

【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】令和5年12月11日(2023.12.11)

【国際公開番号】WO2021/113535
 【公表番号】特表2023-504184(P2023-504184A)
 【公表日】令和5年2月1日(2023.2.1)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-020
 【出願番号】特願2022-532862(P2022-532862)
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 1 4 / 5 7 5 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 0 7 K 1 4 / 6 0 5 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 1 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 2 5 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 2 5 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 2 5 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 8 / 2 2 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 4 7 / 5 4 (2 0 1 7 . 0 1)

20

【F I】

C 0 7 K 1 4 / 5 7 5 Z N A
 C 0 7 K 1 4 / 6 0 5
 A 6 1 P 3 / 0 4
 A 6 1 P 3 / 1 0
 A 6 1 P 1 / 1 6
 A 6 1 P 9 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 0 0
 A 6 1 P 1 / 0 4
 A 6 1 P 1 7 / 0 6
 A 6 1 P 2 5 / 2 8
 A 6 1 P 2 5 / 1 4
 A 6 1 P 2 5 / 1 6
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 K 3 8 / 2 2
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1
 A 6 1 K 4 7 / 5 4

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和5年12月1日(2023.12.1)

【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

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 配列番号 6、または配列番号 6 の配列と比較して 1 つのアミノ酸付加、欠失、もしくは置換を有するアミノ酸配列を含む、ペプチド、

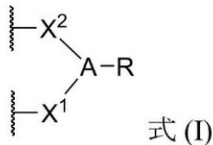
b) 配列番号 6 0、または配列番号 6 0 の配列と比較して 1 つのアミノ酸付加、欠失、もしくは置換を有するアミノ酸配列を含む、ペプチド、

c) 配列番号 7 6、または前記配列番号 7 6 の配列と比較して 1 つのアミノ酸付加、欠失、もしくは置換を有するアミノ酸配列を含む、ペプチド、あるいは

d) 配列番号 1 1 6 および 6 3、または前記配列番号 1 1 6 および 6 3 から選択される配列と比較して 1 つのアミノ酸付加、欠失、もしくは置換を有するアミノ酸配列を含む、ペプチドと、

第 1 のアミノ酸および第 2 のアミノ酸にて前記ペプチドに結合されるステープルであって、前記第 1 のアミノ酸および前記第 2 のアミノ酸が、独立してスルフヒドリルまたはアミン含有アミノ酸であり、前記ステープルが、式 (I) :

【化 1】



のものであり、

式中、

A は、任意選択で置換されたアルキレン、任意選択で置換されたアリーレン、任意選択で置換されたヘテロアリーレン、任意選択で置換された - NR³ - アルキレン - NR³ -、または - N -であり、

X¹ と X² は、単結合、- C (= O) -、- アルキレン - C (= O) -、- C (= O) - アルキレン -、- アルキレン - C (= O) NR³ -、- アルキレン - NR³ C (= O) -、- C (= O) NR³ - アルキレン -、- NR³ C (= O) - アルキレン -、- アルキレン - C (= O) NR³ - アルキレン -、または - アルキレン - NR³ C (= O) - アルキレン -であり、

ここで、前記 X¹ は、前記ペプチドの前記第 1 のアミノ酸に結合し、前記 X² は、前記ペプチドの前記第 2 のアミノ酸に結合し、

R は、水素または - (L)_s - Yであり、

各 L は、独立して - (CR¹ R²)_v -、- アルキレン - O -、- O - アルキレン -、- C (= O) - アルキレン -、- アルキレン - C (= O) -、- NR³ - アルキレン -、- アルキレン - NR³ -、- S - アルキレン -、- アルキレン - S -、- S (= O) - アルキレン -、- アルキレン - S (= O) -、- S (= O)₂ - アルキレン、- アルキレン - S (= O)₂ -、- C (= O) -、- C (= O) NR³ -、- NR³ C (= O) -、- NR³ C (= O) NR³ -、- NR³ C (= O) NR³ - アルキレン -、- NR³ C (= O) - アルキレン - NR³ -、- アルキレン - C (= O) NR³ -、- C (= O) NR³ - アルキレン -、- アルキレン - NR³ C (= O) -、または - NR³ C (= O) - アルキレン -であり、

v は 2 ~ 20 であり、

R¹ または R² は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、- CN、- OR^a、- SR^a、- S (= O) R^b、- NO₂、- NR^c R^d、- S (= O)₂ R^d、- NR^a S (= O)₂ R^d、- S (= O)₂ NR^c R^d、- C (= O) R^b、- OC (= O) R^b、- CO₂ R^a、- OCO₂ R^a、- C (= O) NR^c R^d、- OC (= O) NR^c R^d、- NR^a C (

= O) NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、-OR^a、または-NR^cR^dのうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OR^a、または-NR^cR^dのうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

あるいは前記R¹と前記R²は、一体となることでC₁-C₆シクロアルキルまたはC₁-C₆ヘテロシクロアルキルを形成し、

各R³は、独立して水素、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^b、-CO₂R^a、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、-OR^a、または-NR^cR^dのうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OR^a、または-NR^cR^dのうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

Yは、水素、C₁-C₆アルキル、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₆アルキル)、-CO₂NH₂、-CO₂N(アルキル)₂、または-CO₂NH(アルキル)であり、

sは、0~20であり、

R^aは、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

R^bは、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、ならびに

R^cとR^dは、それぞれ独立して水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびヘテロアルキルは、ハロゲン、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換され、

あるいは前記R^cと前記R^dは、それらが結合する窒素原子と一体となって、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、ここで、前記ヘテロシクロアルキルと前記ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、-OH、-OMe、または-NH₂のうち1、2、もしくは3つにより任意選択で置換される、ステ

10

20

30

40

50

ープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 2】

前記第 1 のアミノ酸と前記第 2 のアミノ酸が、独立してシステイン、ホモシステイン、2 - アミノ - 5 - メルカプトペンタン酸、または 2 - アミノ - 6 - メルカプトヘキサン酸である、請求項 1 に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3】

前記第 1 のアミノ酸と前記第 2 のアミノ酸が、独立してリシン、オルニチン、ジアミノ酪酸、ジアミノプロピオン酸、またはホモリシンである、請求項 1 に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 4】

前記第 1 のアミノ酸が前記ペプチドに i 位を有し、前記第 2 のアミノ酸が前記ペプチドに $i + n$ 位を有し、 n は 4 ~ 16 である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 5】

前記第 1 のアミノ酸が前記ペプチドに i 位を有し、前記第 2 のアミノ酸が前記ペプチドに $i + 7$ 位を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 6】

前記ペプチドコンジュゲートの半減期は、前記ペプチドの未修飾形態の半減期の少なくとも約 2 倍である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 7】

前記ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、前記ペプチドの未修飾形態の結合親和性の約 20% 以内にある、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

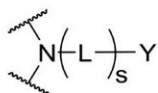
【請求項 8】

前記 X^1 と前記 X^2 が、 $-C(=O)-$ 、 $-アルキレン-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-アルキレン-$ 、 $-CH_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^3-アルキレン-$ 、 $-CH_2-C(=O)NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^3-CH_2-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-アルキレン-$ 、 $-アルキレン-NR^3-C(=O)-アルキレン-$ 、 $-CH_2-C(=O)NR^3-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-NR^3-C(=O)-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(=O)NH-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2-NHC(=O)-CH_2CH_2-$ である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 9】

$>A-R$ が以下の構造：

【化 2】



を有し、式中、 s は 5 ~ 15 である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 10】

前記 s が 1 ~ 15 である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 11】

前記 s が 1 ~ 10 である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 12】

10

20

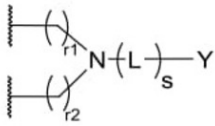
30

40

50

> A - R が以下の構造：

【化 3】



を有し、式中、 r_1 と r_2 はそれぞれ独立して0～4であり、 s は5～15である、請求項1から8のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項13】

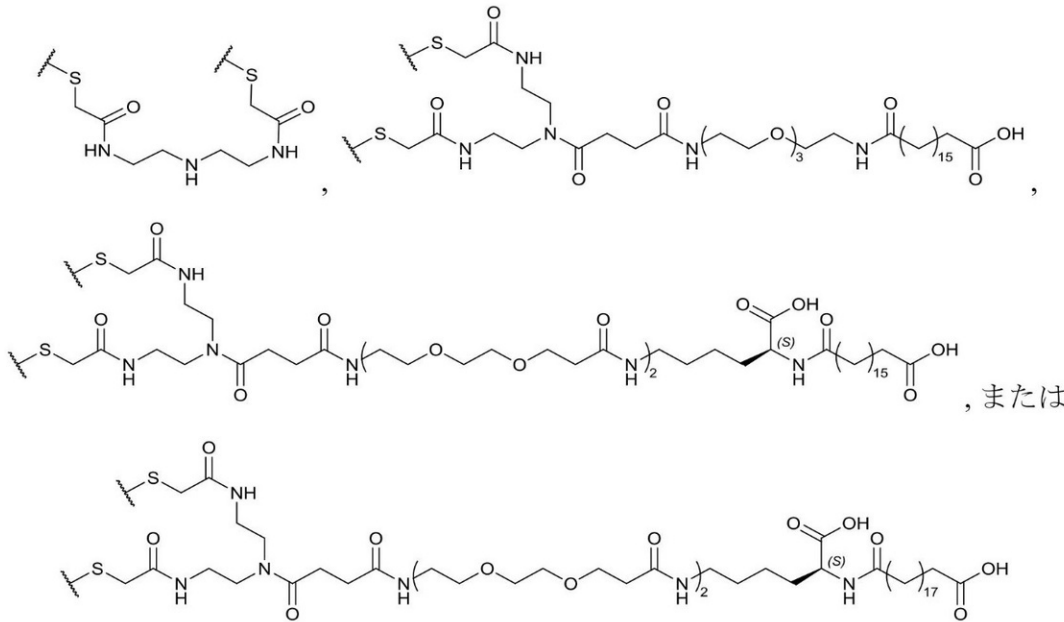
前記Yが水素または $-CO_2H$ である、請求項1から12のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項14】

前記各Lが、独立して $-(CR^1R^2)_v-$ 、 $-アルキレン-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^3-$ 、 $-NR^3-C(=O)-$ 、 $-アルキレン-C(=O)NR^3-$ 、または $-アルキレン-NR^3-C(=O)-$ であり、前記vが2～20である、請求項1から13のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項15】

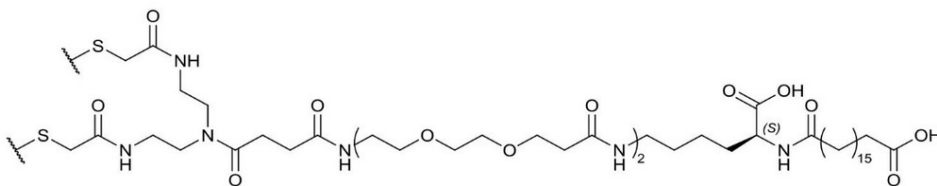
【化 4】



を含む、請求項1に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項16】

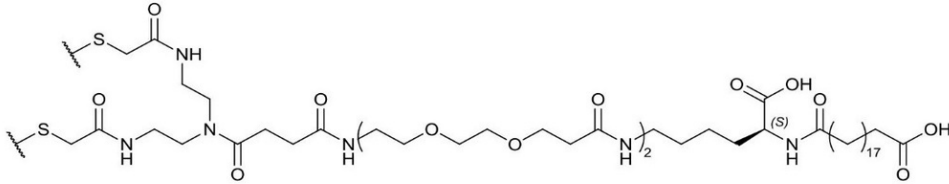
【化 5】



を含む、請求項1に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項17】

【化 6】

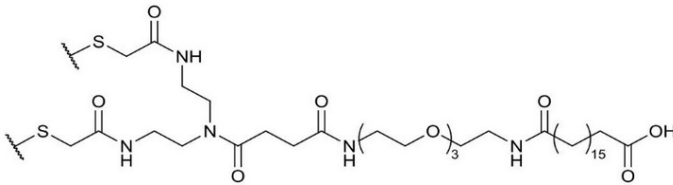


を含む、請求項 1 に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 18】

10

【化 7】



を含む、請求項 1 に記載のペプチドコンジュゲート。

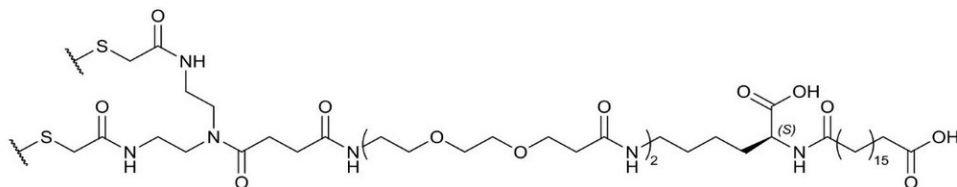
【請求項 19】

20

a) 配列番号 6 を含むペプチドと、

b) 前記配列番号 6 の第 1 のシステインおよび前記配列番号 6 の第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造：

【化 8】



30

(

【化 9】

“-S”

は、それぞれ前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの一部である) を有するステープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 20】

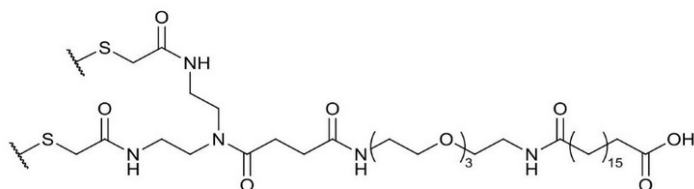
40

a) 配列番号 60 を含むペプチドと、

b) 前記配列番号 60 の第 1 のシステインおよび前記配列番号 60 の第 2 のシステインにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造：

50

【化 1 0】



┌

【化 1 1】

“{-S”

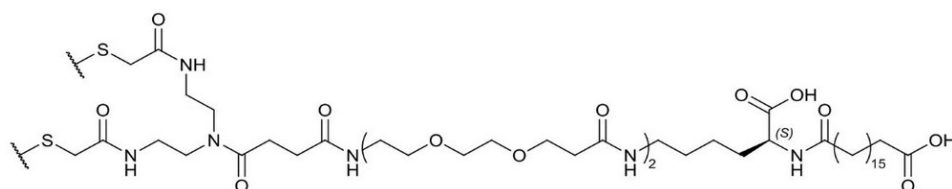
10

は、それぞれ前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの一部である) を有する
 ステープルと
 を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 2 1】

a) 配列番号 7 6 を含むペプチドと、
 b) 前記配列番号 7 6 の第 1 のシステインおよび前記配列番号 7 6 の第 2 のシステイン
 にて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造：

【化 1 2】



20

┌

【化 1 3】

“{-S”

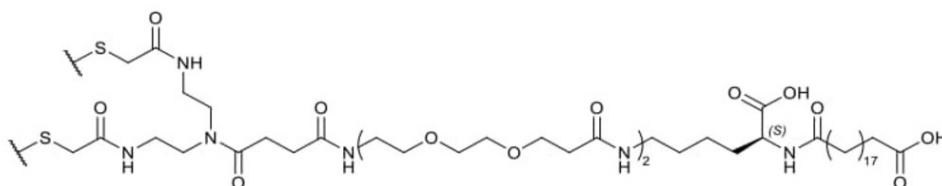
30

は、それぞれ前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの一部である) を有する
 ステープルと
 を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 2 2】

a) 配列番号 1 1 6 を含むペプチドと、
 b) 前記配列番号 1 1 6 の第 1 のシステインおよび前記配列番号 1 1 6 の第 2 のシステ
 インにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造：

【化 1 4】



40

┌

【化 1 5】

“{-S”

50

は、それぞれ前記第 1 のシステインまたは前記第 2 のシステインの一部である) を有する
ステーブルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 23】

a) 配列番号 6、3、5、8、14 ~ 30、36、37、50 ~ 59、62 ~ 71、74、79 のいずれか 1 つに対して少なくとも約 95 % の同一性を有するペプチド配列を含むペプチドと、

b) 前記ペプチドの第 1 のアミノ酸および第 2 のアミノ酸にて前記ペプチドに結合されるステーブルと

を含むペプチドコンジュゲート。

10

【請求項 24】

前記第 1 のアミノ酸が前記ペプチドに i 位を有し、前記第 2 のアミノ酸が前記ペプチドに $i + n$ 位を有し、 n は 4 ~ 16 である、請求項 23 に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 25】

前記第 1 のアミノ酸が前記ペプチドに i 位を有し、前記第 2 のアミノ酸が前記ペプチドに $i + 7$ 位を有する、請求項 23 から 34 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 26】

前記ペプチドコンジュゲートの半減期は、前記ペプチドの未修飾形態の半減期の少なくとも約 2 倍である、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート

20

【請求項 27】

前記ペプチドコンジュゲートの結合親和性は、前記ペプチドの未修飾形態の結合親和性の約 20 % 以内にある、請求項 23 から 25 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

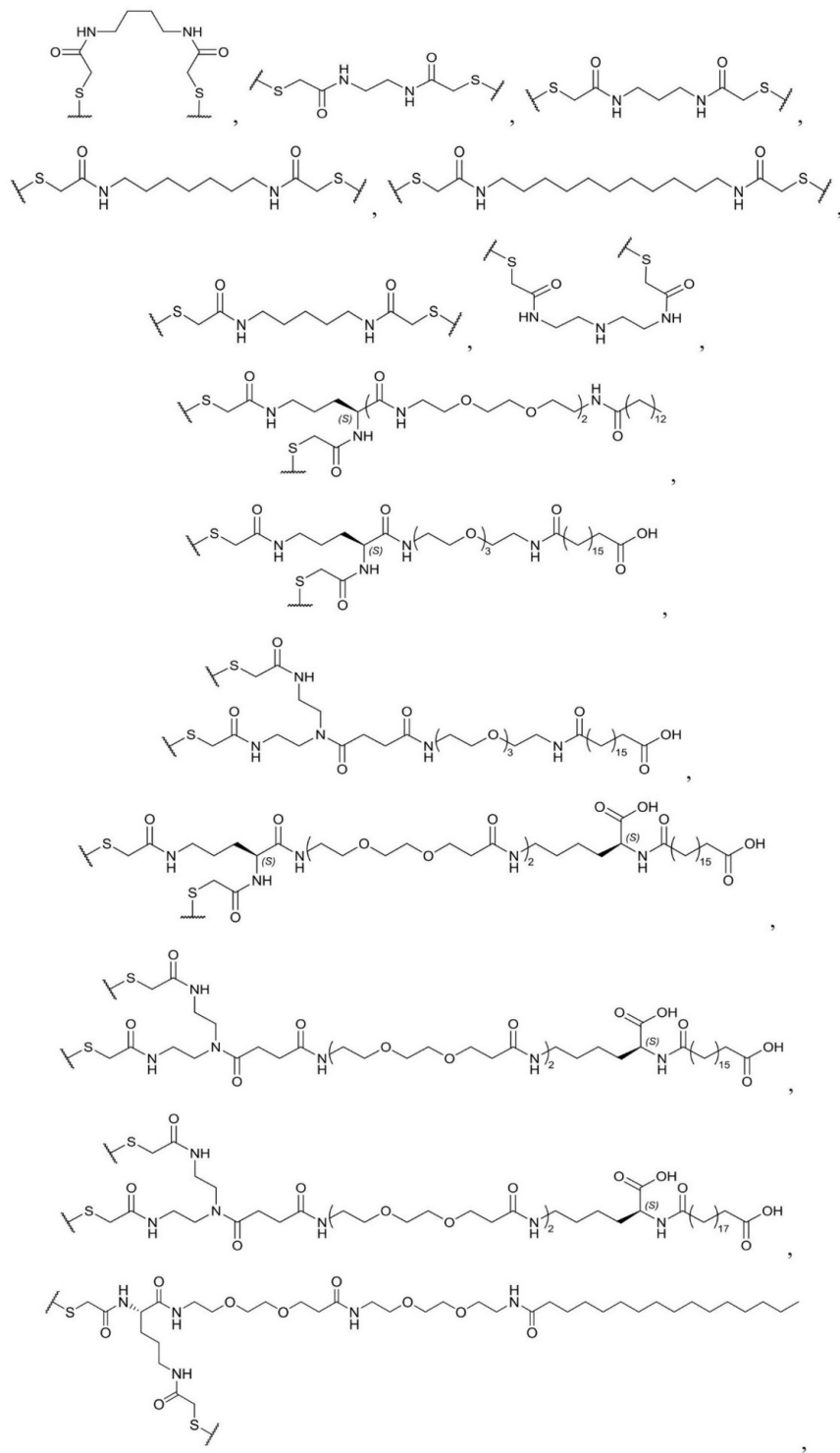
【請求項 28】

30

40

50

【化 1 6】



10

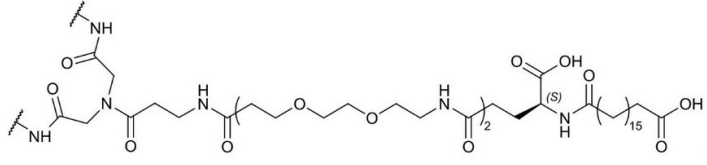
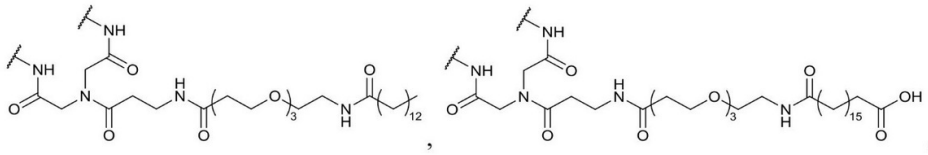
20

30

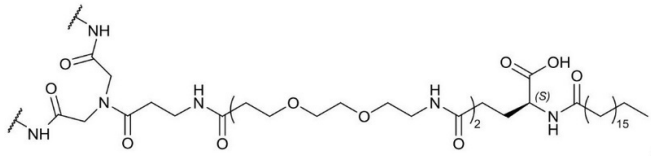
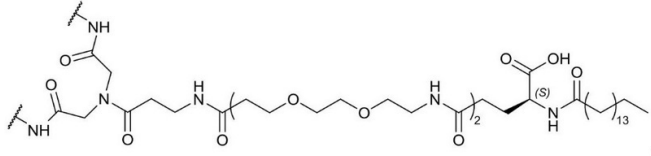
40

50

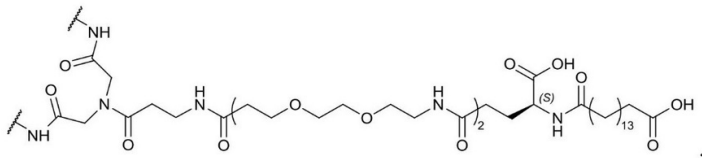
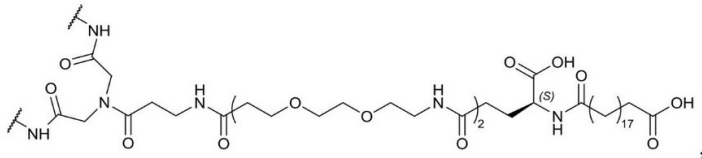
【化 1 8】



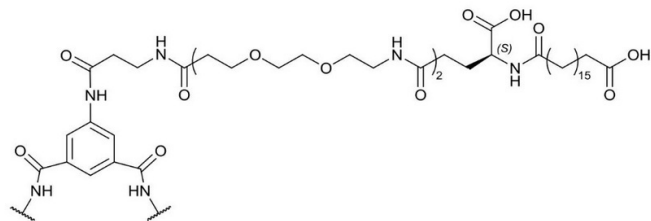
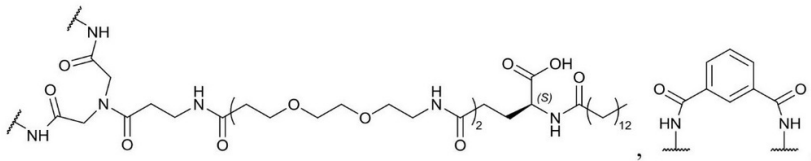
10



20



30



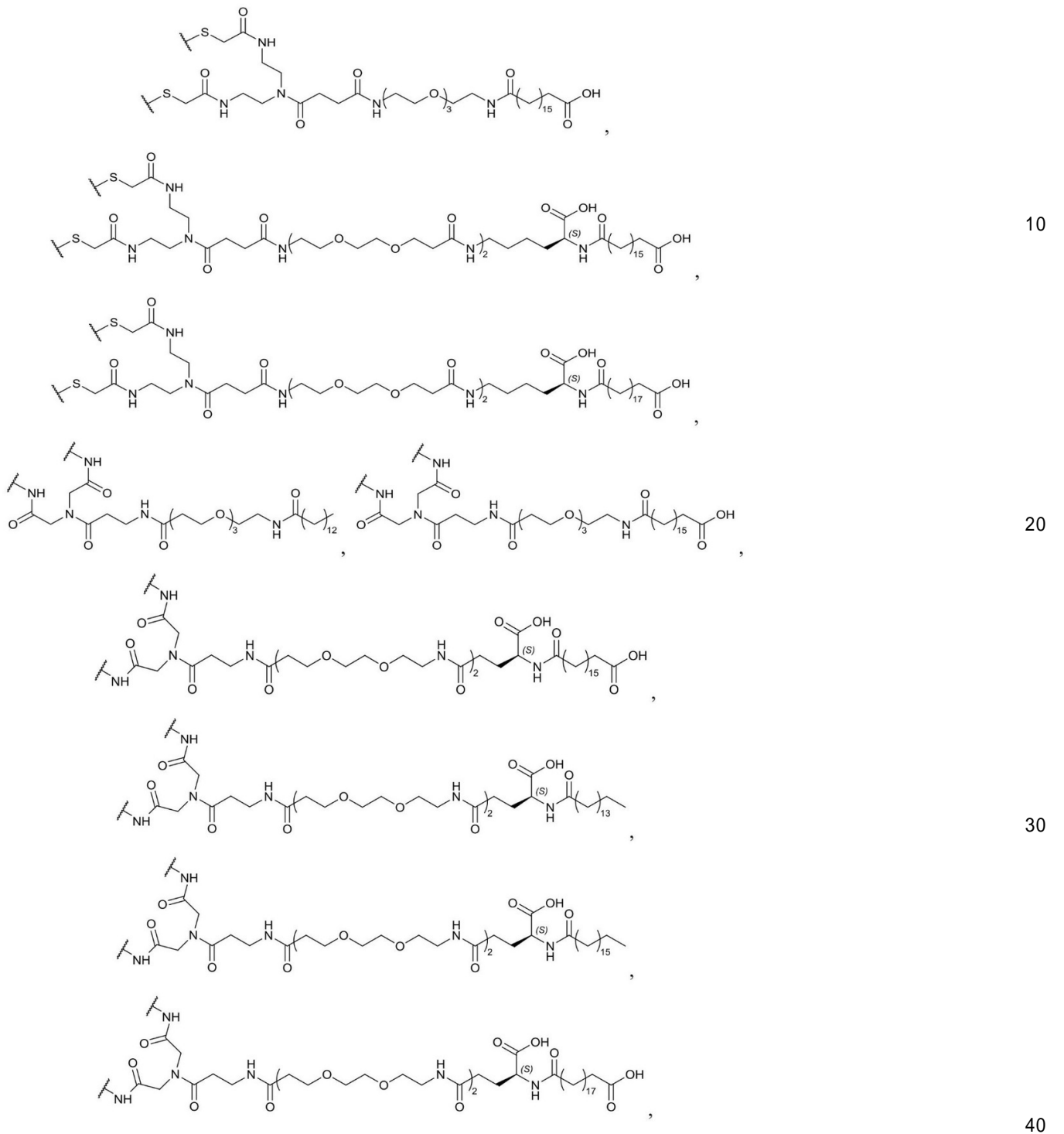
40

を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

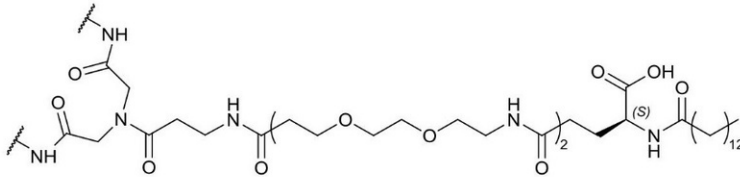
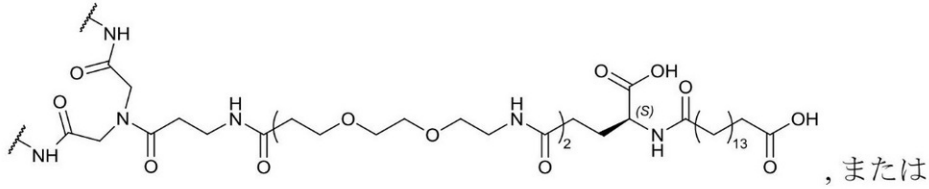
【請求項 2 9】

50

【化 1 9】



【化 2 0】

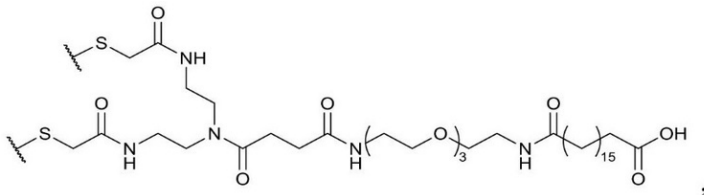


10

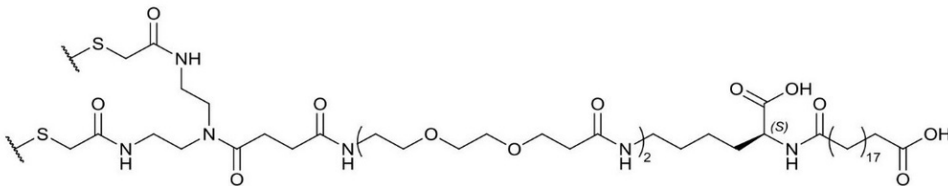
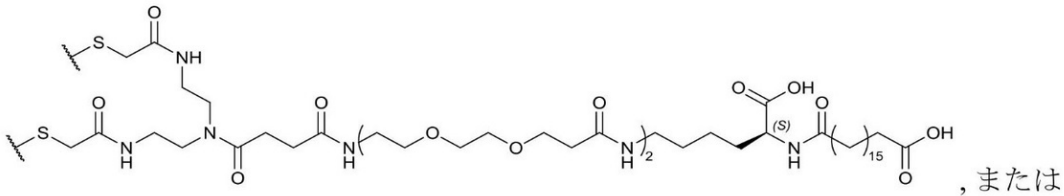
を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3 0】

【化 2 1】



20

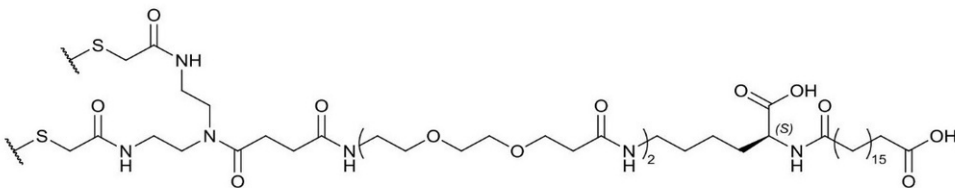


30

を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3 1】

【化 2 2】



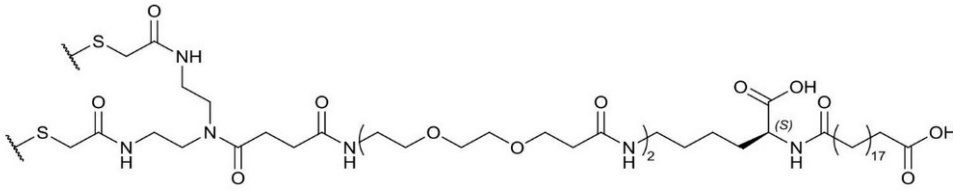
40

を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3 2】

50

【化 2 3】

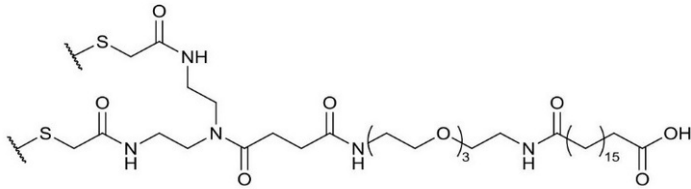


を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3 3】

10

【化 2 4】



を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3 4】

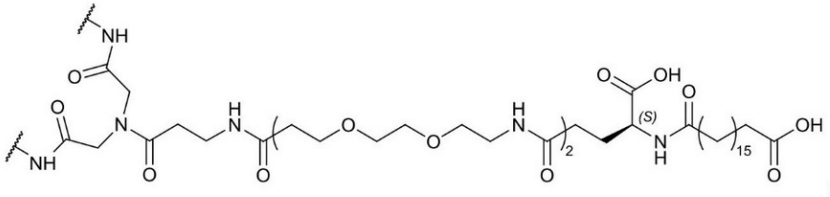
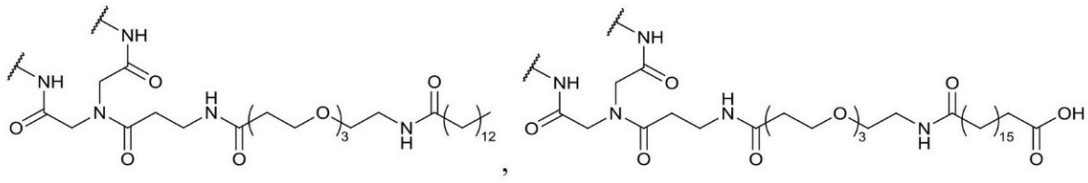
20

30

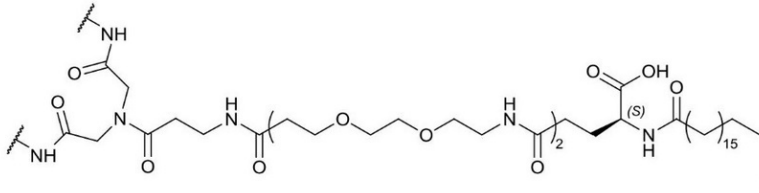
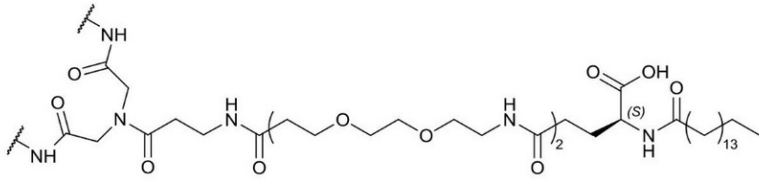
40

50

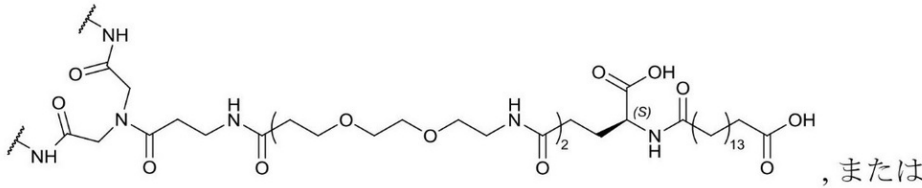
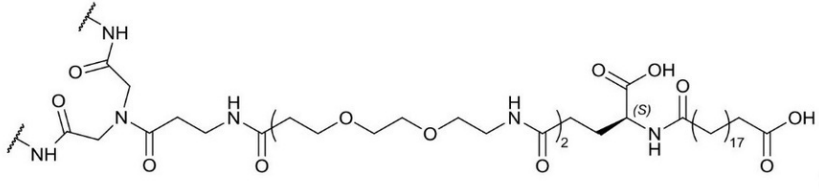
【化 2 5】



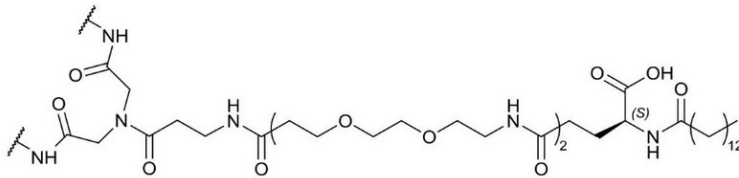
10



20



30

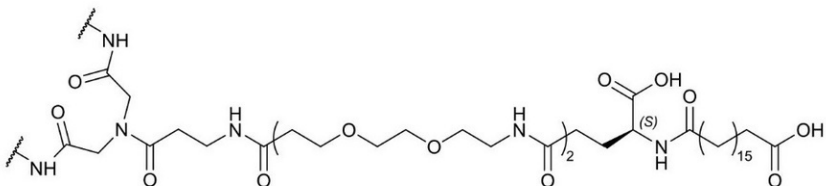


40

を含む、請求項 2 3 から 2 7 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 3 5】

【化 2 6】

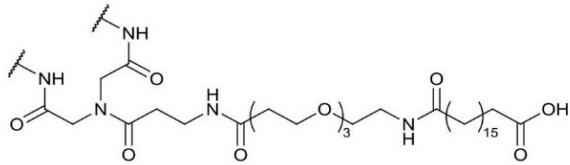


50

を含む、請求項 23 から 27 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

【請求項 36】

【化 27】



を含む、請求項 23 から 27 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲート。

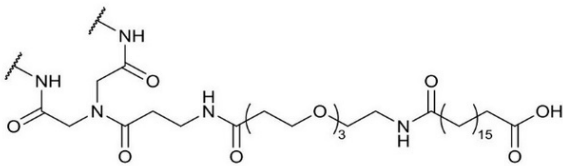
10

【請求項 37】

a) 配列番号 48 を含むペプチドと、

b) 前記配列番号 48 の第 2 のリシンおよび前記配列番号 48 の第 4 のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造：

【化 28】



20

(

【化 29】

“{-NH”

は、それぞれ前記第 2 のリシンまたは前記第 4 のリシンの一部である) を有するステープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

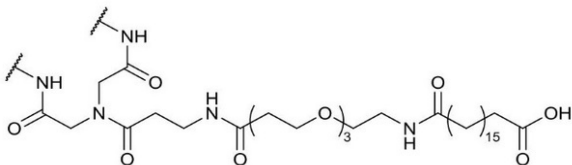
【請求項 38】

30

a) 配列番号 63 を含むペプチドと、

b) 前記配列番号 63 の第 1 のリシンおよび前記配列番号 63 の第 3 のリシンにて前記ペプチドに結合されるステープルであって、以下の構造：

【化 30】



40

(

【化 31】

“{-NH”

は、それぞれ前記第 1 のリシンまたは前記第 3 のリシンの一部である) を有するステープルと

を含む、ペプチドコンジュゲート。

【請求項 39】

請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲートと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

50

【請求項 4 0】

必要とする対象の疾患または疾病を処置する方法に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載のペプチドコンジュゲートを治療上有効量で含む組成物の使用であって、前記方法が、前記組成物を前記対象に投与する工程を含む、使用。

【請求項 4 1】

前記疾患または疾病が、糖尿病または肥満症である、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 2】

前記疾患または疾病が、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、または循環器疾患である、請求項 4 0 に記載の使用。

10

【請求項 4 3】

前記疾患または疾病が短腸症候群（S B S）である、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記疾患または疾病が、炎症性腸疾患（I B D）、炎症性腸症候群（I B S）、または乾癬である、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記疾患または疾病が、クローン病または潰瘍性大腸炎である、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記疾患または疾病が、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはハンチントン病である、請求項 4 0 に記載の使用。

20

【請求項 4 7】

前記方法が、前記対象に 1 つ以上の追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項 4 0 から 4 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 8】

配列番号 6 を含む組成物。

【請求項 4 9】

配列番号 6 3 を含む組成物。

【請求項 5 0】

配列番号 3、5、8、1 4 ~ 3 0、3 6、3 7、5 0 ~ 5 9、6 2、6 4 ~ 7 1、7 4、7 5、8 0 ~ 8 2、9 3、および 9 7 ~ 1 0 2 のうちいずれか 1 つを含む組成物。

30

40

50