

【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28年1月14日 (2016.1.14)

【公表番号】特表2015-504431(P2015-504431A)

【公表日】平成27年2月12日 (2015.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2015-009

【出願番号】特願2014-542489(P2014-542489)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/605 Z N A

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 37/28

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月16日 (2015.11.16)

【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】

構造 Q - L - Y を有する化合物

(式中、

Q はグルカゴンスーパーファミリーのペプチドであり、

Y は、EC₅₀ が 1 μM またはそれ未満でグルココルチコイド受容体を活性化し、分子量が最大 1 0 0 0 ダルトン である ステロイド の GR リガンドであり、

任意に、Y は式 C の化合物であってもよく、

L は結合基または結合 である。)。

【請求項 2】

Q は、(1) または (2) である、請求項 1 に記載の化合物。

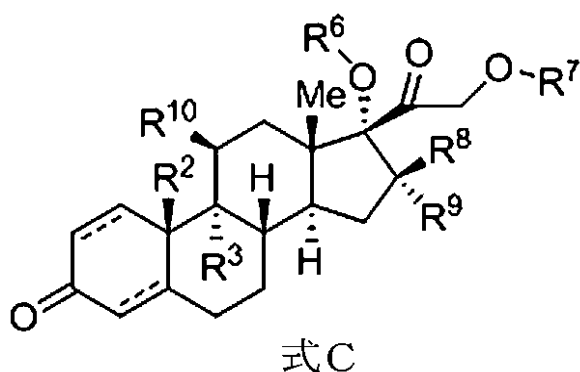
(1) G L P - 1 受容体に対する活性が、天然の G L P - 1 の少なくとも 0 . 1 % であるか、グルカゴン受容体に対する活性が、天然のグルカゴンの少なくとも 0 . 1 % であるか、Q は、G I P 受容体に対する活性が、天然の G I P の少なくとも 0 . 1 % であるか、またはそれらの組み合わせである。

(2) G L P - 1 受容体に対する EC_{50} が、前記グルココルチコイド受容体に対する Y の EC_{50} の 10 倍以内であるか、グルカゴン受容体に対する EC_{50} が、前記グルココルチコイド受容体に対する Y の EC_{50} の 10 倍以内であるか、または G I P 受容体に対する EC_{50} が、前記グルココルチコイド受容体に対する Y の EC_{50} の 10 倍以内である。

【請求項 3】

Y は、化学式 C の化合物である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【化 1】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は各々独立に、式 C の化合物が核内受容体またはグルココルチコイド受容体に結合する際にアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性を与えるまたは促進する部分であり、点線は各々、任意の二重結合を表し、

Y は、3 位または 17 位で L と結合している。)

【請求項 4】

Y は、(1) または (2) である、請求項 3 に記載の化合物。

(1) コルチゾールまたはその誘導体

(2) コルチゾール、酢酸コルチゾン、ベクロメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、およびデキサメタゾンからなる群から選ばれる化合物

【請求項 5】

L は (1) ~ (4) のいずれかである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(1) in vivo で安定であるか、in vivo で加水分解可能であるか、in vivo で準安定である。

(2) エーテル部分、アミド部分、またはエステル部分を含む。

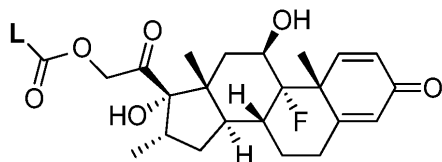
(3) 酸感受性部分、還元感受性部分、または酵素感受性部分を含む。

(4) ヒドラゾン部分、ジスルフィド部分、またはカテプシン切断可能な部分を含む。

【請求項 6】

L - Y が以下の構造 (I) または (I I) を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【化 2】

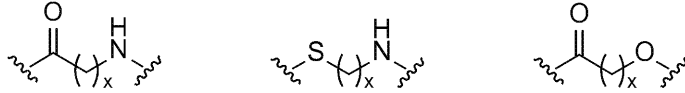


(I)

(式中、

L は、Q のアミノ酸のアミノ含有側鎖またはチオール含有側鎖であって、前記アミノ酸は、天然のグルカゴンを含む配列の 10 番目、20 番目、24 番目、30 番目、37 番目、38 番目、39 番目、40 番目、41 番目、42 番目、または 43 番目に対応し、L は、結合であるか、あるいは、L は、

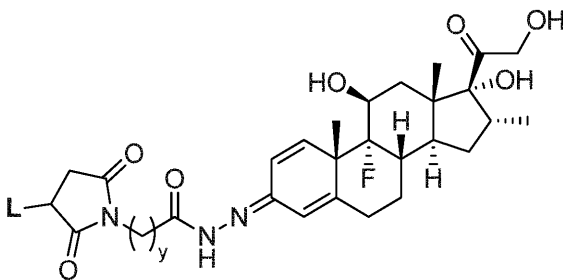
【化 3】



のいずれかであり、

x は、C₁ ~ C₁₀アルキレン、C₁ ~ C₁₀アルケニレン、または、C₁ ~ C₁₀アルキニレンである)

【化 4】



(I I)

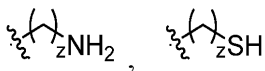
(式中、

L は、Q のアミノ酸のチオール含有側鎖であって、前記アミノ酸は、天然のグルカゴンを含む配列の 10 番目、20 番目、24 番目、30 番目、37 番目、38 番目、39 番目、40 番目、41 番目、42 番目、または 43 番目に対応するアミノ酸であって、y は、C₁ ~ C₁₀アルキレン、C₁ ~ C₁₀アルケニレン、または、C₁ ~ C₁₀アルキニレンである。)

【請求項 7】

下記 (1) または (2) である、請求項 6 に記載の化合物。(1) 構造 (I) において、(a) ~ (c) のいずれかである。(a) x は C₁ ~ C₆アルキレンであり、Q のアミノ酸の側鎖は、

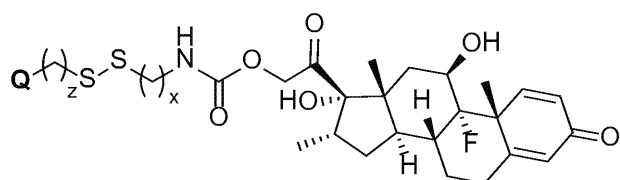
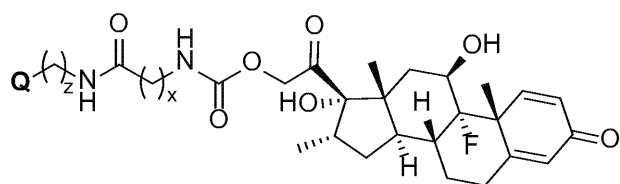
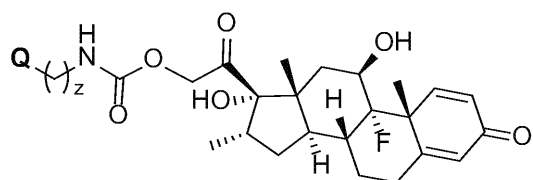
【化 5】



のいずれかであり、

z は C₁ ~ C₆アルキレンである(b) 前記化合物は、以下のいずれかの構造を有する。

【化 6】



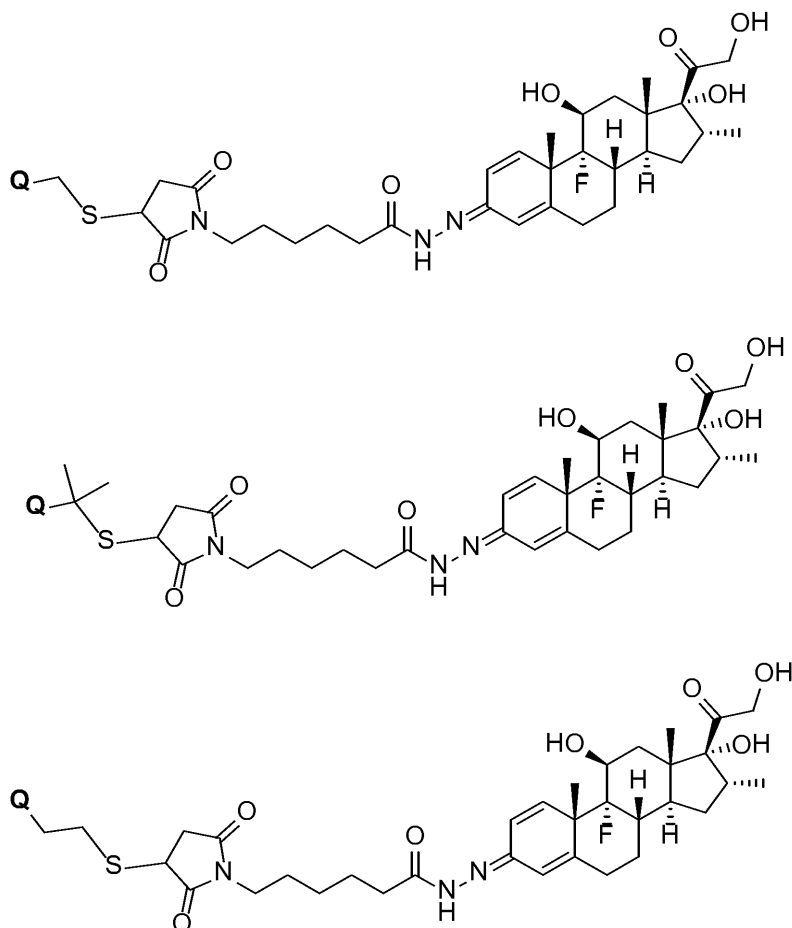
(c) 前記化合物は、以下のいずれかの構造を有する。

The image displays four chemical structures, labeled 1 through 4, which are derivatives of a steroid molecule. Each structure features a steroid nucleus with a ketone group at C-3, a hydroxyl group at C-11, a fluorine atom at C-14, and a ketone group at C-20. The side chain at C-3 is defined by the variable Q.

- Structure 1:** The side chain is $Q-CH_2CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-O-CH_2-C(=O)-$.
- Structure 2:** The side chain is $Q-CH_2CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_2-NH-C(=O)-O-CH_2-C(=O)-$.
- Structure 3:** The side chain is $Q-CH_2S-CH_2S-CH_2CH_2NH-C(=O)-O-CH_2-C(=O)-$.
- Structure 4:** The side chain is $Q-C(CH_3)_2S-CH_2S-CH_2CH_2NH-C(=O)-O-CH_2-C(=O)-$.

(2) 構造 (II) において、前記化合物は、以下のいずれかの構造を有する。

【化 8】



【請求項 8】

Qは下記(1)～(7)のいずれかを含む、請求項1～7のいずれかの化合物。

(1) 天然のグルカゴン(配列番号1601)の12番目から29番目のアミノ酸に対応するアミノ酸のヘリックス構造を保持し天然のグルカゴンと少なくとも50%同一であるアミノ酸配列。

(2) 天然のGLP-1(配列番号1603)の12番目から29番目のアミノ酸に対応するアミノ酸のヘリックス構造を保持し天然のGLP-1と少なくとも50%同一であるアミノ酸配列。

(3) 1～3個のアミノ酸修飾を有するアミノ酸配列 X_1 - X_2 -Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Z(配列番号839)であって、以下の(a)～(c)である配列を含み、Qはグルカゴンアゴニスト活性を示すアミノ酸配列。

(a) X_1 および/または X_2 は、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)による切断に対するグルカゴンペプチドの感受性を低減する、(配列番号1601に対して)非天然のアミノ酸である。

(b) Zは、-COOH、-Asn-COOH、Asn-Thr-COOH、W-COOHからなる群から選択され、ここで、Wは1～2個のアミノ酸またはGPS SGAPP Sである。

(c) Qは、以下の(i)および(ii)からなる群から選択される1個の修飾を有する。

(i) i番目およびi+4番目におけるアミノ酸の側鎖間のラクタム架橋(iは12、16、20または24である)。

(ii) グルカゴンペプチドの16番目、20番目、21番目、または24番目にお

ける 1 個、2 個、3 個、またはすべてのアミノ酸の、 、 - 二置換アミノ酸による置換。

(4) 配列番号 1601 のアミノ酸配列を含み、以下の (a) および (b) を有するアミノ酸配列。

(a) 以下の (i) ~ (ix) からなる群から選択される少なくとも 1 個のアミノ酸修飾。

(i) 電荷を持つアミノ酸による 29 番目の Thr の置換、

(ii) Lys、Arg、His、Asp、Glu、システイン酸、およびホモシステイン酸からなる群から選択される荷電アミノ酸による 29 番目の Thr の置換、

(iii) 29 番目での Asp、Glu、または Lys による置換、

(iv) 29 番目での Glu による置換、

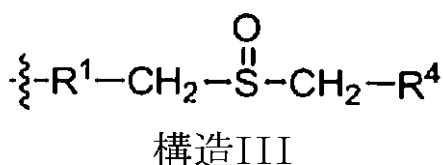
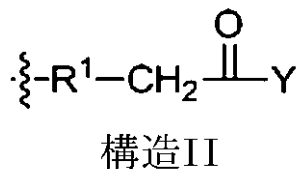
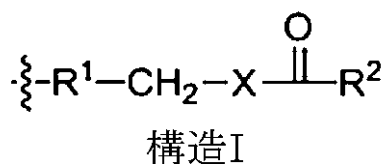
(v) 29 番目の後ろへの電荷を持つ 1 ~ 3 個のアミノ酸の挿入、

(vi) 29 番目の後ろへの Glu または Lys の挿入、

(vii) 29 番目の後ろへの Gly - Lys または Lys - Lys の挿入、

(viii) 以下の構造 I、構造 II、または構造 III の側鎖を有するアミノ酸による 3 番目のグルタミンの置換、

【化 9】



(式中、R¹はC₀~₃アルキルまたはC₀~₃ヘテロアルキルであり、R²はNHR⁴またはC₁~₃アルキルであり、R³はC₁~₃アルキルであり、R⁴はHまたはC₁~₃アルキルであり、Xは、NH、OまたはSであり、Yは、NHR⁴、SR³またはOR³である)、および

(ix) 上記 (i) ~ (viii) の組み合わせ。

(b) Thr、Glu、または Aib による 16 番目の Ser の置換、および、以下の (i) ~ (x) からなる群から選択される少なくとも 1 個のアミノ酸修飾。

(i) ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) による切断に対するグルカゴンペプチドの感受性を低減する非天然アミノ酸による 1 番目のヒスチジンの置換、

(ii) ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) による切断に対するグルカ

ゴンペプチドの感受性を低減する非天然アミノ酸による 2 番目の Ser の置換、

(i i i) Ile、Abu、または Val による 7 番目の Thr の置換、

(i v) Ser、Thr、Ala、Aib、Arg、または Lys による 20 番目の
グルタミンの置換、

(v) Leu または Nle による 27 番目の Met の置換、

(v i) 28 番目 ~ 29 番目のアミノ酸の欠失、

(v i i) 29 番目のアミノ酸の欠失、

(v i i i) C 末端へのアミノ酸配列 GPSSGAPPPS の付加、

(i x) C 末端へのアミノ酸配列 GPSSGAPPPSX の付加 (X は任意のアミノ
酸である)、および、

(x) 上記 (i) ~ (i x) の組み合わせ。

(5) 以下の修飾 (a) ~ (c) を有する配列番号 1601 のグルカゴン関連ペプチドで
あるペプチド。

(a) GIP アゴニスト活性を与える、1 番目の位置でのアミノ酸修飾、

(b) 以下の (i) および (i i) からなる群から選択される 1 個の修飾、

(i) i 番目および i + 4 番目におけるアミノ酸の側鎖間のラクタム架橋または j 番
目および j + 3 番目におけるアミノ酸の側鎖間のラクタム架橋、(i は 12、13、16
、17、20 または 24 であり、j は 17 である)、

(i i) 前記類縁体の 16 番目、20 番目、21 番目、24 番目における 1 個、2 個
、3 個またはすべてのアミノ酸の、
- 二置換アミノ酸による置換、

(c) 1 ~ 10 個の追加のアミノ酸修飾。

(6) アミノ酸配列 $X_1 - X_2 - \text{Gln} - \text{Gly} - \text{Thr} - \text{Phe} - \text{Thr} - \text{Ser} - \text{Asp} - X_3 - \text{Ser} - X_4 - \text{Tyr} - \text{Leu} - X_5 - X_6 - X_7 - X_8 - \text{Ala} - X_9 - X_{10} - \text{Phe} - X_{11} - X_{12} - \text{Trp} - \text{Leu} - X_{13} - X_{14} - X_{15}$ (配列番号 55)、または 1 番目
、2 番目、3 番目、5 番目、7 番目、10 番目、11 番目、13 番目、14 番目、17 番
目、18 番目、19 番目、21 番目、25 番目から選択される 1 ~ 3 個のアミノ酸修飾が
、配列番号 55 とは異なり、以下の (a) ~ (j) である、その類縁体。

(a) X_1 は、His、D-His、(Des - アミノ) His、ヒドロキシルヒスチ
ジン、アセチルヒスチジン、ホモ - His または
、
- ジメチルイミダゾール酢酸 (D
MIA)、N - メチル His、
- メチル His またはイミダゾール酢酸であり、

(b) X_2 は、Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N - メチ
ル Ser、アミノイソ酪酸 (Aib) または N - メチル Ala であり、

(c) X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{14} は、個々に、任意のアミノ酸であり、

(d) X_6 は、Ser、Glu、Gln、ホモグルタミン酸またはホモシステイン酸で
あり、

(e) X_7 は、Arg、Gln、Lys、Cys、Orn、ホモシステインまたはアセ
チルフェニルアラニンであり、

(f) X_8 は、Arg、Ala、Lys、Cys、Orn、ホモシステインまたはアセ
チルフェニルアラニンであり、

(g) X_9 は、Gln、Lys、Arg、Orn またはシトルリンであり、

(h) X_{12} は、Ala、Gln、Glu、Lys、Cys、Orn、ホモシステインま
たはアセチルフェニルアラニンであり、

(i) X_{13} は、Met、Leu または Nle であり、

(j) X_{15} は、Thr、Gly、Lys、Cys、Orn、ホモシステインまたはアセ
チルフェニルアラニンであり、

以下の修飾 (a) ~ (e) のうちの少なくとも 1 つを有する。

(a) 28 番目 ~ 29 番目のアミノ酸の欠失、

(b) 29 番目のアミノ酸の欠失、

(c) C 末端へのアミノ酸配列 GPSSGAPPPS の付加、

(d) C 末端へのアミノ酸配列 GPSSGAPPPSX の付加 (X は任意のアミノ酸で

ある)、および、

(e) 上記(a)～(d)の組み合わせ。

(7) 以下の(a)および(b)を含み、配列番号1601とは10個のアミノ酸修飾だけが異なるアミノ酸配列。

(a) Aibによる16番目、20番目、21番目、および/または24番目のうちの1個以上の位置におけるアミノ酸の置換、

(b) 以下の(a)～(e)のうちの1個以上を有し、ジペプチジルペプチダーゼIVによる切断に対する感受性を低減する、1番目および/または2番目の位置のアミノ酸の修飾であって、Qは、GLP-1アゴニスト活性およびグルカゴンアゴニスト活性を示す修飾。

(a) 28番目および29番目のアミノ酸の欠失、

(b) 29番目のアミノ酸の欠失、

(c) C末端へのアミノ酸配列GPSSGAPPPSの付加、

(d) C末端へのアミノ酸配列GPSSGAPPPSXの付加(Xは任意のアミノ酸である)

、

(e) C末端のカルボキシ基の、アミドエステルまたはカルボン酸エステルによる置換。

【請求項9】

L-Yは、QのN末端、QのC末端、またはQのアミノ酸の側鎖に共有結合している、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

構造A-Bを有する、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

(式中、

Aは、アミノ酸またはヒドロキシ酸であり、

Bは、Bのカルボキシル部分とQのアミンとの間のアミド結合を介してQに結合しているN-アルキル化されたアミノ酸であり、

A、B、またはA-Bが結合しているQのアミノ酸は、コードされていないアミノ酸であり、ここで、QからA-Bが化学的に切断される半減期($t_{1/2}$)は、生理的条件下でPBS中にて1時間から1週間である)。

【請求項11】

アルキルアミン、アミド、エーテル、エステル、チオエーテル、またはチオエステル結合を介してアシル基またはアルキル基に共有結合している、Qのアミノ酸の側鎖をさらに含み、前記アシル基またはアルキル基は、天然のアミノ酸に対して非天然であり、Qは、1個以上の異種部分に共有結合している、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

Qは、配列番号1～564、566～570、573～575、577、579～580、585～612、616、618～632、634～642、647、657～692、694～695、715～718、722、724～725、729、731～760、801～878、883～919、1001～1275、1301～1371、1401～1518、および1601～1650からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容されるキャリアとを含む、薬学的組成物。

【請求項14】

メタボリックシンドローム、糖尿病、肥満、脂肪肝、および神経変性疾患からなる群から選択される疾患を治療するための薬剤であって、請求項13に記載の薬学的組成物を有効成分として含有する薬剤。