

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-526973

(P2023-526973A)

(43)公表日 令和5年6月26日(2023.6.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 14/605 (2006.01)	C 0 7 K 14/605	Z N A 4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	4 H 0 4 5
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全66頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-571299(P2022-571299)	(71)出願人	522226498
(86)(22)出願日	令和3年5月28日(2021.5.28)		北京拓界生物医薬科技有限公司
(85)翻訳文提出日	令和5年1月11日(2023.1.11)		BEIJING TUO JIE BIO
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/096568		PHARMACEUTICAL CO.
(87)国際公開番号	WO2021/239082		LTD.
(87)国際公開日	令和3年12月2日(2021.12.2)		中華人民共和国102206北京市昌平区生命科学園医科路9号院4号楼7層
(31)優先権主張番号	202110335100.X		Level 7, No.4 Building, No.9 Yi Ke Road
(32)優先日	令和3年3月29日(2021.3.29)		, ZGC Life Science Park, Changping District, Beijing 102206 (CN)
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	202010472577.8		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和2年5月29日(2020.5.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 GLP - 1とGIP受容体二重アゴニスト化合物及びその応用

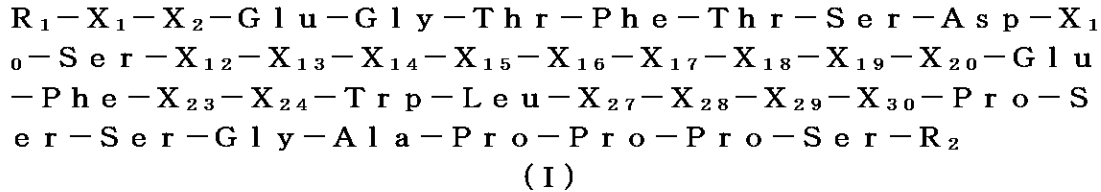
(57)【要約】

本開示は、GLP - 1とGIP受容体二重アゴニスト化合物及びその応用を提供する。具体的には、グルカゴン様ペプチド - 1 (Glucagon - like Peptide - 1、GLP - 1)由来のポリペプチド類似体及びその薬学的に許容される塩を提供し、それは、ヒトGLP - 1受容体とヒトグルコース依存型インスリン分泌刺激ポリペプチド (Glucose - dependent Insulinotropic Polypeptide、GIP) 受容体に対してアゴニスト作用を有すると共に、肥満症、2型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患などの代謝系疾患の治療に適用可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

GLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩であって、前記GLP-1類似体は、一般式(I)を有する：



10

そのうち、

R₁はH、アルキル基、アセチル基、ホルミル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、pGluであり、又は存在せず、

R₂は-NH₂、-OHであり、又は存在せず、

X₁、X₂、X₁₀、X₁₂、X₁₃、X₁₄、X₁₅、X₁₆、X₁₇、X₁₈、X₁₉、X₂₀、X₂₃、X₂₄、X₂₇、X₂₈、X₂₉及びX₃₀は、独立的に任意の天然のアミノ酸残基又は非天然アミノ酸残基から選ばれる、

GLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2】

X₁はTyr又はHisのアミノ酸残基から選ばれ、X₂はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₀はVal又はTyrのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、X₁₂はSer又はIleのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、X₁₃はTyr又はAlaのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、X₁₄はLeu又はNleのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、X₁₅はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₆はArg、Glu、Gly、Lys又はAibのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、X₁₇はGlu、Ile又はGlnのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、X₁₈はAla、Aib又はHisのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₉はAla、Aib又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₀はGln、Glu、Lysのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₃はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₄はAla、Asn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₇はVal又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₈はArg又はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₉はGly又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、X₃₀はGly、Lysのアミノ酸残基から選ばれ、

30

Y1は側鎖に置換基が含まれるLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、前記置換基は、式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOHを有し、

aは1~3の整数であり、

bは1又は2であり、

cは10~30の整数である、

40

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

X₁はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、X₂はAibのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₀はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₂はIleのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₃はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₄はY1から選ばれ、X₁₅はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₆はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₇はIleのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₈はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、X₁₉はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₀はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₃はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₄はAsnのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₇はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、X₂₈はAlaのア

50

ミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

X_{16} はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はLeuのアミノ酸残基から選ばれる、

ことを特徴とする請求項3に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はY1から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

10

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項6】

X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はY1から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

30

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はY1から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

40

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基

50

から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はY1から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項9】

X_2 はAibのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsnのアミノ酸残基から選ばれる、

ことを特徴とする請求項8に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はY1から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

20

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

X_2 はAibのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsnのアミノ酸残基から選ばれる、

30

ことを特徴とする請求項10に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はY1から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、

40

Y1は、請求項2に限定された通りである、

ことを特徴とする請求項1に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

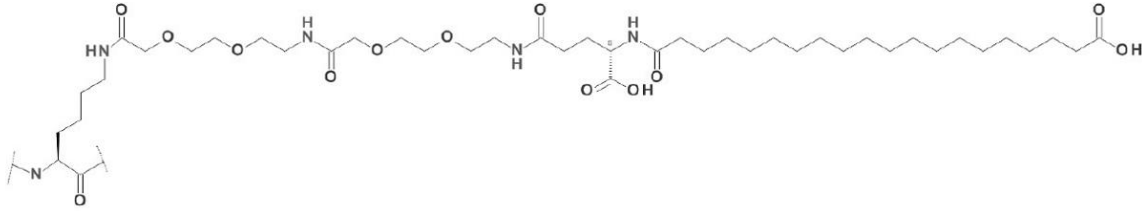
aは2であり、bは1又は2であり、cは16~20の整数である、ことを特徴とする請求項2~12の何れか一項に記載のGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

cは16、18又は20である、ことを特徴とする請求項13に記載のGLP-1類似

50

【化 4】



ことを特徴とする請求項 2 ~ 16 の何れか一項に記載の G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 18】

前記置換基は、アミド結合を介して前記側鎖におけるアミノ基に共有結合される、ことを特徴とする請求項 2 ~ 17 の何れか一項に記載の G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

前記 G L P - 1 類似体は配列番号 20 で示され、

好ましくは、前記 G L P - 1 類似体は、下記の番号 1 ~ 18 で示される化合物から選ばれる：

20

30

40

50

【表 1】

1	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFVNWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
2	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDRIAAQEFVNWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
3	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFINWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
4	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDRIAAQEFINWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
5	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFINWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	10
6	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDRIAAQEFVNWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
7	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFVNWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
8	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFVNWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
9	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFVNWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	20
10	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFINWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
11	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFINWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
12	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFVNWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
13	H-YA i b EGTFTSDYS IYKER IAAQEFVNWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
14	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFINWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	30
15	H-YA i b EGTFTSDYS IYKER IAAQEFINWL IAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
16	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFINWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
17	H-YA i b EGTFTSDYS IYKER IAAQEFVNWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	
18	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFVNWLLAGG PSSGAPPPS-NH ₂	40

ことを特徴とする請求項 1 に記載の G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

前記 G L P - 1 類似体は、下記の番号 1 # ~ 18 # で示される化合物から選ばれる：

【表 2】

1 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
2 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
3 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
4 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	10
5 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
6 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
7 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
8 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
9 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	20
10 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
11 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
12 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
13 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
14 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	30
15 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
16 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
17 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
18 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	40

ことを特徴とする請求項 1 に記載の GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

前記 GLP - 1 類似体は、図 3 における 7 #、12 #、13 #、14 #、15 #、16 #、17 # 又は 18 # で示される化合物から選ばれる、ことを特徴とする請求項 1 に記載の GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

前記 GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩は、GLP - 1 R に対するアゴニスト活性が GI P 受容体に対するアゴニスト活性よりも高く、

好ましくは、前記 GLP - 1 類似体は、GLP - 1 R に対するアゴニスト活性と GI P 50

受容体に対するアゴニスト活性の比率が 1 . 1 : 1 ~ 1 0 : 1 であり、より好ましくは 3 : 1 ~ 6 . 5 : 1、最も好ましくは 4 . 5 : 1 ~ 6 : 1 である、
請求項 1 ~ 2 1 の何れか一項に記載の G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

1) 請求項 1 ~ 2 2 の何れか一項に記載の G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩と、

2) 薬学的に許容される賦形剤又は薬物ベクターと、
を含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

非インスリン依存型糖尿病、インスリン依存型糖尿病、肥満症、非アルコール性脂肪肝疾患、肝脂肪変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性関連脂質異常症、及び / 又は糖尿病関連脂質異常症を治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2 2 の何れか一項に記載の G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩、及び請求項 2 3 に記載の組成物の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、2020年05月29日に提出された特許出願202010472577.8及び2021年03月29日に提出された特許出願202110335100.Xの優先権を主張する。

20

【0 0 0 2】

本開示は生物医薬分野に属し、具体的には、ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (G L P - 1) 受容体及びヒトグルコース依存型インスリン分泌刺激ポリペプチド (G I P) 受容体に対する二重アゴニスト作用を有する化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、糖尿病及び / 又は肥満症などの代謝系疾患の治療に適用可能である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

糖尿病は、体内で分泌されたインスリンの欠乏により引き起こされた人体のグルコース、タンパク質と脂質の代謝異常のような代謝性疾患である。その病理学的機序の差異によって、糖尿病は、主にインスリン依存型糖尿病 (1 型糖尿病) と非インスリン依存型糖尿病 (2 型糖尿病) に分けられる。そのうち、全世界で 9 0 ~ 9 5 % の糖尿病患者は、非インスリン依存型糖尿病である。非インスリン依存型糖尿病は、膵臓細胞機能の損害と長期インスリン抵抗性による長期慢性代謝性疾患であり、その最も主要な特徴が、体内インスリンレベルの欠乏と血漿中の高血糖濃度である。研究によると、非インスリン依存型糖尿病は、患者の様々な危険性の高い合併症に関連しており、患者に心血管疾患、腎不全、失明、手足の切断とその他の様々な合併症を罹患させる場合が多いことが明らかになる。

30

【0 0 0 4】

非インスリン依存型糖尿病を引き起こす要因の一つは肥満である。肥満は、人体の健康を損なう体内での過剰又は異常の脂肪蓄積と定義される。ヒトの体格指数 (B o d y m a s s i n d e x、B M I) によって、肥満は、ヒトの B M I 指数が $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ 以上の場合と定義されてもよい。肥満の出現によって、ヒトが心血管疾患、糖尿病、筋骨格疾患及び特定の癌を罹患するリスクは顕著に増加される。また、ヒト体格指数の上昇によって、特定の非伝染性疾患を罹患するリスクを向上させることもできる。

40

【0 0 0 5】

糖尿病とその合併症による膨大な患者数及びそれによる顕著な経済的負担のために、安全且つ効果的な糖尿病治療薬の開発は、以前からずっと多くの研究機構と製薬会社に注目されている重点分野の一つである。現在、承認を得て市販されている糖尿病薬は、主に、化学合成された小分子経口血糖降下薬、例えば、ピグアニド類、スルホニル類、インスリン増感剤、 α -配糖体類、及び生合成で製造された組み換えインスリンとその誘導体などの注射類血糖降下薬を含む。上記薬剤は、臨床上、糖尿病患者の血漿中の血糖レベルを効

50

果的に制御することができるが、長期に使用されると、患者の体重増加などの副作用が伴うことが多く、更に潜在的な心血管疾患のリスクの上昇及びペイシェントコンプライアンスの低下につながる。糖尿病と肥満症との間の潜在的な病理的關係及び肥満による潜在的な合併症のリスクを考慮すると、血糖を効果的に制御できると共に、糖尿病患者の体重を適当に低減できる薬剤の開発は、糖尿病の効果的な治療と潜在的な合併症のリスクの低下に多重の意義があるため、臨床上、より良い開発方向となっている。

【0006】

グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon like peptide - 1、GLP - 1) は、30又は31個のアミノ酸残基を含む胃腸管調節ポリペプチドである。GLP - 1の分泌は、主に、小腸におけるL - 細胞により、栄養の吸収及び体内で変動される血糖レベルに従って調節される。食物が摂取された後、小腸のL - 細胞は、大量のGLP - 1を分泌して膵臓の内分泌機能を向上させる。GLP - 1ポリペプチドは主に、細胞膜の表面に分布されたGLP - 1受容体を活性化することにより、その体内における血糖制御と食欲低減という生理的機能を達成する。GLP - 1による体内血糖レベルの制御機序は主に、その膵臓細胞に分布されたGLP - 1受容体を活性化することで、インスリンの生合成と分泌を促進することである。また、GLP - 1ポリペプチドは、体内での血糖レベルが高い場合に、グルカゴンの分泌、胃内容の排出と食物の摂取を抑制し、特定の神経系作用により体内でのグルコースに対する分解を向上させることができる。GLP - 1ポリペプチドのインスリン分泌を促進する生理的機能は、血漿グルコース濃度によって制御されているので、他の糖尿病治療薬と比べて、GLP - 1ポリペプチドは、重篤で持続的な低血糖を引き起こすことがないことに注意されたい。その他に、文献において、GLP - 1ポリペプチド及びその類似体は、実験動物の細胞の成長、分化と増殖に直接的な促進作用をもつことが報告されており、GLP - 1ポリペプチド及びその類似体は、膵臓を保護して糖尿病の進行を緩和する生理的機能をもち、細胞のアポトーシスを抑制することができることが分かる。GLP - 1ポリペプチドは、更に、ガストリンと食刺激による胃酸分泌を潜在的に抑制する作用を有する。これらの特徴は、GLP - 1ポリペプチドが消化管潰瘍を防止する生理的作用を更に有することを意味している。GLP - 1ポリペプチドは、大脳中枢神経系に分布しているGLP - 1受容体を活性化することで満腹感を増強し、食物の摂取を低下させ、体重を保持又は低減する生理的效果を達成することができる。従って、GLP - 1ポリペプチドとその類似体の幅広い作用機序及びその生理的機能は、GLP - 1ポリペプチドが非インスリン依存型糖尿病及び肥満型糖尿病を治療する理想的な薬剤であることを意味している。

【0007】

GLP - 1ポリペプチドの血糖制御と体重低減などにおける生理的機能は、非インスリン依存型糖尿病/肥満型糖尿病の治療に希望をもたらした。天然GLP - 1は薬剤になりにくく、人体での半減期が1~2分間しかないほどジペプチジルペプチダーゼ - IV (DPP - IV) により容易に分解される。このような難問に対して、医薬業界は、酵素切断部位のアミノ酸部位特異的突然変異、ポリペプチド骨格の脂肪酸修飾及びGLP - 1ポリペプチドと多種のタンパク質/高分子ポリマーの結合を行うことで、長時間作用型GLP - 1類似体及びその誘導体を構築している。現段階で既に市販されて臨床的に広く応用されている長時間作用型GLP - 1類似体は、1日1回で皮下注射投与されるリラグルチド、及び週1回で皮下注射投与されるトルリシティとセマグルチドなどを含む。

【0008】

臨床上、GLP - 1ポリペプチド及びその誘導体の副作用は主に、胃腸管による吐き気、嘔吐と下痢に表される。その他に、GLP - 1ポリペプチド及びその誘導体は、更に被験者の頻脈を引き起こし、特定の場合に患者の膵炎のリスクを増加することができることが発見された。従って、GLP - 1ポリペプチド及びその誘導体の投与量は、それによる副作用に制限されているので、その臨床的使用では、患者の完全に効果的な血糖制御と体重低減を実現することができない。

【0009】

10

20

30

40

50

グルコース依存型インスリン分泌促進ペプチド (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP) と GLP-1 ポリペプチドは、何れもインクレチンに属し、体内血糖の新陳代謝に重要な生理関連作用を果たす。GIP は体内で、主に 42 個のアミノ酸残基からなり、十二指腸及び隣接空腸 K 細胞により血漿中のグルコースレベルに従って分泌される。GIP ポリペプチドは、膵臓細胞、脂肪組織及び中枢神経系に分布された GIP 受容体と結合することにより、その生理的作用を果たす。GLP-1 ポリペプチドと同様に、GIP ポリペプチドは、インスリンが分泌されるように膵臓細胞を刺激することで、血漿中の血糖濃度を低減することができると共に、膵臓細胞を保護することで、体内のグルコースの新陳代謝を制御することができる。その他に、GIP ポリペプチドの生理的機能は、脂肪組織中の GIP 受容体を活性化することで、脂肪の新陳代謝を促進することを含む。マウスに脳室内注射された GIP ポリペプチドは、試験動物の食物摂取を低下させて体重を低減することができ、これは、GIP ポリペプチドが体重の低減においても生理的機能を有することを示唆している。研究によると、非インスリン依存型糖尿病患者の体内で、GIP ポリペプチドのインクレチン機能が大幅に低下することにより、患者はインクレチン効果を欠けたり、失ったりしてしまうことが明らかになる。研究によると、血糖レベルが正常に回復された場合に、これらの糖尿病患者に発生された GIP ポリペプチドの抑制性は大幅に弱くなることが明らかになる。

10

【0010】

従って、非インスリン依存型糖尿病患者の GIP ポリペプチドへの耐受性を回復し、更に GIP ポリペプチドのインクレチン効果に合わせてより強い臨床上の血糖降下効果を得るために、臨床上、GIP ポリペプチドによる非インスリン依存型糖尿病の治療方法及び臨床的に有効な血糖降下薬の組み合わせが必要となる。

20

【0011】

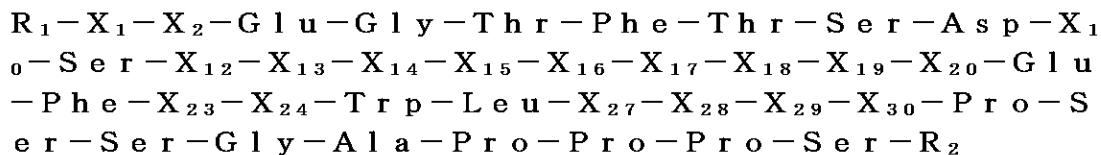
本開示は、ヒト GLP-1 受容体とヒト GIP 受容体に対して二重アゴニスト作用を有する、ヒト GIP 受容体に対するアゴニスト活性をもつ GLP-1 類似体の誘導体を提供することを目的とする。また、本開示に係る幾つかの化合物は、本分野で知られている GLP-1 受容体アゴニストと比べて、より強い血糖降下と体重低減の治療効果を有する。本開示に係る幾つかの化合物は、極めて高い血漿安定性をもつと共に、ヒト被験者に週 1 回で皮下注射投与する薬物動態特性を有する。

30

【発明の概要】

【0012】

本開示は、一般式 (I) を有する GLP-1 類似体、又はその薬学的に許容される塩を提供する：



(I) (配列番号 19)

40

そのうち、

R_1 は水素 (H)、アルキル基、アセチル基、ホルミル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、pGlu であり、又は存在せず、

R_2 は -NH₂、-OH であり、又は存在せず、

X_1 、 X_2 、 X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{20} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{27} 、 X_{28} 、 X_{29} 及び X_{30} は、独立的に任意の天然のアミノ酸残基、非天然アミノ酸残基、或いは天然のアミノ酸残基及び/又は非天然アミノ酸残基からなるペプチド断片から選ばれる。

50

【0013】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供し、 X_1 はTyr又はHisのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はVal又はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はSer又はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyr又はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg、Glu、Gly、Lys又はAibのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はGlu、Ile又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAla、Aib又はHisのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAla、Aib又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln、Glu、Lysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAla、Asn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はVal又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はArg又はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGly又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGly、Lysのアミノ酸残基から選ばれる。

10

【0014】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供し、そのうち、 X_1 はTyr又はHisのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はVal又はTyrのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、 X_{12} はSer又はIleのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、 X_{13} はTyr又はAlaのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、 X_{15} はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg、Glu、Gly、Lys又はAibのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、 X_{17} はGlu、Ile又はGlnのアミノ酸残基或いはY1から選ばれ、 X_{18} はAla、Aib又はHisのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAla、Aib又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln、Glu、Lysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAla、Asn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はVal又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はArg又はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGly又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGly、Lysのアミノ酸残基から選ばれ、Y1は置換されたLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、具体的には、Lys、Orn、Dap、Dab又はCys残基の測定に修飾基をもつものである。幾つかの実施形態において、Y1は側鎖に置換基をもつLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、上記置換基は式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル} $_a$ -(y-Glu) $_b$ -CO-(CH₂) $_c$ -COOHで示される構造であり、そのうち、aは1~3の整数(1、2、3が挙げられる)、bは1又は2、cは10~30の整数(10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30が挙げられる)である。

20

30

【0015】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供し、そのうち、 X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAibのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はY1から選ばれ、 X_{15} はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残

40

50

基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 Y_1 はその中の側鎖が式{ [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOHを有する置換基に結合されるLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、 a は1～3の整数、 b は1又は2、 c は10～30の整数である。
【0016】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供し、そのうち、 X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAibのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はY1から選ばれ、 X_{15} はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はLysの
10 アミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 Y_1 は側鎖に置換基をもつLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、上記置換基は式{ [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOHで示される構造であり、 a は1～3の整数、 b は1又は2、 c は10～30の整数である。

【0017】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、 X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はY1から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はLeu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基
30 から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 Y_1 は側鎖に置換基をもつLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、上記置換基は式{ [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOHで示される構造であり、そのうち、 a は1～3の整数、 b は1又は2、 c は10～30の整数である。

【0018】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、 X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAib又はD-Alaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はY1から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} は
40 Leu又はNleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGln又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsn又はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 Y_1 は側鎖に置換基をもつLys、Orn、Dap、Dab又はCys残基であり、上記置換基は式{ [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOHで示される構造であり、そのうち、
50

a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

【0019】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、X₁ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₂ は Aib 又は D - Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₀ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₂ は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₃ は Y1 から選ばれ、X₁₄ は Leu 又は Nle のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₅ は Glu のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₆ は Arg 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₇ は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₈ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₉ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₀ は Gln 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₃ は Ile 又は Val のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₄ は Asn 又は Gln のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₇ は Ile 又は Leu のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₈ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₉ は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、X₃₀ は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys、Orn、Dap、Dab 又は Cys 残基であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOH で示される構造であり、そのうち、a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

10

【0020】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、X₁ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₂ は Aib 又は D - Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₀ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₂ は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₃ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₄ は Y1 から選ばれ、X₁₅ は Glu のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₆ は Arg 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₇ は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₈ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₉ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₀ は Gln 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₃ は Ile 又は Val のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₄ は Asn 又は Gln のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₇ は Ile 又は Leu のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₈ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₉ は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、X₃₀ は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys、Orn、Dap、Dab 又は Cys 残基であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOH で示される構造であり、そのうち、a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

20

30

【0021】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、X₁ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₂ は Aib のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₀ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₂ は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₃ は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₄ は Y1 から選ばれ、X₁₅ は Glu のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₆ は Arg 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₇ は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₈ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₁₉ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₀ は Gln のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₃ は Ile 又は Val のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₄ は Asn のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₇ は Ile 又は Leu のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₈ は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、X₂₉ は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、X₃₀ は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys、Orn、Dap、Dab 又は Cys 残基であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOH で示される構造であり、a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

40

【0022】

50

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、 X_1 は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 は Aib 又は D - Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} は Leu 又は Nle のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} は Glu のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} は Y1 から選ばれ、 X_{17} は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} は Gln 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} は Ile 又は Val のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} は Asn 又は Gln のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} は Ile 又は Leu のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys、Orn、Dap、Dab 又は Cys 残基であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOH で示される構造であり、そのうち、a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

10

【0023】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、 X_1 は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 は Aib 又は D - Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} は Ile のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} は Tyr のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} は Leu 又は Nle のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{15} は Glu のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} は Arg 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} は Y1 から選ばれ、 X_{18} は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} は Gln 又は Lys のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} は Ile 又は Val のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} は Asn 又は Gln のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} は Ile 又は Leu のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} は Ala のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} は Gly のアミノ酸残基から選ばれ、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys、Orn、Dap、Dab 又は Cys 残基であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOH で示される構造であり、そのうち、a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

20

30

【0024】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、 X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{16} 及び X_{17} はそれぞれ独立的に Y1 から選ばれ、そのうち、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys、Orn、Dap、Dab 又は Cys 残基であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a - (y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOH で示される構造であり、a は 1 ~ 3 の整数、b は 1 又は 2、c は 10 ~ 30 の整数である。

【0025】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、a は 2、b は 1 又は 2、c は 16 ~ 20 の整数 (16、17、18、19、20 が挙げられる) である。

40

【0026】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、そのうち、a は 2、b は 1 又は 2、c は 16、18 又は 20 である。

【0027】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する GLP - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、 X_{10} は Y1 であり、Y1 は側鎖に置換基をもつ Lys であり、上記置換基は式 { [2 - (2 - アミノ - エトキシ) - エトキシ] - アセチル }_a -

50

(y - Glu)_b - CO - (CH₂)_c - COOHで示される構造であり、aは2、bは1又は2、cは16又は18である。

【0028】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、X₁₂はY1であり、Y1は側鎖に置換基をもつLysであり、上記置換基は式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOHで示される構造であり、aは2、bは1又は2、cは16又は18である。

【0029】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、X₁₃はY1であり、Y1は側鎖に置換基をもつLysであり、上記置換基は式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOHで示される構造であり、aは2、bは1又は2、cは16又は18である。

10

【0030】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、X₁₄はY1であり、Y1は側鎖に置換基をもつLysであり、上記置換基は式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOHで示される構造であり、aは2、bは1又は2、cは16又は18である。

20

【0031】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、X₁₆はY1であり、Y1は側鎖に置換基をもつLysであり、上記置換基は式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOHで示される構造であり、aは2、bは1又は2、cは16又は18である。

【0032】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、X₁₇はY1であり、Y1は側鎖に置換基をもつLysであり、上記置換基は式{[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチル}_a-(y-Glu)_b-CO-(CH₂)_c-COOHで示される構造であり、aは2、bは1又は2、cは16又は18である。

30

【0033】

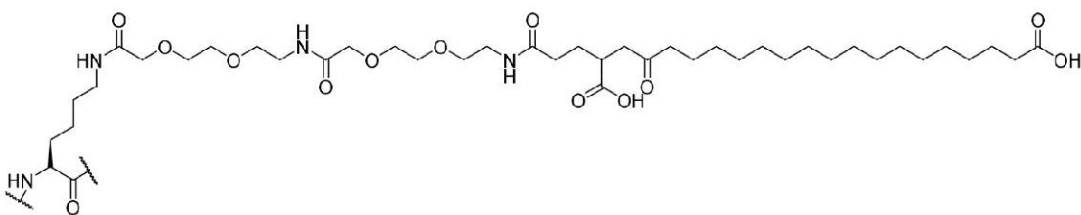
本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、Y1には、Lys残基の側鎖アミノ基と置換基がアミド結合を形成することで共有結合される。

【0034】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、Y1はK(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)又はK(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)であり、そのうち、K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)は下記の構造を有する：

40

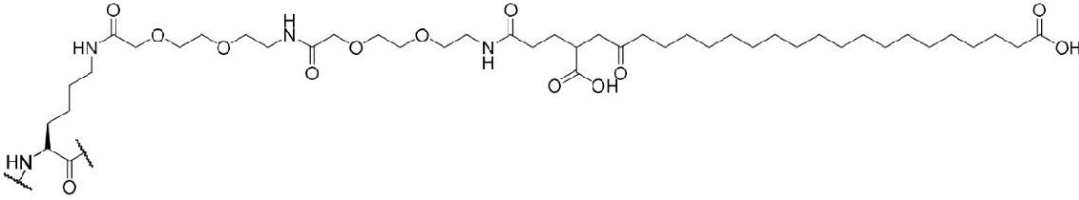
【化1】



K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)は下記の構造を有する：

50

【化 2】



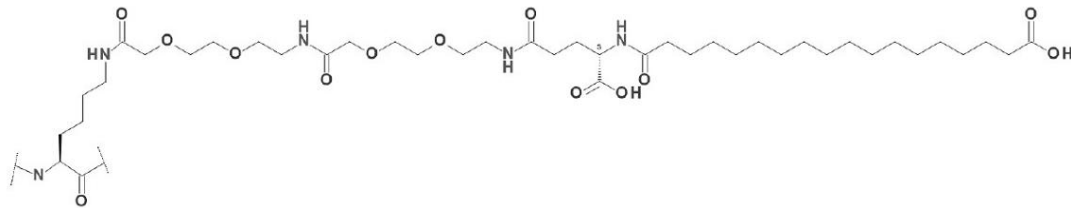
【0035】

10

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、Y1はK(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)又はK(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)であり、そのうち、

K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)は下記の構造を有する：

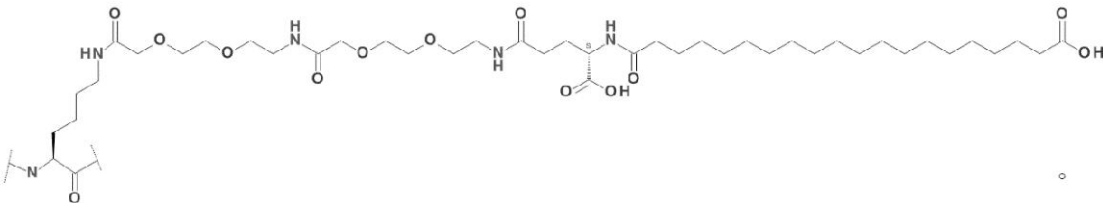
【化 3】



20

K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)は下記の構造を有する：

【化 4】



30

【0036】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、Y1には、Lys残基のアミノ基と置換基がアミド結合を介して共有結合され、Lys残基のアミノ基とペプチド鎖が結合される。

【0037】

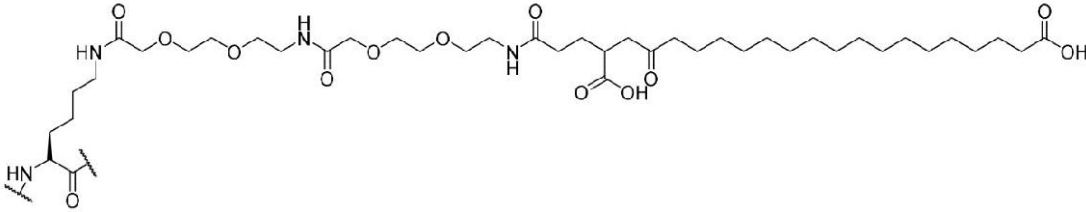
本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供し、そのうち、X1はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、X2はAibのアミノ酸残基から選ばれ、X10はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、X12はIleのアミノ酸残基から選ばれ、X13はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、X14はY1から選ばれ、X15はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、X16はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、X17はIleのアミノ酸残基から選ばれ、X18はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、X19はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、X20はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、X23はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、X24はAsnのアミノ酸残基から選ばれ、X27はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、X28はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、X29はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、X30はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、Y1はK(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)又はK(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)であり、そのうち、K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)は下記の構造を有する：

40

：

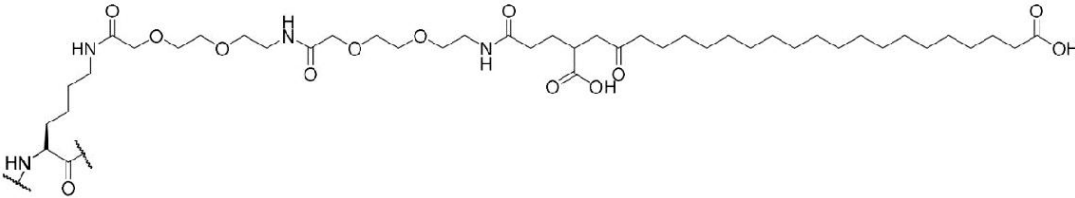
50

【化5】



K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)は下記の構造を有する：

【化6】



10

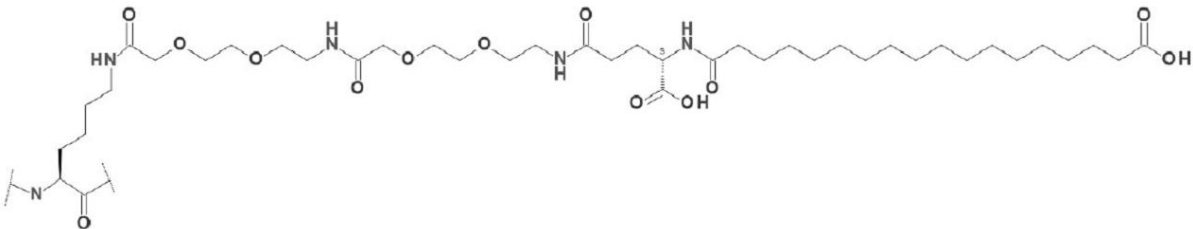
【0038】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供し、そのうち、 X_1 はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_2 はAibのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{10} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{12} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{13} はTyrのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{14} はY1から選ばれ、 X_{15} はAsp又はGluのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{16} はArg又はLysのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{17} はIleのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{18} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{19} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{20} はGlnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{23} はIle又はValのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{24} はAsnのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{27} はIle又はLeuのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{28} はAlaのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{29} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、 X_{30} はGlyのアミノ酸残基から選ばれ、Y1はK(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)又はK(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)であり、そのうち、K(-OEG-OEG-yGlu-C18-OH)は下記の構造を有する：

20

30

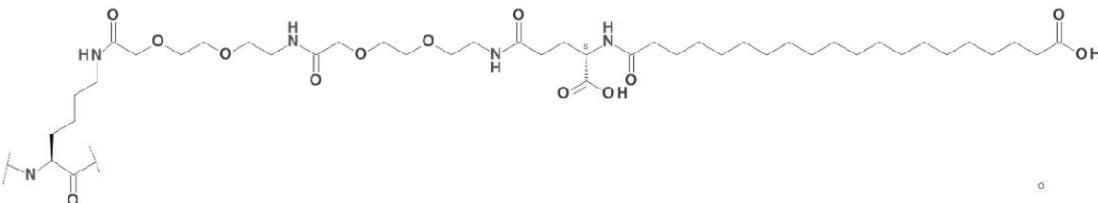
【化7】



40

K(-OEG-OEG-yGlu-C20-OH)は下記の構造を有する：

【化8】



50

【 0 0 3 9 】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、G L P - 1 類似体は一般式 (I I) で示される (配列番号 2 0)、即ち、

H - Y A i b E G T F T S D Y S I Y X _{1 4} X _{1 5} X _{1 6} I A A Q E F X _{2 3} N W L X _{2 7}
A G G P S S G A P P P S - N H ₂ (I I) であり、そのうち、X _{1 4} は K 又は L、X
1 5 は D 又は E、X _{1 6} は K 又は R、X _{2 3} は V 又は I、X _{2 7} は I 又は L である。

【 0 0 4 0 】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式 (I) を有する G L P - 1 類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、G L P - 1 類似体は、下記の番号 1 ~ 1 8 で示される化合物から選ばれる：

10

20

30

40

50

【表 1】

配列番号	配列	
1	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFVNWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
2	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDR IAAQEFVNWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
3	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFINWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
4	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDR IAAQEFINWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	10
5	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFINWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
6	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDR IAAQEFVNWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
7	H-YA i b EGTFTSDYS IYKDK IAAQEFVNWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
8	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFVNWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
9	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFVNWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	20
10	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFINWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
11	H-YA i b EGTFTSDYS IYLEK IAAQEFINWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
12	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFVNWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
13	H-YA i b EGTFTSDYS IYKER IAAQEFVNWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
14	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFINWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	30
15	H-YA i b EGTFTSDYS IYKER IAAQEFINWLI AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
16	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFINWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
17	H-YA i b EGTFTSDYS IYKER IAAQEFVNWLL AGGPSSGAPPPS-NH ₂	
18	H-YA i b EGTFTSDYS IYKEK IAAQEFVNWLL AGGPSSGAPPPS-NH _{2o}	40

【0041】

本開示の幾つかの実施形態は、一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を更に提供し、上記のGLP-1類似体は、下記の番号1#~18#で示される化合物から選ばれる：

【表 2】

番号	配列	
1 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
2 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
3 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
4 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	10
5 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
6 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
7 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
8 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
9 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	20
10 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
11 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
12 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
13 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
14 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	30
15 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
16 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
17 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	
18 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	40

【0042】

幾つかの実施形態において、本開示のGLP-1類似体は、図3における7#、12#、13#、14#、15#、16#、17#、又は18#で示される化合物から選ばれる。

【0043】

本開示の幾つかの実施形態は、

- 1) 一般式(I)を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩と、
 - 2) 薬学的に許容される賦形剤又は薬物ベクターと、
- を含む、医薬組成物を更に提供する。

【 0 0 4 4 】

幾つかの具体的な実施形態において、上記医薬組成物の単位用量には、0.01～99 wt %のGLP-1類似体が含まれてもよく、又は、医薬組成物の単位用量におけるGLP-1類似体の含有量が0.1～2000 mgであり、幾つかの具体的な実施形態では、1～1000 mgである。

【 0 0 4 5 】

本開示の幾つかの実施形態は、非インスリン依存型糖尿病 / 2型糖尿病、インスリン依存型糖尿病、肥満症、非アルコール性脂肪肝疾患、肝脂肪変性、インスリン抵抗性関連脂質異常症、及び / 又は糖尿病関連脂質異常症を治療するための薬剤の調製における、一般式 (I) を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩、及びそれらを含む医薬組成物の使用を更に提供する。

10

【 0 0 4 6 】

本開示の幾つかの実施形態は、薬剤として用いられる、一般式 (I) を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 4 7 】

本開示の幾つかの実施形態は、非インスリン依存型糖尿病 / 2型糖尿病、インスリン依存型糖尿病、肥満症、非アルコール性脂肪肝疾患、肝脂肪変性、インスリン抵抗性関連脂質異常症、及び / 又は糖尿病関連脂質異常症を治療するための薬剤として用いられる、一般式 (I) を有するGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 4 8 】

本開示の幾つかの実施形態は、非インスリン依存型糖尿病 / 2型糖尿病、インスリン依存型糖尿病、肥満症、非アルコール性脂肪肝疾患、肝脂肪変性、インスリン抵抗性関連脂質異常症、及び / 又は糖尿病関連脂質異常症を治療するための方法であって、それを必要とする対象に一般式 (I) を有するGLP-1類似体、その薬学的に許容される塩、又はそれらを含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

20

【 0 0 4 9 】

本開示は、GLP-1受容体とGIP受容体を同時に活性化することができる化合物を提供し、幾つかの実施形態において、上記GLP-1類似体は、GLP-1Rに対するアゴニスト活性がGIP受容体に対するアゴニスト活性よりも高い。

【 0 0 5 0 】

幾つかの具体的な実施形態において、本開示のGLP-1類似体は、GLP-1Rに対するアゴニスト活性とGIP受容体に対するアゴニスト活性の比率が (1 ~ 10) : 1、(1.1 ~ 10) : 1、(1.1 ~ 9.5) : 1、(1.1 ~ 9) : 1、(1.1 ~ 8.5) : 1、(1.1 ~ 8) : 1、(1.1 ~ 7.5) : 1、(1.1 ~ 7) : 1、(1.1 ~ 6.5) : 1、(1.1 ~ 6) : 1、(1.2 ~ 10) : 1、(1.2 ~ 9.5) : 1、(1.2 ~ 9) : 1、(1.2 ~ 8.5) : 1、(1.2 ~ 8) : 1、(1.2 ~ 7.5) : 1、(1.2 ~ 7) : 1、(1.2 ~ 6.5) : 1、(1.2 ~ 6) : 1、(1.3 ~ 10) : 1、(1.3 ~ 9.5) : 1、(1.3 ~ 9) : 1、(1.3 ~ 8.5) : 1、(1.3 ~ 8) : 1、(1.3 ~ 7.5) : 1、(1.3 ~ 7) : 1、(1.3 ~ 6.5) : 1、(1.3 ~ 6) : 1、(1.4 ~ 10) : 1、(1.4 ~ 9.5) : 1、(1.4 ~ 9) : 1、(1.4 ~ 8.5) : 1、(1.4 ~ 8) : 1、(1.4 ~ 7.5) : 1、(1.4 ~ 7) : 1、(1.4 ~ 6.5) : 1、(1.4 ~ 6) : 1、(1.5 ~ 10) : 1、(1.5 ~ 9.5) : 1、(1.5 ~ 9) : 1、(1.5 ~ 8.5) : 1、(1.5 ~ 8) : 1、(1.5 ~ 7.5) : 1、(1.5 ~ 7) : 1、(1.5 ~ 6.5) : 1、(1.5 ~ 6) : 1、(2 ~ 10) : 1、(2 ~ 9.5) : 1、(2 ~ 9) : 1、(2 ~ 8.5) : 1、(2 ~ 8) : 1、(2 ~ 7.5) : 1、(2 ~ 7) : 1、(2 ~ 6.5) : 1、(2 ~ 6) : 1、(2.5 ~ 10) : 1、(2.5 ~ 9.5) : 1、(2.5 ~ 9) : 1、(2.5 ~ 8.5) : 1、(2.5 ~ 8) : 1、(2.5 ~ 7.5) : 1、(2.5 ~ 7) : 1、(2.5 ~ 6.5) : 1、(2.5 ~ 6) : 1、(3 ~ 10) : 1、(3 ~ 9.5) : 1、(3 ~ 9) : 1、(3 ~ 8.5) : 1、(3 ~ 8) : 1、

30

40

50

(3~7.5):1、(3~7):1、(3~6.5):1、(3~6):1、(3.5~10):1、(3.5~9.5):1、(3.5~9):1、(3.5~8.5):1、(3.5~8):1、(3.5~7.5):1、(3.5~7):1、(3.5~6.5):1、(3.5~6):1、(4~10):1、(4~9.5):1、(4~9):1、(4~8.5):1、(4~8):1、(4~7.5):1、(4~7):1、(4~6.5):1、(4~6):1、(4.5~10):1、(4.5~9.5):1、(4.5~9):1、(4.5~8.5):1、(4.5~8):1、(4.5~7.5):1、(4.5~7):1、(4.5~6.5):1、(4.5~6):1、(5~10):1、(5~9.5):1、(5~9):1、(5~8.5):1、(5~8):1、(5~7.5):1、(5~7):1、(5~6.5):1、(5~6):1、(5~5.5):1、(5.1~5.5):1、(5.2~5.4):1、(5.2~5.3):1又はその間の任意の数値範囲又は数値点であり、例えば約1:1、約1.1:1、約1.2:1、約1.3:1、約1.4:1、約1.5:1、約2:1、約2.5:1、約3:1、約3.5:1、約4:1、約4.5:1、約5:1、約5.2:1、約5.3:1、約5.4:1、約5.5:1、約6:1、約6.5:1、約7:1、約7.5:1、約8:1、約8.5:1、約9:1、約9.5:1、約10:1である。上記比率は、対応するアゴニスト活性体外測定法からのデータに対して正規化された比率である。例えば、対応するアゴニスト活性は、cAMP-Gs動態キットで測定されてもよい。文脈において、(1~10):1という表現と1:1~10:1という表現は、同じ意味である。

10

【0051】

20

別の実施形態において、本開示は、以上のGLP-1類似体及びその薬学的に許容される塩を提供する。本開示により提供されるGLP-1類似体は、酸性も塩基性も示すことができる両性化合物に属する。当業者は、公知の技術によって酸性又は塩基性化合物を使用して本開示により提供されるGLP-1類似体と反応させて塩を形成することができる。

【0052】

本開示によるGLP-1類似体を含む医薬組成物は、非経口投与により、このような治療を必要とする患者の治療に用いることができる。非経口投与経路は、皮下注射、筋肉内注射又は静脈内注射を選択することができる。本開示のポリペプチド二重アゴニスト化合物は、経皮経路による投与を更に選択してもよく、イオン導入パッチを選択することができる、又は経粘膜経路による投与を選択してもよい。

30

【0053】

本開示により提供されるGLP-1類似体は、固相合成の方法により合成される。一例として、合成ベクターは、Rink-amide MBHA（西安藍暁科技）樹脂である。合成中に、使用されるアミノ酸誘導体の α -アミノ基は、Fmoc基（エフモック基）で保護される。例として、アミノ酸の側鎖は、官能基によって次から選ばれる保護基で保護され、即ち、システイン側鎖のメルカプト基、アスパラギン及びグルタミン側鎖のアミノ基、ヒスチジン側鎖のイミダゾール基は、Trt（トリチル基）で保護され、アルギニン側鎖のグアニジン基は、Pbf（2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル基）で保護され、トリプトファン側鎖のインドリル基、リジン側鎖のアミノ基は、Boc（tert-ブトキシカルボニル基）で保護され、アスパラギン酸及びグルタミン酸側鎖のカルボキシ基、トレオニン側鎖のヒドロキシ基、チロシン側鎖のフェノール基、セリン側鎖のヒドロキシ基は、t-Bu（tert-ブチル基）で保護される。例として、合成中に、まず、ポリペプチドのC末端アミノ酸残基のカルボキシ基をアミド結合の形態で高分子の不溶性Rink-amide MBHA樹脂に縮合し、そして20%の4-メチルピペリジンを含むN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）溶液で α -アミノ基におけるFmoc保護基を除去し、更に過剰の場合に、当該固相ベクターは、ポリペプチド配列における次のアミノ酸誘導体と縮合してアミド結合を形成し、ペプチド鎖を延長する。「縮合 洗浄 脱保護 洗浄 次のアミノ酸縮合」の操作を繰り返すことで、合成されるポリペプチド鎖長が得られ、最後にトリフルオロ酢酸：水：トリイ

40

50

ソプロピルシラン（例として、90 : 5 : 5、v : v : v）の混合溶液を樹脂と反応させてポリペプチドを固相ベクターから分解し、更に5倍体積の凍結メチルtert-ブチルエーテルで沈降させた後にGLP-1類似体の固体粗生成物を得る。ポリペプチド固体粗生成物を、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水の混合溶液で溶解した後、C-18逆相分取クロマトグラフィーカラムで精製分離してからGLP-1類似体の純品を得る。

【0054】

幾つかの実施形態によれば、本開示は、

- 本開示によるGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩と、

- 抗肥満剤、抗糖尿病剤、抗高血圧剤、脂質低下剤の何れか一項又は組み合わせから
10 選ばれる他の治療剤と、

を含む、医薬キット(kit-of-parts)を更に提供する。ここで、上記GLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩は、上記他の治療剤とは別々の容器にある。幾つかの実施形態において、上記GLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩は、上記他の治療剤と別個に又は合わせて被験者に投与される（例えば、同時又は順次に投与される）。

【0055】

ある実施形態において、本開示の医薬組成物は、投与装置（例えば、注射器、注射用ペン、又は自動注射器）と組み合わせて提供される。一例として、本開示の医薬組成物は、
20 被験者が自宅で自ら投与できるように、投与装置に予備充填される。別の例として、本開示の医薬組成物は、投与装置と別々に提供される。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】本開示に係る化合物による食餌誘発性の肥満マウスにおける体重変化率への影響を示す。

【図2】本開示に係る化合物による食餌誘発性の肥満マウスにおける1日の摂食量への影響を示す。

【図3】本開示の例示的な化合物の構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0057】

本開示が更に容易に理解されるように、以下、幾つかの技術・科学用語を具体的に定義する。本明細書で別途明確に定義しない限り、本明細書に使用される他の技術・科学用語の全ては、当業者に通常理解されている意味を持っている。

【0058】

本開示のアミノ酸配列には、20種類のアミノ酸の標準な1文字又は3文字コードが含まれ、特に明記しない限り、本開示における全てのアミノ酸残基の好ましい立体配置はL-型である。なお、Aibはアミノイソ酪酸、D-AlaはD-アラニン、Ornはオルニチン、Dapは2,3-ジアミノプロピオン酸、Dabは2,4-ジアミノ酪酸である。

【0059】

「アゴニスト」という用語は、GLP-1受容体又はGIP受容体に対して活性化作用を有する物質と定義される。

【0060】

本開示の文脈に使用される「GLP-1/GIP二重アゴニスト」という用語は、GLP-1受容体とGIP受容体を活性化することができる物質又はリガンドを指す。

【0061】

本開示において、「治療」という用語は、現在の症状又は疾患の進行又は重症度を阻害し、緩和し、停止させ、又は逆転させることを含む。

【0062】

「天然のアミノ酸」とは、20種類の通常のアミノ酸、即ち、アラニン(A)、システ
50

イン (C)、アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)、フェニルアラニン (F)、グリシン (G)、ヒスチジン (H)、イソロイシン (I)、リジン (K)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、アスパラギン (N)、プロリン (P)、グルタミン (Q)、アルギニン (R)、セリン (S)、スレオニン (T)、バリン (V)、トリプトファン (W) 及びチロシン (Y) である。

【 0 0 6 3 】

「非天然アミノ酸」とは、非天然にコードされるアミノ酸、又は何れの生体の遺伝暗号にも発現されないアミノ酸である。例えば、非天然アミノ酸は、純粋に合成された化合物であってもよい。非天然アミノ酸の実例は、ヒドロキシプロリン、 β -カルボキシグルタミン酸、 α -リン酸セリン、アゼチジンカルボン酸、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、 β -アラニン、アミノプロピオン酸、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、6-アミノカブロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、tert-ブチルグリシン、2,4-ジアミノイソ酪酸 (D a p)、デスモシン (d e s m o s i n e)、2,2-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸 (D a b)、N-エチルグリシン、N-メチルグリシン、N-エチルアスパラギン、ピペコリン酸、ヒドロキシリジン、アロヒドロキシリジン (a l l o - h y d r o x y l y s i n e)、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン (i s o d e s m o s i n e)、アロイソロイシン、N-メチルアラニン、N-メチルグリシン、N-メチルイソロイシン、N-メチルベンチルグリシン、N-メチルバリン、ナフチルアラニン (n a p h t h a l a n i n e)、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン (O r n)、D-オルニチン、D-アルギニン、p-アミノフェニルアラニン、ベンチルグリシン、ピペコリン酸 (p i p e c o l i c a c i d) とチオプロリンを含むが、これらに限定されない。また、当該用語は、天然アミノ酸 (又は非天然アミノ酸) の C 末端カルボキシ基 (又は N 末端アミノ基及び / 又はその側鎖官能基) で化学的に修飾されて得られた誘導體も含む。

【 0 0 6 4 】

「アルキル基」という用語は、1~20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖基である飽和脂肪族炭化水素基であり、例えば1~8個の炭素原子を含むアルキル基、例えば1~6個の炭素原子を含むアルキル基、例えば1~3個の炭素原子を含むアルキル基である。その非限定的な実例は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、n-オクチル基、2,3-ジメチルヘキシル基、2,4-ジメチルヘキシル基、2,5-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、2-メチル-2-エチルペンチル基、2-メチル-3-エチルペンチル基、n-ノニル基、2-メチル-2-エチルヘキシル基、2-メチル-3-エチルヘキシル基、2,2-ジエチルペンチル基、n-デシル基、3,3-ジエチルヘキシル基、2,2-ジエチルヘキシル基、及びその種々の分岐鎖異性体などを含む。アルキル基は、例えば、1~6個の炭素原子を含む低級アルキル基であってもよく、その非限定的な実例は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル

10

20

30

40

50

基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基などを含む。アルキル基は置換でも非置換でもよく、置換される場合に、置換基は任意の利用可能な (a c c e s s i b l e) 接続部位で置換されてもよく、上記置換基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、スルフヒドリル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はカルボン酸エステル基から独立的に選ばれる1つ又は複数の基であってもよい。本開示の置換されたアルキル基は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ハロアルキル基、重水素化アルキル基、アルコキシ基で置換されたアルキル基又はヒドロキシ基で置換されたアルキル基であってもよい。

10

【0065】

本開示において、「XはA、B又はCから選ばれる」、「XはA、B及びCから選ばれる」、「XはA、B又はCである」、「XはA、B及びCである」などの様々な用語は、全て同じ意味を表し、即ち、XがA、B、Cの何れか1つ又は複数であってもよいことを表す。

20

【0066】

本開示に記載されるアミノ酸の「修飾」は、アミノ酸の置換、添加又は欠失を意味し、20種類の天然アミノ酸の何れか1種又は複数種の置換又は添加を含む。

【0067】

「天然GLP-1」という用語は、ペプチドのグルカゴンファミリー又はエキセンジンファミリーの天然に存在する分子を指し、そのうち、ペプチドのグルカゴンファミリーは、プログルカゴン遺伝子でコードされるもので、高い相同性の3種の小ペプチド、即ち、グルカゴン(1-29)、GLP-1(1-37)とGLP-2(1-33)を含み、エキセンジンは、トカゲにおいて発現されるペプチドであり、GLP-1と類似しており、インスリンの分泌を促進するものである。幾つかの実施形態において、「天然GLP-1」という用語は、ヒトGLP-1(7-37)とヒトGLP-1(7-36)も指す。

30

【0068】

「GLP-1類似体」という用語は、天然GLP-1と比べ(特にヒトGLP-1(7-37)及びヒトGLP-1(7-36)と比べ)、25個以下、24個以下、23個以下、22個以下、21個以下、20個以下、19個以下、18個以下、17個以下、16個以下、15個以下、14個以下、13個以下、12個以下、11個以下、10個以下、9個以下、8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下、又は1個のアミノ酸修飾又は化学修飾を有するものを指し、上記アミノ酸修飾は、アミノ酸の置換、添加及び/又は欠失であってもよく、上記化学修飾は、アミド、炭水化物、アルキル基、アシル基、エステル、ポリエチレングリコール(PEG)基、シアリル基、グリコシル化基などから選ばれる化学修飾であってもよい。

40

【0069】

本開示に記載されるアミノ酸の「置換」は、1つのアミノ酸残基が別のアミノ酸残基で置換されることを指す。

【0070】

「ポリエチレングリコール」又は「PEG」という用語は、エチレンオキシドと水の重縮合物の混合物を指し、直鎖又は分岐鎖形で存在し、一般式 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ で示され、そのうち、nは9以上である。更なる説明のない限り、この用語は、平均分子量が5,000~40,000ダルトンから選ばれるポリエチレングリコールの重合体を含む。

50

【0071】

「脂肪酸」という用語は、長鎖脂肪酸族尾（鎖）をもつカルボン酸を指し、飽和又は不飽和のものであってもよく、本開示において脂肪酸は、C4～C30の直鎖又は分岐鎖の脂肪酸基をもつカルボン酸である。

【0072】

本開示に使用される用語「ペプチド」は、修飾されたアミノ末端とカルボキシ末端をもつペプチドの範囲をカバーする。例えば、アミド基で末端カルボン酸を置換したアミノ酸鎖も、天然アミノ酸と命名されたアミノ酸配列に含まれる。

【0073】

本開示に記載される水素原子は、何れもその同位体（プロチウム、ジウテリウム、トリチウム）で置換されてもよく、本開示に係る本開示の化合物における何れかの水素原子も、同位体原子で置換されてもよい。

10

【0074】

「任意選択」又は「任意選択的に」とは、その後説明される事象又は状況が生じてもよいが、必ずしもそうと限らないことを意味し、当該表現には当該事象又は状況が生じる場合と生じない場合を含む。例えば、「任意選択的にアルキル基で置換されたヘテロシクリル基」とは、アルキル基が存在してもよいが、必ずしもそうとは限らないことを意味し、当該表現は、ヘテロシクリル基がアルキル基で置換される場合と、ヘテロシクリル基がアルキル基で置換されない場合とを含む。

【0075】

「置換される」とは、基の中の1つ又は複数の水素原子、好ましくは5個以下、より好ましくは1～3個の水素原子が互いに独立的に置換基で置換されることを意味する。置換基は、それらの化学的に可能な位置にしか位置せず、当業者は、過度の努力なしに（実験又は理論により）可能又は不可能な置換を決定することができる。例えば、遊離水素を有するアミノ基又はヒドロキシ基が不飽和（例えば、オレフィン）結合を有する炭素原子と結合する場合は、不安定になる可能性がある。

20

【0076】

「医薬組成物」は、1種又は複数種の本明細書に記載される化合物又はその生理学的/薬学的に許容される塩又はプロドラッグと、他の化学成分とを含む混合物を表し、そのうち、上記他の化学成分は、生理学的/薬学的に許容されるベクターや賦形剤などである。医薬組成物は、生体への投与を促進し、活性成分の吸収に寄与して更に生物活性を発揮するためのものである。

30

【0077】

「アゴニスト活性」は、本開示による化合物のヒトGIP受容体とヒトGLP-1受容体への活性化能力を表す。幾つかの例において、「アゴニスト活性」は、相対活性の形で表現され、具体的には、本開示に係る化合物のGLP-1Rに対する活性化能力とGIP受容体に対する活性化能力の比率を指す。

【0078】

「薬学的に許容される塩」とは、本開示に係る化合物の塩であり、このような塩は哺乳動物の体に使用される場合に安全性と有効性を有し、且つ所望の生物活性を有する。

40

【0079】

セマグルチドは、デンマークのノボノルディスク社により開発された週1回のGLP-1受容体シングルアゴニストポリペプチド薬を指し、現在、既にアメリカ、日本と欧州連合で承認を得て市販されている。

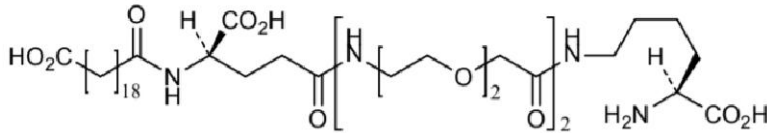
【0080】

LY3298176は、イーライリリー社により開発された週1回のGIP受容体/GLP-1受容体二重アゴニストポリペプチド薬を指し、現在、多数の国で第III相臨床試験中である。構造は以下の通りである。

Y A i b E G T F T S D Y S I A i b L D K I A Q K A F V Q W L I A G G P S S G A P P P S - N H ₂ であり、そのうち、下記の脂肪酸

50

【化9】



が20番目のKに修飾されている。

【実施例】

【0081】

本開示をより詳細に説明するために、本明細書は、以下の発明を実施するための形態を提供するが、本開示の形態は、これらに限定されない。本開示の実施例において具体的な条件が明記されていない実験方法は、一般的に従来の条件に従い、又は原料や商品のメーカーにより勧められた条件に従う。具体的な供給源が明示されていない試薬は、市販される一般的な試薬である。

【0082】

1、実験用試薬

【表3】

表1. 使用される試薬及びその供給源

番号	試薬	供給源
1	Rink-amide MBHA樹脂	西安藍曉科技 (Xi'an sun resin Tech Ltd.)
2	HCTU (O-(6-クロロ-1-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	蘇州昊帆科技 (Highfine Tech Ltd., Sunzho u)
3	Fmoc-Aib-OH	吉爾生化 (GL Biochem)
4	Fmoc-L-Lys (Mtt)-OH	吉爾生化
5	N,N-ジメチルホルムアミド	国薬試剤 (SinoPharm)
6	ジクロロメタン	国薬試剤
7	トリフルオロ酢酸	国薬試剤
8	トリイソプロピルシラン	Sigma-Aldrich
9	ヘキサフルオロイソプロパノール	Sigma-Aldrich
10	アセトニトリル	Merck-Millipore
11	ジイソプロピルエチルアミン	Sigma-Aldrich
12	4-メチルピペリジン	TCI Chemicals
13	メチルtert-ブチルエーテル	TCI Chemicals
14	Boc-L-Tyr (tBu)-OH	吉爾生化
15	Fmoc-NH-PEG ₂ -COOH	吉爾生化
16	Fmoc-L-Glu-OtBu	吉爾生化
17	HOOC-(CH ₂) ₁₈ -COOtBu	蘇州強耀生物 (China Peptides Co., Ltd, Suzhou)
18	4-メチルモルホリン	TCI Chemicals

【0083】

2、実験用機器

【表 4】

表 2. 使用される機器及びその供給源

番号	機器	供給源
1	H-C L A S S分析用超高速液体クロマトグラフ	W A T E R S
2	A g i l e n t 1 2 9 0 - 6 5 3 0超高速液体クロマトグラフ/質量分析計	アジレントテクノロジー (A g i l e n t)
3	L a b c o n c o多機能凍結乾燥機	T h e r m o - F i s h e r S c i e n t i f i c
4	P r e p 1 5 0分取用高速液体クロマトグラフ	W A T E R S
5	P r e l u d e - Xポリペプチド全自動合成装置	P r o t e i n T e c h n o l o g y I n c
6	マルチチャンネル高速遠心分離機	シグマ (S i g m a)

10

【 0 0 8 4 】

実施例 1 化合物 1 8 # の化学合成

20

1、ポリペプチド骨格の合成

R i n k - a m i d e M B H A樹脂 (置換度: 0 . 4 8 m m o l e / g、0 . 1 m m o l) を秤量してポリプロピレンポリペプチド合成固相反応管に入れ、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF、1 0 m L) を加えて窒素吹込 (n i t r o g e n - b l o w i n g) 下で樹脂を 1 0 分間膨潤し、真空で DMF を抜き、DMF (1 0 m L) を加えて樹脂を洗浄し、樹脂の洗浄を 2 回繰り返した後、P r e l u d e - Xポリペプチド全自動合成装置で F m o c / t B u 戦略によりポリペプチド固相の合成を行い、ここで、H C T U と 4 - メチルモルホリンで活性化されたアミノ酸残基 1 0 当量 (H C T U、4 - メチルモルホリン、アミノ酸残基のモル比が 1 : 2 : 1) を使用し、DMF において室温下で、2 5 分間反応させてアミド結合の縮合を行うことで、カップリングを実現した。2 0 % の 4 - メチルピペリジンを含む DMF 溶液を使用し、室温下で 2 回 (毎回 1 0 分間) 反応させて N 末端 F m o c 保護基の脱保護を行った。ポリペプチド骨格の合成中に、N 末端アミノ酸残基は B o c - L - T y r (t B u) - O H を選択して構築し、且つ二次縮合を行い、これは、粗生成物であるペプチドの品質の改善に必要なことである。

30

【 0 0 8 5 】

2、樹脂ペプチド保護基 M t t の選択的な脱保護及び側鎖脂肪酸の修飾

上記ポリペプチド骨格 (又は、樹脂ペプチドともいう) の延長が完了した後、3 0 % のヘキサフルオロイソプロパノールを含むジクロロメタン混合溶液 (1 0 m L) を加え、室温下で 4 5 分間振とうして反応させた後、混合溶液を抜き、更に 3 0 % のヘキサフルオロイソプロパノールを含むジクロロメタンの混合溶液 (1 0 m L) を加え、室温下で 4 5 分間振とうして反応させた後、混合溶液を抜いた。反応終了後、DMF で樹脂を 6 回洗浄した。P r e l u d e - X 全自動ポリペプチド合成装置で 1 4 番目のリジン側鎖を延長し、付加的なカップリング/脱保護循環は、アミノ酸構成要素である F m o c - N H - P E G 2 - C O O H と F m o c - L - G l u - O t B u に関わっている。全てのカップリングにも、H C T U と 4 - メチルモルホリンで活性化されたアミノ酸残基 (H C T U、4 - メチルモルホリン、アミノ酸残基のモル比が 1 : 2 : 1) 1 0 当量を使用し、DMF において室温下で、2 5 分間反応させてカップリングを行った。2 0 % の 4 - メチルピペリジンを含む DMF 溶液を使用し、室温下で毎回 1 0 分間、2 回反応させて N 末端 F m o c 保護基の脱保護を行った。最後に得られた樹脂を D C M と DMF でそれぞれ 3 回洗浄した後、1 0 当量の H O O C - (C H 2) 1 8 - C O O t B u、1 0 当量の H C T U 及び 2 0 当

40

50

量のジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を含む DMF 混合液 (8 mL) を加え、室温下で 4 時間反応させ、側鎖の脂肪酸の修飾を完了させた。

【0086】

3、生成物の分解

前のステップで得られた樹脂ペプチドを順に DMF と DCM で 3 回洗浄してから真空下で乾燥し、その後、調製したばかりの分解液 (トリフルオロ酢酸 : トリイソプロピルシラン : 水 = 90 : 5 : 5、体積比) を加えて室温下で 3 ~ 4 時間振とうして反応させた。反応終了後にろ過し、トリフルオロ酢酸で樹脂を 2 回洗浄し、ろ液を合併した後に大量の凍結メチル tert - ブチルエーテルを加えて固体を析出させ、遠心分離した後に上清液を除去して化合物 18 # のポリペプチド粗生成物を得た。

10

【0087】

4、逆相液体クロマトグラフィーによる精製

化合物 18 # のポリペプチド粗生成物を 0.1 % のトリフルオロ酢酸、20 % のアセトニトリル、20 % の酢酸 / 水を含む混合溶剤に溶解し、0.22 μm のフィルムでろ過し、WATERS Prep150 LC 逆相高速液体クロマトグラフィーシステムにより分離し、緩衝液を A (0.1 % のトリフルオロ酢酸、10 % のアセトニトリル、水溶液) と B (0.1 % のトリフルオロ酢酸、90 % のアセトニトリル、水溶液) とした。ここで、クロマトグラフィーカラムは、X-SELECT OBD C-18 逆相クロマトグラフィーカラムであり、精製中にクロマトグラフの検出波長は 220 nm に設定され、流速は 15 mL/min とされた。生成物に関連する留出物を収集して凍結乾燥すると、化合物 1 # のポリペプチド純品を得て、収率が 18 % であった。ポリペプチド純品は、分析用高速液体クロマトグラフィー及び超高速液体クロマトグラフィー / 質量分析によって化合物の純度を確定し、ここで、純度が 92.81 % であった。化合物 18 # の分子構造は H-YAibEGTFTSDYSIYK(OEG-OEG-yGlu-C20-OH)EKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ であり、構造式は図 3 における 18 # の構造に示される通りである。

20

【0088】

実施例 2 他の化合物の化学合成

実施例 1 の実験計画により表 3 の化合物を合成した：

30

40

50

【表 5】

表 3. 本開示に係る化合物

化合物 番号	分子構造
1 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
2 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
3 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
4 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
5 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
6 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DRIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
7 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) DKIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
8 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
9 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
10 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
11 #	H-YAibEGTFTSDYSIYLEK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) IAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
12 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
13 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFVNWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
14 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
15 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFINWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂
16 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) EKIAAQEFINWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂
17 #	H-YAibEGTFTSDYSIYK (OEG-OEG-yGlu-C20-OH) ERIAAQEFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂

10

20

30

40

【0089】

分析用高速液体クロマトグラフィー及び超高速液体クロマトグラフィー/質量分析によって化合物の純度を確定し、一部の化合物の純度は下記の表 4 に示されている：

50

【表 6】

表 4. 分析用高速液体クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー／質量分析の併用
確定用の化合物 8 #～11 #の純度及び分子量

化合物番号	純度
8 #	96.30%
9 #	93.28%
10 #	94.56%
11 #	92.18%

10

【0090】

生物学的試験と評価

以下、試験例と合わせて本開示を更に説明するが、これらの実施例は本開示の範囲を限定するためのものではない。

【0091】

1、実験用試薬

20

30

40

50

【表 7】

表 5. 本実験に使用される試薬及びその供給源

番号	試薬	供給源
1	DMEM/F12	Gibco 11330032
2	カゼイン (Casein)	Sigma C3400-500G
3	3-Isobutyl-1-methylxanthine	Sigma I7018-250MG
4	cAMP - Gs Dynamic kit - 20,000 tests	Cisbio 62AM4PEC
5	Corning® 384 well microplate, low volume	Sigma CLS4514-50EA
6	V底96ウェルプレート (PS)	Axygen WIPP02280
7	Countess® Cell Counting Chamber Slides	Invitrogen C10228
8	puromycin	ThermoFisher A113803
9	Hygromycin B	Sigma A1720
10	PBS	Gibco 10010023
11	0.25% Trypsin-EDTA (1X), Phenol Red	ThermoFisher 25200-114
12	Gibco™ Fetal Bovine Serum, Qualified, Australia Origin	ThermoFisher 10099-141
13	グルコース	Sigma G8270-100G

10

20

30

【0092】

2、実験用機器

40

50

【表 8】

表 6. 本実験に使用される機器及びその供給源

番号	機器	供給源
1	CO ₂ インキュベーター	Thermo 311
2	生物学的安全キャビネット	上海博訊 (BOXUN) BSC-1300IIA2
3	冷凍遠心分離機	Eppendorf 5702R
4	ハイアール観音開きの家庭用冷蔵庫	Haier BCD-268TN
5	細胞計数器	Life Technologies Countess II
6	医薬品保存箱	Haier hyc-940
7	零下20度冷蔵庫	Haier DW-25L262
8	冷凍遠心分離機 5810R	Eppendorf 5810R
9	自動ディスペンサー (Multi drop)	Thermo 5840300
10	マイクロプレートリーダー	BioTek HIMFD
11	CO ₂ 細菌インキュベーター	上海博訊 (BOXUN) BC-J80S
12	アクティブ血糖測定器	Roche

10

20

【0093】

実施例 3 本開示に係る化合物のグルカゴン様ペプチド - 1 受容体 (GLP - 1 R) に対するアゴニスト活性の評価

1、実験の目的：

この試験例は、本開示に係る化合物のグルカゴン様ペプチド - 1 受容体 (GLP - 1 R) に対するアゴニスト活性を測定することを目的とする。

30

【0094】

2、実験の方法：

液体窒素容器から冷凍保存された CHO - K1 / GLP - 1 R / CRE - luc 安定形質転換細胞株 (この分野における一般的な方法で調製して得ることができる) を取り出し、37 の水浴釜に入れて急速に溶融させ、DMEM / F12 培地 (Gibco Cat # 11330032) で再懸濁し、遠心分離した後に細胞を1回洗浄し、実験緩衝液である 0.1% のカゼイン (Sigma Cat # C3400) を含む DMEM / F12 培地で再懸濁し、実験緩衝液により細胞密度を調整し、2500 個の細胞 / 5 μL / ウェルの密度で 384 ウェルプレート (Sigma Cat # CLS4514) に播種し、そして各ウェルに、緩衝液で調製された IBMX の最終濃度が 0.5 mM の IBMX 作動液 (Sigma Cat # I7018) 2.5 μL、及び勾配希釈されたポリペプチド試料 2.5 μL を加え、1000 rpm で1分間遠心分離し、30秒間振とうして均一に混合し、室温で静置して30分間インキュベートした。Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit (Cisbio Cat # 62AM4PEC) により検出し、cAMP - d2 と Anti - cAMP - Eu³⁺ - Cryptate をそれぞれ cAMP Lysis & Detection Buffer で20倍希釈して均一に混合した。各ウェルに希釈された cAMP - d2 溶液 5 μL を加えてから、希釈された Anti - cAMP - Eu³⁺ - Cryptate 溶液 5 μL を加え、30秒間振とうして均一に混合し、室温で遮光して1時間インキュベートした。

40

【0095】

50

3、実験データの処理方法：

マイクロプレートリーダー-Biotek Synergy H1によりHTRFの信号を読み取り、励起波長が320 nm、発光波長が620 nmと665 nmであった。信号比(665 nm/620 nm*10,000)を算出し、GraphPad Prism 6にて信号比と試料濃度を4変数方程式で非線形フィッティングし、EC₅₀値を得て、具体的なデータは下記の表7に示されている。

【0096】

実施例4 本開示に係る化合物のグルコース依存型インスリン分泌促進ペプチド受容体(GIP受容体)におけるアゴニスト活性の評価

1、実験の目的：

化合物のグルコース依存型インスリン分泌促進ペプチド受容体(GIP受容体)におけるアゴニスト活性を試験する。

【0097】

2、実験の方法：

野生型CHO-K1細胞を収集し、細胞懸濁液を適当な密度に調整し、1ウェル当たり2 mLで6ウェルプレートに播種し、37℃、5%のCO₂インキュベーターに入れて壁に一晩附着し、トランスフェクション混合物(hGIP受容体プラスミド、Fugene HD(Promega Cat# E2311)、OptiMEM(Gibco Cat# 31985070)を均一に混合して室温で15分間静置し、100 μLの体積で対応する細胞ウェルに加え、24時間トランスフェクションしてCHO-K1細胞表面にhGIP受容体を過剰発現させた。一過性トランスフェクションが終了した後、6ウェルプレートにおける細胞を収集し、実験緩衝液である0.1%のカゼイン(Sigma Cat# C3400)を含むDMEM/F12培地(Gibco Cat# 11330032)で1回洗浄し、実験緩衝液により細胞密度を調整し、5000個の細胞/5 μL/ウェルの密度で384ウェルプレート(Sigma Cat# CLS4514)に播種してから、各ウェルに、緩衝液で調製されたIBMXの最終濃度が0.5 mMのIBMX作動液(Sigma Cat# I7018)2.5 μL、及び勾配希釈されたポリペプチド試料2.5 μLを加え、1000 rpmで1分間遠心分離し、30秒間振とうして均一に混合し、室温で静置して30分間インキュベートした。Cisbio cAMP-Gs Dynamic kit(Cisbio Cat# 62 AM4PEC)により検出し、cAMP-d2とAnti-cAMP-Eu3+-CryptateをそれぞれcAMP Lysis & Detection Bufferで20倍希釈して均一に混合した。各ウェルに希釈されたcAMP-d2溶液5 μLを加えてから、希釈されたAnti-cAMP-Eu3+-Cryptate溶液5 μLを加え、30秒間振とうして均一に混合し、室温で遮光して1時間インキュベートした。

【0098】

3、実験データの処理方法：

マイクロプレートリーダー-Biotek Synergy H1によりHTRFの信号を読み取り、励起波長が320 nm、発光波長が620 nmと665 nmであった。信号比(665 nm/620 nm*10,000)を算出し、GraphPad Prism 6にて信号比と試料濃度を4変数方程式で非線形フィッティングし、EC₅₀値を得て、具体的な数値は下記の表7及び表8に示されている。

【0099】

10

20

30

40

50

【表 9】

表7. ヒトGLP-1RとヒトGIP受容体のアゴニスト活性試験の結果

化合物	ヒトGLP-1R活性 (EC ₅₀ nM)	ヒトGIP受容体活性 (EC ₅₀ nM)
天然GLP-1	0.010	N/A
天然GIP	N/A	0.011
セマグルチド	0.024	>10
LY3298176	0.13	0.056
7#	0.021	0.11

10

【0100】

【表 10】

表8. ヒトGLP-1RとヒトGIP受容体のアゴニスト活性試験の結果

化合物	ヒトGLP-1R活性 (EC ₅₀ nM)	ヒトGIP受容体活性 (EC ₅₀ nM)
天然GLP-1	0.006	N/A
天然GIP	N/A	0.006
セマグルチド	0.014	>10.0
LY3298176	0.078	0.031
9#	0.049	0.040
10#	0.065	0.056
12#	0.030	0.170
13#	0.017	0.130
14#	0.013	0.130
15#	0.015	0.230
16#	0.029	0.095
17#	0.022	0.110
18#	0.013	0.060

20

30

【0101】

4、実験の結論：

ポリペプチド骨格に対する設計及び後続きの脂肪酸の部位特異的修飾により、この分野における多くのGLP-1/GIP受容体二重アゴニストポリペプチドと比べて、本開示に係る化合物は、より強いGLP-1/GIP受容体アゴニスト活性を有するので、代謝系疾患のより良い治療の可能性を持っている。更に、LY3298176は、GIP受容体に対する優先的な活性を示しているとは異なり、本開示に係る化合物12#~18#は、GLP-1Rに対する優先的な活性を示している。

40

【0102】

実施例5 一部の開示に係る化合物の安定性試験

ポリペプチド系薬剤は、血漿中のポリペプチド加水分解酵素及びタンパク質分解酵素に感受性がある可能性が大きいため、血漿中の安定性は治療用ポリペプチド系薬剤に対して重要である。血漿における不安定なポリペプチドは、その半減期と治療効果が影響を受ける。

【0103】

50

1、実験の目的：

本実験は、一部の本開示に係る化合物のヒト血漿における安定性を試験することを目的とする。

【0104】

2、実験の方法：

濃度が20、50、100、200、500、1000、2000、5000、10000 ng/mLの試料5 μLをヒト血漿45 μLに加え、LC-MSの方法でその中の化合物の含有量を検出して基準曲線を作成した。濃度が1 mg/mLのポリペプチド溶液5 μLをヒト血漿45 μLに加えた。それぞれの被験化合物のために5つの試料を用意し、それぞれ0分間、30分間、60分間、120分間と240分間後に1つの試料を取り出してLC-MSの方法でその中に残った化合物の含有量を検出し、0分間を基準(100%)として、他の時点での試料に残った化合物の相対含有量を算出した。LC-MSによる化合物の検出方法は、5%のアセトニトリル溶液を溶液Aとして調製し、95%のアセトニトリル溶液を溶液Bとして調製し、0.6 mL/minの流速で、下記の表9に示される時間と溶液の配合比で溶液勾配を形成し、15 μLの試料を注入し、Raptor Biphenyl 2.7ミクロン検出カラムにより化合物の含有量を検出し、表9を参照する。

10

【0105】

【表11】

表9. 検出時点と溶液の配合比

20

時間(分)	A (%)	B (%)
0.20	95.0	5.00
1.70	5.00	95.0
2.00	5.00	95.0
2.01	95.0	5.00
2.50	95.0	5.00

【0106】

30

3、実験の結果：

一部の本開示に係る化合物の血漿における安定性データは、下記の表10に示される通りである。

【0107】

【表12】

表10. 化合物の血漿における安定性実験の結果

化合物	血漿に残った化合物の相対含有量(%)				
	0分間	30分間	60分間	120分間	240分間
LY3298176	100.00	102.89	114.76	117.59	113.35
7#	100.00	101.45	101.66	103.28	102.15

40

【0108】

実験の結論：

研究によると、本開示に係る化合物7#は、化合物LY3298176と比べて4時間という時点でヒト血漿において類似する安定性を有する(相対含有量>90%)ことが明らかになった。

50

【0109】

実施例6 一部の本開示に係る化合物のマウス体内での薬物動態特性

血漿安定性は、ポリペプチド薬剤の薬物動態に影響を及ぼす要因の一つである。ポリペプチド薬剤の体内での薬物動態は更に、その体内での吸収とクリアランスなどの要因から影響を受ける。

【0110】

1、実験の目的：

本実験は、Balb/cマウスを試験動物として、本開示に係る化合物の単回静脈内注射投与のマウス体内（血漿）での薬物動態的挙動を研究することを目的とする。

【0111】

2、実験の方法：

体重が18～30gで週齢が7～9週の雄のBalb/cマウスを、上海傑思捷実験動物有限公司（Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.）から購入した。20mMのクエン酸を含む緩衝液（pH=7.0）で化合物7#を調製した後、30nmol/kg体重という用量で尾静脈から化合物7#をマウス体内に注射し、0時間、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間と32時間という時点で0.2mL採血した。4℃の温度で、採取されたマウス血を6000rpmの速度で6分間遠心分離して血漿を分離した。実施例3.3の実験方法によりマウス血漿中の化合物7#の含有量を検出した。

【0112】

3、実験の結果：

上記の実験方法によると、具体的なデータは下記の表11に示される通りである：

【表13】

表11. 単回静脈内注射投与のマウス体内（血漿）での薬物動態的挙動

PKパラメータ	単位	化合物7#
$T_{1/2}$	h	13.0
AUC_{Inf}	$h * ng/mL$	16133

【0113】

4、実験の結論：

研究によると、本開示に係る化合物7#は、マウス体内に静脈内注射投与された後、良好な薬物動態特性をもつことが明らかになり、それは疾患の治療において優位性をもつことが示され、例えば、人体への週1回の皮下注射投与をサポートすることができる。

【0114】

実施例7 一部の本開示に係る化合物のマウス体内での薬物動態特性

1、実験の目的：

本実験は、Balb/cマウスを試験動物として、本開示に係る化合物の単回皮下注射投与のマウス体内（血漿）での薬物動態的挙動を研究することを目的とする。

【0115】

2、実験の方法：

体重が18～30gで週齢が7～9週の雄のBalb/cマウスを、上海傑思捷実験動物有限公司から購入した。20mMのクエン酸を含む緩衝液（pH=7.0）で化合物7#を調製した後、30nmol/kg体重という用量で左側腹部皮下から化合物7#をマウス体内に注射し、0時間、0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間と32時間という時点で0.2mL採血

10

20

30

40

50

した。4 の温度で、採取されたマウス血を 6 0 0 0 r p m の速度で 6 分間遠心分離して血漿を分離した。実施例 5 . 2 の実験方法によりマウス血漿中の化合物 7 # の含有量を検出した。

【 0 1 1 6 】

3、実験の結果：

上記の実験方法によると、具体的なデータは下記の表 1 2 に示される通りである：

【表 1 4】

表 1 2. 化合物 7 # のマウス体内での薬物動態の結果

PKパラメータ	単位	化合物 7 #
$T_{1/2}$	h	1 0 . 1
AUC_{Inf}	h * n g / m L	1 4 4 8 8

10

【 0 1 1 7 】

4、実験の結論：

研究によると、本開示に係る化合物は、マウス体内に皮下注射投与された後、良好な薬物動態特性をもつことが明らかになり、それは疾患の治療において優位性をもつことが示され、例えば、人体への週 1 回の皮下注射投与をサポートすることができる。

20

【 0 1 1 8 】

実施例 8 一部の開示に係る化合物の体内薬効

1、実験の目的：

一部の開示に係る化合物及び化合物 L Y 3 2 9 8 1 7 6 の単回皮下投与による正常なマウス血糖への調節作用を試験する。

【 0 1 1 9 】

2、実験の方法：

週齢が 1 0 ~ 1 2 週の雄の C 5 7 B L / 6 マウスを、上海傑思捷実験動物有限公司から購入した。C 5 7 B L / 6 マウスに皮下注射により化合物 7 # 又は化合物 L Y 3 2 9 8 1 7 6 (用量 : 1 0 n m o l / k g 体重) 及び対照緩衝液を投与した後、断食させるが、断水させず、1 8 時間後に腹腔を介して濃度が 0 . 2 g / m L のグルコース溶液を注射した。実験設計によって、0 分間、1 5 分間、3 0 分間、6 0 分間、1 2 0 分間という時点でマウスの尾部から採血し、血糖値を測定した。具体的な方法は、物理的方法でマウスを固定し、しっぽを露出させて尾部を少し切り離し、しっぽを押して出血させ、1 滴目の血を捨てた後に口シュアクティブ血糖測定器で血糖を検出した。各時点の結果により血糖曲線下面積 (A U C) を算出した。

30

【 0 1 2 0 】

3、実験の結果：

上記の実験方法によると、具体的なデータは下記の表 1 3 に示される通りである：

40

【表 15】

表 13. 単回皮下投与後のマウス血糖値の変化

試験化合物	用量	血糖 (mmol/L、平均値±SD)					AUC (mmol/L·hr)
		0分間	15分間	30分間	60分間	120分間	
プラセボ	—	5.3±0.6	20.5±2.0	24.0±1.4	19±1.3	10.9±1.2	34.5±2.4
7#	10 nmol/kg	4.4±0.8	6.7±0.8	6.2±1.3	5.7±1.2	3.8±1.1	10.7±1.8
LY3298176	10 nmol/kg	3.2±0.2	9.1±1.3	8±1.4	6.4±1.0	4.5±0.7	12.7±1.6

10

【0121】

4、実験の結論：

本実験において、10 nmol/kg 体重の用量で、本開示に係る化合物 7 # は正常なマウスで顕著な血糖降下作用を示し、化合物 7 # 群の血糖曲線下面積がプラセボ（即ち、ブランク溶媒）と比べて 60 % 以上低減された。

20

【0122】

実施例 9 一部の本開示に係る化合物の体重低減効果

1、実験の目的：

番号付き化合物の皮下投与による食餌誘発性肥満マウスの体重への調節作用を試験する。

【0123】

2、実験の方法：

高脂肪食物で誘発された肥満な雄の C57BL/6 マウス（体重が 35 ~ 55 g、週齢が 10 ~ 12 週で、上海傑思捷実験動物有限公司から購入された）である。食餌誘発性肥満 C57BL/6 マウスに皮下注射で化合物 LY3298176（10 nmol/kg 体重）、7 #（10 nmol/kg 体重）、18 #（3つの用量で、それぞれ 3、10、100 nmol/kg 体重であり、3日間ごとに1回投与した）を投与した。実験設計により、0日目、3日目、6日目のように 27日目まで類推してそれぞれのマウスの体重を秤量して記録し、各群のマウスの体重の平均値を算出し、初日の体重を基準として体重の変化曲線を描いた。終了後にマウスの各部位の脂肪及び他の臓器を取り出して体重を秤量し、それぞれのマウスの各部位の脂肪臓器/脳比を算出し、各群のマウスの異なる部位の脂肪の臓器/脳の変化を比較するにより薬剤の脂肪への作用を確定した。

30

【0124】

3、実験の結果：

上記の実験方法によると、具体的なデータは下記の表 14 ~ 表 16 と図 1 に示される通りである：

40

50

【表 1 6】

表 1 4. 化合物の誘発性肥満マウスへの体重低減作用

試験化合物	用量	体重変化 (%、平均値±SD)									
		1日目	4日目	7日目	10日目	13日目	16日目	19日目	22日目	25日目	28日目
プラセボ	—	0	-0.9±1.6	-2.6±1.5	-3.0±2.4	-3.5±3.7	-2.7±4.8	-2.8±6.7	-2.5±8.4	-1.4±8.9	-2.1±9.6
7#	10 nmol/kg	0	-11.0±1.0	-17.6±2.6	-22.6±5.9	-22.3±6.3	-22.7±6.9	-25.9±6.2	-23.9±5.6	-23.9±5.6	-25.5±5.3

10

【 0 1 2 5 】

20

30

40

50

【表 17】

表15 化合物による食餌誘発性肥満マウスの体重変化率への影響 (%、X±s、n=7/8)

群別	投与後日数														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
正常対照	0	0.7±3.1	1.6±2.5	2.9±1.9	0.7±2.8	-0.3±1.8	1.2±2.3	1.1±1.5	1.2±2.5	-0.1±2.4	-0.3±2.7	0±2	-0.2±1.8	0.5±1.9	2.2±1.6
モデル対照	0	0.7±0.4	0.3±0.9	1±0.4	0.9±0.9	1.4±1	1.6±0.9	2.5±1.8	1.8±1.3	1.7±0.7	2.3±1	3.2±1.8	2.7±1.8	3.1±1.2	3.3±1
LY3298															
176	0	-4.2±1	-5.4±0.8	-4.4±1.2	-7.8±1.6	-8.7±2.1	-7.6±2.8	-10.4±2.6	-10.7±3.2	-9.6±3.4	-12.3±3.6	-12.4±3.9	-11.1±4.4	-13.5±4.7	-13.1±5.3
(10 mmol/kg)															
18#															
(3 mmol/kg)	0	-5±0.6	-6.3±1.1	-5.8±1.9	-9.1±2.1	-10.3±3.2	-10±4.4	-13.5±3.3	-13.9±6.1	-13.9±7.4	-16.6±7.8	-16.4±8.2	-15.7±8.6	-18.2±8.2	-17.1±7.2
18#															
(10 mmol/kg)	0	-6.2±1.1	-8.6±0.9	-9.4±1.6	-12.7±2.4	-14.5±3.3	-15±5.3	-18.3±6.3	-20.1±8.3	-20.3±9.3	-23.4±9.8	-23.9±10.7	-23.5±11.4	-26.4±11.8	-25.1±12.1
18#															
(100 mmol/kg)	0	-6.3±0.5	-10.9±0.8	-13.2±1.1	-15.7±0.9	-19.2±3.3	-21.8±3.3	-24.7±3.3	-27.6±3.7	-29.6±4.7	-31.6±5.3	-33.7±6.3	-34.4±7.1	-35.6±6.2	-36.7±5.7

***はP<0.001、モデル対照群と比べる

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

50

表15 (続き)

群別	投与後日数													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
正常対照	2.6±2	1.7±1.6	1.2±1.7	1.8±1.1	1.1±0.9	2±2.1	2.9±1.2	2.3±1.7	2.9±1.9	2.8±1.3	3.2±2.1	3.7±1.6	4.3±2.1	5.1±1.9
モデル対照	3.6±1	3.5±1.4	4.1±1.4	2.8±1.6	3.2±2	3.2±2.6	3.7±2.6	4±2.5	4.3±2.7	5±2.9	5.2±2.7	5.2±2.9	5.9±3.7	6.6±3.3
LY329														
8176 (10 nmol/k g)	-11.3±5. 5***	-14.3±6 ***	-14.2±6. 6***	-12.8±6. 6***	-16.3±6. 2***	-15.7±6. 6***	-13.8±6. 6***	-16.1±6. 8***	-15.6±7. 1***	-14.1±7. 1***	-16.9±7. 2***	-16±7.7 ***	-13.4±7. 8***	-15.8±7. 6***
18# (3 nmol/k g)	-15.7±7. 4***	-18.6±7 ***	-18.3±7 ***	-17.9±7. 1***	-20.5±7. 5***	-19.8±7. 4***	-17.8±7. 3***	-19.3±8. 2***	-19.1±7. 6***	-17.3±7. 4***	-19.9±7. 6***	-18.8±8 ***	-16.1±7. 6***	-19.2±8 ***
18#(10 nmol/k g)	-23.4±9 ***	-26.6±9. 7***	-25.7±8. 7***	-24.6±8. 2***	-27.5±7. 6***	-27.3±7. 2***	-24.8±6. 7***	-28.1±7. 4***	-27.1±7 ***	-26±7.1 ***	-28.5±8. 8***	-27.8±8. 3***	-24.8±8. 4***	-28.2±8. 3***
18# (100 nmol/k g)	-35.7±5. 6***	-38.2±6. 2***	-38.2±6. 2***	-37.8±6. 5***	-38.5±6. 5***	-39±6.5 ***	-37.4±6. 6***	-38.3±6. 2***	-38±5.9 ***	-36.8±5. 8***	-38.6±5. 7***	-38.9±6 ***	-36.8±5. 3***	-37.9±5. 7***

はP<0.01, *はP<0.001、モデル対照群と比べる

【表 1 9】

表16. 化合物による食餌誘発性肥満マウスの異なる部位の脂肪量の臓器/脳比の変化 (%、X±s、n=7~8)

群別	肩甲骨脂肪	皮下脂肪	鼠径部脂肪	腸間膜脂肪	腎周囲脂肪	精巣上体脂肪
モデル対照	51.6±31.8	320.2±54.2	510.2±104.3	220.3±68.6	306.2±67.7	384.1±61.1
LY3298176 (10nmol/kg)	52±26	144.6±75.8***	289.1±169.2**	105.3±93**	163.2±57.9***	316.9±75.6
18# (3 nmol/kg)	48±15.3	129±62***	281.5±140.1**	84.8±41.3***	159.2±87.6***	254.6±113.4*
18# (10 nmol/kg)	42.5±17	122±73.2***	194.4±86.2***	53.3±14.6***	109.4±57.1***	211.7±80.7**
18# (100 nmol/kg)	32.3±7	57.1±21.2***	92±34.5***	27.4±11.1***	46.6±18.2***	102.9±32.2***

*はP<0.05、**はP<0.01、***はP<0.001、モデル対照群と比べる

10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

4、実験の結論：

本実験において、3 nmol/kg、10 nmol/kgと100 nmol/kgの用量で、本開示に係る化合物7#と18#は、高脂肪食物で誘発された肥満マウスに対する顕著な体重低減作用を示し、且つ顕著な用量関連性を示している。化合物18#は、10 nmol/kg用量被験群の体重が27日目に20.0%以上低減されたのに対して、対照化合物LY3298176は、同等用量条件下で被験群の体重が約13.4%低減された。また、化合物18#の異なる用量被験群の各部位の脂肪含有量（肩甲骨脂肪を除く）は、何れもプラセボ（即ち、ブランク溶媒）群に対して顕著に減少されている。

50

【0129】

実施例10 本開示に係る化合物によるマウスの摂食量への影響

試験中に各群のマウスの摂食量を毎日測定し、結果は表17と図2に示される通りである。

【0130】

モデル対照群DIO (diet-induced obesity) マウスは、全試験中に1日の平均摂食量が2.5 gであり、異なる用量の化合物18#又はLY3298176が皮下注射された後、各群のマウスの摂食量は何れも異なる程度の低下がある。

【0131】

投与後1日目に、各投与群のマウスの摂食量は明らかに低くなり、3、10、100 nmol/kgの化合物18#群のマウスの摂食量はそれぞれ0.6 g、0.3 gと0.2 gであり、モデル対照群(2.5 g)と比べて差が顕著で、且つ良い用量反応関係を示している。 10

【0132】

モデル対照群のマウスは、投与後5日間での累積摂食量が12.8 gであるのに対し、3、10、100 nmol/kg用量の化合物18#群のマウスは、投与後5日間での累積摂食量が7.2、3.9、1.8 gであり、モデル対照群よりも明らかに低く、且つ良い用量反応関係を示している。

【0133】

各投与群の1日の摂食量は、投与後1日目になるたびに低減され始め、2、3日目から回復された。1日の摂食量は、投与中に全体的に上昇回復傾向がある。投与後の28日に、化合物18#の3つの用量群の累積摂食量は、それぞれ58.2 g、46.8 gと36.7 gであり、モデル対照群(70.8 g)よりも明らかに低く、且つ良好な用量依存性を示している。従って、化合物18#は、DIOマウスの摂食量を明らかに低減することができる。 20

【0134】

30

40

50

【表 2 0】

表17 化合物18#の長期投薬によるD10マウスの1日の摂食量への影響 (g, X±s, n=7~8)

群別	投与後日数													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
正常対照	1±1.4	4±0.5	4.1±0.5	3.6±0.8	3.2±1	3.3±0.5	3.4±0.4	3.3±0.4	3.3±0.7	2.8±0.4	2.9±1.1	2.2±1.1	2.8±0.3	3.4±0.5
モデル対照	2.5±0.4	2.4±0.4	2.6±0.3	2.3±0.3	2.8±0.3	2.4±0.5	2.4±0.3	2.3±0.3	2.5±0.4	2.5±0.4	2.8±0.4	2.4±0.3	2.6±0.5	2.5±0.3
LY3298176(10 nmol/kg)	0.8±0.2***	1.2±0.2***	2.3±0.3	0.9±0.3***	1.8±0.3***	2.3±0.3	1.2±0.3***	1.7±0.4	2.7±0.3	1.2±0.4***	2±0.3*	2.8±0.4	1.4±0.6***	2±0.5
化合物18# (3 nmol/kg)	0.6±0.1***	1.3±0.5***	2±0.5	1.1±0.4***	2.2±1.3	2.1±1.1	1.1±0.6***	1.6±0.6*	2.5±0.9	1.3±0.6***	2±0.3*	3±1	1.8±1.1*	2.3±1
化合物18# (10 nmol/kg)	0.3±0.2***	0.6±0.6***	1.1±0.7***	0.7±0.5***	1.1±0.5***	1.5±0.8**	0.8±0.4***	1.1±0.7***	2±0.6	0.9±0.4***	1.8±0.8**	2.4±0.6	0.9±0.4***	1.7±0.7*
化合物18# (100 nmol/kg)	0.2±0.1***	0.1±0.1***	0.4±0.1***	0.4±0.2***	0.6±0.2***	0.7±0.3***	0.5±0.2***	0.7±0.5***	0.9±0.6***	0.9±0.6***	1.1±0.5***	2±1	1.3±0.7***	1.7±0.5*

*はP<0.05、**はP<0.01、***はP<0.001、モデル対照群と比べる

【 0 1 3 5】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表17 (続き)

群別	投与後日数													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
正常対照	3.7± 0.7	3±0.4	2.6±0. 2	3.3± 0.3	3.1±0.3	3.3± 0.5	3.3± 0.2	2.7±0. 4	3.3±0. 3	3.1± 0.3	3.3±0.8	2.8±0. 8	4.1±0. 3	2.5±0. 3
モデル対照	2.7± 0.3	2.1±0. 2	2.7±0. 2	2.3± 0.4	2.5±0.5	2.4± 0.3	2.9± 0.3	2.3±0. 2	2.9±0. 4	2.6± 0.5	2.6±0.3	2.4±0. 4	3±0.5	2.1±0. 3
LY3298176(10n mol/kg)	3±0. 6	1.2±0. 4**	2.1±0. 4	2.9± 1.1	1.2±0.8 ***	2±0. 4	3.3± 0.3	1.4±0. 4**	2.5±0. 5	2.8± 0.4	1.8±0.6	2.4±0. 4	3.9±0. 5	1.4±0. 3
化合物18# (3 nmol/kg)	2.9± 0.7	1.5±0. 7	2.2±0. 5	2.7± 0.3	1.7±0.5 *	2.2± 0.5	3.4± 0.4	1.8±0. 5	2.6±0. 4	2.9± 0.5	1.8±0.8 *	2.5±0. 9	3.9±0. 5**	1.3±0. 6*
化合物18# (10 nmol/kg)	3±0. 9	1.2±1* *	2.1±0. 9	2.9± 0.8	1.3±0.5 ***	2±0. 5	3.2± 0.6	1±0.4* **	2.3±0. 5	2.5± 0.6	1.6±1.2 **	2.2±0. 8	3.6±1	1±0.5 ***
化合物18# (100 nmol/kg)	2±0. 4	1±0.3* *	1.6±0. 3**	2±0. 4	1.4±0.2 **	1.8± 0.3	2.4± 0.3	1.4±0. 5**	2.1±0. 5*	2.3± 0.4	1.5±0.3 ***	1.6±0. 4*	2.8±0. 3	1.2±0. 4*

*はP<0.05、**はP<0.01、***はP<0.001、モデル対照群と比べる

10

20

30

40

【0136】

実施例 1 1 一部の本開示に係る化合物による db / db マウスの糖代謝レベルへの改善効果

1、実験の目的：

番号付き化合物の皮下投与による db / db マウスの糖代謝レベルへの改善効果を試験する。

【0137】

2、実験の方法：

C 5 7 B L / K s J - db / db マウスに対して皮下注射によりブランク溶媒 (2 0

50

mMのクエン酸ナトリウム+0.05% Tween-80、pH7.5)、化合物LY3298176(100 nmol/kg体重)と18#(3つの用量で、それぞれ10、30、100 nmol/kg体重である)を投与し、投与時間はそれぞれ0、3、7、10、14、17、21、24及27日目であった。各投与群は、10匹のdb/dbマウスを含んだ。実験設計により、0日目、7日目、14日目、21日目と28日目に針で尾静脈血を採取して血糖測定器と血糖試験紙により空腹時血糖レベルを検出し、各採血時点で採血する前に6時間断食させた。3日目、10日目、17日目、24日目と27日目に針で尾静脈血を採取して血糖測定器によりランダム血糖レベルを検出した。最後、28日目に実験が終了した後、全ての投与群の動物を2~5%のイソフルレンの吸入で麻酔し、眼窩から100 µLのEDTA-K2抗凝固全血を採取し、糖化ヘモグロビンの測定に用いた。

10

【0138】

3、実験の結果：

上記の実験方法によると、具体的なデータは下記の表18~表20に示される通りである

【表22】

表18. 化合物18#の長期投薬によるdb/dbマウスの空腹時血糖への影響

投与群	空腹時血糖濃度 (mmol/L、平均値±SD)				
	0日目	7日目	14日目	21日目	28日目
ブランク対照	14.25 ±1.27	17.92 ±1.33	22.89 ±1.88	24.95 ±1.52	25.94 ±1.32
LY3298176 (100 nmol/kg)	14.35 ±1.41	7.44± 0.76	7.56± 0.88	9.42± 1.67	9.89± 1.28* **
#18 (10 nmol/kg)	14.77 ±1.30	6.05± 0.42	6.30± 0.46	7.89± 0.81	9.41± 0.97* **
#18 (30 nmol/kg)	14.13 ±1.32	6.21± 0.26	6.40± 0.57	7.03± 0.52	9.68± 1.03* **
#18 (100 nmol/kg)	14.67 ±1.46	5.85± 0.33	6.25± 0.32	6.13± 0.19	7.89± 0.41* **

20

***: p<0.001 vs ブランク対照群。

30

【0139】

40

50

【表 2 3】

表 19. 化合物 18 # の長期投薬による db/db マウスのランダム血糖への影響

投与群	ランダム血糖濃度 (mmol/L、平均値±SD)			
	0日目	10日目	17日目	24日目
ブランク対照	23.06 ±0.97	26.40 ±0.90	27.64 ±1.15	30.22±0.74
LY3298176 (100 nmol/kg)	18.60 ±1.52	17.10 ±1.96	17.98 ±1.37	20.70±1.27***
#18 (10 nmol/kg)	20.42 ±1.56	20.66 ±1.48	18.91 ±1.33	21.17±2.07**
#18 (30 nmol/kg)	16.73 ±1.59	15.88 ±1.86	17.30 ±1.17	17.43±1.92***
#18 (100 nmol/kg)	9.11±1.25	12.34 ±1.12	11.89 ±1.15	11.51±0.95***

** : p < 0.01 vs ブランク対照群、*** : p < 0.001 vs ブランク対照群。

10

20

【0140】

【表 2 4】

表 20. 18 # の長期投薬による db/db マウスの糖化ヘモグロビンレベルへの影響

投与群	糖化ヘモグロビン (%、平均値±SD)
ブランク対照	6.54±0.17
LY3298176 (100 nmol/kg)	4.58±0.23**
#18 (10 nmol/kg)	4.71±0.23***
#18 (30 nmol/kg)	4.53±0.17***
#18 (100 nmol/kg)	3.78±0.13***

** : p < 0.01 vs ブランク対照群、*** : p < 0.001 vs ブランク対照群。

30

【0141】

4. 実験の結論 :

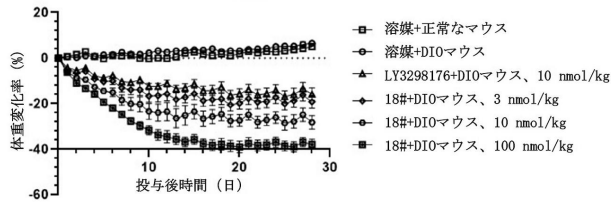
本実験において、10 nmol/kg、30 nmol/kg と 100 nmol/kg の用量で、本開示に係る化合物 18 # は、db/db マウスの糖代謝レベルに対して優れた改善効果を示し、且つ顕著な用量関連性を示している。化合物 18 # は、100 nmol/kg 用量被験群の糖化ヘモグロビンレベルが実験終了時に 3.78% であったのに対して、対照化合物 LY3298176 は、同等用量条件下で被験群の糖化ヘモグロビンレベルが 4.58% であり、化合物 18 # は、db/db マウス糖代謝レベルを改善する薬効が同等用量条件下で対照化合物 LY3298176 よりも明らかに優れている。

40

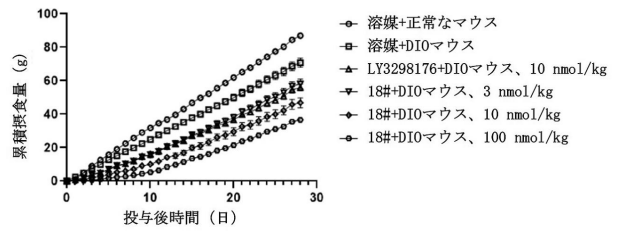
50

【図面】

【図 1】

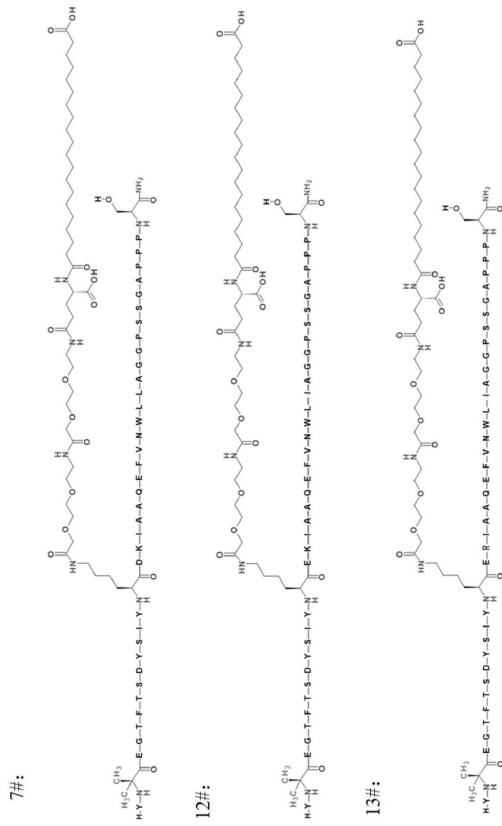


【図 2】

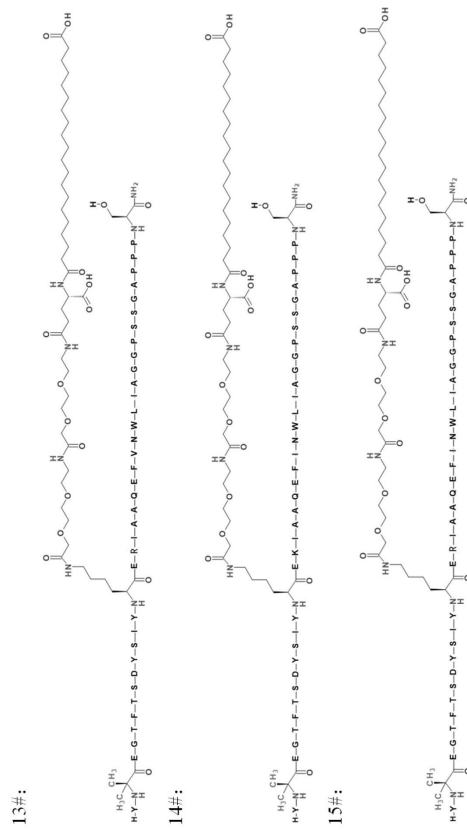


10

【図 3 - 1】



【図 3 - 2】



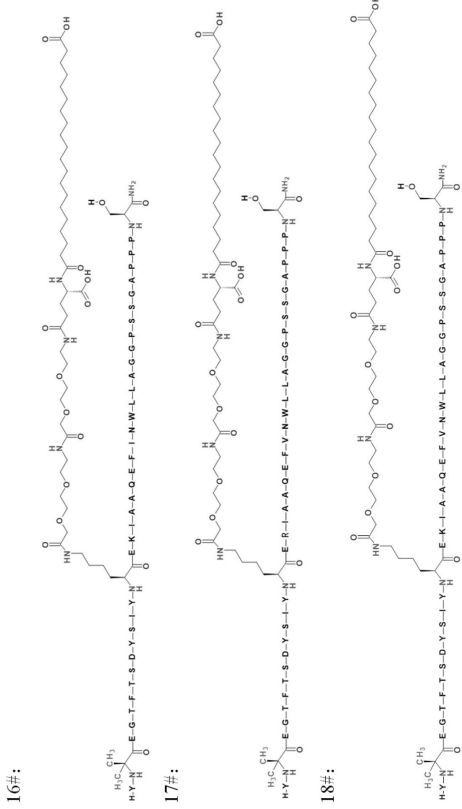
20

30

40

50

【 3 - 3 】



10

20

【配列表】

202352697300001.app

30

40

50

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/096568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07K; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, SIPOABS, EPTXT, WOTXT, USTXT, IPTXT, ELSEVIER, ISI Web of Knowledge, PubMed, China Patents Biological Sequence Search System, NCBI, EMBL, STN: GLP-1, GIP, 激动剂, 双受体激动剂, agonist, 毒蕈外泌肽-4, extendin-4, 脂肪酸化, dual, acylated, 糖尿病, 肥胖, 血脂异常		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020207477 A1 (JIANGSU HANSON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 15 October 2020 (2020-10-15) claims 1-25	1-24
X	CN 103764673 A (BEIJING HANMI PHARM. CO., LTD.) 30 April 2014 (2014-04-30) claims 1-34	1-2, 13-19, 22-24
Y	CN 103764673 A (BEIJING HANMI PHARM. CO., LTD.) 30 April 2014 (2014-04-30) claims 1-34	2-24
X	CN 104870009 A (SANOFI) 26 August 2015 (2015-08-26) claims 1-31	1-2, 13-19, 22-24
Y	CN 104870009 A (SANOFI) 26 August 2015 (2015-08-26) claims 1-31	2-24
X	CN 104902920 A (SANOFI) 09 September 2015 (2015-09-09) claims 1-30	1-2, 13-19, 22-24
Y	CN 104902920 A (SANOFI) 09 September 2015 (2015-09-09) claims 1-30	2-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 July 2021		01 September 2021
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/096568

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LAU, J. et al. "Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 58, 26 August 2015 (2015-08-26), pp. 7370-7380	2-24
A	WO 2017149070 A1 (NOVO NORDISK A/S) 08 September 2017 (2017-09-08) entire document	1-24
A	WO 2011080103 A1 (NOVO NORDISK A/S et al.) 07 July 2011 (2011-07-07) entire document	1-24

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/096568

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/096568

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020207477	A1	15 October 2020	WO	2020207477	A9	26 November 2020
				CN	112351994	A	09 February 2021
CN	103764673	A	30 April 2014	US	2014162945	A1	12 June 2014
				EP	2718317	A1	16 April 2014
				KR	20140043780	A	10 April 2014
				EP	2718317	A4	08 April 2015
				KR	102002783	B1	24 July 2019
				JP	2014516994	A	17 July 2014
				WO	2012167744	A1	13 December 2012
				EP	2718317	B1	14 November 2018
				US	9453062	B2	27 September 2016
				JP	5914641	B2	11 May 2016
CN	104870009	A	26 August 2015	HK	1211231	A1	20 May 2016
				JP	6408998	B2	17 October 2018
				WO	2014096150	A1	26 June 2014
				JP	2016503770	A	08 February 2016
				RU	2015129815	A	27 January 2017
				EP	2934568	A1	28 October 2015
				HU	E038748	T2	28 November 2018
				AU	2013366692	B2	23 November 2017
				BR	112015014800	A2	10 October 2017
				WO	2014096148	A1	26 June 2014
				TN	2015000283	A1	03 October 2016
				EP	2934569	A1	28 October 2015
				RU	2015129696	A	27 January 2017
				US	10253079	B2	09 April 2019
				PT	2934568	T	04 January 2018
				UY	35233	A	31 July 2014
				PH	12015501291	A1	24 August 2015
				US	9670261	B2	06 June 2017
				MX	362190	B	08 January 2019
				EC	SP15031141	A	30 November 2015
				AU	2013366690	A1	09 July 2015
				WO	2014096149	A1	26 June 2014
				TW	201429985	A	01 August 2014
				CN	104902918	A	09 September 2015
				HR	P20181300	T1	05 October 2018
				CR	20150358	A	16 September 2015
				PE	20151239	A1	08 September 2015
				EP	2934567	B9	22 August 2018
				CA	2895156	A1	26 June 2014
				LT	2934567	T	10 September 2018
				IL	238692	A	30 June 2015
				IL	238623	A	30 June 2015
				AU	2013366691	A1	09 July 2015
				AR	094180	A1	15 July 2015
				ES	2653765	T3	08 February 2018
				RU	2652783	C2	03 May 2018
				SG	CN 11201503526	A	29 June 2015
					U		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/096568

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MA 38276 A1	30 June 2017
		TW 201441251 A	01 November 2014
		US 9745360 B2	29 August 2017
		MX 2015008077 A	30 October 2015
		AU 2013366692 A1	09 July 2015
		AR 094178 A1	15 July 2015
		AR 094181 A1	15 July 2015
		IL 239101 A	30 July 2015
		IL 238623 D0	30 June 2015
		EP 2934566 B1	21 June 2017
		KR 20150099548 A	31 August 2015
		IL 238692 D0	30 June 2015
		SG 11201503524 P A	29 June 2015
CN 104902920 A	09 September 2015	HK 1211231 A1	20 May 2016
		JP 6408998 B2	17 October 2018
		WO 2014096150 A1	26 June 2014
		JP 2016503770 A	08 February 2016
		RU 2015129815 A	27 January 2017
		EP 2934568 A1	28 October 2015
		HU E038748 T2	28 November 2018
		AU 2013366692 B2	23 November 2017
		BR 112015014800 A2	10 October 2017
		WO 2014096148 A1	26 June 2014
		TN 2015000283 A1	03 October 2016
		EP 2934569 A1	28 October 2015
		RU 2015129696 A	27 January 2017
		US 10253079 B2	09 April 2019
		PT 2934568 T	04 January 2018
		UY 35233 A	31 July 2014
		PH 12015501291 A1	24 August 2015
		US 9670261 B2	06 June 2017
		MX 362190 B	08 January 2019
		EC SP15031141 A	30 November 2015
		AU 2013366690 A1	09 July 2015
		WO 2014096149 A1	26 June 2014
		TW 201429985 A	01 August 2014
		CN 104902918 A	09 September 2015
		HR P20181300 T1	05 October 2018
		CR 20150358 A	16 September 2015
		PE 20151239 A1	08 September 2015
		EP 2934567 B9	22 August 2018
		CA 2895156 A1	26 June 2014
		LT 2934567 T	10 September 2018
		IL 238692 A	30 June 2015
		IL 238623 A	30 June 2015
		AU 2013366691 A1	09 July 2015
		AR 094180 A1	15 July 2015
		ES 2653765 T3	08 February 2018
		RU 2652783 C2	03 May 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/096568

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		SG CN 11201503526 U	29 June 2015
		MA 38276 A1	30 June 2017
		TW 201441251 A	01 November 2014
		US 9745360 B2	29 August 2017
		MX 2015008077 A	30 October 2015
		AU 2013366692 A1	09 July 2015
		AR 094178 A1	15 July 2015
		AR 094181 A1	15 July 2015
		IL 239101 A	30 July 2015
		IL 238623 D0	30 June 2015
		EP 2934566 B1	21 June 2017
		KR 20150099548 A	31 August 2015
		IL 238692 D0	30 June 2015
		SG 11201503524 P A	29 June 2015
WO 2017149070 A1	08 September 2017	CN 108699126 A	23 October 2018
		EP 3423481 B1	07 October 2020
		US 2019038721 A1	07 February 2019
		JP 2019513126 A	23 May 2019
		EP 3423481 A1	09 January 2019
		US 10946074 B2	16 March 2021
WO 2011080103 A1	07 July 2011	ES 2561658 T3	29 February 2016
		DK 2513140 T3	18 January 2016
		US 8815802 B2	26 August 2014
		CN 104327182 A	04 February 2015
		EP 2513140 B1	04 November 2015
		EP 2513141 B1	01 March 2017
		TW 201127396 A	16 August 2011
		EP 2512518 A1	24 October 2012
		EP 3000482 A1	30 March 2016
		KR 20120103650 A	19 September 2012
		US 2012329711 A1	27 December 2012
		MX 2012006634 A	21 June 2012
		WO 2011080102 A2	07 July 2011
		IL 219945 A	29 December 2016
		JP 2013144684 A	25 July 2013
		JP 2013514324 A	25 April 2013
		CN 102686607 B	29 October 2014
		ZA 201204436 B	28 August 2013
		WO 2011080102 A3	09 September 2011
		AU 2010338387 A1	31 May 2012
		JP 2013514322 A	25 April 2013
		CN 102686607 A	19 September 2012
		US 2014179899 A1	26 June 2014
		CN 104311657 B	08 December 2020
		BR 112012014475 A2	24 April 2018
		US 2013053311 A1	28 February 2013
		US 8648041 B2	11 February 2014
		EP 2513140 A1	24 October 2012
		US 9556250 B2	31 January 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/096568

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2784757 A1	07 July 2011
		RU 2559540 C2	10 August 2015
		CN 104311657 A	28 January 2015
		JP 5411366 B2	12 February 2014
		EP 3000482 B1	21 April 2021
		EP 2513141 A2	24 October 2012
		WO 2011073328 A1	23 June 2011
		CN 102791731 B	20 April 2016
		CN 102655883 A	05 September 2012
		JP 6194176 B2	06 September 2017
		CN 111560060 A	21 August 2020
		JP 2013514323 A	25 April 2013
		US 2011166321 A1	07 July 2011
		ES 2625735 T3	20 July 2017
		KR 101817607 B1	11 January 2018
		JP 2016094473 A	26 May 2016
		PL 2513140 T3	29 April 2016
		CN 102791731 A	21 November 2012
		JP 6006118 B2	12 October 2016
		RU 2012128547 A	27 January 2014

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/096568

A. 主题的分类		
C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07K; A61K; A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, SIPOABS, EPTXT, WOTXT, USTXT, JPTXT, ELSEVIER, ISI Web of Knowledge, PubMed, 中国专利生物序列检索系统, NCBI, EMBL, STN: GLP-1, GIP, 激动剂, 双受体激动剂, agonist, 毒蕈外泌肽-4, extendin-4, 脂肪酰化, dual, acylated, 糖尿病, 肥胖, 血脂异常		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2020207477 A1 (江苏豪森药业集团有限公司JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.等) 2020年 10月 15日 (2020-10-15) 权利要求1-25	1-24
X	CN 103764673 A (北京韩美药品有限公司) 2014年 4月 30日 (2014-04-30) 权利要求1-34	1-2, 13-19, 22-24
Y	CN 103764673 A (北京韩美药品有限公司) 2014年 4月 30日 (2014-04-30) 权利要求1-34	2-24
X	CN 104870009 A (赛诺菲) 2015年 8月 26日 (2015-08-26) 权利要求1-31	1-2, 13-19, 22-24
Y	CN 104870009 A (赛诺菲) 2015年 8月 26日 (2015-08-26) 权利要求1-31	2-24
X	CN 104902920 A (赛诺菲) 2015年 9月 9日 (2015-09-09) 权利要求1-30	1-2, 13-19, 22-24
Y	CN 104902920 A (赛诺菲) 2015年 9月 9日 (2015-09-09) 权利要求1-30	2-24
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	2021年 7月 29日	国际检索报告邮寄日期
		2021年 9月 1日
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	授权官员 张蕾 电话号码 86-(10)-53962037

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/096568

G. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	LAU, J.等. "Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide" J. Med. Chem., 第58卷, 2015年 8月 26日 (2015 - 08 - 26), 第7370-7380页	2-24
A	WO 2017149070 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2017年 9月 8日 (2017 - 09 - 08) 全文	1-24
A	WO 2011080103 A1 (NOVO NORDISK A/S等) 2011年 7月 7日 (2011 - 07 - 07) 全文	1-24

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/096568

第I栏	核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)
	<p>1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> 作为国际申请的一部分提交的:</p> <p style="padding-left: 20px;"><input checked="" type="checkbox"/> 附件C/ST. 25文本文件形式</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 纸件或图形文件形式</p> <p>b. <input type="checkbox"/> 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:</p> <p>c. <input type="checkbox"/> 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。</p> <p>3. 补充意见:</p>

10

20

30

40

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/096568

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020207477	A1	2020年 10月 15日	WO	2020207477	A9	2020年 11月 26日
				CN	112351994	A	2021年 2月 9日
CN	103764673	A	2014年 4月 30日	US	2014162945	A1	2014年 6月 12日
				EP	2718317	A1	2014年 4月 16日
				KR	20140043780	A	2014年 4月 10日
				EP	2718317	A4	2015年 4月 8日
				KR	102002783	B1	2019年 7月 24日
				JP	2014516994	A	2014年 7月 17日
				WO	2012167744	A1	2012年 12月 13日
				EP	2718317	B1	2018年 11月 14日
				US	9453062	B2	2016年 9月 27日
				JP	5914641	B2	2016年 5月 11日
CN	104870009	A	2015年 8月 26日	HK	1211231	A1	2016年 5月 20日
				JP	6408998	B2	2018年 10月 17日
				WO	2014096150	A1	2014年 6月 26日
				JP	2016503770	A	2016年 2月 8日
				RU	2015129815	A	2017年 1月 27日
				EP	2934568	A1	2015年 10月 28日
				HU	E038748	T2	2018年 11月 28日
				AU	2013366692	B2	2017年 11月 23日
				BR	112015014800	A2	2017年 10月 10日
				WO	2014096148	A1	2014年 6月 26日
				TN	2015000283	A1	2016年 10月 3日
				EP	2934569	A1	2015年 10月 28日
				RU	2015129696	A	2017年 1月 27日
				US	10253079	B2	2019年 4月 9日
				PT	2934568	T	2018年 1月 4日
				UY	35233	A	2014年 7月 31日
				PH	12015501291	A1	2015年 8月 24日
				US	9670261	B2	2017年 6月 6日
				MX	362190	B	2019年 1月 8日
				EC	SP15031141	A	2015年 11月 30日
				AU	2013366690	A1	2015年 7月 9日
				WO	2014096149	A1	2014年 6月 26日
				TW	201429985	A	2014年 8月 1日
				CN	104902918	A	2015年 9月 9日
				HR	P20181300	T1	2018年 10月 5日
				CR	20150358	A	2015年 9月 16日
				PE	20151239	A1	2015年 9月 8日
				EP	2934567	B9	2018年 8月 22日
				CA	2895156	A1	2014年 6月 26日
				LT	2934567	T	2018年 9月 10日
				IL	238692	A	2015年 6月 30日
				IL	238623	A	2015年 6月 30日
				AU	2013366691	A1	2015年 7月 9日
				AR	094180	A1	2015年 7月 15日
				ES	2653765	T3	2018年 2月 8日
				RU	2652783	C2	2018年 5月 3日
				SG	11201503526U	A	2015年 6月 29日
				MA	38276	A1	2017年 6月 30日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/096568

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		TW 201441251 A	2014年 11月 1日
		US 9745360 B2	2017年 8月 29日
		MX 2015008077 A	2015年 10月 30日
		AU 2013366692 A1	2015年 7月 9日
		AR 094178 A1	2015年 7月 15日
		AR 094181 A1	2015年 7月 15日
		IL 239101 A	2015年 7月 30日
		IL 238623 DO	2015年 6月 30日
		EP 2934566 B1	2017年 6月 21日
		KR 20150099548 A	2015年 8月 31日
		IL 238692 DO	2015年 6月 30日
		SG 11201503524P A	2015年 6月 29日
CN 104902920 A	2015年 9月 9日	HK 1211231 A1	2016年 5月 20日
		JP 6408998 B2	2018年 10月 17日
		WO 2014096150 A1	2014年 6月 26日
		JP 2016503770 A	2016年 2月 8日
		RU 2015129815 A	2017年 1月 27日
		EP 2934568 A1	2015年 10月 28日
		HU E038748 T2	2018年 11月 28日
		AU 2013366692 B2	2017年 11月 23日
		BR 112015014800 A2	2017年 10月 10日
		WO 2014096148 A1	2014年 6月 26日
		TN 2015000283 A1	2016年 10月 3日
		EP 2934569 A1	2015年 10月 28日
		RU 2015129696 A	2017年 1月 27日
		US 10253079 B2	2019年 4月 9日
		PT 2934568 T	2018年 1月 4日
		UY 35233 A	2014年 7月 31日
		PH 12015501291 A1	2015年 8月 24日
		US 9670261 B2	2017年 6月 6日
		MX 362190 B	2019年 1月 8日
		EC SP15031141 A	2015年 11月 30日
		AU 2013366690 A1	2015年 7月 9日
		WO 2014096149 A1	2014年 6月 26日
		TW 201429985 A	2014年 8月 1日
		CN 104902918 A	2015年 9月 9日
		HR P20181300 T1	2018年 10月 5日
		CR 20150358 A	2015年 9月 16日
		PE 20151239 A1	2015年 9月 8日
		EP 2934567 B9	2018年 8月 22日
		CA 2895156 A1	2014年 6月 26日
		LT 2934567 T	2018年 9月 10日
		IL 238692 A	2015年 6月 30日
		IL 238623 A	2015年 6月 30日
		AU 2013366691 A1	2015年 7月 9日
		AR 094180 A1	2015年 7月 15日
		ES 2653765 T3	2018年 2月 8日
		RU 2652783 C2	2018年 5月 3日
		SG 11201503526U A	2015年 6月 29日
		MA 38276 A1	2017年 6月 30日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/096568

检索报告引用的专利文件				同族专利		公布日 (年/月/日)	
						公布日 (年/月/日)	
				TW	201441251	A	2014年 11月 1日
				US	9745360	B2	2017年 8月 29日
				MX	2015008077	A	2015年 10月 30日
				AU	2013366692	A1	2015年 7月 9日
				AR	094178	A1	2015年 7月 15日
				AR	094181	A1	2015年 7月 15日
				IL	239101	A	2015年 7月 30日
				IL	238623	DO	2015年 6月 30日
				EP	2934566	B1	2017年 6月 21日
				KR	20150099548	A	2015年 8月 31日
				IL	238692	DO	2015年 6月 30日
				SG	11201503524P	A	2015年 6月 29日
WO	2017149070	A1	2017年 9月 8日	CN	108699126	A	2018年 10月 23日
				EP	3423481	B1	2020年 10月 7日
				US	2019038721	A1	2019年 2月 7日
				JP	2019513126	A	2019年 5月 23日
				EP	3423481	A1	2019年 1月 9日
				US	10946074	B2	2021年 3月 16日
WO	2011080103	A1	2011年 7月 7日	ES	2561658	T3	2016年 2月 29日
				DK	2513140	T3	2016年 1月 18日
				US	8815802	B2	2014年 8月 26日
				CN	104327182	A	2015年 2月 4日
				EP	2513140	B1	2015年 11月 4日
				EP	2513141	B1	2017年 3月 1日
				TW	201127396	A	2011年 8月 16日
				EP	2512518	A1	2012年 10月 24日
				EP	3000482	A1	2016年 3月 30日
				KR	20120103650	A	2012年 9月 19日
				US	2012329711	A1	2012年 12月 27日
				MX	2012006634	A	2012年 6月 21日
				WO	2011080102	A2	2011年 7月 7日
				IL	219945	A	2016年 12月 29日
				JP	2013144684	A	2013年 7月 25日
				JP	2013514324	A	2013年 4月 25日
				CN	102686607	B	2014年 10月 29日
				ZA	201204436	B	2013年 8月 28日
				WO	2011080102	A3	2011年 9月 9日
				AU	2010338387	A1	2012年 5月 31日
				JP	2013514322	A	2013年 4月 25日
				CN	102686607	A	2012年 9月 19日
				US	2014179899	A1	2014年 6月 26日
				CN	104311657	B	2020年 12月 8日
				BR	112012014475	A2	2018年 4月 24日
				US	2013053311	A1	2013年 2月 28日
				US	8648041	B2	2014年 2月 11日
				EP	2513140	A1	2012年 10月 24日
				US	9556250	B2	2017年 1月 31日
				CA	2784757	A1	2011年 7月 7日
				RU	2559540	C2	2015年 8月 10日
				CN	104311657	A	2015年 1月 28日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/096568

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		JP 5411366 B2	2014年 2月 12日
		EP 3000482 B1	2021年 4月 21日
		EP 2513141 A2	2012年 10月 24日
		WO 2011073328 A1	2011年 6月 23日
		CN 102791731 B	2016年 4月 20日
		CN 102655883 A	2012年 9月 5日
		JP 6194176 B2	2017年 9月 6日
		CN 111560060 A	2020年 8月 21日
		JP 2013514323 A	2013年 4月 25日
		US 2011166321 A1	2011年 7月 7日
		ES 2625735 T3	2017年 7月 20日
		KR 101817607 B1	2018年 1月 11日
		JP 2016094473 A	2016年 5月 26日
		PL 2513140 T3	2016年 4月 29日
		CN 102791731 A	2012年 11月 21日
		JP 6006118 B2	2016年 10月 12日
		RU 2012128547 A	2014年 1月 27日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(74)代理人 100103230

弁理士 高山 裕貢

(72)発明者 吳 方舟

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 北京市昌平区生命科学園医科路 9 号院 4 号楼 7 層

(72)発明者 王 雷

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 北京市昌平区生命科学園医科路 9 号院 4 号楼 7 層

(72)発明者 黄 旭超

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 北京市昌平区生命科学園医科路 9 号院 4 号楼 7 層

(72)発明者 吳 然

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 北京市昌平区生命科学園医科路 9 号院 4 号楼 7 層

(72)発明者 劉 仁志

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 北京市昌平区生命科学園医科路 9 号院 4 号楼 7 層

(72)発明者 花 海清

中華人民共和国 1 0 2 2 0 6 北京市昌平区生命科学園医科路 9 号院 4 号楼 7 層

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA07 BA19 BA23 BA26 BA44 DB35
NA14 ZA01 ZA33 ZA70 ZA75 ZA81 ZC35
4H045 AA10 AA30 BA10 BA50 CA40 DA30 EA20 FA33 GA25