

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-535138

(P2020-535138A)

(43) 公表日 令和2年12月3日 (2020.12.3)

(51) Int.Cl.	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 7 6
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
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2020-516798 (P2020-516798)
 (86) (22) 出願日 平成30年9月21日 (2018.9.21)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年5月19日 (2020.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/052124
 (87) 国際公開番号 W02019/060660
 (87) 国際公開日 平成31年3月28日 (2019.3.28)
 (31) 優先権主張番号 62/562, 674
 (32) 優先日 平成29年9月25日 (2017.9.25)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルカゴンおよびGLP-1受容体の長時間作用型コアゴニスト

(57) 【要約】

グルカゴンおよびGLP-1受容体の長時間作用型コアゴニストに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドであって、
式

$H X^2 Q G T F T S X^9 X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L$
 $X^{27} X^{28} T X^{30} - N H_2$ (配列番号123)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e r またはアルファ - メチル - L - セリン (アルファ - M S) である； X^9 は、A s p または G l u である； X^{10} は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪二酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である； X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である； X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、または G l n である； X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である； X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である； X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である； X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである； X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である；そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が L e u または L - M e t - スルホンであり、そして X^{28} が A l a、a i b、アルファ - M D または脂肪二酸に結合している L y s である場合、 X^{30} は、C末端においてガンマ - G l u に結合している L y s である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の1つのみが脂肪二酸に結合している]

あるいは、式

$H X^2 Q G T F T S X^9 X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L$
 $X^{27} X^{28} T - N H_2$ (配列番号124)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e r またはアルファ - メチル - L - セリン (アルファ - M S) である； X^9 は、A s p または G l u である； X^{10} は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪二酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である； X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である； X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、または G l n である； X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である； X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である； X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である； X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである； X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の1つのみが脂肪二酸に結合している]

あるいは式

$H X^2 Q G T F T S X^9 X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L$
 $X^{27} X^{28} T - N H_2$ (配列番号125)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である ; X^9 は、A s p または G l u である ; X^{10} は、20 位または 24 位の アミノ酸が 脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪二酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である ; X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である ; X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、または G l n である ; X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、または アルファ - M D である ; X^{24} は G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; X^{25} は、T r p または アルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である ; X^{27} は、L - M e t スルホンまたは ロイシン である ; X^{28} は、G l u、A s p または アルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が L e u または L - M e t - スルホンであり、そして X^{28} が A l a、a i b、アルファ - M D または脂肪二酸に結合している L y s である場合、 X^{30} は、C 末端においてガンマ - G l u に結合している L y s である ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合しており、W O 2 0 1 7 0 7 4 7 9 8 の表 1 に開示されているペプチドを除く]

あるいは、式

$H X^2 Q G T F X^7 S X^9 X^{10} S X^{12} X^{13} X^{14} X^{15} X^{16} X^{17} A X^{19} X^{20} X^{21} X^{22} X^{23} X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} X^{29}$ (配列番号 108)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e r または アルファ - メチル - L - セリン (M S) である ; X^7 は T h r、P h e または L e u である ; X^9 は、A s p または G l u である ; X^{10} は、T y r、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、脂肪二酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F)、脂肪二酸に結合している L y s (ただし、この場合、20 位または 24 位の アミノ酸は、脂肪二酸に結合している L y s である)、または脂肪二酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) (ただし、この場合、24 位の アミノ酸は、脂肪二酸に結合している L y s である) である ; X^{12} は、L y s または G l u である ; X^{13} は、T y r、L e u または L y s である ; X^{14} は、L e u または A s p である ; X^{15} は、A s p、G l u、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D) または アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である ; X^{16} は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、A l a、G l u、S e r、A r g または L y s である ; X^{17} は、A r g、L y s、L e u または A l a である ; X^{19} は、A l a または G l n である ; X^{20} は、G l n、L y s、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F)、または脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e) である ; X^{21} は、A s p、P h e、G l u、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D)、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; X^{22} は P h e、V a l または アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (M F) である ; X^{23} は、V a l または G l n である ; X^{24} は、G l n、G l u、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; X^{25} は、T r p または アルファ - メチル - L - トリプトファン (M W) である ; X^{27} は、L - メチオニンスルホン (2) または L e u である ; X^{28} は A s p、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D)、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、A l a、L y s、G l n、G l u、- グルタミン酸 (E)、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; そして、 X^{29} は、T h r - O H、T h r - N H₂ または T h r (L y s - - グルタミン酸) N H₂ である ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28}

⁸ の 1 つまたは 2 つのみが脂肪二酸に結合している]
を含む G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 2】

G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドであって、
式

$H X^2 Q G T F T S D X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} T X^{30} - NH_2$ (配列番号 105)

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e r またはアルファ - メチル - L - セリン (アルファ - M S) である ; X^9 は、A s p またはアルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (アルファ - M D) である ; X^{10} は、20 位または 24 位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である ; X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である ; X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合しているノルロイシン (N l e)、または G l n である ; X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である ; X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である ; X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が L e u または L - M e t - スルホンであり、そして X^{28} が A l a、a i b、アルファ - M D または脂肪二酸に結合している L y s である場合、 X^{30} は、C 末端においてガンマ - G l u に結合している L y s である ; ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

または式

$H X^2 Q G T F T S D X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} T - NH_2$ (配列番号 106)

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e r またはアルファ - メチル - L - セリン (アルファ - M S) である ; X^9 は、A s p またはアルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (アルファ - M D) である ; X^{10} は、20 位または 24 位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である ; X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である ; X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合しているノルロイシン (N l e)、または G l n である ; X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である ; X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ; X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である ; X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

または式

$H X^2 Q G T F T S D X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} T - NH_2$ (配列番号 107)

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である ; X^9 は、A s p または A

ルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (アルファ - MD) である ; X^{10} は、20 位または 24 位の アミノ酸が 脂肪二酸に結合している Lys である場合には、脂肪二酸に結合している Lys または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) である、または Tyr である ; X^{16} は、aib、Ala、Ser または Glu である ; X^{20} は、脂肪二酸に結合している Lys、脂肪二酸に結合している pAF、脂肪二酸に結合している ノロロイシン (Nle)、または Gln である ; X^{21} は、脂肪二酸に結合している Lys または脂肪二酸に結合している pAF、Asp、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - MF)、または アルファ - MD である ; X^{24} は、Gln、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ; X^{25} は、Trp または アルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - MW) である ; X^{27} は、L - Met スルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、Glu、Asp または アルファ - MD、Lys、aib、または Ala、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ; そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が Leu または L - Met - スルホンであり、そして X^{28} が Ala、aib、アルファ - MD または脂肪二酸に結合している Lys である場合、 X^{30} は、C 末端においてガンマ - Glu に結合している Lys である ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合しており、WO 2017074798 の表 1 に開示されているペプチドを除く]

を含む GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 3】

脂肪二酸が C14、C15、C16、C17、C18、C19 または C20 脂肪二酸を含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 4】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、ガンマ - Glu、ガンマ - Glu リンカーを介して Lys または pAF に結合している脂肪二酸を含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 5】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、PEG₂ PEG₂ - ガンマ - Glu リンカー (ここで、PEG₂ は 8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸である) を介して Lys または pAF に結合している脂肪二酸を含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 6】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、脂肪二酸に結合している pAF を X^{10} において含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 7】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、C16 脂肪酸に結合している Lys を X^{10} において、および脂肪二酸に結合している 20 位または 24 位の Lys を含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 8】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、脂肪二酸に結合している pAF または脂肪二酸に結合している Lys を X^{20} において含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 9】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、脂肪二酸に結合している pAF または脂肪二酸に結合している Lys を X^{21} において含む、請求項 1 記載の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 10】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドが、脂肪二酸に結合している pAF または脂肪二酸に結合している Lys を X^{24} において含む、請求項 1 記載の GCG / GL

10

20

30

40

50

P - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 1 1】

G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドが、脂肪二酸に結合している p A F または脂肪二酸に結合している L y s を X^{2-8} において含む、請求項 1 記載の G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 1 2】

G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドが、TP 5 6 4、TP 5 6 5、TP 5 7 9、TP 5 8 3、TP 5 8 4、TP 5 7 5、TP 5 7 8、TP 5 8 0、TP 5 8 1、TP 5 8 2、TP 5 8 5、TP 5 8 8、TP 5 8 9、TP 5 9 0、TP 5 9 2、TP 5 9 4、TP 5 7 6、TP 5 7 7、TP 5 8 6、TP 5 8 7、TP 5 9 1、TP 5 9 3、TP 5 9 5、TP 5 9 6、TP 5 9 7、TP 5 9 8、TP 5 9 9、TP 6 0 0、TP 6 0 1、TP 6 0 2、TP 6 0 3、TP 6 0 4、TP 6 0 5、TP 4 4 3、TP 6 0 6、TP 6 0 7、TP 6 0 8、TP 6 0 9、TP 6 1 0、TP 6 1 1、TP 6 1 2、TP 6 1 3、TP 6 1 4、TP 6 1 5、TP 6 1 6、TP 6 1 7、TP 6 1 8、TP 6 1 9、TP 6 2 0、TP 6 2 1、TP 6 2 2、TP 6 2 3、TP 6 2 4、TP 6 2 5、TP 6 2 6、TP 6 2 7、TP 6 2 8、TP 6 2 9、TP 6 3 0、TP 6 3 1、TP 6 3 2、TP 6 3 3、TP 6 3 5、TP 6 3 6、TP 6 3 7、TP 6 3 8、TP 6 3 9、TP 6 4 0、TP 6 5 7、TP 6 5 8、TP 6 5 9、TP 6 6 0、TP 6 6 1、TP 6 6 2、TP 6 6 3、TP 6 6 4、TP 6 6 5、TP 6 6 6、TP 6 6 7、TP 6 7 2、TP 6 7 3、TP 6 7 4、TP 6 7 5、TP 6 7 6、TP 6 7 7、TP 6 7 8、TP 6 7 9、TP 6 8 0、TP 6 8 1、TP 6 8 2、TP 6 8 3、TP 6 8 5、TP 6 9 3、TP 6 9 9、TP 7 0 0、TP 7 0 1、TP 7 0 2、TP 7 0 3、TP 7 0 4、TP 7 0 5、TP 7 1 2、TP 7 1 3、TP 7 3 5、TP 7 3 6、TP 7 3 7、TP 8 1 1、TP 8 1 2、TP 8 1 3、TP 8 1 4、TP 8 1 5、TP 8 2 5、TP 8 2 6、TP 8 2 7、TP 8 2 8、TP 8 2 9、TP 8 3 0 および TP 8 3 1 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される、請求項 1 記載の G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチド。

10

20

【請求項 1 3】

G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドが、TP 5 6 5、TP 5 7 9、TP 5 8 3、TP 5 8 4、TP 5 7 8、TP 5 8 0、TP 5 8 1、TP 5 8 2、TP 5 8 4、TP 5 8 8、TP 5 8 9、TP 5 9 0、TP 5 9 2、TP 5 9 4、TP 5 7 6、TP 5 7 7、TP 5 8 6、TP 5 8 7、TP 5 9 1、TP 5 9 3、TP 5 9 5、TP 5 9 6、TP 5 9 9、TP 6 0 0、TP 6 0 1、TP 6 0 2、TP 6 0 3、TP 6 0 5、TP 6 0 6、TP 6 0 7、TP 6 1 0、TP 6 1 1、TP 6 1 2、TP 6 1 3、TP 6 1 4、TP 6 1 5、TP 6 1 6、TP 6 1 7、TP 6 1 8、TP 6 1 9、TP 6 2 0、TP 6 2 1、TP 6 2 2、TP 6 2 3、TP 6 2 4、TP 6 2 5、TP 6 2 6、TP 6 2 7、TP 6 2 9、TP 6 3 1、TP 6 3 2、TP 6 3 3、TP 6 3 4、TP 6 3 5、TP 6 3 6、TP 6 3 7、TP 6 3 8、TP 6 3 9、TP 6 5 7、TP 6 5 8、TP 6 5 9、TP 6 6 0、TP 6 6 1、TP 6 6 2、TP 6 6 3、TP 6 6 4、TP 6 6 5、TP 6 6 6、TP 6 6 7、TP 6 7 2、TP 6 7 3、TP 6 7 4、TP 6 7 5、TP 6 7 6、TP 6 7 7、TP 6 7 8、TP 6 7 9、TP 6 8 0、TP 6 8 1、TP 6 8 2、TP 6 8 3、TP 6 8 5、TP 6 9 3、TP 6 9 9、TP 7 0 0、TP 7 0 1、TP 7 0 2、TP 7 0 3、TP 7 0 4、TP 7 0 5、TP 7 1 2、TP 7 1 3、TP 7 3 5、TP 7 3 6、TP 7 3 7、TP 8 1 1、TP 8 1 2、TP 8 1 3、TP 8 1 4、TP 8 1 5、TP 8 2 5、TP 8 2 6、TP 8 2 7 および TP 8 2 8 からなる群から選択される、請求項 1 記載の G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチド。

30

40

【請求項 1 4】

G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドが、グルカゴン受容体および / または G L P - 1 受容体における活性を有する、請求項 1 記載の G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチド。

【請求項 1 5】

50

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドの 1 以上と薬学的に許容される担体および / または薬学的に許容される塩とを含む組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載のいずれか 1 以上の G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドの有効量を患者に投与して、患者における代謝疾患または障害を治療することを含む、代謝疾患または障害に対する患者の治療方法。

【請求項 17】

代謝疾患または障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) または肥満を含む、請求項 16 記載の方法。

10

【請求項 18】

糖尿病が、I 型糖尿病、II 型糖尿病または妊娠糖尿病を含む、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

患者が 2 以上の代謝疾患または障害を有する、請求項 16 記載の方法。

【請求項 20】

代謝疾患または障害が、糖尿病および N A S H、N A F L D または肥満；肥満および N A S H または N A F L D；糖尿病、N A S H および肥満；糖尿病、N A F L D および肥満；または糖尿病および肥満を含む、請求項 16 記載の方法。

20

【請求項 21】

請求項 15 記載の組成物の有効量を患者に投与して、患者における代謝疾患または障害を治療することを含む、代謝疾患または障害に対する患者の治療方法。

【請求項 22】

代謝疾患または障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) または肥満を含む、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

患者が 2 以上の代謝疾患または障害を有する、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

代謝疾患または障害が、糖尿病および N A S H、N A F L D または肥満；肥満および N A S H または N A F L D；糖尿病、N A S H および肥満；糖尿病、N A F L D および肥満；または糖尿病および肥満を含む、請求項 21 記載の方法。

30

【請求項 25】

代謝疾患または障害の治療のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の 1 以上のコアゴニストペプチドの使用。

【請求項 26】

代謝疾患または障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) または肥満を含む、請求項 25 記載の使用。

【請求項 27】

糖尿病が I 型糖尿病、II 型糖尿病または妊娠糖尿病を含む、請求項 26 記載の使用。

40

【請求項 28】

患者が 2 以上の代謝疾患または障害を有する、請求項 25 記載の使用。

【請求項 29】

代謝疾患または障害が、糖尿病および N A S H、N A F L D または肥満；肥満および N A S H または N A F L D；糖尿病、N A S H および肥満；糖尿病、N A F L D および肥満；または糖尿病および肥満を含む、請求項 26 記載の使用。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載のコアゴニストペプチドを含む組成物の有効量を患者または個体に投与し、そして、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患または障害を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患または障害の治療方法。

50

【請求項 3 1】

インスリン類似体が、インスリン・デテミル (detemir)、インスリン・グラルギン (glargine)、インスリン・レベミル (levemir)、インスリン・グルリシン (glulisine)、インスリン・デグルデック (degludec) またはインスリン・リスプロ (lispro) を含む、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

代謝疾患または障害が、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) または肥満を含む、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 3】

糖尿病が、I 型糖尿病、II 型糖尿病または妊娠糖尿病を含む、請求項 3 2 記載の方法

10

【請求項 3 4】

患者が、糖尿病および NASH、NAFLD または肥満；肥満および NASH または NAFLD；糖尿病、NASH および肥満；糖尿病、NAFLD および肥満；または糖尿病および肥満から選択される 2 以上の代謝疾患または障害を有する、請求項 3 0 記載の方法

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はグルカゴンおよび GLP - 1 受容体の長時間作用型コアゴニスト (co - agonist；共アゴニスト) ペプチドに関する。

20

【背景技術】

【0002】

プレプログルカゴンは 158 アミノ酸の前駆体ポリペプチドであり、これは種々の組織においてプロセシングされて、グルコース恒常性、インスリン分泌、胃内容排出、および腸成長ならびに食物摂取の調節を含む多種多様な生理的機能に關与する多数の異なるプログルカゴン由来ペプチド、例えばグルカゴン、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP - 1)、グルカゴン様ペプチド 2 (GLP - 2) およびオキシントモジュリン (OXM) となる。グルカゴンは、プレプログルカゴンのアミノ酸 33 ~ 61 に対応する 29 アミノ酸のペプチドであり、一方、GLP - 1 は、プレプログルカゴンのアミノ酸 72 ~ 108 に対応する 37 アミノ酸のペプチドとして産生される。GLP - 1 (7 - 36) アミドまたは GLP - 1 (7 - 37) 酸は、GLP - 1 受容体において実質的に同等の活性を示す、GLP - 1 の生物学的に強力な形態である。

30

【0003】

低血糖時、血中グルコースレベル (血糖値) が正常値未満に低下すると、グルカゴンは肝臓にシグナルを伝達して、グリコーゲンを分解させ、グルコースを放出させて、血中グルコースレベルを正常レベルまで上昇させる。低血糖は、糖尿病による高血糖 (グルコースレベルの上昇) を示す患者におけるインスリン治療の一般的な副作用である。したがって、グルコース調節におけるグルカゴンの最も良く認識されている役割は、インスリンの作用を相殺し、血中グルコースレベルを維持することである。

40

【0004】

GLP - 1 は、グルカゴンとは異なる生物活性を有する。その作用には、インスリンの合成および分泌の刺激、グルカゴン分泌の抑制、ならびに食物摂取の抑制が含まれる。GLP - 1 は糖尿病における高血糖を軽減することが示されている。エキセンジン (Exendin) - 4 は、GLP - 1 に対して約 50 % のアミノ酸同一性を有するトカゲ毒由来のペプチドであり、GLP - 1 受容体を活性化し、同様に、糖尿病における高血糖を軽減することが示されている。

【0005】

GLP - 1 およびエキセンジン - 4 は食物摂取を低減し、体重減少を促進させるという証拠も存在し、これは、糖尿病に有益だけでなく肥満患者にも有益な効果である。肥満

50

患者は、糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管疾患および筋骨格疾患のリスクがより高い。

【0006】

グルカゴンは、グリコーゲン分解および糖新生の刺激により血中グルコースを増加させる急性能力に関して十分に認識されているGLP-1に構造的に関連したペプチドホルモンである(Jiang & Zhang, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284:E671-E678(2003))。それほど十分には認識されていないものとしては、熱生成、満腹感、脂肪分解、脂肪酸酸化およびケトン生成の増強により特徴づけられるグルカゴンの薬理作用の慢性効果である(Habeggerら, Nat. Rev. Endocrinol. 6:689-697(2010))。グルカゴンの反復投与は、体重減少を伴って、げっ歯類の代謝の改善をもたらすことが、数十年前に最初に報告された(Salter, Am. J. Clin. Nutr. 8:535-539(1960))。それにもかかわらず、特にT2DMのようなインスリン抵抗性症状における高血糖の固有のリスクは、これらの観察をヒトでの研究に移行させることを複雑にしている。

【0007】

ホルモンであるオキシントモジュリン(OM, グルカゴン-37)は、腸および中枢神経系(CNS)においてプロセッシングされるプレログルカゴンの翻訳後産物であり、食物摂取に応答して腸内のL細胞から分泌される。1983年に発見されたOMは食物摂取およびエネルギー消費の調節に関連づけられている(Jarrouseら, Endocrinol. 115:102-105(1984); Schjoldagerら, Eur. J. Clin. Invest., 18:499-503(1988))。ラットにおけるOMの中樞または末梢投与は、胃内容排出に対する最小の効果を伴って、短期的な食物摂取の減少をもたらす(Dakinら, Endocrinology, 142:4244-4250(2001), Dakinら, Endocrinology, 145:2687-2695(2004))。ラットにおけるOMの反復的な脳室内投与は、ペアフィード動物と比較して、深部体温の上昇および体重減少をもたらす、これはカロリー摂取およびカロリー消費の両方に対する効果を示唆している(Dakinら, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 283:E1173-E1177(2002))。

【0008】

関連研究において、OMの末梢投与は絶食誘発性食物摂取および暗期食物摂取の両方を用量依存的に抑制したが、GLP-1とは異なり、胃内容排出には影響を及ぼさなかった。OMはまた、空腹時グレリンのレベルを低減し、c-fos免疫反応性(弓状核(ARC)におけるもの)を増強した。OMの7日間の反復IP投与は、ラットにおける体重増加率および肥満率の低減をもたらした(Dakinら, Endocrinology, 145:2687-2695(2004)を参照されたい)。マウスにおけるOMの作用の研究は、OMはグルカゴン(GCG)およびGLP-1の両方の受容体を活性化しうるが、OMの食欲抑制作用はGLP-1受容体のみを要するに過ぎないことを示しており、というのも、icv OMはグルカゴン受容体ノックアウトマウスにおける食物摂取を抑制するからである。一方、OMの食欲抑制作用は、GLP-1受容体ノックアウトマウスには全く存在しない。更に、エキセンジン-4はマウスにおけるエネルギー消費を調節するが、OMはそうではない。したがって、OMは、薬理的濃度で使用された場合、GLP-1受容体における弱いアゴニストであるらしい(Baggiorら, Gastroenterol. 127:546-58(2004)を参照されたい)。また、OMは、高脂肪食が与えられたマウスにおけるグルコース不耐性を改善し(Dakinら, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 294:E142-E147(2008))、GLP-1受容体には無関係にマウスにおける内因性心拍数を増加させることが判明した(Sowdenら, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292:R962-R970(2007))。また、OMはGLP-1受容体ベータ-アレスチンのリクルートメントおよ

10

20

30

40

50

びシグナリング (G アルファを介したもの) に差次的な影響を及ぼし (Jorgensen ら, J. Pharma. Exp. Therapeut. 322: 148 - 154 (2007))、OXM の末梢注射後の視床下部ニューロン活性化に差次的な影響を及ぼすことが示されている (Choudhri ら, Biochem. Biophys. Res. Commun. 350: 298 - 306 (2006))。

【0009】

ヒトにおいては、正常体重の健常被験者における OXM の 1 回の 90 分間の静脈内注入は、ピュッフェ食における食物摂取および空腹スコアを約 19% 低減した。累積的な 12 時間のカロリー摂取は約 11% 減少し、悪心または食物の嗜好性の変化は報告されていない (Cohen ら, J. Clin. Endocrinol. Metab., 88: 4696 - 4701 (2003); Lykkegaard ら, ADA Scientific Sessions, Abstract #1506 - P (2003))。より近年、肥満健康ボランティア (BMI 約 33) における 4 週間にわたる OXM の食前注射は治療初日におけるカロリー摂取の有意な減少をもたらした (約 25%)、これは研究の経過の全体にわたって維持された (4 週間後に 35% の減少) (Wynne ら, Diabetes 54: 2390 - 2395 (2005))。治療された被験者においては、研究終了時に、確固たる体重減少が観察された (1.9%、プラセボ補正)。OXM の血漿レベルは、注入研究において観察されたものに類似していた (最高濃度約 950 pM)。OXM のインビボ安定性が低いこと (血漿 t_{1/2} < 12 分) により比較的高い用量が必要とされるにもかかわらず、タキフィラキシーが存在せず軽度かつ一過性の悪心の頻度が低い (約 3%) ことは、このホルモンを、ヒトにおける妥当性および魅力的な許容性の両方を有する少数の肥満標的の 1 つにする。

【0010】

OXM は非常に短い半減期を有し、細胞表面ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP - IV) によって迅速に不活性化される (Zhu ら, J. Biol. Chem. 278: 22418 - 22423 (2002))。しかし、DPP - IV インヒビターは臨床において体重に対して中立的であり、このことは、ヒトにおいて体重減少を達成するためには超生理学的レベルの OXM (900 ~ 1000 pM) が要求されうること示唆している。ヒトにおいて体重減少を誘導するための OXM ペプチド類似体が公開国際出願番号 WO 03/022304、WO 2004/062685、WO 2006/134340 および WO 2010/096052 の対象となっている。

【0011】

最近、2 つの独立した同時期の論文が、純粋な GLP 1 R アゴニストと比較して増強した効力および安全性を有する比較的バランスのとれた GLP - 1 受容体 / GCGR 受容体コアゴニストのげっ歯類の肥満の治療における使用を、同時に得られる血糖コントロールの改善と共に報告している (Day ら, Nat. Chem. Biol. 5: 749 - 757 (2009); Pocai ら, Diabetes 58: 2258 - 2266 (2009))。それとの関連で重要なのはオキシントモジュリン (OXM) に関する研究であり、OXM はグルカゴンの内因性前駆体であり、食後に空腸 - 回腸の L 細胞により GLP - 1 と共に分泌される (Holst, Regul. Pept. 93: 45 - 51 (2000); Drucker, Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 1: 22 - 31 (2005))。

【0012】

GLP - 1 受容体および GCGR 受容体における種々の度合の活性を有するように修飾されたグルカゴンペプチド類似体および誘導体が公開国際出願番号 WO 2008/1010017、WO 2009/155258、WO 2011/075393、WO 2012/177444 および WO 2012/177443 に開示されている。開示されているグルカゴンペプチド類似体の幾つかは、GLP - 1 受容体および GCGR 受容体の両方における活性を有することがそれらにおいて報告されているが、GLP - 1 受容体および GCGR 受容体における活性または効力を有し、許容しうる臨床的プロファイルを維持しながら 1 日 1 回

未満（例えば2日に1回または3日に1回、好ましくは週1回）で投与されうるコアゴニストペプチドが尚も必要とされている。

【発明の概要】

【0013】

発明の簡潔な概要

本発明は、GLP-1受容体（GLP-1）およびグルカゴン（GCG）受容体における活性を示し、延長した血清半減期を含む長時間作用プロファイルを有するグルカゴン類似体を提供する。これらのGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日または7日の血清半減期を有しうる。

【0014】

本明細書に開示されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、代謝疾患または障害の治療に有用である。そのような代謝疾患または障害には、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病または妊娠糖尿病）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）および肥満が含まれるが、これらに限定されるものではない。特定の実施形態においては、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、前記代謝障害の1以上の同時治療に有用でありうる。

【0015】

1つの実施形態においては、本発明は、式

$HX^2QGTFTSDX^{10}SLYLDX^{16}RAAX^{20}X^{21}FVX^{24}X^{25}LX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ （配列番号105）

[式中、 X^2 は、アルファ-アミノイソ酪酸（aib）、D-Serまたはアルファ-メチル-L-セリン（アルファ-MS）である； X^9 は、Aspまたはアルファ-メチル-L-アスパラギン酸（アルファ-MD）である； X^{10} は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸（fatty diacid）に結合しているLysである場合には、脂肪二酸に結合しているLysまたはp-アミノメチル-L-フェニルアラニン（pAF）である、またはTyrである； X^{16} は、aib、Ala、SerまたはGluである； X^{20} は、脂肪二酸に結合しているLys、脂肪二酸に結合しているpAF、脂肪二酸に結合しているノルロイシン（Nle）、またはGlnである； X^{21} は、脂肪二酸に結合しているLysまたは脂肪二酸に結合しているpAF、Asp、アルファ-メチル-L-フェニルアラニン（アルファ-MF）、またはアルファ-MDである； X^{24} は、Gln、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである； X^{25} は、Trpまたはアルファ-メチル-L-トリプトファン（アルファ-MW）である； X^{27} は、L-Metスルホンまたはロイシンである； X^{28} は、Glu、Aspまたはアルファ-MD、Lys、aib、またはAla、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである；そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} がLeuまたはL-Met-スルホンであり、そして X^{28} がAla、aib、アルファ-MDまたは脂肪二酸に結合しているLysである場合、 X^{30} は、C末端においてガンマ-Gluに結合しているLysである；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の1つのみが脂肪二酸に結合している]

を含むGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0016】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

$HX^2QGTFTSX^9X^{10}SLYLDX^{16}RAAX^{20}X^{21}FVX^{24}X^{25}LX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ （配列番号123）

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ-アミノイソ酪酸（aib）、D-Serまたはアルファ-メチル-L-セリン（アルファ-MS）である； X^9 は、AspまたはGluである； X^{10} は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合しているLysである場合には、脂肪二酸に結合しているLysまたはp-アミノメチル-L-フェニルアラニン（pAF）

である、またはTyrである；X¹⁶は、aib、Ala、SerまたはGluである；X²⁰は、脂肪二酸に結合しているLys、脂肪二酸に結合しているpAF、脂肪二酸に結合しているノルロイシン(Nle)、またはGlnである；X²¹は、脂肪二酸に結合しているLysまたは脂肪二酸に結合しているpAF、Asp、アルファ-メチル-L-フェニルアラニン(アルファ-MF)、またはアルファ-MDである；X²⁴は、Gln、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである；X²⁵は、Trpまたはアルファ-メチル-L-トリプトファン(アルファ-MW)である；X²⁷は、L-Metスルホンまたはロイシンである；X²⁸は、Glu、Aspまたはアルファ-MD、Lys、aib、またはAla、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである；そして、X³⁰は存在しないか、X²⁷がLeuまたはL-Met-スルホンであり、そしてX²⁸がAla、aib、アルファ-MDまたは脂肪二酸に結合しているLysである場合、X³⁰は、C末端においてガンマ-Gluに結合しているLysである；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、X¹⁰、X²⁰、X²¹、X²⁴またはX²⁸の1つのみが脂肪二酸に結合している]

を含むGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを提供する。この実施形態の1つのクラスにおいては、X⁹はAspまたはGluである。この実施形態のもう1つのクラスにおいては、X⁹はAspである。

【0017】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

HX²QGTFTSDX¹⁰SLYLDX¹⁶RAX²⁰X²¹FVX²⁴X²⁵LX²⁷X²⁸T-NH₂(配列番号106)

[式中、X²は、アルファ-アミノイソ酪酸(aib)、D-Serまたはアルファ-メチル-L-セリン(アルファ-MS)である；X⁹は、Aspまたはアルファ-メチル-L-アスパラギン酸(アルファ-MD)である；X¹⁰は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合しているLysである場合には、脂肪酸に結合しているLysまたはp-アミノメチル-L-フェニルアラニン(pAF)である、またはTyrである；X¹⁶は、aib、Ala、SerまたはGluである；X²⁰は、脂肪二酸に結合しているLys、脂肪二酸に結合しているpAF、脂肪二酸に結合しているノルロイシン(Nle)、またはGlnである；X²¹は、脂肪二酸に結合しているLysまたは脂肪二酸に結合しているpAF、Asp、アルファ-メチル-L-フェニルアラニン(アルファ-MF)、またはアルファ-MDである；X²⁴は、Gln、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである；X²⁵は、Trpまたはアルファ-メチル-L-トリプトファン(アルファ-MW)である；X²⁷は、L-Metスルホンまたはロイシンである；X²⁸は、Glu、Aspまたはアルファ-MD、Lys、aib、またはAla、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、X¹⁰、X²⁰、X²¹、X²⁴またはX²⁸の1つのみが脂肪二酸に結合している]

を含むGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0018】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

HX²QGTFTSX⁹X¹⁰SLYLDX¹⁶RAX²⁰X²¹FVX²⁴X²⁵LX²⁷X²⁸T-NH₂(配列番号124)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、X²は、アルファ-アミノイソ酪酸(aib)、D-Serまたはアルファ-メチル-L-セリン(アルファ-MS)である；X⁹は、AspまたはGluである；X¹⁰は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合しているLysである場合には、脂肪酸に結合しているLysまたはp-アミノメチル-L-フェニルアラニン(pAF)である、またはTyrである；X¹⁶は、aib、Ala、SerまたはGluである；

X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、または G l n である； X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である； X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である； X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である； X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである； X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している] 10

を含む G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。この実施形態の 1 つのクラスにおいては、 X^9 は A s p または G l u である。この実施形態のもう 1 つのクラスにおいては、 X^9 は A s p である。

【 0 0 1 9 】

もう 1 つの実施形態においては、本発明は、式

$H X^{20} Q G T F T S D X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} T - N H_2$ (配列番号 1 0 7)

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である； X^9 は、A s p またはアルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (アルファ - M D) である； X^{10} は、2 0 位または 2 4 位の アミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である； X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である； X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、または G l n である； X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である； X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である； X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である； X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである； X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である；そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が L e u または L - M e t - スルホンであり、そして X^{28} が A l a、a i b、アルファ - M D または脂肪二酸に結合している L y s である場合、 X^{30} は、C 末端においてガンマ - G l u に結合している L y s である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【 0 0 2 0 】

もう 1 つの実施形態においては、本発明は、式

$H X^{20} Q G T F T S X^9 X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} T - N H_2$ (配列番号 1 2 5)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である； X^9 は、A s p または G l u である； X^{10} は、2 0 位または 2 4 位の アミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である； X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である； X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e)、または G l n である； X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルフ 40

40

50

α - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - MF)、またはアルファ - MDである ;
 X^{24} は、Gln、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAF
 である ; X^{25} は、Trpまたはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ -
 MW) である ; X^{27} は、L - Metスルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、Glu
 、 Aspまたはアルファ - MD、Lys、aib、またはAla、脂肪二酸に結合してい
 るLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである ; そして、 X^{30} は存在しないか
 、 X^{27} がLeuまたはL - Met - スルホンであり、そして X^{28} がAla、aib、
 アルファ - MDまたは脂肪二酸に結合しているLysである場合、 X^{30} は、C末端にお
 いてガンマ - Gluに結合しているLysである ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の1つのみが脂肪二酸に結合している] 10

を含むGCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドを提供する。この実施形態の1つ
 のクラスにおいては、 X^9 はAspまたはGluである。この実施形態のもう1つのクラ
 スにおいては、 X^9 はAspである。

【0021】

特定の態様においては、脂肪二酸は、C14、C15、C16、C17、C18、C19
 またはC20脂肪二酸を含む。もう1つの態様においては、脂肪二酸はC16またはC
 18脂肪二酸を含む。

【0022】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、ガンマ -
 Glu、ガンマ - Gluリンカーを介してLysまたはpAFに結合している脂肪二酸を
 含む。 20

【0023】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、PEG₂
 PEG₂ - ガンマ - Gluリンカー (ここで、PEG₂ は8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサ
 オクタン酸である) を介してLysまたはpAFに結合している脂肪二酸を含む。

【0024】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、脂肪二酸
 に結合しているpAFを X^{10} において含む。

【0025】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、C16脂
 肪酸に結合しているLysを X^{10} において、および、脂肪二酸に結合している20位ま
 たは24位のLysを含む。 30

【0026】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、脂肪二酸
 に結合しているpAFまたは脂肪二酸に結合してLysを、 X^{20} において含む。

【0027】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、脂肪二酸
 に結合してpAFまたは脂肪二酸に結合しているLysを、 X^{21} において含む。

【0028】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、脂肪二酸
 に結合しているpAFまたは脂肪二酸に結合しているLysを、 X^{24} において含む。 40

【0029】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1受容体コアゴニストペプチドは、脂肪二酸
 に結合しているpAFまたは脂肪二酸に結合しているLysを、 X^{28} において含む。

【0030】

もう1つの実施形態においては、本発明は、TP565、TP579、TP583、T
 P584、TP578、TP580、TP581、TP582、TP588、TP589
 、TP590、TP592、TP594、TP576、TP577、TP586、TP5
 87、TP591、TP593、TP595、TP596、TP599、TP600、T 50

P 6 0 1、T P 6 0 2、T P 6 0 3、T P 6 0 5、T P 6 0 6、T P 6 0 7、T P 6 1 0、
 T P 6 1 1、T P 6 1 2、T P 6 1 3、T P 6 1 4、T P 6 1 5、T P 6 1 6、T P 6
 1 7、T P 6 1 8、T P 6 1 9、T P 6 2 0、T P 6 2 1、T P 6 2 2、T P 6 2 3、T
 P 6 2 4、T P 6 2 5、T P 6 2 6、T P 6 2 7、T P 6 2 9、T P 6 3 1、T P 6 3 2
 、T P 6 3 3、T P 6 3 4、T P 6 3 5、T P 6 3 6、T P 6 3 7、T P 6 3 8、T P 6
 3 9、T P 6 5 7、T P 6 5 8、T P 6 5 9、T P 6 6 0、T P 6 6 1、T P 6 6 2、T
 P 6 6 3、T P 6 6 4、T P 6 6 5、T P 6 6 6、T P 6 6 7、T P 6 7 2、T P 6 7 3
 、T P 6 7 4、T P 6 7 5、T P 6 7 6、T P 6 7 7、T P 6 7 8、T P 6 7 9、T P 6
 8 0、T P 6 8 1、T P 6 8 2、T P 6 8 3、T P 6 8 5、T P 6 9 3、T P 6 9 9、T
 P 7 0 0、T P 7 0 1、T P 7 0 2、T P 7 0 3、T P 7 0 4、T P 7 0 5、T P 7 1 2
 、T P 7 1 3、T P 7 3 5、T P 7 3 6、T P 7 3 7、T P 8 1 1、T P 8 1 2、T P 8
 1 3、T P 8 1 4、T P 8 1 5、T P 8 2 5、T P 8 2 6、T P 8 2 7およびT P 8 2 8
 からなる群から選択されるG C G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドを提供する。
 前記G C G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドは、表1に示されている構造を有す
 る。

10

【0031】

G C G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドは、好ましくは、グルカゴン受容体お
 よび/またはG L P - 1受容体における測定可能な活性を有する。

【0032】

特定の実施形態においては、G C G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドは、グル
 カゴン受容体およびG L P - 1受容体のそれぞれにおいて、5 n M未満のE C 5 0を有す
 る。そのようなペプチドの例には、T P 5 8 4、T P 5 7 8、T P 5 8 0、T P 5 8 1、
 T P 5 8 2、T P 5 8 8、T P 5 9 0、T P 5 9 2、T P 5 9 4、T P 5 7 6、T P 5 7
 7、T P 5 8 6、T P 5 8 7、T P 5 9 1、T P 5 9 3、T P 5 9 5、T P 5 9 6、T P
 5 9 9、T P 6 0 0、T P 6 0 1、T P 6 0 2、T P 6 0 3、T P 6 0 5、T P 6 0 6、
 T P 6 0 7、T P 6 1 2、T P 6 1 4、T P 6 1 5、T P 6 1 6、T P 6 1 7、T P 6 1
 8、T P 6 1 9、T P 6 2 0、T P 6 2 1、T P 6 2 2、T P 6 2 3、T P 6 2 4、T P
 6 2 5、T P 6 2 6、T P 6 2 7、T P 6 2 9、T P 6 3 1、T P 6 3 3、T P 6 3 4、
 T P 6 3 5、T P 6 3 6、T P 6 3 7、T P 6 3 8、T P 6 5 7、T P 6 5 8、T P 6 5
 9、T P 6 6 0、T P 6 6 1、T P 6 6 2、T P 6 6 3、T P 6 6 4、T P 6 6 5、T P
 6 7 2、T P 6 7 3、T P 6 7 4、T P 6 7 5、T P 6 7 6、T P 6 7 7、T P 6 7 8、
 T P 6 7 9、T P 6 8 0、T P 6 8 1、T P 6 8 2、T P 6 8 3、T P 6 8 5、T P 7 0
 2、T P 7 0 4、T P 7 0 5、T P 7 1 2、T P 7 1 3、T P 7 3 5、T P 7 3 6、T P
 7 3 7、T P 8 1 1、T P 8 1 2、T P 8 1 3、T P 8 1 4、T P 8 1 5、T P 8 2 5、
 T P 8 2 6、T P 8 2 7およびT P 8 2 8からなる群から選択されるG C G / G L P - 1
 受容体コアゴニストペプチドが含まれる。この実施形態の1つのクラスにおいては、G C
 G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドは、G C G / G L P - 1受容体コアゴニスト
 ペプチドの薬学的に許容される塩または対イオンから選択される。

20

30

【0033】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

$H X^2 Q G T F X^7 S X^9 X^{10} S X^{12} X^{13} X^{14} X^{15} X^{16} X^{17} A X^{19} X^{20} X^{21} X^{22} X^{23} X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} X^{29}$ (配列番号108)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e rまたはアルファ - メ
 チル - L - セリン (M S)である； X^7 は、T h r、P h eまたはL e uである； X^9
 は、A s pまたはG l uである； X^{10} は、T y r、脂肪酸に結合しているノルロイシン
 (N l e)、脂肪二酸に結合しているp - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F)、
 脂肪酸に結合しているL y s (ただし、この場合、20位または24位のアミノ酸は
 、脂肪二酸に結合しているL y sである)、または脂肪酸に結合しているp - アミノメチ
 ル - L - フェニルアラニン (p A F) (ただし、この場合、24位のアミノ酸は、脂肪二

40

50

酸に結合している L y s である) である; X^{1 2} は、L y s または G l u である; X^{1 3} は、T y r、L e u または L y s である; X^{1 4} は、L e u または A s p である; X^{1 5} は、A s p、G l u、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D) またはアルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である; X^{1 6} は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、A l a、G l u、S e r、A r g または L y s である; X^{1 7} は、A r g、L y s、L e u または A l a である; X^{1 9} は A l a または G l n である; X^{2 0} は、G l n、L y s、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F)、または脂肪二酸に結合している ノルロイシン (N l e) である; X^{2 1} は、A s p、P h e、G l u、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D)、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である; X^{2 2} は、P h e、V a l またはアルファ - メチル - L - フェニルアラニン (M F) である; X^{2 3} は、V a l または G l n である; X^{2 4} は、G l n、G l u、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である; X^{2 5} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (M W) である; X^{2 7} は、L - メチオニンスルホン (2) または L e u である; X^{2 8} は、A s p、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D)、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、A l a、L y s、G l n、G l u、 - グルタミン酸 (E)、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である; そして、X^{2 9} は、T h r - O H、T h r - N H₂ または T h r (L y s - - グルタミン酸) N H₂ である;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、X^{1 0}、X^{2 0}、X^{2 1}、X^{2 4} または X^{2 8} の 1 つまたは 2 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。

10

20

【0034】

この実施形態の 1 つのクラスにおいては、各コアゴニストペプチドに関して、X^{1 0}、X^{2 0}、X^{2 1}、X^{2 4} または X^{2 8} の 1 つが脂肪二酸に結合している。この実施形態のもう 1 つのクラスにおいては、各コアゴニストペプチドに関して、X^{1 0}、X^{2 0}、X^{2 1}、X^{2 4} または X^{2 8} の 2 つが脂肪二酸に結合している。

【0035】

もう 1 つの実施形態においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 5 6 4、T P 5 6 5、T P 5 7 9、T P 5 8 3、T P 5 8 4、T P 5 7 5、T P 5 7 8、T P 5 8 0、T P 5 8 1、T P 5 8 2、T P 5 8 5、T P 5 8 8、T P 5 8 9、T P 5 9 0、T P 5 9 2、T P 5 9 4、T P 5 7 6、T P 5 7 7、T P 5 8 6、T P 5 8 7、T P 5 9 1、T P 5 9 3、T P 5 9 5、T P 5 9 6、T P 5 9 7、T P 5 9 8、T P 5 9 9、T P 6 0 0、T P 6 0 1、T P 6 0 2、T P 6 0 3、T P 6 0 4、T P 6 0 5、T P 4 4 3、T P 6 0 6、T P 6 0 7、T P 6 0 8、T P 6 0 9、T P 6 1 0、T P 6 1 1、T P 6 1 2、T P 6 1 3、T P 6 1 4、T P 6 1 5、T P 6 1 6、T P 6 1 7、T P 6 1 8、T P 6 1 9、T P 6 2 0、T P 6 2 1、T P 6 2 2、T P 6 2 3、T P 6 2 4、T P 6 2 5、T P 6 2 6、T P 6 2 7、T P 6 2 8、T P 6 2 9、T P 6 3 0、T P 6 3 1、T P 6 3 2、T P 6 3 3、T P 6 3 5、T P 6 3 6、T P 6 3 7、T P 6 3 8、T P 6 3 9、T P 6 4 0、T P 6 5 7、T P 6 5 8、T P 6 5 9、T P 6 6 0、T P 6 6 1、T P 6 6 2、T P 6 6 3、T P 6 6 4、T P 6 6 5、T P 6 6 6、T P 6 6 7、T P 6 7 2、T P 6 7 3、T P 6 7 4、T P 6 7 5、T P 6 7 6、T P 6 7 7、T P 6 7 8、T P 6 7 9、T P 6 8 0、T P 6 8 1、T P 6 8 2、T P 6 8 3、T P 6 8 5、T P 6 9 3、T P 6 9 9、T P 7 0 0、T P 7 0 1、T P 7 0 2、T P 7 0 3、T P 7 0 4、T P 7 0 5、T P 7 1 2、T P 7 1 3、T P 7 3 5、T P 7 3 6、T P 7 3 7、T P 8 1 1、T P 8 1 2、T P 8 1 3、T P 8 1 4、T P 8 1 5、T P 8 2 5、T P 8 2 6、T P 8 2 7、T P 8 2 8、T P 8 2 9、T P 8 3 0 および T P 8 3 1 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

30

40

【0036】

配列番号 1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 2 3、1 2 4 および 1 2 5 により表され

50

る前記 G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、W O 2 0 1 7 0 7 4 7 9 8 の表 1 に開示されているペプチドを除く。

【 0 0 3 7 】

本発明は更に、前記 G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドのいずれかの 1 以上と薬学的に許容される担体および / または薬学的に許容される塩とを含む組成物を提供する。

【 0 0 3 8 】

本発明は更に、前記 G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドのいずれかの 1 以上の有効量を患者に投与して、患者における代謝疾患または障害を治療することを含む、代謝疾患または障害に対する患者の治療方法を提供する。

10

【 0 0 3 9 】

本発明は更に、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドのいずれかの 1 以上を含む組成物を患者に投与して、患者における代謝疾患または障害を治療することを含む、代謝疾患または障害に対する患者の治療方法を提供する。

【 0 0 4 0 】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) または肥満である。特定の態様においては、糖尿病は I 型糖尿病、I I 型糖尿病または妊娠糖尿病である。特定の態様においては、患者は 2 以上の代謝疾患または障害、例えば糖尿病および N A S H、N A F L D または肥満 ; 肥満および N A S H または N A F L D ; 糖尿病、N A S H および肥満 ; 糖尿病、N A F L D および肥満 ; または糖尿病および肥満を有する。

20

【 0 0 4 1 】

本発明は更に、代謝疾患または障害の治療のための、前記 G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドのいずれかの 1 つの使用を提供する。

【 0 0 4 2 】

本発明は更に、代謝疾患または障害の治療用の医薬の製造のための、前記 G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドまたは組成物のいずれかの 1 つの使用を提供する。

【 0 0 4 3 】

該使用の特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) または肥満である。特定の態様においては、糖尿病は I 型糖尿病、I I 型糖尿病または妊娠糖尿病である。特定の態様においては、該医薬は、2 以上の代謝疾患または障害、例えば糖尿病および N A S H、N A F L D または肥満 ; 肥満および N A S H または N A F L D ; 糖尿病、N A S H および肥満 ; 糖尿病、N A F L D および肥満 ; または糖尿病および肥満の治療のためのものである。

30

【 0 0 4 4 】

更に、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを含む前記組成物のいずれかの 1 つの有効量を患者または個体に投与し、そして、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患または障害を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患または障害の治療方法を提供する。

40

【 0 0 4 5 】

特定の態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する時点より前の時点で、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。もう 1 つの態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する時点より前の時点で、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する。更にもう 1 つの態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与すると同時に、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。

【 0 0 4 6 】

50

特定の態様においては、インスリン類似体は、インスリン・デテムイル (detemir)、インスリン・グラルギン (glargine) (U100またはU300)、インスリン・レベミル (levemir)、インスリン・グルリシン (glulisine)、インスリン・デグルデック (degludec) またはインスリン・リスプロ (lispro) である。

【0047】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) または肥満である。特定の態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。特定の態様においては、患者は2以上の代謝疾患または障害、例えば糖尿病およびNASH、NAFLDまたは肥満；肥満およびNASHまたはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

10

【0048】

本発明は更に、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれかの1つ、インスリンまたはインスリン類似体、および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。特定の態様においては、インスリンは、ヒトインスリン、またはヒトインスリン類似体、例えばインスリン・デテムイル (detemir)、インスリン・グラルギン (glargine) (U100またはU300)、インスリン・レベミル (levemir)、インスリン・グルリシン (glulisine)、インスリン・デグルデック (degludec) またはインスリン・リスプロ (lispro) である。

20

【0049】

本発明は更に、代謝疾患または障害の治療のための、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれかの1つ、インスリンまたはインスリン類似体、および薬学的に許容される担体を含む組成物の使用を提供する。

【0050】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はI型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。本発明は更に、代謝疾患または障害の治療用の医薬の製造のための、前記コアゴニストペプチドのいずれかの1つ、インスリンまたはインスリン類似体、および薬学的に許容される担体を含む組成物の使用を提供する。特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はI型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

30

【0051】

特定の態様においては、インスリン類似体はインスリン・デテムイル (detemir)、インスリン・グラルギン (glargine) (U100またはU300)、インスリン・レベミル (levemir)、インスリン・グルリシン (glulisine)、インスリン・デグルデック (degludec) またはインスリン・リスプロ (lispro) である。

40

【0052】

定義

本明細書中で用いる「約」なる語は、示されている値または値の範囲より10%大きい又は小さいことを意味するが、いずれかの値または値の範囲をこのより広い範囲の定義のみに指定することを意図するものではない。「約」なる語に続くそれぞれの値または値の範囲は、示されている絶対的な値または値の範囲の実施形態を含むことも意図される。

【0053】

本明細書中で用いる「薬学的に許容される担体」なる語は、任意の標準的な医薬担体、例えば、リン酸緩衝食塩水、水、エマルジョン、例えば、油/水または水/油エマルジョン、および種々のタイプの湿潤剤を含む。この語はまた、ヒトを含む動物における使用に

50

関して米国連邦政府の規制当局により承認されている又は米国薬局方に収載されている任意の物質を含む。

【0054】

本明細書中で用いる「薬学的に許容される塩」なる語は、親化合物の生物活性を保有し生物学的に又は他の様態において不適切ではない化合物の塩を意味する。本明細書に開示されている化合物の多くは、アミノおよび／またはカルボキシル基あるいはそれらに類似した基の存在ゆえに、酸および／または塩基塩を形成しうる。

【0055】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基から製造されうる。無機塩基に由来する塩には、単なる例示に過ぎないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基に由来する塩には、一級、二級および三級アミンの塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0056】

本明細書中で用いる「治療」なる語は、特定の障害もしくは症状の予防、または特定の障害もしくは症状に関連した症状の軽減、および／または該症状の予防もしくは排除を含む。例えば、本明細書中で用いる「糖尿病の治療（糖尿病を治療する）」なる語は、一般に、血中グルコースレベル（血糖値）を正常レベルの方向に変化させることを意味し、与えられた状況に応じて血中グルコースレベルを増加または減少させることを含む。

【0057】

本明細書中で用いる、グルカゴンペプチドの「有効量」または「治療的有效量」は、無毒性であるが所望の効果をもたらすのに十分である該ペプチドの量を意味する。例えば、1つの望ましい効果は、例えば、正常レベルに近くなる血中グルコースレベルの変化により測定される高血糖の予防または治療、あるいは、例えば、体重の減少により測定される体重減少の誘導／体重増加の予防、あるいは体重増加の予防または低減、あるいは体脂肪分布の正常化であろう。「有効」である量は、個体の年齢および全身状態、投与方法などに応じて、対象（被験者）によって変動するであろう。したがって、厳密な「有効量」を特定することは常に可能なわけではない。しかし、いずれかの個々の場合における適当な「有効」量は、通常の実験を用いて、当業者により決定されうる。

20

【0058】

「非経口」なる語は、消化管経由ではなく、何らかの他の経路、例えば皮下、筋肉内、脊髄内または静脈内を意味する。

30

【0059】

本明細書中で用いる「ペプチド」なる語は、3個以上のアミノ酸、典型的には100個未満のアミノ酸の鎖を含み、ここで、該アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸もしくはコード化アミノ酸、または天然に存在しないアミノ酸もしくは非コード化アミノ酸である。天然に存在しないアミノ酸は、インビボで天然に存在しないが、それでも本明細書に記載されているペプチド構造内に組み込まれうるアミノ酸を意味する。本明細書中で用いる「非コード化」は、以下の20アミノ酸のいずれかのL-異性体ではないアミノ酸に関するものである：Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr。本明細書中で用いる「コード化」は、以下の20アミノ酸のいずれかのL-異性体であるアミノ酸に関するものである：Ala、Cys、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr。幾つかの実施形態においては、本明細書に記載されているペプチドおよび変異体ペプチドは配列番号1（これは29アミノ酸長である）とほぼ同じ長さであり、例えば、25～35アミノ酸長である。典型的な長さには、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50アミノ酸長が含まれる。該用語は更に、1以上のアミノ酸がリンカーを介して第2の分子に結合しているペプチドを含む。

40

【0060】

50

アミノ酸「修飾」は、1つのアミノ酸の挿入、欠失または別のアミノ酸での置換を意味する。幾つかの実施形態においては、アミノ酸の置換または置き換えは保存的アミノ酸置換であり、例えば、2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28または29位の1以上におけるアミノ酸の保存的置換である。本明細書中で用いる「保存的アミノ酸置換」は、1つのアミノ酸が、類似特性（例えば、サイズ、電荷、疎水性、親水性および/または芳香性）を有する別のアミノ酸置換で置換されることであり、以下の5つの群の1つにおける置換を含む：

I．無極性または弱い極性の小さな脂肪族残基：Ala、Ser、Thr、Pro、Gly；

II．極性負荷電残基ならびにそれらのアミドおよびエステル：Asp、Asn、Glu、Gln、システイン酸およびホモシステイン酸；

III．極性正荷電残基：His、Arg、Lys；オルニチン（Orn）；

IV．大きな脂肪族無極性残基：Met、Leu、Ile、Val、Cys、ノルロイシン（Nle）、ホモシステイン；

V．大きな芳香族残基：Phe、Tyr、Trp、アセチルフェニルアラニン。

【0061】

幾つかの実施形態においては、アミノ酸置換は保存的アミノ酸置換ではなく、例えば、非保存的アミノ酸置換である。

【0062】

本明細書中で用いる「荷電アミノ酸」または「荷電残基」なる語は、生理的pHの水溶液中で負に荷電した（すなわち、脱プロトン化した）または正に荷電した（すなわち、プロトン化した）側鎖を含むアミノ酸を意味する。例えば、負荷電アミノ酸には、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン酸、ホモシステイン酸およびホモグルタミン酸が含まれ、正荷電アミノ酸には、アルギニン、リジンおよびヒスチジンが含まれる。荷電アミノ酸には、20種のコード化アミノ酸および非典型または天然に存在しないまたは非コード化アミノ酸のなかの荷電アミノ酸が含まれる。

【0063】

本明細書中で用いる「酸性アミノ酸」なる語は、（アミノ酸のカルボン酸以外の）第2の酸部分（例えば、カルボン酸またはスルホン酸基を含む）を含むアミノ酸を意味する。

【0064】

本明細書中で用いる「アシル化アミノ酸」なる語は、それが産生される手段（例えば、ペプチド内にアミノ酸を取り込む前のアシル化、またはペプチド内への取り込みの後のアシル化）には無関係に、天然に存在するアミノ酸にとって非天然であるアシル基を含むアミノ酸を意味する。

【0065】

本明細書中で用いる「アルキル化アミノ酸」なる語は、それが産生される手段には無関係に、天然に存在するアミノ酸にとって非天然であるアルキル基を含むアミノ酸を意味する。したがって、本開示のアシル化アミノ酸およびアルキル化アミノ酸は非コード化アミノ酸である。

【0066】

本明細書中で用いる、第2受容体と比較した場合の第1受容体に対する或る分子の「選択性」なる語は、以下の比、すなわち、第1受容体における該分子のEC₅₀で割り算された第2受容体における該分子のEC₅₀を意味する。例えば、第1受容体における1nMのEC₅₀および第2受容体における100nMのEC₅₀を有する分子は、第2受容体と比較した場合の第1受容体に対する100倍の選択性を有する。

【0067】

本明細書中で用いる、ある分子の「グルカゴン効力」または「天然グルカゴンと比較した場合の効力」は、グルカゴン受容体における天然グルカゴンのEC₅₀により割り算されたグルカゴン受容体における該分子のEC₅₀の逆比を意味する。

【0068】

10

20

30

40

50

本明細書中で用いる、ある分子の「GLP-1効力」または「天然GLP-1と比較した場合の効力」または、GLP-1受容体における天然GLP-1のEC₅₀により割り算されたGLP-1受容体における該分子のEC₅₀の逆比を意味する。

【0069】

発明の詳細な説明

本発明は、GLP-1受容体（GLP-1）およびグルカゴン（GCG）受容体における活性を示し、延長した血清半減期を含む長時間作用プロファイルを有するグルカゴン類似体を提供する。これらのGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日または7日の血清半減期を有しうる。

【0070】

GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、(i)該ペプチドのジペプチジルペプチダーゼIV（DPPIV）分解に対する耐性を付与する、該ペプチドの2位でのアミノ酸置換、(ii)脂肪二酸に結合している20、21、24もしくは28位のリジン（Lys）、または脂肪二酸に結合している10、20、21、24もしくは28位のp-アミノメチル-L-フェニルアラニン（pAF）、または、脂肪二酸に結合している20位のノルロイシン（Nle）、ならびに、(iii)グルカゴン受容体と比較した場合のGLP-1受容体におけるGCG/GLP-1コアゴニストペプチドの相対的活性を制御しうるあるいは生物物理学的安定性および/または水溶性の増加をGCG/GLP-1コアゴニストペプチドにもたらしうる、1、2、3、4、5個またはそれ以上のアミノ酸置換および/または付加を含む。

【0071】

本発明の特定の態様においては、(i)GLP-1受容体と比較してGCG受容体においてより高い活性を有するGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチド、(ii)両方の受容体においてほぼ同等の活性を有するGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチド、および、(iii)グルカゴン受容体と比較して、GLP-1受容体においてより高い活性を有するGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0072】

本明細書に開示されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、代謝疾患または障害の治療に有用である。そのような代謝疾患または障害には、糖尿病（例えば、1型糖尿病、2型糖尿病または妊娠糖尿病）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）および肥満が含まれるが、これらに限定されるものではない。特定の実施形態において、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、前記代謝障害の1以上の同時治療に有用でありうる。

【0073】

1つの実施形態においては、本発明は、式

$HX^2QGTFTSDX^{10}SLYLDX^{16}RAAX^{20}X^{21}FVX^{24}X^{25}LX^{27}X^{28}TX^{30}-NH_2$ （配列番号105）

[式中、X²は、アルファ-アミノイソ酪酸（aib）、D-Serまたはアルファ-メチル-L-セリン（アルファ-MS）である；X⁹は、Aspまたはアルファ-メチル-L-アスパラギン酸（アルファ-MD）である；X¹⁰は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸（fatty diacid）に結合しているLysである場合には、脂肪二酸に結合しているLysまたはp-アミノメチル-L-フェニルアラニン（pAF）である、またはTyrである；X¹⁶は、aib、Ala、SerまたはGluである；X²⁰は、脂肪二酸に結合しているLys、脂肪二酸に結合しているpAF、脂肪二酸に結合しているノルロイシン（Nle）、またはGlnである；X²¹は、脂肪二酸に結合しているLysまたは脂肪二酸に結合しているpAF、Asp、アルファ-メチル-L-フェニルアラニン（アルファ-MF）、またはアルファ-MDである；X²⁴は、Gln、脂肪二酸に結合しているLys、または脂肪二酸に結合しているpAFである；X²⁵は、Trpまたはアルファ-メチル-L-トリプトファン（アルファ-MW）である；X²⁷は、L-Metスルホンまたはロイシンである；X²⁸は、Glu、Aspまたはアルフ

10

20

30

40

50

ア - M D、L y s、a i b、またはA l a、脂肪二酸に結合しているL y s、または脂肪二酸に結合しているp A Fである；そして、X^{3 0}は存在しないか、X^{2 7}がL e uまたはL - M e t - スルホンであり、そしてX^{2 8}がA l a、a i b、アルファ - M Dまたは脂肪二酸に結合しているL y sである場合、X^{3 0}は、C末端においてガンマ - G l uに結合しているL y sである；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、X^{1 0}、X^{2 0}、X^{2 1}、X^{2 4}またはX^{2 8}の1つのみが脂肪二酸に結合している]

を含むG C G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0074】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

H X² Q G T F T S X⁹ X^{1 0} S L Y L D X^{1 6} R A A X^{2 0} X^{2 1} F V X^{2 4} X^{2 5} L X^{2 7} X^{2 8} T X^{3 0} - N H₂ (配列番号123)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、X²は、アルファ - アミノイソ酪酸(a i b)、D - S e rまたはアルファ - メチル - L - セリン(アルファ - M S)である；X⁹は、A s pまたはG l uである；X^{1 0}は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合しているL y sである場合には、脂肪二酸に結合しているL y sまたはp - アミノメチル - L - フェニルアラニン(p A F)である、またはT y rである；X^{1 6}は、a i b、A l a、S e rまたはG l uである；X^{2 0}は、脂肪二酸に結合しているL y s、脂肪二酸に結合しているp A F、脂肪二酸に結合しているノルロイシン(N l e)、またはG l nである；X^{2 1}は、脂肪二酸に結合しているL y sまたは脂肪二酸に結合しているp A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン(アルファ - M F)、またはアルファ - M Dである；X^{2 4}は、G l n、脂肪二酸に結合しているL y s、または脂肪二酸に結合しているp A Fである；X^{2 5}は、T r pまたはアルファ - メチル - L - トリプトファン(アルファ - M W)である；X^{2 7}は、L - M e tスルホンまたはロイシンである；X^{2 8}は、G l u、A s pまたはアルファ - M D、L y s、a i b、またはA l a、脂肪二酸に結合しているL y s、または脂肪二酸に結合しているp A Fである；そして、X^{3 0}は存在しないか、X^{2 7}がL e uまたはL - M e t - スルホンであり、そしてX^{2 8}がA l a、a i b、アルファ - M Dまたは脂肪二酸に結合しているL y sである場合、X^{3 0}は、C末端においてガンマ - G l uに結合しているL y sである；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、X^{1 0}、X^{2 0}、X^{2 1}、X^{2 4}またはX^{2 8}の1つのみが脂肪二酸に結合している]

を含むG C G / G L P - 1受容体コアゴニストペプチドを提供する。この実施形態の1つのクラスにおいては、X⁹はA s pまたはG l uである。この実施形態のもう1つのクラスにおいては、X⁹はA s pである。

【0075】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

H X² Q G T F T S D X^{1 0} S L Y L D X^{1 6} R A A X^{2 0} X^{2 1} F V X^{2 4} X^{2 5} L X^{2 7} X^{2 8} T - N H₂ (配列番号106)

[式中、X²は、アルファ - アミノイソ酪酸(a i b)、D - S e rまたはアルファ - メチル - L - セリン(アルファ - M S)である；X⁹は、A s pまたはアルファ - メチル - L - アスパラギン酸(アルファ - M D)である；X^{1 0}は、20位または24位のアミノ酸が脂肪二酸に結合しているL y sである場合には、脂肪二酸に結合しているL y sまたはp - アミノメチル - L - フェニルアラニン(p A F)である、またはT y rである；X^{1 6}は、a i b、A l a、S e rまたはG l uである；X^{2 0}は、脂肪二酸に結合しているL y s、脂肪二酸に結合しているp A F、脂肪二酸に結合しているノルロイシン(N l e)、またはG l nである；X^{2 1}は、脂肪二酸に結合しているL y sまたは脂肪二酸に結合しているp A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン(アルファ - M F)、またはアルファ - M Dである；X^{2 4}は、G l n、脂肪二酸に結合しているL y s、または脂肪二酸に結合しているp A Fである；X^{2 5}は、T r pまたはアルファ - メチル

- L - トリプトファン (アルファ - MW) である ; X^{27} は、L - Met スルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、Glu、Asp またはアルファ - MD、Lys、aib、または Ala、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0076】

もう 1 つの実施形態においては、本発明は、式

$HX^{2}QGTFTSX^9X^{10}SLYLDX^{16}RAAX^{20}X^{21}FVX^{24}X^{25}LX^{27}X^{28}T-NH_2$ (配列番号 124)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (aib)、D - Ser またはアルファ - メチル - L - セリン (アルファ - MS) である ; X^9 は、Asp または Glu である ; X^{10} は、20 位または 24 位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している Lys である場合には、脂肪二酸に結合している Lys または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) である、または Tyr である ; X^{16} は、aib、Ala、Ser または Glu である ; X^{20} は、脂肪二酸に結合している Lys、脂肪二酸に結合している pAF、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (Nle)、または Glu である ; X^{21} は、脂肪二酸に結合している Lys または脂肪二酸に結合している pAF、Asp、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - MF)、またはアルファ - MD である ; X^{24} は、Glu、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ; X^{25} は、Trp またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - MW) である ; X^{27} は、L - Met スルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、Glu、Asp またはアルファ - MD、Lys、aib、または Ala、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ;

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。この実施形態の 1 つのクラスにおいては、 X^9 は Asp または Glu である。この実施形態のもう 1 つのクラスにおいては、 X^9 は Asp である。

【0077】

もう 1 つの実施形態においては、本発明は、式

$HX^{2}QGTFTSDX^{10}SLYLDX^{16}RAAX^{20}X^{21}FVX^{24}X^{25}LX^{27}X^{28}T-NH_2$ (配列番号 107)

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (aib) である ; X^9 は、Asp またはアルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (アルファ - MD) である ; X^{10} は、20 位または 24 位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している Lys である場合には、脂肪二酸に結合している Lys または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) である、または Tyr である ; X^{16} は、aib、Ala、Ser または Glu である ; X^{20} は、脂肪二酸に結合している Lys、脂肪二酸に結合している pAF、脂肪二酸に結合している ノルロイシン (Nle)、または Glu である ; X^{21} は、脂肪二酸に結合している Lys または脂肪二酸に結合している pAF、Asp、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - MF)、またはアルファ - MD である ; X^{24} は、Glu、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ; X^{25} は、Trp またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - MW) である ; X^{27} は、L - Met スルホンまたはロイシンである ; X^{28} は、Glu、Asp またはアルファ - MD、Lys、aib、または Ala、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である ; そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が Leu または L - Met - スルホンであり、そして X^{28} が Ala、aib、アルファ - MD または脂肪二酸に結

合している L y s である場合、 X^{30} は、C 末端においてガンマ - G l u に結合している L y s である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0078】

もう 1 つの実施形態においては、本発明は、式

$H X^{2} Q G T F T S X^{9} X^{10} S L Y L D X^{16} R A A X^{20} X^{21} F V X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} T - N H_2$ (配列番号 125)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である； X^9 は、A s p または G l u である； X^{10} は、20 位または 24 位のアミノ酸が脂肪二酸に結合している L y s である場合には、脂肪二酸に結合している L y s または p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) である、または T y r である； X^{16} は、a i b、A l a、S e r または G l u である； X^{20} は、脂肪二酸に結合している L y s、脂肪二酸に結合している p A F、脂肪二酸に結合しているノルロイシン (N l e)、または G l n である； X^{21} は、脂肪二酸に結合している L y s または脂肪二酸に結合している p A F、A s p、アルファ - メチル - L - フェニルアラニン (アルファ - M F)、またはアルファ - M D である； X^{24} は、G l n、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である； X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (アルファ - M W) である； X^{27} は、L - M e t スルホンまたはロイシンである； X^{28} は、G l u、A s p またはアルファ - M D、L y s、a i b、または A l a、脂肪二酸に結合している L y s、または脂肪二酸に結合している p A F である；そして、 X^{30} は存在しないか、 X^{27} が L e u または L - M e t - スルホンであり、そして X^{28} が A l a、a i b、アルファ - M D または脂肪二酸に結合している L y s である場合、 X^{30} は、C 末端においてガンマ - G l u に結合している L y s である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。この実施形態の 1 つのクラスにおいては、 X^9 は A s p または G l u である。この実施形態のもう 1 つのクラスにおいては、 X^9 は A s p である。

【0079】

もう 1 つの実施形態においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 5 6 5、T P 5 7 9、T P 5 8 3、T P 5 8 4、T P 5 7 8、T P 5 8 0、T P 5 8 1、T P 5 8 2、T P 5 8 8、T P 5 8 9、T P 5 9 0、T P 5 9 2、T P 5 9 4、T P 5 7 6、T P 5 7 7、T P 5 8 6、T P 5 8 7、T P 5 9 1、T P 5 9 3、T P 5 9 5、T P 5 9 6、T P 5 9 9、T P 6 0 0、T P 6 0 1、T P 6 0 2、T P 6 0 3、T P 6 0 5、T P 6 0 6、T P 6 0 7、T P 6 1 0、T P 6 1 1、T P 6 1 2、T P 6 1 3、T P 6 1 4、T P 6 1 5、T P 6 1 6、T P 6 1 7、T P 6 1 8、T P 6 1 9、T P 6 2 0、T P 6 2 1、T P 6 2 2、T P 6 2 3、T P 6 2 4、T P 6 2 5、T P 6 2 6、T P 6 2 7、T P 6 2 9、T P 6 3 1、T P 6 3 2、T P 6 3 3、T P 6 3 4、T P 6 3 5、T P 6 3 6、T P 6 3 7、T P 6 3 8、T P 6 3 9、T P 6 5 7、T P 6 5 8、T P 6 5 9、T P 6 6 0、T P 6 6 1、T P 6 6 2、T P 6 6 3、T P 6 6 4、T P 6 6 5、T P 6 6 6、T P 6 6 7、T P 6 7 2、T P 6 7 3、T P 6 7 4、T P 6 7 5、T P 6 7 6、T P 6 7 7、T P 6 7 8、T P 6 7 9、T P 6 8 0、T P 6 8 1、T P 6 8 2、T P 6 8 3、T P 6 8 5、T P 6 9 3、T P 6 9 9、T P 7 0 0、T P 7 0 1、T P 7 0 2、T P 7 0 3、T P 7 0 4、T P 7 0 5、T P 7 1 2、T P 7 1 3、T P 7 3 5、T P 7 3 6、T P 7 3 7、T P 8 1 1、T P 8 1 2、T P 8 1 3、T P 8 1 4、T P 8 1 5、T P 8 2 5、T P 8 2 6、T P 8 2 7 および T P 8 2 8 またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 0 】

もう1つの実施形態においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 5 6 5、T P 5 7 9、T P 5 8 3、T P 5 8 4、T P 5 7 8、T P 5 8 0、T P 5 8 1、T P 5 8 2、T P 5 8 8、T P 5 8 9、T P 5 9 0、T P 5 9 2、T P 5 9 4、T P 5 7 6、T P 5 7 7、T P 5 8 6、T P 5 8 7、T P 5 9 1、T P 5 9 3、T P 5 9 5、T P 5 9 6、T P 5 9 9、T P 6 0 0、T P 6 0 1、T P 6 0 2、T P 6 0 3、T P 6 0 5、T P 6 0 6、T P 6 0 7、T P 6 1 0、T P 6 1 1、T P 6 1 2、T P 6 1 3、T P 6 1 4、T P 6 1 5、T P 6 1 6、T P 6 1 7、T P 6 1 8、T P 6 1 9、T P 6 2 0、T P 6 2 1、T P 6 2 2、T P 6 2 3、T P 6 2 4、T P 6 2 5、T P 6 2 6、T P 6 2 7、T P 6 2 9、T P 6 3 1、T P 6 3 2、T P 6 3 3、T P 6 3 4、T P 6 3 5、T P 6 3 6、T P 6 3 7、T P 6 3 8、T P 6 3 9、T P 6 5 7、T P 6 5 8、T P 6 5 9、T P 6 6 0、T P 6 6 1、T P 6 6 2、T P 6 6 3、T P 6 6 4、T P 6 6 5、T P 6 6 6、T P 6 6 7、T P 6 7 2、T P 6 7 3、T P 6 7 4、T P 6 7 5、T P 6 7 6、T P 6 7 7、T P 6 7 8、T P 6 7 9、T P 6 8 0、T P 6 8 1、T P 6 8 2、T P 6 8 3、T P 6 8 5、T P 6 9 3、T P 7 0 0、T P 7 0 1、T P 7 0 2、T P 7 0 4、T P 7 0 5、T P 7 1 2、T P 7 1 3、T P 7 3 5、T P 7 3 6、T P 7 3 7、T P 8 1 1、T P 8 1 2、T P 8 1 3、T P 8 1 4、T P 8 1 5、T P 8 2 5、T P 8 2 6、T P 8 2 7 および T P 8 2 8 またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

10

20

【 0 0 8 1 】

もう1つの実施形態においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 9 9 および T P 7 0 3 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

【 0 0 8 2 】

もう1つの実施形態においては、本発明は、式

$H X^2 Q G T F X^7 S X^9 X^{10} S X^{12} X^{13} X^{14} X^{15} X^{16} X^{17} A X^{19} X^{20} X^{21} X^{22} X^{23} X^{24} X^{25} L X^{27} X^{28} X^{29}$ (配列番号 108)

またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオン

[式中、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、D - S e r またはアルファ - メチル - L - セリン (M S) である； X^7 は、T h r、P h e または L e u である； X^9 は、A s p または G l u である； X^{10} は、T y r、脂肪酸に結合しているノルロイシン (N l e)、脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F)、脂肪酸に結合している L y s (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪酸に結合している L y s である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪酸に結合している L y s である) である； X^{12} は、L y s または G l u である； X^{13} は、T y r、L e u または L y s である； X^{14} は、L e u または A s p である； X^{15} は、A s p、G l u、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D) またはアルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である； X^{16} は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、A l a、G l u、S e r、A r g または L y s である； X^{17} は、A r g、L y s、L e u または A l a である； X^{19} は、A l a または G l n である； X^{20} は、G l n、L y s、脂肪酸に結合している L y s、脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (p A F)、または脂肪酸に結合しているノルロイシン (N l e) である； X^{21} は、A s p、P h e、G l u、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (M D)、脂肪酸に結合している L y s、または脂肪酸に結合している p A F である； X^{22} は、P h e、V a l またはアルファ - メチル - L - フェニルアラニン (M F) である； X^{23} は、V a l または G l n である； X^{24} は、G l n、G l u、脂肪酸に結合している L y s、または脂肪酸に結合している p A F である； X^{25} は、T r p またはアルファ - メチル - L - トリプトファン (M W) である； X^{27} は、L - メチオニンスルホン (2) または L e u である； X^{28} は、A s p、アルファ - メチル - L - アスパラ

30

40

50

ギン酸 (MD)、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、Ala、Lys、Gln、Glu、 γ -グルタミン酸 (E)、脂肪二酸に結合している Lys、または脂肪二酸に結合している pAF である； X^{29} は、Thr - OH、Thr - NH₂ または Thr (Lys - γ -グルタミン酸) NH₂ である；

ただし、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つまたは 2 つのみが脂肪二酸に結合している]

を含む GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドを提供する。

【0083】

1 つの実施形態においては、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 1 つは脂肪二酸に結合している。もう 1 つの実施形態においては、各コアゴニストペプチドに関して、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の 2 つは、脂肪二酸に結合している。

10

【0084】

もう 1 つの実施形態においては、 X^2 は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b)、またはアルファ - メチル - L - セリン (MS) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^2 はアルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^2 はアルファ - メチル - L - セリン (MS) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^2 は D - Ser である。

【0085】

もう 1 つの実施形態においては、 X^7 は Thr である。もう 1 つの実施形態においては、 X^7 は Phe である。もう 1 つの実施形態においては、 X^7 は Leu である。

20

【0086】

もう 1 つの実施形態においては、 X^9 は Asp である。もう 1 つの実施形態においては、 X^9 は Glu である。

【0087】

もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は、脂肪酸に結合しているノルロイシン (Nle)、脂肪二酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF)、脂肪酸に結合している Lys (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は、脂肪酸に結合しているノルロイシン (Nle)、脂肪二酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF)、脂肪酸に結合している Lys (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は、脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF)、脂肪酸に結合している Lys (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は、脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF)、脂肪酸に結合している Lys (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は、脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF)、脂肪酸に結合している Lys (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は、脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF)、脂肪酸に結合している Lys (ただし、この場合、20 位または 24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である)、または脂肪酸に結合している p - アミノメチル - L - フェニルアラニン (pAF) (ただし、この場合、24 位のアミノ酸は、脂肪二酸に結合している Lys である) である。もう 1 つの実施形態においては、 X^{10} は Tyr である。

30

40

50

【 0 0 8 8 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 2}$ はL y sである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 2}$ はG l uである。

【 0 0 8 9 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 3}$ はT y rまたはL e uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 3}$ はT y rである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 3}$ はL e uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 3}$ はL y sである。

【 0 0 9 0 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 4}$ はL e uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 4}$ はA s pである。

10

【 0 0 9 1 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 5}$ はA s pである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 5}$ はG l uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 5}$ はM Dである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 5}$ はアルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である。

【 0 0 9 2 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ は、アルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) またはA l aである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ はアルファ - アミノイソ酪酸 (a i b) である。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ はA l aである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ はG l uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ はS e rである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ はA r gである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 6}$ はL y sである。

20

【 0 0 9 3 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 7}$ はA r gである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 7}$ はL y sである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 7}$ はL e uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 7}$ はA l aである。

【 0 0 9 4 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 9}$ はA l aである。もう1つの実施形態においては、 $X^{1\ 9}$ はG l nである。

【 0 0 9 5 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 0}$ は、G l n、脂肪二酸に結合しているL y s、または脂肪二酸に結合しているノルロイシン (N l e) である。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 0}$ はG l nである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 0}$ はL y sである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 0}$ は、脂肪二酸に結合しているp A Fである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 0}$ は、脂肪二酸に結合しているL y sである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 0}$ は、脂肪二酸に結合しているノルロイシン (N l e) である。

30

【 0 0 9 6 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ は、A s p、G l u、脂肪二酸に結合しているL y s、または脂肪二酸に結合しているp A Fである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ はA s pである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ はG l uである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ はP h eである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ はM Dである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ は、脂肪二酸に結合しているL y sである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 1}$ は、脂肪二酸に結合しているp A Fである。

40

【 0 0 9 7 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 2}$ はP h eである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 2}$ はM Fである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 2}$ はV a lである。

【 0 0 9 8 】

もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 3}$ はV a lである。もう1つの実施形態においては、 $X^{2\ 3}$ はG l nである。

50

【0099】

もう1つの実施形態においては、 X^{24} はGlnである。もう1つの実施形態においては、 X^{24} は、脂肪二酸に結合しているLysである。もう1つの実施形態においては、 X^{24} は、 $K(PEG_2PEG_2EC_{18}-OH)$ である。もう1つの実施形態においては、 X^{24} は、脂肪二酸に結合しているpAFである。もう1つの実施形態においては、 X^{24} はGluである。

【0100】

もう1つの実施形態においては、 X^{25} はTrpである。もう1つの実施形態においては、 X^{25} はアルファ - メチル - L - トリプトファン (MW) である。

【0101】

もう1つの実施形態においては、 X^{27} はL - メチオニンスルホン (2) である。もう1つの実施形態においては、 X^{27} はLeuである。

【0102】

もう1つの実施形態においては、 X^{28} は、Asp、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (MD)、Glu、または脂肪二酸に結合しているpAFである。もう1つの実施形態においては、 X^{28} はAspである。もう1つの実施形態においては、 X^{28} は、アルファ - メチル - L - アスパラギン酸 (MD) である。もう1つの実施形態においては、 X^{28} はGluである。もう1つの実施形態においては、 X^{28} は、脂肪二酸に結合しているpAFである。

【0103】

もう1つの実施形態においては、 X^{28} は、アルファ - アミノイソ酪酸 (aib)、Ala、Lys、 $-Glu$ 、または脂肪二酸に結合しているLysである。もう1つの実施形態においては、 X^{28} はアルファ - アミノイソ酪酸 (aib) である。もう1つの実施形態においては、 X^{28} はAlaである。もう1つの実施形態においては、 X^{28} はLysである。もう1つの実施形態においては、 X^{28} は $-Glu$ である。もう1つの実施形態においては、 X^{28} は、脂肪二酸に結合しているLysである。

【0104】

もう1つの実施形態においては、 X^{29} はThr - OHである。もう1つの実施形態においては、 X^{29} はThr - NH_2 である。もう1つの実施形態においては、 X^{29} はThr (Lys - $-$ グルタミン酸) NH_2 である。もう1つの実施形態においては、 X^{29} は、Thr - OHまたはThr - NH_2 である。もう1つの実施形態においては、 X^{29} は、Thr - OHまたはThr (Lys - $-$ グルタミン酸) NH_2 である。

【0105】

もう1つの実施形態においては、 X^{29} は、Thr - NH_2 またはThr (Lys - $-$ グルタミン酸) NH_2 である。

【0106】

もう1つの実施形態においては、脂肪二酸は、 C_{16} 、 C_{18} または C_{20} 脂肪二酸を含む。

【0107】

もう1つの実施形態においては、脂肪二酸は、ガンマ - Glu リンカーを介してLysまたはpAFに結合している。

【0108】

もう1つの実施形態においては、脂肪二酸は、ガンマ - Glu リンカー、 PEG_2 ガンマ - Glu リンカー、 PEG_5 ガンマ - Glu リンカー、 PEG_2PEG_2 - ガンマ - Glu リンカー、 $PEG_2PEG_2PEG_2$ ガンマ - Glu リンカーを介してLysまたはpAFに結合しており、ここで、 PEG_2 は、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタ酸であり、 PEG_5 は、1 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサオクタデカン - 18 - 酸である。

【0109】

もう1つの実施形態においては、脂肪二酸は、 PEG_2 ガンマ - Glu リンカー、PE

10

20

30

40

50

G₅ ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ P E G₂ - ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ P E G₂ P E G₂ ガンマ - G l u リンカーを介して L y s に結合しており、ここで、P E G₂ は、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸であり、P E G₅ は、1 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサオクタデカン - 1 8 - 酸である。

【 0 1 1 0 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪二酸は、ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ P E G₂ - ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ P E G₂ P E G₂ ガンマ - G l u リンカーを介して p A F に結合しており、ここで、P E G₂ は、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸であり、P E G₅ は、1 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサオクタデカン - 1 8 - 酸である。

10

【 0 1 1 1 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪二酸は、P E G₅ ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ P E G₂ - ガンマ - G l u リンカーまたは P E G₂ P E G₂ P E G₂ ガンマ - G l u リンカーを介して L y s または p A F に結合しており、ここで、P E G₂ は、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸であり、P E G₅ は、1 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサオクタデカン - 1 8 - 酸である。

【 0 1 1 2 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪二酸は、P E G₅ ガンマ - G l u リンカー、P E G₂ P E G₂ - ガンマ - G l u リンカーまたは P E G₂ P E G₂ P E G₂ ガンマ - G l u リンカーを介して L y s に結合しており、ここで、P E G₂ は、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸であり、P E G₅ は、1 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサオクタデカン - 1 8 - 酸である。

20

【 0 1 1 3 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪二酸は、P E G₂ P E G₂ - ガンマ - G l u リンカーを介して p A F に結合しており、ここで、P E G₂ は、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸である。

【 0 1 1 4 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪酸は C₁₆ 脂肪酸を含む。

【 0 1 1 5 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪酸は、ガンマ - G l u - ガンマ - G l u リンカーを介して L y s または p A F に結合している。

30

【 0 1 1 6 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪酸は、ガンマ - G l u リンカーを介して L y s または p A F に結合している。

【 0 1 1 7 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪酸は、C₁₈ 脂肪二酸を含む。

【 0 1 1 8 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪二酸は、トリアゾール P e g₂ P e g₂ - ガンマ - G l u リンカーを介して ノルロイシン (N l e) に結合している。

【 0 1 1 9 】

40

もう 1 つの実施形態においては、脂肪酸は、C₁₅ または C₁₆ 脂肪酸を含む。

【 0 1 2 0 】

もう 1 つの実施形態においては、脂肪酸は、トリアゾールリンカー、トリアゾールガンマ - G l u リンカーまたはトリアゾール - C₄ アルキル - L y s リンカーを介して ノルロイシン (N l e) に結合している。

【 0 1 2 1 】

もう 1 つの実施形態においては、各コアゴニストペプチドに関し、X¹⁰、X²⁰、X²¹、X²⁴ または X²⁸ の 1 つまたは 2 つが脂肪二酸に結合しており、W O 2 0 1 7 0 7 4 7 9 8 の表 1 に開示されているペプチドを除く。

【 0 1 2 2 】

50

もう1つの実施形態においては、各コアゴニストペプチドに関し、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の2つが脂肪二酸に結合しており、WO 2017074798の表1に開示されているペプチドを除く。

【0123】

もう1つの実施形態においては、各コアゴニストペプチドに関し、 X^{10} 、 X^{20} 、 X^{21} 、 X^{24} または X^{28} の1つのみが脂肪二酸に結合しており、WO 2017074798の表1に開示されているペプチドを除く。

【0124】

もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドにおいて、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、TP564、TP565、TP579、TP583、TP584、TP575、TP578、TP580、TP581、TP582、TP585、TP588、TP589、TP590、TP592、TP594、TP576、TP577、TP586、TP587、TP591、TP593、TP595、TP596、TP597、TP598、TP599、TP600、TP601、TP602、TP603、TP604、TP605、TP443、TP606、TP607、TP608、TP609、TP610、TP611、TP612、TP613、TP614、TP615、TP616、TP617、TP618、TP619、TP620、TP621、TP622、TP623、TP624、TP625、TP626、TP627、TP628、TP629、TP630、TP631、TP632、TP633、TP635、TP636、TP637、TP638、TP639、TP640、TP657、TP658、TP659、TP660、TP661、TP662、TP663、TP664、TP665、TP666、TP667、TP672、TP673、TP674、TP675、TP676、TP677、TP678、TP679、TP680、TP681、TP682、TP683、TP685、TP693、TP699、TP700、TP701、TP702、TP703、TP704、TP705、TP712、TP713、TP735、TP736、TP737、TP811、TP812、TP813、TP814、TP815、TP825、TP826、TP827、TP828、TP829、TP830およびTP831またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

10

20

【0125】

もう1つの実施形態においては、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、TP699およびTP703またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

30

【0126】

もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドにおいて、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、TP575、TP597、TP604、TP608、TP609、TP615、TP617、TP630、TP640、TP672、TP676、TP680、TP704、TP712およびTP813またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは対イオンからなる群から選択される。

40

【0127】

もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドにおいて、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、TP575またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドにおいて、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、TP597またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドにおいて、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、TP604またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のGCG/GLP-1受容体コアゴニスト

50

ペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 0 8 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 0 9 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 1 5 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 1 7 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 3 0 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 4 0 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 7 2 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 7 6 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 6 8 0 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 7 0 4 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 7 1 2 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。もう1つの実施形態においては、請求項1に記載のG C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドにおいて、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、T P 8 1 3 またはその薬学的に許容される塩もしくは対イオンである。

【0128】

配列番号105、106、107、108、123、124および125により表される前記G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、W O 2 0 1 7 0 7 4 7 9 8 の表1に開示されているペプチドを除く。

【0129】

特定の態様においては、脂肪二酸はC14、C15、C16、C17、C18、C19またはC20脂肪二酸を含む。もう1つの態様においては、脂肪二酸は、C16またはC18脂肪二酸を含む。

【0130】

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、ガンマ - G l u、ガンマ - G l u リンカーを介してL y sまたはp A Fに結合している脂肪二酸を含む。

【0131】

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、P E G₂ P E G₂ - ガンマ - G l u リンカーを介してL y sまたはp A Fに結合している脂肪二酸を含み、ここで、P E G₂は、8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタン酸である。

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、脂肪二酸に結合しているp A Fを、X¹⁰において含む。

【0132】

10

20

30

40

50

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、C 1 6 脂肪酸に結合している L y s と、脂肪酸に結合している 2 0 位または 2 4 位の L y s とを、X^{1 0}において含む。

【 0 1 3 3 】

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、脂肪酸に結合している p A F または脂肪酸に結合している L y s を、X^{2 0}において含む。

【 0 1 3 4 】

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、脂肪酸に結合している p A F または脂肪酸に結合している L y s を、X^{2 1}において含む。

【 0 1 3 5 】

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、脂肪酸に結合している p A F または脂肪酸に結合している L y s を、X^{2 4}において含む。

【 0 1 3 6 】

特定の態様においては、G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、脂肪酸に結合している p A F または脂肪酸に結合している L y s を、X^{2 8}において含む。

【 0 1 3 7 】

本発明の範囲内の例示的な G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを表 1 に開示する。

【表 1】

表 1		
配列 番号	識別 番号	配列
1	TP565	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
2	TP579	HsQGTFTSDYSKYLEURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWLLUTKγE- NH ₂
3	TP583	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WLLDT- NH ₂
4	TP584	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)WLLDT- NH ₂
5	TP578	HsQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
6	TP580	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)SKYLDARAAQDFVQWL2DT- NH ₂
7	TP581	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)SKYLDURAAQDFVQWLLATKγE- NH ₂
8	TP582	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)SKYLDURAAQDFVQWLLATKγE- NH ₂
9	TP585	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)FVQWLLDT- NH ₂
10	TP588	HUQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
11	TP589	HUQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
12	TP590	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DαMFVQWL2DT- NH ₂
13	TP592	HαMSQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
14	TP594	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)αMDFVQWL2DT- NH ₂
15	TP576	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)WL2DT- NH ₂
16	TP577	HUQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
17	TP586	HUQGTFTSDYSKYLDURAApAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWLLKT- NH ₂
18	TP587	HUQGTFTSDYSKYLDURAApAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWLLKT- NH ₂
19	TP591	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DαMFVQWL2DT- NH ₂
20	TP593	HαMSQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
21	TP595	HUQGTFFSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
22	TP596	HUQGTFLSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
23	TP599	HUQGTFTSDYSKYLDALAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
24	TP600	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2QT- NH ₂
25	TP601	HUQGTFTSDK(γEγEC ₁₆)SKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
26	TP602	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVQWL2K(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)T- NH ₂
27	TP603	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVQWL2K(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)T- NH ₂
28	TP605	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVQWL2pAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)T- NH ₂
29	TP606	HUQGTFTSDK(γEγEC ₁₆)SKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
30	TP607	HUQGTFTSDK(γEγEC ₁₆)SKYLDARAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WL2αMDT- NH ₂

10

20

30

40

31	TP610	HUQGTFTSDYSKYLaMDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
32	TP611	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)αMDFVQWL2αMDT- NH ₂
33	TP612	HUQGTFTSDYSKYLaMDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)αMDFVQWL2αMDT- NH ₂
34	TP613	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
35	TP614	HαMSQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)-OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
36	TP615	HαMSQGTFTSDYSKYLDARAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)FVQWL2αMDT- NH ₂
37	TP616	HαMSQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
38	TP617	HαMSQGTFTSDYSKYLDARAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWL2αMDT- NH ₂
39	TP618	HαMSQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
40	TP619	HαMSQGTFTSDYSKYLDURAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)FVQWL2αMDT- NH ₂
41	TP620	HαMSQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
42	TP621	HαMSQGTFTSDYSKYLDURAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWL2αMDT- NH ₂
43	TP622	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)SKYLDARAAQDFVQWL2DT- NH ₂
44	TP623	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)SKYLDARAAQDFVQWL2DT- NH ₂
45	TP624	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)SKYLDARAAQDFVQWL2αMDT- NH ₂
46	TP625	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)SKYLDARAAQDFVQαMWL2DT- NH ₂
47	TP626	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
48	TP627	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
49	TP629	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
50	TP631	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQαMWL2DT- NH ₂
51	TP632	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQαMWL2αMDT- NH ₂
52	TP633	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQpAF(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWLLDT- NH ₂
53	TP634	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWL2αMDT- NH ₂
54	TP635	HUQGTFTSDYSKYLDARAApAF(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWLLDT- NH ₂
55	TP636	HUQGTFTSDYSKYLDARAApAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
56	TP637	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVK(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT- NH ₂
57	TP638	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVpAF(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WLLDT- NH ₂
58	TP639	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVpAF(γEC ₁₈ -OH)WLLDT- NH ₂
59	TP657	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)SKYLDURAAQDFVQWLLαMDTKγE- NH ₂
60	TP658	HUQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)SKYLDURAAQDFVQWL2ATKγE- NH ₂
61	TP659	HsQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ OH)SKYLDURAAQDFVQWLLATKγE- NH ₂
62	TP660	HαMSQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)SKYLDURAAQDFVQWLLATKγE- NH ₂
63	TP661	HαMsQGTFTSDpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)SKYLDURAAQDFVQWLLATKγE- NH ₂
64	TP662	HUQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWLLATKγE- NH ₂
65	TP663	HUQGTFTSDYSKYLDURAApAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWLLATKγE- NH ₂
66	TP664	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)FVQWLLATKγE- NH ₂

10

20

30

40

67	TP665	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)FVQWLLATKγE- NH ₂
68	TP666	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQFVQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WLLATKγE- NH ₂
69	TP667	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQFVQpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WLLATKγE- NH ₂
70	TP672	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2ET- NH ₂
71	TP673	HUQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2ET- NH ₂
72	TP674	HUQGTFTSDYSKYLEARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
73	TP675	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2ET- NH ₂
74	TP676	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
75	TP677	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT- NH ₂
76	TP678	HUQGTFTSDYSKYLDARAApAF(PEG ₂ PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWLLDT- NH ₂
77	TP679	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQpAF(PEG ₂ PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWLLDT- NH ₂
78	TP680	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT- NH ₂
79	TP681	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWL2αMDT- NH ₂
80	TP682	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVQWLLpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)TKγE-NH ₂
81	TP683	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVQWLLK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)TKγE- NH ₂
82	TP685	HsQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVQWLLK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)TKγE-NH ₂
83	TP693	HsQGTFTSDpAF(γEγEC ₁₆)SKYLDARAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WL2DT- NH ₂
84	TP699	HUQGTFTSEYSKKLDARAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT- NH ₂
85	TP700	HUQGTFTSDYSEYLDKRAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT- NH ₂
86	TP701	HUQGTFTSDYSKYLDERAAKDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT- NH ₂
87	TP702	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQEFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT- NH ₂
88	TP703	HUQGTFTSEYSKKLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT- NH ₂
89	TP704	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)EFVQWL2DT- NH ₂
90	TP705	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVEWL2KT- NH ₂
91	TP712	HUQGTFTSDYSKYLDARAAANle(1,2,3-トリアゾール-5-PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)-DFVQWL2DT- NH ₂
92	TP713	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)EFVQWL2αMDT- NH ₂
93	TP735	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT-OH
94	TP736	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT-OH
95	TP737	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT-OH
96	TP811	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WL2DT- NH ₂
97	TP812	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)EFVQWL2DT- NH ₂
98	TP813	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQEFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WL2DT- NH ₂
99	TP814	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWL2ET- NH ₂
100	TP815	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH WL2ET- NH ₂

10

20

30

40

101	TP825	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)FVQWL2ET-NH ₂
102	TP826	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQWL2γET-NH ₂
103	TP827	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)FVQWL2γET-NH ₂
104	TP828	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)WL2γET-NH ₂
109	TP564	HUQGTFTSDYSKYLDURAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₂₀ -OH)DFVQWL2DT-NH ₂
110	TP575	HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)WL2DT-NH ₂
111	TP597	HUQGTFTSDYSKLLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT-NH ₂
112	TP598	HUQGTFTSDYSKYLDAKAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2DT-NH ₂
113	TP604	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQDFVQWL2pAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)T-NH ₂
114	TP443	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWLLDT-NH ₂
115	TP608	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQK(PEG ₅ -γEC ₁₈ -OH)FVQWL2aMDT-NH ₂
116	TP609	HUQGTFTSDYSKYLDARAAQpAF(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)FVQWLLaMD-T-NH ₂
117	TP628	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT-NH ₂
118	TP630	HUQGTFTSDYSKYLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₆ -OH)DFVQαMWL2DT-NH ₂
119	TP640	HUQGTFTSDYSKLLDARAAK(PEG ₂ PEG ₂ γEC ₁₈ -OH)DFVQWL2αMDT-NH ₂
120	TP829	HsQGTFTSDNle(1,2,3-トリアゾール-4-C ₁₅)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH ₂
121	TP830	HsQGTFTSDNle(1,2,3-トリアゾール-4-γE-C ₁₆)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH ₂
122	TP831	HsQGTFTSDNle(1,2,3-トリアゾール-4-C ₄ -Lys-C ₁₆)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH ₂

表の凡例: U = アルファ-アミノイソ酪酸; γE = γ-グルタミン酸; 2 = L-メチオニンスルホン; αMD = アルファ-メチル-L-アスパラギン酸; Nle = ノルロイシン; αMF = アルファ-メチル-L-フェニルアラニン; αMS = アルファ-メチル-L-セリン; αMW = アルファ-メチル-L-トリプトファン; s = D-セリン; pAF = p-アミノメチル-L-フェニルアラニン; PEG₂ = 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸; PEG₅ = 1-ヒドロキシ-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-酸; C₄ = C₄ アルキル; C₁₅ = C₁₅ アルキル; C₁₆ = C₁₆ アルキル; C_x = C_x アルキル; C₁₆-OH 又は C16-OH = -CO-(CH₂)₁₄-COOH; C₁₈-OH 又は C18-OH = -CO-(CH₂)₁₆-COOH; C₂₀-OH 又は C20-OH = -CO-(CH₂)₁₈-COOH; NH₂ = C 末端アミド

【 0 1 3 8 】

リンカーが PEG₂PEG₂E であり、脂肪酸成分が C18-OH を含む Nle(1

10

20

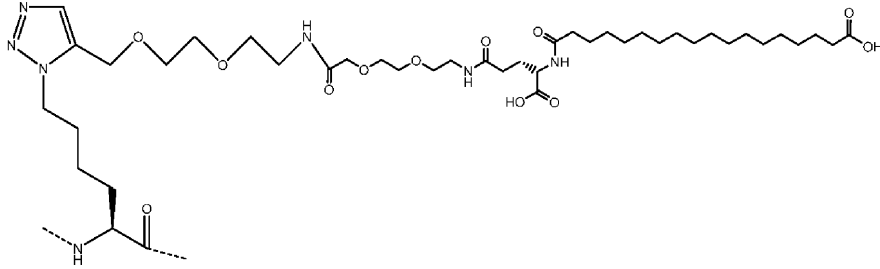
30

40

50

, 2, 3 - トリアゾール - 5 - PEG₂ PEG₂ EC18 - OH) の構造は、(ペプチド配列番号 91) :

【化1】



10

【0139】

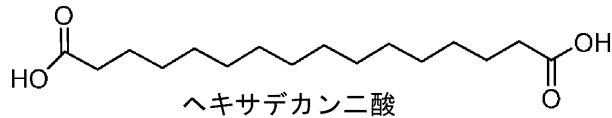
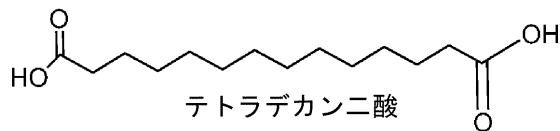
により表される。

【0140】

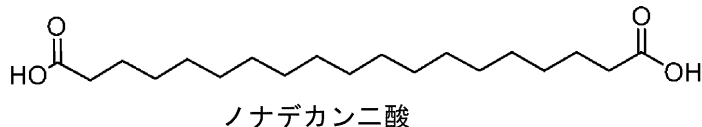
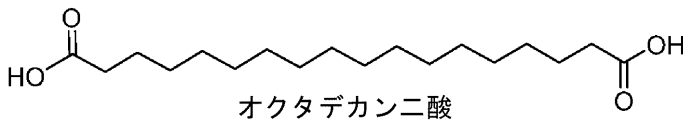
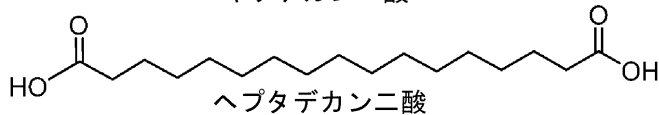
本発明の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドは、14 ~ 20 個のメチレン基の脂肪族鎖を含む、 α -ジカルボン酸 (脂肪二酸) に結合しており、ここで、該分子の一端は近位末端であり、他方の末端は遠位末端であり、ここで、近位末端および遠位末端は、共にカルボキシル (COOH) 基を有する。脂肪二酸は、構造 $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ により表されることが可能であり、ここで、n は、11、12、13、14、15、16、17 または 18 である。脂肪二酸には、それぞれ脂肪二酸であるテトラデカン二酸、ヘキサデカン二酸、ヘプタデカン二酸、オクタデカン二酸、ノナデカン二酸およびエイコサン二酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。前記脂肪二酸は以下の構造を有する。

20

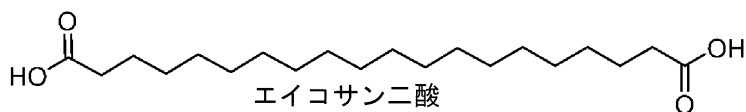
【化2】



30



40



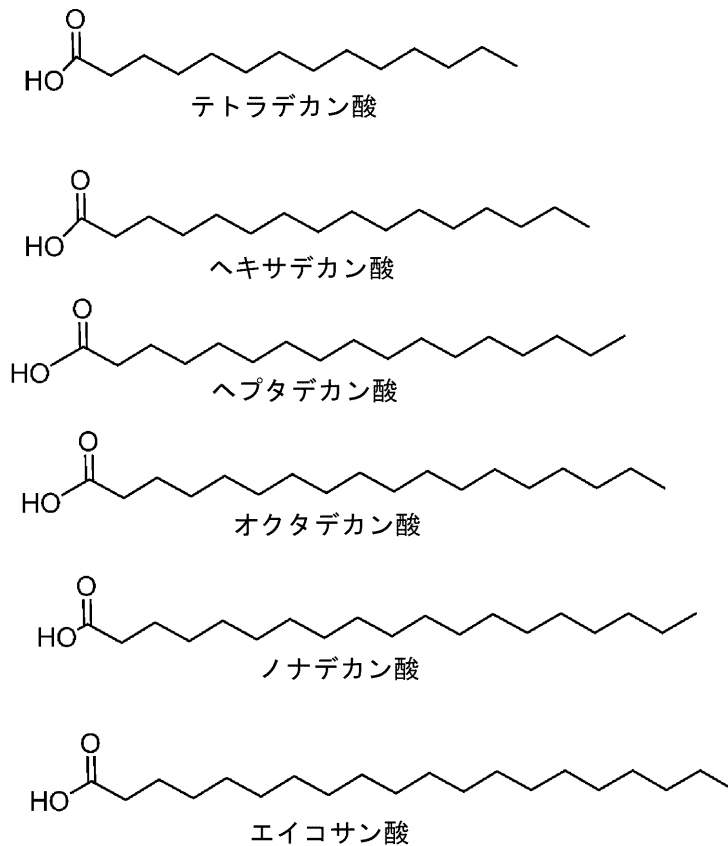
【0141】

特定の態様においては、GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドは更に、該ペプチドの 10 位において脂肪酸に結合している。脂肪酸は構造 $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n$ により表されることが可能であり、ここで、n は、11、12、13、14、15、16、1

50

7、18、19または20である。脂肪酸は以下の構造の1つを有しうる。

【化3】



10

20

【0142】

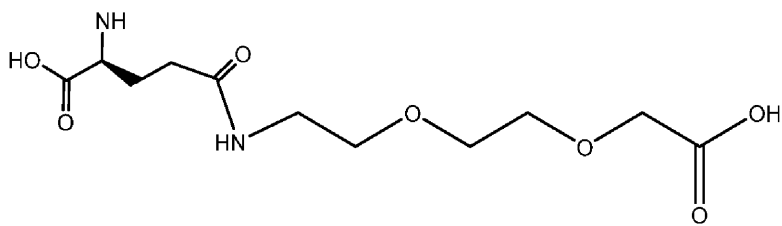
GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドの成分として、脂肪酸の近位末端における酸官能基は、C(O)-NH結合のリンカーのアミノ基に結合しており、脂肪酸の遠位末端における酸官能基は、遊離カルボキシル基(COOH)である。遠位末端におけるCOOH基は、血清中の脂肪酸の公知担体である血清アルブミンにそれが非共有結合することによりより長い半減期をコアゴニストペプチドにもたらしのに役立つ。COOH基は作用持続時間を延長させるが、というのも、より低い効率で血清アルブミンに結合して血清アルブミンとのより不安定な非共有結合相互作用を形成する脂肪酸を使用してアシル化されたGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドよりも、それは血清アルブミンとのより良好な非共有結合相互作用をもたらしからである。脂肪酸が連結部分に結合している場合、それは、その後、脂肪酸成分と称される。

30

【0143】

リンカーは、構造

【化4】



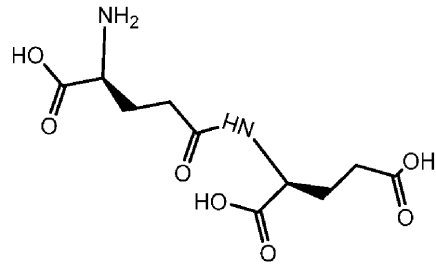
40

【0144】

を有する、ガンマ-グルタミン酸(ガンマ-Glu、GluまたはE)に連結されたPEG₂(8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸)であることが可能であり、あるいは、リンカーは、構造

50

【化 5】



【0145】

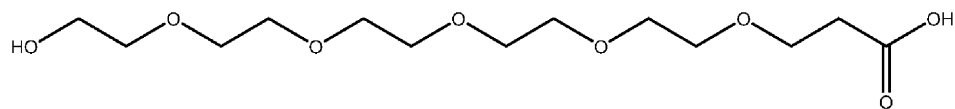
10

を有するガンマ - グルタミン酸 - ガンマグルタミン酸 (ガンマ - Glu - ガンマ - Glu または Glu - Glu または E E) であることが可能である。

【0146】

リンカーはまた、構造

【化 6】



【0147】

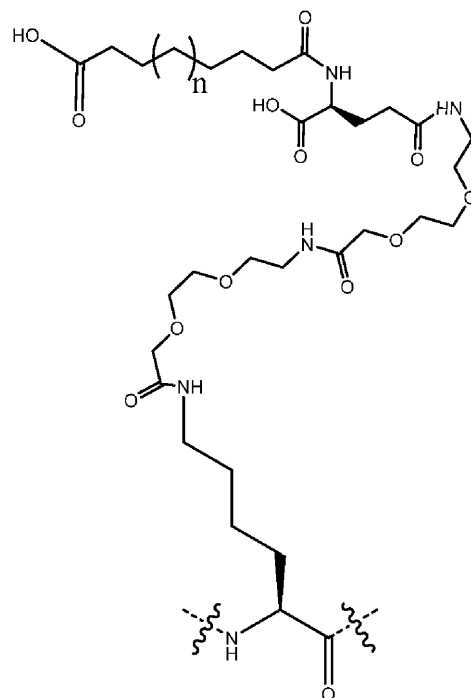
20

を有する、ガンマ - グルタミン酸 (ガンマ - Glu、 Glu または E) に連結された Peg₅ (1 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサオクタデカン - 18 - 酸) でありうる。

【0148】

リンカーが PEG₂PEG₂ E であり、脂肪酸成分が C14、C16、C17、C18、C19 または C20 を含む、K (PEG₂PEG₂ E - 脂肪酸) の構造は、

【化 7】



30

40

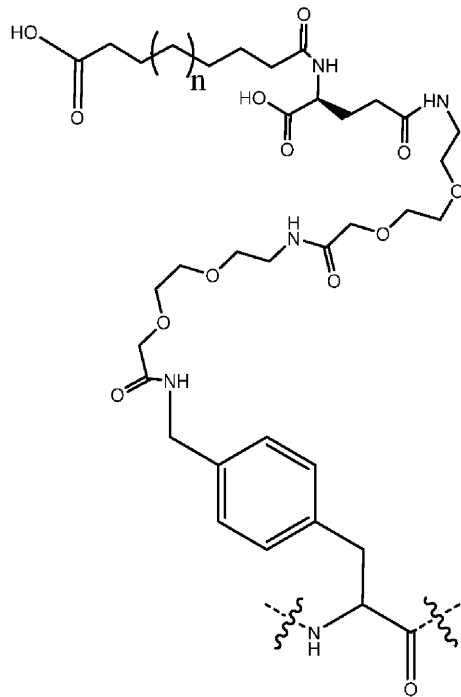
【0149】

により表され、ここで、n は、それぞれ、7、9、10、11、12、13 または 14 であり、波線は、コアゴニストペプチド配列における隣接アミノ酸間の結合を表す。

【0150】

50

リンカーが PEG₂PEG₂ E であり、脂肪酸成分が C₁₄、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉ または C₂₀ を含む、pAF (PEG₂PEG₂ E - 脂肪酸) の構造は、
【化 8】



10

20

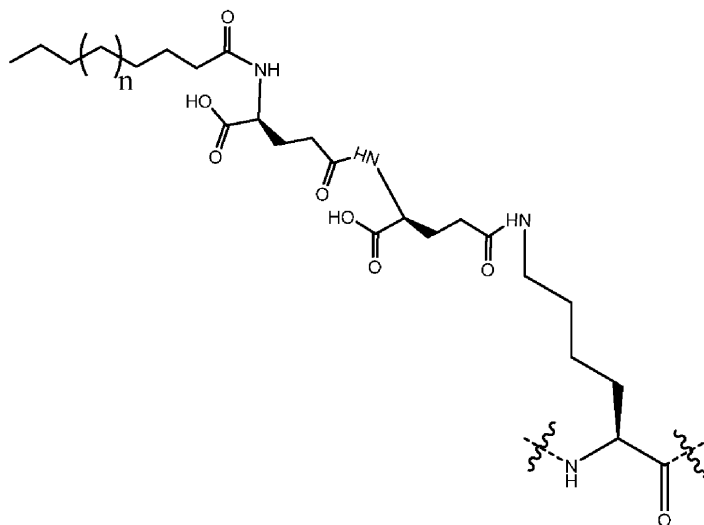
【0151】

により表され、ここで、n は、それぞれ、7、9、10、11、12、13 または 14 であり、波線は、コアゴニストペプチド配列における隣接アミノ酸間の結合を表す。

【0152】

リンカーが E E であり、脂肪酸成分が C₁₄、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉ または C₂₀ を含む、K (E E - 脂肪酸) の構造は、

【化 9】



30

40

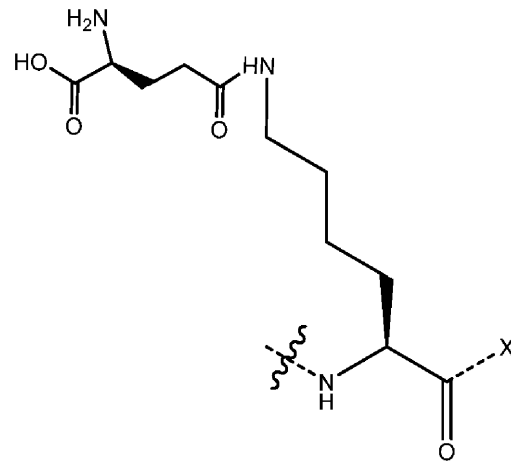
【0153】

により表され、ここで、n は、それぞれ、7、9、10、11、12、13 または 14 であり、波線は、コアゴニストペプチド配列における隣接アミノ酸間の結合を表す。

【0154】

コアゴニストペプチドの 30 位における K E の構造は、

【化 10】



10

【0155】

により表され、ここで、波線は、コアゴニストペプチド配列における隣接アミノ酸間の結合を表し、Xは、OHまたはNH₂である。

【0156】

本明細書に開示されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、GLP-1受容体において、天然GLP-1と比較して少なくとも約1%（少なくとも約1.5%、2%、5%、7%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%を含む）～約200%以上のいずれかの活性を、そして、グルカゴン受容体において、天然グルカゴンと比較して少なくとも約1%（約1.5%、2%、5%、7%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、350%、400%、450%を含む）～約500%以上の活性を有しうる。

20

【0157】

幾つかの実施形態においては、本明細書に記載されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、グルカゴン受容体における天然グルカゴンの活性の約100%、1000%、10,000%、100,000%または1,000,000%以下を示す。

30

【0158】

幾つかの実施形態においては、本明細書に記載されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドはGLP-1受容体における天然GLP-1の活性の約100%、1000%、10,000%、100,000%または1,000,000%以下を示す。

【0159】

例示的な実施形態においては、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、グルカゴン受容体における天然グルカゴンの活性の少なくとも10%およびGLP-1受容体における天然GLP-1の活性の少なくとも50%、またはグルカゴン受容体における天然グルカゴンの活性の少なくとも40%およびGLP-1受容体における天然GLP-1の活性の少なくとも40%、またはグルカゴン受容体における天然グルカゴンの活性の少なくとも60%およびGLP-1受容体における天然GLP-1の活性の少なくとも60%を示しうる。

40

【0160】

GLP-1受容体と比較した場合のグルカゴン受容体に対するGCG/GLP-1受容体ペプチドの選択性は、グルカゴン/GLP-1活性の相対比（天然グルカゴンと比較した場合のグルカゴン受容体における該ペプチド類似体の活性を天然GLP-1と比較した場合のGLP-1受容体における該ペプチドの活性で割り算したもの）として示されうる。例えば、グルカゴン受容体における天然グルカゴンの活性の60%およびGLP-1受容体における天然GLP-1の活性の60%を示すGCG/GLP-1受容体コアゴニス

50

トペプチドは、グルカゴン / G L P - 1 活性の 1 : 1 の比を有する。グルカゴン / G L P - 1 活性の例示的な比には、約 1 : 1、1 . 5 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、6 : 1、7 : 1、8 : 1、9 : 1 もしくは 1 0 : 1、または約 1 : 1 0、1 : 9、1 : 8、1 : 7、1 : 6、1 : 5、1 : 4、1 : 3、1 : 2 もしくは 1 : 1 . 5 が含まれる。一例としては、1 0 : 1 のグルカゴン / G L P - 1 活性の比は、G L P - 1 受容体と比較した場合の、グルカゴン受容体に対する 1 0 倍の選択性を示す。同様に、1 0 : 1 の G L P - 1 / グルカゴン活性の比は、グルカゴン受容体と比較した場合の、G L P - 1 受容体に対する 1 0 倍の選択性を示す。

【 0 1 6 1 】

医薬組成物

更に、個体における代謝障害の治療のために、本明細書に開示されている G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドの 1 以上の治療的有效量を含む医薬組成物を提供する。そのような障害には、肥満、メタボリックシンドロームまたは X 症候群、I I 型糖尿病、I I 型糖尿病の合併症、例えば網膜症、高血圧症、脂質異常症、心血管疾患、胆石、骨関節炎および特定の形態の癌が含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明における肥満関連障害は、肥満に関連している、または肥満により引き起こされる、または肥満から生じる。

【 0 1 6 2 】

「肥満」は、過剰な体脂肪が存在する症状である。肥満の実施上の定義は、身長（メートル）の 2 乗当たりの体重として算出されるボディ・マス・インデックス（B M I）（k g / m²）に基づいている。「肥満」は、他の点では健康な対象（被験者）が 3 0 k g / m² 以上のボディ・マス・インデックス（B M I）を有する症状、または少なくとも 1 つの併存疾患を有する対象が 2 7 k g / m² 以上の B M I を有する症状を意味する。「肥満対象」は、3 0 k g / m² 以上のボディ・マス・インデックス（B M I）を有し、他の点では健康な対象、または 2 7 k g / m² 以上の B M I を有し、少なくとも 1 つの併存疾患を有する対象を意味する。「肥満のリスクを有する対象」は、2 5 k g / m² ~ 3 0 k g / m² 未満の B M I を有し、他の点では健康な対象、または 2 5 k g / m² ~ 2 7 k g / m² 未満の B M I を有し、少なくとも 1 つの併存疾患を有する対象を意味する。

【 0 1 6 3 】

肥満に関連したリスクの増加は、アジア人においては、より低いボディ・マス・インデックス（B M I）で生じる。日本を含むアジア諸国では、「肥満」は、体重減少を要する又は体重減少により改善するであろう少なくとも 1 つの肥満誘発性または肥満関連併存疾患を有する対象が、2 5 k g / m² 以上の B M I を有する症状を意味する。日本を含むアジア諸国では、「肥満対象」は、体重減少を要する又は体重減少により改善するであろう少なくとも 1 つの肥満誘発性または肥満関連併存疾患を有する、2 5 k g / m² 以上の B M I を有する対象を意味する。アジア諸国では、「肥満のリスクを有する対象」は、2 3 k g / m² ~ 2 5 k g / m² 未満の B M I を有する対象である。

【 0 1 6 4 】

本明細書中で用いる「肥満」なる語は、肥満の前記定義の全てを含むと意図される。

【 0 1 6 5 】

肥満誘発性または肥満関連併存疾患には、I I 型糖尿病、耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウィック症候群、非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓症、一過性脳虚血発作、整形外科的障害、変形性関節炎、腰痛（l u m b o d y n i a）、月経異常および不妊が含まれるが、これらに限定されるものではない。特に、併存疾患には、高血圧症、高脂血症、脂質異常症、耐糖能異常、心血管疾患、睡眠時無呼吸、糖尿病および他の肥満関連症状が含まれる。

【 0 1 6 6 】

（肥満および肥満関連障害の）「治療」は、肥満対象の体重を減少または維持させるた

10

20

30

40

50

めの、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドの投与を意味する。1つの治療結果は、肥満対象の体重が本発明の化合物の投与の直前のその対象の体重と比較して減少することである。もう1つの治療結果は、ダイエット、運動または薬物療法の結果として既に減少した体重の再増加の予防でありうる。もう1つの治療結果は、肥満関連疾患の発生および/または重症度の低減でありうる。該治療は、適切には、対象による食物またはカロリー摂取の減少、例えば、総食物摂取の減少、または食事の特定の成分（例えば、炭水化物または脂肪）の摂取の減少、および/または栄養吸収の抑制、および/または代謝速度の減少の抑制、および体重減少を要する患者における体重減少をもたらさう。該治療はまた、代謝速度の変化、例えば、代謝速度の増加（これは、代謝速度の減少の抑制の代わりに、またはそれに加えて生じうる）、および/または通常は体重減少から生じる代謝抵抗性の最小化をもたらさう。

10

【0167】

（肥満および肥満関連障害の）「予防」は、肥満のリスクを有する対象の体重を減少または維持させるための本発明の化合物の投与を意味する。1つの予防結果は、肥満のリスクを有する対象の体重が本発明の化合物の投与の直前のその対象の体重と比較して減少することである。もう1つの予防結果は、ダイエット、運動または薬物療法の結果として既に減少した体重の再増加の予防でありうる。もう1つの予防結果は、肥満のリスクを有する対象における肥満の発生開始の前に治療投与を行った場合の肥満の発生の予防でありうる。もう1つの治療結果は、肥満のリスクを有する対象における肥満の発生開始の前に治療投与を行った場合の肥満関連障害の発生および/または重症度の低減でありうる。更に、既に肥満である対象において治療を開始した場合、そのような治療は肥満関連障害、例えば動脈硬化症、II型糖尿病、多嚢胞性卵巣疾患、心血管疾患、変形性関節症、皮膚障害、高血圧、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症（これらに限定されるものではない）の発生、進行または重症化を予防さう。

20

【0168】

本発明における肥満関連障害は、肥満に関連している、または肥満により引き起こされる、または肥満から生じる。肥満関連障害の例には、過食および過食症、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度およびインスリン抵抗性の上昇、脂質異常症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心疾患、異常な心臓リズムおよび不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈性心疾患、突然死、脳卒中、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、ブラダー・ウィリー症候群、フレリッヒ症候群、GH欠乏患者、正常変異低身長、ターナー症候群、および代謝活性の低下または総除脂肪体重の百分率としての安静時エネルギー消費の減少を示す他の病的症状、例えば、急性リンパ性白血病を有する小児が含まれる。肥満関連障害の他の例としては、X症候群としても公知であるメタボリック症候群、インスリン抵抗性症候群、性機能および生殖機能不全、例えば不妊症、男性における性腺機能低下症および女性における多毛症、胃腸運動障害、例えば肥満関連胃食道逆流、呼吸器障害、例えば肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、心血管障害、炎症、例えば血管系の全身性炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風および腎臓癌が挙げられる。本発明の化合物は、肥満の続発的結果のリスクの低減、例えば、左心室肥大のリスクの低減にも有用である。

30

40

【0169】

本明細書中で用いる「糖尿病」なる語は、インスリン依存性糖尿病（IDDM；I型糖尿病としても公知）およびインスリン非依存性糖尿病（NIDDM；II型糖尿病としても公知）の両方を含む。I型糖尿病またはインスリン依存性糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的な欠乏により生じる。II型糖尿病またはインスリン非依存性糖尿病（すなわち、非インスリン依存性糖尿病）は、しばしばインスリンレベルが正常である又は更には上昇している場合にも生じ、インスリンに組織が適切に応答し得ない結果であるらしい。II型糖尿病患者のほとんども肥満である。GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドは、I型糖尿病およびII型糖尿病の両方を治療す

50

るのに有用である。G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、特に I I 型糖尿病の治療に有効である。G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、妊娠糖尿病の治療および / または予防にも有用である。

【 0 1 7 0 】

米国特許第 6 , 8 5 2 , 6 9 0 号 (その全体を参照により本明細書に組み入れることとする) は、栄養的有効量の 1 以上の栄養素またはそれらのいずれかの組合せと 1 以上のインスリン分泌性ペプチドとを含む製剤を非糖尿病患者に投与することを含む、栄養素の代謝を増強するための方法を開示している。本明細書に開示されている G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドはインスリン分泌性であり、グルコース代謝障害、例えばインスリン抵抗性を示すが明白な糖尿病を有さない患者、および何らかの理由により消化管経路で栄養を摂取できない患者に投与されうる。そのような患者には、手術患者、昏睡症状の患者、ショック症状の患者、消化器疾患を有する患者、消化ホルモン疾患を有する患者などが含まれる。特に、肥満患者、アテローム性動脈硬化症患者、血管疾患患者、妊娠糖尿病を有する患者、肝疾患、例えば肝硬変を有する患者、末端肥大症を有する患者、グルココルチコイド過剰、例えばコルチゾール処置またはクッシング病を有する患者、外傷、事故および手術などの後で生じる活性化対抗制御的ホルモンを有する患者、高トリグリセリド血症を有する患者、ならびに慢性膵炎を有する患者は、本発明に従い患者を低血糖または高血糖にさらすことなく容易かつ適切に栄養供給されうる。特に、そのような患者への投与は、約 1 6 0 ~ 1 8 0 ミリグラム / デシリットル (血中グルコース) のいわゆる腎閾値未満に患者の血漿グルコースを維持しつつ、栄養およびカロリー必要物を可能な限り迅速に患者に運搬するように治療を行うことを目的としている。腎閾値をぎりぎり下回るグルコースレベルを有さない正常患者も前記のとおり本発明に従い治療されうるが、グルコース代謝異常を有する患者、例えば腎閾値をぎりぎり上回る血漿グルコースレベルを有する高血糖患者も、それらの症状に適した療法が受けられる。特に、断続的な間隔で腎閾値未満の高血糖値を有するそのような患者は、以下のレジメンのいずれかによるインスリン分泌性ペプチドと栄養素との併用療法を受けることが可能である。そのような高血糖に罹患していない正常患者も、本明細書に開示されている G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドを使用して治療されうる。

【 0 1 7 1 】

本明細書に開示されている G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、薬学的に許容される担体と組合せられた場合、医薬組成物において使用されうる。そのような組成物は、本明細書に開示されている 1 以上のコアゴニストペプチドの治療的有効量と薬学的に許容される担体とを含む。そのような組成物は (本明細書に開示されているコアゴニストペプチドおよび担体に加えて) 希釈剤、充填剤、塩、バッファー、安定剤、可溶化剤、および当技術分野でよく知られた他の物質をも含みうる。本明細書に開示されているコアゴニストペプチドを含む組成物は、塩が薬学的に許容されるものである限り、所望により塩の形態で投与されうる。塩は、合成有機化学の分野の当業者に公知の標準的な方法を用いて製造されうる。

【 0 1 7 2 】

「個体」なる語はヒトおよび伴侶動物または家畜、例えばイヌ、ネコ、ウマなどを含むと意図される。したがって、本明細書に開示されている化合物を含む組成物は、ネコおよびイヌにおける肥満および肥満関連障害を治療または予防するのに有用である。したがって、「哺乳動物」は、伴侶動物、例えばイヌおよびネコを含む。

【 0 1 7 3 】

薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無毒性塩基または酸、例えば無機または有機塩基および無機または有機酸から製造されうる。無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛塩などが含まれる。特に好ましいのはアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。薬学的に許容される有機無毒性塩基に由来する塩には、第一、第二および第三級アミン、置

換アミン、例えば、天然に存在する置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が含まれる。「薬学的に許容される塩」なる語は更に、溶解度または加水分解特性を改変するための剤形として使用されうる、或いは、徐放またはプロドラッグ製剤において使用されうる全ての許容される塩、例えば、酢酸塩、ラク
10
トピオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムカート、炭酸塩、ナブシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N - メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エ
20
ジシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストラート、パルミチン酸塩、エシラート、パントテン酸、フマル酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクツロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニラート、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオク
20
ル酸塩、ヨウ化物、トシラート、トリフルオロ酢酸塩、イソチオナート、トリエチオジド、乳酸塩、パノアート、吉草酸塩などを含む。本明細書においては、本明細書に開示されている G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドに対する言及は、薬学的に許容される塩をも含むと意図されると理解されるであろう。本発明はまた、ナトリウム、アセタートおよびトリフルオロアセタート（これらに限定されるものではない）を含む薬学的に許容される対イオンを含む対イオンを含む。

【0174】

本明細書中で用いる「薬学的に許容される」なる語は、動物、より詳細にはヒトにおける使用に関して米国連邦政府の規制当局により承認されている又は米国薬局方もしくは他の一般に認められている薬局方に収載されていて、有効成分の生物活性の有効性を阻害し
30
ない無毒性物質を意味する。「担体」なる語は、治療用物質と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルを意味し、限定的なものではないが水および油のような無菌液体を含む。担体の特性は投与経路に左右される。本明細書に開示されている G C G / G L P - 1 受容体コアゴニストペプチドは、多量体（例えば、ヘテロ二量体またはホモ二量体）であるか、またはそれ自体もしくは他のペプチドとの複合体でありうる。したがって、本発明の医薬組成物は、そのような多量体または複合体形態の、本明細書に開示されている 1 以上のコアゴニストペプチドを含みうる。

【0175】

本明細書中で用いる「治療的有效量」は、有意義な患者の利益、すなわち、関連する医学的症状の治療、治癒、予防もしくは軽減、またはそのような症状の治療、治癒、予防もしくは軽減の率（速度）の増加を示すのに十分な医薬組成物または方法の各有効成分の総量を意味する。この語は、単独で投与される個々の有効成分に適用される場合には、その単独の成分を意味する。この語は、組合せに適用される場合には、組合せて又は連続的に又は同時に投与される場合のいずれであっても治療効果をもたらす有効成分の組合せられた量を意味する。

【0176】

医薬組成物は、本明細書に開示されている 1 以上のコアゴニストペプチド；本明細書に開示されている 1 以上のコアゴニストペプチドおよび代謝障害を治療するための 1 以上の他の物質を含むことが可能であり、あるいは本明細書に開示されている 1 以上のコアゴニストペプチドを含む医薬組成物は、代謝障害を治療するための物質を含む医薬組成物と共
50

に使用されうる。そのような障害には、肥満、メタボリックシンドロームまたはX症候群、II型糖尿病、糖尿病の合併症、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、胆石、骨関節炎および特定の形態の癌が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0177】

GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを1以上の他の薬物、ペプチドまたはタンパク質と同時に使用する場合、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドに加えてそのような他の薬物、ペプチドまたはタンパク質を含有する医薬組成物が提供される。したがって、本発明の医薬組成物には、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドに加えて1以上の他の有効成分をも含有するものが含まれる。該組成物中に含まれる他のタンパク質の例には、ヒトインスリン類似体、例えばインスリン・デテムル (d e t e m i r)、インスリン・グラルギン (g l a r g i n e) (U100またはU300)、インスリン・レベミル (l e v e m i r)、インスリン・グルリシン (g l u l i s i n e)、インスリン・デグルデック (d e g l u d e c) またはインスリン・リスプロ (l i s p r o) が含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0178】

本明細書に開示されている1以上のGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを含む医薬組成物を個体に投与する方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外および経口経路が含まれるが、これらに限定されるものではない。該組成物は、いずれかの簡便な経路により、例えば、注入またはボーラス注射、上皮または粘膜皮膚裏層 (例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など)、眼を介した吸収などにより投与可能であり、生物学的に活性な他の物質と共に投与されうる。投与は全身投与または局所投与でありうる。

20

【0179】

種々の運搬系 (デリバリーシステム) が公知であり、本明細書に開示されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを投与するために使用可能であり、それらには、リボソーム、微粒子、マイクロカプセル内への封入; ミニ細胞; ポリマー; カプセル; 錠剤などが含まれるが、これらに限定されるものではない。1つの実施形態において、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、小胞、特にリボソーム内で運搬される。リボソームにおいて、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、他の薬学的に許容される担体に加えて、水溶液中のラメラ層、不溶性単層、液晶、ミセルとして凝集形態で存在する脂質のような両親媒性物質と組合せられうる。リボソーム製剤のための適切な脂質には、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リゾレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などが含まれるが、これらに限定されるものではない。そのようなリボソーム製剤の製造は、例えば米国特許第4,837,028号および米国特許第4,737,323号に開示されているとおり、当技術分野の技術水準の範囲内である。更にもう1つの実施形態においては、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、運搬ポンプ (例えば、S a u d e k ら, New Eng l . J . Med . 321:574 (1989) を参照されたい) および半透過性ポリマー材 (例えば、H o w a r d ら, J . N e u r o s u r g . 71:105 (1989) を参照されたい) (これらに限定されるものではない) を含む制御放出 (コントロールリリース) 系において運搬されうる。また、制御放出系は、全身用量の一部のみによって要件が満たせるように、治療標的 (例えば、脳) の近傍に配置されうる。例えば、G o o d s o n , I n : M e d i c a l A p p l i c a t i o n s o f C o n t r o l l e d R e l e a s e , 1984. (CRC Press, B o c c a R a t o n , F l a .) を参照されたい。

30

40

【0180】

個々の障害または症状の治療において有効な本明細書に開示されているGCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドの1以上を含む組成物の量は、障害または症状の性質に左右され、当技術分野における平均的な技量の当業者によって標準的な臨床技術により決定されうる。また、所望により、最適な投与量範囲を特定することを助けるために、インビトロアッセイが使用されうる。製剤中で使用される厳密な用量は、投与経路、および疾

50

患または障害の全体的重症度にも左右され、実施者の判断および各患者の状況に応じて決定されるべきである。最終的には、担当医師が各患者を治療するために使用される組成物の量を決定する。最初は、担当医師は低い用量の組成物を投与し、患者の応答を観察するであろう。患者に最適な治療効果が得られるまで、該組成物のより大きな用量を投与することが可能であり、その時点で投与量をそれ以上は増加させない。一般に、哺乳動物の場合の1日量の範囲は、単一用量または分割用量において、約0.001mg～約100mg/kg体重、好ましくは0.01mg～約50mg/kg、最も好ましくは0.1～10mg/kgの範囲内である。一方、幾つかの場合には、これらの範囲を超える投与量を使用することが必要かもしれない。しかし、本明細書に開示されている1以上のコアゴニストペプチドを含む組成物の静脈内投与のための適切な投与量範囲は、一般に、活性化化合物約5～500マイクログラム(μg)/キログラム(Kg)体重である。鼻腔内投与のための適切な投与量範囲は、一般に、約0.01pg/kg体重～1mg/kg体重である。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から外挿されうる。坐剤は、一般に、0.5重量%～10重量%の範囲の有効成分を含有し、経口製剤は、好ましくは、10%～95%の有効成分を含有する。該ペプチドは、1日1回～4回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回または週1回(これらに限定されるものではない)を含むレジメンで投与されうる。最終的には、担当医師が、本発明の本明細書に記載の1以上のコアゴニストペプチドを含む組成物を使用する治療の適切な継続期間を決定する。投与量は個々の患者の年齢、体重および応答によっても変動するであろう。

10

20

【0181】

更に、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドおよび医薬組成物の成分の1以上が充填された1以上の容器を含む医薬パックまたはキットを提供する。所望により、医薬または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関により定められた形態の通知書が、そのような容器に付随していてもよく、その通知書は、ヒトへの投与に関する、製造、使用または販売の機関による承認を表す。

【0182】

本発明は更に、患者における代謝疾患または障害を治療するための前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれかの1以上を含む組成物の有効量を患者に投与することを含む、代謝疾患または障害に対する患者の治療方法を提供する。

30

【0183】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)または肥満である。特定の態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。特定の態様においては、患者は、2以上の代謝疾患または障害、例えば糖尿病およびNASH、NAFLDまたは肥満；肥満およびNASHまたはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【0184】

本発明は更に、代謝疾患または障害の治療用の医薬の製造のための、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれかの1つの使用を提供する。

40

【0185】

本発明は更に、代謝疾患または障害の治療用の医薬の製造のための、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれかの1つの使用を提供する。

【0186】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)または肥満である。特定の態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。特定の態様においては、医薬は、2以上の代謝疾患または障害、例えば糖尿病およびNASH、NAFLDまたは肥満；肥満およびNASHまたはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満の治療のためのものである。

50

【0187】

更に、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを含む前記組成物の任意1つの有効量を患者または個体に投与し、そして、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患または障害を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患または障害の治療方法を提供する。

【0188】

特定の態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する時点より前の時点で、GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。もう1つの態様においては、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する時点より前の時点で、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する。更にもう1つの態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与すると同時に、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。

10

【0189】

特定の態様においては、インスリンは、ヒトインスリンまたはインスリン類似体、例えばインスリン・デテムル(detemir)、インスリン・グラルギン(glargine)(U100またはU300)、インスリン・レベミル(levemir)、インスリン・グルリシン(glulisine)、インスリン・デグルデック(degludec)またはインスリン・リスプロ(lispro)である。

20

【0190】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)または肥満である。特定の態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。特定の態様においては、患者は、2以上の代謝疾患または障害、例えば糖尿病およびNASH、NAFLDまたは肥満；肥満およびNASHまたはNAFLD；糖尿病、NASHおよび肥満；糖尿病、NAFLDおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【0191】

本発明は更に、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれか1つ、インスリンまたはインスリン類似体および薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。

30

【0192】

本発明は更に、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれか1つ、インスリンまたはインスリン類似体および薬学的に許容される担体を含む組成物の、代謝疾患または障害の治療のための使用を提供する。

【0193】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0194】

本発明は更に、前記GCG/GLP-1受容体コアゴニストペプチドのいずれか1つ、インスリンまたはインスリン類似体および薬学的に許容される担体を含む組成物の、代謝疾患または障害の治療用の医薬の製造のための使用を提供する。

40

【0195】

特定の態様においては、インスリン類似体は、インスリン・デテムル(detemir)、インスリン・グラルギン(glargine)(U100またはU300)、インスリン・レベミル(levemir)、インスリン・グルリシン(glulisine)、インスリン・デグルデック(degludec)またはインスリン・リスプロ(lispro)を含む。

【0196】

特定の態様においては、代謝疾患または障害は、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

50

N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病は、I型糖尿病、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【0197】

以下の実施例は、本発明の更なる理解を促すことを意図したものである。

【0198】

実施例 1

R i n k - アミド P E G - P S 樹脂 (C h a m p i o n , B i o s e a r c h T e c h n o l o g i e s ; ロードイング 0 . 2 8 m m o l / g) または R i n k - アミド P S 樹脂 (C h e m I m p e x ロードイング 0 . 4 7 m m o l / g) を使用して、150 μ m o l のスケールのペプチド・マルチシンセサイザー・シンフォニー (S y m p h o n y) (P r o t e i n T e c h n o l o g i e s I n c .) での F m o c / t - B u 化学法を用いる固相合成により、表 1 のペプチドを合成した。

【0199】

全てのアミノ酸を、DMF 中に 0 . 3 M の濃度で溶解させた。アミノ酸を、DMF 中の等モル量の H A T U (O - (7 - アザ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ァート) の溶液 (0 . 3 M) および N M P 中の 2 倍モル過剰の D I E A (N , N - ジイソプロピルエチルアミン) の溶液 (2 M) で活性化させた。樹脂非含有アミノ基に対して、5 倍過剰の活性化アミノ酸で、一般には 1 時間アシル化反応を行い、ここで、H i s ¹ から T h r ⁷ まで、および F ² ² から V ² ³ まで、および D / E ¹ ⁵ から A i b ¹ ⁶ まで (A i b ¹ ⁶ を含有する配列に関して) 、二重の 4 5 分間のアシル化反応を行った。

【0200】

側鎖保護基は以下のとおりであった：A s p、M D、G l u、S e r、M S、D - S e r、T h r および T y r のための t e r t - ブチル；G l n および H i s のためのトリチル；L y s、T r p のための t e r t - ブトキシカルボニル；ならびに A r g のための 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。H i s は、配列構築の最後に B o c - H i s (T r t) - O H として導入された。アミノ酸 2 (L - メチオニン - スルホン) は、F m o c - L - メチオニン - スルホン - C O O H のアシル化により導入された。アルファメチルアミノ酸を含有する配列の全ての配列に関して、アルファメチルアミノ酸および対応する後続残基の取り込みは、H O A t (ヒドロキシベンゾアザトリアゾール) および D I C (N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド) との手動カップリングにより行われた。リジンまたは p A F (p - アミノメチル - L - フェニルアラニン) のリンカー - 脂質誘導体化に用いられる位置は、側鎖アミノ基上に D d e [1 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 - イリデン) エチル] または A l l o c (アリルオキシ - カルボニル) 保護基と共に導入された。配列番号 9 1 においては、リンカー誘導体化に用いられる位置は、H O A t、D I C を使用する手動カップリングとして、F m o c - N l e (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - P E G ₂ - N H - i v D d e) として取り込まれた。二重脂質を有する配列である配列番号 2 5、2 9 および 3 0 に関しては、10 位は L y s (A l l o c) - O H として取り込まれ、脂質二酸誘導体化の第 2 の位置は L y s (D d e) - O H として取り込まれた。p A F [F m o c - 4 - (D d e - アミノメチル) - フェニルアラニン] および F m o c - N l e (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - P E G ₂ - N H - i v D d e) アミノ酸は、後述のとおりに合成された。

【0201】

配列構築の最後にリンカー / 脂質誘導体化を進めるために、p A F (D d e) または L y s (D d e) または N l e (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - P E G ₂ - N H - i v D d e) のいずれかの D d e 保護基を、DMF 中の 2 % ヒドラジンの処理により除去した。L y s または p A F または N l e (1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - P E G ₂ - N H ₂) の側鎖を、H O A t および D I C を活性化剤として使用して、F m o c - G l u - O t B u (- グルタミン酸)、F m o c - P E G ₂ [8 - (9 - フルオレニルメチルオキシカ

ルボニル - アミノ) - 3, 6 - ジオキサオクタン酸] および脂質二酸 (; ヘキサデカン二酸 ; ; オクタデカン二酸 ; ; エイコサン二酸) の取り込みにより、種々のリンカーおよび脂肪二酸で誘導体化した。

【0202】

二重脂質化配列番号25、29、30の場合、Lys10からのAlloc保護基を、まず、DCM (ジクロロメタン) 中のPd (PPh₃)₄ およびPhSiH₃での処理により除去し、ついでFmoc - Glu - OtBu (- グルタミン酸) およびヘキサン酸で誘導体化した。ついで、その他のLysからのDdeの脱保護およびそれに続くリンカー / 脂質二酸での誘導体化を、その他の脂質化類似体に関して前記に記載されているとおりに行った。

10

【0203】

合成の終了時に、乾燥ペプチド樹脂を、25 mLの切断混合物、88% TFA、5% フェノール、2% トリイソプロピルシランおよび5% 水で室温で1.5時間個別に処理した。各樹脂を濾過し、ついで冷メチル - t - ブチルエーテルに加えて、ペプチドを沈殿させた。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷メチル - t - ブチルエーテルで洗浄して、有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを2回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、H₂O、20% アセトニトリルに再懸濁させ、凍結乾燥した。分取用Waters Deltapak C4 (40 × 200 mm、15 μm、300 オングストローム) を使用し、溶離液として (A) 水中の0.1% TFA および (B) アセトニトリル中の0.1% TFA を使用する逆相HPLCにより、粗ペプチド (3 mLのDMSO中の140 mg) を精製した。

20

【0204】

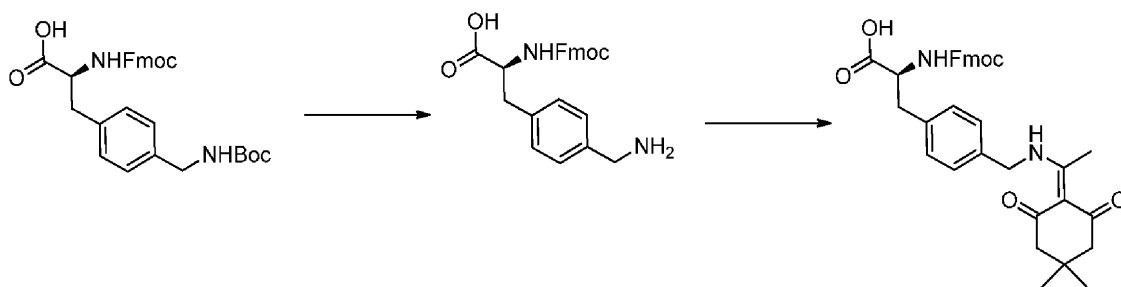
溶媒としてH₂O、0.1% TFA (A) およびCH₃CN、0.1% TFA (B) を使用して、BEH300 C4 Acquity Watersカラム 2.1 × 100 mm、1.7 μmを使用するAcquity UPLC Watersクロマトグラフで、分析用HPLCを45で行った。ペプチドをAcquity SQ検出器でのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした。

【0205】

Fmoc - 4 - (Dde - アミノメチル) - フェニルアラニンの合成。

【化11】

30



【0206】

Fmoc - 4 - (Boc - アミノメチル) - フェニルアラニンを、DCM / TFA 2 / 1中で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテルで処理して固体を得た。得られた粗物質をEtOH (19 mM) に溶解し、DIPEA (5当量) およびジメドン (Dimedone) (1.1当量) を反応混合物に加えた。60で3時間後、溶液をTFAでpH 4に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をAcOEtで処理し、1N HClで洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、最終生成物を黄色油として得、これを更にEt₂Oで処理して固体を得た。

40

【0207】

溶媒としてH₂O、0.1% TFA (A) およびCH₃CN、0.1% TFA (B) を使用し、以下の勾配: 10% Aから10% Bまで1分間、10% Bから90% Bまで4分

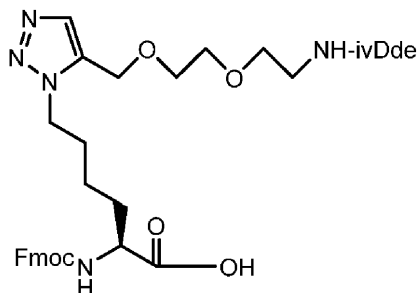
50

間（流速 0.4 mL / 分）を用いて、BEH300 C4 Acquity Waters 2.1 × 100 mm、1.7 μm を使用する Acquity UPLC Waters クロマトグラフで、最終化合物を 45 で特徴づけた。保護されたアミノ酸を、Acquity SQ 検出器でのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけた（実測分子量：581.5 Da；予想分子量：580.67 Da）。

【0208】

Fmoc-Nle(1,2,3-トリアゾール-5-PEG₂-NH-ivDde

【化12】

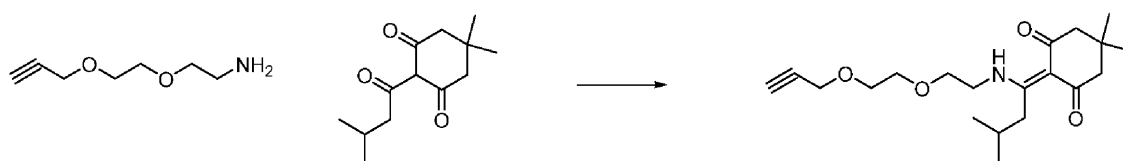


10

【0209】

の合成は以下のとおりであった。

【化13】



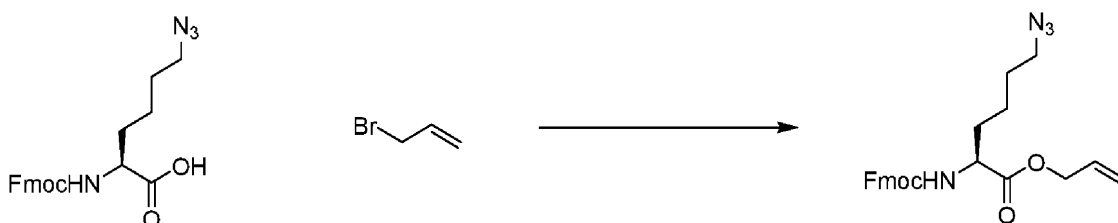
20

【0210】

エタノール（15 mL）中の 2-（2-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）エトキシ）エタンアミン（250 mg，1.746 mmol）および 5,5-ジメチル-2-（3-メチルブタノイル）シクロヘキサン-1,3-ジオン（0.763 mL，3.49 mmol）の攪拌懸濁液に、TFA（0.013 mL，0.175 mmol）を室温で加えた。ついで混合物を 24 時間還流し、溶媒を回転蒸発（ロータリーエバポレーション）させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：DCM 中の 0～15% メタノール）で精製して、5,5-ジメチル-2-（3-メチル-1-（（2-（2-（プロパ-2-イン-1-ロキシ）エトキシ）エチル）アミノ）ブチリデン）シクロヘキサン-1,3-ジオンを淡黄色油として収率 82% で得た。

30

【化14】



40

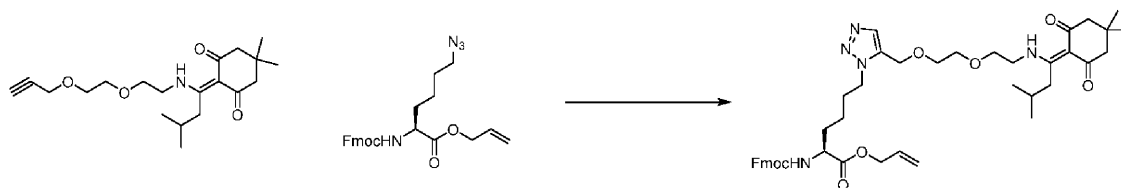
【0211】

Fmoc-Lys(N₃)-OH（500 mg，1.268 mmol）の DCM（ジクロロメタン）溶液を、水中の NaHCO₃（1 当量）の溶液（3 mL / mmol の NaHCO₃）にゆっくりと加えた。これを DCM 中の TBAAB（臭化テトラブチルアンモニウム；1 当量）および臭化アリル（5.28 当量）（1.1 mL / mmol の臭化アリル）の溶液に加えた。エマルジョンを室温で 24 時間激しく攪拌し、DCM で 3 回抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、酢酸エチル：ヘキサン 0～50%）により精製して、生成物（S）-

50

アリル 2 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 6 - アジドヘキサノートを白色固体として収率 92 % で得た。

【化 15】



【0212】

10

グローブボックス内で、 $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ (65.6 mg, 0.082 mmol) を、セプタムキャップ付きのマイクロ波チューブに加えた。ジオキサン (5 mL) を加えた。5, 5 - ジメチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ((2 - (2 - (プロパ - 2 - イン - 1 - ロキシ) エトキシ) エチル) アミノ) プチリデン) シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (360 mg, 1.030 mmol) をジオキサン (2.5 mL) に溶解し、触媒溶液に加えた。最後に、ジオキサン (2.5 mL) 中の (S) - アリル 2 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 6 - アジドヘキサノート (448 mg, 1.030 mmol) を、反応混合物に加えた。反応物を、油浴内で 60 で 12 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (80 g SiO_2 、酢酸エチル : ヘキサン 0 ~ 60 %、ついでジクロロメタン / メタノール 0 ~ 20 %) により精製して、生成物である (S) - アリル 2 - ((((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) - 6 - (5 - ((2 - (2 - ((1 - (4, 4 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソシクロヘキシリデン) - 3 - メチルブチル) アミノ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ヘキサノートを淡黄色固体として収率 60 % で得た。

20

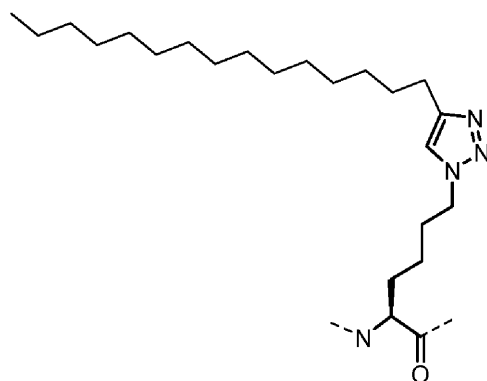
【0213】

Nle (1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - C_{15}) の合成

リンカーが C_{15} アルキルである Nle (1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - C_{15}) の構造は、

【化 16】

30



40

【0214】

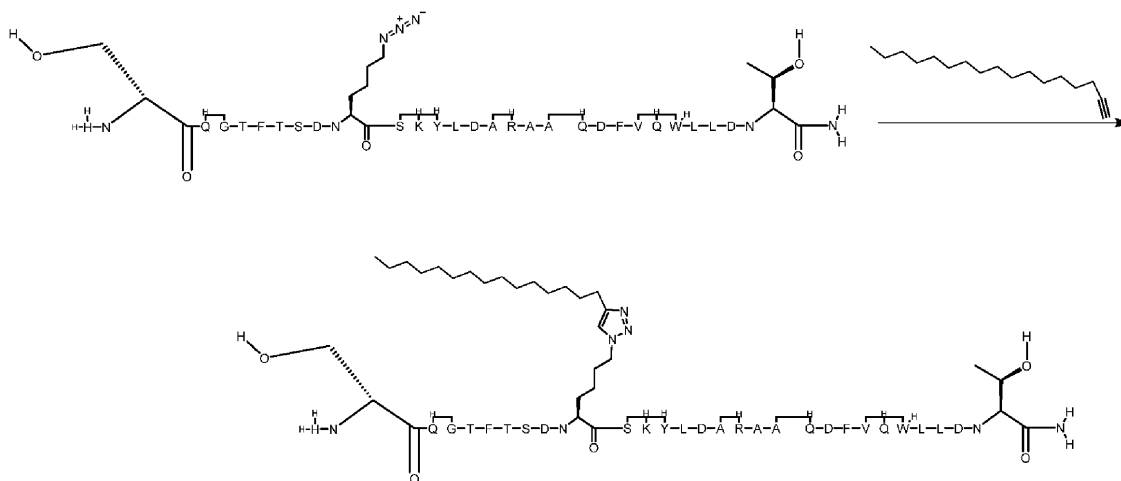
により表される。

【0215】

以下の式：

(HsQGTF TSDK (N3) SKYLDARA AQDFVQWLLDT - NH_2) (配列番号 126) の本発明の GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドを、以下に記載されているクリックケミストリーにより、リンカーに連結する。

【化 17】



10

【0216】

HsQGTFTSD(Lys(N3))SKYLDARAAQDFVQWLLD(配列番号127)(Biopeptek#173501-2、100mg、0.030mmol)およびヘプタデカ-1-イン(10.57mg、0.045mmol)を、DMSO(6mL)に溶解した。この溶液に、水性アスコルビン酸ナトリウム(5904μl、0.119mmol)と新たに混合された水中のCuSO₄・5H₂O(3.0mg/ml、1.979ml、0.024mmol)を水浴内で滴下した。該混合物をN₂で30秒間バブリングし、ついで密封し、室温で18時間振盪した。ついで、反応pHを、TFAを使用してpH3に調節した。生じた透明溶液を濾過して、精製(RPLCカラム、カラム: Waters CSH C18 5μ, 19×150mm; 流速: 25ml/分; 勾配: 水/ACN(アセトニトリル)(0.05% TFA 35~42%の存在下))を行った。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、表題化合物(10.1mg、2.70μmol、収率9.06%、純度96%)を得た。

20

【0217】

実施例2

配列:

30

HUQGTFTSDYSKYLDURAAQDFVK(PEG2PEG2 EC18-OH)WL2DT-NH2(配列番号110)

[凡例: U = アミノイソ酪酸; 2 = L-メチオニンスルホン; PEG2 = 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸; E = -グルタミン酸; C18-OH(オクタデカン二酸) = -CO-(CH₂)₁₆-COOH; tBu = tertブチル; およびfmoc = 9-フルオレニルメチルクロロホルマー]

のペプチドの合成

Rink-アミド-PS樹脂(Novabiochem, ローディング0.35mmol/g)を使用して、180μmolのスケールのペプチド・マルチシンセサイザー・シンフォニー(Symphony)(Protein Technologies Inc.)でのFmoc/t-Bu化学法を用いる固相合成により、該ペプチドを合成した。全てのアミノ酸を、DMF(ジメチルホルムアミド)中に0.3Mの濃度で溶解させた。アミノ酸を、DMF中の等モル量のHATU(O-(7-アザ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-ホスファート)の溶液(0.3M)およびNMP(N-メチルピロリジン)中の2倍モル過剰のDIEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)の溶液(2M)で活性化させた。樹脂非含有アミノ基に対して、5倍過剰の活性化アミノ酸で、一般には1時間アシル化反応を行い、ここで、His¹からThr⁷まで、およびF²²からV²³まで、およびD¹⁵からAib¹⁶まで(Aib¹⁶を含む配列に関して)、二重の45分間のアシル化反応を行った。側鎖保護基は以下のとおりであった: Glu、Ser、D-Ser(ser)、Th

40

50

r および Tyr のための tert - ブチル ; Asn 、 Gln および His のためのトリチル ; Lys 、 Trp のための tert - ブトキシ - カルボニル ; ならびに Arg のための 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。His は配列構築の最後に Boc - His (Trt) - OH として導入された。アミノ酸アルファ - アミノイソ酪酸 (Aib) は、Fmoc - Aib - OH のアシル化により導入された。アミノ酸 - Glu (- グルタミン酸) は、Fmoc - Glu - OtBu のアシル化により導入された。アミノ酸 2 (L - メチオニン - スルホン) は、Fmoc - L - メチオニン - スルホン - COOH のアシル化により導入された。リンカー - 脂質誘導体化に用いられるリジンはアミノ基の側鎖上に Dde [1 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 - イリデン) エチル] 保護基と共に導入された。構築後、Lys (Dde) の Dde 保護基を、DMF 中の 2 % ヒドラジンの処理により除去した。DMF 中、HOAt (1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール) および DIC を活性化剤として使用して、Fmoc - PEG₂ [8 - (9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル - アミノ) - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸] 、 Fmoc - Glu - OtBu (- グルタミン酸) で Lys の側鎖を誘導体化した。NMP 中、HOAt および DIC を活性化剤として使用して、脂質二酸 (オクタデカン二酸) を手動で導入した。合成の終了時に、乾燥ペプチド - 樹脂を 35 mL の切断混合物、88 % TFA (トリフルオロ酢酸) 、5 % フェノール、2 % トリイソプロピルシランおよび 5 % 水で、室温で 3 時間、個別に処理した。各樹脂を濾過し、ついで冷メチル - t - ブチルエーテルに加えて、ペプチドを沈殿させた。遠心分離後、ペプチドペレットを新鮮な冷メチル - t - ブチルエーテルで洗浄して、有機スカベンジャーを除去した。このプロセスを 2 回繰り返した。最終ペレットを乾燥させ、H₂O、20 % アセトニトリルに再懸濁させ、凍結乾燥した。分取用 Waters Delta pak C4 (40 × 200 mm、15 μm、300 オングストローム) を使用し、溶離液として (A) 水中の 0 . 1 % TFA および (B) アセトニトリル中の 0 . 1 % TFA を使用する逆相 HPLC により粗ペプチドを精製して、純粋な直鎖状ペプチドを得た。溶媒として H₂O、0 . 1 % TFA (A) および CH₃CN、0 . 1 % TFA (B) を使用して、BEH130 C4 Acquity Waters 2 . 1 × 100 mm、1 . 7 μm を使用する Acquity UPLC Waters クロマトグラフで、最終的なペプチドを 45 で特徴づけした。ペプチドを Acquity SQ 検出器でのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした (実測分子量 : 4140 . 6 Da ; 予想分子量 : 4141 . 67 Da) 。

【0218】

実施例 3

グルカゴン受容体 (GCGR) および GLP - 1 受容体 (GLP1R) におけるペプチドの活性を cAMP 活性アッセイにおいて測定した。

【0219】

GCG / GLP - 1 受容体コアゴニストペプチドを 100 % DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解し、10 点滴定が得られるように系列希釈した。ついで該ペプチド溶液を、384 ウェルアッセイプレート (150 nL / ウェル) 内に移した。ヒト GLP1R またはヒト GCGR を発現するアッセイ用凍結細胞を、DMEM 培地 (GIBCO (登録商標)) 、10 % FBS (GIBCO (登録商標)) 、1 × NEAA (GIBCO (登録商標)) 、1 × P / S (GIBCO (登録商標)) 、10 μg / mL プラスチジン (Blasticidin) (GIBCO (登録商標)) および 200 μg / mL ヒグロマイシン (Hygromycin) (GIBCO (登録商標)) からなる増殖培地に懸濁させた。ついで、20 % ヒト血清 (MP Biomedical) の存在下または非存在下で PBS (GIBCO (登録商標)) 、7 . 5 % BSA (Perkin Elmer) 、100 μM RO 20 - 1724 (Sigma) からなるアッセイバッファー中で細胞を希釈した。ついで該ペプチド溶液を含有するアッセイプレートに該細胞懸濁液 (15 μL) を加えた (ヒト GCGR では 30 , 000 細胞 / ウェル、ヒト GLP1R では 10 , 000 細胞 / ウェル) 。該細胞を、暗所で室温で 1 時間インキュベートした。Hit Hunt

er (商標) cAMPXSキット (Discover X) を製造業者のプロトコルに従い使用してcAMPの産生を測定した。プレートを、暗所で室温で1時間インキュベートした。EnVision Multilabelプレートリーダー (Perkin Elmer) を使用して発光を測定した。天然GLP-1およびグルカゴン (Bachem) を対照ペプチドとしてする。Levenberg-Marquardtアルゴリズムに基づく4パラメーターロジスティックフィットを用いて、EC₅₀値を計算した。結果を表2に示す。

【表 2】

表 2				
配列番号	ペプチド名	GCGR EC50 ヒト(nM)	GLP1R EC50 ヒト (nM)	hGCGR/h GLP1R (hTone)
1	TP565	5.420	2.260	2.4
2	TP579	>19.9	14.7	
3	TP583	6.37	0.74	8.6
4	TP584	6	1.3	4.6
5	TP578	0.604	4.95	0.1
6	TP580	1.09	0.46	2.4
7	TP581	4.95	1.69	2.9
8	TP582	4.95	2.57	1.9
9	TP585	1.13	0.566	2.0
10	TP588	2.67	2.92	0.9
11	TP589	19.8	2.07	9.6
12	TP590	5.03	1.64	3.1
13	TP592	3.39	2.42	1.4
14	TP594	4.95	2.6	1.9
15	TP576	1.45	1.88	0.8
16	TP577	4.54	1.67	2.7
17	TP586	4.95	1.23	>4.0
18	TP587	2.49	0.41	>4.1
19	TP591	2.88	1.31	2.2
20	TP593	0.73	4.95	< 0.15
21	TP595	0.4	>20	0.2
22	TP596	0.35	>20	0.2
23	TP599	3.47	2.21	1.6
24	TP600	1.75	0.57	3.1
25	TP601	1.8	8.5	0.2
26	TP602	2.17	0.36	6.3

10

20

30

40

27	TP603	1.88	1.17	1.6
28	TP605	3.75	1.98	1.9
29	TP606	1.01	1.84	0.5
30	TP607	0.57	1.06	0.5
31	TP610	0.19	>5	<0.01
32	TP611	0.2	>5	<0.02
33	TP612	2.04	4.95	<0.41
34	TP613	>5	3.34	>6
35	TP614	0.86	1.4	0.6
36	TP615	0.26	0.4	0.6
37	TP616	1.39	1.96	0.7
38	TP617	0.56	0.76	0.8
39	TP618	0.36	2.48	0.1
40	TP619	0.05	0.38	0.1
41	TP620	1.26	8.58	0.1
42	TP621	0.25	1.94	0.1
43	TP622	0.03	0.09	0.4
44	TP623	0.09	0.17	0.5
45	TP624	1	0.89	1.1
46	TP625	1.3	0.39	3.4
47	TP626	0.39	0.77	0.6
48	TP627	0.14	0.25	0.6
49	TP629	3.17	2.23	1.4
50	TP631	1.65	1.32	1.3
51	TP632	5.9	6.6	0.9
52	TP633	0.12	0.19	0.7
53	TP634	0.77	0.49	1.6
54	TP635	0.46	2.13	0.2
55	TP636	0.11	0.52	0.2
56	TP637	0.94	0.53	1.8
57	TP638	5.05	1.55	3.3
58	TP639	3.38	2.09	1.6
59	TP657	0.14	2.18	0.1

10

20

30

40

60	TP658	3.2	1.66	1.9
61	TP659	0.46	> 4.9	NA
62	TP660	4.54	3.59	1.3
63	TP661	0.61	>19.8	NA
64	TP662	1.45	0.52	2.8
65	TP663	0.22	0.38	0.6
66	TP664	0.36	0.22	1.7
67	TP665	0.79	1.6	4.9
68	TP666	>19.8	>19.8	NA
69	TP667	>19.8	>19.8	NA
70	TP672	0.35	0.51	0.7
71	TP673	0.22	0.67	0.3
72	TP674	1.08	0.45	2.4
73	TP675	0.3	0.71	0.4
74	TP676	0.82	0.26	3.1
75	TP677	1.42	0.76	1.9
76	TP678	0.25	0.91	0.3
77	TP679	0.13	0.18	0.7
78	TP680	0.59	0.19	3.0
79	TP681	0.27	0.15	1.8
80	TP682	2.35	2.31	1.0
81	TP683	4.97	0.62	NA
82	TP685	4.97	1.12	7.9
83	TP693	1.1	>4.9	NA
84	TP699	>19.8	>19.8	NA
85	TP700	>4.9	0.35	NA
86	TP701	>4.9	0.18	NA
87	TP702	0.35	0.27	1.4
88	TP703	>19.8	>19.8	NA
89	TP704	0.27	0.37	0.7
90	TP705	1.48	0.41	3.6
91	TP712	0.25	0.45	0.6
92	TP713	1.52	0.71	2.2

10

20

30

40

93	TP735	0.895	0.648	1.4
94	TP736	3.19	1.145	2.8
95	TP737	1.56	2.67	0.6
96	TP811	0.21	0.26	0.8
97	TP812	0.2	0.088	2.3
98	TP813	0.21	0.14	1.6
99	TP814	0.156	0.078	2.0
100	TP815	0.084	0.12	0.7
101	TP825	0.07	0.036	2.0
102	TP826	0.67	0.253	2.7
103	TP827	0.133	0.081	1.6
104	TP828	0.228	0.587	0.4
109	TP564	1.250	1.220	1.0
110	TP575	0.595	0.866	0.7
111	TP597	0.74	0.61	1.2
112	TP598	1.14	0.5	2.3
113	TP604	1.09	0.47	2.3
114	TP443	0.18	0.1	1.8
115	TP608	0.21	0.23	0.9
116	TP609	0.36	0.42	0.9
117	TP628	0.86	1.39	0.6
118	TP630	0.89	0.29	3.0
119	TP640	0.69	0.84	0.8
120	TP829	1.06	0.68	1.56
121	TP830	0.14	0.22	0.64
122	TP831	0.14	0.08	1.66

10

20

30

40

50

【 0 2 2 0 】

実施例 3

食餌誘発性肥満（DIO）マウスは抗肥満化合物の効力の研究におけるヒトの代用物として古くから使用されている。肥満化合物の研究においてそのようなマウスから得られた結果はヒトの場合に置き換えて解釈可能である（例えば、Nilssonら, *Acta Pharmacologica Sinica* 33: 173 - 181 (2012)（その全体を参照により本明細書に組み入れることとする）を参照されたい）。したがって、DIOマウスは、肥満を治療することを意図した化合物の効力の試験のためのヒトの代用物として有用である。

【 0 2 2 1 】

DIOマウスを1群8匹の群に分割し、各群の初期平均体重、食餌摂取および基礎グル

コースを釣り合わせた。各群のマウスに単一用量のペプチドまたはビヒクル対照を皮下（s c）注射した。投与用量は3～300nmol/kgで変動可能である。最初の投与の後、体重および食物摂取量を4日間毎日測定する。投与の5時間後、ついで4日間毎日、血中グルコースを測定する。別の組のマウスを同用量の各ペプチドで処理する。薬物曝露を測定するために、s c注射後の5時間、24時間、48時間および72時間の時点で連続採血を行った。

【0222】

本発明は本明細書においては例示実施形態に関して記載されているが、本発明はそれらに限定されないと理解されるべきである。本明細書における教示を利用する当業者はその範囲内の追加的な修飾および実施形態を認識するであろう。したがって、本発明は、本明細書に添付されている特許請求の範囲のみによって限定される。

10

【配列表】

2020535138000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/52124
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/28, A61K 38/26, C07K 14/605 (2018.01) CPC - A61K 38/28, A61K 38/26, C07K 14/605		
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) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/0114000 A1 (Merck Sharp & Dohme Corp.) 28 April 2016 (28.04.2016) abstract, para [0056], [0139], Table 1, SEQ ID NOs: 9, 15, 16	1-5, 7, 8, 14, 15/(1-5, 7-8, 14)
Y	WO 2017/074798 A2 (Merck Sharp & Dohme Corp.) 04 May 2017 (04.05.2017) abstract, pg 5, ln 15-30, SEQ ID NO: 50, Table 1	1-5, 7, 8, 14, 15/(1-5, 7-8, 14)
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 January 2019		Date of mailing of the international search report 28 JAN 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/52124

Box No. 1 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:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/52124

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- see extra sheet for Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5, 7, 8, 14, 15 (in part) limited to H(aib)QGTFTSD(K-fatty acid)SLYLD(aib)RAA(K-fatty diacid)DFVQWL(Mat sulphone)ET-NH2

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/52124

Continuation of:

Box No. III, Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-15, drawn to a GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide. The GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide will be searched to the extent that the peptide comprising the formula: $\text{HX2QGTFTSX9X10SLYLDX16RAAX20X21FVX24X25LX27X28TX30-NH2}$ (SEQ ID NO: 123) (Note, SEQ ID Nos: 124, 125, 105-107 are variants of SEQ ID NO: 123) wherein X2 is alb, X9 is Asp, X10 is Lys conjugated to a fatty acid, X16 is alb, X20 is Lys conjugated to a fatty diacid, X21 is Asp, X24 is Gln, X25 is Trp, X27 is L-Met sulphone, X28 is Glu, X30 is absent; with the proviso that for each co-agonist peptide, only one of X10, X20, X21, X24, or X28 is conjugated to a fatty diacid (corresponding to H(aib)QGTFTSD(K-fatty acid)SLYLD(aib)RAA(K-fatty diacid)DFVQWL(Met sulphone)ET-NH2) (Note, None of the peptides listed in claims 12-13 comprises Leucine 12). It is believed that claims 1-5, 7, 8, 14, 15 (in part) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide comprising H(aib)QGTFTSDKSLYLD(aib)RAA(K-fatty diacid)DFVQWL(Met sulphone)ET). Additional GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide comprising TP564 (Claims 1, 3-5, 8, 12, 14, 15 (in part)).

Group II: claims 16-34, drawn to a method or use of co-agonist peptide for treating a patient for a metabolic disease or disorder.

The inventions listed as Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I+ include the special technical feature of a composition composition GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptides, not required by Group II.

Group II includes the special technical feature of a method of treating a disease, not required by Groups I+.

No technical features are shared between the amino acid sequences of GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptides of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of claims 1 and 2, these shared technical features are previously disclosed by US 2016/0114000 A1 to Merck Sharp & Dohme Corp. (hereinafter 'Merck '000') and WO 2017/074798 A2 to Merck Sharp & Dohme Corp. (hereinafter 'Merck '798').

Merck '000 teaches (instant claim 1) GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide comprising the formula: $\text{HX2QGTFTSX9X10SLYLDX16RAAX20X21FVX24X25LX27X28TX30-NH2}$ (SEQ ID NO: 123) wherein X2 is D-ser, X9 is Asp, X10 is Lys conjugated to a fatty acid, X16 is Glu, X20 is Gln, X21 is Asp, X24 is Gln, X25 is Trp, X27 is Leucine, X28 is Asp, X30 is absent (para [0139], Table 1, SEQ ID NO: 16 (HsQGTFTSDK(gammaEgammaEC16)SLYLDERAAQDFVQWLLDT-NH2), but does not specifically teach the provision wherein that for each co-agonist peptide, only one of X10, X20, X21, X24, or X28 is conjugated to a fatty diacid.

Merck '798 discloses long-acting co-agonists of the glucagon and GLP-1 receptors (abstract) wherein X20 is Lys and conjugated to fatty diacid (pg 5, in 15-30, SEQ ID NO: 50, X20; Table 1, pg 26, TP564, HXQGTFTSKYDSKYLDXRAAK(PEG2 PEG2 gammaE-C20-OH)DFVQWL2DT-NH2). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have provided a co-agonist peptide comprising X20 of Lys-fatty diacid, because Merck '798 teaches that said modification prolong blood serum half-life (abstract).

Merck '000 teaches (instant claim 2) GCG/GLP-1 receptor co-agonist peptide comprising the formula: $\text{HX2QGTFTSDX10SLYLDX16RAAX20X21FVX24X25LX27X28TX30-NH2}$ (SEQ ID NO: 105) wherein X2 is D-ser, X9 is Asp, X10 is Lys conjugated to a fatty acid, X16 is Glu, X20 is Gln, X21 is Asp, X24 is Gln, X25 is Trp, X27 is Leucine, X28 is Asp, X30 is absent (para [0139], Table 1, SEQ ID NO: 16 (HsQGTFTSDK(gammaEgammaEC16)SLYLDERAAQDFVQWLLDT-NH2), and excludes peptides disclosed in Table 1 of WO2017074798 (Note, Table 1 of WO2017074798 does not disclose a co-agonist peptide comprising Leucine 12). Merck '000 does not specifically teach the provision wherein that for each co-agonist peptide, only one of X10, X20, X21, X24, or X28 is conjugated to a fatty diacid.

Merck '798 discloses long-acting co-agonists of the glucagon and GLP-1 receptors (abstract) wherein X20 is Lys is conjugated to fatty diacid (pg 5, in 15-30, SEQ ID NO: 50, X20; Table 1, pg 26, TP564, HXQGTFTSKYDSKYLDXRAAK(PEG2 PEG2 gammaE-C20-OH)DFVQWL2DT-NH2). It would have been obvious to have provided a co-agonist peptide comprising X20 of Lys-fatty diacid, because Merck '798 teaches that said modification prolong blood serum half-life (abstract).

As said technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Groups I+ and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
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 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	A 6 1 K 38/28	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, DK, 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), OA(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, BB, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

(74) 代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74) 代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74) 代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74) 代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74) 代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74) 代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也

(74) 代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74) 代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74) 代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74) 代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74) 代理人 100182132
弁理士 河野 隆

(74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72) 発明者 バラニ , アナンダン

アメリカ合衆国、02115-5727・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・33

(72)発明者 デン, シャオリン

アメリカ合衆国、07033・ニュー・ジャージー、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000

(72)発明者 ヒュアン, チュンフェイ

アメリカ合衆国、02115-5727・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・33

(72)発明者 ピアンキ, エリザベッタ

イタリア国、ローマ、600-00040・ポメーツィア、ローマ、ヴィア・ポンティーナ・ケーエム・30

(72)発明者 オルヴィエート, フェデリカ

イタリア国、ローマ、600-00040・ポメーツィア、ローマ、ヴィア・ポンティーナ・ケーエム・30

(72)発明者 ジュウ, ユービン

アメリカ合衆国、07033・ニュー・ジャージー、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000

F ターム(参考) 4C076 AA94 CC16 CC21 CC41 DD42 EE59 FF31

4C084 AA02 BA19 BA23 CA59 DB34 NA12 ZA70 ZA75 ZB11 ZC21

ZC33 ZC35 ZC41 ZC75

4H045 AA10 AA20 AA30 BA18 BA55 CA40 DA30 EA27 FA33 GA25

HA03