

【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3年10月28日(2021.10.28)

【公開番号】特開2021-138740(P2021-138740A)

【公開日】令和3年9月16日(2021.9.16)

【年通号数】公開・登録公報2021-044

【出願番号】特願2021-96014(P2021-96014)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 0 7 K | 14/575 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/12 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/10 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 38/22 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|-------|
| C 0 7 K | 14/575 | |
| A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 P | 3/10 | |
| A 6 1 P | 3/04 | |
| A 6 1 P | 3/06 | |
| A 6 1 P | 9/10 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 P | 9/12 | |
| A 6 1 P | 7/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 19/10 | |
| A 6 1 K | 38/22 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月8日(2021.9.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式II:

R¹-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Glu-Leu-X15-X16-X17-X18-X19-X2

0-X21-Phe-X23-X24-X25-Leu-X27-X28-X29-Y1-R² (I I)

により表される G I P 類似体

(式中、

R¹は、H-、Ac又はpGluであり；

X2は、Aib、Ala、D-Ala、Glyであり；

X12は、又はIleであり；

X15は、Aspであり；

X16は、Ser、Glu、又はLysであり；

X17は、Ile又は であり；

X18は、His、Arg又はAlaであり；

X19は、Gln又はAlaであり；

X20は、Gln、Lys、Ala、His又はArgであり；

X21は、Ala、Asp又はGluであり；

X23は、Ile又はValであり；

X24は、Gluであり；

X25は、Tyr又はTrpであり；

X27は、Leu、Glu、Ser、Lys又はValであり；

X28は、Ala、Ser又はArgであり；

X29は、Aib、Gly、Ala、Gln、Thr、Ser又はLys又は非存在であり；

Y1は、Lys-Gly、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Gly-Lys-Lys-Asn-Asp-Trp-Lys-His-Asn-Ile-Thr-Gln、又は非存在であり；

R²は、-NH₂又は-OHであり；

ここで、 はLys残基であり、そして、前記Lys残基の側鎖は、親油性置換基に結合しております；

前記 G I P 類似体は、1つ又は唯一の残基 を含む)、

あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 2】

Aib2、Arg20；

Aib2、Ile12、Arg20；

Ile12、Ile23；

Ile12；

Ile12、Ala21；

Aib2、Ile17、Lys20、Gly29；

DAla2、Ala28；

Aib2、Ile17、Lys20、Ala28；

Ala2、Arg20；

Ala2、Ile12、Arg20；

Ala2、Ile12、Ile23；

Ala2、Ile12；

Ala2、Ile12、Ala21；

Ala2、Ile17、Lys20、Gly29；

Ala2、Ala28；

Ala2、Ile17、Lys20、Ala28；

Gly2、Arg20；

Gly2、Ile12、Arg20；

Gly2、Ile12、Ile23；

Gly2、Ile12；

Gly2、Ile12、Ala21；

Gly2、Ile17、Lys20、Gly29；

Gly2、Ala28；

Gly2、Ile17、Lys20、Ala28；

の残基又は残基の組み合わせのうちの1つを含む、請求項1に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項3】

は、Lys、Arg、Orn又はCysの残基であり、ここで該残基の側鎖は式-Z¹又は-Z²-Z¹を有する置換基に結合している、請求項1又は2に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項4】

-Z¹は、末端に又はZ²に対する-X-の連結を有する脂肪鎖である
(式中、

-X-は、結合、-CO-、-SO-、又は-SO₂-であり；

場合により、Z¹は、連結-X-から遠位の鎖の末端において極性基を有し；前記極性基は、カルボン酸、又はカルボン酸生物同配体、ホスホン酸、又はスルホン酸基を含む)、請求項1～3のいずれか1項に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項5】

Z¹は、

式：A-B-Alk-X-

の基である

(式中、

Aは、水素、又はカルボン酸、カルボン酸生物同配体、ホスホン酸、又はスルホン酸基であり；

Bは、結合又はリンカーであり；

Xは、結合、アシル(-CO-)、スルフィニル(-SO-)、又はスルホニル(-SO₂-)であり；かつ、

Alkは、場合により1つ又は複数の置換基により置換されてもよい脂肪鎖であり、該脂肪鎖は、好ましくは長さが6～28個の炭素原子(例えば、C₆₋₂₈アルキレン)、より好ましくは長さが12～26個の炭素原子(例えば、C₁₂₋₂₆アルキレン)、より好ましくは長さが16～22個の炭素原子(例えば、C₁₆₋₂₂アルキレン)であり、飽和されていても飽和されていてもよく、好ましくは、Alkは飽和されている、つまり、好ましくはAlkはアルキレンである)、

請求項1～4のいずれか1項に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項6】

Z¹は、A-B-C₁₆₋₂₀アルキレン-(CO)-(式中、AはH又は-COOHであり、Bは結合である)、例えば：

17-カルボキシ-ヘプタデカノイル HOOC-(CH₂)₁₆-(CO)-；

19-カルボキシ-ノナデカノイル HOOC-(CH₂)₁₈-(CO)-；

オクタデカノイル H₃C-(CH₂)₁₆-(CO)-；又は、

エイコサノイル H₃C-(CH₂)₁₈-(CO)-；

である、請求項1～5のいずれか1項に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項7】

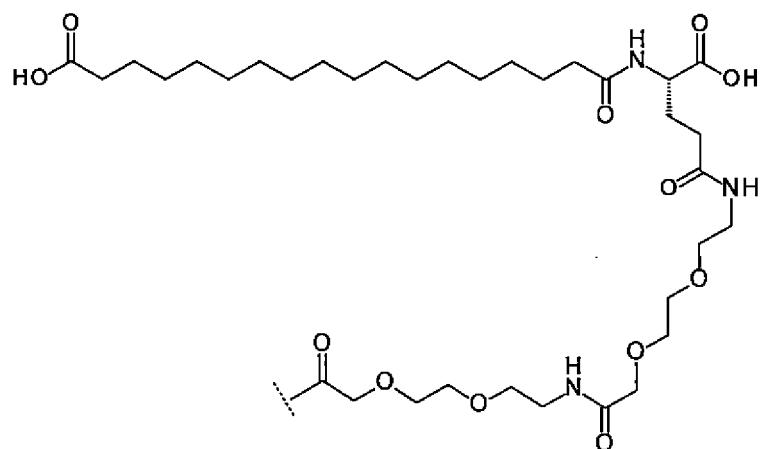
Z²は、窒素、酸素、又は硫黄原子であるYと一方の末端で結合し、かつ、結合、又はアシル(-CO-)、スルフィニル(-SO-)、スルホニル(-SO₂-)又は不存在であるXと他方の末端で結合するスペーサである、請求項1～6のいずれか1項に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項8】

-Z¹-Z²は、

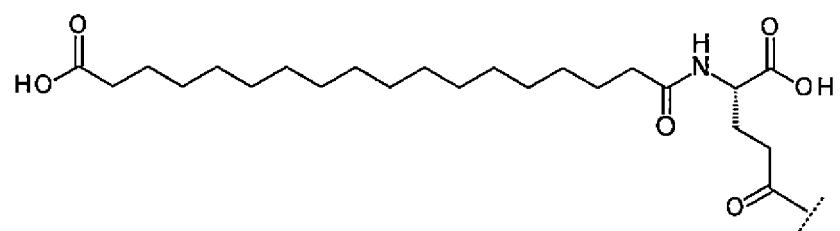
【化 1】

(i) [17-カルボキシヘptaデカノイル] -isoGlu-Peg3-Peg3



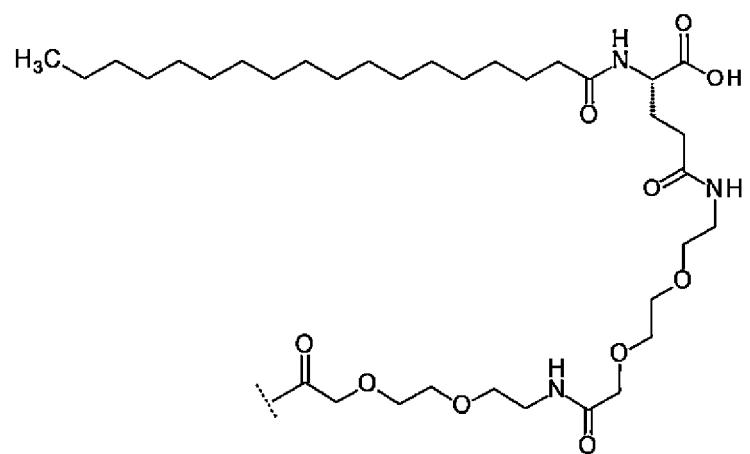
【化 2】

(ii) [17-カルボキシヘptaデカノイル] -isoGlu



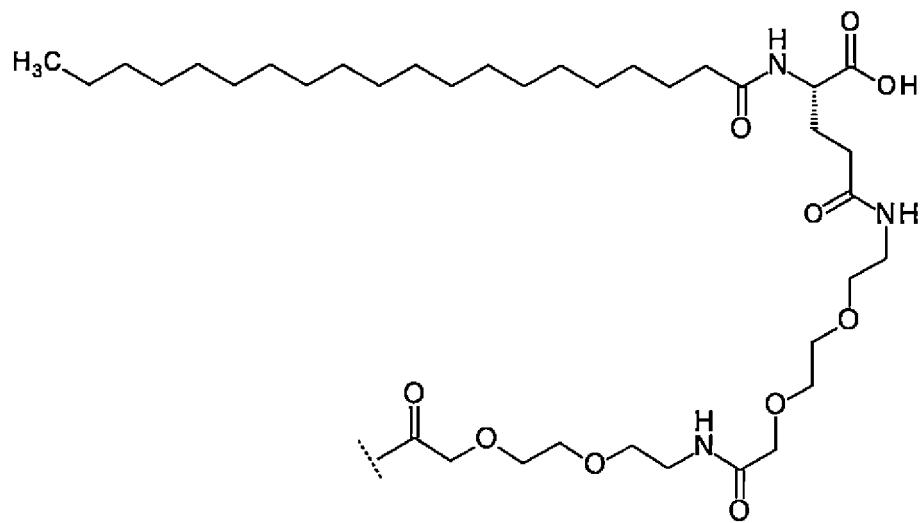
【化 3】

(iii) オクタデカノイル-isoglu-Peg3-Peg3



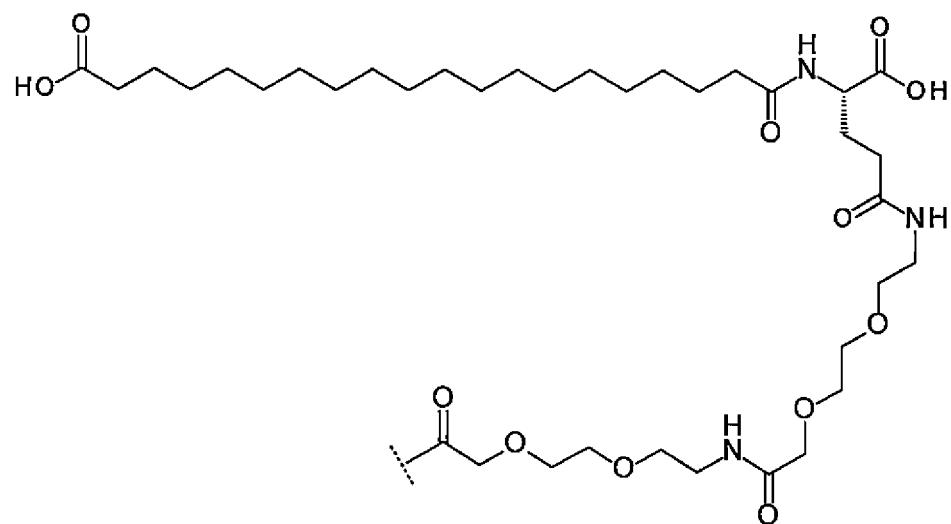
【化4】

(iv) エイコサノイル-isoGlu-Peg3-Peg3



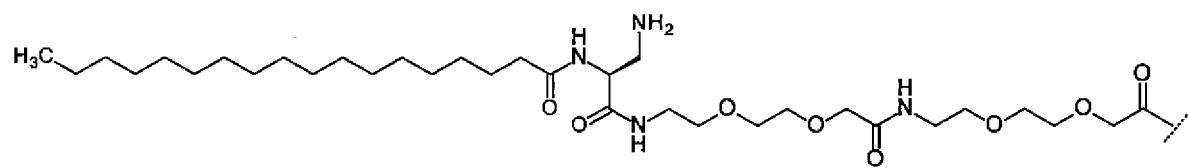
【化5】

(v) [19-カルボキシノナデカノイル]-isoGlu-Peg3-Peg3



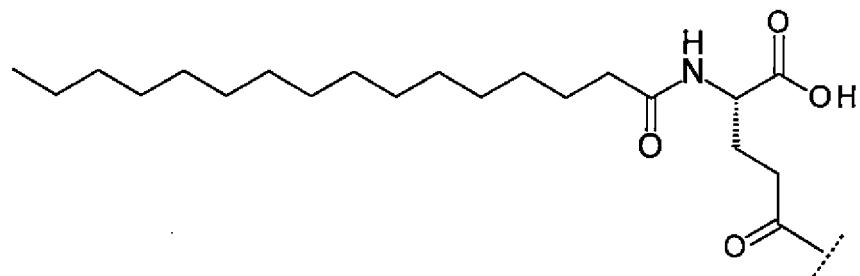
【化6】

(vi) オクタデカノイル-Dapa-Peg3-Peg3



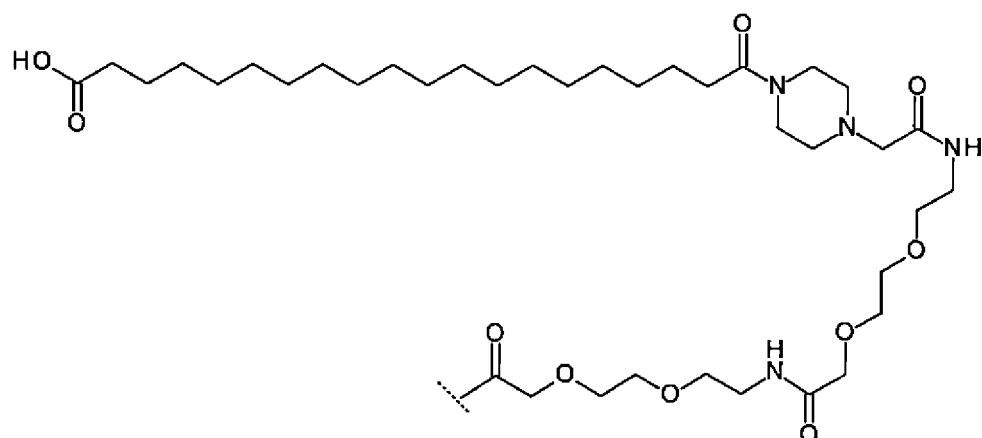
【化7】

(vii) ヘキサデカノイル-isoGlu



【化8】

(viii) (19-カルボキシ-ノナデカノイル) - [(ピペラジン-1-イル) -アセチル] -Peg3-Peg3



である、

請求項1～7のいずれか1項に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項9】

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYS ELDKIAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-DAla-EGTFISDYSIELDK AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS ; 又は、

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

の配列を有する、請求項1に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項10】

Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K ([19-カルボキシ-ノナデカノイル]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRA FVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19-カルボキシ-ノナデカノイル]-isoGlu-Peg3-Peg3)-AQRA FVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYS-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -ELDKIAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;
Y-DAla-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AAQAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ; 又は、
Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;
の配列を有する、請求項 1 に記載の G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 1 1】

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19- カルボキシ - ノナデカノイル) - [(ピペラジン -1- イル) - アセチル] -Peg3-Peg3) -AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYS-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -ELDKIAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-DAla-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;
H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19- カルボキシ - ノナデカノイル] - isoGlu-Peg3-Peg3) -AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;

QDFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ([19-カルボキシ-ノナデカノイル] -isoGlu-Peg3-Peg3) -AA
QAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ; 又は、

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ((19-カルボキシ-ノナデカノイル) -[(ピペラジン-1-イル) -アセチル] -Peg3-Peg3) -AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ ;

である、請求項 1 に記載の G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物を、担体と混合して含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

注射又は注入による投与に適した液体として製剤化された、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

制御された、例えば前記 G I P 類似体の徐放を引き起こすように製剤化された、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

代謝障害の治療および / 又は予防の方法における使用のための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 1 6】

前記 G I P 類似体は、抗糖尿病薬との併用療法の一部として投与される、請求項 1 5 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 1 7】

前記 G I P 類似体は、GLP-1 アゴニストとの併用療法の一部として投与される、請求項 1 5 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 1 8】

前記代謝障害は、糖尿病又は糖尿病関連障害、又は肥満又は肥満関連障害である、請求項 1 5 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 1 9】

前記糖尿病関連障害は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、空腹時グルコースの増加、低血糖（例えば、インスリン治療により誘発される）、糖尿病前症、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病高血圧、脂質異常症、又はそれらの組み合わせである、請求項 1 8 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 2 0】

前記糖尿病関連障害は、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈性心疾患、末梢動脈疾患、又は脳卒中であるか、あるいは、アテローム性脂質異常症、血中脂質障害、血圧上昇、高血圧、血栓形成亢進状態、又は炎症亢進状態に関連する状態である、請求項 1 8 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 2 1】

前記糖尿病関連障害は、骨折のリスクの増加を含む骨粗鬆症である、請求項 1 8 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 2 2】

前記血中脂質障害は、高トリグリセリド、低 H D L コレステロール、高 L D L コレステロール、動脈壁におけるプラーク蓄積、又はそれらの組み合わせである、請求項 2 0 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 2 3】

前記血栓形成亢進状態は、高レベルの血中フィブリノーゲン又は高レベルの血中プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 を含む、請求項 2 0 に記載の使用のための G I P 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 24】

前記炎症亢進状態は、血中 C 反応性蛋白レベルの上昇を含む、請求項 20 に記載の使用のための GIP 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 25】

前記肥満関連障害は、肥満関連炎症、肥満関連胆嚢疾患、又は肥満誘発性睡眠時無呼吸であるか、あるいは、アテローム性脂質異常症、血中脂質障害、血圧上昇、高血圧、血栓形成亢進状態、及び炎症亢進状態から選択される状態に関連しうるか、あるいはそれらの組み合わせである、請求項 18 に記載の使用のための GIP 類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。