

【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 7 月 9 日 (2015.7.9)

【公表番号】特表 2014-516036 (P2014-516036A)

【公表日】平成 26 年 7 月 7 日 (2014.7.7)

【年通号数】公開・登録公報 2014-036

【出願番号】特願 2014-511553 (P2014-511553)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/00

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 0 7 K 7/06

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 5 月 15 日 (2015.5.15)

【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

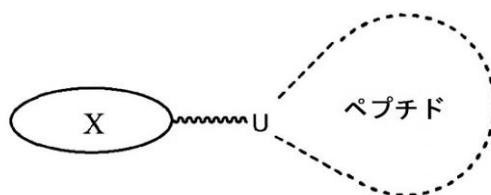
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ペプチドに共有結合的に付けられた、界面活性物質 X を含むペプチド生成物であって、
該ペプチドは、リンカーアミノ酸 U および少なくとも 1 つの他のアミノ酸を含み：

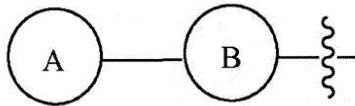
【化 1】



式 I

式中、X は：

【化 2】



であり、

式中、

A は、疎水基であり；および

B は、リンカーアミノ酸 U を介してペプチドに共有結合的に付けられた親水基であることを特徴とする、ペプチド生成物。

【請求項 2】

A は、置換または非置換の $C_{1} - C_{30}$ アルキル鎖、置換または非置換のアルコキシアリール基、置換または非置換のアラルキル基、またはステロイド核を含有する部分であることを特徴とする、請求項 1 に記載のペプチド生成物。

【請求項 3】

B は、糖類であり、あるいは随意に、B は、グルコース、マンノース、マルトース、グルクロン酸、ガラクトロン酸、ジグルクロン酸およびマルツロン酸から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載のペプチド生成物。

【請求項 4】

界面活性物質 X は、1 - アルキルグリコシドクラスの界面活性物質であり、あるいは随意に、界面活性物質 X 中の親水基は、アミド結合を介してペプチドに付けられ、あるいは随意に、界面活性物質 X は、1 - アイコシルベータ - D - グルクロン酸、1 - オクタデシルベータ - D - グルクロン酸、1 - ヘキサデシルベータ - D - グルクロン酸、1 - テトラデシルベータ - D - グルクロン酸、1 - ドデシルベータ - D - グルクロン酸、1 - デシルベータ - D - グルクロン酸、1 - オクチルベータ - D - グルクロン酸、1 - アイコシルベータ - D - ジグルクロン酸、1 - オクタデシルベータ - D - ジグルクロン酸、1 - ヘキサデシルベータ - D - ジグルクロン酸、1 - テトラデシルベータ - D - ジグルクロン酸、1 - ドデシルベータ - D - ジグルクロン酸、1 - デシルベータ - D - ジグルクロン酸、1 - オクチルベータ - D - ジグルクロン酸、または官能化された 1 - アイコシルベータ - D - グルコース、1 - オクタデシルベータ - D - グルコース、1 - ヘキサデシルベータ - D - グルコース、1 - テトラデシルベータ - D - グルコース、1 - ドデシルベータ - D - グルコース、1 - デシルベータ - D - グルコース、1 - オクチルベータ - D - グルコース、1 - アイコシルベータ - D - マルトシド、1 - オクタデシルベータ - D - マルトシド、1 - ヘキサデシルベータ - D - マルトシド、1 - ドデシルベータ - D - マルトシド、1 - デシルベータ - D - マルトシド、1 - オクチルベータ - D - マルトシドなどから成る、ことを特徴とする、請求項 1 に記載のペプチド生成物。

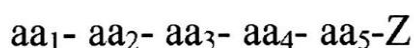
【請求項 5】

ペプチドは、オピオイドペプチドであることを特徴とする、請求項 1 に記載のペプチド生成物。

【請求項 6】

以下の式 I の構造を有するペプチド生成物であって：

【化 3】



式 II

式中：

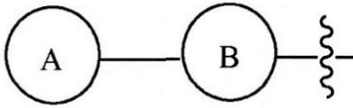
aa_1 、 aa_2 、 aa_3 、 aa_4 、および aa_5 の各々は、独立して、存在しない、D または L の天然または非天然のアミノ酸、N アルキル化アミノ酸、N アセチル化アミノ酸、 $C - R^3$ アミノ酸、アミノ酸、または界面活性物質 X に共有結合的に付けられたリンカーアミノ酸 U であり；

Z は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ または $-NHR^3$ であり；

各 R^3 は、独立して、置換または非置換の C_{1-12} 分枝鎖または直鎖のアルキル、 $10Da$ 未満の PEG 鎖、または置換または非置換のアラルキル鎖であり；および

X は、

【化 4】



であり、

式中、

A は、疎水基であり；および

B は、リンカーアミノ酸 U を介してペプチドに共有結合的に付けられた親水基であり；

但し、 aa_1 、 aa_2 、 aa_3 、 aa_4 、および aa_5 の 1 つまたは少なくとも 1 つが、界面活性物質 X に共有結合的に付けられたリンカーアミノ酸 U であり；

およびさらに、 aa_1 、 aa_2 、 aa_3 、 aa_4 、および aa_5 のすべてが存在しないわけではないことを条件とすることを特徴とする、ペプチド生成物。

【請求項 7】

ペプチド生成物は、以下の式 III の構造を有し：

【化 5】

aa_1 - aa_2 - aa_3 - aa_4 - aa_5 -Z

式 III (SEQ. ID. NO. 1)

式中：

aa_1 は、Tyr、Dmt、 $N-R^3$ -Tyr、 $N-R^3$ -Dmt、 $N-(R^3)_2$ -Tyr、または $N-(R^3)_2$ -Dmt であり；

aa_2 は、Pro、D-Arg、D-U(X)、D-Ala、Tic、または Tic([CH₂-NH]) であり；

aa_3 は、Phe、Trp、Tmp、D-または L-Nal(1)、D-または L-Nal(2)、C-MePhe、または -Phe であり；

aa_4 は、Phe、Tmp、D-または L-Nal(1)、D-または L-Nal(2)、U(X)、D-または L-C-MeU(X) であり；

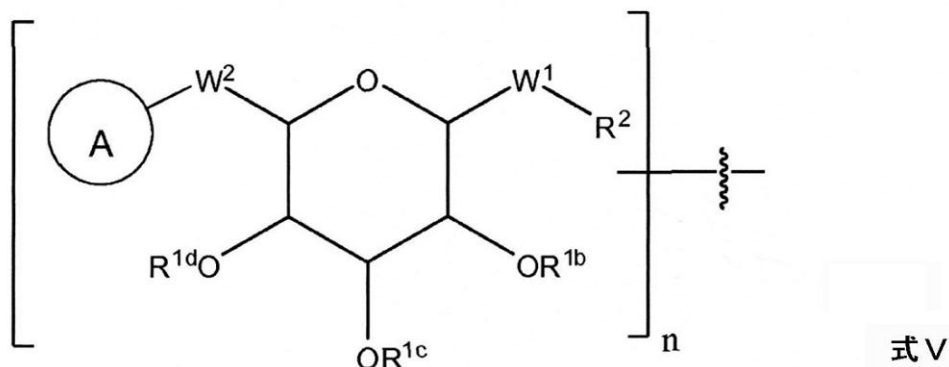
aa_5 は、存在しない、または Pro、Iib、U(X)、D-または L-C-MeU(X) であり；および

U は、界面活性物質 X に共有結合的に付けるために使用される、二塩基性の天然または非天然のアミノ酸、チオールを含む天然または非天然のアミノ酸、 $-N_3$ 基を含む非天然のアミノ酸、アセチレン基を含む非天然のアミノ酸、または $-NH-C(=O)-CH_2-Br$ または $-(CH_2)_m$ -マレイミドを含む非天然のアミノ酸であり、ここで、m は、1-10 であることを特徴とする、請求項 6 に記載のペプチド生成物。

【請求項 8】

X は、以下の構造を有し：

【化 6】



式中：

A は、置換または非置換の $C_1 - C_{30}$ アルキル鎖、置換または非置換のアルコキシアリール基、置換または非置換のアラルキル基、またはステロイド核を含有する部分であり；

R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は各々、各々の出現で独立して、H、保護基、または置換または非置換の $C_1 - C_{30}$ アルキル基であり；

W^1 は、各々の出現で独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 、または $-CH_2-S-$ であり；

W^2 は、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；

R^2 は、単結合、 $C_2 - C_4$ アルケン、 $C_2 - C_4$ アルキン、または $-(CH_2)_m$ - マレイミドであり；および

m は、1 - 10 であることを特徴とする、請求項 7 に記載のペプチド生成物。

【請求項 9】

生成物 (SEQ. ID. NO. 149) であって、

式中：

U は、二塩基性の天然または非天然のアミノ酸であり；

X は、1 - アルキルグリコシドクラスの界面活性物質であり、ここで、1 - アルキルは、置換または非置換の $C_1 - C_{20}$ アルキルまたは置換または非置換のアルコキシアリール置換基であり；

Z は、 NH_2 であり；

aa_1 は、Tyr、Dmt、N - Me - Tyr、N - Me - Tyr、N, N - diMe - Tyr、または N, N - diMe - Dmt であり；

aa_2 は、Pro、D - Arg、D - U(X)、D - Ala、Tic、または Tic ($[CH_2 - NH]$) であり；

aa_3 は、Phe、Trp、Tmp、D - または L - Nal(1)、D - または L - Nal(2)、C MePhe、または - Phe であり；

aa_4 は、Phe、Tmp、D - または L - Nal(1)、D - または L - Nal(2)、U(X)、D - または L - C MeU(X) であり；

aa_5 は、存在しない、または Pro、Aib、U(X)、D - または L - C MeU(X) であることを特徴とする、請求項 8 に記載のペプチド生成物。

【請求項 10】

生成物 (SEQ. ID. NO. 150) であって、

式中：

X は、1 - アルキルグルクロン酸または 1 - アルキルジグルクロン酸から成り；

Z は、 NH_2 であり；

aa_1 は、Dmt であり；

aa_2 は、Pro、D - Lys(X)、Tic、または Tic ($[CH_2 - NH]$)

）であり；

aa_3 は、Phe、Tmp、D - または L - Na1 (1)、D または L - Na1 (2)、または - Phe であり；

aa_4 は、Phe、D - または L - Na1 (1)、D または L - Na1 (2)、または Lys (X) であり；

aa_5 は、存在しない、または Pro、Aib、Lys (X)、D - または L - CMeLys (X) であることを特徴とする、請求項 9 に記載のペプチド生成物。

【請求項 11】

X は、1 - アルキルグルクロン酸または 1 - アルキルジグルクロン酸から成り；

aa_2 は、Tic、または Tic ([CH₂ - NH]) であり；

aa_3 は、Phe または - Phe であり；

aa_4 は、Lys (X) であり；

aa_5 は、存在しない (SEQ. ID. NO. 157)、あるいは随意に、

X は、1 - アルキルグルクロン酸から成り；

aa_2 は、Tic であり；

aa_3 は、Phe であり；

aa_4 は、Lys (X) であり；

aa_5 は、存在しない (SEQ. ID. NO. 158)、ことを特徴とする、請求項 8 に記載のペプチド生成物。

【請求項 12】

生成物 (SEQ. ID. NO. 159) であって、

式中：

X は、1 - メチルベータ - D - グルクロン酸、1 - オクチルベータ - D - グルクロン酸、1 - ドデシルベータ - D - グルクロン酸、1 - テトラデシルベータ - D - グルクロン酸、1 - ヘキサデシルベータ - D - グルクロン酸、および 1 - オクタデシルベータ - D - グルクロン酸から選択される、1 - アルキルグルクロン酸から成り；

aa_2 は、Tic であり；

aa_3 は、Phe であり；

aa_4 は、Lys (X) であり；

aa_5 は、存在せず、

あるいは随意に、ペプチド生成物は、配列：

H - Dmt - Tic - Phe - Lys (N - イブシロン - 1 - メチル ベータ - D - グルクロニル) - NH₂ (SEQ. ID. NO. 78)、を有し、

あるいは随意に、ペプチド生成物は、配列：

H - Dmt - Tic - Phe - Lys (N - イブシロン - 1 - オクチル ベータ - D - グルクロニル) - NH₂ (SEQ. ID. NO. 80)、を有し、

あるいは随意に、ペプチド生成物は、配列：

H - Dmt - Tic - Phe - Lys (N - イブシロン - 1 - ドデシル ベータ - D - グルクロニル) - NH₂ (SEQ. ID. NO. 79)、を有し、

あるいは随意に、ペプチド生成物は、配列：

H - Dmt - Tic - Phe - Lys (N - イブシロン - 1 - テトラデシル ベータ - D - グルクロニル) - NH₂ (SEQ. ID. NO. 160)、を有し、

あるいは随意に、ペプチド生成物は、配列：

H - Dmt - Tic - Phe - Lys (N - イブシロン - 1 - ヘキサデシル ベータ - D - グルクロニル) - NH₂ (SEQ. ID. NO. 82)、を有し、

あるいは随意に、ペプチド生成物は、配列：

H - Dmt - Tic - Phe - Lys (N - イブシロン - 1 - オクタデシル ベータ - D - グルクロニル) - NH₂ (SEQ. ID. NO. 83)、を有する、ことを特徴とする、請求項 8 に記載のペプチド生成物。

【請求項 13】

請求項 1、6、または 12 のいずれか 1 項の治療上有効な量のペプチド生成物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

ペプチドの薬学的および治療的な反応を改善し、それによって、作用のその持続時間、バイオアベイラビリティ、または製剤におけるその安定性を改善するための方法であって、該方法は、ペプチドに界面活性物質 X を共有結合的に付ける工程を含み、ここで、X は、請求項 1 で定義される通りであることを特徴とする、方法。

【請求項 15】

疼痛の処置に使用するための請求項 1、6、または 12 のいずれか 1 項のペプチド生成物。