

【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29年8月10日 (2017.8.10)

【公表番号】特表2016-529253(P2016-529253A)

【公表日】平成28年9月23日 (2016.9.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-056

【出願番号】特願2016-533923(P2016-533923)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/575 Z N A

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 13/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 25/32  
 A 6 1 P 25/36  
 A 6 1 P 3/06

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月3日(2017.7.3)

【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】

GLP-1ペプチドの誘導体であって、

GLP-1ペプチドは、GLP-1(7～37)(配列番号1)の位置(18、22、30)、(18、26、37)、(18、27、37)、(26、30、37)、又は(27、30、37)に対応する位置に第1、第2、及び第3のK残基を含み、GLP-1(7～37)(配列番号1)と比較した場合、最大で7のアミノ酸変化を有するペプチドであり、

誘導体は、

式Chem.1、Chem.1a、及び式Chem.2:

Chem.1:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-^*$ 、

Chem.1a:  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-^*$ 、及び

Chem.2:  $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CO}-^*$

から選択される第1、第2、及び第3の延長部分と、

それぞれが\*-CO基及び\*-NH基を含む、第1、第2、及び第3のリンカーとを含み、

各延長部分が、その\*-CO末端において、それぞれのリンカーの\*-NH末端に結合しており、各リンカーが、その\*-CO末端において、GLP-1ペプチドのそれぞれのK残基のアミノ基に結合している、

誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【請求項 2】

第1、第2、及び第3の延長部分のそれぞれが、式Chem.1の延長部分である、請求項1に記載の誘導体。

【請求項 3】

第1、第2、及び第3の延長部分のそれぞれが、式Chem.1aの延長部分である、請求項1に記載の誘導体。

【請求項 4】

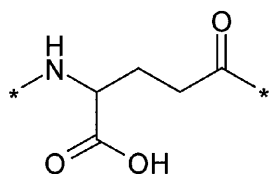
第1、第2、及び第3の延長部分のそれぞれが式Chem.2の延長部分である、請求項1に記載の誘導体。

【請求項 5】

リンカーが、以下の式Chem.3、Chem.4、Chem.5、Chem.6、Chem.7、Chem.8、及びChem.9:

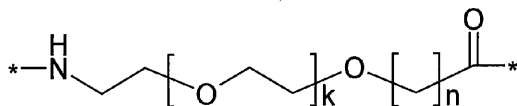
Chem.3:

## 【化 1】



Chem.4:

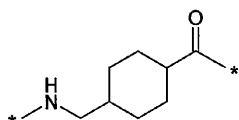
## 【化 2】



[式中、kは、1～5の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である];

Chem.5:

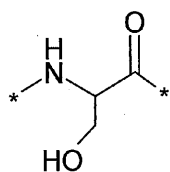
## 【化 3】

Chem.6:  $^*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}[(\text{CH}_2)_w-\text{NH}_2]-\text{CO}-^*$ 、

[式中、qは、0～5の範囲の整数であり、wは、0～5の範囲の整数であり、ただし、wが0の場合、qは1～5の範囲の整数であり、qが0の場合、wは1～5の範囲の整数である];

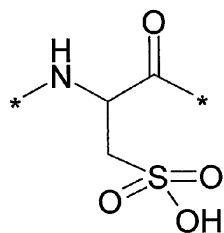
Chem.7:

## 【化 4】



Chem.8:

## 【化 5】



及び

Chem.9:

 $^*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{CO}-^*$ 、

[式中、sは、2～4の範囲の整数である]

から選択される少なくとも1つのリンカー要素を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載

の誘導体。

【請求項 6】

GLP-1ペプチドが一般式I:

式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>

[式中、

Xaa<sub>7</sub>は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N-ホルミル-ヒスチジン、N-メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり；

Xaa<sub>8</sub>は、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり；

Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり；

Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり；

Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり；

Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり；

Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり；

Xaa<sub>22</sub>は、Gly、Lys、又はGluであり；

Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり；

Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり；

Xaa<sub>26</sub>は、Arg又はLysであり；

Xaa<sub>27</sub>は、Glu、Lys、又はLeuであり；

Xaa<sub>30</sub>は、Ala、Glu、又はLysであり；

Xaa<sub>31</sub>は、Trp又はHisであり；

Xaa<sub>33</sub>は、Val、Lys、又はArgであり；

Xaa<sub>34</sub>は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり；

Xaa<sub>35</sub>は、Gly又はAlaであり；

Xaa<sub>36</sub>は、Arg又はGlyであり；

Xaa<sub>37</sub>は、Gly、Pro、又はLysである]

を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 7】

GLP-1ペプチドが、i)(8Aib、18K、22K、26R、30K、34R)；ii)(8Aib、18K、34R、37K)；iii)(8Aib、18K、22E、26R、27K、34R、37K)；iv)(8Aib、18K、26R、27K、34R、37K)；v)(8Aib、22E、26R、27K、30K、34R、37K)；vi)(8Aib、22E、30K、34R、37K)；vii)(18K、22K、30K)；viii)(18K、37K)；ix)(18K、27K、37K)；x)(27K、30K、37K)；又はxi)(30K、37K)を含み、実施形態ix)及びxi)において、GLP-1(7～37)(配列番号1)の位置26に対応する位置のアミノ酸がKである、請求項1～6のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 8】

GLP-1ペプチドが、以下のGLP-1(7～37)(配列番号1)の類似体：i)(8Aib、18K、22K、26R、30K、34R)(配列番号2)；ii)(8Aib、18K、34R、37K)(配列番号3)；iii)(8Aib、18K、22E、26R、27K、34R、37K)(配列番号4)；iv)(8Aib、18K、26R、27K、34R、37K)(配列番号5)；v)(8Aib、22E、26R、27K、30K、34R、37K)(配列番号6)；及びvi)(8Aib、22E、30K、34R、37K)(配列番号7)から選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 9】

Chem.21、Chem.22、Chem.23、Chem.24、Chem.25、Chem.26、Chem.27、Chem.28、Chem.29、Chem.30、Chem.31、Chem.32、Chem.33、Chem.34、Chem.35、Chem.36、Chem.37、Chem.38、Chem.39、Chem.40、及びChem.41から選択されるGLP-1誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【請求項 10】

GLP-1(7~37)(配列番号1)と比較した場合、以下のアミノ酸変化:vii)(18K、22K、30K);  
iix)(18K、37K);ix)(18K、27K、37K);x)(27K、30K、37K);又はxi)(30K、37K)を含み、実  
施形態iix)及びxi)において、GLP-1(7~37)(配列番号1)の位置26に対応する位置のアミノ  
酸がKである、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【請求項 1 1】

GLP-1(7~37)(配列番号1)と比較した場合、以下のアミノ酸変化:i)(8Aib、18K、22K、2  
6R、30K、34R);ii)(8Aib、18K、34R、37K);iii)(8Aib、18K、22E、26R、27K、34R、37K);  
iv)(8Aib、18K、26R、27K、34R、37K);v)(8Aib、22E、26R、27K、30K、34R、37K);又はvi  
(8Aib、22E、30K、34R、37K)を含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【請求項 1 2】

以下のGLP-1(7~37)(配列番号1)の類似体:i)(8Aib、18K、22K、26R、30K、34R)(配列番  
号2);ii)(8Aib、18K、34R、37K)(配列番号3);iii)(8Aib、18K、22E、26R、27K、34R、37K  
(配列番号4);iv)(8Aib、18K、26R、27K、34R、37K)(配列番号5);v)(8Aib、22E、26R、27  
K、30K、34R、37K)(配列番号6);及びvi)(8Aib、22E、30K、34R、37K)(配列番号7)から選  
択される、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【請求項 1 3】

請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体又は請求項10~12のいずれか一項に記載の類  
似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

医薬として使用するための、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体又は請求項10~  
12のいずれか一項に記載の類似体。

【請求項 1 5】

- (i) 全ての形態の糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;
- (ii) 糖尿病疾患の進行の遅延若しくは予防;
- (iii) -細胞機能の向上;
- (iv) 認知障害及び/又は神経変性障害の予防及び/又は処置;
- (v) 食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、及び/又は満  
腹感を誘起することによる摂食障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は肥満に対する  
併存症の予防及び/若しくは処置;
- (vi) 糖尿病性合併症の予防及び/又は処置;
- (vii) 脂質パラメータの改善;
- (viii) 心臓血管疾患及び/又は血圧の低下の予防及び/若しくは処置;
- (ix) 胃腸疾患及び/又は炎症の予防及び/若しくは処置;
- (x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置;
- (xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;
- (xii) 脳疾患の予防及び/又は処置;
- (xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは
- (xiv) アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置

に使用される、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体又は請求項10~12のいずれか一  
項に記載の類似体。

【請求項 1 6】

- (i) 前記全ての形態の糖尿病が、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、イン  
スリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、及び妊娠糖尿病から選択され;
- (ii) 前記糖尿病疾患の進行の遅延若しくは予防が、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予  
防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の  
遅延若しくは予防、及びインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病へ  
の進行の遅延から選択され;
- (iii) 前記 -細胞機能の向上が、 -細胞アポトーシスの減少、 -細胞機能の増加、  
-細胞量の増加、及び -細胞に対するグルコース感受性の回復から選択され;
- (iv) 前記認知障害及び/又は神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及

び多発性硬化症から選択され;

(v)前記摂食障害が、肥満、むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加から選択され、並びに/又は前記肥満に対する併存症が骨関節炎及び尿失禁から選択され;

(vi)前記糖尿病性合併症が、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び網膜障害から選択され;

(vii)前記脂質パラメータの改善が、異脂肪血症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿レベルの低下;及びインビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害から選択され;

(viii)前記心臓血管疾患が、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び収縮機能障害から選択され、並びに/又は前記血圧の低下が収縮期血圧の低下であり;

i  
(ix)前記胃腸疾患が、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び胃潰瘍から選択され、前記炎症が、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び全身性エリテマトーデスから選択され;

(x)前記重症疾患の予防及び/若しくは処置が、重症患者、重症疾患ボリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化から選択され;並びに/又は

(xii)前記脳疾患が、脳虚血、脳出血、及び脳外傷から選択される、  
請求項15に記載の誘導体又は類似体。