

【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 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【公表番号】特表 2018-528931 (P2018-528931A)

【公表日】平成 30 年 10 月 4 日 (2018.10.4)

【年通号数】公開・登録公報 2018-038

【出願番号】特願 2018-500700 (P2018-500700)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/435 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

C 0 7 C 271/22 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/435 Z N A

A 6 1 K 38/16

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 271/22 C S P

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 24 日 (2019.6.24)

【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】

式 (I) を有するペプチド化合物：

H<sub>2</sub>N - H i s - A i b - G i n - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p -  
 L e u - S e r - L y s - G l n - X 1 4 - A s p - G l u - G i n - A r g - A l a -  
 L y s - L e u - P h e - I l e - G l u - T r p - L e u - A i b - X 2 8 - X 2 9 -  
 G l y - P r o - P r o - S e r - A i b - L y s - P r o - P r o - P r o - L y s -  
 R<sup>1</sup> (I)

[ 式中、

X 1 4 は、L y s、O r n、D a b、もしくはD a p かなる群から選択される、官能化されている - N H <sub>2</sub> 側鎖基を有するアミノ酸残基を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - Z - C ( O ) - R <sup>5</sup> によって官能化されており、式中、

Z は、全ての立体異性体型におけるリンカーを表し、

R <sup>5</sup> は、炭素原子最大 5 0 個、ならびに N および O から選択されるヘテロ原子を含む部分であり、

X 2 8 は、A l a、L y s および S e r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、D - A l a および G l y から選択されるアミノ酸残基を表し、

R <sup>1</sup> は、N H <sub>2</sub> もしくは O H を表す]

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R <sup>1</sup> は N H <sub>2</sub> である、

請求項 1 に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

ペプチド化合物は、グルカゴン受容体において天然のグルカゴンに比べて少なくとも 0 . 0 9 % の相対的活性を有する、

請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

ペプチド化合物は、G L P - 1 受容体において G L P - 1 ( 7 - 3 6 ) - アミドに比べて少なくとも 0 . 1 % の相対的活性を示す、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - Z - C ( O ) R <sup>5</sup> 基で官能化されており、式中、

Z は、g G l u、g G l u - g G l u、A E E A c - A E E A c - g G l u、および A E E A c - A E E A c - A E E A c から選択される基を表し、

R <sup>5</sup> は、ペンタデカニル、またはヘプタデカニルから選択される基を表す、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - 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 - 、( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オク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 - 、[ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - オクタデカノイルアミノ - 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 } - エトキシ ) - エトキシ ] - アセチル - によって官能化されており、

X 2 8 は、A l a を表し、

X 2 9 は、D - A l a および G l y から選択されるアミノ酸残基を表し、

R <sup>1</sup> は N H <sub>2</sub> を表す、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - によって官能化されており、

X 2 8 は S e r を表し、

X 2 9 は、D - A l a および G l y から選択されるアミノ酸残基を表し、

R<sup>1</sup> は N H<sub>2</sub> を表す、

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 側鎖基は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - によって官能化されており、

X 2 8 は、L y s を表し、

X 2 9 は、D - A l a および G l y から選択されるアミノ酸残基を表し、

R<sup>1</sup> は N H<sub>2</sub> を表す、

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 側鎖基は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - によって官能化されており、

X 2 8 は、A l a、L y s、および S e r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は D - A l a を表し、

R<sup>1</sup> は N H<sub>2</sub> を表す、

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、

またはこれらの塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 側鎖基は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - 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 - 、( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( 4 S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オク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 - 、[ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - オクタデカノイルアミノ - 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 } - エトキシ ) - エトキシ ] - アセチル - によって官能化されており、

X 2 8 は、A l a、L y s、および S e r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l y を表し、

R<sup>1</sup> は N H<sub>2</sub> を表す、

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 側鎖基は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - によって官能化されており、

X 2 8 は A l a を表し、

X 2 9 は、D - A l a および G l y から選択されるアミノ酸残基を表し、

R<sup>1</sup> は N H<sub>2</sub> を表す、

請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 12】

X14はLysを表し、ここで、-NH<sub>2</sub>側鎖基は、(S)-4-カルボキシ-4-(  
(S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリルアミノ)-ブチリル-  
によって官能化されており、

X28は、Ala、SerおよびLysから選択されるアミノ酸残基を表し、

X29は、GlyおよびD-Alaから選択されるアミノ酸残基を表し、

R<sup>1</sup>はNH<sub>2</sub>を表す、

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、

またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 13】

配列番号6～17の化合物から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、ならびにその塩または溶媒和物。

## 【請求項 14】

配列番号6によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 15】

配列番号7によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 16】

配列番号8によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 17】

配列番号9によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 18】

配列番号10によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 19】

配列番号11によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 20】

配列番号15によって表される、請求項1に記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 21】

医療、特にヒトの医療における使用のための、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

医薬品としての使用のための、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 23】

少なくとも1つの薬学的に許容される担体と一緒に医薬組成物中に活性薬剤として存在する、請求項21～22のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 24】

少なくとも1つのさらなる治療的活性薬剤と一緒に、請求項21～23のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 25】

少なくとも1つのさらなる治療的活性薬剤は、

インスリンおよびインスリン誘導体；

GLP-1、GLP-1類似体およびGLP-1受容体アゴニスト；

DPP-4インヒビター；

SGLT2インヒビター；

二重 SGLT2 / SGLT1 インヒビター；

ビグアナイド、チアゾリジンジオン、二重 PPAR アゴニスト、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ - グルコシダーゼインヒビター、アミリンおよびアミリン類似体；

GPR119 アゴニスト、GPR40 アゴニスト、GPR120 アゴニスト、GPR142 アゴニスト、全身性または低吸収性の TGR5 アゴニスト；

メシル酸プロモクリブチン、11 - ベータ - HSD のインヒビター、グルコキナーゼのアクチベーター、DGAT のインヒビター、プロテインチロシンホスファターゼ1のインヒビター、グルコース - 6 - ホスファターゼのインヒビター、フルクトース - 1, 6 - ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビター、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼのインヒビター、グリコーゲンシンターゼキナーゼのインヒビター、ピルビン酸デヒドロキナーゼのインヒビター、アルファ2 - アンタゴニスト、CCR - 2 アンタゴニスト、SGLT - 1 インヒビター、グルコーストランスポーター - 4 のモジュレーター、ソマトスタチン受容体3アゴニスト；

脂質低下薬；

肥満を処置するための活性物質；

消化管ペプチド；

リパーゼインヒビター、血管新生インヒビター、H3 アンタゴニスト、AgRP インヒビター、トリプルモノアミン取込みインヒビター、MetAP2 インヒビター、カルシウムチャネルブロッカーであるジルチアゼムの経鼻製剤、線維芽細胞成長因子受容体4の生成に対するアンチセンス分子、プロヒビチン標的化ペプチド- 1；ならびに

高血圧、慢性心不全またはアテローム性動脈硬化に影響を及ぼすための薬物からなる群から選択される、請求項24に記載の使用のための化合物。

【請求項26】

グルコース不耐性、インスリン抵抗性、糖尿病前症、空腹時グルコースの上昇、高血糖、2型糖尿病、高血圧、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中、またはこれら個々の疾患の構成成分の任意の組合せを処置するための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項27】

食欲、摂食、およびカロリー摂取のコントロール、エネルギー支出の増大、体重増加の予防、体重減少の促進、体重過剰の減少、および病的肥満を含めた肥満の全体的な処置のための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項28】

肝脂肪症の処置または予防のための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項29】

高血糖、2型糖尿病、肥満の処置または予防のための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項30】

糖尿病および肥満を同時に処置するための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項31】

糖尿病の処置のための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項32】

患者の腸通過を低減するため、胃内容物を増大するためおよび/または食物摂取を減少させるための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項33】

患者の血中グルコースレベルを低下させるためおよび/またはHbA1cレベルを低下させるための、請求項21～25のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

【請求項34】

患者の体重を減少させるための、請求項 21～25 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【請求項 35】

医薬品としての使用のための、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物またはそれらのうちのいずれかの生理学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 36】

請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物、またはこれらのいずれかの生理学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 37】

請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物またはそれらのうちのいずれかの生理学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも 1 つのさらなる薬学的活性成分とを含む医薬組成物。

【請求項 38】

患者において高血糖、2 型糖尿病または肥満を処置するための方法であって、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量と、糖尿病、肥満、異脂肪血症または高血圧を処置するのに有用な少なくとも 1 つの他の化合物の有効量とを患者に投与することを含む前記方法。

【請求項 39】

少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量とさらなる活性成分とが同時に患者に投与される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

少なくとも 1 つの式 (I) の化合物の有効量とさらなる活性成分とが連続に患者に投与される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

構成単位 (2S) - 6 - [ [ (4S) - 5 - tert - ブトキシ - 4 - [ [ (4S) - 5 - tert - ブトキシ - 4 - (ヘキサデカノイルアミノ) - 5 - オキソ - ペンタノイル] アミノ ] - 5 - オキソ - ペンタノイル] アミノ ] - 2 - (9H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) ヘキサン酸が使用される固相合成を介して合成される、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。