(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-536727
(P2024-536727A)
(43)公表日　令和6年10月8日(2024.10.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*14/575 (2006.01)*	C07K	14/575	ZNA	4C084
A61P	*3/10 (2006.01)*	A61P	3/10		4H045
A61P	*3/06 (2006.01)*	A61P	3/06		
A61P	*9/10 (2006.01)*	A61P	9/10	101	
A61P	*9/12 (2006.01)*	A61P	9/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全92頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-514511(P2024-514511)
(86)(22)出願日　令和4年9月5日(2022.9.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月18日(2024.4.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/074607
(87)国際公開番号　WO2023/031455
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　21315153.3
(32)優先日　令和3年9月6日(2021.9.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　504456798
サノフイ
ＳＡＮＯＦＩ
フランス国７５０１７パリ．　アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100216105
弁理士　守安 智
(72)発明者　トーマス・ベーム
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者　アンドレアス・エヴァース
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　強力で選択的なＧＩＰ受容体アゴニストとしての新規のペプチド

(57)【要約】
本発明は、ペプチド選択的ＧＩＰ受容体アゴニスト、及びその医療的使用に関し、例えば、糖尿病及び肥満、高血糖を含むメタボリックシンドロームの障害の処置、並びに吐き気及び嘔吐を伴う障害の処置における医療的使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－R^2　Ｉ
（式中、
R^1は、Ｈ又はC_1～C_4－アルキルであり、
Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１４は、アミノ酸残基Ｌｅｕを表しているか、又はＬｙｓであり、ここで、－NH_2側鎖基は、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、
｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、又は
｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ
で官能化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｉｌｅ、Ｇｌｎ、及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１８は、アミノ酸残基Ｈｉｓを表しているか、又はＬｙｓであり、ここで、－NH_2側鎖基は、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、
｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、又は
｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ
で官能化されており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３１は、Ｇｌｙ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しているか、又はＸ３０がＬｙｓである場合には、Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｉｂ－Ｌｙｓ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓであり、
R^2は、NH_2又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
式中、

Ｘ１４が、官能化されたＬｙｓである場合には、Ｘ１８は、Ｈｉｓであり、
Ｘ１４が、Ｌｅｕである場合には、Ｘ１８は、官能化されたＬｙｓであり；
ここで、化合物
R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－R^2は除外される、
化合物、又はその塩若しくは溶媒和物。
【請求項２】
請求項１に記載の式ＩＩ
R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｇｌｙ－R^2　ＩＩ
（式中、
R^1は、Ｈ又はC_1～C_4－アルキルであり、
Ｘ６は、Ｐｈｅ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１４は、Ｌｙｓを表しており、ここで、－NH_2側鎖基は、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、
｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、及び
｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ
から選択される基で官能化されており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
R^2は、NH_2又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物。
【請求項３】
請求項１に記載の式ＩＩＩ
R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－R^2　ＩＩＩ
（式中、
R^1は、Ｈ又はC_1～C_4－アルキルであり、
Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－NH_2側鎖基は、｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｉｌｅ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しているか、又はＸ３０がＬｙｓである場合には、Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｉｂ－Ｌｙｓ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓであり、
Ｒ^{2}は、ＮＨ$_{2}$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
ここで、化合物
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｒ^{2}は除外される、
化合物、又はその塩若しくは溶媒和物。
【請求項４】
請求項１に記載の式ＩＶ
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｌｅｕ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｇｌｎ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｘ３１－Ｒ^{2}　ＩＶ
（式中、
Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルであり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｇｌｎ及びＩｌｅから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１８は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、
Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、及びＰｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｒ^{2}は、ＮＨ$_{2}$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物。
【請求項５】
請求項１から３のいずれか一項に記載の式ＩＩＩ
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－Ｒ^{2}　ＩＩＩ
（式中、
Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルであり、
Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、

Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｉｌｅ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３１は、アミノ酸残基Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒを表しており、
R^2は、NH_2又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
ここで、化合物
R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－R^2は除外される、
化合物、又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項６】
配列番号４～３８の化合物から選択される請求項１に記載の化合物、及びその塩又は溶媒和物。

【請求項７】
配列番号４～１８の化合物から選択される請求項１に記載の化合物、及びその塩又は溶媒和物。

【請求項８】
配列番号１９～３５の化合物から選択される請求項１に記載の化合物、及びその塩又は溶媒和物。

【請求項９】
配列番号３６～３８の化合物から選択される請求項１に記載の化合物、及びその塩又は溶媒和物。

【請求項１０】
ヒト医療での使用のための請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】
少なくとも１種の薬学的に許容される単体と共に、医薬組成物中に活性剤として存在する請求項１０に記載の使用のための化合物。

【請求項１２】
耐糖能障害、インスリン抵抗性、前糖尿病、空腹時グルコース増加、高血糖、２型糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化、冠動脈心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中、又はこれらの個々の疾患成分の任意の組み合わせの処置のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１３】
食欲、摂食、及びカロリー摂取の制御、体重増加の予防、体重減少の促進、過剰体重の減少、並びに病的肥満を含む肥満の全体的処置のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１４】
骨粗鬆症の処置又は予防のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１５】

吐き気及び嘔吐の処置又は予防のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項１６】
糖尿病及び肥満の同時処置のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項１７】
患者の血糖値を減少させるための及び／又はＨｂＡ１ｃレベルを低下させるための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項１８】
患者の体重を減少させるための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項１９】
医薬品としての使用のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の少なくとも１種の化合物、又はこれらのいずれかの生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、例えば、糖尿病及び肥満、高血糖等のメタボリックシンドロームの障害の処置、並びに吐き気及び嘔吐に関連する障害の処置での、選択的なＧＩＰ受容体アゴニストである新規のペプチド性化合物、及びその医学的使用に関する。本発明の化合物は、エキセンディン－４から構造的に導かれており、ｍ－クレゾール又はフェノールの様な抗菌保存料の存在下でも生理的条件で高い溶解性及び安定性を示し、これにより、他の抗糖尿病化合物との組み合わせに特に適している。このエキセンディン－４ペプチド類似体は、他のＧＰＣＲに対する優れた選択性、好ましい物理化学的特性、薬物動態特性の改善、及び関連する動物モデルにおける有益なインビボ効果と共に、ＧＩＰ受容体に対する高いインビトロ効力を示す。
【背景技術】
【０００２】
ＧＩＰ及びＧＬＰ－１は、経口ブドウ糖負荷に対するインスリン反応の７０％超を占めるインクレチン効果の主な原因となる２種の腸内分泌細胞由来ホルモンである（Ｂａｇｇｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ ２００７，１３２，２１３１）。
【０００３】
ＧＩＰ（グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド）はまた、ｈＧＩＰ又はｈＧＩＰ（１－４２）とも称されており、摂食後に腸管Ｋ細胞から放出される４２個のアミノ酸のペプチドである。
【０００４】
ＧＩＰのアミノ酸配列は、配列番号１で示される。
H_2N－ＹＡＥＧＴＦＩＳＤＹＳＩＡＭＤＫＩＨＱＱＤＦＶＮＷＬＬＡＱＫＧＫＫＮＤＷＫＨＮＩＴＱ－ＯＨ
【０００５】
ＧＩＰ及びその類似体は、ベータ細胞からのグルコース依存性インスリン分泌を引き起こし、そのため、低血糖のリスクを伴うことなくグルコースが調節される。ＧＩＰは、膵島への直接的な効果の結果として糖調節効果を示す（Ｔａｍｉｎａｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ １９７７，２６，４８０；Ａｄｒｉａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ １９７８，１４，４１３；Ｌｕｐｉ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｇｕｌ Ｐｅｐｔ ２０１０，１６５，１２９）。加えて、正常なヒト及び糖尿病のヒトにおいて、ＧＩＰ類似体は、アルファ細胞からのグルカゴン分泌を引き起こす（Ｃｈｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２００９，５８，１３４２；Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２０１１，６０，３１０３）。この効果により、低血糖を自覚

していない糖尿病対象の低血糖リスクをさらに最小限に抑える可能性がある。ＧＩＰペプチドはまた、前臨床モデルにおいて、骨及び神経保護に有益な効果をもたらすことが示されており、この効果は、ヒトに置き換えられた場合には、高齢の糖尿病対象にとって有用であり得る（Ｄｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ Ｒｅｓ ２００８，２３，５３６；Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｔａｒｇｅｔｓ ２０１８，２２，６１５；Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ ２０１８，１０３，２８８）。加えて、前臨床データは、ＧＩＰは制吐効果を有し得、且つ前臨床動物モデルにおいて吐き気及び嘔吐を誘発するメカニズム（例えば、ＰＹＹ）により引き起こされる嘔吐を予防し得ることを示す（米国特許出願公開第２０１８／０２９８０７０号明細書）。

【０００６】

ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド１）は、腸内上皮内分泌Ｌ細胞中で産生される３０個のアミノ酸のペプチドである。

【０００７】

ＧＬＰ－１（７－３６）のアミノ酸配列は、配列番号２で示される。

H_2N－ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ－NH_2

【０００８】

Ｈｏｌｓｔ（Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．２００７，８７，１４０９）及びＭｅｉｅｒ（Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．２０１２，８，７２８）は、ＧＬＰ－１受容体アゴニストが、空腹時及び食後の血糖値（ＦＰＧ及びＰＰＧ）を減少させることにより、２型糖尿病（Ｔ２ＤＭ）の患者の血糖コントロールを改善することを示す。

【０００９】

エキセンディン－４（配列番号３）は、アメリカドクトカゲ（Ｇｉｌａ ｍｏｎｓｔｅｒ）（ヘロデルマ・サスペクタム（Ｈｅｌｏｄｅｒｍａ ｓｕｓｐｅｃｔｕｍ））の唾液腺により産生される３９個のアミノ酸のペプチドである。エキセンディン－４は、ＧＬＰ－１受容体の活性化因子であるが、ＧＩＰ受容体の活性化は非常に低く、グルカゴン受容体を活性化しないことが示されている（Ｆｉｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．２０１３，５（２０９），１５１）。

【００１０】

エキセンディン－４のアミノ酸配列は、配列番号３で示される。

H_2N－ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ－NH_2

【００１１】

エキセンディン－４は、ＧＬＰ－１（ＧＬＰ－１（７－３６）アミド：配列番号２）で観察される糖調節作用の多くを共有する。臨床試験及び非臨床試験により、エキセンディン－４は、いくつかの有益な抗糖尿病特性（例えば、インスリン合成及び分泌のグルコース依存性増強、グルカゴン分泌のグルコース依存性抑制、胃内容排出の遅延、摂食量及び体重の減少、並びにベータ細胞の質量及びベータ細胞機能のマーカーの増加を有していることが示されている。

【００１２】

これらの効果は、糖尿病患者だけでなく、肥満に悩む患者にも有益であり得る。肥満の患者は、糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管疾患、及び筋骨格疾患に罹るリスクが高い。

【００１３】

ＧＬＰ－１、グルカゴン、及びオキシントモジュリンと比較して、エキセンディン－４は、溶液中及び生理的条件下での溶解性及び安定性（例えば、ＤＰＰ４又はＮＥＰ等の酵素による分解に対する酵素安定性）等の有益な物理化学的特性を有しており、その結果、インビトロでの作用の持続時間が長くなる。

【００１４】

それにもかかわらず、エキセンディン－４はまた、１４位でのメチオニン酸化（Ｈａｒｇｒｏｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｇｕｌ．Ｐｅｐｔ．２００７，１４１，１１３）及び２

８位でのアスパラギンの脱アミド化及び異性化（国際公開第２００４／０３５６２３Ａ２号パンフレット）に起因して、化学的に不安定であることも示されている。従って、安定性は、１４位でのメチオニンの置換、並びにアスパルチミド形成による分解を受けやすいことが知られている配列（特に、２８位及び２９位でのＡｓｐ－Ｇｌｙ又はＡｓｎ－Ｇｌｙ）の回避により改善される可能性がある。

【００１５】

ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体の共活性化

例えば、１つの調製物中でＧＬＰ－１の作用及びＧＩＰの作用を組み合わせることによるＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体の二重活性化により、市販のＧＬＰ－１アゴニストであるリラグルチドと比較して、Ｔ２ＤＭ及び肥満のマウスにおいて血糖値の大幅な減少、インスリン分泌の増加、及び体重の減少を伴う治療原理が得られ（例えば、Ｇａｕｌｔｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｓｃｉ（Ｌｏｎｄ）２０１１，１２１，１０７）、この効果は、ヒトに置き換えられた場合には、肥満又は代謝障害の処置にとって有用であり得ることが説明されている。天然のＧＬＰ－１及びＧＩＰは、同時注入後のヒトにおいて、相加的に相互作用することが証明されており、ＧＬＰ－１単独と比較してインスリン分泌促進効果が大幅に増加している（Ｎａｕｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．１９９３，７６，９１２）。

【００１６】

Ｆｉｎａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．２０１３，５，１５１）、Ｆｒｉａｓ ｅｔ ａｌ．（Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂ．２０１７，２６，３４３）、Ｐｏｒｔｒｏｎ ｅｔ ａｌ（Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｏｂｅｓ．Ｍｅｔａｂ．２０１７，１９，１４４６）、及びＣｏｓｋｕｎ ｅｔ ａｌ．（Ｍｏｌ．Ｍｅｔａｂ．２０１８，１８，３）は、１つの分子中でＧＬＰ－１の作用及びＧＩＰの作用を組み合わせることによるＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体の二重アゴニストを説明しており、ＬＹ３２９８１７６（Ｔｉｒｚｅｐａｔｉｄｅ）が、臨床試験で研究された（Ｃｏｓｋｕｎ ｅｔ ａｌ．）。これは、数ある中でもＧＩＰ受容体を介したインスリン分泌の増加に起因する、抗糖尿病作用、体重減少、及び純粋なＧＬＰ－１アゴニストよりも優れた顕著な血糖降下効果を伴う治療原理につながる。

【００１７】

エキセンディン－４の類似体として設計されており且つ脂肪酸側鎖で置換されている、ＧＬＰ－１受容体及びＧＩＰ受容体の二重ペプチドアゴニストが、国際公開第２０１４／０９６１４５Ａ１号パンフレット、同第２０１４／０９６１５０Ａ１号パンフレット、同第２０１４／０９６１４９Ａ１号パンフレット、及び同第２０１４／０９６１４８Ａ１号パンフレット、；並びに国際公開第２０１１／１１９６５７Ａ１号パンフレット、同第２０１６／１１１９７１Ａ１号パンフレット、同第２０１６／１３１８９３Ａ１号パンフレット、及び同第２０２０／０２３３８６Ａ１号パンフレットで説明されている。エキセンディン－４に基づいており且つ遺伝子コードされていないアミノ酸により安定化されているＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体アゴニストもまた、国際公開第２０１５／０８６７３０Ａ１号パンフレット、同第２０１５／０８６７２９Ａ１号パンフレット、及び同第２０１５／０８６７２８Ａ１号パンフレットで説明されている。

【００１８】

特異的ＧＩＰ受容体アゴニスト

ＧＩＰ受容体アゴニストは、前臨床モデルにおいて、ＧＬＰ－１類似体と共投与されると、血糖コントロール及び体重減少への選択的ＧＬＰ－１Ｒアゴニストの有効性を増強する。ＧＩＰ受容体及びＧＬＰ－１受容体の活性化の理想的な比率を特定可能にするために、例えば、患者の体重減少に対して最大限の効果を達成するために、及び各ＧＰＣＲ受容体アゴニストの理想的な用量で患者を処置するために、ＧＩＰ受容体を選択的に活性化する化合物が必要とされている。

【００１９】

ＧＩＰ受容体に対する親和性が高く、且つＧＩＰ受容体に対するアゴニスト活性が高い

が、ＧＬＰ－１受容体に対する親和性が低下している、有益な物理化学的特性及び半減期の延長も有するペプチドを見出す試みがなされている。ＧＩＰ自体は、水溶液中で凝集及び細動を起こしやすく、２分という非常に短い半減期を有する（Ｍｅｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　２００４，５３，６５４）。

【００２０】

遺伝子コードされていないアミノ酸及び／又は脂質側鎖置換により安定化されている特異的ＧＩＰ受容体アゴニストが、Ｔａｔａｒｋｉｅｗｉｃｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｏｂｅｓ．Ｍｅｔａｂ．２０１４，１６，７５で説明されている。特異的な脂質側鎖置換を介して活性プロファイルが延長されたＧＩＰ受容体アゴニスト、及び治療薬としてのその使用が、国際公開第２０１２／０５５７７０号パンフレット及び同第２０１８／１８１８６４号パンフレットで説明されており、天然のヒトＧＩＰ配列に基づくＧＩＰ受容体アゴニストが、例えば国際公開第２０１９／２１１４５１号パンフレット等の特許出願で開示されている。エキセンディン－４配列に基づくＧＩＰ受容体アゴニスト、及びその潜在的な医療用途が、Ｐｉｏｔｒ　Ａ．Ｍｒｏｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ，ｖｏｌ　２０，２０１８，５１－６２、及び国際公開第２０１６／０６６７４４Ａ２号パンフレット等の特許出願で開示されている。

【００２１】

しかしながら、ＧＬＰ－１受容体とは対照的にＧＩＰ受容体への結合における高い選択性は、これらのペプチドで達成されているとは開示されていない。ＧＩＰ受容体の非常に高い活性化を達成するためには、高用量のＧＩＰペプチドを投与しなければならない。高用量では、ＧＬＰ－１受容体に対する結合親和性が低下していない場合には、ＧＬＰ－１受容体へのこのペプチドの拮抗効果を排除し得ない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２２】

そのため、溶解性が高く、溶液中で安定であり、且つインビボでの半減期が長い、高度に選択的な高いＧＩＰ受容体選択的ペプチドアゴニストが、依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【００２３】

本発明者らは、驚くべきことに、本発明のペプチドが、ＧＬＰ－１受容体と比較してＧＩＰ受容体に対する高い結合選択性を有しており、ＧＩＰ受容体を選択的に活性化し、且つ良好な物理化学的特性（例えば、ｍ－クレゾール又はフェノールの様な抗菌保存料の非存在下及び存在下において、水溶液中で高度に溶解性であり、並びに化学的に及び物理的に安定である）を有することを発見している。さらに、本発明のペプチドは、グルコース低下活性を有しており、且つインビボでの半減期が長い。

【００２４】

第１の態様では、本発明のペプチドは、高い親和性でＧＩＰ受容体に結合する。さらなる態様では、本発明のペプチドは、少なくとも９０倍の分割（ｓｐｌｉｔ）で、ＧＬＰ－１受容体と比べてＧＩＰ受容体に選択的に結合する。

【００２５】

さらなる態様では、本発明のペプチドは、ＧＩＰ受容体を活性化している。さらなる態様では、本発明のペプチドは、少なくとも１０００倍の分割で、ＧＬＰ－１受容体と比べてＧＩＰ受容体を活性化している。

【００２６】

同様に、本発明のペプチドは、インビボでの薬物動態プロファイルが改善されている。

【００２７】

同様に、本発明のペプチドは、水溶液中での物理的及び／又は化学的安定性が改善されている。

【００２８】

同様に、本発明のペプチドは、単独で、又はＧＬＰ－１受容体アゴニストと組み合わせて、インビボで活性である。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、及び他の適応症の処置における治療薬としてのペプチド化合物の使用に関連する問題は、そのインビボでの半減期が限られていることである。従って、ペプチド配列は、プロテアーゼに対する安定性を増強するために、遺伝子コードされていないアミノ酸の導入により安定化されており、及び／又はアルブミンとしての血漿タンパク質との相互作用を可能にして血漿中での滞留時間を延長するために、脂肪酸側鎖で置換されており、及び／又は循環中での活性化合物の持続レベルを可能にするためにデポー製剤で投与される。

【００３０】

従って、新規の治療用分子の開発では、薬学的特性が改善されている（特に、プロテアーゼに対する安定性が増加している、及び／又は化学的な若しくは物理的な安定性が増加している、及び／又はインビボでの半減期が延長されている、及び／又はインビボでの効力／有効性が増加している）バリアントが必要とされている。

【００３１】

追加の血糖降下療法（特に、フェノール系保存料の存在下でも好ましい物理化学的特性を示す治療薬による血糖降下療法）も必要とされている。

【００３２】

同様に、ＧＬＰ－１ベースの治療の共通の胃腸副作用（即ち、吐き気及び嘔吐）を回避するか又は軽減し、それにより忍容性が改善されている強力な血糖降下効果が達成される、血糖降下治療も、依然として必要とされている。

【００３３】

上記で引用されている先行技術は、生理的ｐＨで製剤化されるＧＩＰ受容体のペプチドアゴニストを開示している。本発明者らは、驚くべきことに、本発明の化合物が、フェノール系保存料の存在下でも好ましい物理化学的特性（例えば、ＧＩＰ受容体に対する高い活性、ＧＬＰ－１受容体と比較する高い選択性、半減期の延長、及び良好なインビボ活性と組み合わせて、高い溶解性、並びに良好な化学的及び物理的安定性）を示すことを発見した。

【００３４】

天然のエキセンディン－４は、純粋なＧＬＰ－１受容体アゴニストであり、グルカゴン受容体に対する活性がなく、ＧＩＰ受容体に対する活性が非常に低い。本発明の化合物は、天然のエキセンディン－４の構造に基づいているが、配列番号３と比較して、典型的には１７又は２６箇所の位置で異なっており、最小で１４箇所の位置で異なっており、最大で２８箇所の位置で異なっている。これらの差違は、ＧＩＰ受容体でのアゴニスト活性の増強に寄与し、ＧＬＰ－１受容体に対する親和性を低下させ、ＧＬＰ－１受容体でのアゴニスト活性を消失させる。

【００３５】

本発明の化合物の特徴的な構造モチーフは、下記である：１位でのＴｙｒ、２位でのＡｉｂ、７位でのＩｌｅ、１０位でのＬｅｕ又はＨｏｌ、１２位でのＩｌｅ、１３位でのＡｉｂ、１５位でのＡｓｐ又はＧｌｕ、１６位でのＡｒｇ又はＧｌｕ、１７位でのＩｌｅ、Ａｉｂ、又はＧｌｎ、１９位でのＧｌｎ、２０位でのＧｌｕ又はＡｉｂ、２７位でのＬｅｕ又はＴｂａ、２８位でのＡｌａ、及び２９位でのＧｌｎ。

【００３６】

他の置換の中でも、１４位でのメチオニン又は１８位でのＡｌａは、側鎖中に$-NH_2$基を有するアミノ酸に置き換えられており、親油性残基（例えば、リンカーと組み合わされた脂肪酸）でさらに置換されている。これら２箇所の位置の内の１箇所での親油性残基の配置により、（実施例９で説明されているアルブミンの存在下又は非存在下で検出されるＧＩＰＲアゴニズムで見られるように）高いＧＩＰＲアゴニスト活性、良好な物理化学

的特性、及びアルブミンに対する高い親和性を有するペプチドが得られる。１位でのＴｙｒ、２位でのＡｉｂ、７位でのＩｌｅ、１２位でのＩｌｅ、１３位でのＡｉｂ、１９位でのＧｌｎ、２０位でのＧｌｕ又はＡｉｂ、並びに２７位でのＬｅｕ又はＴｂａ、２８位でのＡｌａ、及び２９位でのＧｌｎによる、１、２、７、１２、１３、１９、２０、２１位、並びに２７、２８、及び２９位でのエキセンディン－４アミノ酸のさらなる置き換えにより、ＧＬＰ－１受容体でのアゴニスト活性がない、ＧＩＰ受容体での活性が高いペプチドが得られる。

【００３７】

一般に、高いＧＩＰ受容体アゴニスト活性は、天然ヒトＧＩＰホルモン（配列番号１）の連続ストレッチ（例えば、１０～１３位でのＴｙｒ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｌａ、及び１６～１９位でのＬｙｓ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ）を組み込むことによりペプチド実体に導入される　これにより、物理的安定性が劣るペプチドが生成され、ＴｈＴ結合アッセイ（方法で説明されている）でフィブリル化が引き起こされる可能性がある。驚くべきことに、１０、１３、１６、２０、及び２１位で天然ＧＩＰホルモン由来のアミノ酸を含まない本発明のペプチドは、それぞれの実施例で示すようにフェノール系保存料の存在下でも非常に高いＧＩＰ受容体アゴニズム及び好ましい溶解性、並びに化学的及び物理的安定性を有するペプチドであることを発見した。

【００３８】

特に、Ｉｖａ、Ａｂｕ等の分枝アミノ酸及び／若しくは脂肪族アミノ酸による６位のＰｈｅの置換、並びに／又はＭｐｈ等の分枝アミノ酸で２２位のＰｈｅを置き換えることにより、上記で説明した構造モチーフ（１位でのＴｙｒ、２位でのＡｉｂ、７位でのＩｌｅ、１０位でのＬｅｕ又はＨｏｌ、１２位でのＩｌｅ、１３位でのＡｉｂ、１５位でのＡｓｐ又はＧｌｕ、１６位でのＡｒｇ又はＧｌｕ、１７位でのＩｌｅ、Ａｉｂ、又はＧｌｎ、１９位でのＧｌｎ、２０位でのＧｌｕ又はＡｉｂ、２７位でのＬｅｕ又はＴｂａ、２８位でのＡｌａ、及び２９位でのＧｌｎ）と共に、驚くべきことに、（方法－１０００を超える分割ＧＬＰ－１対ＧＩＰで説明されている結合アッセイで示すように）ＧＩＰ受容体に対して非常に高い親和性を有しており且つＧＬＰ－１受容体に対して非常に低い親和性を有するペプチドが得られる。

【００３９】

従って、本発明は、ＧＩＰ受容体アゴニスト活性のみを有する新規のエキセンディン－４由来ペプチドを提供する。本発明のペプチドは、フェノール系抗菌保存料の存在下でも、生理的ｐＨ値（例えばｐＨ７．４）で高い化学的安定性、溶解性、及び物理的安定性を示す。さらに提供されるのは、特許請求されているペプチドの医療的使用である。

【００４０】

本発明は、式Ｉ

R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－R^2　Ｉ

（式中、

R^1は、Ｈ又はC_1～C_4－アルキルであり、

Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１４は、アミノ酸残基Ｌｅｕを表しているか、又はＬｙｓであり、ここで、$-NH_2$側鎖基は、

｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、
｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、又は
｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ
で官能化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｉｌｅ、Ｇｌｎ、及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１８は、アミノ酸残基Ｈｉｓを表しているか、又はＬｙｓであり、ここで、－NH_2側鎖基は、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、
｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、
｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、又は
｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ
で官能化されており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３１は、Ｇｌｙ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しているか、又はＸ３０がＬｙｓである場合には、Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｉｂ－Ｌｙｓ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓであり、
R^2は、NH_2又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
式中、
Ｘ１４が官能化Ｌｙｓである場合には、Ｘ１８は、Ｈｉｓであり、
Ｘ１４がＬｅｕである場合には、Ｘ１８は、官能化Ｌｙｓであり；
ここで、化合物
R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－R^2は除外される、
化合物、又はその塩若しくは溶媒和物
に関する。

【００４１】

選択されたＬｙｓ側鎖リンカー基は、１７－カルボキシ－ヘプタデカノイル及び１９－カルボキシノナデカノイルから選択される親油性部分に共役したガンマ－グルタミン酸（ｇＧｌｕ）、グリシン（Ｇｌｙ）、Ｎ－メチル－グリシン（Ｎ－ＭｅＧｌｙ）、及び８－アミノ－３，６－ジオキサ－オクタン酸（ＡＥＥＡ）基から選択される１、２、又は３個のアミノ酸リンカー基を含む。

【００４２】

本発明の化合物は、ＧＩＰ活性を有する。この用語は、ＧＩＰ受容体に結合して、イン

スリン分泌促進作用、又は当該技術分野で既知の他の生理学的効果を生じるシグナル伝達経路を開始する能力を指す。

例えば、本発明の化合物を、本明細書の実施例９～１１で示されている方法及び結果で説明されているアッセイを使用して、ＧＩＰ受容体親和性又は活性に関して試験し得る。

【００４３】

本発明の化合物は、方法で説明されているアッセイシステム（ＨＥＫ細胞アゴニズム）において細胞内ｃＡＭＰ形成を刺激可能であるという観察により決定した場合に、選択的ＧＩＰ受容体アゴニストである。

【００４４】

別の実施形態によれば、本発明の化合物（特に、１４又は１８位でのリシンが親油性残基でさらに置換されている）は、アルブミンなしでの実施例９で説明されているそれぞれのアッセイシステム－ＨＥＫ細胞アゴニズムにおいて、ＧＩＰ受容体での１０ｐＭ（即ち、ＥＣ５０≦１０ｐＭ）、より好ましくは５ｐＭ（即ち、ＥＣ５０≦５ｐＭ）、より好ましくは１ｐＭ（即ち、ＥＣ５０≦１．０ｐＭ）、さらにより好ましくは０．３６ｐＭ（即ち、ＥＣ５０≦０．３６ｐＭ）の、アルブミンなしでの実施例の９の方法を使用して決定した活性を少なくとも示す。

【００４５】

さらに、本発明の化合物は、方法で説明されているアッセイシステムにおいてヒト脂肪細胞中での細胞内ｃＡＭＰ形成を刺激可能であるという観察により決定した場合に、ＧＩＰ受容体アゴニストである。

【００４６】

別の実施形態によれば、本発明の化合物（特に、１４又は１８位でのリシンが親油性残基でさらに置換されている）は、実施例１０で説明されているそれぞれのアッセイシステム－ヒト脂肪細胞アゴニズムにおいて、ＧＩＰ受容体での１０ｎＭ（即ち、ＥＣ５０≦１０ｎＭ）、より好ましくは８ｎＭ（即ち、ＥＣ５０≦８．０ｎＭ）、より好ましくは４．６ｎＭ（即ち、ＥＣ５０≦４．６ｎＭ）、さらにより好ましくは２ｎＭ（即ち、ＥＣ５０≦２．０ｎＭ）の、実施例１０の方法を使用して決定した活性を少なくとも示す。

【００４７】

さらなる態様では、本発明の化合物は、ヒトＧＬＰ－１受容体と比べてヒトＧＩＰ受容体の活性化において選択的である。

【００４８】

別の実施形態によれば、本発明の化合物（特に、１４又は１８位でのリシンが親油性残基でさらに置換されている）は、実施例９で説明されているそれぞれのアッセイシステム－ＨＥＫ細胞アゴニズムにおいて、１００ｐＭ超（即ち、ＥＣ５０＞１００ｐＭ）、より好ましくは１０００ｐＭ超（即ち、ＥＣ５０＞１０００ｐＭ）、より好ましくは５０００ｐＭ（即ち、ＥＣ５０＞５０００ｐＭ）、さらにより好ましくは１００００ｐＭ（即ち、ＥＣ５０＞１００００ｐＭ）の、アルブミンなしで実施例９の方法を使用して決定した場合のＥＣ５０で、ＧＬＰ－１受容体での活性を示さないか、又は弱い活性を示す。

【００４９】

本発明の化合物は、方法で説明されているアッセイシステムにおいてＧＩＰ受容体から［^{125}Ｉ］－ＧＩＰを置き換え可能であるという観察により決定した場合に、ＧＩＰ受容体に結合する。

【００５０】

本発明の化合物は、１０ｎＭ以下（即ち、ＩＣ５０≦１０ｎＭ）、より好ましくは８ｎＭ以下（即ち、ＩＣ５０≦８．０ｎＭ）、より好ましくは５ｎＭ以下（即ち、ＩＣ５０≦５．０ｎＭ）、より好ましくは３．１３ｎＭ以下（即ち、ＩＣ５０≦３．１３ｎＭ）、さらにより好ましくは１ｎＭ以下（即ち、ＩＣ５０≦１．０ｎＭ）のＩＣ５０で、実施例１１の方法を使用して決定した場合に、ｈＧＩＰ受容体に結合する。

【００５１】

さらに、本発明の化合物は、方法で説明されているアッセイ系において、ＧＬＰ－１受

容体から［^{125}Ｉ］ＧＬＰ－１を置き換え得るという観察により決定した場合に、ＧＬＰ－１受容体にわずかに結合する。

【００５２】

本発明の化合物は、１０ｎＭ超のＩＣ５０（即ち、ＩＣ５０＞１０ｎＭ）、より好ましくは５０ｎＭ超のＩＣ５０（即ち、ＩＣ５０＞５０ｎＭ）、さらにより好ましくは１００ｎＭ超のＩＣ５０（即ち、ＩＣ５０＞１００ｎＭ）で、実施例１１の方法を使用して決定した場合にｈＧＬＰ－１受容体に弱く結合する。

【００５３】

さらなる態様では、本発明の化合物は、ヒトＧＬＰ－１受容体よりもヒトＧＩＰ受容体に選択的に結合する。

【００５４】

「活性」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは、ヒトＧＩＰ受容体又はヒトＧＬＰ－１受容体を活性化する化合物の能力を指しており、特に、ＧＩＰ受容体を選択的に活性してＧＬＰ－１受容体を活性化しない能力を指す。より好ましくは、「活性」という用途は、本明細書で使用される場合、細胞内ｃＡＭＰ形成を刺激する化合物の能力を指す。「相対活性」という用語は、本明細書で使用される場合、別の受容体アゴニスト又は別の受容体と比較して、ある特定に比率である受容体を活性化する化合物の能力を指すと理解されている。（例えば、ｃＡＭＰレベルを測定することによる）アゴニストによる受容体の活性化は、本明細書（例えば、実施例）で説明されているように決定される。時には、「活性」の代わりに、「効力」又は「インビトロ効力」という用語にも言及され得る。従って、「効力」は、細胞ベースのアッセイにおけるＧＬＰ－１又はＧＩＰの受容体を活性化する化合物の能力の尺度である。数値的には、効力は、濃度反応実験において反応の最大半量増加（例えば、細胞内ｃＡＭＰの形成）を誘導する化合物の有効濃度のことである「ＥＣ５０値」又は「EC_{50}値」として表される。

【００５５】

さらに特定の実施形態では、本発明の誘導体は、ヒトＧＬＰ－１受容体よりもＧＩＰ受容体を選択的に活性化し得る。「選択的に」という用語は、ＧＬＰ－１受容体を超えるＧＩＰ受容体の活性化に関連して使用される場合には、例えば方法で説明されている受容体機能の効力アッセイにおいてインビボで測定され、ＥＣ５０値で比較される場合に、ＧＬＰ－１受容体よりもＧＩＰ受容体への少なくとも１０倍（例えば、少なくとも５０倍、少なくとも５００倍、又は少なくとも１０００倍）の良好な効力を示す誘導体を指す。

【００５６】

本発明の化合物は、好ましくは、アルブミンなしでの実施例９の方法を使用して決定したｈＧＩＰ受容体に対するＥＣ５０が１０ｐＭ以下であり、好ましくは５ｐＭ以下であり、より好ましくは１ｐＭ以下であり、さらにより好ましくは０．３６ｐＭ以下であり、且つｈＧＬＰ－１受容体に対するＥＣ５０が１００ｐＭ以上であり、好ましくは１０００ｐＭ以上であり、より好ましくは５０００ｐＭ以上であり、さらにより好ましくは１００００ｐＭ以上である。ｈＧＬＰ－１受容体及びｈＧＩＰ受容体に対するＥＣ５０は、本明細書の方法で説明されているように決定され得、実施例９で説明されている結果を得るために使用される。

【００５７】

式Ｉの化合物は、ＧＩＰ受容体では高い活性を示すが、ＧＬＰ－１受容体では活性を示さない。ＧＩＰ受容体での高い活性は、血糖コントロール及び体重減少に対する有効性の増強、及び胃腸障害の様なＧＬＰ－１関連副作用の可能性の減少が意図されている。

【００５８】

「結合する」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは、ヒトＧＩＰ受容体又はヒトＧＬＰ－１受容体に結合する化合物の能力を指しており、特に、ＧＩＰ受容体に選択的に結合する能力を指している。時には、「結合する」の代わりに「親和性」という用語も言及され得る。より好ましくは、「結合する」という用語は、本明細書で使用される場合、結合アッセイにおいてそれぞれの受容体から放射能標識化合物（例えば、方法

で説明されており且つ実施例で示されているＧＩＰ受容体からの［^{125}Ｉ］ＧＩＰ）を置き換える化合物の能力を指している。数値的には、結合するは、用量反応実験において受容体から放射能標識化合物の半分を置き換える化合物の有効濃度のことである「ＩＣ５０値」として表される。

【００５９】

本発明の化合物は、好ましくはｈＧＩＰ受容体に対するＩＣ５０が１０ｎＭ以下であり、好ましくは８ｎＭ以下であり、より好ましくは５ｎＭ以下であり、より好ましくは３．１３ｎＭ以下であり、さらにより好ましくは１ｎＭ以下であり、且つｈＧＬＰ－１受容体に対するＩＣ５０が１０ｎＭ以上であり、好ましくは５０ｎＭ以上であり、より好ましくは１００ｎＭ以上である。ｈＧＬＰ－１受容体及びｈＧＩＰ受容体に対するＩＣ５０は、本明細書の方法で説明されているように、且つ実施例１１で説明されている結果を得るために使用されるように決定され得る。

【００６０】

一実施形態では、本発明の化合物は、生理的ｐＨ値（例えば、ｐＨ６～８の生理的範囲、特に、２５℃でｐＨ７．０又はｐＨ７．４）で高い溶解性を有しており、別の実施形態では少なくとも１ｍｇ／ｍｌの溶解性を有しており、別の実施形態では少なくとも５ｍｇ／ｍｌの溶解性を有しており、特定の実施形態では少なくとも１０ｍｇ／ｍｌの溶解性を有している。

【００６１】

一実施形態では、本発明の化合物は、フェノール又はｍ－クレゾールの様な抗菌保存料の存在下での生理的ｐＨ値（例えば、ｐＨ６～８の生理的範囲、特に２５℃でｐＨ７．０又はｐＨ７．４）で高い溶解性を有しており、別の実施形態では少なくとも１ｍｇ／ｍｌの溶解性を有しており、別の実施形態では少なくとも５ｍｇ／ｍｌの溶解性を有しており、特定の実施形態では少なくとも１０ｍｇ／ｍｌの溶解性を有している。

【００６２】

さらに、本発明の化合物は、溶液中で保存された場合に、好ましくは、高い化学的安定性を有する。安定性を決定するための好ましいアッセイ条件は、ｐＨ７～８の生理的範囲（特にｐＨ７．４）での溶液中における２５℃又は４０℃での２８日にわたる保存である。本発明の化合物の安定性は、方法で説明されているクロマトグラフィー分析により決定される。好ましくは、ｐＨ７．４での溶液中における４０℃での２８日後に、純度損失は、１５％以下であり、より好ましくは１０％以下であり、さらにより好ましくは８％以下である。

【００６３】

さらに、本発明の化合物は、フェノール又はｍ－クレゾールの様な抗菌保存料の存在下で溶液中に保存された場合に、好ましくは、高い化学的安定性を有する。安定性を決定するための好ましいアッセイ条件は、ｐＨ７～８の生理的範囲（特にｐＨ７．４）での溶液中における２５℃又は４０℃での２８日わたる保存である。本発明の化合物の安定性は、方法で説明されているクロマトグラフィー分析により決定される。好ましくは、ｐＨ７．４での溶液中における４０℃での２８日後に、純度損失は、１５％以下であり、より好ましくは１０％以下であり、さらにより好ましくは８％以下である。

【００６４】

さらに、本発明の化合物は、溶液中で保存された場合に、好ましくは、高い物理的安定性を有する。安定性を決定するための好ましいアッセイ条件は、ｐＨ７～８の生理的範囲（特にｐＨ７．４）での溶液中における２５℃又は４０℃での２８日わたる保存である。

【００６５】

一実施形態では、本発明の化合物は、方法で説明されているＴｈＴアッセイによりアッセイした場合に、５時間にわたる、より好ましくは１０時間にわたる、より好ましくは２０時間にわたる、より好ましくは３０時間にわたる、より好ましくは４０時間にわたる、さらにより好ましくは４５時間にわたる、３７℃での、例えば、ｐＨ７～８の生理的範囲（特に、ｐＨ７．４）における、３ｍｇ／ｍｌの濃度での蛍光プローブとしてのチオフラ

ビンＴによる蛍光強度の増加を示さない。
【００６６】
一実施形態では、本発明の化合物は、方法で説明されているＴｈＴアッセイによりアッセイした場合に、５時間にわたる、より好ましくは１０時間にわたる、より好ましくは２０時間にわたる、より好ましくは３０時間にわたる、より好ましくは４０時間にわたる、さらにより好ましくは４５時間にわたる、３７℃での、例えば、ｐＨ７～８の生理的範囲（特に、ｐＨ７．４）における、フェノール又はｍ－クレゾールの様な抗菌保存料の存在下での、３ｍｇ／ｍｌの濃度での蛍光プローブとしてのチオフラビンＴによる蛍光強度の増加を示さない。
【００６７】
一実施形態では、本発明の化合物は、中性エンドペプチダーゼ（ＮＥＰ）及びジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ４）による開裂に対してより耐性を示しており、その結果、天然ＧＩＰ又はエキセンディン－４と比較した場合に、インビボでの半減期及び作用時間が長くなる。
【００６８】
一実施形態では、本発明の化合物は、ヒトアルブミンに強く結合し、その結果、天然ヒトＧＩＰと比較した場合に、インビボでの半減期及び作用時間が長くなる。
【００６９】
本発明の化合物の薬物動態特性を、薬物動態（ＰＫ）試験においてインビボで決定し得る。そのような試験を行なって、医薬品化合物が体内でどのように吸収され、分布し、そして排泄されるかを評価し、且つこれらのプロセスが経時的に体内での化合物の濃度にどのような影響を及ぼすかを評価する。医薬品開発の発見及び前臨床段階では、マウス、ラット、サル、イヌ、又はブタ等の動物モデルを使用して、この特性評価を実施し得る。これらのモデルのいずれかを使用して、本発明の誘導体の薬物動態特性を試験し得る。そのような試験では、動物に、典型的には、薬物の単回用量を関連製剤の静脈内（ｉ．ｖ．）又は皮下（ｓ．ｃ．）で投与する。投与後の所定の時点で血液サンプルを採取し、サンプルを、関連の定量アッセイにより薬物の濃度に関して分析する。この測定値に基づいて、試験の化合物の時間－血漿濃度プロファイルをプロットし、データのいわゆるノンコンパートメント薬物動態解析を実施する。
【００７０】
一実施形態では、薬物動態特性を、例えば、本明細書の実施例１２で説明されているように、ｉ．ｖ．投与後及びｓ．ｃ．投与後のミニブタにおけるインビボでの終末相半減期（$T_{1/2}$）として決定し得る。
特定の実施形態では、ミニブタにおける終末相半減期は、少なくとも２４時間であり、好ましくは少なくとも４０時間であり、さらにより好ましくは少なくとも６０時間である。
【００７１】
一実施形態では、薬物動態特性を、ｉ．ｖ．投与後及びｓ．ｃ．投与後のカニクイザルにおけるインビボでの終末相半減期（$T_{1/2}$）として決定し得る。
特定の実施形態では、サルにおける終末相半減期は、少なくとも２４時間であり、好ましくは少なくとも４０時間であり、さらにより好ましくは少なくとも５０時間である。
【００７２】
一実施形態では、本発明の化合物は、単独で、又はＧＬＰ－１受容体アゴニストとの組み合わせで、インビボで活性である。
【００７３】
例えば、Ｃ５７Ｂｌ／６マウスにおいて本明細書の実施例１３及び１４で説明されているように、耐糖能への本発明の化合物の効果を、経口又は腹腔内（ｉ．ｐ．）耐糖能試験（ｏＧＴＴ又はｉｐＧＴＴ）を実施することにより、マウスのインビボ実験で決定し得る。この試験を、半絶食動物への経口又はｉ．ｐ．でのグルコース負荷の投与、及びその後の血糖測定により実施する。

マウスモデル（例えば、ＤＩＯマウス）を使用して、体重、摂食量、及び耐糖能への効果も評価し得る。

【００７４】

一実施形態では、本発明の化合物は、ペプチド（即ち、カルボキサミド結合）で連結された３１又は３９個のアミノカルボン酸（特に、α－アミノカルボン酸）の直鎖配列であるペプチド部分を含む。

【００７５】

一実施形態は、式ＩＩ

R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｇｌｙ－R^2　ＩＩ

（式中、

R^1は、Ｈ又は$Ｃ_1$～$Ｃ_4$－アルキルであり、

Ｘ６は、Ｐｈｅ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－$ＮＨ_2$側鎖基は、

｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、

｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、

｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、及び

｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ

から選択される基で官能化されており、

Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ３０は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、

R^2は、$ＮＨ_2$又はＯＨである）

の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であるか；

又は式ＩＩＩ

R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－R^2　ＩＩＩ

（式中、

R^1は、Ｈ又は$Ｃ_1$～$Ｃ_4$－アルキルであり、

Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－$ＮＨ_2$側鎖基は、｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、

Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１７は、Ｉｌｅ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表して

おり、
　Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しているか、又はＸ３０がＬｙｓである場合には、Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｉｂ－Ｌｙｓ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓであり、
　Ｒ^{2}は、ＮＨ$_{2}$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であるか；
又は式ＩＶ
　Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｌｅｕ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｇｌｎ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｘ３１－Ｒ^{2}　ＩＶ
（式中、
　Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルであり、
　Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表しており、
　Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
　Ｘ１７は、Ｇｌｎ及びＩｌｅから選択されるアミノ酸残基を表しており、
　Ｘ１８は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、
　Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、及びＰｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しており、
　Ｒ^{2}は、ＮＨ$_{2}$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
ここで、化合物
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｒ^{2}は除外される。
【００７６】
　本発明の一実施形態は、式ＩＩ
　Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｇｌｙ－Ｒ^{2}　ＩＩ
（式中、
　Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルであり、
　Ｘ６は、Ｐｈｅ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
　Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、
　｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
　｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ２０ＯＨ、
　｛ＡＥＥＡ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、
　｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ１８ＯＨ、
　｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ｝２－Ｃ２０ＯＨ、
　｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ、及び
　｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ
から選択される基で官能化されており、
　Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｒ^{2}は、ＮＨ$_{2}$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。

【００７７】

本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－Ｒ^{2}　ＩＩＩ
（式中、
Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルであり、
Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｉｌｅ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しているか、又はＸ３０がＬｙｓである場合には、Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ａｉｂ－Ｌｙｓ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓであり、
Ｒ^{2}は、ＮＨ$_{2}$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
ここで、化合物
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｒ^{2}は除外される。

【００７８】

本発明の一実施形態は、式ＩＶ
Ｒ^{1}－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｌｅｕ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｇｌｎ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｘ３１－Ｒ^{2}　ＩＶ
（式中、
Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$－アルキルであり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、

Ｘ１７は、Ｇｌｎ及びＩｌｅから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１８は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、
Ｘ３１は、Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ、及びＰｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｇｌｕ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｒ^{2}は、ＮＨ$_2$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。

【００７９】

式Ｉの化合物の一実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈである。
式ＩＩの化合物の一実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈである。
式ＩＩＩの化合物の一実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈである。
式ＩＶの化合物の一実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈである。

【００８０】

式Ｉの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＮＨ$_2$である。
式ＩＩの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＮＨ$_2$である。
式ＩＩＩの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＮＨ$_2$である。
式ＩＶの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＮＨ$_2$である。

【００８１】

式Ｉの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＯＨである。
式ＩＩの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＯＨである。
式ＩＩＩの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＯＨである。
式ＩＶの化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、ＯＨである。

【００８２】

さらなる実施形態は、式ＩＩＩ

Ｒ^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｘ６－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｘ１０－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｈｉｓ－Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｘ２２－Ｉｌｅ－Ｘ２４－Ｔｒｐ－Ｘ２６－Ｘ２７－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｘ３０－Ｘ３１－Ｒ^2　ＩＩＩ

（式中、
Ｒ^{1}は、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルであり、
Ｘ６は、Ｐｈｅ、Ｉｖａ、Ａｂｕ、及びＭｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１０は、Ｌｅｕ及びＨｏｌから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１４は、Ｌｙｓであり、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨで官能化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ１７は、Ｉｌｅ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２０は、Ｇｌｕ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２２は、Ｐｈｅ及びＭｐｈから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２４は、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２６は、Ｌｅｕ及びＩｖａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ２７は、Ｌｅｕ及びＴｂａから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３０は、Ｇｌｙ、Ａｒｇ、及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表しており、
Ｘ３１は、アミノ酸残基Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒを表しており、
Ｒ^{2}は、ＮＨ$_2$又はＯＨである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物であり；
ここで、化合物

R^1－ＨＮ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｇｌｕ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－Ｘ１４－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ　Ｇｌｎ－Ｘ２０－Ｇｌｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－R^2は除外される、
化合物、又はその塩若しくは溶媒和物に関する。

【００８３】

１４又は１８位でのＬｙｓ側鎖基の具体例は、下記の表１で列挙されており、下記から選択される：

［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシヘプタデカノイルアミノ）ブタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル－／Ｎ－（１７－カルボキシ－１－オキソヘプタデシル）－Ｌ－γ－グルタミル－２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］アセチル－２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］アセチル、

［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシノナデカノイルアミノ）ブタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル－／Ｎ－（１９－カルボキシ－１－オキソノナデシル）－Ｌ－γ－グルタミル－２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］アセチル－２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］アセチル－、

［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシヘプタデカノイルアミノ）ブタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル－、

［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシヘプタデカノイルアミノ）ブタノイル］アミノ］ブタノイル］アミノ］得オキシ］－エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル－、

［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシノナデカノイルアミノ）ブタノイル］アミノ］ブタノイル］アミノ］エトキシ］－エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル－、

［２－［［２－［［２－［［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシヘプタデカノイル－アミノ）ブタノイル］アミノ］アセチル］アミノ］アセチル］アミノ］アセチル］－、

［２－［メチル－［２－［メチル－［２－［メチル－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）ブタノイル］アミノ］アセチル］アミノ］アセチル］アミノ］アセチル］。

【００８４】

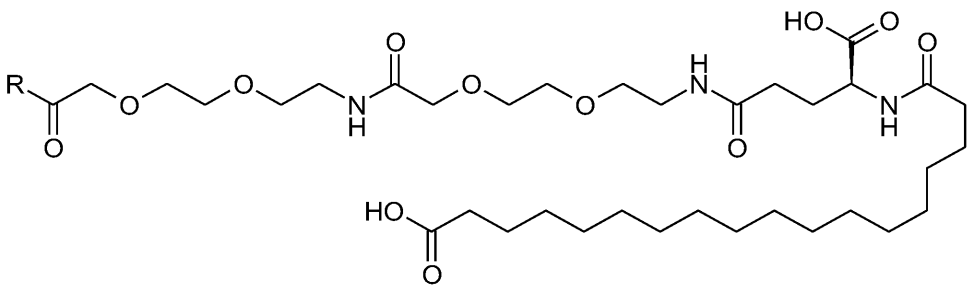
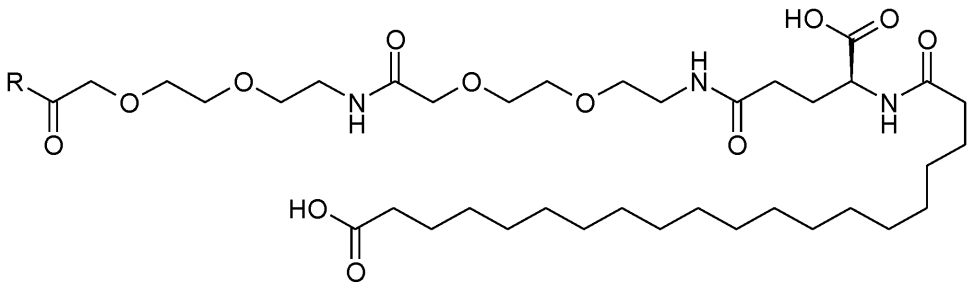
さらに好ましいのは、立体異性体であり、特に、これらの基の鏡像異性体（Ｓ－鏡像異性体又はＲ－鏡像異性体のいずれか）である。

表１中の「Ｒ」という用語は、ペプチド骨格でのＬｙｓのイプシロンアミノ基での付着部位を意味することが意図されている。

【００８５】

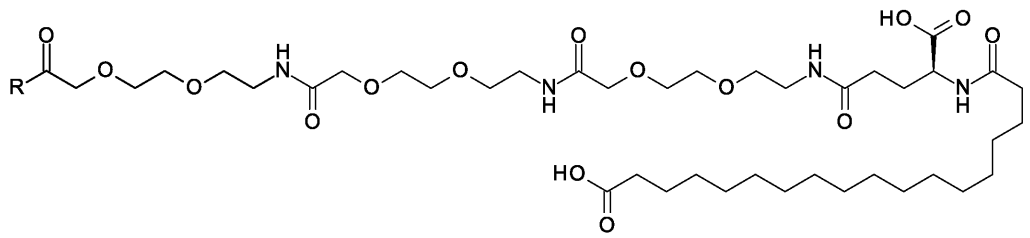
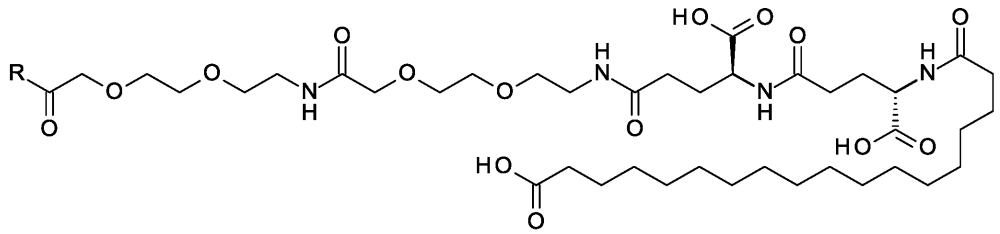
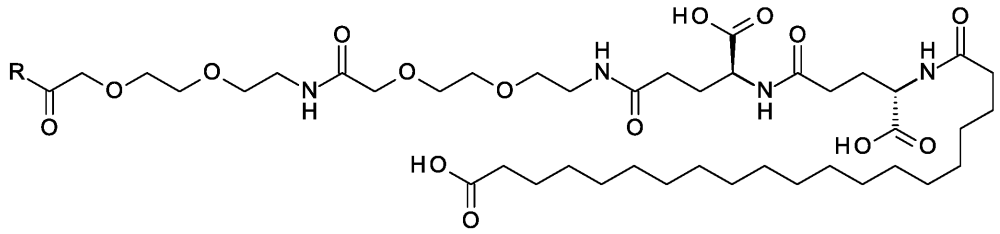
【表１】

表 1

側鎖 構造/ IUPAC	名称
 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル-	{AEEA}2-gGlu-C18OH
 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル-	{AEEA}2-gGlu-C20OH

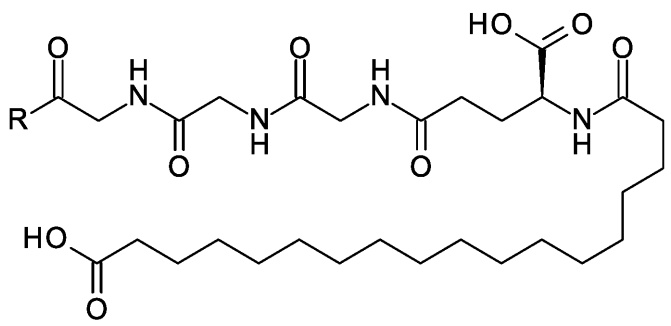
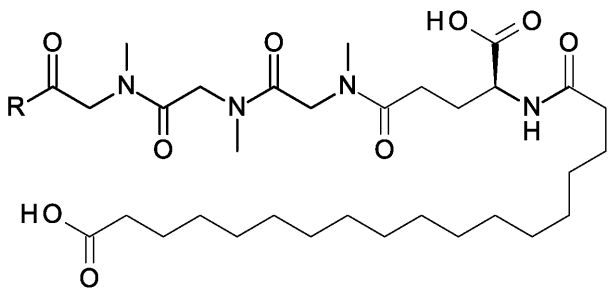
【００８６】

【表２】

 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-**カルボキシ**-4-(17-**カルボキシヘプタデカノイルアミノ**)**ブタノイル**]**アミノ**]**エトキシ**]**エトキシ**]**アセチル**]**アミノ**]**エトキシ**]**エトキシ**]**アセチル**]**アミノ**]**エトキシ**]**エトキシ**]**アセチル**-	{AEEA}3-gGlu-C18OH
 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-**カルボキシ**-4-[[(4S)-4-**カルボキシ**-4-(17-**カルボキシヘプタデカノイルアミノ**)**ブタノイル**]**アミノ**]**ブタノイル**]**アミノ**]**エトキシ**]-**エトキシ**]**アセチル**]**アミノ**]**エトキシ**]**エトキシ**]**アセチル**-	{AEEA}2-{gGlu}2-C18OH
 [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-**カルボキシ**-4-[[(4S)-4-**カルボキシ**-4-(19-**カルボキシノナデカノイルアミノ**)**ブタノイル**]**アミノ**]**ブタノイル**]**アミノ**]**エトキシ**]-**エトキシ**]**アセチル**]**アミノ**]**エトキシ**]**エトキシ**]**アセチル**-	{AEEA}2-{gGlu}2-C20OH

【００８７】

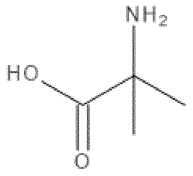
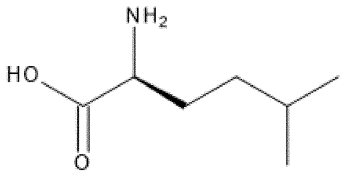
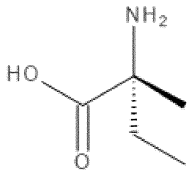
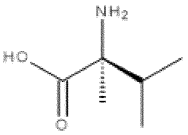
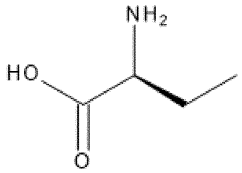
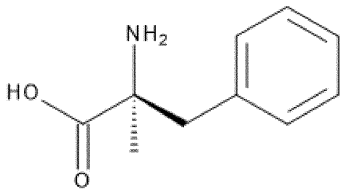
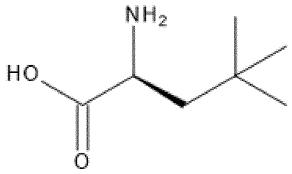
【表３】

 [2-[[2-[[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイル-アミノ)ブタノイル]アミノ]アセチル]アミノ]アセチル]アミノ]アセチル]-	{Gly}3-gGlu-C18OH
 [2-[メチル-[2-[メチル-[2-[メチル-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]アセチル]アミノ]アセチル]アミノ]アセチル]-	{N-MeGly}3-gGlu-C18OH

【００８８】
表１Ａは、使用される非天然アミノ酸の定義を示す。
【００８９】

【表４】

表 1A

略語	名称	構造
Aib	2-アミノイソ酪酸	
Hol	ホモ-L-ロイシン	
Iva	イソバリン	
Mva	α-メチル-L-バリン	
Abu	(2S)-2-アミノブタン酸	
Mph	(2S)-2-アミノ-2-メチル-3-フェニル-プロパン酸 又はα-メチル-L-フェニルアラニン	
Tba	(2S)-2-アミノ-4,4-ジメチル-ペンタン酸	

【００９０】

本発明の一実施形態は、式ＩＩ

（式中、

Ｘ２０は、Ｇｌｕである）

の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。

【００９１】

本発明の一実施形態は、式ＩＩ

（式中、

Ｘ２０は、Ａｉｂである）

の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９２】
本発明の一実施形態は、式ＩＩ
（式中、
Ｘ６は、Ｉｖａである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９３】
本発明の一実施形態は、式ＩＩ
（式中、
Ｘ６は、Ｐｈｅである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９４】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ６は、Ｉｖａ、Ａｂｕ、又はＭｖａである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９５】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ６は、Ｐｈｅである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９６】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ２０は、Ａｉｂである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９７】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ２０は、Ｇｌｕである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９８】
本発明の一実施形態は、式ＩＩ
（式中、
Ｘ２２は、Ｍｐｈである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【００９９】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ２２は、Ｍｐｈである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【０１００】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ２０であり、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ又はＡｒｇである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【０１０１】
本発明の一実施形態は、式ＩＩ
（式中、

Ｘ３０は、Ｇｌｕ又はＡｒｇである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【０１０２】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ３０は、Ｇｌｕ又はＡｒｇである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【０１０３】
本発明の一実施形態は、式ＩＩＩ
（式中、
Ｘ１０は、Ｈｏｌである）
の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物である。
【０１０４】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号４～１８の化合物、及びこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１０５】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１９～３５の化合物、及びこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１０６】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号３６～３８の化合物、及びこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１０７】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１９、及び２１～３５の化合物、並びにこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１０８】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号４～１４の化合物、及びこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１０９】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１５～１８の化合物、及びこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１１０】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１９、２１、２２、及び２７～３５の化合物、並びにこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１１１】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号２０、及び２３～２６の化合物、並びにこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１１２】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１５～１８、２０、及び２３～２６の化合物、並びにこれらの塩若しくは溶媒和物である。
【０１１３】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号６の化合物、及びその塩若しくは溶媒和物である。
【０１１４】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１２の化合物、及びその塩若しくは溶媒和物である。
【０１１５】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号１９の化合物、及びその塩若しくは溶媒和物である。
【０１１６】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号２０の化合物、及びその塩若しくは溶媒和物である。

【０１１７】
式Ｉの化合物の具体例は、配列番号３６の化合物、及びその塩若しくは溶媒和物である。
【０１１８】
さらなる実施形態は、式Ｉの化合物に関し、
このペプチド性化合物は、ＨＥＫ細胞アゴニストアッセイにおいて、ＧＩＰ受容体でのヒトＧＩＰの活性を少なくとも有する。
【０１１９】
さらなる実施形態は、式Ｉの化合物に関し、
このペプチド性化合物は、ＨＥＫ細胞アゴニストアッセイにおいて、ＧＬＰ－１受容体で、ＧＬＰ－１（７－３６）－アミドの活性と比較して１０％未満の活性を示す。
【０１２０】
さらなる実施形態は、式Ｉの化合物に関し、
このペプチド性化合物は、ヒト脂肪細胞アゴニストアッセイにおいて、ＧＩＰ受容体でのヒトＧＩＰの活性を少なくとも有する。
【０１２１】
さらなる実施形態は、式Ｉの化合物に関し、
このペプチド性化合物は、ＨＥＫ細胞結合アッセイにおいて、ｈＧＩＰ受容体に対するヒトＧＩＰの結合親和性を少なくとも有する。
【０１２２】
さらなる態様では、本発明は、担体との混合物で、本明細書で説明されている本発明の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物を含む組成物に関する。
【０１２３】
本発明はまた、医薬品としての使用（特に、本明細書で説明されている状態の処置）のための本発明の化合物の使用にも関する。
【０１２４】
本発明はまた、組成物であって、薬学的に許容される組成物であり、担体は、薬学的に許容される担体である、組成物にも関する。
【０１２５】
本発明のペプチド性化合物
アミノ酸は、本明細書では、その名称により称されているか、その一般に既知の３文字記号により称されているか、又はＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎにより推奨されている１文字記号により称されている。従って、本発明のアミノ酸配列は、天然に存在するアミノ酸の従来の１文字コード及び３文字コード、並びにα－アミノイソ酪酸に関するＡｉｂ等の他のアミノ酸の一般に認められた３文字コードを含む。
【０１２６】
本発明のペプチド性化合物は、ペプチド（即ち、カルボキサミド結合）により連結されたアミノカルボン酸の直鎖骨格を含む。好ましくは、このアミノカルボン酸は、別途指示されない限り、例えばＤ－アラニン（ｄ－Ａｌａ又はｄｌａ）として、α－アミノカルボン酸であり、より好ましくは、Ｌ－α－アミノカルボン酸である。このペプチド化合物は、好ましくは、３９個のアミノカルボン酸の骨格配列を含む。
【０１２７】
本発明のペプチド性化合物は、官能化アミノ酸を含み得、例えば、Ｎ－メチル化アミノ酸（例えば、Ｎ－Ｍｅ－Ｌ－チロシン（Ｎ－ＭｅＴｙｒ））を含み得る。
【０１２８】
ペプチド部分（式Ｉ、ＩＩ、及びＩＩＩ）内のアミノ酸は、従来のＮ末端からＣ末端への方向で、１～３９に連続的に番号付けられていると考えられ得る。ペプチド部分内の「位置」への言及は、天然のエキセンディン－４内及び他の分子内の位置への言及と同様に、適切に構成されるべきであり、例えば、エキセンディン－４内では、１位にＨｉｓが存

在しており、２位にＧｌｙが存在しており、・・・１４位にＭｅｔが存在しており、・・・且つ３９位にＳｅｒが存在している。

【０１２９】

ペプチド合成

当業者は、ペプチドを調製するための様々な異なる方法を知っている。これらの方法として、合成アプローチ及び組換え遺伝子発現が挙げられるが、これらに限定されない。そのため、ペプチドを調製する１つの方法は、溶液中での又は固体支持体上での合成、並びにそれに続く単離及び精製である。ペプチドを調製する別の方法は、ペプチドをコードするＤＮＡ配列が導入されている宿主細胞中での遺伝子発現である。或いは、この遺伝子発現を、細胞系を利用することなく達成し得る。上記で説明されている方法をまた、任意の方法で組み合わせ得る。

【０１３０】

本発明の化合物を調製するための好ましい方法は、適切な樹脂上での固相合成である。固相ペプチド合成は、十分に確立された方法論である（例えば、Ｓｔｅｗａｒｔ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ，Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，Ｉｌｌ．，１９８４；Ｅ．Ａｔｈｅｒｔｏｎ ａｎｄ Ｒ．Ｃ．Ｓｈｅｐｐａｒｄ，Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｏｘｆｏｒｄ－ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９を参照されたい）。固相合成は、Ｎ末端が保護されたアミノ酸のカルボキシ末端を、開裂可能なリンカーを有する不活性固体支持体に付着させることにより開始される。この固体支持体は、最初のアミノ酸のカップリングを可能にする任意のポリマーであり得、例えば、カルボキシ基（若しくはＲｉｎｋ樹脂の場合はカルボキサミド）の樹脂への結合が酸に敏感な（Ｆｍｏｃ戦略が使用される場合）、トリチル樹脂、クロロトリチル樹脂、Ｗａｎｇ樹脂、又はＲｉｎｋ樹脂であり得る。ポリマー支持体は、ペプチド合成中にα－アミノ基を脱保護するために使用される条件下で安定でなければならない。

【０１３１】

Ｎ末端が保護された最初のアミノ酸を固体支持体に共役させた後、このアミノ酸のα－アミノ保護基を除去する。次いで、残余の保護されたアミノ酸を、適切なアミドカップリング試薬（例えば、ＢＯＰ、ＨＢＴＵ、ＨＡＴＵ、又はＤＩＣ／ＨＯＢｔ／ＨＯＡｔ（ＢＯＰ、ＨＢＴＵ、及びＨＡＴＵは、第３級アミン塩基と共に使用される））を使用して、ペプチド配列により表される順に、次々に共役させるか、又は予め形成されたジペプチド、トリペプチド、若しくはテトラペプチドと共役させるか、又は修飾された側鎖を有するアミノ酸構成要素（例えば、Ｎ－アルファ－（９－フルオレニルメチルオキシカルボニル）－Ｎ－イプシロン－（Ｎ－アルファ’－パルミトイル－Ｌ－グルタミン酸アルファ’－ｔ－ブチルエステル）－Ｌ－リシン）と共役させる。或いは、遊離したＮ末端を、アミノ酸以外の基（例えば、カルボン酸等）で官能化させ得る。

【０１３２】

通常、アミノ酸の反応性側鎖基は、適切な保護基で保護されている。この保護基は、所望のペプチドが組立てられた後に除去される。この保護基は、同一条件下での樹脂からの所望の生成物の開裂と同時に除去される。保護基及び保護基の導入手順は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｄ ｅｄ．，Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９９）で見出され得る。

【０１３３】

場合によっては、他の側鎖保護基は無傷のままで選択的に除去され得る側鎖保護基を有することが望ましい可能性がある。この場合には、遊離した官能基が選択的に官能化され得る。例えば、リシンを、非常に求核性の塩基（例えば、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）中の４％ヒドラジン）に対して不安定なｉｖＤｄｅ（［１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）－３－メチルブチル）保護基で保護し得る（

Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９，（１９９８），１６０３）。そのため、Ｎ末端アミノ基及び全ての側鎖官能基が、酸に不安定な保護基で保護されている場合には、ＤＭＦ中の４％ヒドラジンを使用してｉｖＤｄｅ基を選択的に除去し得、次いで、対応する遊離アミノ基を、例えばアシル化により、さらに修飾し得る。

【０１３４】

例えば、リシンを、ジクロロメタン中の非常に弱い酸（例えば、酢酸）及びトリフルオロエタノール）に対して不安定なＭｍｔ［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］保護基（Ｇ．Ｍ．Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．１９９７，３８（３０），５２５７）で保護し得る。そのため、Ｎ末端アミノ基及び全ての側鎖官能基が、強酸にのみ不安定な保護基で保護されている場合には、酢酸及びトリフルオロエタノールのジクロロメタン中の混合物（１：２：７）を使用してＭｍｔ基を選択的に除去し得、次いで、対応する遊離アミノ基を、例えばアシル化により、さらに修飾し得る。

【０１３５】

或いは、リシンを、保護されたアミノ酸と共役させ得、次いで、このアミノ酸のアミノ基を脱保護させ得、得られた別の遊離アミノ基を、アシル化させ得るか、又はさらなるアミノ酸に付着させ得る。或いは、側鎖（表１で説明されている）を、カップリングパートナーとして、予め官能基されている構成要素（例えば、Ｎ－アルファ－（９－フルオレニルメチルオキシカルボニル）－Ｎ－イプシロン－（Ｎ－アルファ’－パルミトイル－Ｌ－グルタミン酸アルファ’－ｔ－ブチルエステル）－Ｌ－リシン、又はＦｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ［｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ］－ＯＨ［＝（２Ｓ）－６－［［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル－アミノ）ヘキサン酸（ＣＡＳ登録番号１６６２６８８－２０－１）］）を使用するペプチド合成中に、リシンと共に導入し得る。

【０１３６】

最後に、樹脂からペプチドを開裂させる。このことを、Ｋｉｎｇのカクテルを使用して達成し得るか（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ，Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ． ３６，１９９０，２５５－２６６）、又は当業者に既知の同様の開裂カクテルを使用して達成し得る。例えば、ＥＤＴを、ＤＯＤＴに置き換え得るか、又はＴＩＳ、水、及びＴＦＡの混合物を使用し得る。次いで、原料を、必要に応じてクロマトグラフィー（例えば、分取ＲＰ－ＨＰＬＣ）により精製し得る。

【０１３７】

効力

本明細書で使用される場合、「効力」又は「インビトロ効力」という用語は、細胞ベースのアッセイにおける、化合物のＧＬＰ－１、ＧＩＰ、又はグルカゴンの受容体を活性化する能力の尺度である。数値的には、効力は、用量反応実験において反応の最大半量増加（例えば、細胞内ｃＡＭＰの形成）を誘導する化合物の有効濃度のことである「ＥＣ５０値」として表される。

【０１３８】

治療的使用

ペプチド性インクレチンホルモンＧＬＰ－１及びＧＩＰは、食物に反応して腸内分泌細胞により分泌され、食事刺激性インスリン分泌の最大７０％を占める。ＧＩＰの受容体は、末梢組織（例えば、膵島、脂肪組織、胃、小腸、心臓、骨、肺、腎臓、精巣、副腎皮質、下垂体、内皮細胞、気管、脾臓、胸腺、甲状腺、及び脳）で広く発現されている。インクレチンホルモンとしての生物学的機能と一致して、ヒトでは、脾臓β細胞がＧＩＰの受

容体を最も多く発現している。
Ｔ２ＤＭの患者ではＧＩＰ受容体媒介性シグナル伝達が損なわれる可能性があるといういくつかの臨床上での証拠があるが、ＧＩＰ作用の障害は、可逆的であることが分かっており、糖尿病状態の改善によって回復される可能性がある。注目すべきことに、ＧＩＰによるインスリン分泌の促進は、厳密にグルコース依存性であり、そのため、低血糖のリスクが低いフェイルセーフメカニズムが確保されている。
【０１３９】
脾臓ベータ細胞レベルでは、ＧＩＰは、グルコース感受性、新生、増殖、プロインスリンの転写、及び肥大を促進し、且つ抗アポトーシスも促進することが分かっている。
【０１４０】
膵臓を超えた末梢組織でのさらなるＧＩＰ作用は、骨形成の増加及び骨吸収の減少、並びに骨粗鬆症、及びアルツハイマー病の様な認知障害の処置に有益である可能性がある神経保護効果を含む。
【０１４１】
ＧＬＰ－１及びＧＩＰは抗糖尿病効果が知られており、ＧＬＰ－１は食物摂取抑制効果が知られていることから、これら２種のホルモンの活性を組み合わせることにより、メタボリックシンドローム（特に、その構成要素である糖尿病及び肥満）の処置のための強力な薬物を得ることができると考えられる。ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の両方を刺激することにより、相加的な又は相乗的な抗糖尿病効果を得ることが期待される。
【０１４２】
そのため、適切なアゴニスト単独で、又はＧＬＰ－１Ｒアゴニストに加えて適切なアゴニストで、ＧＩＰ受容体を標的にすることにより、糖尿病等の代謝障害の処置に魅力的なアプローチが提供される。
【０１４３】
従って、本発明の化合物を、耐糖能障害、インスリン抵抗性、前糖尿病、空腹時グルコース増加（高血糖）、２型糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化、冠状動脈心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中、又はこれらの個々の疾患成分の任意の組み合わせの処置に使用し得る。
【０１４４】
加えて、本発明の化合物を、食欲、摂食、及びカロリー摂取のコントロール、体重増加の予防、体重減少の促進、過剰体重の減少、並びに病的肥満等の肥満の全体的な処置に使用し得る。
【０１４５】
本発明の化合物はＧＩＰ受容体のアゴニストであり、糖尿病及び肥満の同時処置を可能にすることにより、メタボリックシンドロームを標的とする臨床上の必要性に対処するための治療的有用性を提供し得る。
【０１４６】
本発明の化合物で処置される可能性があるさらなる疾患状態及び健康状態は、肥満関連炎症、肥満関連胆嚢疾患、及び肥満誘発性睡眠時無呼吸である。
【０１４７】
これら状態全ては、肥満と直接的に又は間接的に関連している可能性があるが、本発明の化合物の効果は、その全体又は一部が体重に対する効果を媒介し得るか、又は体重とは無関係であり得る。
【０１４８】
本発明の化合物は、（同一の医薬製剤の一部として、又は別個の製剤として）ＧＬＰ－１受容体アゴニストと組み合わせて投与される場合には、血糖コントロールの改善及び体重の減少に特に有効であり得る。
【０１４９】
さらに、処置される疾患は、アルツハイマー病若しくはパーキンソン病等の神経変性疾患、又は上記で説明されている他の変性疾患であり得る。

【０１５０】
本発明の化合物をまた、糖尿病関連の骨粗鬆症、又は骨折のリスクの増加等の骨粗鬆症に関連する疾患、障害、又は状態の内のいずれかの処置及び／又は予防にも使用し得る（Ｎ．Ｂ．Ｋｈａｚａｉ ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，Ｄｉａｂｅｔｅｓ ａｎｄ Ｏｂｅｓｉｔｙ ２００９，１６（６），４３５）。
【０１５１】
一実施形態では、本化合物は、高血糖、２型糖尿病、及び／又は肥満の処置又は予防で有用である。
【０１５２】
本発明の化合物は、患者の血糖値を低下させる能力、及び／又はＨｂＡ１ｃレベルを低下させる能力を有する。本発明の化合物のこれらの活性を、当業者に既知の動物モデルで評価し得、本明細書の方法及び実施例で説明されている。
【０１５３】
本発明の化合物は、患者の体重を減少させる能力を有し得る。本発明の化合物のこの活性を、当業者に既知の動物モデルで評価し得る。
【０１５４】
本発明の化合物は、脂肪肝、好ましくは、非アルコール性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）及び非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）の処置又は予防で有用であり得る。本発明の化合物のこの活性を、当業者に既知の動物モデルで評価し得る。
【０１５５】
本発明の化合物は、患者の吐き気を軽減して嘔吐を回避する能力を有し得る。本発明の化合物のこの活性を、当業者に既知の動物モデルで評価し得る。
【０１５６】
「処置する（ｔｒｅａｔ）」又は「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、疾患若しくは障害を除去するために；対象の疾患若しくは障害を抑止するか若しくは遅延させるために；対象の新たな疾患若しくは障害の発症を阻害するか若しくは遅延させるために；現在若しくは過去に疾患若しくは障害を患っている対象の症状及び／若しくは再発の頻度若しくは重症度を低下させるために；並びに／又は対象の寿命を延長させる（即ち、増加させる）ために、化合物若しくは組成物、又は化合物若しくは組成物の組み合わせを対象に投与することを意味している。特に、「疾患又は障害の処置（ｔｒｅａｔｉｎｇ）／処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、疾患若しくは障害、又はこれらの症状の治癒、持続期間の短縮、寛解、進行又は悪化の遅延又は阻害を含む。
【０１５７】
「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」又は「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」は、対象の疾患又は障害の発症を阻害するか又は遅延させるために、化合物若しくは組成物、又は化合物若しくは組成物の組み合わせを対象に投与することを特に意味している。
【０１５８】
「対象」という用語は、本発明によれば、処置対象を意味しており、特に、疾患対象（「患者」とも称される）を意味しており、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、又は他の動物、特に、哺乳類（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ）、又は齧歯類（例えば、マウス、ラット、モルモット、及びハムスター）を意味している。一実施形態では、対象／患者は、ヒトである。
【０１５９】
式Ｉの化合物は、炭水化物及び／又は脂質の代謝の障害に起因する、関連する、及び／又は伴う疾患又は障害の処置又は予防に特に適しており、例えば、高血糖、２型糖尿病、耐糖能障害、１型糖尿病、肥満、及びメタボリックシンドロームの処置又は予防に特に適している。さらに、本発明の化合物は、変性疾患（特に、神経変性疾患）の処置又は予防に適し得る。さらに、本発明の化合物は、吐き気若しくは嘔吐を伴う疾患の処置若しくは予防に有用であり得るか、又は吐き気若しくは嘔吐の制吐剤として有用であり得る。

【０１６０】
説明されている化合物は、特に、体重増加の予防又は体重減少の促進において用途が見出される。「予防する」は、処置されない場合と比較した場合に、阻害又は軽減を意味しており、必ずしも障害の完全な停止を意味するものではない。
【０１６１】
体重に対するこの効果とは独立して、本発明の化合物は、循環コレステロールレベルに対して有益な効果を有し得、脂質レベル（特に、ＬＤＬ）、並びにＨＤＬレベルを改善（例えば、ＨＤＬ／ＬＤＬ比の増加）し得る。
【０１６２】
そのため、本発明の化合物を、過剰な体重により引き起こされるか又はこれを特徴とする任意の状態の直接的又は間接的な治療（例えば、肥満、病的肥満、肥満関連炎症、肥満関連胆嚢疾患、肥満誘発性睡眠時無呼吸の処置及び／又は予防）に使用し得る。本発明の化合物をまた、メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧、アテローム性脂質異常症、アテローム性動脈硬化、動脈硬化、冠状動脈性心疾患、又は脳卒中の処置及び予防にも使用し得る。これらの状態におけるこの化合物の効果は、体重への影響の結果の場合であり得るか、又はこれに関連し得るか、又はこれらに独立し得る。
【０１６３】
医療用途として、２型糖尿病の疾患進行の遅延又は予防、メタボリックシンドロームの処置、肥満の処置又は過体重の予防、食物摂取量の減少、体重の減少、耐糖能障害（ＩＧＴ）から２型糖尿病への進行の遅延；２型糖尿病からインスリン必要性糖尿病及び脂肪肝への進行の遅延が挙げられる。
【０１６４】
「疾患又は障害」という用語は、あらゆる病的な又は不健康な状態を指しており、特に、肥満、過体重、メタボリックシンドローム、糖尿病、高血糖、脂質異常症、及び／又はアテローム性動脈硬化を指す。
【０１６５】
「メタボリックシンドローム」という用語は、下記の病状の内の少なくとも３つのクラスター化として定義され得る：腹部（中心性）肥満（例えば、欧州男性の場合には９４ｃｍ超の腹囲、欧州女性の場合には８０ｃｍ超の腹囲と定義され、他の群の場合には民族固有の値である）、血圧上昇（例：１３０／８５ｍｍＨｇ以上）、空腹時血漿グルコースの上昇（例えば、少なくとも１００ｍｇ／ｄＬ）、高い血清トリグリセリド（例えば、少なくとも１５０ｍｇ／ｄＬ）、及び低い高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）レベル（例えば、男性の場合には４０ｍｇ／ｄＬ未満、女性の場合には５０ｍｇ／ｄＬ未満）。
【０１６６】
肥満は、健康及び平均余命に悪影響を及ぼす場合がある程度まで過剰な体脂肪が蓄積した病状であり、成人及び子供でその有病率が増加していることから、現代世界では予防可能な主な死因の１つとなっている。肥満は、心臓病、２型糖尿病、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、ある特定の種類の癌、及び変形性関節症等の様々な他の疾患の可能性を高め、且つ最も一般的には、過剰な食物摂取、エネルギー消費の減少、及び遺伝的感受性の組み合わせにより引き起こされる。
【０１６７】
ヒト（成人）対象に関しては、肥満は、３０ｋｇ／ｍ２以上の肥満指数（ＢＭＩ）（ＢＭＩ＞３０ｋｇ／ｍ２）と定義され得る。ＢＭＩは、成人での過体重及び肥満を分類するために一般的に使用されている、身長に対する体重の単純な指標である。ＢＭＩは、人の体重（キログラム）を彼／彼女の身長（メートル）の２乗で除算したもの（ｋｇ／ｍ２）と定義される。
【０１６８】
「過体重」という用語は、体脂肪の量が最適な健康状態と比べて高い病状を指す。ヒト（成人）対象に関しては、肥満は、２５ｋｇ／ｍ２以上の肥満指数（ＢＭＩ）（例えば、２５ｋｇ／ｍ２＜ＢＭＩ＜３０ｋｇ／ｍ２）と定義され得る。

【０１６９】
糖尿病（Ｄｉａｂｅｔｅｓ　ｍｅｌｌｉｔｕｓ）（単に糖尿病（ｄｉａｂｅｔｅｓ）と呼ばれることも多い）は、体内で十分なインスリンが生成されないことから、又は生成されたインスリンに細胞が反応しないことから、血糖値が高くなる代謝性疾患の一群である。最も一般的なタイプの糖尿病は、下記である：（１）体内でインスリンが生成されない１型糖尿病、（２）体内でインスリンが適切に使用されず、併せてインスリン欠乏が経時的に増加する２型糖尿病（Ｔ２ＤＭ）、及び（３）女性が妊娠に起因して糖尿病を発症する妊娠糖尿病。糖尿病の全ての形態が、長期合併症のリスクを高め、この合併症は、典型的には、何年も経ってから発症する。この長期合併症のほとんどは、血管の損傷に基づいており、太い血管のアテローム性動脈硬化から生じる「大血管」疾患と、細い血管の損傷から生じる「細小血管」疾患という２つのカテゴリーに分けられ得る。大血管疾患状態の例は、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、及び末梢血管疾患である。細小血管疾患の例は、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、及び糖尿病性神経障害である。
【０１７０】
糖尿病の現在のＷＨＯ診断基準は、下記の通りである：空腹時血漿グルコース１５≧７．０ｍｍｏｌ／ｌ（１２６ｍｇ／ｄＬ）、又は２時間血漿グルコース≧１１．１ｍｍｏｌ／ｌ（２００ｍｇ／ｄＬ）。
【０１７１】
「高血糖」という用語は、血液中での糖（グルコース）の過剰（例えば、１１．１ｍｍｏｌ／ｌ（２００ｍｇ／ｄｌ）超）を指す。
【０１７２】
「低血糖」という用語は、正常値（例えば、３．９ｍｍｏｌ／Ｌ（７０ｍｇ／ｄＬ））未満の血糖値を指す。
【０１７３】
「脂質異常症」という用語は、リポタンパク質の過剰産生（「高脂血症」）又は欠乏（「低脂血症」）等のリポタンパク質代謝の障害を指す。脂質異常症は、血液中の総コレステロール、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）コレステロール、及び／又はトリグリセリドの濃度の上昇、並びに／又は高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）コレステロール濃度の低下として現れ得る。
【０１７４】
「アテローム性動脈硬化」は、大きい及び中程度のサイズの動脈の内膜中におけるプラークと呼ばれる不規則に分布した脂肪沈着を特徴とする血管疾患であり、動脈内腔の狭窄を引き起こして線維化及び石灰化を進行させる場合がある。病変は、通常は限局性であり、緩やかに且つ断続的に進行する。時折、プラークの破裂が生じて血流の障害が生じ、その結果、この障害から遠位の組織が死に至ることがある。閉塞の分布及び重症度により異なるが、ほとんどの臨床症状の主な原因は、血流の制限である。
【０１７５】
式Ｉの化合物は、「嘔吐」又は「吐き気」の抑制剤として特に好適である。
【０１７６】
式Ｉの化合物は、嘔吐又は吐き気が、下記の（１）～（６）から選択される１つ又は複数の状態又は原因により引き起こされる、処置又は予防に特に好適である：
（１）疾患、例えば、胃不全麻痺、胃腸運動低下、腹膜炎、腹部腫瘍、便秘、胃腸管閉塞、周期性嘔吐症候群、慢性の原因不明の吐き気及び嘔吐、急性及び慢性の膵炎、高カリウム血症、脳浮腫、頭蓋内病変、代謝障害、感染により引き起こされる胃炎、術後疾患、心筋梗塞、偏頭痛、頭蓋内圧亢進、及び頭蓋内圧低下（例えば、高山病）；
（２）薬物、例えば、（ｉ）アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、クロランブシル、ストレプトゾシン、ダカルバジン、イホスファミド、テモゾロミド、ブスルファン、ベンダムスチン、及びメイファイアン）、細胞傷害性抗生物質（例えば、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、マイトマイシン－Ｃ、ブレオマイシン、エピルビシン、アクチノマイシン　Ｄ、アムルビシン、イダルビシン、ダウノルビシ

ン、及びピラルビシン）、代謝拮抗薬（例えば、シタラビン、メトトレキサート、Ｓ－フルオロウラシ、エノシタビン、及びシオファラビン）、ビンカアルカロイド（例えば、エトポシド、ビンブラスチン、及びビンクリスチン）、他の化学療法剤、例えば、シスプラチン、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、アザシチジン、イリノテカン、インターフェロンｕ、インターロイキン－２、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、及びミリプラチン；（ｉｉ）オピオイド鎮痛薬（例えば、モルヒネ）；（ｉｉｉ）ドーパミン受容体Ｄ１Ｄ２アゴニスト（例えば、アポモルヒネ）；（ｉｖ）大麻悪阻症候群を含む大麻及びカンナビノイド製品；

（３）放射線宿酔、又は癌を処置するために使用される胸部、腹部等の放射線治療；

（４）毒物又は毒素；

（５）妊娠悪阻を含む妊娠；並びに

（６）前庭障害、例えば、乗り物酔い又は目まい。

【０１７７】

加えて、本発明の化合物を、慢性の原因不明の吐き気及び嘔吐の予防／治療薬として使用し得る。嘔吐又は吐き気はまた、胃の内容物を口から吐き出したいという差し迫った不快な感覚（例えば、むかつき及び悪心）も含み、且つ自律神経症状（例えば、顔面蒼白、冷や汗、唾液分泌、頻脈、及び下痢）を伴う場合もある。嘔吐はまた、急性嘔吐、遷延性嘔吐、及び予期性嘔吐も含む。

【０１７８】

医薬組成物

さらなる態様では、本発明は、担体との混合物で本発明の化合物を含む組成物に関する。好ましい実施形態では、この組成物は、薬学的に許容される組成物であり、この担体は、薬学的許容される担体である。本発明の化合物は、塩（例えば、薬学的に許容される塩）又は溶媒和物（例えば、水和物）の形態であり得る。さらなる態様では、本発明は、医療処置（特に、ヒト医療）の方法での使用のための組成物に関する。

【０１７９】

「医薬組成物」という用語は、混合された場合に適合性があり且つ投与され得る成分を含む混合物を示す。医薬組成物は、１種又は複数種の医薬品を含み得る。加えて、医薬組成物は、担体、緩衝剤、酸性化剤、アルカリ化剤、溶媒、アジュバント、等張化剤、エモリエント、増量剤、保存料、物理的及び化学的な安定剤、例えば、界面活性剤、抗酸化剤、並びに他の成分を、これらが活性成分と見なされるか不活性成分と見なされるかにかかわらず含み得る。医薬組成物の調製での当業者へのガイダンスを、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，（２０ｔｈ ｅｄ．）ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．，２０００，Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ及びＲ．Ｃ．Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄ），Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，ＰｈＰ，Ｍａｙ ２０１３ ｕｐｄａｔｅに見出し得る。

【０１８０】

本発明のエキセンディン－４ペプチド誘導体、又はその塩は、医薬組成物の一部として、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と共に投与される。

【０１８１】

「薬学的に許容される担体」は、投与される物質の治療特性を保持しつつ生理学的に許容される（例えば、生理学的に許容されるｐＨ）担体である。標準的な許容される医薬担体及びその製剤は、当業者に既知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，（２０ｔｈ ｅｄ．）ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．，２０００，Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ及びＲ．Ｃ．Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄ），Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，ＰｈＰ，Ｍａｙ ２０１３ ｕｐｄａｔｅで説明されている。生理学的に許容される担体の一例は、生理食塩水である。

【０１８２】
一実施形態では、担体は、緩衝剤（例えば、クエン酸塩／クエン酸、酢酸塩／酢酸、リン酸塩／リン酸）、酸性化剤（例えば、塩酸）、アルカリ化剤（例えば、水酸化ナトリウム）、保存料（例えば、フェノール、ｍ－クレゾール、ベンジル型アルコール）、共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール４００）、等張化剤（例えば、マンニトール、グリセロール、塩化ナトリウム、プロピレングリコール）、安定剤（例えば、界面活性剤、酸化防止剤、アミノ酸）の群から選択される。
【０１８３】
使用される濃度は、生理学的に許容される範囲である。
【０１８４】
許容される医薬担体又は希釈剤として、経口、直腸、経鼻、又は非経口（例えば、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、及び経皮）投与に適した製剤で使用されるものが挙げられる。本発明の化合物を、典型的には、非経口投与する。
【０１８５】
「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳類での使用に安全であり且つ有効な本発明の化合物の塩を意味しており、例えば、酢酸塩、塩化物塩、又はナトリウム塩を意味する。
【０１８６】
「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物又はその塩と、溶媒分子（例えば、有機溶媒分子）及び／又は水との複合体を意味する。
【０１８７】
医薬組成物では、エキセンディン－４誘導体は、単量体形態又はオリゴマー形態であり得る。
【０１８８】
ある化合物の「治療上有効な量」という用語は、非毒性であるが所望の効果をもたらすのに十分な量の化合物を指す。所望の生物学的効果を達成するのに必要な式Ｉの化合物の量は、多くの要因（例えば、選択される具体的な化合物、意図される用途、投与様式、及び患者の臨床状態）によって決まる。任意の個々の場合における適切な「有効な」量は、日常的な実験を使用して当業者により決定され得る。例えば、式Ｉの化合物の「治療上有効な量」は、約０．０１～１００ｍｇ／用量であり、好ましくは１～３０ｍｇ／用量である。
【０１８９】
本発明の医薬組成物は、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、又は静脈内）、直腸、局所、及び経口（例えば、舌下）投与に適したものであるが、最適な投与様式は、それぞれの場合に、処置される状態の性質及び重症度、並びにそれぞれの場合で使用される式Ｉの化合物の性質によって決まる。一実施形態では、適用は、非経口であり、例えば、皮下である。
【０１９０】
非経口適用の場合には、投与間での微生物及び細菌の増殖を阻害するために、対応する製剤が少なくとも１つの抗菌保存料を含むことが好ましい可能性がある。非経口適用の場合には、複数回用量デバイスを使用する場合に投与間での微生物及び細菌の増殖を抑制するために、対応する製剤が少なくとも１種の抗菌保存料を含むことが必須となるだろう。好ましい保存料は、ベンジル型アルコール、又はフェノール若しくはｍ－クレゾールのようなフェノール化合物である。これらの成分は、製剤中の溶解性及び安定性を低下させるペプチド及びタンパク質の凝集を誘発し得ることが説明されている（Ｂｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．２０１４，４７２，３５６；Ｋａｍｅｒｚｅｌｌ，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖ．Ｒｅｖ．２０１１，６３，１１１８）。
【０１９１】
投与単位、パッケージ、（ペン）デバイス、及び投与
本発明の化合物を、好適な医薬組成物での使用のために調製し得る。この好適な医薬組

成物は、１つ又は複数の投与単位の形態であり得る。
【０１９２】
この組成物を、本発明の化合物と担体（１種又は複数種の追加の成分からなり得る）とを接触させる工程を含む任意の好適な薬学的方法により調製し得る。投与単位は、例えば、カプセル、錠剤、糖衣錠、顆粒小袋、滴剤、溶液、懸濁液、凍結乾燥物、及び粉末であり得、これらのそれぞれは、本発明の化合物の規定量を含む。
【０１９３】
本発明の化合物の上述した投与単位又は本発明の医薬組成物（投与単位）のそれぞれは、輸送及び保存を容易にするためにパッケージで提供され得る。投与単位は、標準的な単回投与用又は複数回投与用の包装に入っており、この包装の形態、材質、及び形状は、調製される単位の種類によって決まる。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、本発明は、立体異性体形態のいずれかの式（Ｉ）の化合物、又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、本明細書で説明されている方法のための化合物の使用に関する一連の説明書とを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、このキットは、１種又は複数種の不活性の担体及び／又は希釈剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、このキットは、１種又は複数種の他の薬理学的に活性な化合物（例えば、本明細書で説明されているもの）をさらに含む。
【０１９５】
ある特定の実施形態では、投与単位は、例えば、シリンジ、注射ペン、又は自己注射器と共に、適用するためのデバイスと共に提供され得る。そのようなデバイスは、医薬組成物とは別個に提供されてもよいし、医薬組成物が予め充填されていてもよい。
【０１９６】
「ペン型注射デバイス」（簡単に「注射ペン」と称されることが多い）は、典型的には、筆記用の万年筆に似た細長い形状を有する注射デバイスである。そのようなペンは、通常、管状の断面を有するが、三角形、長方形、若しくは正方形等の様々な断面、又はこれらの幾何学的形状の周辺のあらゆるバリエーションを容易に有することが可能である。一般に、ペン型注射デバイスは、下記の３つの主要な要素を含む：ハウジング又はホルダ内に収容されていることが多いカートリッジを含むカートリッジセクション；このカートリッジセクションの一端に接続されたニードルアセンブリ；及びこのカートリッジセクションの他端に接続された投与セクション。カートリッジ（「アンプル」とも称されることが多い）は、典型的には、薬物が充填されたリザーバー、カートリッジリザーバーの一端に位置する可動式のゴム型栓又はストッパー、及び他端（多くの場合には、くびれた端）に位置する貫通可能なゴム製シールを有する上部を含む。ゴム製シールを所定の位置で保持するために、典型的には、圧着された環状金属バンドが使用される。カートリッジハウジングは、典型的には、プラスチック製であり得るが、カートリッジリザーバーは、歴史的に、ガラス製である。
【０１９７】
併用療法
式Ｉの化合物は、治療上有効な薬剤を追加することなく、ヒト処置に適している。しかしながら、他の実施形態では、この化合物は、「併用療法」で説明されているように、少なくとも１種の追加の治療上活性な薬剤と共に使用され得る。
【０１９８】
ＧＩＰ受容体のアゴニストである本発明の化合物は、他の薬理学的に活性な化合物（例えば、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ　２０１７で述べられている全ての薬物、例えば、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ　２０１６、第１２章で述べられている全ての抗糖尿病剤、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ　２０１７、第６章で述べられている全ての体重減少剤又は食欲抑制剤、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ　２０１７、第５８章で述べられている全ての脂質低下剤、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ　２０１７、第１７章で述べられている全ての降圧剤及び腎保護剤、並びにＲｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ　２０１７、第３６章で述べられている全ての利尿剤）と広く組み合わされ得

る。
【０１９９】
この活性成分の組み合わせを、特に、作用の相乗的な改善に使用し得る。これらを、患者への活性成分の別々の投与により適用し得るか、又は複数種の活性成分が１つの医薬調製物中に存在している併用製品の形態で適用し得る。本発明の化合物及び他の薬学的に活性な成分の量、並びに相対的な投与タイミングは、所望の複合治療効果を達成するために選択される。この組み合わせの投与は、（１）全ての薬学的に活性な成分を含む単一医薬組成物；又は（２）各々が薬学的に活性な成分の内の少なくとも１つを含む別々の医薬組成物にて同時であり得る。或いは、この組み合わせを、一方の処置剤が最初に投与され且つ他方の処置剤が２番目に投与されるか又はその逆である逐次的な方法で、別々に投与し得る。活性成分を、これらの活性成分の別々の投与により投与する場合には、このことを、同時に又は連続的に行ない得る。
【０２００】
そのような組み合わせに好適な他の活性物質として、特に、例えば、１種若しくは複数種の活性物質の治療効果を、述べられた適応症の１つに関して増強するもの、及び／又は１種若しくは複数種の活性物質の投与量を減少させることを可能にするものが挙げられる。
【０２０１】
下記で述べる活性成分のほとんどは、ＵＳＰ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ ＵＳＡＮ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇ Ｎａｍｅｓ，ＵＳ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ，Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ ２０１４で開示されている。
【０２０２】
組み合わせに好適な治療薬として、例えば、下記が挙げられる。抗糖尿病剤、例えば：インスリン、及びインスリン誘導体、例えば：インスリングラルギン（例えば、Ｌａｎｔｕｓ（登録商標））、１００Ｕ／ｍｌ超の濃縮インスリングラルギン、例えば、２７０～３３０Ｕ／ｍｌのインスリングラルギン、又は３００Ｕ／ｍｌのインスリングラルギン（例えば、Ｔｏｕｊｅｏ（登録商標））、インスリングルリジン（例えば、Ａｐｉｄｒａ（登録商標））、インスリンデテミル（例えば、Ｌｅｖｅｍｉｒ（登録商標））、インスリンリスプロ（例えば、Ｈｕｍａｌｏｇ（登録商標）、Ｌｉｐｒｏｌｏｇ（登録商標））、インスリンデグルデク（例えば、ＤｅｇｌｕｄｅｃＰｌｕｓ（登録商標）、ＩｄｅｇＬｉｒａ（ＮＮ９０６８））、インスリンアスパルト及びアスパルト製剤（例えば、ＮｏｖｏＬｏｇ（登録商標））、基礎インスリン及び類似体（例えば、ＬＹ２６０５５４１、ＬＹ２９６３０１６、ＮＮ１４３６）、ＰＥＧ化インスリンリスプロ（例えば、ＬＹ－２７５５８５）、長期作用インスリン（例えば、ＮＮ１４３６、Ｉｎｓｕｍｅｒａ（ＰＥ０１３９）、ＡＢ－１０１、ＡＢ－１０２、Ｓｅｎｓｕｌｉｎ ＬＬＣ）、中間型インスリン（例えば、Ｈｕｍｕｌｉｎ（登録商標）Ｎ、Ｎｏｖｏｌｉｎ（登録商標）Ｎ）、即効性及び短時間作用インスリン（例えば、Ｈｕｍｕｌｉｎ（登録商標）Ｒ、Ｎｏｖｏｌｉｎ（登録商標）Ｒ、Ｌｉｎｊｅｔａ（登録商標）（ＶＩＡｊｅｃｔ（登録商標））、ＰＨ２０インスリン、ＮＮ１２１８、ＨｉｎｓＢｅｔ（登録商標）、混合型インスリン、ＳｕｌｉＸｅｎ（登録商標）、ＮＮ１０４５、インスリンプラスＳｙｍｌｉｎ（登録商標）、ＰＥ－０１３９、ＡＣＰ－００２ヒドロゲルインスリン、及び経口、吸入、経皮、及び頬側、又は舌下インスリン（例えば、Ｅｘｕｂｅｒａ（登録商標）、Ｎａｓｕｌｉｎ（登録商標）、Ａｆｒｅｚｚａ（登録商標）、インスリントレゴピル、ＴＰＭ－０２インスリン、Ｃａｐｓｕｌｉｎ（登録商標）、Ｏｒａｌ－ｌｙｎ（登録商標）、Ｃｏｂａｌａｍｉｎ（登録商標）、経口インスリン、ＯＲＭＤ－０８０１、Ｏｓｈａｄｉ経口インスリン、ＮＮ１９５３、ＮＮ１９５４、ＮＮ１９５６、ＶＩＡｔａｂ（登録商標））。二官能性リンカーによりアルブミン又は別のタンパク質に結合しているインスリン誘導体も好適である。
ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類似体、及びＧＬＰ－１受容体アゴニスト、例えば：リキシセナチド（例えば、Ｌｙｘｕｍｉａ（登録商標））、エキセナチド（例えば、エキセンディン－４、ｒＥｘｅｎｄｉｎ－４、Ｂｙｅｔｔａ（登録商標）、Ｂｙｄｕｒｅｏｎ（登録商

標）、エキセナチドＮｅｘＰ）、リラグルチド（例えば、Ｖｉｃｔｏｚａ（登録商標））、セマグルチド（例えば、Ｏｚｅｍｐｉｃ（登録商標））、タスポグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド（例えば、Ｔｒｕｌｉｃｉｔｙ（登録商標））、ＡＣＰ－００３、ＣＪＣ－１１３４－ＰＣ、ＧＳＫ－２３７４６９７、ＰＢ－１０２３、ＴＴＰ－０５４、エフペグレナチド（ＨＭ－１１２６０Ｃ）、ＣＭ－３、ＧＬＰ－１　Ｅｌｉｇｅｎ、ＡＢ－２０１、ＯＲＭＤ－０９０１、ＮＮ９９２４、ＮＮ９９２６、ＮＮ９９２７、Ｎｏｄｅｘｅｎ、Ｖｉａｄｏｒ－ＧＬＰ－１、ＣＶＸ－０９６、ＺＹＯＧ－１、ＺＹＤ－１、ＺＰ－３０２２、ＣＡＭ－２０３６、ＤＡ－３０９１、ＤＡ－１５８６４、ＡＲＩ－２６５１、ＡＲＩ－２２５５、エキセナチド－ＸＴＥＮ（ＶＲＳ－８５９）、エキセナチド－ＸＴＥＮ＋Ｇｌｕｃａｇｏｎ－ＸＴＥＮ（ＶＲＳ－８５９＋ＡＭＸ－８０８）、及びポリマー結合ＧＬＰ－１、並びにＧＬＰ－１類似体。

二重ＧＬＰ－１／グルカゴン受容体アゴニスト、例えば、ＢＨＭ－０３４、ＯＡＰ－１８９（ＰＦ－０５２１２３８９、ＴＫＳ－１２２５）、ペガパモデュチド（ＴＴ－４０１／４０２）、ＺＰ２９２９、ＪＮＪ６４５６５１１１（ＨＭ１２５２５Ａ、ＬＡＰＳ－ＨＭＯＸＭ２５）、ＭＯＤ－６０３０、ＮＮ９２７７、ＬＹ－３３０５６７７、ＭＥＤＩ－０３８２、ＭＫ８５２１、ＢＩ４５６９０６、ＶＰＤ－１０７、Ｈ＆Ｄ－００１Ａ、ＰＢ－７１８、ＳＡＲ４２５８９９、又は国際公開第２０１４／０５６８７２号パンフレットで開示されている化合物。

二重ＧＬＰ－１／ＧＩＰアゴニスト、例えば、ＲＧ－７６８５（ＭＡＲ－７０１）、ＲＧ－７６９７（ＭＡＲ－７０９、ＮＮ９７０９）、ＢＨＭ０８１、ＢＨＭ０８９、ＢＨＭ０９８、ＬＢＴ－６０３０、ＺＰ－Ｉ－７０）、ＴＡＫ－０９４、ＳＡＲ４３８３３５、Ｔｉｒｚｅｐａｔｉｄｅ（ＬＹ３２９８１７６）、又は国際公開第２０１４／０９６１４５号パンフレット、同第２０１４／０９６１４８号パンフレット、同第２０１４／０９６１４９号パンフレット、同第２０１４／０９６１５０号パンフレット、及び同第２０２０／０２３３８６号パンフレットで開示されている化合物。

三重ＧＬＰ－１／グルカゴン／ＧＩＰ受容体アゴニスト（例えば、Ｔｒｉ－ａｇｏｎｉｓｔ　１７０６（ＮＮ９４２３）、ＨＭ１５２１１）。

二重ＧＬＰ－１Ｒアゴニスト／プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン型９（例えば、ＭＥＤＩ－４１６６）。

二重ＧＬＰ－１／ＧＬＰ－２受容体アゴニスト（例えば、ＺＰ－ＧＧ－７２）。

二重ＧＬＰ－１／ガストリンアゴニスト（例えば、ＺＰ－３０２２）。

【０２０３】

他の好適な組み合わせパートナーは、下記である：

さらなる消化管ペプチド、例えば、ペプチドＹＹ３－３６（ＰＹＹ３－３６）又はその類似体、及び膵臓ポリペプチド（ＰＰ）又はその類似体（例えば、ＰＹＹ１５６２（ＮＮ９７４７／ＮＮ９７４８））。

カルシトニン及びカルシトニン類似体、アミリン及びアミリン類似体（例えば、プラムリンチド、Ｓｙｍｌｉｎ（登録商標））、二重カルシトニン及びアミリン受容体アゴニスト、例えば、Ｓａｌｍｏｎ　Ｃａｌｃｉｔｏｎｉｎ（例えば、Ｍｉａｃａｌｃｉｃ（登録商標））、ダバリンチド（ｄａｖａｌｉｎｔｉｄｅ）（ＡＣ２３０７）、ミミリン、ＡＭ８３３（ＮＮ９８３８）、ＫＢＰ－０４２、ＫＢＰ－０８８、及びＫＢＰ－０８９、ＺＰ－４９８２／ＺＰ－５４６１、エルカトニン。

グルカゴン様ペプチド２（ＧＬＰ－２）、ＧＬＰ－２類似体、及びＧＬＰ－２受容体アゴニスト、例えば、テデュグルチド（例えば、Ｇａｔｔｅｘ（登録商標））、エルシグルチド（ｅｌｓｉｇｌｕｔｉｄｅ）、グレパグルチド（ｇｌｅｐａｇｌｕｔｉｄｅ）、ＦＥ－２０３７９９、ＨＭ１５９１０。

グルカゴン受容体アゴニスト（例えば、Ｇ５３０Ｓ（ＮＮ９０３０）、ダシグルカゴン（ｄａｓｉｇｌｕｃａｇｏｎ）、ＨＭ１５１３６、ＳＡＲ４３８５４４、ＤＩＯ－９０１、ＡＭＸ－８０８）又はアンタゴニスト、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）受容体アゴニスト（例えば、ＺＰ－Ｉ－９８、ＡＣ１６３７９４）又はア

ンタゴニスト（例えば、ＧＩＰ（３－３０）ＮＨ$_2$）、グレリンアンタゴニスト又は逆アゴニスト、キセニン及びその類似体。

ヒト線維芽細胞増殖因子２１（ＦＧＦ２１）及び誘導体又は類似体、例えば、ＬＹ２４０５３１９及びＮＮ９４９９、又はＦＧＦ２１の他のバリアント。

ジペプチジルペプチダーゼ－ＩＶ（ＤＰＰ－４）阻害剤、例えば：
アログリプチン（例えば、Ｎｅｓｉｎａ（登録商標）、Ｋａｚａｎｏ（登録商標））、リナグリプチン（例えば、Ｏｎｄｅｒｏ（登録商標）、Ｔｒａｊｅｎｔａ（登録商標）、Ｔｒａｄｊｅｎｔａ（登録商標）、Ｔｒａｙｅｎｔａ（登録商標））、サキサグリプチン（例えば、Ｏｎｇｌｙｚａ（登録商標）、Ｋｏｍｂｏｇｌｙｚｅ　ＸＲ（登録商標））、シタグリプチン（例えば、Ｊａｎｕｖｉａ（登録商標）、Ｘｅｌｅｖｉａ（登録商標）、Ｔｅｓａｖｅｌ（登録商標）、Ｊａｎｕｍｅｔ（登録商標）、Ｖｅｌｍｅｔｉａ（登録商標）、Ｊｕｖｉｓｙｎｃ（登録商標）、Ｊａｎｕｍｅｔ　ＸＲ（登録商標））、アナグリプチン、テネリグリプチン（例えば、Ｔｅｎｅｌｉａ（登録商標））、トレラグリプチン、ビルダグリプチン（例えば、Ｇａｌｖｕｓ（登録商標）、Ｇａｌｖｕｍｅｔ（登録商標））、ゲミグリプチン（ｇｅｍｉｇｌｉｐｔｉｎ）、オマリグリプチン、エボグリプチン（ｅｖｏｇｌｉｐｔｉｎ）、デュトグリプチン（ｄｕｔｏｇｌｉｐｔｉｎ）、ＤＡ－１２２９、ＭＫ－３１０２、ＫＭ－２２３、ＫＲＰ－１０４、ＰＢＬ－１４２７、Ｐｉｎｏｘａｃｉｎ塩酸塩、及びＡｒｉ－２２４３。

ナトリウム依存性グルコース輸送体２（ＳＧＬＴ－２）阻害剤、例えば：カナグリフロジン（例えば、Ｉｎｖｏｋａｎａ（登録商標））、ダパグリフロジン（例えば、Ｆｏｒｘｉｇａ（登録商標））、レモグリフロジン（Ｒｅｍｏｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、セルグリフロジン（Ｓｅｒｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、エンパグリフロジン（例えば、Ｊａｒｄｉａｎｃｅ（登録商標））、イプラグリフロジン、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、エルツグリホジン（Ｅｒｔｕｇｌｉｆｏｚｉｎ）／ＰＦ－０４９７１７２９、ＲＯ－４９９８４５２、ベキサグリフロジン（Ｂｅｘａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）（ＥＧＴ－０００１４４２）、ＳＢＭ－ＴＦＣ－０３９、ヘナグリフロジン（Ｈｅｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）（ＳＨＲ３８２４）、ジャナリフロジン（Ｊａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、チアナグリフロジン（Ｔｉａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ＡＳＴ１９３５、ＪＲＰ４９３、ＨＥＣ－４４６１６。

ＳＧＬＴ－１及びＳＧＬＴ－２の二重阻害剤（例えば、ソタグリフロジン（ｓｏｔａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ＬＸ－４２１１、ＬＩＫ０６６）、ＳＧＬＴ－１阻害剤（例えば、ＬＸ－２７６１、ミザグリフロジン（Ｍｉｚａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）（ＫＧＡ－３２３５））、又は抗肥満薬（例えば、回腸胆汁酸転移（ＩＢＡＴ）阻害剤（例えば、ＧＳＫ－１６１４２３５及びＧＳＫ－２３３０６７２）との組み合わせでのＳＧＬＴ－１阻害剤。

ビグアナイド（例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン）。

チアゾリジンジオン（例えば、ピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン）、グリタゾン類似体（例えば、ロベグリタゾン）。

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ－）（アルファ、ガンマ、又はアルファ／ガンマ）アゴニスト又はモジュレータ（例えば、サログリタザル（例えば、Ｌｉｐａｇｌｙｎ（登録商標））、ＧＦＴ－５０５）、又はＰＰＡＲガンマ部分アゴニスト（例えば、Ｉｎｔ－１３１）。

スルホニル尿素（例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド（例えば、Ａｍａｒｙｌ（登録商標））、グリピジド）、ッメグリチニデス（例えば、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド）。

アルファ－グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース）。

ＧＰＲ１１９アゴニスト（例えば、ＧＳＫ－１２９２２６３、ＰＳＮ－８２１、ＭＢＸ－２９８２、ＡＰＤ－５９７、ＡＲＲＹ－９８１、ＺＹＧ－１９、ＤＳ－８５００、ＨＭ－４７０００、ＹＨ－Ｃｈｅｍ１、ＹＨ１８４２１、ＤＡ－１２４１）。

ＧＰＲ４０アゴニスト（例えば、ＴＵＧ－４２４、Ｐ－１７３６、Ｐ－１１１８７、Ｊ

ＴＴ－８５１、ＧＷ９５０８、ＣＮＸ－０１１－６７、ＡＭ－１６３８、ＡＭ－５２６２）。
ＧＰＲ１２０アゴニスト及びＧＰＲ１４２アゴニスト。
全身性又は低吸収性のＴＧＲ５（ＧＰＢＡＲ１＝Ｇタンパク質が共役した胆汁酸受容体１）アゴニスト（例えば、ＩＮＴ－７７７、ＸＬ－４７５、ＳＢ７５６０５０）。
糖尿病免疫治療薬、例えば：経口Ｃ－Ｃケモカイン受容体２型（ＣＣＲ－２）アンタゴニスト（例えば、ＣＣＸ－１４０、ＪＮＪ－４１４４３５３２）、インターロイキン１ベータ（ＩＬ－１β）アンタゴニスト（例えば、ＡＣ－２０１）、又は経口モノクローナル抗体（ＭｏＡ）（例えば、メタロザミド、ＶＶＰ８０８、ＰＡＺ－３２０、Ｐ－１７３６、ＰＦ－０５１７５１５７、ＰＦ－０４９３７３１９）。
メタボリックシンドローム及び糖尿病の処置のための抗炎症剤、例えば、核因子カッパＢ阻害剤（例えば、Ｔｒｉｏｌｅｘ（登録商標））。
アデノシン一リン酸活性化タンパク質キナーゼ（ＡＭＰＫ）刺激剤、例えば：イメグリミン（ＰＸＬ－００８）、Ｄｅｂｉｏ－０９３０（ＭＴ－６３－７８）、Ｒ－１１８。
１１－ベーターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ１の阻害剤（１１－ベーター－ＨＳＤ－１）（例えば、ＬＹ２５２３１９９、ＢＭＳ７７０７６７、ＲＧ－４９２９、ＢＭＳ８１６３３６、ＡＺＤ－８３２９、ＨＳＤ－０１６、ＢＩ－１３５５８５）。
グルコキナーゼの活性化剤（例えば、ＰＦ－０４９９１５３２、ＴＴＰ－３９９（ＧＫ１－３９９）、ＧＫＭ－００１（ＡＤＶ－１００２４０１）、ＡＲＲＹ－４０３（ＡＭＧ－１５１）、ＴＡＫ－３２９、ＴＭＧ－１２３、ＺＹＧＫ１）。
ジアシルグリセロールＯ－アシルトランスフェラーゼ（ＤＧＡＴ）の阻害剤（例えば、プラジガスタット（ｐｒａｄｉｇａｓｔａｔ）（ＬＣＱ－９０８））、プロテインチロシンホスファターゼ１の阻害剤（例えば、トロダスケミン（ｔｒｏｄｕｓｑｕｅｍｉｎｅ））、グルコース－６－ホスファターゼの阻害剤、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼの阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼの阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害剤。
グルコーストランスポーター－４のモジュレータ、ソマトスタチン受容体３アゴニスト（例えば、ＭＫ－４２５６）。

【０２０４】

１種又は複数種の脂質低下剤も、組み合わせパートナーとして適しており、例えば：３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル－コエンザイム－Ａ－レダクターゼ（ＨＭＧ－ＣｏＡ－レダクターゼ）阻害剤、例えば、シンバスタチン（例えば、Ｚｏｃｏｒ（登録商標）、Ｉｎｅｇｙ（登録商標）、Ｓｉｍｃｏｒ（登録商標））、アトルバスタチン（例えば、Ｓｏｒｔｉｓ（登録商標）、Ｃａｄｕｅｔ（登録商標））、ロスバスタチン（例えば、Ｃｒｅｓｔｏｒ（登録商標））、プラバスタチン（例えば、Ｌｉｐｏｓｔａｔ（登録商標）、Ｓｅｌｉｐｒａｎ（登録商標））、フラバスタチン（例えば、Ｌｅｓｃｏｌ（登録商標））、ピタバスタチン（例えば、Ｌｉｖａｚｏ（登録商標）、Ｌｉｖａｌｏ（登録商標））、ロバスタチン（例えば、Ｍｅｖａｃｏｒ（登録商標）、Ａｄｖｉｃｏｒ（登録商標））、メバスタチン（例えば、Ｃｏｍｐａｃｔｉｎ（登録商標））、リバスタチン、セリバスタチン（例えば、Ｌｉｐｏｂａｙ（登録商標））、フィブラート、例えば、ベザフィブラート（例えば、Ｃｅｄｕｒ（登録商標）抑制剤）、シプロフィブラート（例えば、Ｈｙｐｅｒｌｉｐｅｎ（登録商標））、フェノフィブラート（例えば、Ａｎｔａｒａ（登録商標）、Ｌｉｐｏｆｅｎ（登録商標）、Ｌｉｐａｎｔｈｙｌ（登録商標））、ゲムフィブロジル（例えば、Ｌｏｐｉｄ（登録商標）、Ｇｅｖｉｌｏｎ（登録商標））、エトフィブラート、シンフィブラート、ロニフィブラート、クリノフィブラート、ペマフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリド、ニコチン酸及びその誘導体（例えば、ナイアシン、例えば、ナイアシンの徐放製剤）、ニコチン酸受容体１アゴニスト（例えば、ＧＳＫ－２５６０７３）、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、アセチル－ＣｏＡ－アセチルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害剤（例えば、アバシミブ（ａｖａｓｉｍｉｂｅ））、コレステロ

ール吸収阻害剤（例えば、エゼチミブ、Ｅｚｅｔｒｏｌ（登録商標）、Ｚｅｔｉａ（登録商標）、Ｌｉｐｔｒｕｚｅｔ（登録商標）、Ｖｙｔｏｒｉｎ（登録商標）、Ｓ－５５６９７１）、胆汁酸結合物質（例えば、コレスチラミン、コレセベラム）、回腸胆汁酸輸送（ＩＢＡＴ）阻害剤（例えば、ＧＳＫ－２３３０６７２、ＬＵＭ－００２）、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（ＭＴＰ）阻害剤（例えば、ロミタピド（ＡＥＧＲ－７３３）、ＳＬｘ－４０９０、グラノタピド（ｇｒａｎｏｔａｐｉｄｅ））、プロタンパク質転換酵素スブチリシン／ケキシン９型（ＰＣＳＫ９）のモジュレータ（例えば、アリロクマブ（例えば、Ｐｒａｌｕｅｎｔ（登録商標））、エボロクマブ（例えば、Ｒｅｐａｔｈａ（登録商標））、ＬＧＴ－２０９、ＰＦ－０４９５０６１５、ＭＰＳＫ３１６９Ａ、ＬＹ３０１５０１４、ＡＬＤ－３０６、ＡＬＮ－ＰＣＳ、ＢＭＳ－９６２４７６、ＳＰＣ５００１、ＩＳＩＳ－３９４８１４、１Ｂ２０、ＬＧＴ－２１０、１Ｄ０５、ＢＭＳ－ＰＣＳＫ９Ｒｘ－２、ＳＸ－ＰＣＫ９、ＲＧ７６５２）、ＬＤＬ受容体上方制御剤、例えば、肝臓選択甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト（例えば、エプロチローム（ＫＢ－２１１５）、ＭＢ０７８１１、ソベチロム（ＱＲＸ－４３１）、ＶＩＡ－３１９６、ＺＹＴ１）、ＨＤＬ上昇化合物、例えば：コレステリルエステル輸送タンパク質（ＣＥＴＰ）阻害剤（例えば、アナセトラピブ（ＭＫ０８５９）、ダルセトラピブ、エバセトラピブ、ＪＴＴ－３０２、ＤＲＬ－１７８２２、ＴＡ－８９９５、Ｒ－１６５８、ＬＹ－２４８４５９５、ＤＳ－１４４２）、又は二重ＣＥＴＰ／ＰＣＳＫ９阻害剤（例えば、Ｋ－３１２）、ＡＴＰ結合カセット（ＡＢＣ１）制御剤、脂質代謝モジュレータ（例えば、ＢＭＳ－８２３７７８、ＴＡＰ－３０１、ＤＲＬ－２１９９４、ＤＲＬ－２１９９５）、ホスホリパーゼＡ２（ＰＬＡ２）阻害剤（例えば、ダラプラディブ、Ｔｙｒｉｓａ（登録商標）、バレスプラディブ、リラプラディブ）、ＡｐｏＡ－Ｉエンハンサ（例えば、ＲＶＸ－２０８、ＣＥＲ－００１、ＭＤＣＯ－２１６、ＣＳＬ－１１２）、コレステロール合成阻害剤（例えば、ＥＴＣ－１００２）、脂質代謝モジュレータ（例えば、ＢＭＳ－８２３７７８、ＴＡＰ－３０１、ＤＲＬ－２１９９４、ＤＲＬ－２１９９５）、並びにオメガ－３脂肪酸及びその誘導体（例えば、イコサペンタエチル（ＡＭＲ１０１）、Ｅｐａｎｏｖａ（登録商標）、Ｌｏｖａｚａ（登録商標）、Ｖａｓｃｅｐａ（登録商標）、ＡＫＲ－０６３、ＮＫＰＬ－６６、ＰＲＣ－４０１６、ＣＡＴ－２００３）。

ＨＤＬ上昇化合物、例えば：ＣＥＴＰ阻害剤（例えば、トルセトラピブ、アナセトラピド、ダルセトラピド、エバセトラピド、ＪＴＴ－３０２、ＤＲＬ－１７８２２、ＴＡ－８９９５）、又はＡＢＣ１制御剤。

【０２０５】

他の好適な組み合わせパートナーは、肥満の処置用の１種又は複数種の活性物質であり、例えば：

ブロモクリプチン（例えば、Ｃｙｃｌｏｓｅｔ（登録商標）、Ｐａｒｌｏｄｅｌ（登録商標））、フェンテルミン及びフェンテルミン製剤又は組み合わせ（例えば、Ａｄｉｐｅｘ－Ｐ、イオナミン、Ｑｓｙｍｉａ（登録商標））、ベンズフェタミン（例えば、Ｄｉｄｒｅｘ（登録商標））、ジエチルプロピオン（例えば、Ｔｅｎｕａｔｅ（登録商標））、フェンジメトラジン（例えば、Ａｄｉｐｏｓｔ（登録商標）、Ｂｏｎｔｒｉｌ（登録商標））、ブプロピオン及び組み合わせ（例えば、Ｚｙｂａｎ（登録商標）、Ｗｅｌｌｂｕｔｒｉｎ　ＸＬ（登録商標）、Ｃｏｎｔｒａｖｅ（登録商標）、Ｅｍｐａｔｉｃ（登録商標））、シブトラミン（例えば、Ｒｅｄｕｃｔｉｌ（登録商標）、Ｍｅｒｉｄｉａ（登録商標））、トピラマート（例えば、Ｔｏｐａｍａｘ（登録商標））、ゾニサミド（例えば、Ｚｏｎｅｇｒａｎ（登録商標））、テソフェンシン、オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナルトレキソン（例えば、Ｎａｌｔｒｅｘｉｎ（登録商標）、ナルトレキソン、及びブプロピオン）、カンナビノイド受容体１（ＣＢ１）アンタゴニスト（例えば、ＴＭ－３８８３７）、メラニン凝集ホルモン（ＭＣＨ－１）アンタゴニスト（例えば、ＢＭＳ－８３０２１６、ＡＬＢ－１２７１５８（ａ））、ＭＣ４受容体アンタゴニスト及び部分アゴニスト（例えば、ＡＺＤ－２８２０、ＲＭ－４９３）、神経ペプチドＹ５（ＮＰＹ５）又はＮＰＹ２アンタゴニスト（例えば、ベルネペリト、Ｓ－２３４４６２）、ＮＰＹ４アゴニス

ト（例えば、ＰＰ－１４２０）、ベータ－３－アドレナリン受容体アゴニスト、レプチン又はレプチン模倣物、５－ヒドロキシトリプタミン２ｃ（５ＨＴ２ｃ）受容体のアゴニスト（例えば、ロルカセリン、Ｂｅｌｖｉｑ（登録商標））、プラムリンチド／メトレレプチン、リパーゼ阻害剤、例えば、セチリスタット（例えば、Ｃａｍｅｔｏｒ（登録商標））、オルリスタット（例えば、Ｘｅｎｉｃａｌ（登録商標）、Ｃａｌｏｂａｌｉｎ（登録商標））、血管新生阻害剤（例えば、ＡＬＳ－Ｌ１０２３）、ベタヒスチジン及びヒスタミンＨ３アンタゴニスト（例えば、ＨＰＰ－４０４）、ＡｇＲＰ（アグーチ関連タンパク質）阻害剤（例えば、ＴＴＰ－４３５）、セロトニン再取込み阻害剤、例えば、フルオキセチン（例えば、Ｆｌｕｃｔｉｎｅ（登録商標））、デュロキセチン（例えば、Ｃｙｍｂａｌｔａ（登録商標））、二重又は三重モノアミン取込み阻害剤（ドーパミン、ノルエピネフリン、及びセロトニン再取込み）、例えば、セルトラリン（例えば、Ｚｏｌｏｆｔ（登録商標））、テソフェンシン（ｔｅｓｏｆｅｎｓｉｎｅ）、メチオニンアミノペプチダーゼ２（ＭｅｔＡＰ２）阻害剤（例えば、ベロラニブ（ｂｅｌｏｒａｎｉｂ））、並びに線維芽細胞増殖因子受容体４（ＦＧＦＲ４）の産生に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド（例えば、ＩＳＩＳ－ＦＧＦＲ４Ｒｘ）、又はプロヒビチン標的化ペプチド－１（例えば、Ａｄｉｐｏｔｉｄｅ（登録商標））。

【０２０６】

他の好適な組み合わせパートナーは、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）及び非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）を含む脂肪肝疾患の処置用の１種又は複数の活性物質であり、例えば：

インスリン増感剤（例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）、他のＰＰＡＲモジュレータ（例えば、エラフィブラノル、サログリチタザル、ＩＶＡ－３３７）、ＦＸＲアゴニスト（例えば、オベチコール酸（ＩＮＴ－７４７）、ＧＳ－９６７４、ＬＪＮ－４５２、ＥＤＰ－３０５）、ＦＧＦ１９類似体（例えば、ＮＧＭ－２８２）、ＦＧＦ２１類似体（ＰＦ－０５２３１０２３）、ＧＬＰ－１類似体（例えば、リラグルチド）、ＳＣＤ１阻害剤（例えば、アラムコル（ａｒａｍｃｈｏｌ））、抗炎症化合物（例えば、ＣＣＲ２／ＣＣＲ５アンタゴニストセニクリビロク（ｃｅｎｉｃｒｉｖｉｒｏｃ）、ペンタミジンＶＬＸ－１０３）、酸化ストレスを軽減する化合物（例えば、ＡＳＫ１阻害剤ＧＳ－４９９７、ＶＡＰ－１阻害剤ＰＸＳ－４７２８Ａ）、カスパーゼ阻害剤（例えば、エムリカサン）、ＬＯＸＬ２阻害剤（例えば、シムツズマブ）、ガレクチン－３タンパク質阻害剤（例えば、ＧＲ－ＭＤ－０２）。

【０２０７】

さらに、高血圧、慢性心不全、又はアテローム性動脈硬化に影響を及ぼす薬物との組み合わせ、例えば：一酸化窒素供与体、ＡＴ１アンタゴニスト又はアンジオテンシンＩＩ（ＡＴ２）受容体アンタゴニスト、例えば、テルミサルタン（例えば、Ｋｉｎｚａｌ（登録商標）、Ｍｉｃａｒｄｉｓ（登録商標））、カンデサルタン（例えば、Ａｔａｃａｎｄ（登録商標）、Ｂｌｏｐｒｅｓｓ（登録商標））、バルサルタン（例えば、Ｄｉｏｖａｎ（登録商標）、Ｃｏ－Ｄｉｏｖａｎ（登録商標））、ロサルタン（例えば、Ｃｏｓａａｒ（登録商標））、エプロサルタン（例えば、Ｔｅｖｅｔｅｎ（登録商標））、イルベサルタン（例えば、Ａｐｒｏｖｅｌ（登録商標）、ＣｏＡｐｒｏｖｅｌ（登録商標））、オルメサルタン（例えば、Ｖｏｔｕｍ（登録商標）、Ｏｌｍｅｔｅｃ（登録商標））、タソサルタン、アジルサルタン（例えば、Ｅｄａｒｂｉ（登録商標））、二重アンジオテンシン受容体ブロッカー（二重ＡＲＢ）、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、ＡＣＥ－２活性化剤、レニン阻害剤、プロレニン阻害剤、エンドセリン変換酵素（ＥＣＥ）阻害剤、エンドセリン受容体（ＥＴ１／ＥＴＡ）ブロッカー、エンドセリンアンタゴニスト、利尿剤、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害剤、アルファ－ブロッカー、アルファ－２アドレナリン受容体のアンタゴニスト、ベーター－ブロッカー、混合型アルファ／ベータブロッカー、カルシウムアンタゴニスト、カルシウムチャネルブロッカー（ＣＣＢ）、カルシウムチャネルブロッカージルチアゼムの経鼻製剤（例えば、ＣＰ－４０４）、二重ミネラルコルチコイド／ＣＣＢ、中枢作用性降圧薬、中性エンドペプ

チダーゼの阻害剤、アミノペプチダーゼ－Ａ阻害剤、バソペプチド阻害剤、二重バソペプチド阻害剤、例えば、ネプリライシン－ＡＣＥ阻害剤又はネプリライシン－ＥＣＥ阻害剤、二重作用性ＡＴ受容体－ネプリライシン阻害剤、二重ＡＴ１／ＥＴＡアンタゴニスト、糖化最終産（ＡＧＥ）ブレーカー、組換えレナラーゼ、血圧ワクチン、例えば、抗ＲＡＡＳ（レニン－アンジオテンシン－アルドステロン－系）ワクチン、ＡＴ１又はＡＴ２ワクチン、高血圧薬理ゲノミクスに基づく薬物、例えば、抗高血圧反応を伴う遺伝的多型のモジュレータ、血小板凝集阻害剤、及び他のもの、又はこれらの組み合わせとの組み合わせが好適である。

【０２０８】

別の態様では、本発明は、ＧＩＰ受容体への結合及びその活性の調整による影響を受ける可能性がある疾患又は状態の処置又は予防に好適な医薬品を調製するための、組み合わせパートナーとしての上述した活性物質の内の少なくとも１種と組み合わされた本発明に係る化合物又はその生理学的に許容される塩の使用に関する。これは、好ましくは、メタボリックシンドロームに関連する疾患であり、特に、上記で列挙された疾患又は状態の内の１つであり、最も特に、糖尿病若しくは肥満又はこれらの合併症である。

【０２０９】

１種又は複数種の活性物質との組み合わせでの本発明に係る化合物又はその生理学的に許容される塩の使用を、同時に、別々に、又は逐次的に行ない得る。

【０２１０】

別の活性物質との組み合わせでの本発明に係る化合物又はその生理学的に許容される塩の使用を、同時に、又は時差的に行ない得るが、特に、わずかな期間で行ない得る。これらを同時に投与する場合には、２種の活性物質を一緒に患者に投与する。

【０２１１】

その結果として、別の態様では、本発明は、本発明に係る化合物又はそのような化合物の生理学的に許容される塩と、組み合わせパートナーとして上述した活性物質の内の少なくとも１種とを、任意選択的に１種又は複数種の不活性な担体及び／又は希釈剤と共に含む医薬品に関する。

【０２１２】

本発明に係る化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及びこれと組み合わされる追加の活性物質は、両方とも、１つの製剤（例えば、錠剤、カプセル、又は溶液）中に一緒に存在していてもよいし、２つの同一の又は異なる製剤（例えば、いわゆるキット・オブ・パーツ）中に別々に存在していてもよい。

【０２１３】

本発明の別の主題は、式Ｉの化合物、並びにその塩及び溶媒和物の調製プロセスであり、この調製プロセスによりこの化合物を得ることができ、この調製プロセスを下記に例示する。

【０２１４】

方法

用いられる略語は、下記の通りである。

ＡＡ　アミノ酸

Ａｂｕ　（２Ｓ）－２－アミノブタン酸

ＡＥＥＡ　（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセチル

ＡＣＮ　アセトニトリル

Ａｉｂ　アルファ－アミノ－イソ酪酸，２－メチルアラン

ＡＵＣ　曲線下面積

ｃＡＭＰ　環状アデノシン一リン酸

Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル

ＢＯＰ　（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート

ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン

ＢＷ　体重
ｔＢｕ　第三級ブチル
ＣＶ　カラム体積
ｄＡｌａ　ｄ－Ａｌａ，Ｄ－Ａｌａ，Ｄ－アラニン
Ｄａｂ　（Ｓ）－２，４－ジアミノ酪酸
Ｄａｐ　（Ｓ）－２，３－ジアミノプロピオン酸
ＤＣＭ　ジクロロメタン
Ｄｄｅ　１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキシリデン）－エチル
ｉｖＤｄｅ　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
ＤＩＣ　Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＯ　食餌誘導性肥満
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ｄｌ　デシリットル
ＤＬＳ　動的光散乱
ＤＭＥＭ　ダルベッコ改変イーグル培地
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＤＭＳ　ジメチルスルフィド
ＤＯＤＴ　３，６－ジオキサ－１，８－オクタンジチオール
ＤＰＢＳ　ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
ＥＤＴ　エタンジチオール
ＥＤＴＡ　エチレンジアミン四酢酸
ＥＧＴＡ　エチレングリコール－ビス（２－アミノエチルエーテル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸
ｅｑ　当量
ＦＡ　ギ酸
ＦＢＳ　ウシ胎児血清
ＦＩ　蛍光強度
Ｆｍｏｃ　フルオレニルメチルオキシカルボニル
ｇ　グラム
ＧＩＰ　グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
ＧＩＰＲ　ＧＩＰ受容体
ＧＬＰ－１　グルカゴン様ペプチド１
ＧＬＰ－１Ｒ　ＧＬＰ－１受容体
ｇＧｌｕ　ガンマ－グルタミン酸（γＥ，γＧｌｕ）
ｈ　時間
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ェート
ＨＢＳＳ　ハンクス平衡塩溶液
ＨＢＴＵ　２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチル－ウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート
ＨＥＰＥＳ　２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］エタンスルホン酸
ＨＯＡｔ　１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＨＯＢｔ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
Ｈｏｌ　ホモ－Ｌ－ロイシン
ＨＯＳｕ　Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＨＳＡ　ヒト血清アルブミン
ＨＴＲＦ　均一時間分解蛍光

ＩＢＭＸ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン
ｉ．ｐ．　腹腔内
ｉｐＧＴＴ　腹腔内耐糖能試験
ｉ．ｖ．　静脈内
Ｉｖａ　イソバリン
ｋｇ　キログラム
ｌ　リットル
ＬＣ／ＭＳ　液体クロマトグラフィー／質量分析
Ｍ　モル濃度
ＭＢＨＡ　４－メチルベンズヒドリルアミン
ｍｉｎ　分
ｍｌ　ミリリットル
ｍｍ　ミリメートル
μｍ　マイクロメートル
ｍＭ　ミリモル濃度
ｍｍｏｌ　ミリモル
Ｍｍｔ　モノメトキシ－トリチル
Ｍｐｈ　α－メチル－Ｌ－フェニルアラニン，（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－３－フェニル－プロパン酸
Ｍｖａ　α－メチル－Ｌ－バリン
ｎ．ａ．　該当なし
ｎ．ｄ．　不検出
ｎＭ　ナノモル濃度
ｎｍ　ナノメートル
ｎｍｏｌ　ナノモル
μｍｏｌ　マイクロモル
ＮＭＰ　Ｎ－メチル　ピロリドン
Ｐａｌｍ　パルミトイル
Ｐｂｆ　２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロ－ベンゾフラン－５－スルホニル
ＰＢＳ　リン酸緩衝生理食塩水
ＰＥＧ　ポリエチレングリコール
ＰＫ　薬物動態
ｐＭ　ピコモル濃度
ＲＣＦ　相対遠心加速度
Ｒｈ　ストーク半径
ＲＰ－ＨＰＬＣ　逆相高速液体クロマトグラフィー
ｒｐｍ　毎分回転数
ｓ．ｃ．　皮下
ＳＤ　標準偏差
ｓｅｃ　秒
ＳＥＭ　平均値の標準誤差
Ｓｔｅａ　ステアリル
Ｔｂａ　ｔｅｒｔ－ブチルアラニン，（２Ｓ）－２－アミノ－４，４－ジメチル－ペンタン酸
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＥ　トリフルオロエタノール
ＴｈＴ　チオフラビンＴ
ＴＩＳ／ＴＩＰＳ　トリイソプロピルシラン
Ｔｒｔ　トリチル／トリフェニメチル
ＴＳＴＵ　Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウム

テトラフルオロボレート
ＵＨＰＬＣ　超高速液体クロマトグラフィー／超高圧液体クロマトグラフィー
ＵＶ　紫外線
ｖ　体積
【０２１５】
ペプチド性化合物の概括的合成
材料
　様々なＲｉｎｋ－Ａｍｉｄｅ樹脂（例えば、４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルメチル樹脂、Ｍｅｒｃｋ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４－［（２，４－ジメトキシフェニル）（Ｆｍｏｃ－アミノ）メチル］フェノキシアセトアミドメチル樹脂，Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、０．２～０．７ｍｍｏｌ／ｇの範囲での負荷量で、ペプチドアミドの合成に使用した。或いは、様々な事前負荷Ｗａｎｇ樹脂（例えば、（（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロパン－２－イル）カルバメート樹脂、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂、Ｂａｃｈｅｍ）を、０．２～０．７ｍｍｏｌ／ｇの範囲での負荷量で、ペプチドアミド酸の合成に使用した。
【０２１６】
　Ｆｍｏｃ保護天然アミノ酸を、例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｉｎｃ、Ｓｅｎｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｍｅｒｃｋ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、Ｉｒｉｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈ、Ｂａｃｈｅｍ、Ｃｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、又はＭＡＴＲＩＸ　Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎから購入した。合成全体を通して、下記の標準的なアミノ酸を使用した：Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｍｅｔ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｈｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ。
【０２１７】
　加えて、下記の特別なアミノ酸を、上記と同一の供給業者から購入した：Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｂｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｈｏｌ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｉｖａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｍｐｈ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｍｖａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｂａ－ＯＨ、Ｂｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｌ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、及びＢｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ。
【０２１８】
　さらに、構成要素Ｎ－アルファ－（９－フルオレニルメチルオキシカルボニル）－Ｎ－イプシロン－（Ｎ－アルファ’－パルミトイル－Ｌ－グルタミン酸アルファ’－ｔ－ブチルエステル）－Ｌ－リシン、（２Ｓ）－６－［［２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル－アミノ）ヘキサン酸（Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ［｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ］－ＯＨ）、Ｆｍｏｃ－ＡＥＥＡ－ＯＨ（［２－［２－（Ｆｍｏｃ－アミノ）エトキシ］エトキシ］酢酸、ＣＡＳ番号１６６１０８－７１－０）、Ｆｍｏｃ－ＡＥＥＡ－ＡＥＥＡ－ＯＨ（［２－（２－（Ｆｍｏｃ

－アミノ）エトキシ）エトキシ］酢酸、ＣＡＳ番号５６００８８－８９－３）、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｉｌｅ－Ａｉｂ－ＯＨ、及びＢｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ－Ａｉｂ－ＯＨを適用し得る。これらの構成要素を、商業的供給源から入手したか、又は例えば中国特許第１０４３５６２２４号明細書等で説明されている段階的合成若しくは固相合成により、個別に合成した。

【０２１９】

さらに、側鎖構成要素

ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－アセタデカノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］酢酸；

（Ｓ）－２２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１０，１９，２４－トリオキソ－３，６，１２，１５－テトラオキサ－９，１８，２３－トリアザヘンテトラコンタン－１，４１－二酸；ＣＡＳ番号１１１８７６７－１６－０）、

ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ２０ＯｔＢｕ（２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（２０－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２０－オキソ－エイコサノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］酢酸；ＣＡＳ番号１１８８３２８－３７－１）、

ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）｝２－Ｃ１８ＯｔＢｕ（２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］酢酸）、

ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－｛ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）｝２－Ｃ２０ＯｔＢｕ（２－［２－［２－［［２－［２－［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（２０－ｔｅｒｔ－ブトキシ－２０－オキソ－エイコサノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］酢酸）、

ＨＯ－｛Ｇｌｙ｝３－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（２－［［２－［［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］アミノ］アセチル］アミノ］アセチル］アミノ］酢酸）、及び

ＨＯ－｛Ｎ－ＭｅＧｌｙ｝３－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（２－［［２－［［２－［［（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－［（１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカノイル）アミノ］－５－オキソ－ペンタノイル］－メチル－アミノ］アセチル］－メチル－アミノ］アセチル］－メチル－アミノ］酢酸）

が適用されている。これらの構成要素を、商業的供給源（例えば、Ｃｈｅｎｇｄｕ　Ｐｕｋａｎｇ）から入手したか、又は例えば、国際公開第０９０２２００６号パンフレット、同第０９１１５４６９号パンフレット、若しくは同第１５０２８９６６号パンフレットで類似的に説明されている段階的合成若しくは固相合成により、個別に合成した。

【０２２０】

固相ペプチド合成を、標準的なＦｍｏｃ化学、及びＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ又はＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を使用して、例えば、Ｐｒｅｌｕｄｅ　Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｚｅｒ（Ｍｅｓａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ／Ｇｙｒｏｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、又は同様の自動合成機で実施した。溶媒としてＤＭＦを使用した。

【０２２１】

脱保護：２回×２．５分にわたる２０％ピペリジン／ＤＭＦ。

洗浄：７回×ＤＭＦ。

カップリング２：２回×２０分にわたる、ＤＭＦ中の５：１０　２００ｍＭ　ＡＡ／５０

０ｍＭ　ＨＢＴＵ／２Ｍ　ＤＩＰＥＡ。Ａｓｐ－Ｖａｌ、Ｖａｌ－Ｐｒｏ、Ｉｌｅ－Ｌｅｕ、及びＧｌｎ－Ｉｌｅの場合には、２回×４０分。洗浄：５回×ＤＭＦ。
全ての標準的カップリングに、ＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を使用した。
下記のカップリングに、ＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を使用した：Ｉｌｅ－Ａｉｂ、Ａｉｂ－Ｌｙｓ［｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ］、Ｌｙｓ［｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ］－Ａｓｐ、Ｇｌｎ－Ａｉｂ、Ｌｅｕ－Ｌｅｕ。ＨＡＴＵカップリングを、一般には２回×４０分にわたり、時には２回×１時間にわたり、且つ最大１２時間まで、反応させたままにした。

【０２２２】

Ｌｙｓ側鎖が修飾されていた場合には、対応する位置で、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｄｄｅ）－ＯＨ、又はＦｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを使用した。合成の完了後、ＤＭＦ中の４％ヒドラジン水和物を使用して、修正された文献手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，１９９８，３９，１６０３）に従ってｉｖＤｄｅ基を除去した。Ｍｍｔ基を、ＲＴで１５分にわたり、ＡｃＯＨ／ＴＦＥ／ＤＣＭ（１／２／７）による処置を繰り返して除去し、次いで、樹脂を、ＤＣＭ、ＤＣＭ中の５％ＤＩＰＥＡ、及びＤＣＭ／ＤＭＦ中の５％ＤＩＰＥＡで繰り返し洗浄した。下記のアシル化を、所望の酸のＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステルで樹脂を処理することにより実行したか、又は遊離酸を、ＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ、ＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ、ＨＡＴＵ／ＨＯＡｔ／ＤＩＰＥＡ、若しくはＨＯＢｔ／ＤＩＣの様なカップリング試薬と共に使用することにより実行した。

【０２２３】

アシル側鎖の段階的付着、例えば、ペプチドへの｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ－Ｃ１８ＯＨ）の付着：
リシンのイプシロンアミノ基からのＭｍｔ－基の脱保護を、それぞれ１５分にわたり、ジクロロメタン（１：２：７）中の酢酸及びトリフルオロエタノールの混合物３回×３０ｍｌで実行した。樹脂を、ＤＣＭ（３×）、ＤＣＭ中の５％ＤＩＰＥＡ（３×）、ＤＣＭ（２×）、及びＤＭＦ（２×）で洗浄した。次いで、樹脂を、ＨＡＴＵ（３ｅｑ）、ＨＯＡｔ（３ｅｑ）、及びＤＩＰＥＡ（４ｅｑ）で予め活性化した、ＤＭＦ中の２－［２－［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）エトキシ］エトキシ］酢酸（１ｅｑ）の溶液で、２４時間にわたり処理した。生成物を、ＤＭＦ、ジクロロメタン、エーテルで洗浄し、乾燥させた。ピペリジン（ＤＭＦ中に２０％）によるＦｍｏｃ保護基の開裂後、上記の手順を繰り返して、２－［２－［２－［［２－［２－［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］酢酸アミド誘導体を得た。Ｆｍｏｃ保護基を開裂させ、樹脂を、ＨＡＴＵ（３ｅｑ）、ＨＯＡｔ（３ｅｑ）、及びＤＩＰＥＡ（４ｅｑ）で予め活性化した、ＤＭＦ中の（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－オキソ－ペンタン酸（１ｅｑ）の溶液で一晩処理した。樹脂を、上記のように洗浄した。Ｆｍｏｃ保護基を開裂させ、生成物を、ＨＡＴＵ（３ｅｑ）、ＨＯＡｔ（３ｅｑ）、及びＤＩＰＥＡ（４ｅｑ）で予め活性化した、ＤＭＦ中の１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカン酸（１ｅｑ）の溶液で処理した。樹脂を、上記のように洗浄した。

【０２２４】

自動合成機で合成されたペプチドを、８２．５％ＴＦＡ、５％フェノール、５％水、５％チオアニソール、及び２．５％ＥＤＴからなるＫｉｎｇの開裂カクテルで樹脂から開裂させたか、又は８２．５％ＴＦＡ、５％フェノール、５％水、５％チオアニソール、及び２．５％ＤＯＤＴからなる改良型開裂カクテルで樹脂から開裂させた。次いで、粗ペプチドを、ジエチル又はジイソプロピルエーテルで沈殿させ、遠心分離し、凍結乾燥させた。ペプチドを、分析ＨＰＬＣで分析し、ＥＳＩ質量分析でチェックした。粗ペプチドを、従来の分取ＲＰ－ＨＰＬＣ精製手順で精製した。

【０２２５】

或いは、ペプチドを、手動合成手順で合成した。

【０２２６】

固相合成（手動合成手順）

乾燥したＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂０．３ｇ（０．５～０．８ｍｍｏｌ／ｇ）を、ポリプロピレンフィルタを備えたポリエチレン容器に入れた。樹脂を、１時間にわたりＤＣＭ（１５ｍｌ）で膨潤させ、１時間にわたりＤＭＦ（１５ｍｌ）で膨潤させた。樹脂上のＦｍｏｃ基を、５分及び１５分にわたり、２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液で２回処理することにより、脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦで洗浄した（それぞれ６／６／６回）。固体支持体からのＦｍｏｃの除去の確認に、Ｋａｉｓｅｒ試験（定量法）を使用した。乾燥ＤＭＦ中のＣ末端Ｆｍｏｃ－アミノ酸（樹脂負荷に対応する５当量過剰）を、脱保護樹脂に添加し、ＤＭＦ中の５当量過剰のＤＩＣ及びＨＯＢＴにより、次のＦｍｏｃ－アミノ酸のカップリングを開始させた。反応混合物中の各反応物の濃度は、約０．４Ｍであった。この混合物を、２時間にわたり室温でローター上にて回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦで洗浄した（それぞれ６／６／６回）。カップリングの完了時のペプチド樹脂アリコートのＫａｉｓｅｒ試験は、陰性であった（樹脂に着色なし）。最初のアミノ酸付着の後、樹脂中の未反応アミノ基（存在する場合）を、配列の欠失を回避するために、２０分にわたり無水酢酸／ピリジン／ＤＣＭ（１／８／８）を使用してキャップした。キャッピング後、樹脂を、ＤＣＭ／ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（それぞれ６／６／６／６回）で洗浄した。Ｃ末端アミノ酸が付着したペプチジル樹脂上のＦｍｏｃ基を、５分及び１５分にわたり２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液で２回処理することにより、脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（それぞれ６／６／６回）で洗浄した。Ｆｍｏｃ脱保護の完了時のペプチド樹脂アリコートのＫａｉｓｅｒ試験は、陽性であった。

【０２２７】

ＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂上の標的配列の残余のアミノ酸を、ＤＭＦ中の樹脂負荷量に対応する５当量過剰を使用するＦｍｏｃ　ＡＡ／ＤＩＣ／ＨＯＢｔ法を使用して、順次カップリングさせた。反応混合物中のそれぞれの反応物の濃度は、約０．４Ｍであった。この混合物を、２時間にわたり室温でローター上にて回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦで洗浄した（それぞれ６／６／６回）。各カップリング工程及びＦｍｏｃ脱保護工程の後、Ｋａｉｓｅｒ試験を実行して、反応の完全性を確認した。

【０２２８】

直鎖配列の完了後、分枝点又は修飾点として使用したリシンのε－アミノ基（Ｄｄｅで保護されている）を、１５分×２回にわたり、ＤＭＦ中の２．５％ヒドラジン水和物を使用して脱保護し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦで洗浄した（それぞれ６／６／６回）。グルタミン酸のγ－カルボキシル末端を、ＤＭＦ中においてＤＩＣ／ＨＯＢｔ法でＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＨ）－ＯｔＢｕ（樹脂負荷に対して５当量過剰）を使用して、Ｌｙｓのε－アミノ基に付着させた。この混合物を、２時間にわたり室温でローター上にて回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦで洗浄した（それぞれ６／６／６回、それぞれ３０ｍｌ）。グルタミン酸上のＦｍｏｃ基を、５分及び１５分にわたり、２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液（それぞれ２５ｍｌ）で２回処理することにより、脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（それぞれ６／６／６回）で洗浄した。Ｆｍｏｃ脱保護の完了時のペプチド樹脂アリコートのＫａｉｓｅｒ試験は、陽性であった。

【０２２９】

側鎖分岐が、もう１つのγ－グルタミン酸も含む場合には、２つ目のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＨ）－ＯｔＢｕを、ＤＭＦ中でのＤＩＣ／ＨＯＢｔ法（樹脂負荷に対して５当量過剰）によるγ－グルタミン酸の遊離アミノ基への付着に使用した。この混合物を、２時間にわたり室温でローター上にて回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦで洗浄した（それぞれ６／６／６回、それぞれ３０ｍｌ）。γ－グルタミン酸上のＦｍｏｃ基を、５分及び１５分にわたり、２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液（２５ｍｌ）で２回処理することにより、脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（それぞれ６／６

／６回）で洗浄した。Ｆｍｏｃ脱保護の完了時のペプチド樹脂アリコートのＫａｉｓｅｒ試験は、陽性であった。

【０２３０】

１８－［［（１Ｓ）－１－カルボキシ－４－［２－［２－［２－［２－［２－（カルボキシメトキシ）エトキシ］エチルアミノ］－２－オキソ－エトキシ］エトキシ］エチルアミノ］－４－オキソ－ブチル］アミノ］－１８－オキソ－オクタデカン酸のペプチドへの付着（段階的合成）：

リシンのイプシロンアミノ基からのＭｍｔ－基の脱保護を、酢酸及びトリフルオロエタノール（ジクロロメタン中、１：２：７）３回×３０ｍｌで実行した。次いで、樹脂を、ＴＳＴＵ（３ｅｑ）、ＤＩＰＥＡ（３ｅｑ）、及びＮ－ヒドロキシ－ベゾトリアゾール（３ｅｑ）で予め活性化した、ＤＭＦ中の２－［２－［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）エトキシ］エトキシ］酢酸（１ｅｑ）の溶液で２４時間にわたり処理した。生成物を、ＤＭＦ、ジクロロメタン、エーテルで洗浄し、乾燥させた。ピペリジン（ＤＭＦ中に２０％）によるＦｍｏｃ保護基の開裂後、上記の手順を繰り返して、２－［２－［２－［［２－［２－［２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）エトキシ］エトキシ］アセチル］アミノ］エトキシ］エトキシ］酢酸アミド誘導体を得た。Ｆｍｏｃ保護基を開裂させ、樹脂を、ＴＳＴＵ（３ｅｑ）、ＤＩＰＥＡ（３ｅｑ）、及びＮ－ヒドロキシ－ベゾトリアゾール（３ｅｑ）で予め活性化した、ＤＭＦ中の（４Ｓ）－５－ｔｅｒｔ－ブトキシ－４－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－オキソ－ペンタン酸（１ｅｑ）の溶液で一晩処理した。樹脂を、上記のように洗浄した。Ｆｍｏｃ保護基を開裂させ、生成物を、ＴＳＴＵ（３ｅｑ）、ＤＩＰＥＡ（３ｅｑ）、及びＮ－ヒドロキシ－ベゾトリアゾール（３ｅｑ）で予め活性化した、ＤＭＦ中の１８－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１８－オキソ－オクタデカン酸（１ｅｑ）の溶液で処理した。樹脂からの最終ペプチド開裂で、ｔ－ブチルエステルを開裂させた。

【０２３１】

樹脂からのペプチドの最終開裂（手動合成手順）

手動合成で合成したペプチド樹脂を、ＤＣＭ（６回×１０ｍｌ）、ＭｅＯＨ（６回×１０ｍｌ）、及びエーテル（６回×１０ｍｌ）で洗浄し、一晩真空デシケーター中で乾燥させた。３～４時間にわたり室温にて試薬カクテル（９２％ＴＦＡ、２％チオアニソール、２％フェノール、２％水、及び２％ＴＩＰＳ）でペプチド－樹脂を処理することにより、固体支持体からペプチドを開裂させた。開裂混合物を、ろ過により集め、樹脂を、ＴＦＡ（２ｍｌ）及びＤＣＭ（２回×５ｍｌ）で洗浄した。過剰なＴＦＡ及びＤＣＭを窒素下で少量まで濃縮し、残留物に少量のＤＣＭ（５～１０ｍｌ）を添加し、窒素下で蒸発させた。このプロセスを３～４回繰り返して、揮発性不純物のほとんどを除去した。残留物を０℃まで冷却し、無水エーテルを添加してペプチドを沈殿させた。沈殿したペプチドを遠心分離し、上清のエーテルを除去し、ペプチドに新たなエーテルを添加して再度遠心分離した。粗サンプルを、分取ＨＰＬＣで精製して凍結乾燥させた。ペプチドの同一性を、ＬＣＭＳで確認した。

【０２３２】

加えて、リシン側鎖の導入のための別の経路を使用し、側鎖がペプチド合成でのカップリングパートナーとしてのリシンに既に付着している（例えば、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ［｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ］－ＯＨ）、予め官能化した構成要素を適用する。アミノ基を有するペプチド樹脂０．６７ｍｍｏｌを、ジメチルホルムアミド２０ｍｌで洗浄する。Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ［｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ］－ＯＨ　２．９３ｇを、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物３１０ｍｇ及びジイソプロピルカルボジイミド０．３２ｍｌと一緒に、ジメチルホルムアミド２０ｍｌに溶解させる。５分間の撹拌後、この溶液を樹脂に添加する。この樹脂を、２０時間にわたり撹拌し、次いで、ジメチルホルムアミド２０ｍｌで３回洗浄する。少量の樹脂サンプルを採取し、Ｋａｉｓｅｒ試験及びＣｈｌｏｒａｎｉｌ試験に供する（Ｅ．Ｋａｉｓｅｒ，Ｒ．Ｌ．Ｃｏｌｅｓｃｏｔｔ，Ｃ．Ｄ．Ｂｏｓｓｉｎｇｅｒ，Ｐ．Ｉ．Ｃｏ

ｏｋ，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９７０，３４，５９５－５９８；Ｃｈｌｏｒａｎｉｌ－Ｔｅｓｔ：Ｔ．Ｖｏｊｋｏｖｓｋｙ，Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １９９５，８，２３６－２３７）。この手順により、選択的脱保護工程、及び非常に高度な合成中間体への側鎖構成要素の選択的付着が不要となる。

【０２３３】

分析ＨＰＬＣ／ＵＨＰＬＣ

方法Ａ：２１４ｎｍでの検出

カラム：５０℃でのＷａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ（登録商標）ＣＳＨ（商標）Ｃ１８ １．７μｍ（１５０×２．１ｍｍ）

溶媒：H_2O＋０．０５％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．０４５％ＴＦＡ（流量０．５ｍｌ／分）

勾配：８０：２０（０分）→８０：２０（３分）→２５：７５（２３分）→５：９５（２３．５分）→５：９５（２６．５分）→８０：２０（２７分）→８０：２０（３３分）

任意選択的に、質量分析器による：ＬＣＴ Ｐｒｅｍｉｅｒ、エレクトロスプレー陽イオンモード

【０２３４】

方法Ｂ：２１４ｎｍでの検出

カラム：５０℃でのＷａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ（登録商標）ＣＳＨ（商標）Ｃ１８ １．７μｍ（１５０×２．１ｍｍ）

溶媒：H_2O＋０．０５％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．０３５％ＴＦＡ（流量０．５ｍｌ／分）

勾配：８０：２０（０分）→８０：２０（３分）→２５：７５（２３分）→２：９８（２３．５分）→２：９８（３０．５分）→８０：２０（３１分）→８０：２０（３７分）

質量分析器：Ａｇｉｌｅｎｔ ６２３０ Ａｃｃｕｒａｔｅ－Ｍａｓｓ ＴＯＦ、又はＡｇｉｌｅｎｔ ６５５０ ｉＦｕｎｎｅｌ Ｑ－ＴＯＦ；両方とも、Ｄｕａｌ Ａｇｉｌｅｎｔ Ｊｅｔ Ｓｔｒｅａｍ ＥＳＩイオン源を備えている。

【０２３５】

方法Ｃ：２１４ｎｍでの検出

カラム：７０℃でのＷａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ（登録商標）ＣＳＨ（商標）Ｃ１８ １．７μｍ（１５０×２．１ｍｍ）

溶媒：H_2O＋０．０５％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．０３５％ＴＦＡ（流量０．５ｍｌ／分）

勾配：６３：３７（０分）→６３：３７（３分）→４５：５５（２３分）→２：９８（２３．５分）→２：９８（３０．５分）→６３：３７（３１分）→６３：３７（３８分）

質量分析器：Ａｇｉｌｅｎｔ ６２３０ Ａｃｃｕｒａｔｅ－Ｍａｓｓ ＴＯＦ、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｊｅｔ Ｓｔｒｅａｍ ＥＳＩ

【０２３６】

概括的な分取ＨＰＬＣ精製手順

粗ペプチドを、Ａｋｔａ Ｐｕｒｉｆｉｅｒ Ｓｙｓｔｅｍ、Ｊａｓｃｏ ｓｅｍｉｐｒｅｐ ＨＰＬＣ Ｓｙｓｔｅｍ、Ａｇｉｌｅｎｔ １１００ ＨＰＬＣシステム、又は同様のＨＰＬＣシステムで精製した。精製する粗ペプチドの量に応じて、サイズ及び流速が異なる分取ＲＰ－Ｃ１８－ＨＰＬＣカラムを使用し、例えば、下記のカラムを使用している：Ｗａｔｅｒｓ ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ ５μｍ ３０×２５０ｍｍ、Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ ５μｍ ３０×２５０ｍｍ、Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ ５μｍ ５０×１５０ｍｍ、及びＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ５μｍ ２１．２×２５０ｍｍ。溶離液として、アセトニトリル（Ｂ）、及び水＋０．１％ＴＦＡ（Ａ）又は水＋０．１％ＦＡ（Ａ）を用いた。生成物含有画分を集めて凍結乾燥させて、典型的にはＴＦＡ塩として精製生成物を得た。

【０２３７】

或いは、ペプチドを、下記の手順により、酢酸塩として単離し得る：ペプチドを、水に溶解させて、この溶液を$NaHCO_3$でｐＨ７．０５に調整したか、又は酢酸に溶解させた（透明な溶液となるようにＡＣＮを添加した）。次いで、溶解した化合物を、ＲＰ　Ｋｉｎｅｔｅｘ　２１．２×２５０ｍｍ（Ｃｏｌｕｍｎ　Ｖｏｌｕｍｅ　ＣＶ　８８ｍｌ、５μｍ、Ｃ１８、１００Ａ、Ａｋｔａ　ａｖａｎｔ　２５）で精製した。このカラムを、溶媒Ａ（３×ＣＶ）で平衡化し、化合物を注入し、次いで、３ＣＶにて溶媒Ａ（９５％）及び溶媒Ｂ（５％）の混合物で洗浄した。次いで、勾配溶媒Ａ：Ｂ（９５：５）～Ａ：Ｂ（２０：８０）を、１５ＣＶで流した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。

カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＡＸＩＡ　５μｍ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ

溶媒：Ａ（H_2O＋０．５％酢酸）：Ｂ（ＡＣＮ＋H_2O＋０．５％酢酸）（流量７ｍｌ／分）

勾配：９５：５（０分）→９５：５（３７分）→２０：８０（１８０分）→０：１００（６分）

【０２３８】

溶解性評価

ペプチドバッチの溶解性測定の前に、ＵＨＰＬＣ／ＭＳで純度を決定した。

【０２３９】

溶解性試験のために、目標濃度は、１０ｍｇ　純粋化合物／ｍｌであった。従って、固体サンプルからの溶液を、事前に決定した純度％に基づいて、１０ｍｇ／ｍｌ　化合物の濃度にて下記の緩衝系で調製した：

溶解性緩衝系Ａ）１００ｍＭ　リン酸緩衝液ｐＨ７．４

溶解性緩衝系Ｂ）８ｍＭ　リン酸緩衝液ｐＨ７．４、１４ｍｇ／ｍｌ　プロピレングリコール、５．５ｍｇ／ｍｌ　フェノール

溶解性緩衝液系Ｃ）１００ｍＭ　リン酸緩衝液ｐＨ７．４、２．７ｍｇ／ｍｌ　ｍ－クレゾール

【０２４０】

１時間の穏やかな撹拌、及び２５００ＲＣＦ（相対遠心加速度）での１５分間の遠心分離後に得られた上清からの５℃での一晩（２４時間）の保存の後に、ＵＨＰＬＣ－ＵＶを実施した。

【０２４１】

溶解性を、１：１０に希釈した緩衝サンプル２μｌ注入のＵＶピーク面積と、濃度既知の参照ペプチドの標準曲線との比較により決定した。サンプル及び参照ペプチドの様々なＵＶ吸光係数を、様々なアミノ酸配列に基づいて算出し、濃度算出で考慮した。

【０２４２】

使用した分析方法は、分析ＵＨＰＬＣ方法Ａであった。

【０２４３】

化学的安定性評価

化学的安定性測定の前に、ＵＨＰＬＣ／ＭＳでペプチドバッチの純度を決定した。目標濃度は、３００μＭ　純粋化合物であった。固体サンプルからの溶液を、事前に決定した純度％に基づいて、約３００μＭ　化合物の濃度にて下記の緩衝系で調製した：

化学的安定性緩衝系Ａ）２０ｍＭ　リン酸緩衝液ｐＨ７．４、

化学的安定性緩衝系Ｂ）８ｍＭ　リン酸緩衝液ｐＨ７．４、１４ｍｇ／ｍｌ　プロピレングリコール、５．５ｍｇ／ｍｌ　フェノール

化学的安定性緩衝系Ｃ）１００ｍＭ　リン酸緩衝液ｐＨ７．４、２．７ｍｇ／ｍｌ　ｍ－クレゾール

【０２４４】

調製した溶液を、０．２２μＭ孔径に通してろ過し、層流条件下で、滅菌ガラス容器に充填した。

【０２４５】

ガラス容器を、５及び４０℃で２８日にわたり保存した。この後、サンプルを、２５０

０ＲＣＦで１５分にわたり遠心分離した。次いで、希釈していない上清１．５μｌを、ＵＨＰＬＣ－ＵＶで分析した。

【０２４６】

化学的安定性を、式：

［（５℃で２８日間後の純度）－（４０℃で２８日間後の純度）］／（５℃で２８日間後の純度）］＊１００％

により算出された相対的な純度損失により評価した。

【０２４７】

純度を、

［（ペプチドのピーク面積）／（総ピーク面積）］＊１００％

として算出した。

【０２４８】

使用した分析方法は、分析ＵＨＰＬＣ方法Ｂ又はＣであった。

【０２４９】

物理的安定性の評価のための動的光散乱（ＤＬＳ）

単色でコヒーレントな光線（レーザー）を使用して、液体サンプルを照射する。動的光散乱（ＤＬＳ）は、ブラウン運動をする粒子（１ｎｍ≦半径≦１μｍ）からの散乱光を測定する。この運動は、粒子と溶媒分子との衝突により誘発され、これら自体が、その熱エネルギーに起因して移動している。粒子の拡散運動により、散乱光の時間揺らぎが生じる（Ｒ．Ｐｅｃｏｒａ，Ｄｙｎａｍｉｃ Ｌｉｇｈｔ Ｓｃａｔｔｅｒｉｎｇ：Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｐｈｏｔｏｎ Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）。

【０２５０】

散乱光の強度揺らぎを記録し、自己相関関数に変換する。自己相関曲線を指数関数に当てはめることにより、溶液中の粒子の拡散係数Ｄを導き出し得る。次いで、拡散係数を使用して、球状粒子を仮定したストークス－アインシュタイン方程式により流体力学的半径R_h（又は見かけ上のストークス半径）を算出する。この算出は、ＩＳＯ １３３２１及びＩＳＯ ２２４１２（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｔａｎｄａｒｄ ＩＳＯ１３３２１ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐａｒｔｉｃｌｅ Ｓｉｚｅ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ Ｐａｒｔ ８：Ｐｈｏｔｏｎ Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｓｔａｎｄａｒｄｉｓａｔｉｏｎ（ＩＳＯ）１９９６；Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｔａｎｄａｒｄ ＩＳＯ２２４１２ Ｐａｒｔｉｃｌｅ Ｓｉｚｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ－Ｄｙｎａｍｉｃ Ｌｉｇｈｔ Ｓｃａｔｔｅｒｉｎｇ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｓｔａｎｄａｒｄｉｓａｔｉｏｎ，２００８）で定義されている。

【０２５１】

多分散サンプルの場合には、自己相関関数は、それぞれの種に対応する指数関数的減衰の合計である。次いで、散乱光の時間揺らぎを使用して、粒子画分又は粒子ファミリのサイズ分布プロファイルを決定し得る。一次結果は、粒径の関数としての散乱光の強度分布である。この強度分布は、当然のことながら、各粒子画分又は粒子ファミリの散乱強度に従って重み付けされる。生体物質又はポリマーの場合には、粒子散乱強度は、分子量の２乗に比例する。そのため、少量の凝集体／集塊物又は存在若しくはより大きな粒子種が、強度分布を支配する可能性がある。しかしながら、この分布は、サンプル中の大きな物質の存在に関する高感度検出器として使用され得る。

【０２５２】

ＤＬＳ技術により、固有のピークの広がりを有する分布が得られる。多分散性指数Ｐｄ％は、粒子サイズ分布の幅の尺度であり、ＩＳＯ１３３２１及びＩＳＯ２２４１２［Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｔａｎｄａｒｄ ＩＳＯ１３３２１ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐａｒｔｉｃｌｅ Ｓｉｚｅ Ｄｉｓｔｒｉｂ

ｕｔｉｏｎ Ｐａｒｔ ８：Ｐｈｏｔｏｎ Ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｓｔａｎｄａｒｄｉｓａｔｉｏｎ（ＩＳＯ）１９９６；Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｔａｎｄａｒｄ ＩＳＯ２２４１２ Ｐａｒｔｉｃｌｅ Ｓｉｚｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ － Ｄｙｎａｍｉｃ Ｌｉｇｈｔ Ｓｃａｔｔｅｒｉｎｇ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｓｔａｎｄａｒｄｉｓａｔｉｏｎ（ＩＳＯ）２００８］で説明されている標準的な方法により算出される。

【０２５３】

固体サンプルの溶液を、事前に決定した純度％に基づいて、３００μＭ 化合物という目標濃度にて下記の緩衝系（下記を参照されたい）で調製した。

ＤＬＳ緩衝系Ａ）２０ｍＭ リン酸緩衝液ｐＨ７．４

ＤＬＳ緩衝系Ｂ）８ｍＭ リン酸緩衝液ｐＨ７．４、１４ｍｇ／ｍｌ プロピレングリコール、５．５ｍｇ／ｍｌ フェノール

ＤＬＳ緩衝系Ｃ）１００ｍＭ リン酸緩衝液ｐＨ７．４、２．７ｍｇ／ｍｌ ｍ－クレゾール

【０２５４】

溶液を、０．２２μｍ孔径に通してろ過し、層流条件下で、滅菌ガラス容器に充填した。全てのペプチド溶液に関して、見かけ上の流体力学半径（R_h）、対応する散乱強度（Ｉ）、及び質量寄与（Ｍ）を、高品質の測定値のみを平均化する散乱光の強度分布から、３～６回の反復の平均として決定した。これらのパラメータの相対標準偏差（ＲＳＤ）を、同数の反復から算出した。

【０２５５】

ＤＬＳ測定を、ＤｙｎａＰｒｏ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ ＩＩ（Ｗｙａｔｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｓａｎｔａ Ｂａｒｂａｒａ，ＣＡ，ＵＳ）により、且つ下記の黒色、低容量、及び無処理プレートの内の１つを使用して実施した：底が透明なポリスチレン３８４アッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ ＵＳ）、又は底が透明なシクロオレフィンポリマー（ＣＯＰ）３８４アッセイプレート（Ａｕｒｏｒａ，ＭＴ，ＵＳ）、又は底が透明なポリスチレン３８４アッセイプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ Ｂｉｏ－Ｏｎｅ，Ｇｅｒｍａｎｙ）。データを、Ｗｙａｔｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇから提供されるＤｙｎａｍｉｃｓソフトウェアで処理した。粒度分布のパラメータを、ＤｙｎａＬＳアルゴリズムを使用する非負制約最小二乗（ｎｏｎ－ｎｅｇａｔｉｖｅｌｙ ｃｏｎｓｔｒａｉｎｅｄ ｌｅａｓｔ ｓｑｕａｒｅｓ）（ＮＮＬＳ）法で決定した。測定値を、１５８°の角度で８３０ｎｍレーザー光源により２５℃にて得た。

【０２５６】

物理的安定性の評価のためのＴｈＴアッセイ

ペプチド溶液の低い物理的安定性により、アミロイド原線維が形成され得、このアミロイド原線維は、サンプル中での秩序だった糸状の高分子構造として観察され、これにより、最終的にはゲルが形成され得る。チオフラビンＴ（ＴｈＴ）は、ミスフォールドしたタンパク質凝集体の存在を可視化して定量するために広く使用されている［Ｂｉａｎｃａｌａｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ ２０１０，１８０４（７），１４０５］。チオフラビンＴが、アミロイド凝集体中の原線維等の原線維に結合すると、色素が、明瞭な蛍光シグネチャを示す［Ｎａｉｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９８９，１７７，２４４；ＬｅＶｉｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１９９９，３０９，２７４］。原繊維形成の時間経過は、Ｓ字曲線の特徴的な形に従うことが多く、下記の３つの領域に分けられ得る：ラグ期、高速成長期、及びプラトー期。

【０２５７】

典型的な原繊維形成プロセスは、原繊維化する部分的に折り畳まれたペプチドの量が検出されるほど有意に十分ではないラグ期から始まる。

ラグ時間は、核の臨界質量が作られる時間に対応する。その後、劇的な伸長期が続き、

原繊維濃度が急速に増加する。

【０２５８】

調査を、Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎ Ａｓｃｅｎｔ ＦＬ又はＦｌｕｏｒｏｓｋａｎ Ａｓｃｅｎｔ内において３７℃で振盪することによりストレス条件下で実行して、細動傾向を決定した。

Ｆｌｕｏｒｏｓｋａｎ Ａｓｃｅｎｔ（ＦＬ）での試験の場合には、サンプル２００μｌを、９６ウェルマイクロタイタープレートＰＳ（平底、Ｇｒｅｉｎｅｒ Ｆｌｕｏｔｒａｃ Ｎｏ．６５５０７６）に入れた。プレートを、Ｓｃｏｔｃｈ Ｔａｐｅ（Ｑｉａｇｅｎ）で密封した。９６０ｒｐｍでの１０秒間の振盪、及び３７℃での５０秒間の休息期間の連続サイクルにより、サンプルにストレスを与えた。２０分毎に蛍光強度を測定することにより、動態をモニタリングした。

【０２５９】

ペプチドを、３ｍｇ／ｍｌの最終濃度まで、緩衝系で希釈した。ペプチド溶液２ｍｌに、H_2O中の１０．１ｍＭ ＴｈＴ溶液２０μｌを添加して、１００μＭ ＴｈＴの最終濃度を得た。各サンプルに関して、８回の反復を試験した。

ＴｈＴ緩衝系Ａ）１００ｍＭ リン酸緩衝液ｐＨ７．４

ＴｈＴ緩衝系Ｂ）１００ｍＭ リン酸緩衝液ｐＨ７．４、２．７ｍｇ／ｍｌ ｍ－クレゾール

【０２６０】

ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体有効性に関するインビトロ細胞アッセイ（受容体を過剰発現するＨＥＫ－２９３細胞株）

ヒトグルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）受容体又はグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）受容体での化合物のアゴニズムを、それぞれヒトＧＬＰ－１受容体又はＧＩＰ受容体を安定して発現する組換えＰＳＣ－ＨＥＫ－２９３細胞株のｃＡＭＰ反応を測定する機能的アッセイにより決定した。

【０２６１】

細胞を、３７℃に保ったＴ－１７５培養フラスコ中において、培地（ＤＭＥＭ／１０％ＦＢＳ）中でコンフルエンス近くまで増殖させ、１，０００万～５，０００万個の細胞／ｍｌの濃度で、１０％ＤＭＳＯを含む細胞培養培地が入った２ｍｌバイアルに集めた。各バイアルに、細胞１．８ｍｌを入れた。バイアルを、イソプロパノール中において－８０℃まで緩やかに凍結し、次いで液体窒素中に移して保存した。

【０２６２】

この使用前に、凍結細胞を、３７℃で急速に解凍し、細胞緩衝液（１×ＨＢＳＳ；２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ＋０．１％ＢＳＡ、又は実施例の条件／表で示されている場合には０．１％ＨＳＡ）２０ｍｌで洗浄した（９００ｒｐｍで５分間）。細胞を、アッセイ緩衝液（細胞緩衝液＋２ｍＭ ＩＢＭＸ）に再懸濁させ、１００万個の細胞／ｍｌの細胞密度に調整した。

【０２６３】

ｃＡＭＰ生成の測定のために、３８４ウェルプレートに、細胞５μｌ（最終５０００個の細胞／ウェル）及び試験化合物５μｌを入れ、続いて室温で３０分にわたりインキュベートした。

【０２６４】

生成されたｃＡＭＰを、ＨＴＲＦ（均一時間分解蛍光）に基づくＣｉｓｂｉｏ Ｃｏｒｐ．のキットを使用して決定した。ｃＡＭＰアッセイを、製造業者の指示（Ｃｉｓｂｉｏ）に従って実施した。

【０２６５】

溶解緩衝液（キット成分）で希釈したＨＴＲＦ試薬の添加後、このプレートを、１時間にわたりインキュベートし、続いて６６５／６２０ｎｍでの蛍光比を測定した。最大反応の５０％活性化を引き起こす濃度（ＥＣ５０）を決定することにより、アゴニストのインビトロ効力を定量した。

【０２６６】
ＧＩＰ受容体有効性に関するインビトロ細胞アッセイ（脂肪細胞）
　加えて、ヒトＧＩＰ受容体を内因的に発現するヒト脂肪細胞のｃＡＭＰ反応を測定する機能的アッセイにより、化合物のＧＩＰＲアゴニストを決定した。
【０２６７】
　このため、１バイアルのヒト前駆脂肪細胞（約10^6個の細胞：Ｌｏｎｚａ）を、Ｔ－７５細胞培養皿中で解凍した。細胞を、Ｐｒｏｍｏ　ＣｅｌｌのＰｒｅａｄｉｐｏｃｙｔｅ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｍｅｄｉｕｍ　ｗｉｔｈ　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ　Ｍｉｘ中において、３７℃、５％CO_2、９５％湿度で培養した。
【０２６８】
　３日後、細胞を、ＰＢＳ及びトリプシン１．５ｍｌで洗浄し、４分にわたりインキュベートし、次いで、培地に再懸濁させ、３００ｒｃｆ　ＲＴで１０分にわたり遠心分離し、再度再懸濁させ、４つのＴ－７５細胞培養皿に分配した。再度、細胞を、３７℃、５％CO_2、９５％湿度で培養した。
【０２６９】
　５日後、細胞を、ＰＢＳ及びトリプシン１．５ｍｌで洗浄し、４分にわたりインキュベートし、次いで培地に再懸濁させ、３００ｒｃｆ　ＲＴで１０分にわたり遠心分離し、再度再懸濁させ、それぞれ分化培地１５ｍｌが入ったＴ－７５皿（皿毎に2.5×10^6個の細胞）に入れた。
【０２７０】
　この分化培地は、下記の組成を有していた：ＤＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ）、Ｈａｍ’ｓ　Ｆ１０（Ｇｉｂｃｏ）、１５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ）、３％ＦＣＳ（ＰＡＡ）、３３μＭ　ビオチン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、１７μＭ　パントテン酸塩（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、０．１μＭ　ヒトインスリン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、１μＭ　デキサメタゾン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、０．１μＭ　ＰＰＡＲガンマアゴニスト（＃Ｒ２４０８、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、０．６×Ａｎｔｉ－Ａｎｔｉ（＃１５２４０、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ）、２００μＭ　ＩＢＭＸ（ＡｐｐｌｉＣｈｅｍ）、及び０．０１μＭ　Ｌ－チロキシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）。
【０２７１】
　分化の６日後、１つのウェル当たり５０００個の細胞を、９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ（登録商標）の＃ＣＬＳ３６９４、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）に分注した。ｃＡＭＭＰ生成の測定のために、９６ウェルプレートの各ウェルに試験化合物２５μＬを入れ、続いて室温で３０分にわたりインキュベートした。
【０２７２】
　試験化合物刺激後に生成されたｃＡＭＰを、ＨＴＲＦ（均一時間分解蛍光）に基づいてＣｉｓｂｉｏ　Ｃｏｒｐ．のキットを使用して決定した。ｃＡＭＰアッセイを、製造業者の指示（Ｃｉｓｂｉｏ）に従って実施した。
【０２７３】
　細胞のｃＡＭＰ含有量を、ＨＴＲＦ（均一時間分解蛍光）に基づいてＣｉｓｂｉｏ　Ｃｏｒｐ．のキットを使用して決定した。
【０２７４】
　溶解緩衝液（キット成分）で希釈したＨＴＲＦ試薬の添加後、このプレートを、１時間にわたりインキュベートし、続いて６６５／６２０ｎｍでの蛍光比を測定した。
【０２７５】
　最大反応の５０％活性化を引き起こす濃度（ＥＣ５０）を決定することにより、アゴニストのインビトロ効力を定量した。
【０２７６】
ヒトＧＩＰ及びヒトＧＬＰ－１受容体への結合に関するインビトロアッセイ
（１）ＧＩＰＲ又はＧＬＰ－１Ｒを過剰発現するＨＥＫ－２９３細胞からの膜の調製
　ＧＩＰＲ又はＧＬＰ－１Ｒを組換えにより過剰発現するＨＥＫ－２９３細胞を、５０％

コンフルエンシーまで増殖させ、温めた１×ＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄し、ＨＥＰＥＳ／ＥＤＴＡ緩衝液（１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、５ｍＭ　ＥＤＴＡ）で剥離した。細胞を、４℃及び３０００×ｇでの遠心分離により回収し、ペレットを、さらに処理するまで－８０℃で保存した。

【０２７７】

氷上で解凍させた後、ペレットを、ＨＥＰＥＳ／ＥＤＴＡ緩衝液に再懸濁させ、Ｕｌｔｒａ－Ｔｕｒｒａｙ　Ｔ２５を使用して、１分にわたり氷上でホモジナイズした。その後の超音波処理の後、１０００×ｇ及び４℃での遠心分離により、細胞破片を除去した。次いで、上清を、３０分にわたり真空下で１０００００×ｇ及び４℃にて超遠心分離した。ペレットを、ＨＥＰＥＳ／ＥＤＴＡ／ＮａＣｌ緩衝液（２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ；緩衝液１０ｍｌに、１つのＣｏｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　Ｐｒｏｔｅａｓｅ阻害剤カクテルを添加した）に再懸濁させ、ＢＣＡタンパク質アッセイによりタンパク質含有量を決定した。

【０２７８】

（２）ヒトＧＩＰＲ又はＧＬＰ－１Ｒに対する試験化合物の結合活性の測定

ＧＩＰＲ又はＧＬＰ－１Ｒに対する結合活性の測定のために、１００ｐＭの最終濃度でのそれぞれ［^{125}Ｉ］ＧＩＰ又は［^{125}Ｉ］ＧＬＰ－１（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）、及び１０種類の濃度の試験化合物を、アッセイ緩衝液［５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４、ＷＡＫＯ）、５ｍＭ　ＥＧＴＡ（ＷＡＫＯ）、５ｍＭ　ＭｇＣＩ$_2$（ＷＡＫＯ）、及び０．００５％Ｔｗｅｅｎ２０（ＢｉｏＲａｄ）］中において、ＧＬＰ－１Ｒ又はＧＩＰＲを発現するＨＥＫ－２９３細胞膜（１μｇ／タンパク質のウェル）でコーティングされたＰＶＴ－ＷＧＡ　ＳＰＡビーズ（０．１２５ｍｇ／ウェル；Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ）と混合し、２時間にわたり室温でインキュベートした。それぞれ１及び２μＭ　非標識コールド参照リガンドの非存在下（全結合）及び存在下（非特異的結合）における［^{125}Ｉ］標識ホットリガンド（ＧＩＰ、ＧＬＰ－１）結合の量の間での差違として、特異的結合を算出した。

【０２７９】

マウス、ラット、サル、及びブタでのエキセンディン－４誘導体の薬物動態評価

化合物を、好適な緩衝系（例えば、用量、種、及び投与量に応じて０．０５、０．１、０．５、又は１ｍｇ／ｍｌの濃度でのＰＢＳ緩衝液ｐＨ７．４又はＤＰＢＳ溶液）で投与した。

【０２８０】

マウス

雌Ｃ５７Ｂｌ／６マウスに、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、又は１ｍｇ／ｋｇを静脈内（ｉ．ｖ．）投与したか、又は皮下（ｓ．ｃ．）投与した。マウスを　殺し、ｉ．ｖ．投与から０．０８、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、及び４８時間後に、並びにｓ．ｃ．投与から０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、及び４８時間後に、それぞれ血液サンプルを採取した。血漿サンプルを、液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により、タンパク質沈殿後に分析した。ノンコンパートメントモデル及び線形台形内挿算出を使用するＰｈｏｅｎｉｘ－ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　８．１を使用して、ＰＫパラメータ及び半減期を算出した。

【０２８１】

ラット

雄ＳＤラットに、０．２５ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、又は１ｍｇ／ｋｇを静脈内（ｉ．ｖ．）投与したか、又は皮下（ｓ．ｃ．）投与した。ｉ．ｖ．投与から０．０８、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、及び４８時間後に、並びにｓ．ｃ．投与から０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、及び４８時間後に、それぞれ血液サンプルを採取した。血漿サンプルを、液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により、タンパク質沈殿後に分析した。ノンコンパートメントモデル及び線形台形内挿算出を使用するＰｈｏｅｎｉｘ－ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　８．１を使用して、ＰＫパラメ

ータ及び半減期を算出した。
【０２８２】
サル
雄カニクイザルに、０．１ｍｇ／ｋｇを静脈内（ｉ．ｖ．）投与したか、又は皮下（ｓ．ｃ．）投与した。ｉ．ｖ．投与から０．０８３、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、４８、及び７２時間後に、並びにｓ．ｃ．投与から０．５、１、２、４、８、２４、４８、７２、及び９６時間後に、それぞれ血液サンプルを採取した。血漿サンプルを、液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により、タンパク質沈殿後に分析した。ノンコンパートメントモデル及び線形台形内挿算出を使用するＰｈｏｅｎｉｘ－ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　８．１を使用して、ＰＫパラメータ及び半減期を算出した。
【０２８３】
ミニブタ
雌Ｇｏｅｔｔｉｎｇｅｎミニブタに、０．０５ｍｇ／ｋｇを静脈内（ｉ．ｖ．）投与したか、又は０．１ｍｇ／ｋｇを皮下（ｓ．ｃ．）投与した。ｉ．ｖ．投与から０時間、並びに０．０８３、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、４８、５６、７２、８０、及び９６時間後に、並びにｓ．ｃ．投与から０時間、並びに０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、４８、５６、７２、８０、及び９６時間後に、それぞれ血液サンプルを採取した。血漿サンプルを、液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により、タンパク質沈殿後に分析した。ノンコンパートメントモデル及び線形台形内挿算出を使用するＰｈｏｅｎｉｘ－ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　８．１を使用して、ＰＫパラメータ及び半減期を算出した。
【０２８４】
健康な雄Ｃ５７Ｂｌ／６マウスの腹腔内（ｉ．ｐ．）耐糖能試験（ｉｐＧＴＴ）における血糖への皮下（ｓ．ｃ．）処理後の急性効果
健康で血糖正常の雄Ｃ５７Ｂｌ／６ＮＣｒｌマウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｄｅｕｔｓｃｈｌａｎｄ　ＧｍｂＨ，９７６３３　Ｓｕｌｚｆｅｌｄ，Ｇｅｒｍａｎｙに、９～１０週齢、体重（ＢＷ）約２４～２６ｇで注文した。マウスを、グループ化して飼育して出荷し（１つのケージ当たりＮ＝４）、１週間にわたり順化させ、試験全体を通してグループ化して飼育したままであった。マウスを、１２時間の明暗サイクル（明期ＡＭ０６：００～ＰＭ０６：００）、平均室温２２±２℃、及び相対平均湿度５５±１０％を含む動物施設条件下で飼育した。全ての動物に、試験開始前に飼料（Ｓｓｎｉｆｆ　Ｒ／Ｍ－Ｈ食餌）及び水に自由にアクセスさせた。試験開始時に、マウスは、１０～１１週齢であった。
【０２８５】
この試験の主要目的は、マウスｉｐＧＴＴ設定における化合物により誘発される血糖可動域の低下及び耐糖能の改善を調べることであり、従って、主要パラメータには、血糖値、デルタ血糖値（ｉ．ｐ．グルコースチャレンジ直前の時点、ｔ＝０時間に対して正規化されている）、及びそれぞれの算出された曲線下面積（ＡＵＣ）値が含まれていた。この試験を、６群による急性単回投与試験として実施し、雄動物を、１群当たり７～８匹のマウスの群に無作為に分けた。ＧＩＰＲアゴニストの用量依存的な薬力学的血糖降下有効性を、３～１００ｎｍｏｌ／ｋｇの用量範囲のｉ．ｐ．グルコース負荷の６時間前のｓ．ｃ．注射により分析し、ビヒクル群、及び１０ｎｍｏｌ／ｋｇの用量でのセマグルチド陽性コントルールと比較した。
【０２８６】
より詳細には、マウスに一晩給餌し、翌朝、食餌を除去したが水へのアクセスを自由にした実験室に移した。採血（５μｌ）を、ｔ＝０時間の時点でｉ．ｐ．投与するＢＷ　１ｋｇ当たりグルコース１ｇのグルコースボーラスの－６．５、－０．５、０、０．１７、０．５、１、１．５、２、及び３時間前後に実施した。ｔ＝０．１７時間の時点で、血漿インスリン分析のために、血液６０～８０μｌから追加のＫ－ＥＤＴＡ血漿サンプルを採取した。尾の先端から採血した。ＧＩＰＲアゴニスト及びセマグルチドを、２．３％グリ

セロール及び０．０１％ポリソルベート２０（ビヒクル）を含む１０ｍＭ リン酸緩衝液ｐＨ７．４に溶解させ、５ｍｌ／ｋｇの注入量を使用して、グルコース負荷の６時間前（ｔ＝０時間）にｓ．ｃ．処置を実施した。滅菌ろ過したビヒクル溶液を使用して、実験前に注射溶液を新たに調製した。

血糖を、酵素的に決定した（Ｇｌｕｃｏ－ｑｕａｎｔ（登録商標）Ｇｌｕｃｏｓｅ／ＨＫキット、Ｒｏｃｈｅ／Ｈｉｔａｃｈｉ ９１２）。血漿インスリンを、Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙのマウス／ラットインスリンサンドイッチ免疫測定キットを使用して決定した。

【０２８７】

データ収集及び統計解析

全データを、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌを使用して収集した。いずれのデータも、オンラインで収集したものではなかった。結果を、平均±平均の標準誤差（ＳＥＭ）で表す。主要な試験パラメータとして、血糖、ベースライン（ｔ＝０時間の時点）が減算されたデルタ血糖、及びそれぞれの算出された曲線下面積（ＡＵＣ）値を決定した。それぞれのＡＵＣデータを、ｔ＝０時間～ｔ＝２時間の期間にわたり、台形公式を使用して算出した。

【０２８８】

皮下化合物又はビヒクル処理後のｉｐＧＴＴ血糖可動域データ応答の統計解析を、血糖生データの算出されたＡＵＣ値、及びベースラインが減算されたデルタ血糖データの算出されたＡＵＣ値に実施した。第１の工程では、Ｌｅｖｅｎｅの検定を使用して、群間の分散の均等に関して検定した。Ｌｅｖｅｎｅの検定が有意であった（ｐ≦０．０５）場合には、ＡＮＯＶＡ解析を実行する前に、算出されたＡＵＣデータのランク変換を適用して分散を安定させた。Ｌｅｖｅｎｅの検定が有意ではなかった（ｐ＞０．０５）場合は、事前にランク変換を行なうことなくＡＮＯＶＡを実行した。第２の工程では、因子処理の一元ＡＮＯＶＡ解析、及びそれに続くビヒクル群とのＤｕｎｎｅｔｔの多重比較決定を使用して、統計的差違を検定した。全ての解析を、インターフェースソフトウェアＥｖｅｒＳｔ@ｔ Ｖ６．１によりＬｉｎｕｘ下でＳＡＳ（バージョン９．４）を使用して実施した。

【実施例】

【０２８９】

本発明を、下記の実施例によりさらに示す。

【０２９０】

実施例１：配列番号６の合成

方法で説明されている固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ Ｒｉｎｋ－Ａｍｉｄｅ樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルレウシルアミノメチル樹脂）、１００～２００メッシュ、０．３５ｍｍｏｌ／ｇの負荷量で実行した。自動型Ｆｍｏｃ合成戦略を、アミノ酸配列に応じてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化又はＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化と共に適用した。固相合成プロトコルでは、１４位でＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを使用し、１位でＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨを使用した。方法で説明されているように、樹脂上のペプチドからＭｍｔ基を開裂させた。その後、塩基としてＤＩＰＥＡを用い、且つカップリング試薬としてＨＡＴＵ／ＨＯＡｔを用いて、遊離したアミノ基に、ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（ＣＡＳ番号１１１８７６７－１６－０）をカップリングさせた。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテルにより樹脂から開裂させた（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ，Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ． １９９０，３６，２５５－２６６）。

【０２９１】

粗生成物を、アセトニトリル／水勾配（両緩衝剤とも０．１％ＴＦＡを含む）を使用して、Ｗａｔｅｒｓカラム（Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ ５μｍ ５０×１５０ｍｍ）による分取ＨＰＬＣにより精製した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。

【０２９２】
精製されたペプチドを、ＬＣＭＳ（方法Ｂ）により分析した。保持時間１２．７２分のピーク下で見出される質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチド質量４３３３．３６が明らかになり、これは、期待値４３３３．３２と一致している。
【０２９３】
実施例２：配列番号１９の合成
方法で説明されている固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ Ｒｉｎｋ－Ａｍｉｄｅ樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルレウシルアミノメチル樹脂）、１００～２００メッシュ、０．３５ｍｍｏｌ／ｇの負荷量で実行した。自動型Ｆｍｏｃ合成戦略を、アミノ酸配列に応じてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化又はＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化と共に適用した。固相合成プロトコルでは、１４位でＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを使用し、１位でＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨを使用した。方法で説明されているように、樹脂上のペプチドからＭｍｔ基を開裂させた。その後、塩基としてＤＩＰＥＡを用い、且つカップリング試薬としてＨＡＴＵ／ＨＯＡｔを用いて、遊離したアミノ基に、ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（ＣＡＳ番号１１１８７６７－１６－０）をカップリングさせた。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテルにより樹脂から開裂させた（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ，Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ． １９９０，３６，２５５－２６６）。
【０２９４】
粗生成物を、アセトニトリル／水勾配（水は０．１％ＴＦＡを含む）を使用して、Ｗａｔｅｒｓカラム（Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ ５μｍ ５０×１５０ｍｍ）による分取ＨＰＬＣにより精製した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。
【０２９５】
その後、ペプチドを、酢酸（５０ｍＭ、ｐＨ２．７）及びＡＣＮ（１５：２）に溶解させ、アセトニトリル／水勾配（両緩衝剤とも０．５％酢酸を含む）を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ａｋｔａ ａｖａｎｔ ２５ａ、Ｃｏｌｕｍｎ：ＲＰ Ｋｉｎｅｔｅｘ ２１．２×２５０ｍｍ、体積ＣＶ ８８ｍｌ、５μｍ、Ｃ１８、１００Ａ）により精製した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。
精製されたペプチドを、ＬＣＭＳ（方法Ｂ）により分析した。保持時間１４．９６分のピーク下で見出される質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチド質量４９４１．５４が明らかになり、これは、期待値４９４１．５５と一致している。
【０２９６】
実施例３：配列番号２８の合成
方法で説明されている固相合成を、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－Ｗａｎｇ樹脂（（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロパン－２－イル）カルバメート樹脂）、１００～２００メッシュ、０．４２ｍｍｏｌ／ｇの負荷量で実行した。自動型Ｆｍｏｃ合成戦略を、アミノ酸配列に応じてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化又はＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化と共に適用した。固相合成プロトコルでは、１４位でＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを使用し、１位でＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨを使用した。方法で説明されているように、樹脂上のペプチドからＭｍｔ基を開裂させた。その後、塩基としてＤＩＰＥＡを用い、且つカップリング試薬としてＨＡＴＵ／ＨＯＡｔを用いて、遊離したアミノ基に、ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（ＣＡＳ番号１１１８７６７－１６－０）をカップリングさせた。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテルにより樹脂から開裂させた（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ，Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ． １９９０，３６，２５５－２６６）。
【０２９７】
粗生成物を、最初に、アセトニトリル／水勾配（水は０．１％ＴＦＡを含む）を使用し

て、Ｗａｔｅｒｓカラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍ　３０×２５０ｍｍ）による分取ＨＰＬＣにより精製し、その後、アセトニトリル／水勾配（水は０．１％ギ酸を含む）を使用して、Ｗａｔｅｒｓカラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍ　３０×２５０ｍｍ）による分取ＨＰＬＣにより精製した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。

精製されたペプチドを、ＬＣＭＳ（方法Ｂ）により分析した。保持時間１２．２４分のピーク下で見出される質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチド質量５０７１．６１が明らかになり、これは、期待値５０７１．５８と一致している。

【０２９８】

実施例４：配列番号２５の合成

方法で説明されている固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ　Ｒｉｎｋ－Ａｍｉｄｅ樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルレウシルアミノメチル樹脂）、１００～２００メッシュ、０．３６ｍｍｏｌ／ｇの負荷量で実行した。自動型Ｆｍｏｃ合成戦略を、アミノ酸配列に応じてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化又はＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化と共に適用した。固相合成プロトコルでは、１４位でＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを使用し、１位でＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨを使用した。方法で説明されているように、樹脂上のペプチドからＭｍｔ基を開裂させた。その後、塩基としてＤＩＰＥＡを用い、且つカップリング試薬としてＨＡＴＵ／ＨＯＡｔを用いて、遊離したアミノ基に、ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（ＣＡＳ番号１１１８７６７－１６－０）をカップリングさせた。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテルにより樹脂から開裂させた（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ，Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．１９９０，３６，２５５－２６６）。

【０２９９】

粗生成物を、アセトニトリル／水勾配（水は０．１％ＴＦＡを含む）を使用して、Ｗａｔｅｒｓカラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍ　３０×２５０ｍｍ）による分取ＨＰＬＣにより精製した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。

【０３００】

精製されたペプチドを、ＬＣＭＳ（方法Ｂ）により分析した。保持時間１１．８０分のピーク下で見出される質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチド質量４９３６．５２が明らかになり、これは、期待値４９３６．５６と一致している。

【０３０１】

実施例５：配列番号３６の合成

方法で説明されている固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ　Ｒｉｎｋ－Ａｍｉｄｅ樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルレウシルアミノメチル樹脂）、１００～２００メッシュ、０．３６ｍｍｏｌ／ｇの負荷量で実行した。自動型Ｆｍｏｃ合成戦略を、アミノ酸配列に応じてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化又はＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化と共に適用した。固相合成プロトコルでは、１８位でＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを使用し、１位でＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨを使用した。方法で説明されているように、樹脂上のペプチドからＭｍｔ基を開裂させた。その後、塩基としてＤＩＰＥＡを用い、且つカップリング試薬としてＨＡＴＵ／ＨＯＡｔを用いて、遊離したアミノ基に、ＨＯ－｛ＡＥＥＡ｝２－ｇＧｌｕ（ＯｔＢｕ）－Ｃ１８ＯｔＢｕ（ＣＡＳ番号１１１８７６７－１６－０）をカップリングさせた。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテルにより樹脂から開裂させた（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ，Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．１９９０，３６，２５５－２６６）。

【０３０２】

粗生成物を、アセトニトリル／水勾配（水は０．１％ＴＦＡを含む）を使用して、Ｗａｔｅｒｓカラム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍ

３０×２５０ｍｍ）による分取ＨＰＬＣにより精製した。精製されたペプチドを、集めて凍結乾燥させた。

【０３０３】

精製されたペプチドを、ＬＣＭＳ（方法Ｂ）により分析した。保持時間１６．９５分のピーク下で見出される質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチド質量４９３２．５６が明らかになり、これは、期待値４９３２．５５と一致している。

【０３０４】

同様の方法で、表２で列挙されている他のペプチドを合成してキャラクタライズした。

【０３０５】

【表５】

表 2: 合成されたペプチドのリスト、及び計算の分子量と実測の分子量との比較

配列番号	計算のモノアイソトピック質量	実測のモノアイソトピック質量	保持時間[分]	方法
4	4377.31	4377.34	12.06	B
5	4405.35	4405.37	14.29	B
6	4333.32	4333.36	12.72	B
7	4214.24	4214.26	14.06	B
8	4256.29	4256.31	14.26	B
9	4462.37	4462.37	14.08	B
10	4490.40	4490.40	14.74	B
11	4361.36	4361.38	15.00	B
12	4306.27	4306.29	15.28	B
13	4378.30	4378.30	12.30	B
14	4351.24	4351.24	13.13	B
15	4329.31	4329.34	13.66	B
16	4285.32	4285.32	12.49	B
17	4343.33	4343.33	11.91	B
18	4299.34	4299.34	13.03	B
19	4941.55	4941.54	14.96	B
20	5090.77	5090.79	14.25	B
21	4968.60	4968.60	13.40	B
22	5025.64	5025.64	11.79	B
23	4906.59	4906.61	15.02	B

【０３０６】

【表６】

24	4950.58	4950.60	14.26	B
25	4936.56	4936.52	11.80	B
26	4964.60	4964.54	13.12	B
27	5070.60	5070.62	14.03	B
28	5071.58	5071.61	12.24	B
29	5026.61	5026.60	14.75	B
30	5053.67	5053.66	12.15	B
31	4940.57	4940.59	14.82	B
32	5012.60	5012.62	14.36	B
33	5012.60	5012.60	12.89	B
34	5012.60	5012.62	14.45	B
35	4997.60	4997.54	12.62	B
36	4932.55	4932.56	16.95	B
37	4930.62	4930.63	17.50	B
38	4990.55	4990.57	16.93	B

【０３０７】

実施例６：化学的安定性

ペプチドサンプルを、化学的安定性緩衝系Ａ又はＢで調製し、安定性を、方法で説明されているように評価した。結果を、表３及び表４に示す。

【０３０８】

【表７】

表 3: 化学的安定性緩衝系 A での安定性

配列番号	40°C での 28 日にわたる相対的純度損失[%]
4	5.1
5	n.d.
6	5.6
7	n.d.
8	n.d.
9	n.d.
10	n.d.

【０３０９】

【表８】

11	n.d.
12	7.4
13	n.d.
14	n.d.
15	6.5
16	3.9
17	n.d.
18	n.d.
19	4.3
20	n.d.
21	3.2
22	6.1
23	n.d.
24	n.d.
25	n.d.
26	n.d.
27	n.d.
28	n.d.
29	5.6
30	n.d.
31	6.2
32	n.d.
33	n.d.
34	n.d.
35	8.3
36	2.1
37	5.3
38	n.d.

【０３１０】

【表９】

表 4: 化学的安定性緩衝系 B での安定性

配列番号	40°C での 28 日にわたる 相対的純度損失[%]
6	5.9

【０３１１】
実施例７：溶解性
ペプチドサンプルを、溶解性緩衝系Ａ又はＣで調製し、溶解性を、方法で説明されているように評価した。結果を、表５及び表６に示す。
【０３１２】

【表１０】

表 5: 溶解性緩衝系 A での溶解性

配列番号	溶解量 [mg/ml]
4	>30
5	5.2
6	>9.0
7	9.1
8	>10.7
9	>10.2
10	7.3
11	10.7
12	>9.5
13	n.d.
14	n.d.
15	>9.5
16	5.4
17	7.4
18	n.d.
19	>30
20	>8.8
21	10.1
22	28.3
23	6.5
24	7.8
25	>8.8

【０３１３】

【表１１】

26	n.d.
27	>9.0
28	>9.4
29	8.0
30	8.4
31	>10.0
32	8.2
33	n.d.
34	>9.2
35	>9.5
36	>10.7
37	8.6
38	>9.2

【０３１４】

【表１２】

表 6: **溶解性緩衝系 C での溶解性**

配列番号	**溶解量** [mg/ml]
4	>8.7
5	n.d.
6	1.8
7	4.0
8	1.8
9	7.7
10	7.2
11	n.d.
12	7.6
13	n.d.
14	n.d.
15	8.5
16	n.d.
17	n.d.
18	n.d.

【０３１５】

【表１３】

19	10.7
20	n.d.
21	>10.0
22	9.1
23	n.d.
24	n.d.
25	>9.2
26	n.d.
27	>8.4
28	>9.0
29	9.1
30	n.d.
31	9.6
32	n.d.
33	n.d.
34	>8.7
35	>9.7
36	n.d.
37	n.d.
38	n.d.

【０３１６】
実施例８：ＴｈＴアッセイで評価した安定性
　ペプチドサンプルのチオフラビンＴ（ＴｈＴ）アッセイにおけるラグタイム（時間）を、方法で説明されているＴｈＴ緩衝系Ａで決定した。結果を、表７に示す。
【０３１７】

【表１４】

表 7: チオフラビン T (ThT)緩衝系 A でのサンプルに関する ThT アッセイにおける蛍光強度(FI)の増加及び遅延時間(hr)

配列番号	FI の増加	増加前の遅延時間 [h]
4	なし	>45
5	n.d.	n.d.
6	なし	>45

【０３１８】

【表１５】

7	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.
9	n.d.	n.d.
10	n.d.	n.d.
11	n.d.	n.d.
12	なし	>45
13	n.d.	n.d.
14	n.d.	n.d.
15	なし	>45
16	なし	>45
17	n.d.	n.d.
18	n.d.	n.d.
19	なし	>45
20	n.d.	n.d.
21	なし	>45
22	なし	>45
23	n.d.	n.d.
24	n.d.	n.d.
25	n.d.	n.d.
26	n.d.	n.d.
27	n.d.	n.d.
28	n.d.	n.d.
29	n.d.	n.d.
30	n.d.	n.d.
31	なし	>45
32	n.d.	n.d.
33	n.d.	n.d.
34	n.d.	n.d.
35	なし	>45
36	n.d.	n.d.
37	なし	>45
38	n.d.	n.d.

【０３１９】
実施例９：ヒトＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体のインビトロデータ（受容体を過剰発現するＨＥＫ－２９３細胞株）
ヒトＧＩＰ受容体（ｈＧＩＰＲ）又はヒトＧＬＰ－１受容体（ｈＧＬＰ－１　Ｒ）を発現する細胞を、０．１％ＢＳＡ、０．１％ＨＳＡの存在下で、又はアルブミンなし（０％ＨＳＡ）なしで、方法で説明されているように、斬増濃度で、列挙された化合物に曝露し、生成されたｃＡＭＰを測定することにより、ヒトＧＬＰ－１又はＧＩＰ受容体でのペプチド性化合物の効力を決定した。
【０３２０】

結果を、表８に示す。

【０３２１】

【表１６】

表 8. ヒト GLP-1 及び GIP 受容体での EC50 値(pM で示す) – 受容体を過剰発現する HEK-293 細胞株

配列番号	EC50 hGLP-1R 0.1% BSA [pM]	EC50 hGIPR 0.1% BSA [pM]	EC50 hGIPR 0% HSA [pM]	EC50 hGIPR 0.1% HSA [pM]
1	>10000	0.19	0.37	0.12
2	0.51	>10000	>10000	>10000
4	>1000	20.8	0.10	n.d.
5	>10000	51.8	0.84	n.d.
6	>10000	5.93	0.07	0.8
7	>10000	9.64	0.18	n.d.
8	>10000	7.45	0.20	n.d.
9	>10000	9.17	0.19	n.d.
10	>10000	22.2	0.17	n.d.
11	>10000	19.2	0.15	n.d.
12	>10000	26.7	0.17	1.1
13	n.d.	28.5	0.22	n.d.
14	n.d.	75.7	0.18	n.d.
15	>10000	21.6	0.33	n.d.
16	>10000	24.3	0.37	n.d.
17	>10000	82.1	1.37	n.d.
18	n.d.	17.9	0.22	n.d.

【０３２２】

【表１７】

19	>10000	37.8	0.20	1.5
20	>10000	43.1	0.37	n.d.
21	>10000	8.36	0.19	n.d.
22	>10000	6.66	0.16	n.d.
23	>10000	17.7	0.27	n.d.
24	>10000	36.6	0.56	n.d.
25	>10000	14.4	0.28	n.d.
26	n.d.	60.2	0.46	n.d.
27	>10000	32.0	0.29	n.d.
28	>10000	64.7	0.73	n.d.
29	>10000	15.2	0.15	n.d.
30	>10000	11.0	0.48	n.d.
31	>10000	6.96	0.15	n.d.
32	>10000	119.0	0.96	n.d.
33	n.d.	64.4	0.22	n.d.
34	>10000	33.5	0.22	n.d.
35	>10000	10.7	0.24	n.d.
36	>10000	28.8	0.12	n.d.
37	>10000	20.1	0.15	n.d.
38	>10000	53.1	0.19	n.d.

【０３２３】
実施例１０：ヒトＧＩＰ受容体（ヒト脂肪細胞）のインビトロデータ
　ヒトＧＩＰ受容体（ヒト脂肪細胞）を発現する細胞を、方法で説明されているように、斬増濃度で、列挙された化合物に曝露し、生成されたｃＡＭＰを測定することにより、ヒトＧＩＰ受容体でのペプチド性化合物の効力を決定した。
【０３２４】
　結果を、表９に示す。
【０３２５】

【表１８】

表 9. ヒト GIP 受容体での EC50 値及び Emax 値(それぞれ、nM 及び%で示す)

配列番号	hGIPR EC50 [nM]	hGIPR Emax [%]
1	4.6	100
2	**不活性**	-
4	2.4	134
5	2.1	114
6	1.0	121
7	0.4	121
8	0.7	128
9	0.8	108
10	1.2	98
11	1.3	113
12	0.5	112
13	n.d.	n.d.
14	n.d.	n.d.
15	0.8	109
16	0.6	91
17	0.8	110
18	n.d.	n.d.
19	8.0	94
20	1.6	100
21	2.8	120
22	0.6	98
23	0.2	91

【０３２６】

【表１９】

24	0.2	100
25	0.2	112
26	n.d.	n.d.
27	0.6	116
28	0.5	103
29	5.3	119
30	0.5	138
31	0.7	121
32	0.6	109
33	n.d.	n.d.
34	0.5	112
35	1.3	120
36	0.3	104
37	0.5	113
38	0.4	92

【０３２７】
実施例１１：ヒトＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体のインビトロ親和性データ（結合アッセイ）
ヒトＧＩＰ受容体及びヒトＧＬＰ－１受容体に対するペプチド性化合物の親和性を、方法で説明されているように決定した。
【０３２８】
結果を、表１０に示す。
【０３２９】

【表２０】

表 10. ヒト GIP 及び GLP-1 受容体での IC50 値(nM で示す)

配列番号	IC50 hGIPR [nM]	IC50 hGLP-1R [nM]
1	3.1	>3000
2	>10000	1.4
4	1.5	308
5	0.7	236
6	0.5	156
7	0.1	106
8	0.1	139
9	0.6	224
10	0.5	183
11	0.2	97
12	0.5	133
13	0.9	116
14	n.d.	n.d.
15	0.2	495
16	0.1	174
17	0.2	935

【０３３０】

【表２１】

18	n.d.	n.d.
19	2.0	183
20	0.3	304
21	0.8	146
22	1.0	221
23	0.2	259
24	0.1	188
25	0.1	417
26	n.d.	n.d.
27	0.7	465
28	0.8	426
29	0.2	287
30	0.1	151
31	0.3	292
32	0.9	650
33	n.d.	n.d.
34	0.3	195
35	0.6	>100
36	0.2	115
37	0.1	41
38	0.2	73

【０３３１】

実施例１２：薬物動態試験

薬物動態プロファイルを、方法で説明されているように決定した。算出された$T_{1/2}$及びC_{max}値を、表１１～１３に示す。

【０３３２】

【表２２】

表 11. マウスでの薬物動態プロファイル。

配列番号	処置	$T_{1/2}$ [h]	Cmax [ng/ml]	AUClast [h*ng/ml]	Cl [L/h/kg]	F [%]
6	0.25 mg/kg i.v.	7.90	3470	20800	0.0119	
6	0.5 mg/kg s.c.	8.21	2390	37500	-	91
16	0.25 mg/kg i.v.	7.33	5040	27300	0.00908	
16	0.5 mg/kg s.c.	5.69	4590	82500	-	150
19	0.25 mg/kg i.v.	8.68	3750	20800	0.0118	
19	0.5 mg/kg s.c.	10.3	2420	41100	-	101
35	0.25 mg/kg i.v.	6.19	1850	12800	0.0195	
35	0.5 mg/kg s.c.	6.97	1400	21800	-	86

【０３３３】

【表２３】

表 12. ラットでの薬物動態プロファイル。

配列番号	処置	$T_{1/2}$ [h]	Cmax [ng/ml]	AUClast [h*ng/ml]	Cl [L/h/kg]	F [%]
6	0.25 mg/kg i.v.	11.2	4620	35700	0.00670	
6	0.5 mg/kg s.c.	9.7	2880	69100		98
16	0.25 mg/kg i.v.	11.5	7050	41500	0.00574	
16	0.5 mg/kg s.c.	10.8	1720	43900	-	55
19	0.25 mg/kg i.v.	19.6	12800	194000	0.00109	
19	0.5 mg/kg s.c.	20.1	5590	189000		54
21	0.25 mg/kg i.v.	12.9	1020	25800	0.00904	
21	0.5 mg/kg s.c.	12.1	1020	33900		68
22	0.25 mg/kg i.v.	13.6	6030	40200	0.00573	
22	0.5 mg/kg s.c.	15.5	1320	49900	-	69
35	0.25 mg/kg i.v.	14.5	5380	41600	0.00551	
35	0.5 mg/kg s.c.	14.3	2010	49900	-	73

【０３３４】

【表２４】

表 13. ミニブタでの薬物動態プロファイル。

配列番号	処置	$T_{1/2}$ [h]	Cmax [ng/ml]	AUClast [h*ng/ml]	Cl [L/h/kg]	F [%]
19	0.05 mg/kg i.v.	64.1	1980	50500	0.000643	
19	0.1 mg/kg s.c.	*	723	56800	-	56

* s.c.投与後、96 時間の試験期間内に排出相が達成されなかったことから、血漿中での終末相半減期を決定し得なかった。

【０３３５】
実施例１３：Ｃ５７Ｂｌ／６マウスでのｉｐＧＴＴ中における血糖可動域及び耐糖能への配列番号６の皮下処置の急性効果
雄のＣ５７Ｂｌ／６ＮＣｒｌマウスに一晩給餌し、翌朝、飼料を取り除いたが水は自由に飲めるようにした。６群のマウス（各群Ｎ＝８のマウス）を、ビヒクル、ＧＩＰＲアゴニスト配列番号６の漸増用量（３、１０、３０、若しくは１００ｎｍｏｌ／ｋｇ）、又は陽性コントロールとしての１０ｎｍｏｌ／ｋｇ　セマグルチドの皮下注射により、１回処置した。適用量は、５ｍｌ／ｋｇであり、用量を、午前中に取得した各個体の最新の体重記録に応じて調整した。投与を、０６：３０～０７：００ＡＭで開始して完了した。投与の６時間後に、マウスに、グルコース溶液の腹腔内ボーラス注射によりチャレンジし、ＧＩＰＲアゴニストの血糖降下及び耐糖能改善に対する用量依存的な薬力学的効果を、ビヒクル群及びセマグルチド陽性コントロールと比較して分析した。
【０３３６】
ビヒクル群と比較した場合には、ＧＩＰＲアゴニスト配列番号６による単回用量処置は、ＡＵＣ分析データ若しくは生の血糖濃度で観察された減少により示されるように（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ用量の場合にはｐ＜０．０００１、表１４を参照されたい）、又はベースライン補正血糖濃度値での増分性AUC_i分析（３０ｎｍｏｌ／ｋｇ用量の場合にはｐ＝０．００１５、表１５を参照されたい）により示されるように、１０～３０ｎｍｏｌ／ｋｇの範囲の最小有効用量でのｉ．ｐ．グルコース負荷後にＣ５７Ｂｌ／６ＮＣｒｌマウスにおいてｉ．ｐ．耐糖能の有意で用量依存的な改善を誘導した。
【０３３７】

【表２５】

表 14.　t = 0 時間(i.p.グルコースチャレンジの時点)から t = 2 時間 (i.p.グルコースチャレンジ後)の期間での曲線下面積(AUC)解析により解析した C57Bl/6 マウスでの ipGTT 中における血糖可動域への配列番号 6 の皮下処置の漸増用量(3, 10, 30 又は 100nmol/kg)の急性効果。データは、平均±SEM である。1 つの群当たり N=8 のマウス。ビヒクルに対する一元 ANOVA 多重比較(Dunnett の方法)。

例(用量) (0, 3, 10, 30 又は 100 nmol/kg)	血糖濃度 AUC (mmol/L* 0〜2 時間)
ビヒクル (N=8)	+23.20 ± 0.854
配列番号 6 (N=8) (3 nmol/kg)	+21.51 ± 0.580 p = 0.1025
配列番号 6 (N=8) (10 nmol/kg)	+19.37 ± 0.309 p < 0.0001
配列番号 6 (N=8) (30 nmol/kg)	+17.22 ± 0.453 p < 0.0001
配列番号 6 (N=8) (100 nmol/kg)	+15.35 ± 0.308 p < 0.0001
セマグルチド(N=8) (10 nmol/kg)	+12.07 ± 0.405 p < 0.0001

【０３３８】

【表２６】

表 15. t = 0 時間(i.p.グルコースチャレンジの時点)から t = 2 時間 (i.p.グルコースチャレンジ後)の期間でのデルタ血糖可動域データへの上昇曲線下面積(AUC_i)解析により解析した C57Bl/6 マウスでの ipGTT 中における血糖可動域への配列番号 6 の皮下処置の漸増用量(3, 10, 30 又は 100nmol/kg)の急性効果。データは、平均±SEM である。1 つの群当たり N=8 のマウス。ビヒクルに対する一元 ANOVA 多重比較(Dunnett の方法)。

例(用量) (0, 3, 10, 30 又は 100 nmol/kg)	上昇血糖濃度 AUC_i (mmol/L* 0〜2 時間)
ビヒクル (N=8)	+5.50 ± 0.795
配列番号 6 (N=8) (3 nmol/kg)	+3.85 ± 0.438 p = 0.0716
配列番号 6 (N=8) (10 nmol/kg)	+3.84 ± 0.240 p = 0.0699
配列番号 6 (N=8) (30 nmol/kg)	+2.87 ± 0.382 p = 0.0015
配列番号 6 (N=8) (100 nmol/kg)	+1.21 ± 0.361 p < 0.0001
セマグルチド (N=8) (10 nmol/kg)	+1.64 ± 0.454 p < 0.0001

【０３３９】

実施例１４：Ｃ５７Ｂｌ／６マウスでのｉｐＧＴＴ中における血糖可動域及び耐糖能への配列番号３５の皮下処置の急性効果

雄のＣ５７Ｂｌ／６ＮＣｒｌマウスに一晩給餌し、翌朝、飼料を取り除いたが水は自由に飲めるようにした。６群のマウス（各群Ｎ＝８のマウス）を、ビヒクル、ＧＩＰＲアゴニスト配列番号３５の漸増用量（３、１０、３０、若しくは１００ｎｍｏｌ／ｋｇ）、又は陽性コントロールとしての１０ｎｍｏｌ／ｋｇ　セマグルチドの皮下注射により、１回処置した。適用量は、５ｍｌ／ｋｇであり、用量を、午前中に取得した各個体の最新の体重記録に応じて調整した。投与を、０６：３０～０７：００ＡＭで開始して完了した。投与の６時間後に、マウスに、グルコース溶液の腹腔内ボーラス注射によりチャレンジし、ＧＩＰＲアゴニストの血糖降下及び耐糖能改善に対する用量依存的な薬力学的効果を、ビヒクル群及びセマグルチド陽性コントロールと比較して分析した。

【０３４０】

ビヒクル群と比較した場合には、ＧＩＰＲアゴニスト配列番号３５による単回用量処置は、ＡＵＣ分析データ若しくは生の血糖濃度で観察された減少により示されるように（１０ｎｍｏｌ／ｋｇ用量の場合にはｐ＝０．０００１、表１６を参照されたい）、又はベースライン補正血糖濃度値での増分性ＡＵＣ$_i$分析（３０ｎｍｏｌ／ｋｇ用量の場合にはｐ＝０．００２５、表１７を参照されたい）により示されるように、１０～３０ｎｍｏｌ／ｋｇの範囲の最小有効用量でのｉ．ｐ．グルコース負荷後にＣ５７Ｂｌ／６ＮＣｒｌマウスにおいてｉ．ｐ．耐糖能の有意で用量依存的な改善を誘導した。

【０３４１】

【表２７】

表 16. t = 0 時間(i.p.グルコースチャレンジの時点)から t = 2 時間 (i.p.グルコースチャレンジ後)の期間での曲線下面積(AUC)解析により解析した C57Bl/6 マウスでの ipGTT 中における血糖可動域への配列番号 35 の皮下処置の漸増用量(3, 10, 30 又は 100nmol/kg)の急性効果。データは、平均±SEM である。1 つの群当たり N=8 のマウス。ビヒクルに対する一元 ANOVA 多重比較(Dunnett の方法)。

例(用量) (0, 3, 10, 30 又は 100 nmol/kg)	血糖濃度 AUC (mmol/L* 0〜2 時間)
ビヒクル (N=8)	+24.44 ± 0.854
配列番号 35 (N=8) (3 nmol/kg)	+24.41 ± 0.743 p = 0.9999
配列番号 35 (N=8) (10 nmol/kg)	+20.67 ± 0.516 p = 0.0001
配列番号 35 (N=8) (30 nmol/kg)	+18.45 ± 0.308 p < 0.0001
配列番号 35 (N=8) (100 nmol/kg)	+15.17 ± 0.452 p < 0.0001
セマグルチド(N=8) (10 nmol/kg)	+12.42 ± 0.276 p < 0.0001

【０３４２】

【表２８】

表 17. t = 0 時間(i.p.グルコースチャレンジの時点)から t = 2 時間 (i.p.グルコースチャレンジ後)の期間でのデルタ血糖可動域データへの上昇曲線下面積(AUC_i)解析により解析した C57Bl/6 マウスでの ipGTT 中における血糖可動域への配列番号 35 の皮下処置の漸増用量(3, 10, 30 又は 100nmol/kg)の急性効果。データは、平均±SEM である。1 つの群当たり N=8 のマウス。ビヒクルに対する一元 ANOVA 多重比較(Dunnett の方法)。

例(用量) (0, 3, 10, 30 又は 100 nmol/kg)	上昇血糖濃度 AUC_i (mmol/L* 0〜2 時間)
ビヒクル (N=8)	+5.22 ± 0.664
配列番号 35 (N=8) (3 nmol/kg)	+5.57 ± 0.454 p = 0.9644
配列番号 35 (N=8) (10 nmol/kg)	+5.05 ± 0.432 p = 0.9985
配列番号 35 (N=8) (30 nmol/kg)	+3.03 ± 0.225 p = 0.0025
配列番号 35 (N=8) (100 nmol/kg)	+1.76 ± 0.222 p < 0.0001
セマグルチド (N=8) (10 nmol/kg)	+2.15 ± 0.305 p < 0.0001

【０３４３】

【表２９】

表 18. 配列

配列番号	配列
1	H2N-Y-A-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-M-D-K-I-H-Q-Q-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-K-K-N-D-W-K-H-N-I-T-Q-OH
2	H2N-H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
3	H2N-H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
4	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
5	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C20OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
6	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2

【０３４４】
【表３０】

7	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{Gly}3-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
8	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{N-MeGly}3-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
9	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-{gGlu}2-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
10	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-{gGlu}2-C20OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
11	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C20OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
12	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-E-G-NH2
13	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-OH
14	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-E-G-OH
15	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
16	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
17	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-Mph-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
18	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-Mph-I-E-W-L-L-A-Q-R-G-NH2
19	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-E-E-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
20	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-E-E-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-K-P-S-S-Aib-K-P-P-P-K-NH2
21	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-E-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
22	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-Aib-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
23	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
24	H2N-Y-Aib-E-G-T-Iva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
25	H2N-Y-Aib-E-G-T-Abu-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
26	H2N-Y-Aib-E-G-T-Mva-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

【０３４５】

【表３１】

27	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-E-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
28	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-E-P-S-S-G-A-P-P-P-S-OH
29	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-E-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
30	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-R-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
31	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-Aib-E-F-I-E-W-Iva-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
32	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-Mph-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
33	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-Tba-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
34	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Hol-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
35	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-D-R-I-H-Q-E-E-F-I-Q-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
36	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-L-E-E-Q-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
37	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-L-D-R-I-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
38	H2N-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-L-S-I-Aib-L-E-E-Q-K[{AEEA}2-gGlu-C18OH]-Q-Aib-E-F-I-E-W-L-L-A-Q-G-P-S-S-G-E-P-P-P-S-NH2

【配列表】

2024536727000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/074607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/605 A61P3/10 A61P3/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MROZ PIOTR A. ET AL: "Optimized GIP analogs promote body weight lowering in mice through GIPR agonism not antagonism", MOLECULAR METABOLISM, vol. 20, 1 February 2019 (2019-02-01), pages 51-62, XP055889212, ISSN: 2212-8778, DOI: 10.1016/j.molmet.2018.12.001	1-5, 10-19
A	abstract; Table 1; pg 54 col 1; pg 53 under 3.1	6-9
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
22 November 2022	07/12/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Behrens, Joyce

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/074607

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& Piotr A. Mroz ET AL: "Supplementary Data: Optimized GIP analogs promote body weight lowering in mice through GIPR agonism not antagonism", Molecular Metabolism, vol. 20, 5 December 2018 (2018-12-05), pages 51-62, XP055725250, ISSN: 2212-8778, DOI: 10.1016/j.molmet.2018.12.001	
X	WO 2018/181864 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]) 4 October 2018 (2018-10-04) cited in the application	1-5, 10-19
A	cl 1-26	6-9
X	WO 2016/066744 A2 (ZEALAND PHARMA AS [DK]) 6 May 2016 (2016-05-06) cited in the application	1-5, 10-19
A	cl 1-30	6-9
X	WO 2020/023386 A1 (LILLY CO ELI [US]) 30 January 2020 (2020-01-30) cited in the application	1-5, 10-19
A	cl 1-100	6-9
T	WO 2021/175974 A1 (SANOFI SA [FR]) 10 September 2021 (2021-09-10) cl 1-21; Table 19; ex 1-14	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/074607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018181864 A1	04-10-2018	AR 111346 A1	03-07-2019
		AU 2018246553 A1	17-10-2019
		AU 2022200837 A1	03-03-2022
		BR 112019020438 A2	09-06-2020
		CA 3058361 A1	04-10-2018
		CL 2019002790 A1	29-05-2020
		CN 110709414 A	17-01-2020
		CO 2019012271 A2	21-08-2020
		EA 201992327 A1	19-02-2020
		EC SP19078239 A	27-12-2019
		EP 3601329 A1	05-02-2020
		IL 269581 A	28-11-2019
		JP 2020515612 A	28-05-2020
		KR 20190134626 A	04-12-2019
		MA 48998 A	05-02-2020
		PE 20200675 A1	11-06-2020
		PH 12019502252 A1	29-06-2020
		SG 11201908542Q A	30-10-2019
		TW 201841936 A	01-12-2018
		US 2018298070 A1	18-10-2018
		US 2020140505 A1	07-05-2020
		WO 2018181864 A1	04-10-2018
WO 2016066744 A2	06-05-2016	AU 2015340586 A1	01-06-2017
		BR 112017008659 A2	30-01-2018
		CA 2965732 A1	06-05-2016
		CN 107001439 A	01-08-2017
		DK 3212218 T3	30-08-2021
		EP 3212218 A2	06-09-2017
		EP 3985016 A1	20-04-2022
		ES 2883345 T3	07-12-2021
		JP 6898231 B2	07-07-2021
		JP 6898231 B6	28-07-2021
		JP 2018500282 A	11-01-2018
		JP 2021138740 A	16-09-2021
		KR 20170075779 A	03-07-2017
		RU 2017114175 A	29-11-2018
		TW 201619191 A	01-06-2016
		US 2017240609 A1	24-08-2017
		US 2019256569 A1	22-08-2019
		US 2022041676 A1	10-02-2022
		WO 2016066744 A2	06-05-2016
WO 2020023386 A1	30-01-2020	AU 2019311000 A1	25-02-2021
		BR 112020026671 A2	06-04-2021
		CA 3107345 A1	30-01-2020
		CA 3178366 A1	30-01-2020
		CL 2021000158 A1	30-07-2021
		CN 112469731 A	09-03-2021
		CO 2021000453 A2	29-01-2021
		CR 20210040 A	12-02-2021
		DO P2021000016 A	15-03-2021
		EC SP21004913 A	26-02-2021
		EP 3827015 A1	02-06-2021
		IL 279827 A	01-03-2021
		JP 6920559 B2	18-08-2021
		JP 2021183614 A	02-12-2021
		JP 2021508731 A	11-03-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/074607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20210016632 A	16-02-2021
		KR 20210031533 A	19-03-2021
		MA 53382 A	02-06-2021
		PE 20211637 A1	24-08-2021
		PH 12021550154 A1	13-09-2021
		SG 11202100128U A	25-02-2021
		TW 202019952 A	01-06-2020
		TW 202140527 A	01-11-2021
		US 2020024322 A1	23-01-2020
		US 2022048967 A1	17-02-2022
		WO 2020023386 A1	30-01-2020
WO 2021175974 A1	10-09-2021	AU 2021229621 A1	29-09-2022
		CA 3174635 A1	10-09-2021
		KR 20220145888 A	31-10-2022
		WO 2021175974 A1	10-09-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61P	*3/04 (2006.01)*	A61P	9/12	
A61P	*1/08 (2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*19/10 (2006.01)*	A61P	1/08	
A61K	*38/22 (2006.01)*	A61P	19/10	
		A61K	38/22	

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．Ｌｉｎｕｘ

ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　ダーク・グレツキー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　ティム・クレックナー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　アニッシュ・コンカー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　ツィユー・リー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　カトリン・ローレンツ
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　ステファニア・プファイファー－マレク
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者　ミヒャエル・ワーグナー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 BA19 BA31 DB01 MA52 MA55 NA14 ZA361 ZA362 ZA421
ZA422 ZA451 ZA452 ZA661 ZA662 ZA701 ZA702 ZA711 ZA712 ZA971 ZA972
ZC331 ZC332 ZC351 ZC352
4H045　AA10 AA30 BA18 CA40 DA30 EA20 FA34 GA25