

【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23日(2015.7.23)

【公表番号】特表2014-516993(P2014-516993A)

【公表日】平成26年7月17日(2014.7.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-038

【出願番号】特願2014-513790(P2014-513790)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
C 0 7 K	14/575	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/24	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/48	
C 0 7 K	14/575	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月3日(2015.6.3)

【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】

デュアルG L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンクマークを介してPEG分子と結合されてなるデュアルG L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆PEG結合体。

【請求項2】

前記フレキシブルリンクマークが、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)または2-スルホ-9-フルオレニルメトキシカルボニル(FMS)を含むことを特徴とする請求項1に記載の結合体。

【請求項3】

前記フレキシブルリンクマークが、FmocまたはFMSと連結されかつMAL-Fmoc-またはMAL-FMSからなる群から選択される式を有するMAL部分をさらに含むことを特徴とする請求項2に記載の結合体。

【請求項4】

前記デュアルG L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストが、配列番号1のアミノ酸配列を有するヒトオキシントモジュリンまたはその変異体であることを特徴とする請求項1に記載の結合体。

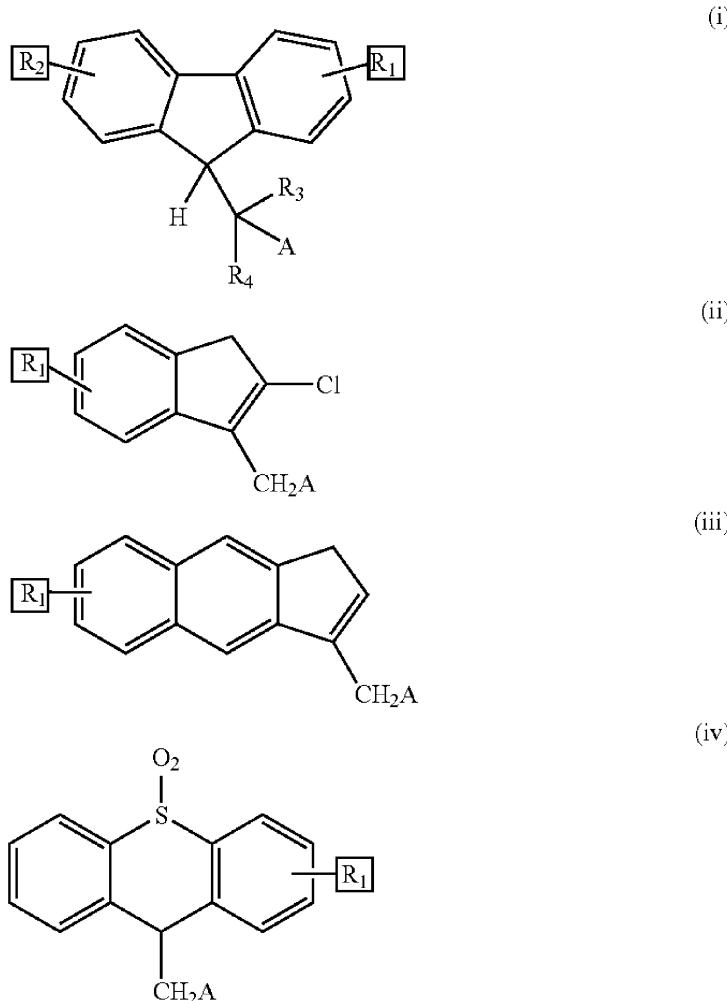
【請求項5】

前記PEG分子が、PEG<sub>30</sub>-S-またはPEG<sub>40</sub>S-から選択されることを特徴とする請求項1に記載の結合体。

## 【請求項 6】

式 : ( X )<sub>n</sub> - Y で表される化合物、およびその薬学的に許容可能な塩であることを特徴とする請求項 1 に記載の結合体。

( 式中、Y はデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストであり、X は次式 ( i ) ~ ( iv )



から選択されるラジカルであり、

式中、R<sub>1</sub> はポリエチレンギリコール (PEG) 部分を含むラジカルであり、

R<sub>2</sub> は、水素、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリール、アルカリール、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NHR、アミノ、アンモニウム、カルボキシル、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> および OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> からなる群から選択され、

R は、水素、アルキルおよびアリールからなる群から選択され、

A は、前記ラジカルが Y のカルボキシル基、リン酸基またはメルカプト基と結合される場合には共有結合であり、前記ラジカルが Y のアミノ基またはヒドロキシル基と結合される場合には OC(O) - であり、

n は、少なくとも 1 である整数である。)

## 【請求項 7】

X は前記式 ( i ) のラジカルであり、式中の R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は各々水素であり、かつ A は -OC(O)- であるか、または

X は前記式 ( i ) のラジカルであり、式中の R<sub>2</sub> はフルオレン環の 2 位で -SO<sub>3</sub>H であり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は各々水素であり、かつ A は -OC(O)- であることを特徴とする請求項 6 に記載の結合体。

**【請求項 8】**

R<sub>1</sub> は、式 - R<sub>5</sub> - R<sub>6</sub> - PEG のラジカルであり、

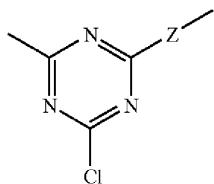
式中、R<sub>5</sub> は、- NH -、- S -、- CO -、- COO -、- CH<sub>2</sub> -、- SO<sub>2</sub> -、- SO<sub>3</sub> -、- PO<sub>2</sub> - および - PO<sub>3</sub> - からなる群から選択され、

R<sub>6</sub> は、前記 PEG 部分を R<sub>5</sub> に共有結合させる結合またはラジカルであることを特徴とする請求項 6 に記載の結合体。

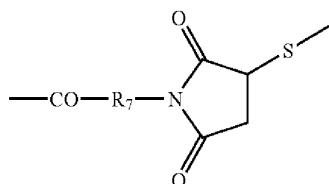
**【請求項 9】**

R<sub>5</sub> は、- NH - であり、

R<sub>6</sub> は、- CO -、- COO -、- CH<sub>2</sub> -、- CH(CH<sub>3</sub>) -、CO - NH -、- CS - NH、- CO - CH<sub>2</sub> - NH - CO -、- CO - CH(CH<sub>3</sub>) - NH - CO -、CO - CH<sub>2</sub> - NH - CO - NH、



および



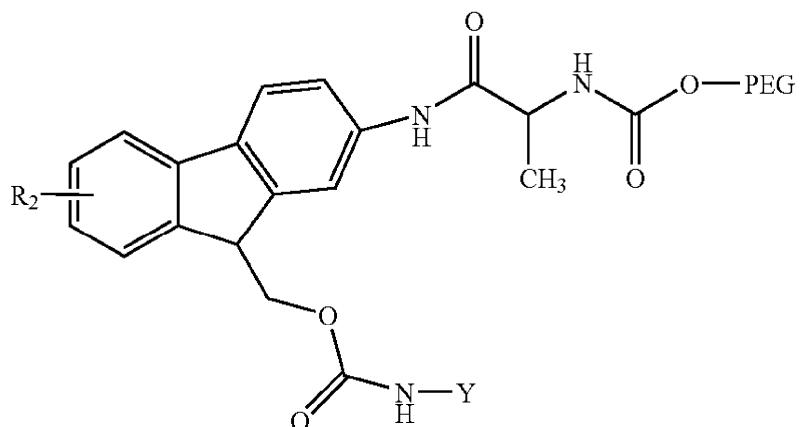
からなる群から選択され、

Z は、O、S または NH であり、かつ

R<sub>7</sub> は、C1 ~ C18 の直鎖状または分岐鎖状アルキレン、フェニレン、骨格に 3 ~ 18 炭素原子を有するオキシアルキレンラジカル、2 ~ 10 アミノ酸残基を含むペプチドの残基、および 1 ~ 10 单糖類残基を含む糖の残基からなる群から選択されることを特徴とする請求項 8 に記載の結合体。

**【請求項 10】**

次の構造式によって表されることを特徴とする請求項 6 に記載の結合体。



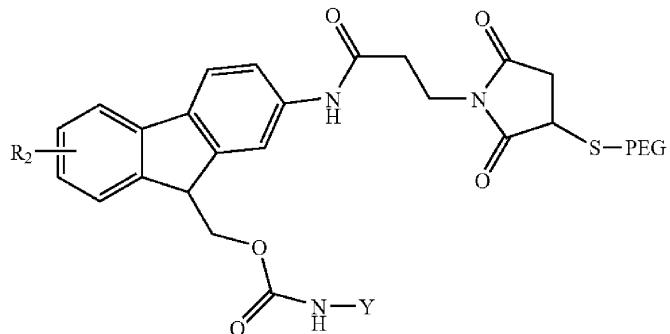
(式中、R<sub>2</sub> は、H、またはフルオレン環の 2 位で - SO<sub>3</sub>H であり、

Y はオキシントモジュリンであり、

R<sub>2</sub> が H である場合には前記結合体は指定された PEG - Fmoc - Y 結合体であり、R<sub>2</sub> がフルオレン環の 2 位で - SO<sub>3</sub>H である場合には前記結合体は指定された PEG - FMS - Y 結合体である。)

## 【請求項 11】

次の構造式よって表されることを特徴とする請求項 6 に記載の結合体。

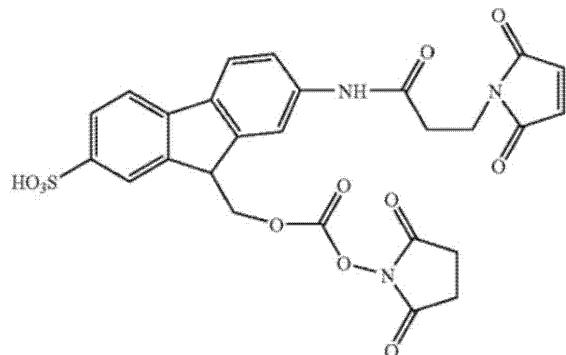


(前記結合体が P E G - F m o c - Y 結合体の場合には R<sub>2</sub> は H であり、 P E G - F M S - Y 結合体の場合には R<sub>2</sub> は - S O<sub>3</sub> H であり、 Y はオキシントモジュリンである。)

## 【請求項 12】

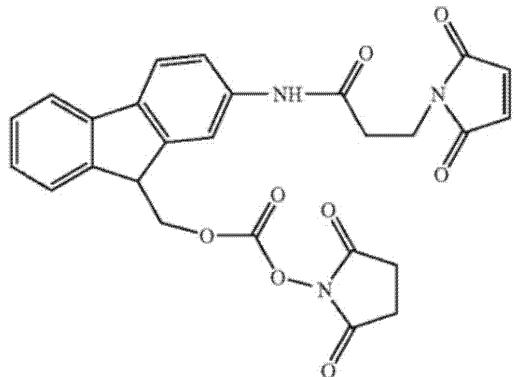
当該結合体が、

(a) P E G - S H を (i) M A L - F M S - N H S



前駆体8

または (ii) M A L - F m o c - N H S



前駆体7

と反応させることによって P E G 化中間体を形成するステップと、

(b) 前記中間体をオキシントモジュリンの N 末端アミンまたはリシン残基と反応させることによって前記オキシントモジュリン逆 P E G 化結合体を形成するステップとを含む方法によって調製されたものであることを特徴とする請求項 11 に記載の結合体。

## 【請求項 13】

当該結合体が、

(a) (i) M A L - F M S - O X M または (ii) M A L - F m o c - O X M を (b) P E G - S H と反応させることによって前記オキシントモジュリン逆 P E G 化結合体を

形成するステップを含む方法によって調製されたものであることを特徴とする請求項 1 1 に記載の結合体。

【請求項 1 4】

当該結合体が、ワンステップの反応によって調製されたものであり、  
前記反応において、反応物の比率が約 1 : 1 : 1 のモル比を含み、前記反応物が、M A L - F m o c - N H S 、 P E G - S H およびオキシントモジュリンからなる群またはM A L - F M S - N H S 、 P E G - S H およびオキシントモジュリンから選択されることを特徴とする請求項 1 1 に記載の結合体。

【請求項 1 5】

薬学的組成物であって、  
( i ) デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体と、  
( i i ) 薬学的に許容可能な担体および賦形剤とを含むことを特徴とする薬学的組成物。

【請求項 1 6】

前記デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストが、オキシントモジュリンを含むことを特徴とする請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 7】

前記フレキシブルリンカーが、9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F m o c ) または 2 - スルホ - 9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F M S ) を含むことを特徴とする請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記フレキシブルリンカーが、F m o c または F M S と連結された M A L 部分をさらに含むことを特徴とする請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

オキシントモジュリン逆 P E G 化結合体を製造する方法であって、  
オキシントモジュリンと、M A L - F m o c - N H S または M A L - F M S - N H S と、P E G - S H とを反応させることによって前記結合体を形成するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 2 0】

P E G - S H と、オキシントモジュリンと、M A L - F m o c - N H S または M A L - F M S - N H S のモル比が、約 1 : 1 : 1 であることを特徴とする請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

( i ) オキシントモジュリンを M A L - F m o c - N H S または M A L - F M S - N H S と反応させることによって M A L - F M S - O X M または M A L - F m o c - O X M を生じさせるステップと、

( i i ) 前記 M A L - F M S - O X M または M A L - F m o c - O X M を P E G - S H と反応させることによって P E G - F m o c - O X M または P E G - F M S - O X M 結合体を形成するステップとを含むことを特徴とする請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

( i ) P E G - S H を M A L - F m o c - N H S または M A L - F M S - N H S と反応させることによって中間体を形成するステップと、その後に、

( i i ) 前記中間体をオキシントモジュリンと反応させることによって P E G - F m o c - O X M または P E G - F M S - O X M 結合体を形成するステップとを含むことを特徴とする請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

P E G - S H を M A L - F m o c - N H S および O X M に 1 : 1 : 1 のモル比で反応させることによって前記 P E G - F m o c - O X M 結合体を形成するステップを含むワンス

テップの工程を含むことを特徴とする請求項 1 9 に記載の方法。

**【請求項 24】**

オキシントモジュリンと比べて長い半減期を有することを特徴とする請求項 1 ないし請求項 5 のいずれか一項に記載の結合体。

**【請求項 25】**

式 M A L - F M S - O X M で表される中間結合体であって、前記 O X M が、該 O X M のアミン基を介して F m o c に結合されていることを特徴とする中間結合体。

**【請求項 26】**

前記 O X M が、ヒトオキシントモジュリンであることを特徴とする請求項 25 に記載の中間結合体。

**【請求項 27】**

前記 O X M の前記アミン基が、末端アミン基であることを特徴とする請求項 25 に記載の中間結合体。

**【請求項 28】**

式 M A L - F m o c - O X M の中間結合体であって、前記 O X M が、該 O X M のアミン基を介して F m o c に結合されていることを特徴とする中間結合体。

**【請求項 29】**

前記 O X M が、ヒトオキシントモジュリンであることを特徴とする請求項 28 に記載の中間結合体。

**【請求項 30】**

前記 O X M の前記アミン基が、N 末端アミン基、またはリシン残基のアミンであることを特徴とする請求項 28 に記載の中間結合体。

**【請求項 31】**

肥満を治療する医薬剤を調整するための、有効量の、デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 32】**

対象において食物摂取を低減する医薬剤を調整するための、有効量の、デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 33】**

対象において体重を低減する医薬剤を調整するための、有効量の、デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 34】**

対象においてグルコース耐容性を誘導する医薬剤を調整するための、有効量の、デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 35】**

対象において血糖制御を改善する医薬剤を調整するための、有効量の、デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 36】**

対象においてインシュリン抵抗性を低減する医薬剤を調整するための、有効量の、デュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアル G L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 3 7】**

対象においてインスリン感受性を増大させる医薬剤を調整するための、有効量の、デュアルG L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストがフレキシブルリンカーを介して P E G 分子と結合されてなるデュアルG L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 P E G 結合体の使用。

**【請求項 3 8】**

前記デュアルG L P - 1 / グルカゴン受容体アゴニストが、オキシントモジュリンであることを特徴とする請求項 3 1 ないし請求項 3 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 3 9】**

前記フレキシブルリンカーが、9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F m o c ) または 2 - スルホ - 9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F M S ) を含むことを特徴とする請求項 3 1 ないし請求項 3 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 4 0】**

前記フレキシブルリンカーが、F m o c または F M S と連結された M A L 部分をさらに含むことを特徴とする請求項 3 9 に記載の使用。

**【請求項 4 1】**

治療を必要とする対象におけるオキシントモジュリン化合物の投薬回数を減らす医薬剤を調整するための、オキシントモジュリンと、P E G と、前記オキシントモジュリンおよび前記 P E G 間のフレキシブルリンカーとしての F m o c または F M S とを含む結合体の使用。

**【請求項 4 2】**

治療を必要とする対象における生物学的活性を、オキシントモジュリン単独での投与と比較して改善する医薬剤を調整するための、オキシントモジュリンと、P E G と、前記オキシントモジュリンおよび前記 P E G 間のフレキシブルリンカーとしての F m o c または F M S とを含む結合体の使用。