、またはGluであり；R<sub>23</sub>はArgまたはLysであり；R<sub>24</sub>はAla、CML、またはAibであり；R<sub>25</sub>はAspまたはGluであり；R<sub>26</sub>はGln、AsnまたはLysであり；R<sub>28</sub>はAlaまたはAibであり；R<sub>29</sub>はGln、AibまたはGluであり；R<sub>31</sub>はAlaまたはAibであり；R<sub>32</sub>はHis、D-His、Aibまたは別のL-異性体またはD-異性体α-アミノ酸であり；R<sub>33</sub>はLysまたはOrnであり；R<sub>34</sub>はAspまたはAibであり；R<sub>36</sub>はLys、Orn、Arg、Har、CMLまたはLeu；R<sub>39</sub>はGlu、AibまたはAspであり；R<sub>40</sub>はIle、CML、Aib、Thr、Glu、Ala、Val、Leu、Nle、

Phe、Nva、GlyまたはGlnであり；そしてR<sub>41</sub>はAla、Aib、Ile、CML、Gly、Val、Leu、Nle、Phe、NvaまたはGlnであり、D-PheをD-LeuまたはPheまたはLeuに置換してもよいことを特徴とするCRFアゴニストペプチドまたは無毒性のその塩。

8. 式：(シクロ30～33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-CML-Ala-Gln-Glu-Ala-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>；または

(シクロ30～33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-CML-Ala-Gln-Glu-Ala-D-His-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>；または

(シクロ30～33) Ac-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-D-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Nle-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-CML-Ala-Gln-Glu-Ala-Aib-Lys-Asn-Arg-Lys-Leu-Nle-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>

を有することを特徴とする請求項7に記載のCRFアゴニストペプチド。

9. 請求項1～8のいずれか1項に記載の有効量のCRFアゴニストペプチドまたは無毒性のその付加塩と、薬剤学的または獣医学的に許容される液体または固体のそれらのための担体とを含むことを特徴とする、哺乳類でのACTHおよびβ-END-LIの分泌を刺激するための組成物。

10. 薬剤の調製に請求項1～8のいずれか1項に記載のCRFアゴニストペプチドまたは無毒性のその塩を使用する方法。