

【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1μM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1000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。

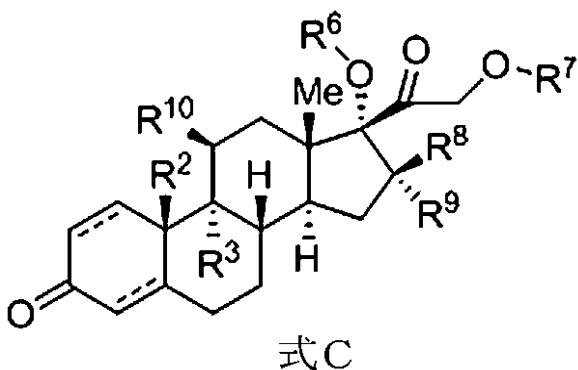
(1) GLP-1受容体に対する活性が、天然のGLP-1の少なくとも0.1%であるか、グルカゴン受容体に対する活性が、天然のグルカゴンの少なくとも0.1%であるか、Qは、GIP受容体に対する活性が、天然のGIPの少なくとも0.1%であるか、またはそれらの組み合わせである。

(2) GLP-1受容体に対するEC₅₀が、前記グルココルチコイド受容体に対するYのEC₅₀の10倍以内であるか、グルカゴン受容体に対するEC₅₀が、前記グルココルチコイド受容体に対するYのEC₅₀の10倍以内であるか、またはGIP受容体に対するEC₅₀が、前記グルココルチコイド受容体に対するYのEC₅₀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、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰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。

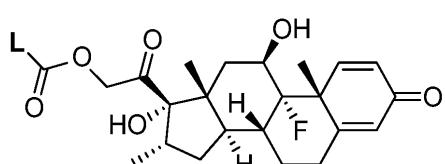
(3)酸感受性部分、還元感受性部分、または酵素感受性部分を含む。

(4)ヒドロゾン部分、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(II)を有する、請求項4に記載の化合物。

【化2】



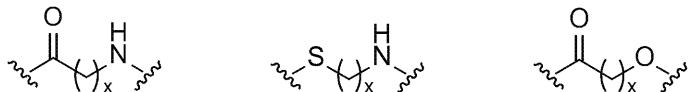
(I)

(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、

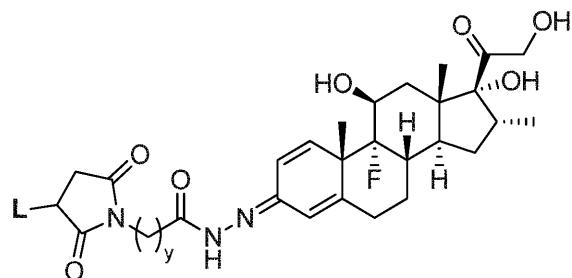
【化3】



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)

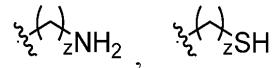
(式中、

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。)

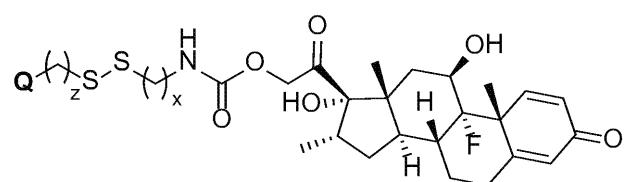
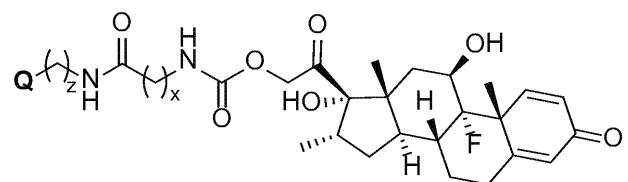
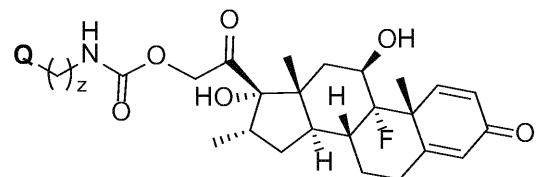
【請求項7】

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】

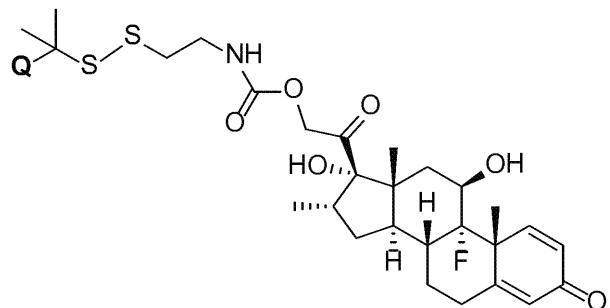
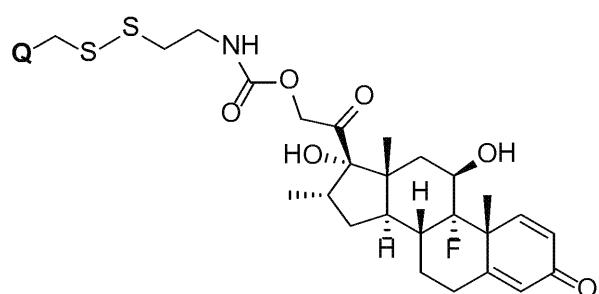
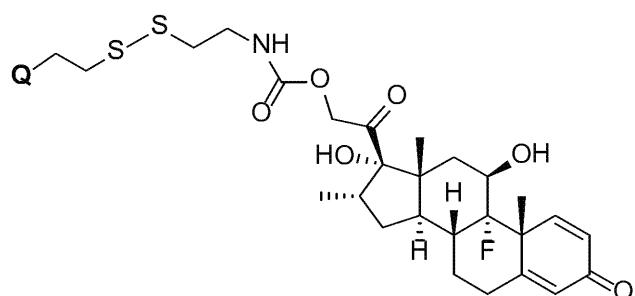
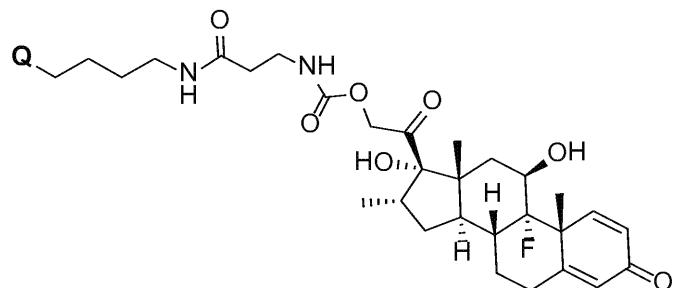
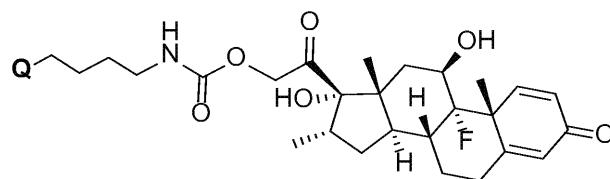
のいずれかであり、zはC₁～C₆アルキレンである(b)前記化合物は、以下のいずれかの構造を有する。

【化 6】



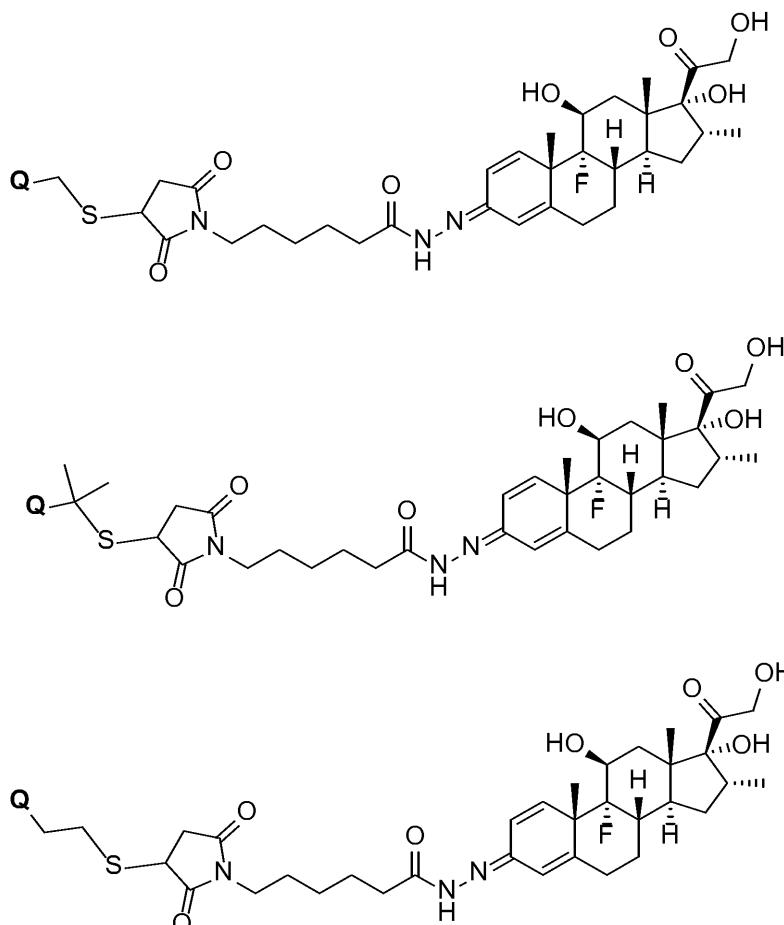
(c) 前記化合物は、以下のいずれかの構造を有する。

【化7】



(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X₁-X₂-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) X₁および/またはX₂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G P S S G A P P P 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、

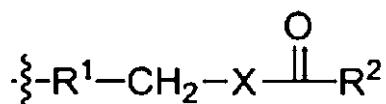
(v) 29 番目の後ろへの電荷を持つ 1 ~ 3 個のアミノ酸の挿入、

(vi) 29 番目の後ろへの Glu または Lys の挿入、

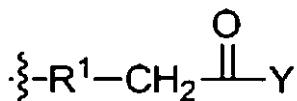
(vii) 29 番目の後ろへの Gly - Lys または Lys - Lys の挿入、

(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、

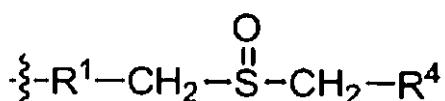
【化 9】



構造 I



構造 II



構造 III

(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 NH R⁴ 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、 N H R⁴ 、 S R³ または O R³ である) 、および

(ix) 上記 (i) ~ (viii) の組み合わせ。

(b) Thr 、 Glu 、または Asp 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G P S S G A P P P Sの付加、

(i x) C末端へのアミノ酸配列G P S S G A P P P S X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) GI P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(ii)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)、

(ii) 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X₁-X₂-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₃-Ser-X₄-Tyr-Leu-X₅-X₆-X₇-X₈-Ala-X₉-X₁₀-Phe-X₁₁-X₁₂-Trp-Leu-X₁₃-X₁₄-X₁₅(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) X₁は、His、D-His、(Des-アミノ)His、ヒドロキシリヒスチジン、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(DMIA)、N-メチルHis、-メチルHisまたはイミダゾール酢酸であり、

(b) X₂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) X₃、X₄、X₅、X₁₀、X₁₁、X₁₄は、個々に、任意のアミノ酸であり、

(d) X₆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) X₇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) X₈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) X₉は、Gln、Lys、Arg、Ornまたはシトルリンであり、

(h) X₁₂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) X₁₃は、Met、LeuまたはNleであり、

(j) X₁₅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G P S S G A P P P Sの付加、

(d) C末端へのアミノ酸配列G P S S G A P P P S X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GPSSGAPPSの付加、

(d) C末端へのアミノ酸配列GPSSGAPPSX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。