

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 10 月 28 日 (2021.10.28)

【公開番号】特開 2021-138740 (P2021-138740A)

【公開日】令和 3 年 9 月 16 日 (2021.9.16)

【年通号数】公開・登録公報 2021-044

【出願番号】特願 2021-96014 (P2021-96014)

【国際特許分類】

C 07K 14/575 (2006.01)

A 61P 3/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

A 61P 3/06 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 9/12 (2006.01)

A 61P 7/02 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 19/10 (2006.01)

A 61K 38/22 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07K 14/575

A 61P 3/00

A 61P 43/00 1 2 1

A 61P 3/10

A 61P 3/04

A 61P 3/06

A 61P 9/10 1 0 1

A 61P 9/00

A 61P 9/12

A 61P 7/02

A 61P 29/00

A 61P 19/10

A 61K 38/22

A 61K 45/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 8 日 (2021.9.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I I :

R<sup>1</sup>-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Glu-Leu-X15-X16-X17-X18-X19-X2

0-X21-Phe-X23-X24-X25-Leu-X27-X28-X29-Y1-R<sup>2</sup> ( I I )

により表される G I P 類似体

( 式中、

R<sup>1</sup> は、H-、Ac又はpGluであり；

X2は、Aib、Ala、D-Ala、Glyであり；

X12は、Ile又はIleであり；

X15は、Aspであり；

X16は、Ser、Glu、又はLysであり；

X17は、Ile又はIleであり；

X18は、His、Arg又はAlaであり；

X19は、Gln又はAlaであり；

X20は、Gln、Lys、Ala、His又はArgであり；

X21は、Ala、Asp又はGluであり；

X23は、Ile又はValであり；

X24は、Gluであり；

X25は、Tyr又はTrpであり；

X27は、Leu、Glu、Ser、Lys又はValであり；

X28は、Ala、Ser又はArgであり；

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

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

R<sup>2</sup> は、-NH<sub>2</sub>又は-OHであり；

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

前記 G I P 類似体は、1つ又は唯一の残基を含む)、あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

#### 【請求項 2】

Aib2、Arg20；

Aib2、Ile12、Arg20；

Ile12、Ile23；

Ile12；

Ile12、Ala21；

Aib2、Ile17、Lys20、Gly29；

DAla2、Ala28；

Aib2、Ile17、Lys20、Ala28；

Ala2、Arg20；

Ala2、Ile12、Arg20；

Ala2、Ile12、Ile23；

Ala2、Ile12；

Ala2、Ile12、Ala21；

Ala2、Ile17、Lys20、Gly29；

Ala2、Ala28；

Ala2、Ile17、Lys20、Ala28；

Gly2、Arg20；

Gly2、Ile12、Arg20；

Gly2、Ile12、Ile23；

Gly2、Ile12；

Gly2、Ile12、Ala21；

Gly2、Ile17、Lys20、Gly29；

Gly2、Ala28；

Gly2、Ile17、Lys20、Ala28；

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

【請求項3】

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

【請求項4】

$-Z^1$ は、末端に 又は $Z^2$ に対する $-X-$ の連結を有する脂肪鎖である

(式中、

$-X-$ は、結合、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

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

【請求項5】

$Z^1$ は、

式： $A-B-Alk-X-$

の基である

(式中、

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

Bは、結合又はリンカーであり；

Xは、結合、アシル( $-CO-$ )、スルフィニル( $-SO-$ )、又はスルホニル( $-SO_2-$ )であり；かつ、

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

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

【請求項6】

$Z^1$ は、 $A-B-C_{16-20}$ アルキレン $-(CO)-$ (式中、AはH又は $-COOH$ であり、Bは結合である)、例えば：

17-カルボキシ-ヘプタデカノイル  $HOOC-(CH_2)_{16}-(CO)-$ ；

19-カルボキシ-ノナデカノイル  $HOOC-(CH_2)_{18}-(CO)-$ ；

オクタデカノイル  $H_3C-(CH_2)_{16}-(CO)-$ ；又は、

エイコサノイル  $H_3C-(CH_2)_{18}-(CO)-$ ；

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

【請求項7】

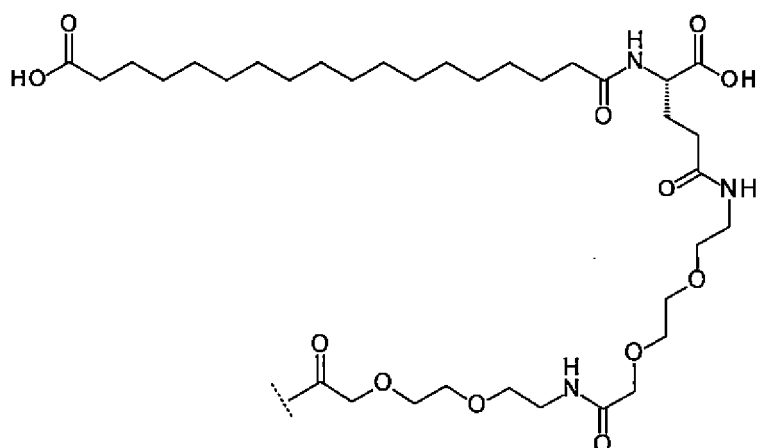
$Z^2$ は、窒素、酸素、又は硫黄原子であるYと一方の末端で結合し、かつ、結合、又はアシル( $-CO-$ )、スルフィニル( $-SO-$ )、スルホニル( $-SO_2-$ )又は不存在であるXと他方の末端で結合するスペーサである、請求項1～6のいずれか1項に記載のGIP類似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項8】

$-Z^1-Z^2$ は、

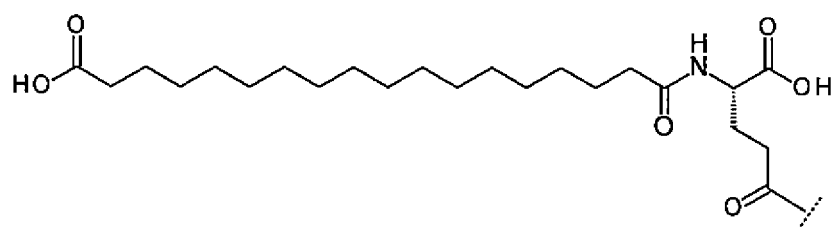
## 【化 1】

(i) [17-カルボキシ-ヘプタデカノイル]-isoGlu-Peg3-Peg3



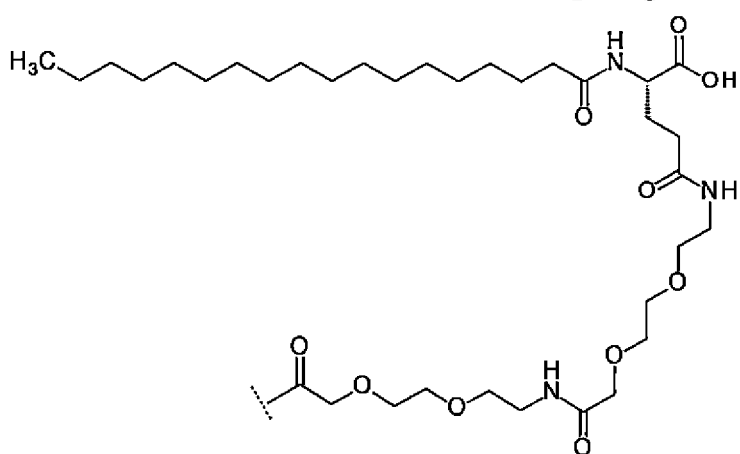
## 【化 2】

(ii) [17-カルボキシ-ヘプタデカノイル]-isoGlu



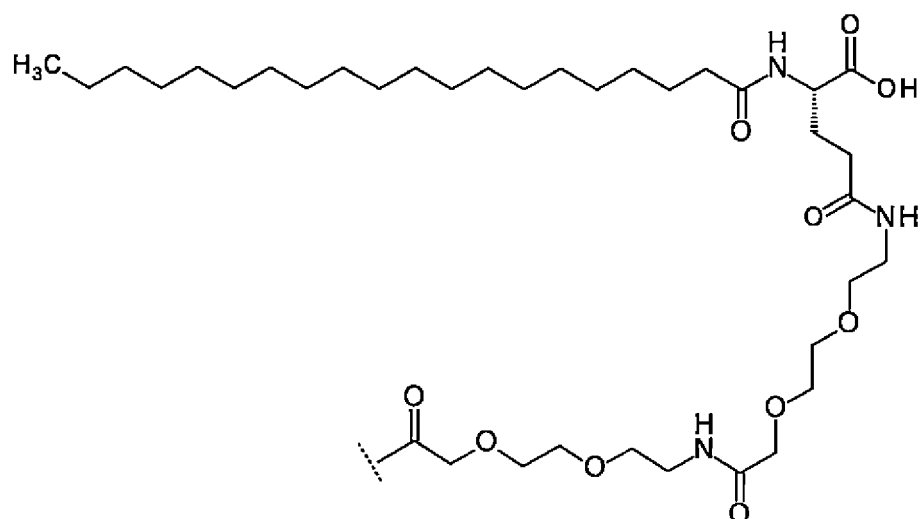
## 【化 3】

(iii) オクタ-デカノイル-isoGlu-Peg3-Peg3



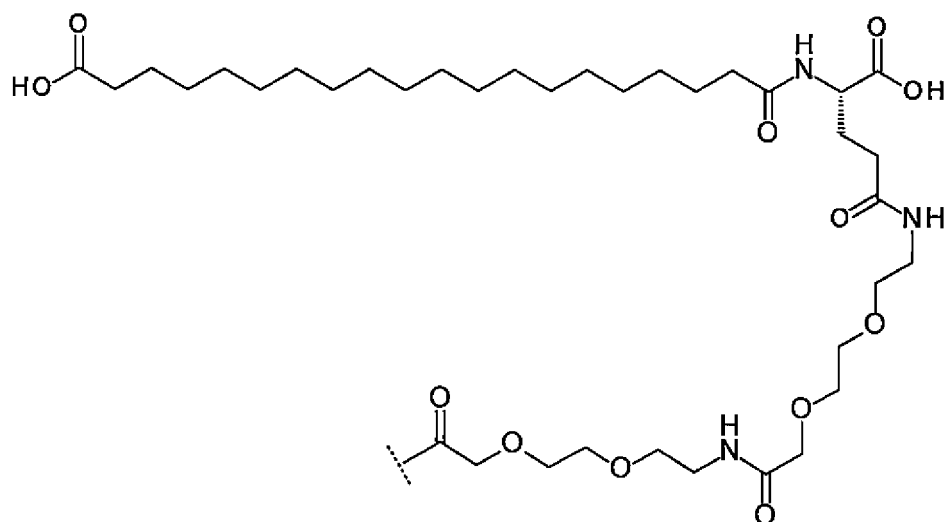
## 【化 4】

## (iv) エイコサノイル-isoGlu-Peg3-Peg3



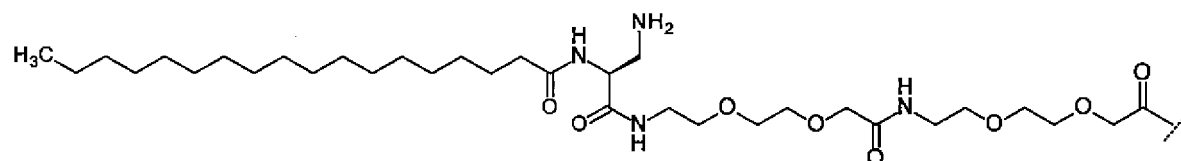
## 【化 5】

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



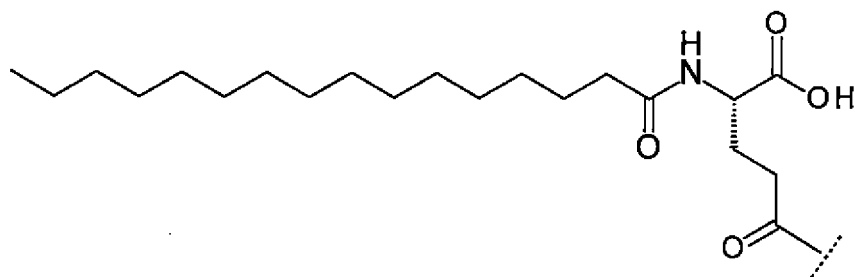
## 【化 6】

## (vi) オクタデカノイル-Dapa-Peg3-Peg3



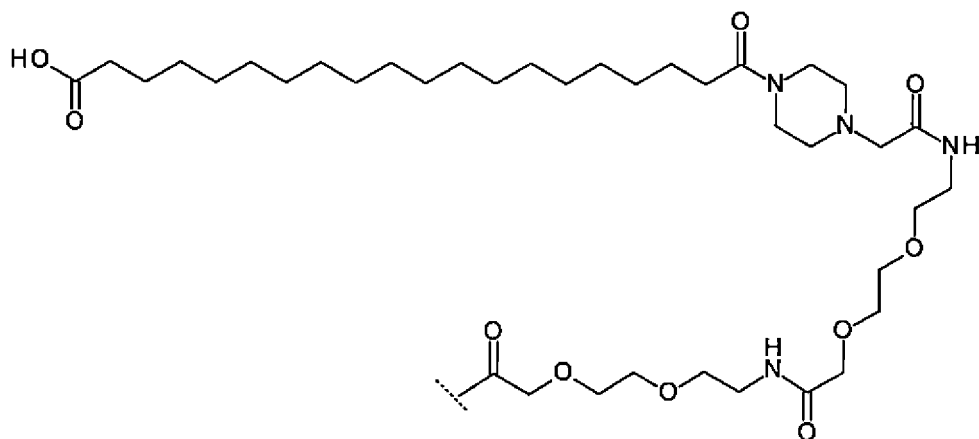
## 【化 7】

(vii) ヘキサデカノイル-isoGlu



## 【化 8】

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



である、

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

## 【請求項 9】

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AQR AFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AQR AFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYS ELDKIAQR AFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-DAla-EGTFISDYSIELDK AQR AFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQDFIEWLLAQGPSSGAPPPS ; 又は、

Y-Aib-EGTFISDYSIELDK AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

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

## 【請求項 10】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Y-Aib-EGTFISDYS-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -ELDKIAQRA  
FIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-DAIa-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AQR  
AFIEWLLAQGPSSGAPPPS ;

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

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

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

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

【請求項 11】

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELEK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AQ  
RAFVWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AQ  
RAFVWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AQ  
RAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( ( 19-カルボキシ-ノナデカノイル ) - [ ( ピペラジン-1-イル )  
- アセチル ] -Peg3-Peg3 ) -AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( ( 19-カルボキシ-ノナデカノイル ) - [ ( ピペラジン-1-イル )  
- アセチル ] -Peg3-Peg3 ) -AQRAFVWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( ( 19-カルボキシ-ノナデカノイル ) - [ ( ピペラジン-1-イル )  
- アセチル ] -Peg3-Peg3 ) -AQKEFVWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AQ  
KEFVWLLAAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AA  
QDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( ( 19-カルボキシ-ノナデカノイル ) - [ ( ピペラジン-1-イル )  
- アセチル ] -Peg3-Peg3 ) -AAQDFIEWLLAGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYS-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -ELDKIAQ  
RAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-DAIa-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] - isoGlu-Peg3-Peg3 ) -A  
QRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

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

QDFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( [ 19-カルボキシ-ノナデカノイル ] -isoGlu-Peg3-Peg3 ) -AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ; 又は、

H-Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K ( ( 19-カルボキシ-ノナデカノイル ) - [ ( ピペラジン-1-イル ) -アセチル ] -Peg3-Peg3 ) -AAQAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> ;

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

【請求項 1 2】

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

【請求項 1 3】

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

【請求項 1 4】

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

【請求項 1 5】

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

【請求項 1 6】

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

【請求項 1 7】

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

【請求項 1 8】

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

【請求項 1 9】

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

【請求項 2 0】

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

【請求項 2 1】

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

【請求項 2 2】

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

【請求項 2 3】

前記血栓形成亢進状態は、高レベルの血中フィブリノーゲン又は高レベルの血中プラスミノノーゲン活性化因子インヒビター 1 を含む、請求項 2 0 に記載の使用のための G I P 類



似体あるいはその医薬的に許容し得る塩又は溶媒和物。

【請求項 24】

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

【請求項 25】

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