

【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。

【請求項 2】

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 に記載の結合体。

【請求項 3】

前記フレキシブルリンカーが、F m o c または F M S と連結されかつ M A L - F m o c - または M A L - F M S からなる群から選択される式を有する M A L 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。

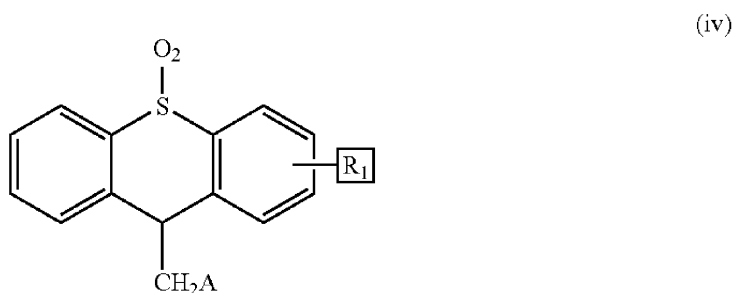
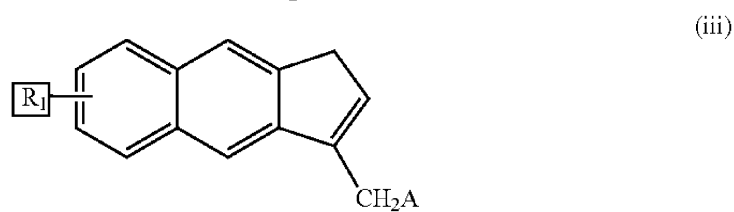
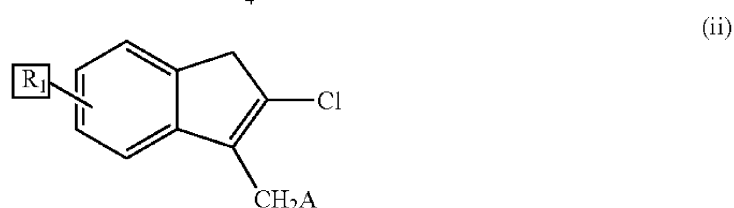
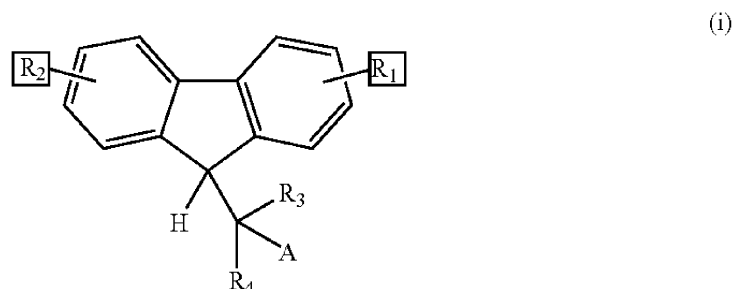
【請求項 5】

前記 P E G 分子が、P E G ₃₀ - S - または P E G ₄₀ 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)_n-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、R₁ はポリエチレングリコール (P E G) 部分を含むラジカルであり、

R₂ 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、- S O₃ H、- S O₂ N H R、アミノ、アンモニウム、カルボキシル、P O₃ H₂ および O P O₃ H₂ 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 O C (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 R₂、R₃ および R₄ は各々水素であり、かつ A は - O C (O) - であるか、または

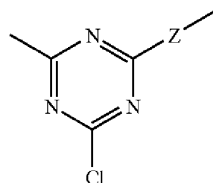
X は前記式 (i) のラジカルであり、式中の R₂ はフルオレン環の 2 位で - S O₃ H であり、R₃ および R₄ は各々水素であり、かつ A は - O C (O) - であることを特徴とする請求項 6 に記載の結合体。

【請求項 8】

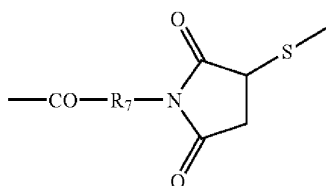
R_1 は、式 - R_5 - R_6 - PEG のラジカルであり、
 式中、 R_5 は、-NH-、-S-、-CO-、-COO-、-CH₂-、-SO₂-、
 -SO₃-、-PO₂- および -PO₃- からなる群から選択され、
 R_6 は、前記 PEG 部分を R_5 に共有結合させる結合またはラジカルであることを特徴
 とする請求項 6 に記載の結合体。

【請求項 9】

R_5 は、-NH- であり、
 R_6 は、-CO-、-COO-、-CH₂-、-CH(CH₃)-、CO-NH-、-
 CS-NH、-CO-CH₂-NH-CO-、-CO-CH(CH₃)-NH-CO-、
 CO-CH₂-NH-CO-NH、



および



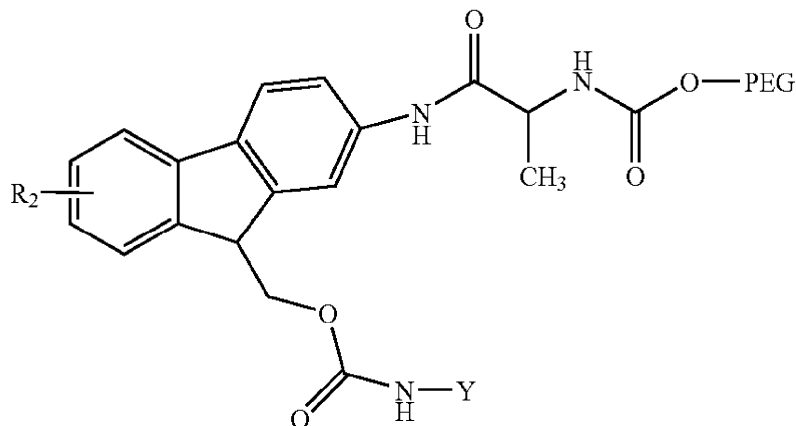
からなる群から選択され、

Z は、O、S または NH であり、かつ

R_7 は、C 1 ~ C 18 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 ~ 1
 8 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 単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。



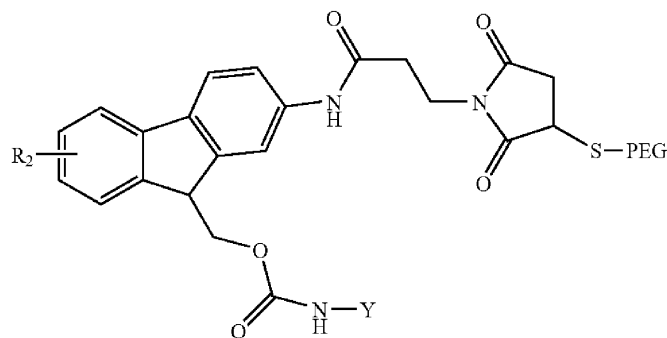
(式中、 R_2 は、H、またはフルオレン環の 2 位で -SO₃H であり、

Y はオキシントモジュリンであり、

R_2 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_2 がフルオレン環の 2 位で -SO₃H 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 1 1】

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。

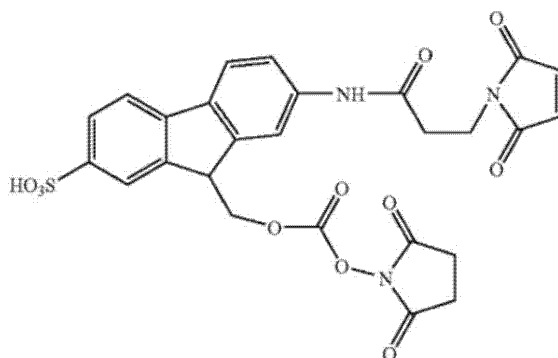


(前記結合体が PEG-Fmoc-Y 結合体の場合には R_2 は H であり、PEG-FMS-Y 結合体の場合には R_2 は $-SO_3H$ であり、Y はオキシントモジュリンである。)

【請求項 1 2】

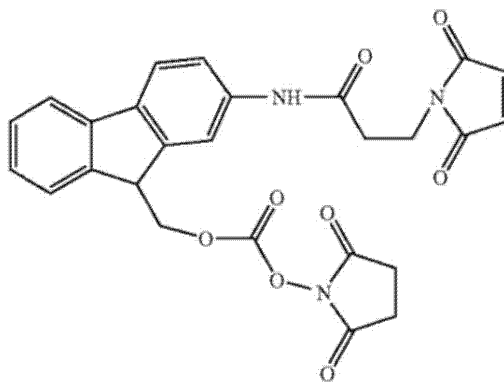
当該結合体が、

(a) PEG-SH を (i) MAL-FMS-NHS



前駆体8

または (ii) MAL-Fmoc-NHS



前駆体7

と反応させることによって PEG 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 PEG 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 1 1 に記載の結合体。

【請求項 1 3】

当該結合体が、

(a) (i) MAL-FMS-oxM または (ii) MAL-Fmoc-oxM を (b) PEG-SH 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 PEG 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、MAL - Fmoc - NHS、PEG - SH およびオキシントモジュリンからなる群または MAL - FMS - NHS、PEG - SH 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 GLP - 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 PEG 分子と結合されてなるデュアル GLP - 1 / グルカゴン受容体アゴニスト逆 PEG 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 GLP - 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 (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 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、Fmoc または FMS と連結された MAL 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 PEG 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、MAL - Fmoc - NHS または MAL - FMS - NHS と、PEG - SH 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】

PEG - SH と、オキシントモジュリンと、MAL - Fmoc - NHS または MAL - FMS - NHS 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 MAL - Fmoc - NHS または MAL - FMS - NHS と反応させることによって MAL - FMS - OXM または MAL - Fmoc - OXM を生じさせるステップと、

(i i) 前記 MAL - FMS - OXM または MAL - Fmoc - OXM を PEG - SH と反応させることによって PEG - Fmoc - OXM または PEG - FMS - OXM 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) PEG - SH を MAL - Fmoc - NHS または MAL - FMS - NHS 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、

(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 PEG - Fmoc - OXM または PEG - FMS - OXM 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】

PEG - SH を MAL - Fmoc - NHS および OXM に 1 : 1 : 1 のモル比で反応させることによって前記 PEG - Fmoc - OXM 結合体を形成するステップを含むワン

テップの工程を含むことを特徴とする請求項 19 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 37】

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 38】

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 31 ないし請求項 37 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 39】

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 31 ないし請求項 37 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 40】

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 39 に記載の使用。

【請求項 41】

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 42】

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。