

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6475233号
(P6475233)

(45) 発行日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(51) Int.Cl.		F I		
C07K	14/605	(2006.01)	C O 7 K	14/605 Z N A
A61K	38/26	(2006.01)	A 6 1 K	38/26
A61P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A61P	5/48	(2006.01)	A 6 1 P	5/48
A61P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	5/50

請求項の数 15 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-520494 (P2016-520494)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月19日 (2014.6.19)
 (65) 公表番号 特表2016-523243 (P2016-523243A)
 (43) 公表日 平成28年8月8日 (2016.8.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/062952
 (87) 国際公開番号 W02014/202727
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014.12.24)
 審査請求日 平成29年5月15日 (2017.5.15)
 (31) 優先権主張番号 13173068.1
 (32) 優先日 平成25年6月20日 (2013.6.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/841,995
 (32) 優先日 平成25年7月2日 (2013.7.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509091848
 ノヴォ ノルディスク アー/エス
 デンマーク、ハウスヴェア ディーケー
 2880、ノヴォ アレー
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 ステフェン・リードツールンゲ
 デンマーク・DK-2880・ハウスヴェ
 ア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GLP-1 誘導体及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

GLP-1ペプチドの誘導体であって、該GLP-1ペプチドが、式I:

式I: Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂-Xaa₄₃

[式中、

Xaa₇は、L-ヒスチジン又はデスアミノ-ヒスチジンであり、

Xaa₈は、Ala又はAibであり、

Xaa₁₂は、Pheであり、

Xaa₁₆は、Valであり、

Xaa₁₈は、Serであり、

Xaa₁₉は、Tyrであり、

Xaa₂₀は、Leuであり、

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり、

Xaa₂₃は、Glnであり、

Xaa₂₅は、Alaであり、

Xaa₂₆は、Argであり、

Xaa₂₇は、Glu又はLysであり、

Xaa₃₀は、Alaであり、

Xaa₃₁は、Trpであり、
 Xaa₃₃は、Valであり、
 Xaa₃₄は、Argであり、
 Xaa₃₅は、Glyであり、
 Xaa₃₆は、Argであり、
 Xaa₃₇は、Gly又はLysであり、
 Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず、
 Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず、
 Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず、
 Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず、
 Xaa₄₂は、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず、
 Xaa₄₃は、Lysであるか、又は存在しない]

10

のペプチドであり、

該GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27、37、38、39、40、41、42、又は43に対応する位置にLys残基を1つだけ含み、

前記誘導体は、

Chem.1及びChem.1a:

Chem.1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-^*$ 、及び

Chem.1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-^*$

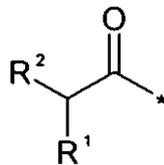
から選択される第1及び第2の延長部分と、

20

式Chem.2:

【化1】

Chem. 2:



[式中、

30

R¹は、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-^*$ であり、ここで、qは、0~5の範囲の整数であり、

R²は、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-^*$ であり、ここで、wは、0~5の範囲の整数であり、

ただし、wが0の場合、qは1~5の範囲の整数であり、qが0の場合、wは1~5の範囲の整数である]

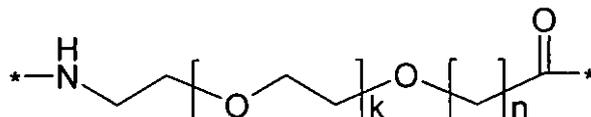
の分岐リンカーと、

式Chem.3:

【化2】

Chem. 3:

40



[式中、kは、1~15の範囲の整数であり、nは、1~5の範囲の整数である]

の要素_1を各々含む、第1及び第2の更なるリンカーと、
 を含み、

前記第1の延長部分は、その^{*}-CO末端において、前記第1の更なるリンカーを介して、前記分岐リンカーの第1の^{*}-NH末端に結合しており、

50

前記第2の延長部分は、その^{*}-CO末端において、前記第2の更なるリンカーを介して、前記分岐リンカーの第2の^{*}-NH末端に結合しており、

前記分岐リンカーは、その^{*}-CO末端において、前記GLP-1ペプチドのLys残基のアミノ基に結合している、

誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【請求項2】

q=4かつw=0である、請求項1に記載の誘導体。

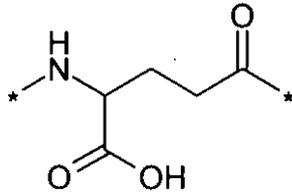
【請求項3】

前記第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、各々式Chem.4:

【化3】

10

Chem. 4:



の要素₂を含む、請求項1又は2に記載の誘導体。

【請求項4】

Xaa₈がAibである、請求項1~3のいずれか一項に記載の誘導体。

20

【請求項5】

i) Xaa₄₂が存在しない場合、Xaa₄₃も存在せず、

ii) Xaa₄₁が存在しない場合、Xaa₄₂及びXaa₄₃も存在せず、

iii) Xaa₄₀が存在しない場合、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在せず、

iv) Xaa₃₉が存在しない場合、Xaa₄₀、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在せず、並びに/又は

v) Xaa₃₈が存在しない場合、Xaa₃₉、Xaa₄₀、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在しない、請求項1~4のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項6】

GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、前記GLP-1ペプチドが最大で10のアミノ酸変化を有する、請求項1~5のいずれか一項に記載の誘導体。

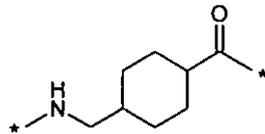
30

【請求項7】

前記第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、各々式Chem.5:

【化4】

Chem. 5:



40

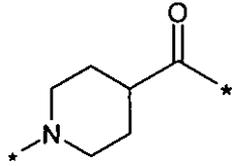
の要素₃を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項8】

前記第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、各々式Chem.6:

【化5】

Chem. 6:



の要素_4を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の誘導体。

10

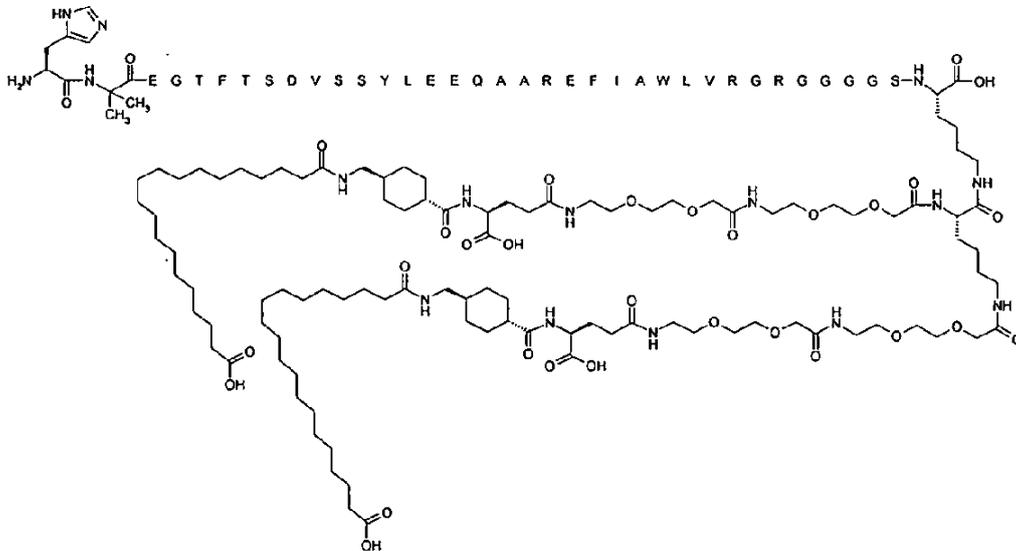
【請求項9】

以下の：

Chem. 21：

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Gly-Gly-Gly-Ser-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

【化6】



20

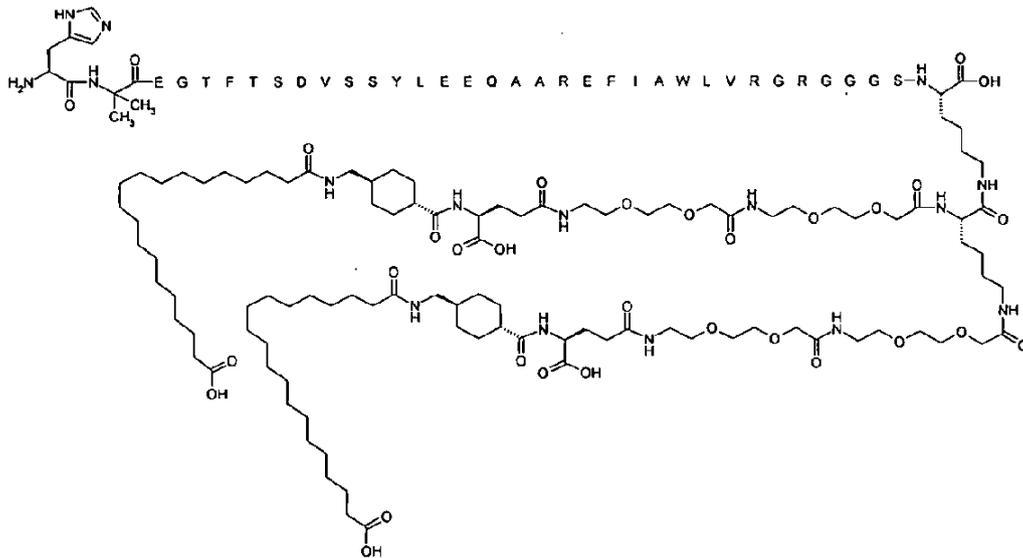
30

Chem. 22：

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Gly-Gly-Ser-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

40

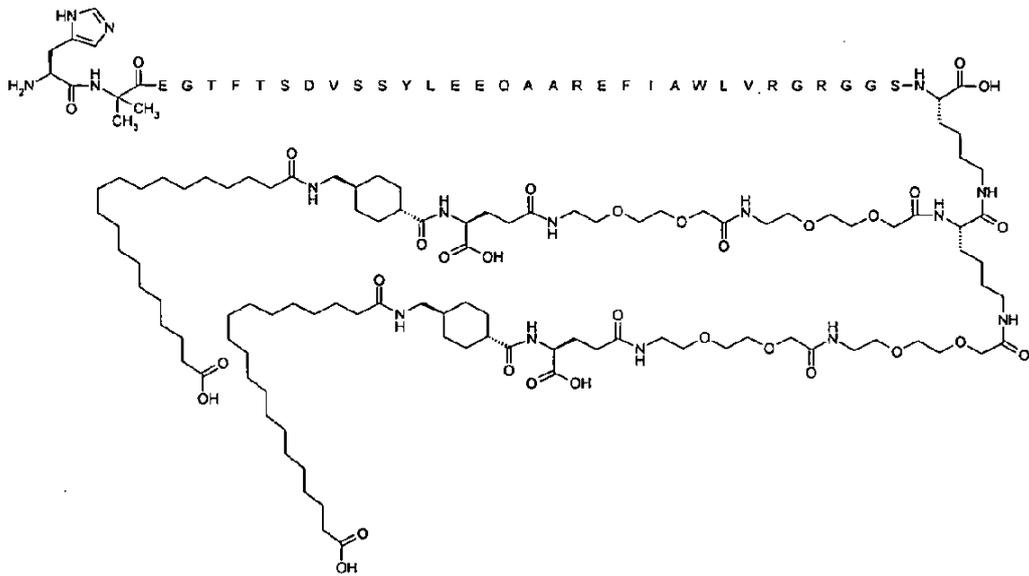
【化7】



Chem. 23 :

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Gly-Ser-N{イブシロン}[(2S)-2,6-
 ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイル
 アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys,

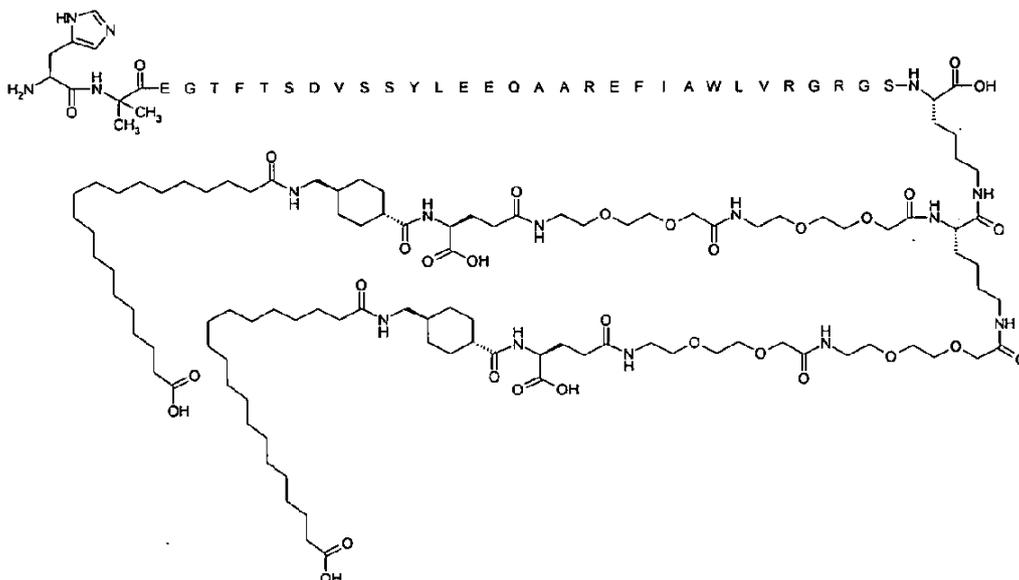
【化8】



Chem. 24 :

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-N{イブシロン}[(2S)-2,6-ビス
 [[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミ
 ノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys,

【化 9】



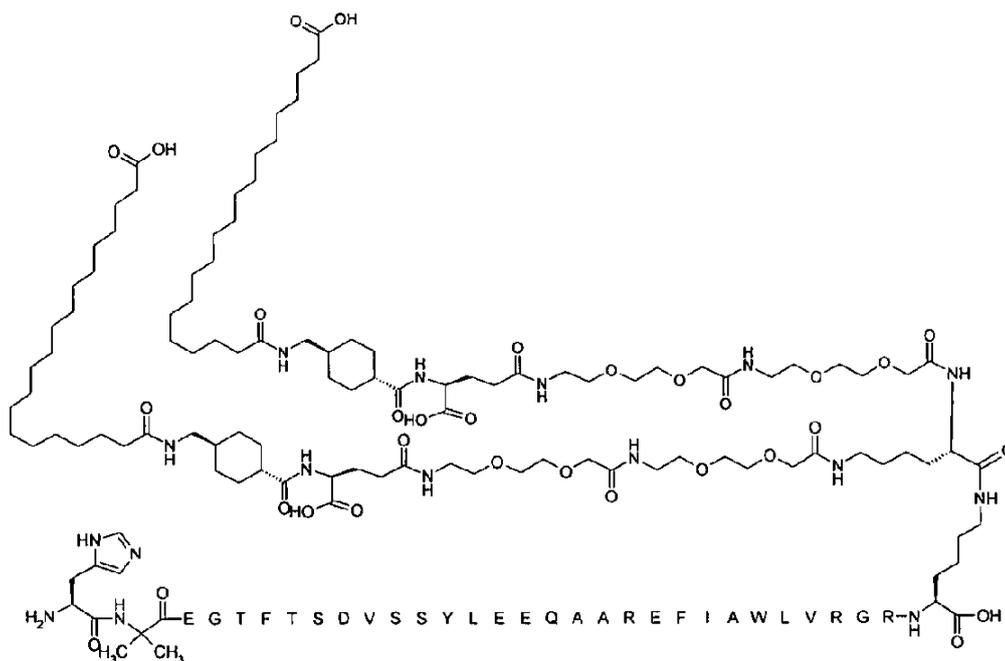
10

Chem. 25 :

N{イブシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

20

【化 10】



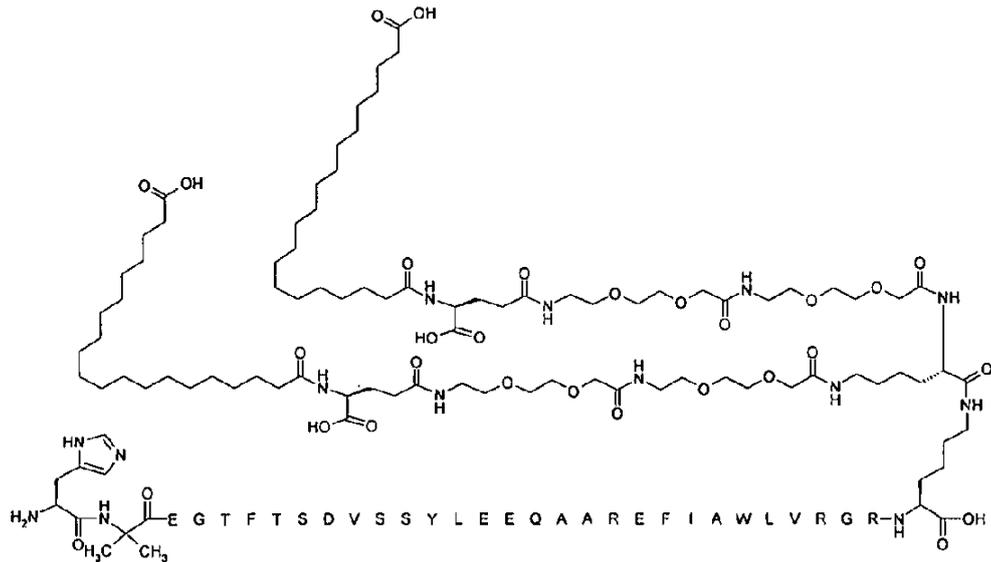
30

40

Chem. 26 :

N{イブシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[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]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

【化 1 1】



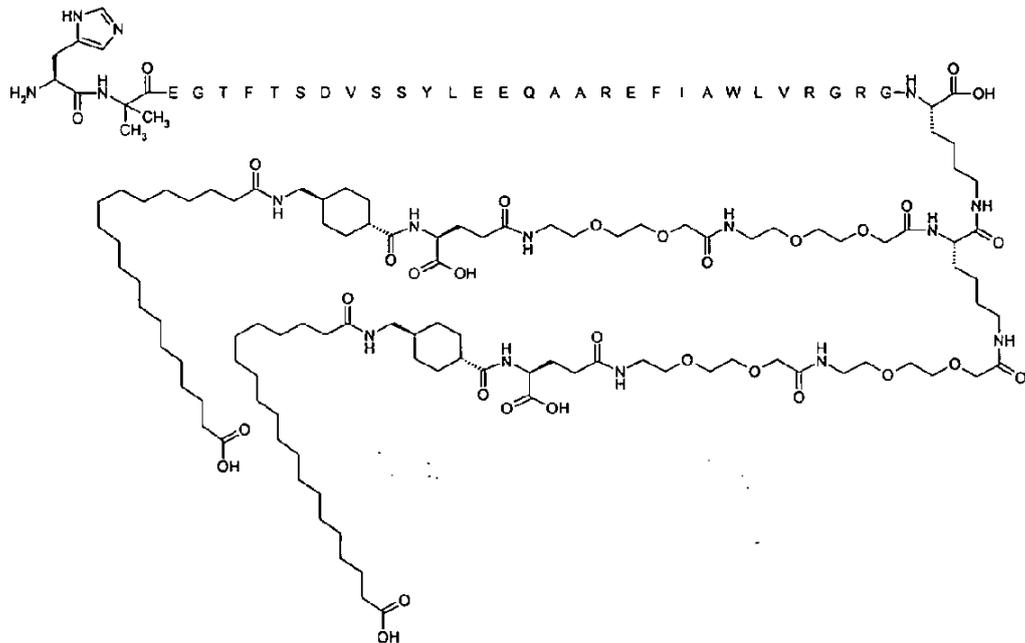
10

Chem. 27 :

N{アルファ}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[4-[[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

20

【化 1 2】



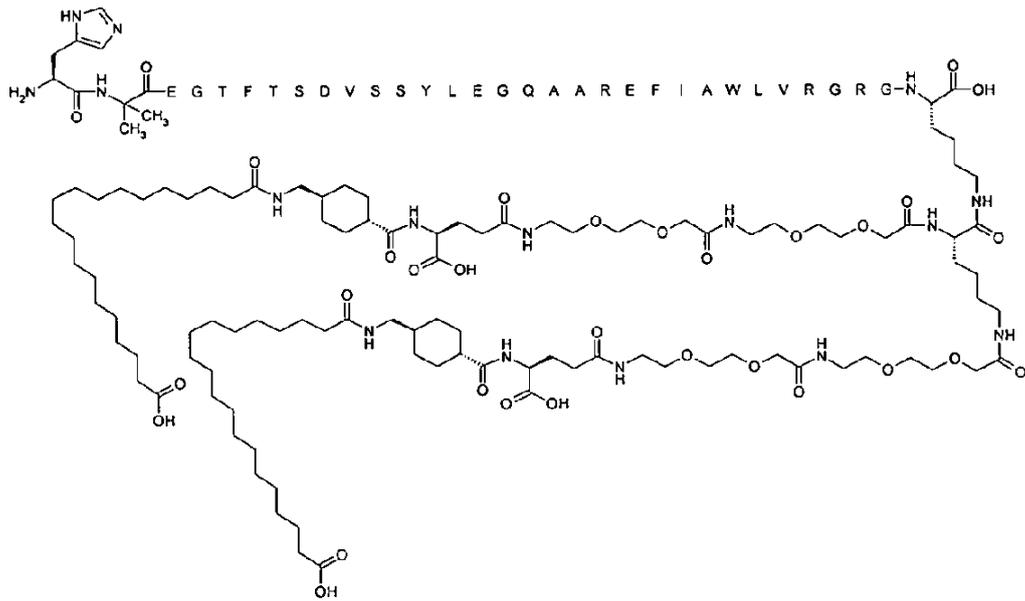
30

40

Chem. 28 :

N{アルファ}([Aib8, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[4-[[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

【化13】



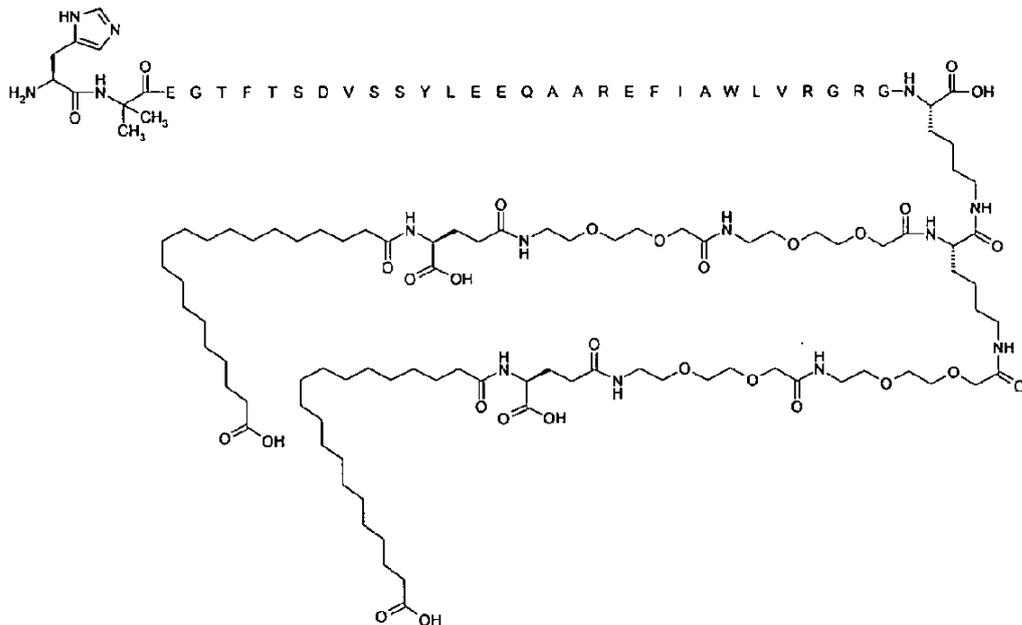
10

20

Chem. 29 :

N{アルファ}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[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]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys、

【化14】



30

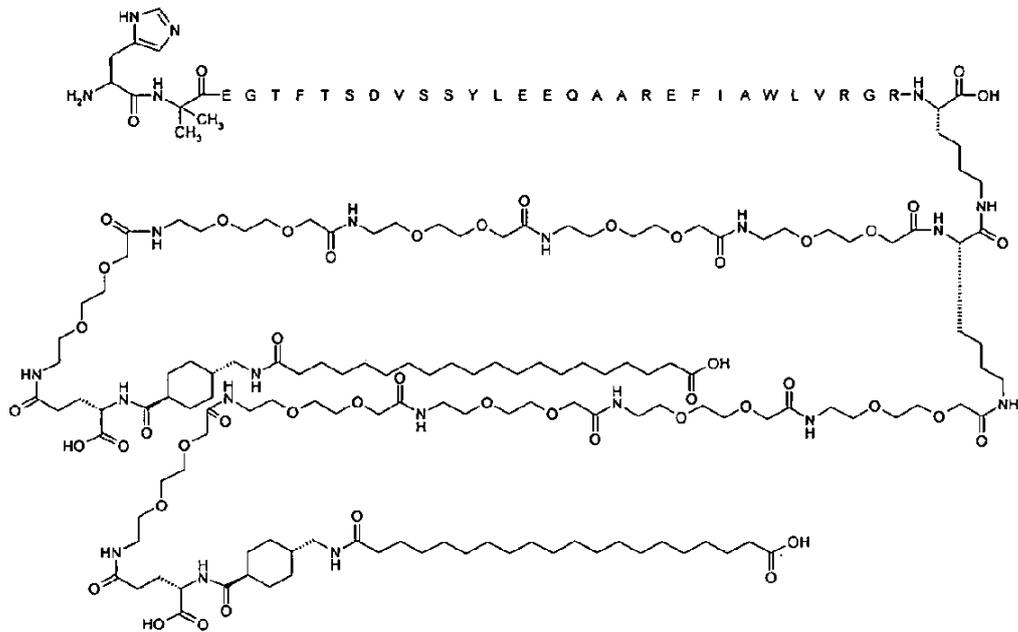
40

Chem. 30 :

N{イプシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサノール]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

50

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]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg2
6,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、
 【化15】



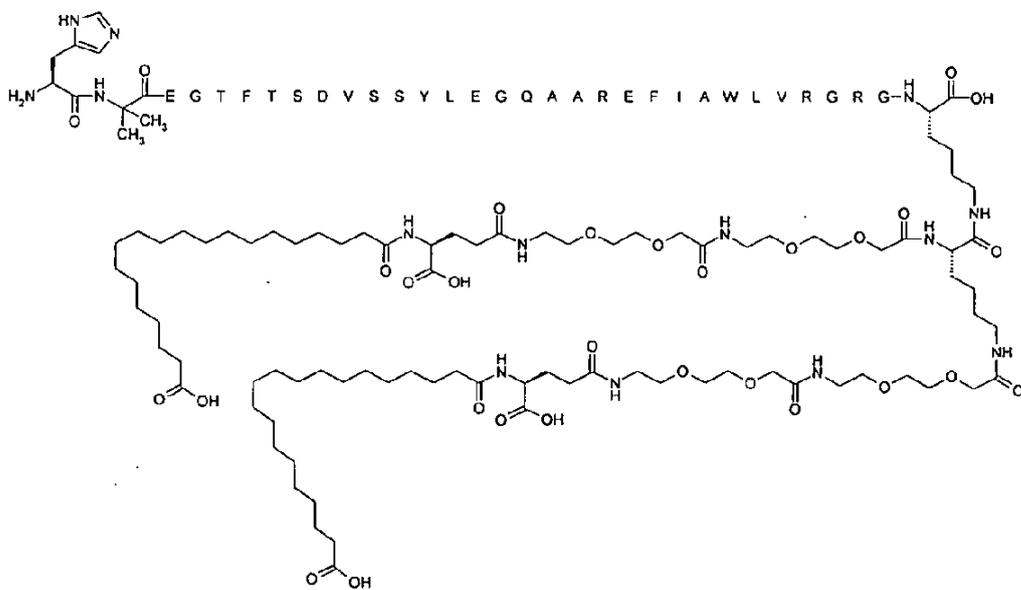
10

20

Chem. 31 :

N{アルファ}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-
ビス[[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]
アミノ]ヘキサノイル]Lys、

【化16】

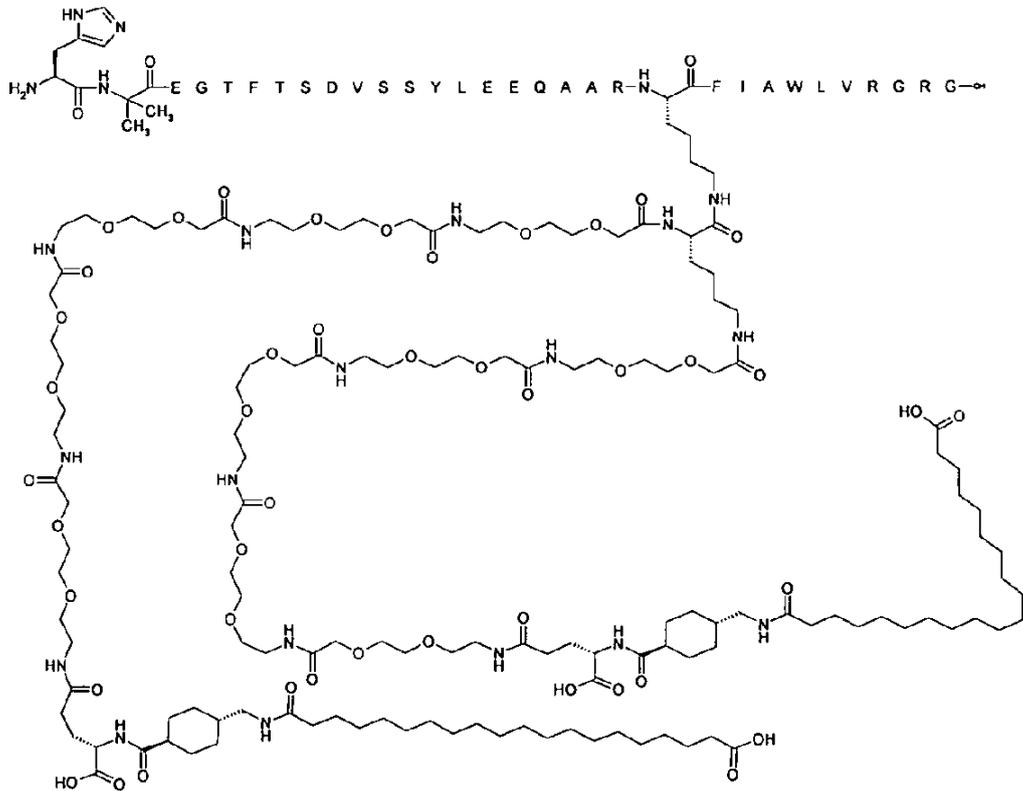


40

50

アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

【化19】

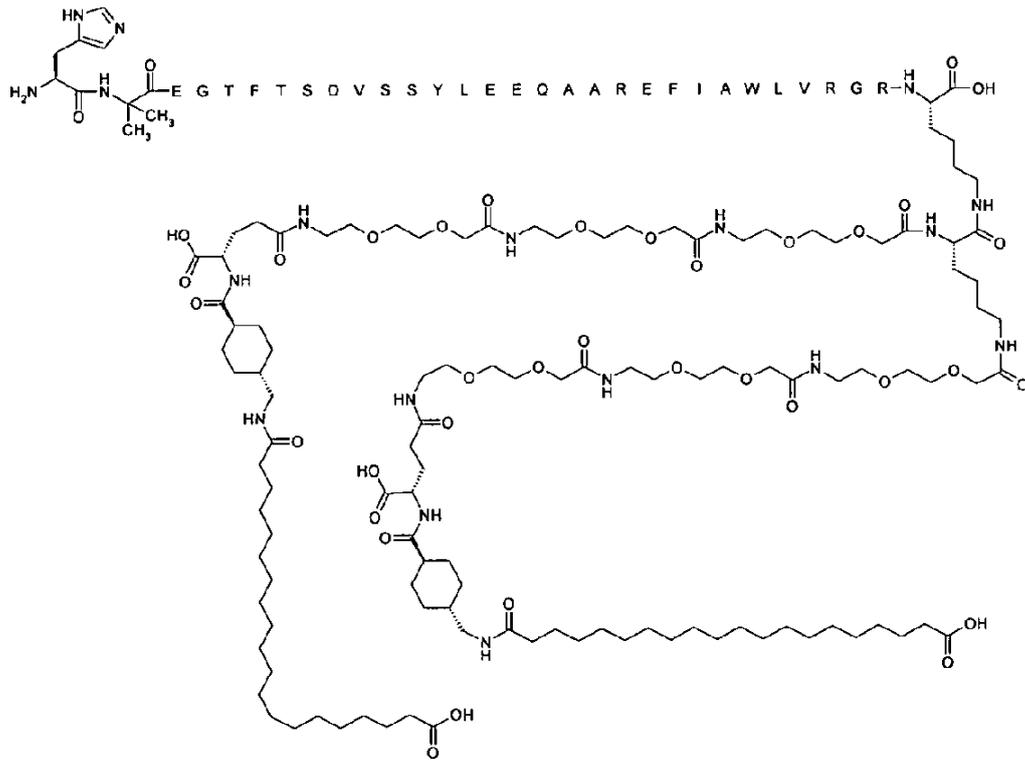


Chem. 35 :

N{イプシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[4-[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

30

【化 2 0】



10

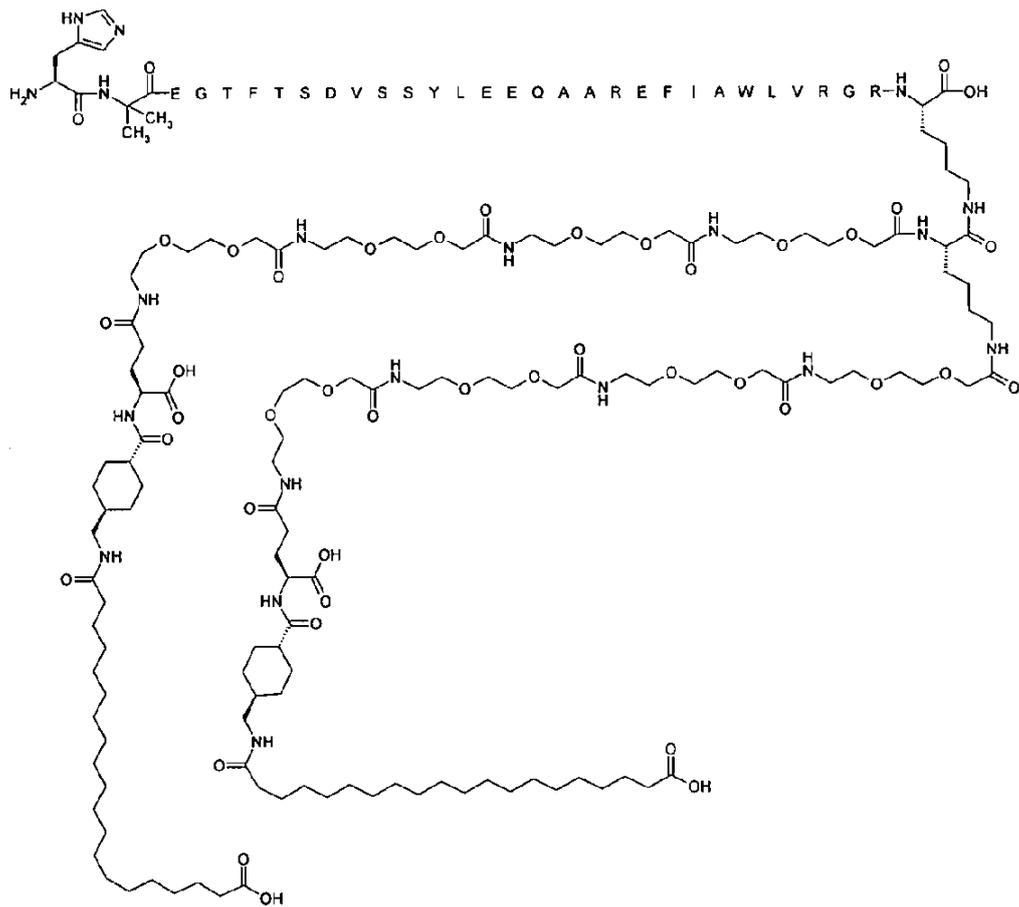
20

Chem. 36 :

N{イプシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-

30

【化 2 1】



10

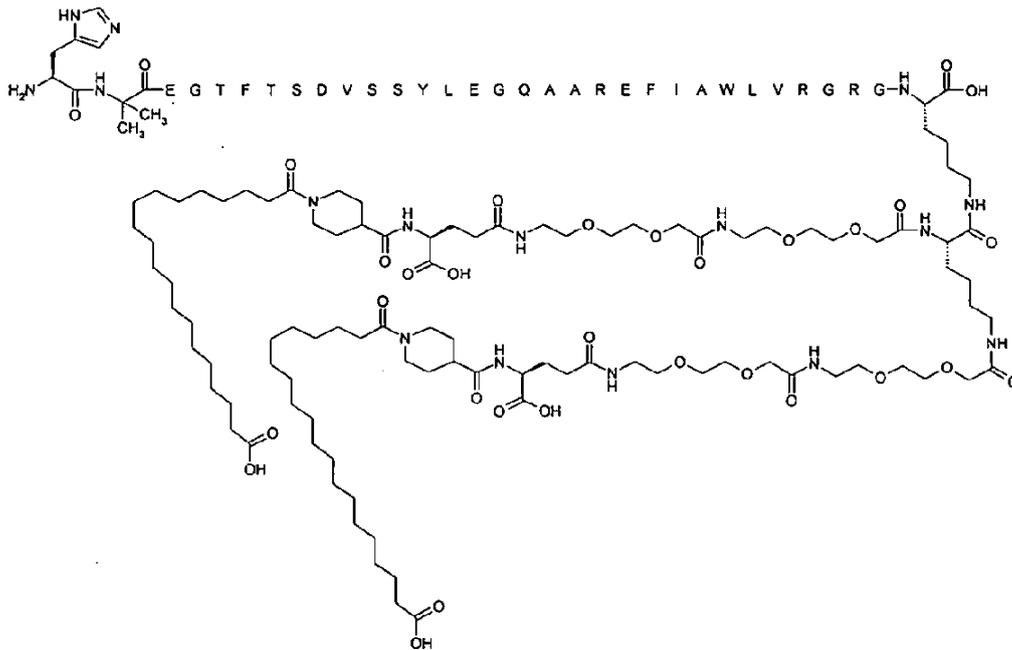
20

Chem. 37 :

N{アルファ}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イブシロン}[(2S)-2,6-
 ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[[1-(19-カルボキシノナデカノイル)
 ピペリジン-4-カルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

30

【化 2 2】



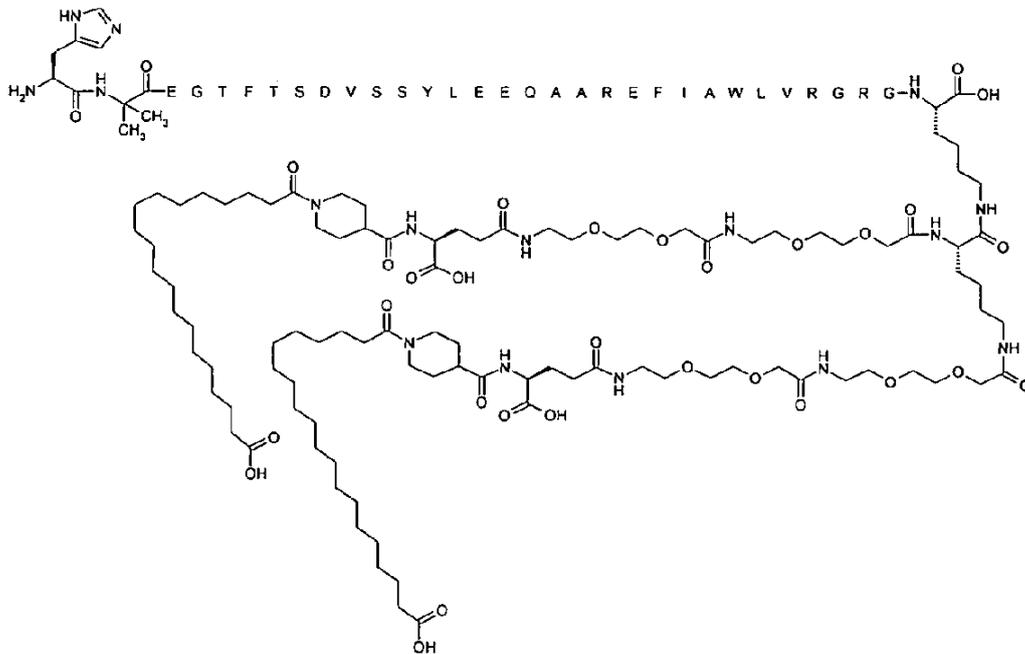
10

20

Chem. 38 :

N{アルファ}{[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル}-N{イプシロン}{(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

【化 2 3】



30

40

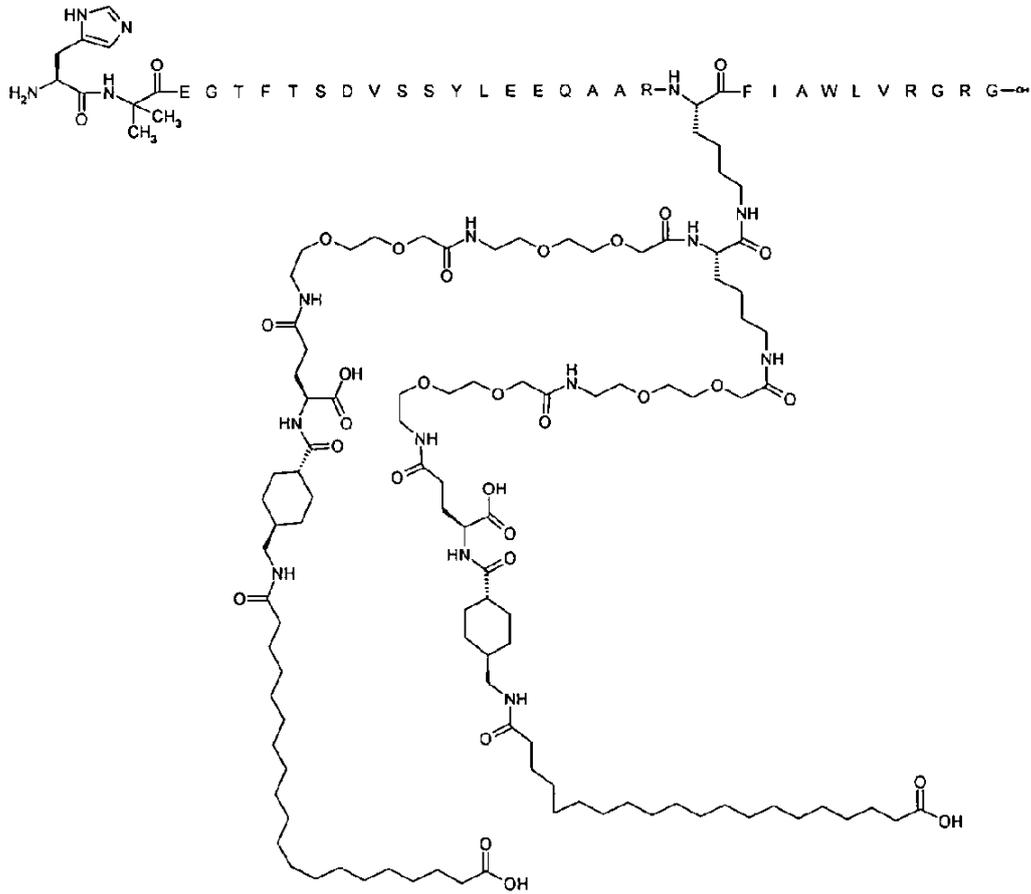
Chem. 39 :

N{イプシロン-27}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイ

50

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]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

【化 2 4】



10

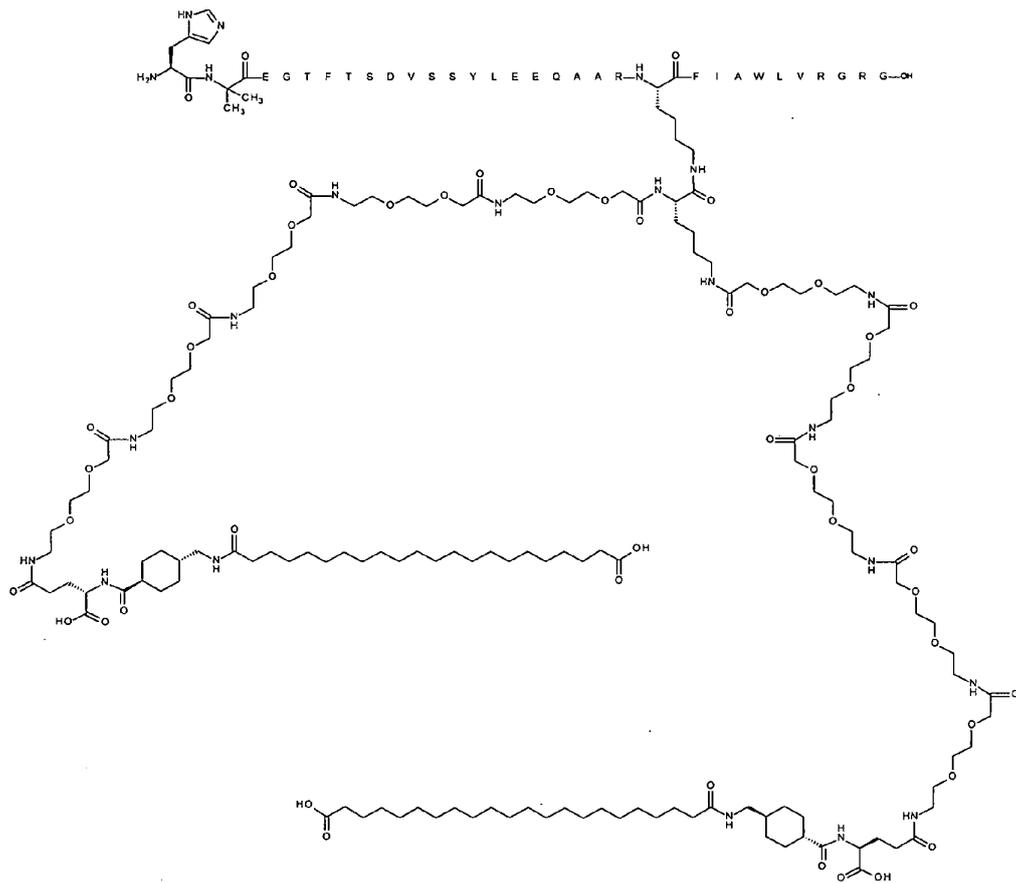
20

30

Chem. 40 :

N{イプシロン-27}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

【化 2 6】



Chem. 42 :

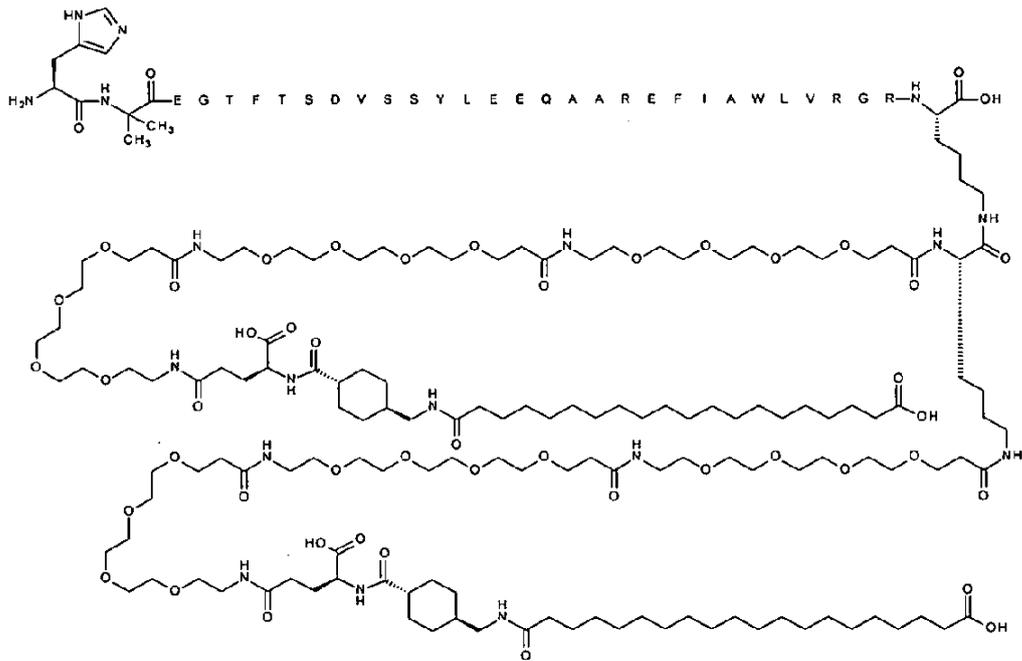
N{イブシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[(4
S)-4-カルボキシ-4-[4-[19-カルボキシノナデカノイルアミノ]メチル]シクロヘキサン
カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]プロパノ
イルアミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]プロパノイルアミノ]エトキシ]エト
キシ]エトキシ]エトキシ]プロパノイルアミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,
Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

10

20

30

【化 2 7】



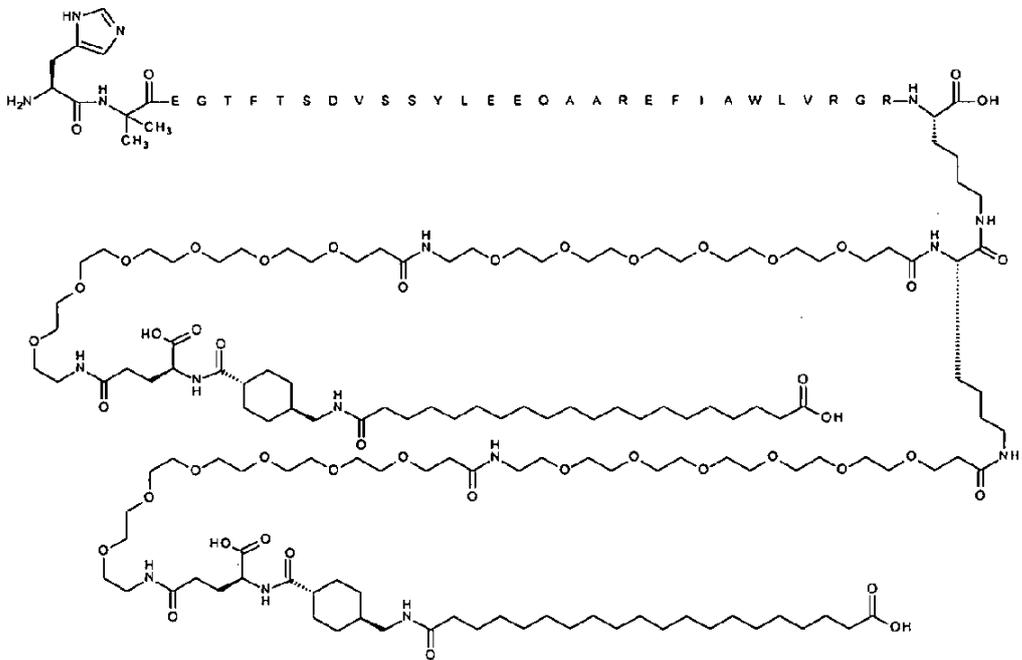
10

20

Chem. 43 :

N{イプシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-カルボキシ-4-[4-[19-カルボキシノナデカノイルアミノ]メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]プロパノイルアミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]プロパノイルアミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド、

【化 2 8】



30

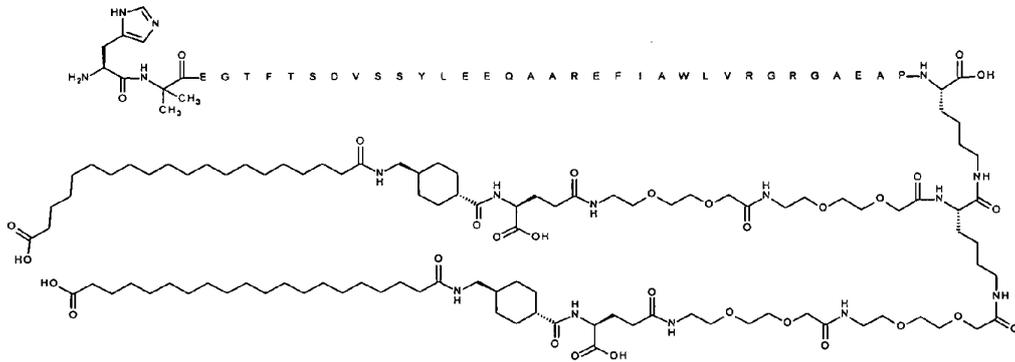
40

Chem. 44 :

50

Chem. 46 :

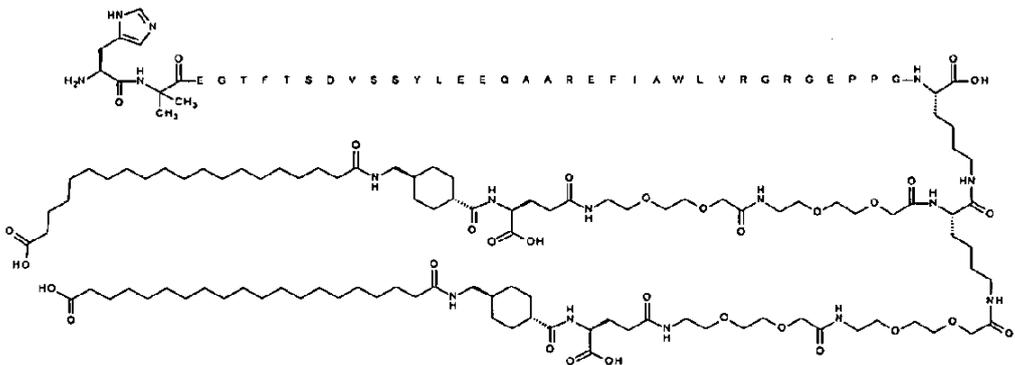
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ala-Glu-Ala-Pro-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys、
【化31】



10

Chem. 47 :

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Glu-Pro-Pro-Gly-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、
【化32】



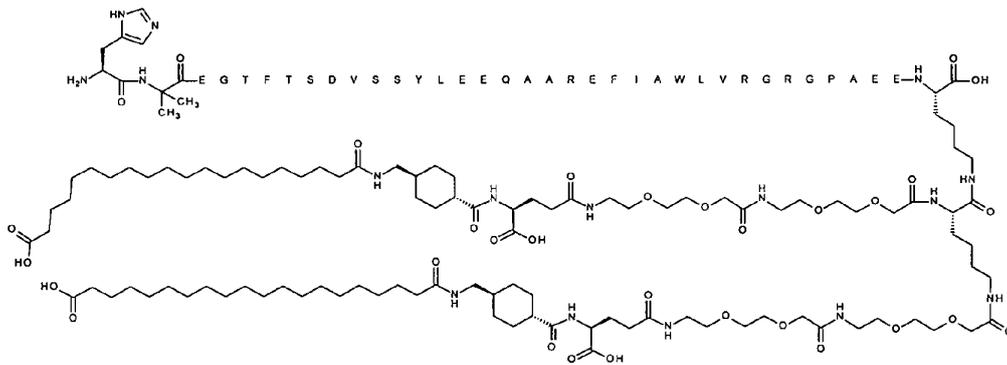
30

Chem. 48 :

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Pro-Ala-Glu-Glu-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys、

40

【化 3 3】

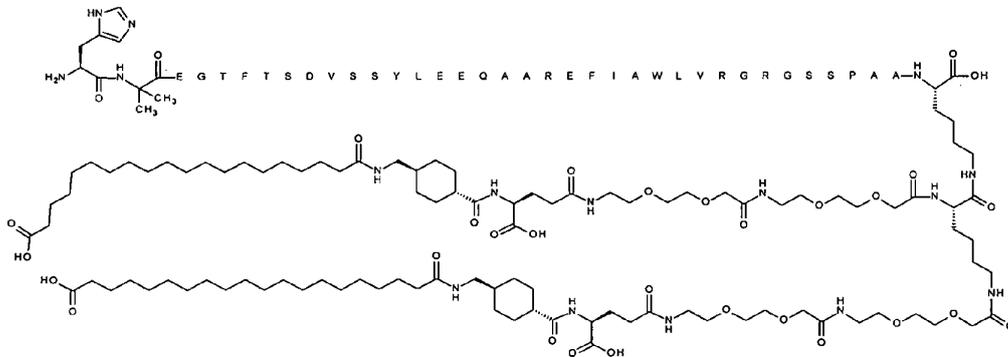


10

Chem. 49 :

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Pro-Ala-Ala-N{イブシロ
ン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[4-[19-カルボキシノ
ナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys

【化 3 4】



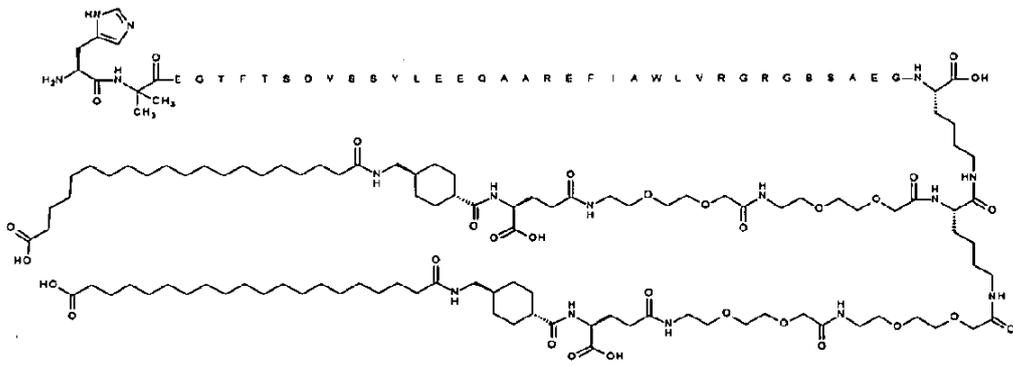
20

30

Chem. 50 :

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Ala-Glu-Gly-N{イブシロ
ン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[4-[19-カルボキシノ
ナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys

【化 3 5】

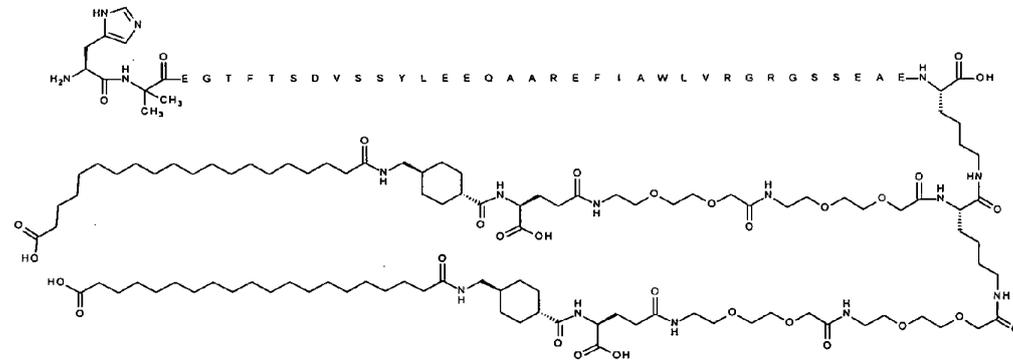


10

Chem. 51 :

[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Glu-Ala-Glu-N{イブシロン}
ン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノ
ナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys

【化 3 6】



20

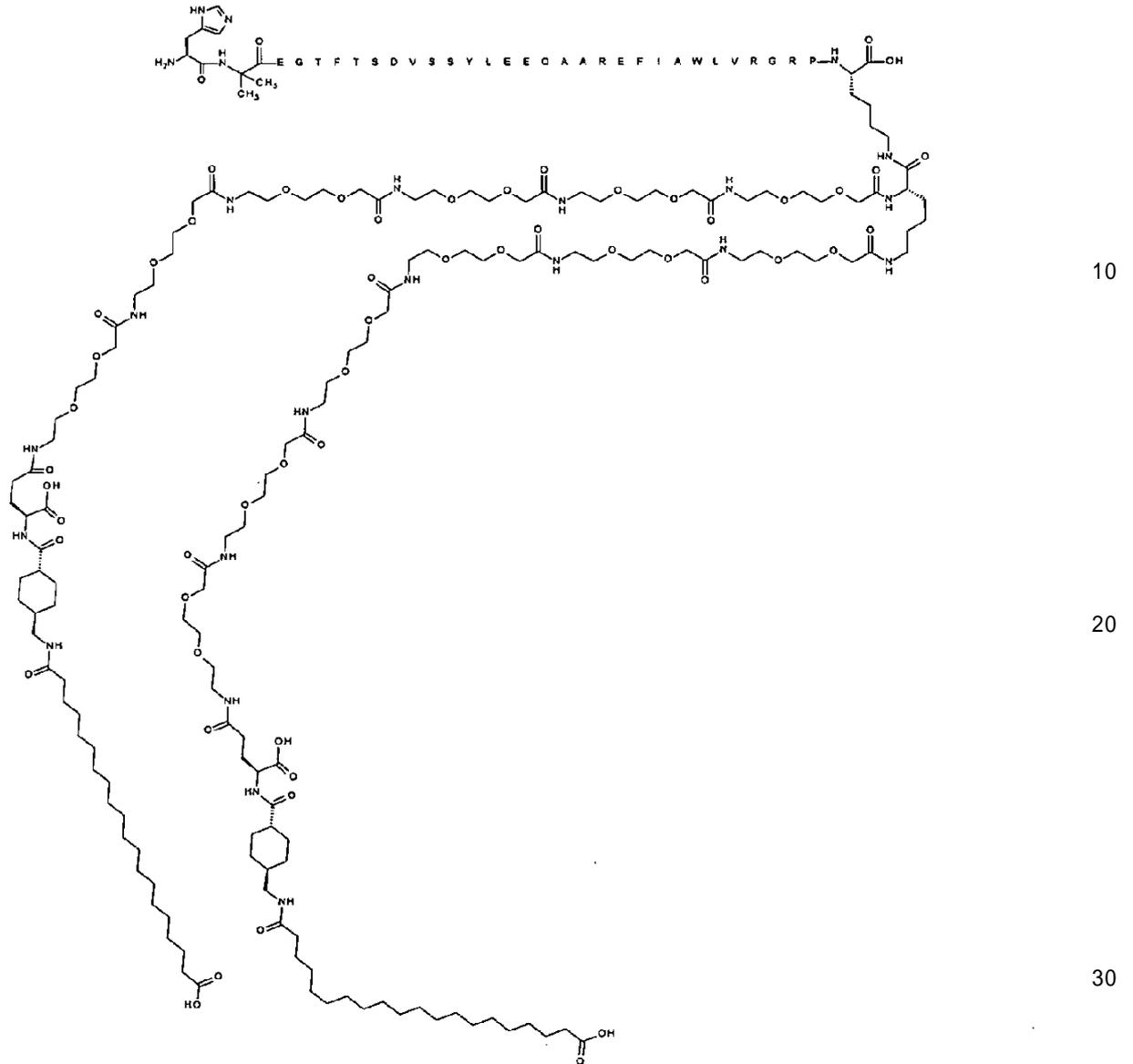
30

Chem. 52 :

N{イブシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-
-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]
シクロヘキサンカルボニル]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]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]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチ
ド、

40

【化39】



から選択されるGLP-1誘導體、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【請求項10】

請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導體と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項11】

医薬として使用するための、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導體。

【請求項12】

- (i) 糖尿病の全ての形態の予防及び/若しくは治療、並びに/又はHbA1Cの低減、
- (ii) 糖尿病疾患の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、
- (iii) -細胞機能の向上、
- (iv) 認知障害及び/又は神経変性障害の予防及び/又は治療、
- (v) 摂食障害の予防及び/若しくは治療; むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の治療若しくは予防; 胃運

動性の低減;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症の予防及び/若しくは治療;

(vi) 糖尿病性合併症の予防及び/又は治療、

(vii) 脂質パラメータの改善、

(viii) 心臓血管疾患の予防及び/若しくは治療;並びに/又は血圧の低下、

(ix) 胃腸疾患及び/又は炎症の予防及び/若しくは治療、

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは治療;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、治療、及び/若しくは治癒;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化、

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療、

(xii) 脳疾患及び/又は脳外傷の予防及び/又は治療、

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は治療、並びに/或いは

(xiv) 乱用の予防及び/又は治療

に使用される、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項13】

(i) 糖尿病の全ての形態の予防及び/若しくは治療、並びに/又はHbA1Cの低減、

(ii) 糖尿病疾患の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、

(iii) -細胞機能の向上、

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害の予防及び/又は治療、

(v) 摂食障害の予防及び/若しくは治療;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の治療若しくは予防;胃運動性の低減;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症の予防及び/若しくは治療、

(vi) 糖尿病性合併症の予防及び/又は治療、

(vii) 脂質パラメータの改善、

(viii) 心臓血管疾患の予防及び/若しくは治療;並びに/又は血圧の低下、

(ix) 胃腸疾患及び/又は炎症の予防及び/若しくは治療、

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは治療;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、治療、及び/若しくは治癒;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化、

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療、

(xii) 脳疾患及び/又は脳外傷の予防及び/又は治療、

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は治療、並びに/或いは

(xiv) 乱用の予防及び/又は治療

のための医薬の製造における、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体の使用。

【請求項14】

(i) 糖尿病の全ての形態の予防及び/若しくは治療、並びに/又はHbA1Cの低減、

(ii) 糖尿病疾患の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、

(iii) -細胞機能の向上、

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害の予防及び/又は治療、

(v) 摂食障害の予防及び/若しくは治療;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の治療若しくは予防;胃運

10

20

30

40

50

動性の低減;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症の予防及び/若しくは治療、

(vi) 糖尿病性合併症の予防及び/又は治療、

(vii) 脂質パラメータの改善、

(viii) 心臓血管疾患の予防及び/若しくは治療;並びに/又は血圧の低下、

(ix) 胃腸疾患及び/又は炎症の予防及び/若しくは治療、

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは治療;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、治療、及び/若しくは治癒;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化、

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療、

(xii) 脳疾患及び/又は脳外傷の予防及び/又は治療、

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は治療、並びに/或いは

(xiv) 乱用の予防及び/又は治療

のための、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体を含む医薬組成物。

【請求項15】

(i) 前記糖尿病が、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、及び妊娠糖尿病からなる群から選択され、

(ii) 前記糖尿病疾患の進行が、2型糖尿病の進行であり、

(iii) 前記 -細胞機能の向上が、 -細胞アポトーシスの低減、 -細胞機能及び/若しくは -細胞量の増加、並びに -細胞に対するグルコース感受性の回復からなる群から選択され、

(iv) 前記認知障害及び/又は神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び多発性硬化症からなる群から選択され、

(v) 前記摂食障害が、肥満であり、前記予防及び/又は治療が、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、又は満腹感を誘起することによって達成され;前記肥満に対する併存症が、骨関節炎及び尿失禁からなる群から選択され、

(vi) 前記糖尿病性合併症が、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び網膜障害からなる群から選択され、

(vii) 前記脂質パラメータの改善が、脂質異常症の予防及び/又は治療、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害からなる群から選択され、

(viii) 前記心臓血管疾患が、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害からなる群から選択され;前記血圧の低下が、収縮期血圧の低下であり、

(ix) 前記胃腸疾患が、炎症性腸疾患、短小腸症候群、クローン病、大腸炎;消化不良、及び胃潰瘍からなる群から選択され;前記炎症が、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、

(x) 前記重症疾患の予防及び/若しくは治療が、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の治療であり、

(xii) 前記脳疾患が、脳虚血又は脳出血であり、並びに

(xiv) 前記乱用が、アルコール乱用又は薬物乱用である、

請求項14に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)の類似体の誘導体、より詳細には分岐アシル化を伴うGLP-1誘導体、並びにそれらの薬学的使用に関する。

【0002】

配列表の参照による組込み

「配列表」と題される配列表は、9213バイトであり、2014年6月18日に作成されたものであり、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

WO2005/027978A2では、C12又はC14脂肪酸の分岐アシル化を伴うものを含む、複数のGLP-1誘導体について開示されている。

【0004】

WO2009/030771A1では、リンカー要素の様々な組合せを介して、C20脂肪二酸によってアシル化されたものを含む、複数のモノアシル化GLP-1誘導体について開示されている。

【0005】

WO2012/062803A1では、C18脂肪二酸によってアシル化されたものを含む、複数の二重アシル化GLP-1誘導体について開示されている。

【0006】

リラグルチドは、1日1回投与のためのGLP-1誘導体である。これは、Novo Nordisk A/S社によってVICTOZA(登録商標)の商標名において市販されている。

【0007】

セマグルチドは、週1回投与のためのGLP-1誘導体である。これは、Novo Nordisk A/S社によって開発中である。この化合物は、WO2006/097537の実施例4において開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】WO2005/027978A2

【特許文献2】WO2009/030771A1

【特許文献3】WO2012/062803A1

【特許文献4】WO2006/097537

【特許文献5】WO2009/030738

【特許文献6】WO2009/083549A1

【特許文献7】WO2008/145728

【特許文献8】WO2010102886A1

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】「Principles of Biochemistry」、AL Lehninger、DL Nelson、MM Cox、第2版、Worth Publishers、1993、763頁

【非特許文献2】Needleman, S.B.及びWunsch, C.D.、(1970)、Journal of Molecular Biology、48:443~453頁

【非特許文献3】「Optimal Alignments in Linear Space」CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11~17頁、Myers及びW. Miller

【非特許文献4】Chemoinformatics: A textbook、Johann Gasteiger及びThomas Engel(編)、Wiley-VCH Verlag、2003

【非特許文献5】J. Chem. Inf. Model. 2008、48、542~549頁

【非特許文献6】J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004、44、170~178頁

【非特許文献7】J. Med. Chem. 2004、47、2743~2749頁

【非特許文献8】J. Chem. Inf. Model. 2010、50、742~754頁

10

20

30

40

50

【非特許文献9】SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide、March 2008

【非特許文献10】SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection、2008

【非特許文献11】http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf

【非特許文献12】http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf

【非特許文献13】Poulsen及びJensen、Journal of Biomolecular Screening 2007、12巻、240～247頁

【非特許文献14】Johan Gabrielsson及びDaniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications、第3版、Swedish Pharmaceutical Press、Stockholm (2000)

【非特許文献15】Rowland、M及びTozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications、第3版、1995 Williams Wilkins

【非特許文献16】Greene及びWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、1999

【非特許文献17】Florencio Zaragoza Dorwald、「Organic Synthesis on solid Phase」、Wiley-VCH Verlag GmbH、2000

【非特許文献18】「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis」、W.C. Chan及びP.D. White編、Oxford University Press、2000

【非特許文献19】Hodgsonら:「The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids」、Chemical Society Reviews、33巻、7号(2004)、422～430頁

【非特許文献20】Remington: The Science and Practice of Pharmacy

【非特許文献21】W.R. Sampson (1999)、J. Pep. Sci. 5、403

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、月1回投与の可能性を有するGLP-1誘導体に関する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

一態様において、本発明は、一つの同一のビス-アミノリンカー(分岐リンカーとも呼ばれる)を介して、2つのアシル鎖によってLys残基においてアシル化されているGLP-1類似体の誘導体に関する。GLP-1類似体は、天然のGLP-1と比較して、C末端において延長されていてもよい。アシル鎖の各々は、2つの長い脂肪二酸で形成されており、それらは、OEGタイプのリンカー要素(アミノ-ジオキサ-カルボン酸)と、任意選択で追加のリンカー要素を含む更なるリンカーを介して、分岐リンカーに接続している。

【0012】

第2の態様において、本発明は、そのような誘導体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、並びに誘導体の医学的使用に関する。

【0013】

第3の態様において、本発明は、本発明のGLP-1誘導体に組み込むことができる、新規のGLP-1類似体の形態の中間生成物に関する。そのような類似体は、GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、以下のアミノ酸変化:iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)(配列番号2)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)(配列番号3)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)(配列番号4)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)(配列番号5)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)(配列番号9)、ix)(8Aib、26R、34R、38K)(配列番号8)、x)(8Aib、22E、26R、34R、38A、39E、40A、41P、42K)(配列番号11)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38E、39P、40P、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38P、39A、40E、41E、42K)(配列番号13)、xiii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40P、41A、42A、43K)(配列番号14)、xiv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40A、41E、42G、43K)(配列番号15)、xv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、

10

20

30

40

50

39S、40E、41A、42E、43K)(配列番号16)、xvi)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38G、39K)(配列番号17)、又はxvii)(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)(配列番号18)を含み得る。

【0014】

天然のヒトGLP-1(7-37)のアミノ酸配列は、配列番号1として配列表に含まれている。配列番号2~18は、本発明のGLP-1誘導体の特異的なGLP-1類似体であり、配列番号19は、2つの比較化合物に組み込まれたGLP-1類似体である。

【0015】

本発明の誘導体は、非常に長い半減期を有し、依然として非常に良好な効力を有するGLP-1誘導体の探索における顕著な飛躍を表している。

【0016】

本発明の誘導体の構造は、図面においてより詳細に説明される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】分子の様々な部分のために本明細書において使用される専門用語を示すボックス及び線が加えられた、実施例18の誘導体の構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下において、ギリシャ文字は、それらの記号又は対応する表記名、例えば、 α = アルファ; β = ベータ; γ = イプシロン; δ = ガンマ; ϵ = デルタ; ω = オメガ等によって表され得る。更に、 μ のギリシャ文字は、例えば、 $\mu I = uI$ 又は $\mu M = uM$ のように、「u」によって表され得る。

【0019】

化学式におけるアスタリスク(*)は、i)結合点、ii)ラジカル、及び/又はiii)非共有電子を示している。

【0020】

その第1の態様において、本発明は、GLP-1ペプチドの誘導体であって、GLP-1ペプチドが、式I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂-Xaa₄₃

[式中、

Xaa₇は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N^ε-アセチル-ヒスチジン、N^ε-ホルミル-ヒスチジン、 β -メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり; Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり; Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり; Xaa₁₆は、Val又はLeuであり; Xaa₁₈は、Ser、Val、Lys、Arg、又はLeuであり; Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり; Xaa₂₀は、Leu又はMetであり; Xaa₂₂は、Gly又はGluであり; Xaa₂₃は、Gln、Glu、又はArgであり; Xaa₂₅は、Ala又はValであり; Xaa₂₆は、Arg又はLysであり; Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり; Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり; Xaa₃₁は、Trp又はHisであり; Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり; Xaa₃₄は、Arg、Lys、His、Asn、又はGlnであり; Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり; Xaa₃₆は、Arg又はGlyであり; Xaa₃₇は、Gly、Pro、又はLysであり; Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₂は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₃は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在しない]

のペプチドであり、

GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27、37、38、39、40、41、42、又は43に対応する位置にLys残基を含み、

10

20

30

40

50

誘導体は、

Chem.1及びChem.1a:

Chem.1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-^*$ 、及び

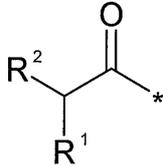
Chem.1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-^*$

から選択される第1及び第2の延長部分と;

式Chem.2:

【0021】

【化1】



10

【0022】

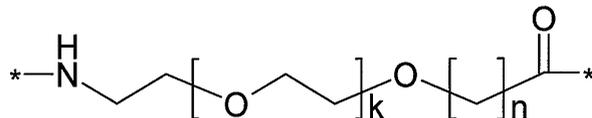
[式中、

R^1 は、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-^*$ であり、ここで、 q は、0~5の範囲の整数であり、 R^2 は、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-^*$ であり、ここで、 w は、0~5の範囲の整数であり、ただし、 w が0の場合、 q は1~5の範囲の整数であり、 q が0の場合、 w は1~5の範囲の整数である]

の分岐リンカーと;式Chem.3:

【0023】

【化2】



20

【0024】

[式中、 k は、1~15の範囲の整数であり、 n は、1~5の範囲の整数である]

30

の要素_1を各々含む、第1及び第2の更なるリンカーと、

を含み、第1の延長部分は、その * -CO末端において、第1の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第1の * -NH末端に結合しており、第2の延長部分は、その * -CO末端において、第2の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第2の * -NH末端に結合しており、分岐リンカーは、その * -CO末端において、GLP-1ペプチドのLys残基の アミノ基に結合している、GLP-1ペプチドの誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステルに関する。

【0025】

その第2の態様において、本発明は、本発明の誘導体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、並びに特に、(i)糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;(ii)糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;(iii) β -細胞機能の向上、例えば、 β -細胞アポトーシスの減少、 β -細胞機能及び/又は β -細胞量の増加、並びに/或いは β -細胞に対するグルコース感受性の回復;(iv)認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;(v)例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、

40

50

神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;(vi)糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;(vii)脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDL(small, dense LDL)の低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;(viii)心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全(heart insufficiency)、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全(heart failure)、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;(ix)胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、又はクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;(x)重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;(xi)多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;(xii)脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;(xiii)睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは(xiv)乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置において使用される、医薬としての本発明の誘導体又は類似体の使用に関する。

【 0 0 2 6 】

その第3の態様において、本発明は、GLP-1類似体の形態の中間生成物に関し、これは、GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、以下のアミノ酸変化:

iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)(配列番号2)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)(配列番号3)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)(配列番号4)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)(配列番号5)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)(配列番号9)、ix)(8Aib、26R、34R、38K)(配列番号8)、x)(8Aib、22E、26R、34R、38A、39E、40A、41P、42K)(配列番号11)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38E、39P、40P、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38P、39A、40E、41E、42K)(配列番号13)、xiii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40P、41A、42A、43K)(配列番号14)、xiv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40A、41E、42G、43K)(配列番号15)、xv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40E、41A、42E、43K)(配列番号16)、xvi)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38G、39K)(配列番号17)、若しくはxvii)(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)(配列番号18)を含むか、又はGLP-1(7-37)(配列番号1)の以下の類似体:

i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)(配列番号10)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)(配列番号2)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)(配列番号3)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)(配列番号4)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)(配列番号5)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)(配列番号9)、ix)(8Aib、26R、34R、38K)(配列番号8)、x)(8Aib、22E、26R、34R、38A、39E、40A、41P、42K)(配列番号11)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38E、39P、40P、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38P、39A、40E、41E、42K)(配列番号13)、xiii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40P、41A、42A、43K)(配列番号14)、xiv)(8Aib、22

10

20

30

40

50

E、26R、34R、38S、39S、40A、41E、42G、43K)(配列番号15)、xv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40E、41A、42E、43K)(配列番号16)、xvi)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38G、39K)(配列番号17)、及びxvii)(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)(配列番号18)から選択される。

【0027】

GLP1受容体アゴニスト

受容体アゴニストは、受容体に結合して天然のリガンドに特有の応答を誘発する類似体として定義することができる。完全(full)アゴニストは、天然のリガンドと同じ大きさの応答を誘発するものとして定義することができる(例えば、「Principles of Biochemistry」、AL Lehninger、DL Nelson、MM Cox、第2版、Worth Publishers、1993、763頁を参照されたい)。

10

【0028】

したがって、例えば、「GLP-1受容体アゴニスト」は、GLP-1受容体に結合することができ、それらを活性化することができる化合物として定義することができる。また、「完全」GLP-1受容体アゴニストは、天然のGLP-1と同様の大きさのGLP-1受容体応答を誘発することができるGLP-1受容体アゴニストとして定義することができる。

【0029】

構造的特徴

GLP-1ペプチド及び類似体

用語「GLP-1ペプチド」は、本明細書において使用される場合、ヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1(7-37))の類似体(又はバリエーション)を意味し、その配列は、配列番号1として配列表に含まれている。また、配列番号1の配列を有するペプチドは、「天然の」GLP-1を示していてもよい。

20

【0030】

本発明のGLP-1ペプチドは、以下の式I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂-Xaa₄₃、

[式中、Xaa₇は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N-ホルミル-ヒスチジン、N-メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり;Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり;Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり;Xaa₁₆は、Val又はLeuであり;Xaa₁₈は、Ser、Val、Lys、Arg、又はLeuであり;Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり;Xaa₂₀は、Leu又はMetであり;Xaa₂₂は、Gly又はGluであり;Xaa₂₃は、Gln、Glu、又はArgであり;Xaa₂₅は、Ala又はValであり;Xaa₂₆は、Arg又はLysであり;Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり;Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり;Xaa₃₁は、Trp又はHisであり;Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり;Xaa₃₄は、Arg、Lys、His、Asn、又はGlnであり;Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり;Xaa₃₆は、Arg又はGlyであり;Xaa₃₇は、Gly、Pro、又はLysであり;Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₂は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₃は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Lys残基は、GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27、37、38、39、40、41、42、又は43に対応する位置に存在する]によって定義することができる。

30

40

【0031】

この式において、アミノ酸残基の付番は、天然のGLP-1に対して当技術分野における確立された慣習に従っており、すなわち、最初の(N末端)アミノ酸残基は、7番の位置に付番されるか又は一致し、続くアミノ酸残基は、C末端に向かって下流に、8、9、10等のよう

50

に最後の(C末端)アミノ酸残基(天然のGLP-1では37番のGlyである)まで付番されるが、式Iのペプチドは、式において定義されるように、位置43を含めて位置43までのC末端テール又は延長を有し得る。

【0032】

付番は、配列表において異なって為され、ここで、配列番号1の最初のアミノ酸残基(His)は、1番が割り当てられ、最後(Gly)は31番が割り当てられる。ただし、本明細書では、本発明者らは、上記において説明されるように、当技術分野における確立された付番の慣習に従う。

【0033】

本発明の誘導体のGLP-1類似体のそれぞれは、i)変更されたアミノ酸残基に対応する天然のGLP-1(7-37)でのアミノ酸残基の番号(すなわち、天然のGLP-1での対応する位置)、及びii)実際の変更、を参照することにより、説明され得る。

10

【0034】

換言すれば、本発明のGLP-1類似体は、天然のGLP-1(7-37)ペプチドを参照することによって、すなわち、天然のGLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、複数のアミノ酸残基が変更されているそのバリエーションとして、説明することができる。これらの変更は、独立して、1つ以上のアミノ酸の置換、付加、及び/又は欠失を表し得る。

【0035】

以下は、適切な類似体命名法の非限定的な例である。

【0036】

実施例20の誘導体に組み込まれたGLP-1類似体は、本明細書において、(8Aib、22E、26R、27K、34R)GLP-1(7-37)と呼ばれ得る。この実施例20の類似体が天然のGLP-1とアラインメントされた場合、アラインメントに従って、天然のGLP-1の位置8に対応する類似体での位置のアミノ酸はAibであり、天然のGLP-1の位置22に対応する類似体での位置のアミノ酸はEであり、天然のGLP-1の位置26に対応する類似体での位置のアミノ酸はRであり、天然のGLP-1の位置27に対応する類似体での位置のアミノ酸はKであり、天然のGLP-1の位置34に対応する類似体での位置のアミノ酸はRである。この類似体における他の全てのアミノ酸は、天然のGLP-1における対応するアミノ酸と同一である。

20

【0037】

別の例として、実施例2の誘導体に組み込まれたGLP-1類似体は、本明細書において、(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)GLP-1(7-37)と呼ばれ得る。これは、天然のGLP-1と比較した場合、天然のGLP-1の位置8、22、26、及び34に対応する類似体でのそれらの位置のアミノ酸について上記において説明したのと同様に、すなわち、置換の種類と同様に理解されるべきである。後続の指定は、天然のGLP-1と比較した場合、C末端付加の種類として理解されるべきである。例えば、38Gは、類似体が天然のGLP-1とアラインメントされた場合、ペプチドのC末端において、天然のGLP-1における位置37に対応する位置の次の位置にアミノ酸Gが見出されることを意味する。更に、C末端的に次の位置においても、天然のGLP-1の位置39に対応するであろう類似体での位置にGが続き、C末端的に後続の位置において、天然のGLP-1の位置40に対応するであろう類似体での位置にSが続き、最後に、天然のGLP-1の位置41に対応するであろう位置にKが続く。

30

40

【0038】

一般式Iは、同様に理解されるべきである。

【0039】

ある特定の変更を「含む」類似体は、配列番号1と比較した場合、更なる変更を含んでもよい。特定の実施形態において、類似体は、特定の変更を「有する」。

【0040】

上記の例から明らかなように、アミノ酸残基は、それらの完全名、それらの1文字コード、及び/又はそれらの3文字コードによって識別することができる。これら3つの方法は、完全に同等である。

【0041】

50

表現「と同等な位置」又は「対応する位置」は、天然のGLP-1(7-37)(配列番号1)等の参照配列を参照することによってバリエーションGLP-1(7-37)配列における変更の部位を特徴付けるために使用され得る。同等な位置又は対応する位置、並びに変更の数は、例えば単純な手書き及び視認によって容易に推測され、並びに/或いは、標準タンパク質若しくはペプチドのアラインメントプログラム、例えば、Needleman-Wunschアルゴリズムに基づく「align」を使用してもよい。このアルゴリズムは、Needleman, S.B.及びWunsch, C.D.、(1970)、Journal of Molecular Biology、48:443~453頁において、並びに「Optimal Alignments in Linear Space」CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11~17頁においてMyers及びW. Millerによるアラインメントプログラムに記載されている。アラインメントのために、デフォルトのスコアリングマトリクスBLOSUM62及びデフォルトの同一性マトリクスを使用することができ、ギャップにおける最初の残基に対するペナルティは、-12、好ましくは-10に設定され得、ギャップにおける追加の残基に対するペナルティは、-2、好ましくは-0.5に設定され得る。

10

【0042】

そのようなアラインメントの例が、以下に記載されており、ここで、配列の1番は配列番号1であり、配列の2番はその類似体(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)である。

【表1】

```
# Aligned_sequences: 2
# 1: 1
# 2: 2
# Matrix: EBLOSUM62
# Gap_penalty: 10.0
# Extend_penalty: 0.5
#
# Length: 37
# Identity:      27/37 (73.0%)
# Similarity:   29/37 (78.4%)
# Gaps:         6/37 (16.2%)
# Score: 143.0
```

20

```
1          1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG----- 31
          |.|||||:|||||:|||
2          1 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGSSGAPK 37
```

30

【0043】

このアラインメントに示された位置番号に(すなわち、配列1の「1」及び「31」並びに配列2の「1」及び「37」に)6を加えると、本明細書において使用される位置付番が得られる。例えば、配列1(配列番号1と同一)において、N末端アミノ酸(H)は位置番号7を有し、C末端アミノ酸(G)は番号37を有する。配列2に関して、N末端アミノ酸(H)は番号7を有し、C末端アミノ酸(K)は番号43を有する。

【0044】

1文字コドンを持たない特定のアミノ酸残基等(Aib等)が配列に含まれる場合、これらは、アラインメント目的のために、上記のアラインメントに示されているように、例えばXで置き換えることができる。所望であれば、Xは、後で手動により修正することができる。

40

【0045】

以下は、上記のアラインメントから推定することができるものの非限定的な例である。

【0046】

一例として、配列2は、配列1と比較して(すなわち、ピリオド(「.」)、コロン(「:」)、又は水平ハイフン(「-」)がアラインメントに示されている全ての位置において)、10のアミノ酸変化を有すると推定することができる。

【0047】

50

別の例として、例えば、配列の2番は、アラインメントにより、参照配列(配列1、配列番号1)の位置38に対応する位置にSを有するので、配列の2番は38Sを含むと推定することができる。

【0048】

同様に、配列1と比較したときの配列2における全ての他の変更は、アラインメントから推測することができる。

【0049】

用語「ペプチド」は、例えば本発明の誘導体のGLP-1類似体との関連において使用される場合、アミド(又はペプチド)結合によって相互接続された一連のアミノ酸を含む化合物を意味する。

【0050】

本発明のペプチドは、少なくともi)31、ii)32、iii)33、iv)34、v)35、vi)36、又はvii)37のアミノ酸を含む。

【0051】

特定の実施形態において、ペプチドは、i)31、ii)32、iii)33、iv)34、v)35、vi)36、又はvii)37のアミノ酸で構成される。

【0052】

追加の特定の実施形態において、ペプチドは、i)31、ii)32、iii)33、iv)34、v)35、vi)36、又はvii)37のアミノ酸からなる。

【0053】

更に他の特定の実施形態において、ペプチドは、ペプチド結合によって相互接続されたアミノ酸からなる。

【0054】

アミノ酸は、アミノ基及びカルボン酸基、並びに任意選択で、多くの場合に側鎖とも呼ばれる1つ以上の追加の基、を含有する分子である。

【0055】

用語「アミノ酸」は、タンパク質原性(又は天然)アミノ酸(中でも特に、20の標準アミノ酸)、並びに非タンパク質原性(又は非天然)アミノ酸を含む。タンパク質原性アミノ酸は、天然にタンパク質中に組み込まれているものである。標準アミノ酸は、遺伝子コードによってコードされるものである。非タンパク質原性アミノ酸は、タンパク質中に見出されないか、又は標準的な細胞機構によって産生されない(例えば、それらは、翻訳後修飾を受けている場合もある)。非タンパク質原性アミノ酸の非限定的な例は、Aib(-アミノイソ酪酸、又は2-アミノイソ酪酸)、デス-アミノ-ヒスチジン(代替名はイミダゾプロピオン酸又は3-(イミダゾール-5-イル)プロパン酸、簡略された名前はImp)、並びにタンパク質原性アミノ酸のD-異性体である。

【0056】

以下において、光学異性体について述べられていないGLP-1ペプチドの全てのアミノ酸は、(特に明記されない限り)L-異性体を意味すると理解されるべきである。

【0057】

本発明のGLP-1誘導体及び類似体は、GLP-1活性を有する。この用語は、GLP-1受容体に結合してシグナル伝達経路を開始し、結果としてインスリン分泌性作用又は当技術分野において公知の他の生理的効果を生じる能力を意味する。例えば、本発明の類似体及び誘導体は、本明細書の実施例35、36、38、又は39において説明されるアッセイを用いて、GLP-1活性について試験することができる。

【0058】

GLP-1誘導体

用語「誘導体」は、GLP-1ペプチド又は類似体との関連において本明細書において使用される場合、1つ以上の置換基がペプチドに共有結合しているような、化学的に修飾されたGLP-1ペプチドを意味する。置換基は、側鎖とも呼ばれ得る。特定の実施形態において、本発明の誘導体の側鎖は、2つの足を有する分岐した構造を有する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 9 】

特定の実施形態において、側鎖は、アルブミンと共に非共有結合性の複合体を形成することができ、それにより、血流による誘導体の循環を促進し、更に、GLP-1誘導体とアルブミンとの複合体が徐々にしかと崩壊せず医薬品有効成分を放出しないという事実により、誘導体の作用期間を延長する効果も有する。したがって、置換基、又は側鎖は、全体として、好ましくは、アルブミン結合部分と呼ばれる。

【 0 0 6 0 】

別の特定の実施形態において、アルブミン結合部分は、特に、アルブミン結合とそれによる延長に関連している部分を含み、そのため、その部分は延長部分と呼ばれ得る。延長部分は、ペプチドへの結合点に対して、アルブミン結合部分の末端(又は遠位、又は自由)端部の近く、好ましくは端部にあり得る。アルブミン結合部分は、ペプチドのリジン残基のアシル化によって、特に、リジン残基の -アミノ基に対するアシル化によって、ペプチドに結合する。

10

【 0 0 6 1 】

本発明の分岐した誘導体は、式Chem.1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-*$ 又は Chem.1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-*$ (これらは、それぞれ、C20二酸又はC22二酸とも呼ばれ得る)の第1及び第2の延長部分を含む。

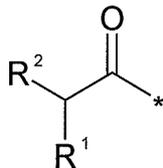
【 0 0 6 2 】

更に他の特定の実施形態において、アルブミン結合部分は、延長部分とペプチドへの結合点との間に、リンカー、リンカー部分、又はスペーサー等と呼ばれ得る部分を含む。本発明の分岐誘導体は、式Chem.2:

20

【 0 0 6 3 】

【化3】



【 0 0 6 4 】

[式中、 R^1 は $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-*$ であり、ここで、 q は、0~5の範囲の整数であり、 R^2 は $-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-*$ であり、ここで、 w は、0~5の範囲の整数であり、ただし、 w が0の場合、 q は1~5の範囲の整数であり、 q が0の場合、 w は1~5の範囲の整数である]の二価のビス-アミノ又は分岐リンカーを含む。

30

【 0 0 6 5 】

特定の実施形態において、 $q=4$ かつ $w=0$ の場合、Chem.2はLysのビス-アミノ基を表し、これは、eps-Lys(Bis)とも呼ばれ得、ここで、epsはイプシロンを表しており、これは、 $\text{NH}-*$ 基に結合しているChem.2の R^1 -分岐におけるC-原子が -原子として定義されるという事実を意味している。同様に、 $w=4$ かつ $q=0$ の場合も、Chem.2はeps-Lys(Bis)を表す。

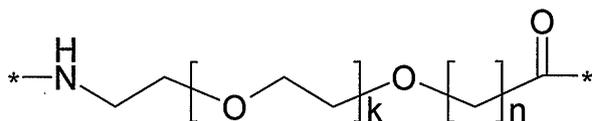
【 0 0 6 6 】

特定の実施形態において、分岐リンカーは、アミド結合の形成下において、その $\text{CO}-*$ 末端においてGLP-1ペプチドのLys残基の -アミノ基に結合し、こちらもアミド結合の形成下において、第1及び第2の延長部分のそれぞれに、その $\text{NH}-*$ 末端のそれぞれにおいて、それぞれ、式Chem.3:

40

【 0 0 6 7 】

【化4】



【0068】

[式中、 k は、1～15の範囲の整数であり、 n は、1～5の範囲の整数である]の要素_1を含む更なるリンカーと、任意選択で1つ以上の更なるリンカー要素とを介して、結合している。

10

【0069】

特定の実施形態において、 $k=1$ かつ $n=1$ の場合、Chem.3の要素_1は、OEG、すなわち8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸のジラジカルを示していてもよい。

【0070】

これらは、Chem.3の要素_1の基の特定の実施形態の追加の非限定的な例である。

【0071】

$k=3$ かつ $n=2$ の場合、要素_1は、dPEG4を示していてもよく； $k=5$ かつ $n=2$ の場合、要素_1は、dPEG6を示していてもよく； $k=11$ かつ $n=2$ の場合、要素_1は、dPEG12を示していてもよく； $k=15$ かつ $n=2$ の場合、要素_1は、dPEG16を示していてもよい。

【0072】

2つのアシル鎖の各々は、2つの足の各々において、更なるリンカーを介して分岐リンカーの NH^* の基の一方又は他方に結合している、上記において定義されたような延長部分を含む。2つの延長部分と2つの更なるリンカーは、それぞれ、第1及び第2の延長部分並びに第1及び第2の更なるリンカーと呼ばれ得る。

20

【0073】

これら更なるリンカーの各々は、Chem.3のOEG-様の要素_1を含む。これらのリンカーは、この要素を2回以上含んでいてもよく、様々な組合せにおいて、追加のリンカー要素を含んでいてもよい。

【0074】

更なるリンカーが、ある特定の要素を「含む」と述べられている場合にはいつでも、かかるリンカーは、更に、他のリンカー要素を含有していてもよいが、その一方で、用語「組み込む」は、「有する」又は「のみを含む」と同じであることを意味することが意図される。したがって、5つの式Chem.3の要素_1を「組み込んだ」更なるリンカーは、その構造中にこれらの要素5つのみを有する。

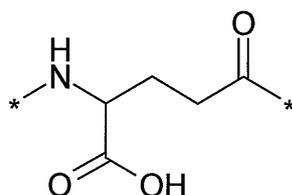
30

【0075】

特定の実施形態において、誘導体の更なるリンカーのそれぞれは、独立して、式Chem.4のGluジラジカルである、要素_2のリンカー要素を含み得る。

【0076】

【化5】



40

【0077】

Gluジラジカルも、1回以上含まれていてもよい。これは、ここでは別のリンカー要素への接続、又は、場合によってはリジンの -NH_2 基への接続のために使用されるアミノ酸であるグルタミン酸のカルボキシ基であるという事実から、 -Glu 、又は簡潔に gGlu

50

と呼ばれ得る。

【0078】

更に他の特定の実施形態において、誘導体の更なるリンカーのそれぞれは、独立して、式Chem.5の要素_3((トラネキサム酸の場合)Trxと呼ばれ得る)、又は式Chem.6の要素_4((イソニコチン酸の場合)Inpと呼ばれ得る)等の1つ以上の追加のリンカー要素を含んでいてもよい。

【0079】

リンカー要素の様々な特定の組合せについては、下記の「特定の実施形態」の見出しのセクションにおいてより詳細に説明する。要素がここに示されている配列は、概して、N末端からC末端までである。

【0080】

上記において説明されるように、本発明のGLP-1誘導体は、2つの足に分岐しており、そのそれぞれは、それらの全体がアルブミン結合部分と呼ばれ得る。

【0081】

特定の実施形態において、2つのアルブミン結合部分(すなわち、2つの足)は、類似であり、好ましくは実質的に同一であり、最も好ましくは同一である。

【0082】

別の特定の実施形態において、2つの延長部分は、類似であり、好ましくは実質的に同一であり、最も好ましくは同一である。

【0083】

更に他の特定の実施形態において、2つの更なるリンカーは、類似であり、好ましくは実質的に同一であり、最も好ましくは同一である。

【0084】

用語「実質的に同一」は、1つ以上のエステル及び/又はアミドの形成に;好ましくは、1つ以上のメチルエステル、及び単一のアミドの形成に;より好ましくは、2つ以下のメチルエステル及び/又は単一のアミドの形成に;最も好ましくは1つ以下のメチルエステル及び/又は単一のアミドの形成に起因する同一性からの差異を含む。

【0085】

アルブミン結合部分、延長部分、及びリンカー等の化合物との関連において、類似性及び/又は同一性は、当技術分野において公知の任意の適切なコンピュータプログラム及び/又はアルゴリズムを使用して特定することができる。

【0086】

例えば、2つの延長部分、2つのリンカー、及び/又は2つの側鎖全体の類似性は、分子フィンガープリントを使用して適切に特定することができる。フィンガープリントは、化学構造を表す数学的方法である(例えば、Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger及びThomas Engel(編)、Wiley-VCH Verlag、2003を参照されたい)。

【0087】

適切なフィンガープリントの例としては、これらに限定されるわけではないが、UNITYフィンガープリント、MDLフィンガープリント、及び/又はECFPフィンガープリント、例えば、ECFP_6フィンガープリント(ECFPは、拡張連結性フィンガープリント(extended-connectivity fingerprints)を表す)が挙げられる。

【0088】

特定の実施形態において、2つの延長部分、2つのリンカー、及び/又は2つの側鎖全体は、a)ECFP_6フィンガープリント;b)UNITYフィンガープリント;及び/又はc)MDLフィンガープリントとして表される。

【0089】

a)、b)、又はc)が使用されているか否かにかかわらず、2つのフィンガープリントの類似性を計算するために、好ましくはTanimoto係数が使用される。

【0090】

特定の実施形態において、a)、b)、又はc)が使用されているか否かにかかわらず、2つ

10

20

30

40

50

の延長部分、2つのリンカー、及び/又は2つの側鎖全体は、それぞれ、少なくとも0.5(50%);好ましくは少なくとも0.6(60%);より好ましくは少なくとも0.7(70%)、又は少なくとも0.8(80%);更により好ましくは少なくとも0.9(90%);最も好ましくは少なくとも0.99(99%)の類似性、例えば、1.0(100%)の類似性、を有する。

【0091】

UNITYフィンガープリントは、プログラムSYBYL(Tripos社、1699 South Hanley Road、St. Louis、MO 63144-2319 USAから入手可能)を使用して計算することができる。ECFP_6及びMDLフィンガープリントは、プログラムPipeline Pilot(Accelrys Inc.社、10188 Teleis Court、Suite 100、San Diego、CA 92121、USAから入手可能)を使用して計算することができる。

10

【0092】

より詳細については、例えば、J. Chem. Inf. Model. 2008、48、542~549頁; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004、44、170~178頁; J. Med. Chem. 2004、47、2743~2749頁; J. Chem. Inf. Model. 2010、50、742~754頁;及びSciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide、March 2008、SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection、2008(両方とも、Accelrys Software Inc.社、San Diego、USから)、並びにガイドhttp://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf及びhttp://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdfを参照されたい。

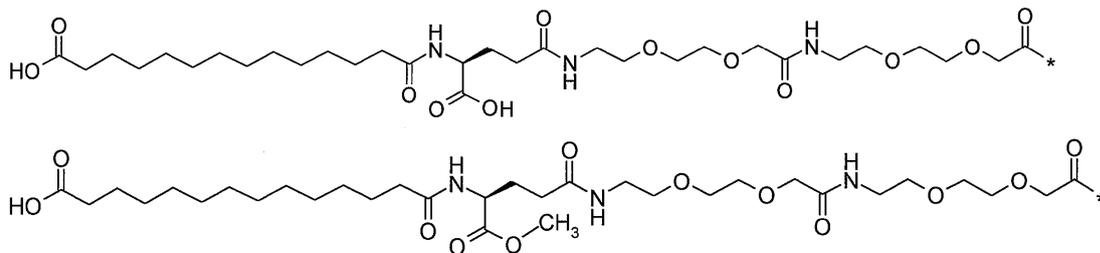
【0093】

類似性の計算の例が本明細書以下に示されており、公知のGLP-1誘導体の公知の側鎖全体が、そのメチルエステルと比較された。

20

【0094】

【化6】



30

【0095】

a)ECFP_6フィンガープリントを使用した場合、類似性は0.798であり、b)UNITYフィンガープリントを使用した場合、類似性は0.957であり、MDLフィンガープリントを使用した場合、類似性は0.905である。

【0096】

2つの同一な側鎖(アルブミン結合部分)の場合、誘導体は、対称と示してもよい。

【0097】

特定の実施形態において、類似性係数は、少なくとも0.80、好ましくは少なくとも0.85、より好ましくは少なくとも0.90、更により好ましくは少なくとも0.95、最も好ましくは少なくとも0.99である。

40

【0098】

本発明の誘導体は、同じ分子式及び結合原子の配列を有するが空間におけるそれらの原子の三次元配向においてのみ異なる、異なる立体異性形態において存在し得る。例示される本発明の誘導体の立体異性は、名前並びに構造において、標準的な命名法を用いて、実施例のセクションに示される。特に明記されない限り、本発明は、特許請求される誘導体の全ての立体異性形態に関する。

【0099】

本発明のGLP-1誘導体の血漿中濃度は、任意の適切な方法を用いて特定することができ

50

る。例えば、LC-MS(液体クロマトグラフィー質量分析)、又はイムノアッセイ、例えば、RIA(放射性免疫測定法)、ELISA(酵素結合免疫測定法)、及びLOCI(発光酵素チャネリングイムノアッセイ)等を用いることができる。適切なRIA及びELISAアッセイのための一般的なプロトコルは、例えば、WO2009/030738の116～118頁に見出される。好ましいアッセイは、LOCIアッセイであり、ここで、LOCIは、発光酵素チャネリングイムノアッセイを意味し、これは、一般的に、インスリンの定量について、Poulsen及びJensenによってJournal of Biomolecular Screening 2007、12巻、240～247頁に記載されている。ドナービーズをストレプトアビジンでコーティングし、その一方で、アクセプタービーズを、ペプチドの中間/C末端エピトープを認識するモノクローナル抗体とコンジュゲートさせた。N末端に対して特異的な別のモノクローナル抗体をビオチン化した。3つの反応剤を検体と組み合わせ、2つ部位のある免疫複合体を形成させた。複合体への照射により、ドナービーズから一重項酸素原子が放出され、これがアクセプタービーズ中へと向けられ、化学発光を引き起こし、この発光をEnvisionプレートリーダーにおいて測定した。光の量は、化合物の濃度に比例した。

10

【0100】

薬学的に許容される塩、アミド、又はエステル

本発明の誘導体、類似体、及び中間生成物は、薬学的に許容される塩、アミド、又はエステルの形態であってもよい。

【0101】

塩は、例えば、塩基と酸との間の化学反応、例えば：



によって形成される。

20

【0102】

塩は、塩基性塩、酸性塩であってもよく、又はそれは、どちらでもなくともよい(すなわち、中性塩)。塩基性塩は、水中において水酸化物イオンを生じ、酸性塩はヒドロニウムイオンを生じる。

【0103】

本発明の誘導体の塩は、加えられたカチオン又はアニオンと、それぞれ、アニオン性基又はカチオン性基との間において形成されてもよい。これらの基は、ペプチド部分及び/又は本発明の誘導体の側鎖に位置されてもよい。

30

【0104】

本発明の誘導体のアニオン性基の非限定的な例としては、側鎖における遊離カルボン酸基、並びに存在するのであればペプチド部分における遊離カルボン酸基が挙げられる。ペプチド部分は、多くの場合、C末端に遊離カルボン酸基を含み、また、内部酸性アミノ酸残基、例えば、Asp及びGlu、において遊離カルボン酸基も含む。

【0105】

ペプチド部分のカチオン性基の非限定的な例としては、N末端の遊離アミノ基、並びに存在するのであれば内部塩基性アミノ酸残基、例えば、His、Arg、及びLysの任意の遊離アミノ基が挙げられる。

【0106】

特定の実施形態において、本発明の誘導体及び類似体は、塩基性塩である。塩は、例えば、ペプチド部分におけるアニオン性基と、加えられたナトリウムカチオン若しくはカリウムカチオンとの間において形成され得る。

40

【0107】

本発明の誘導体のエステルは、例えば、アルコキシ基又はアリアルコキシ基による少なくとも1つのヒドロキシル基の置き換えをもたらす、遊離カルボン酸基とアルコール又はフェノールとの反応によって形成され得る。

【0108】

エステルの形成には、ペプチドのC末端における遊離カルボン酸基、及び/又は側鎖中の任意の遊離カルボン酸基が関与し得る。

50

【0109】

本発明の誘導体のアミドは、例えば、遊離カルボン酸基とアミン若しくは置換されたアミンとによる反応によって、又は遊離アミノ基若しくは置換されたアミノ基とカルボン酸とによる反応によって形成され得る。

【0110】

アミドの形成には、ペプチドのC末端における遊離カルボン酸基、側鎖中の任意の遊離カルボン酸基、ペプチドのN末端における遊離アミノ基、並びに/或いはペプチド及び/又は側鎖中のペプチドの任意の遊離アミノ基若しくは置換されたアミノ基が関与し得る。

【0111】

特定の実施形態において、ペプチド又は誘導体は、薬学的に許容される塩の形態である。別の特定の実施形態において、誘導体は、薬学的に許容されるアミドの形態、好ましくはペプチドのC末端にアミド基を有する、薬学的に許容されるアミドの形態である。更に他の特定の実施形態において、ペプチド又は誘導体は、薬学的に許容されるエステル

10

【0112】

機能特性

特定の実施形態において、本発明の誘導体は、非常に長い半減期と、同時にインビトロ及びインビボでの非常に良好な効力とを有し、このため、誘導体は月1回投与に適切である可能性がある。

【0113】

したがって、第1の機能的態様において、本発明の誘導体は、良好な効力を有する。更に又は或いは、第2の態様において、それらは、例えば高濃度のアルブミン下で、非常に良好にGLP-1受容体に結合する。好ましくは、それらは、GLP-1受容体を活性化する能力と組み合わせられた、GLP-1受容体に強く結合するそれらの能力によって反映されるように、完全GLP-1受容体アゴニストである。更に又は或いは、第3の機能的態様において、それらは、改善された薬物動態学的特性を有する。

20

【0114】

生物学的活性-インビトロでの効力

第1の機能的態様により、本発明の誘導体並びにそのようなものとしての構成要素GLP-1ペプチドは、生物学的に活性であるか、又は強力である。

30

【0115】

特定の実施形態において、効力及び/又は活性は、インビトロでの効力、すなわち、機能性GLP-1受容体アッセイにおける性能、より詳細には、ヒトGLP-1受容体を活性化する能力、を意味する。

【0116】

インビトロでの効力は、例えば、ヒトGLP-1受容体を発現する膜を含有する媒質において、及び/又はヒトGLP-1受容体を発現する全細胞によるアッセイにおいて、特定することができる。

【0117】

例えば、ヒトGLP-1受容体の応答は、例えば、ヒトGLP-1受容体を発現し、プロモーターにカップリングしたcAMP応答エレメント(CRE)のDNAとホタルルシフェラーゼ(CREルシフェラーゼ)の遺伝子とを含有する、安定して形質移入されたBHK細胞株における、レポーター遺伝子アッセイにおいて測定することができる。cAMPがGLP-1受容体の活性化の結果として産生される場合、このcAMPにより、結果としてルシフェラーゼの発現が生じる。ルシフェラーゼは、ルシフェリンを加えることによって特定することができ、ルシフェリンは、この酵素によって、オキシルシフェリンに転化されて生物発光を生じ、この生物発光が測定され、この生物発光はインビトロ効力の尺度である。そのようなアッセイの非限定的な一例を、実施例35において説明する。

40

【0118】

半数効果濃度(EC₅₀)なる用語は、一般的に、用量応答曲線を参考にした、ベースライン

50

と最大値との間の中間の応答を誘起する濃度を意味する。EC₅₀は、化合物の効力の尺度として使用され、化合物の最大効果の50%が観察される濃度を表している。

【0119】

本発明の誘導体のインビトロでの効力は、上記において説明したように特定することができ、関心対象の誘導体のEC₅₀も特定することができる。EC₅₀値が低いほど、効力は良好である。

【0120】

特定の実施形態において、本発明の誘導体は、非常に長い半減期を有するという事実にもかかわらず、非常に強力である。特定の実施形態において、本発明の誘導体は、300pM以下のEC₅₀に相当する、実施例35の方法を使用して特定されたインビトロでの効力を有する。

10

【0121】

生物学的活性-インビボでの薬理学

別の特定の実施形態において、本発明の誘導体並びにそのようなものとしての構成要素GLP-1ペプチドは、インビボにおいて強力であり、これは、任意の適切な動物モデルにおいて、並びに臨床試験において、当技術分野において公知のように特定することができる。

【0122】

糖尿病のdb/dbマウスは、適切な動物モデルの一例であり、血糖及び/又は体重の低下効果は、例えば、実施例38に説明されるように、そのようなマウスにおいてインビボで特定することができる。特定の実施形態において、本発明の誘導体は、少なくとも96時間に至るまで、db/dbマウスにおいて血糖及び体重を低下させることが可能である。

20

【0123】

LYDブタは、適切な動物モデルの別の例であり、例えば、実施例39に説明されるように、インビボでのそのようなブタにおけるPD試験において食物摂取量の減少を特定することができる。

【0124】

特定の実施形態において、本発明の誘導体は、インビボで及び長期間、非常に強力であり、これは、実施例部に見出される結果によって証明され、「特定の実施形態」の見出しのセクションにおいても言及される。

30

【0125】

生物学的活性-インビトロでの受容体結合

第2の機能的態様により、本発明の誘導体並びにそのようなものとしての構成要素GLP-1ペプチドは、例えば、高濃度のアルブミン下で、GLP-1受容体に非常によく結合する。これは、実施例36において説明されるようにして特定することができる。

【0126】

概して、低アルブミン濃度でのGLP-1受容体への結合は、可能な限り良好であるべきであり、それは、低いIC₅₀値に対応する。

【0127】

高アルブミン濃度でのIC₅₀値は、GLP-1受容体への誘導体の結合に対する血清アルブミンの影響を反映する。公知のように、GLP-1誘導体は、血清アルブミンに結合ことができ、そのような場合、高血清アルブミンでのIC₅₀値は、低アルブミンでのIC₅₀値より高い。高血清アルブミンでのIC₅₀値の増加は、GLP-1受容体への結合と競合する血清アルブミン結合に起因したGLP-1受容体への結合の減少を表している。

40

【0128】

特定の実施形態において、本発明の誘導体は、低アルブミン濃度においてGLP-1受容体に非常に良好に結合するが、それらは、高アルブミン濃度においても非常に良好に結合する。

【0129】

一例として、特定の実施形態において、2.0%のHSA(高アルブミン)の存在下での本発明

50

の誘導体のGLP-1受容体結合親和性(IC_{50})は、300nM以下である。

【0130】

薬物動態学的プロファイル

第3の機能的態様により、本発明の誘導体は、終末相半減期の増加及び/又はクリアランスの減少等の改善された薬物動態学的特性を有する。

【0131】

終末相半減期の増加及び/又はクリアランスの減少は、関心対象の化合物が身体からゆっくりと排除されることを意味する。本発明の誘導体の場合、これは、薬理効果の持続期間の延長を伴う。

【0132】

本発明の誘導体の薬物動態学的特性は、適切には、薬物動態学的(PK)試験により、インビボにおいて特定される。そのような試験は、時間経過において、医薬化合物が身体においてどのように吸収され、分配され、及び排除されるか、並びにこれらのプロセスが身体において化合物の濃度にどのように影響するか、を評価するために行われる。

【0133】

医薬品開発の発見及び臨床前段階において、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、この特性評価が実施され得る。これらのモデルのいずれも、本発明の誘導体の薬物動態学的特性を試験するために使用することができる。

【0134】

そのような試験において、動物は、典型的には、関連製剤において、静脈内(i.v.)、皮下(s.c.)、又は経口(p.o.)のいずれかにより、薬物の単回用量が投与される。血液試料を、投薬後の事前に定義された時点において採取し、試料を、関連する定量アッセイにより薬物の濃度について分析する。これらの測定に基づいて、試験対象の化合物の時間-血漿濃度プロファイルプロットし、いわゆる、データのノンコンパートメント薬物動態学的分析を実施する。

【0135】

ほとんどの化合物では、片対数プロットにおいて描かれる場合、血漿-濃度プロファイルの終端部分は、直線になるが、これは、初期吸収及び分配後に薬物が身体から一定の分率において除去されることを反映している。その率(λ_z 又は λ_z)は、プロットの終端部分の傾きのマイナスに等しい。この率から、終末相半減期も、 $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$ として計算することができる(例えば、Johan Gabrielsson及びDaniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications、第3版、Swedish Pharmaceutical Press、Stockholm (2000)を参照されたい)。

【0136】

クリアランスは、i.v.投与の後に特定することができ、それは、血漿濃度対時間プロファイルの曲線下面積(AUC)で除された用量(D)として定義される(Rowland, M及びTozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications、第3版、1995 Williams Wilkins)。

【0137】

終末相半減期及び/又はクリアランスの推定は、新規の薬物化合物の評価において、投薬レジメンの評価に関連し、薬物開発における重要なパラメータである。

【0138】

薬物動態学的プロファイル-ミニブタにおけるインビボでの半減期

第3の機能的態様により、本発明の誘導体は、改善された薬物動態学的特性を有する。

【0139】

特定の実施形態において、薬物動態学的特性は、例えば、本明細書の実施例37において説明されるように、i.v.投与後のミニブタにおけるインビボでの終末相半減期($T_{1/2}$)として特定することができる。

【0140】

特定の実施形態において、本発明の誘導体は、ミニブタにおいて優れた終末相半減期を

10

20

30

40

50

有し、このため、誘導体は月1回投与に適切である。特定の実施形態において、i.v.投与後のミニプタにおける本発明の誘導体の終末相半減期は、少なくとも100時間である。

【0141】

本発明の誘導体の追加の特定の実施形態は、実施例のセクションの前の「特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて説明される。

【0142】

製造プロセス

GLP-1(7-37)及びGLP-1類似体のようなペプチドの製造は、当技術分野において周知である。

【0143】

本発明の誘導体のGLP-1部分(又はそれらの断片)は、例えば、古典的ペプチド合成、例えば、t-Boc若しくはFmoc化学、又は他の十分に確立された技術を使用した固相ペプチド合成、によって製造することができ、例えば、Greene及びWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、1999、Florencio Zaragoza Dorwald、「Organic Synthesis on solid Phase」、Wiley-VCH Verlag GmbH、2000、並びに「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis」、W.C. Chan及びP.D. White編、Oxford University Press、2000を参照されたい。

【0144】

更に又は或いは、それらは、組換え法によって、すなわち、類似体をコードするDNA配列を含有し、ペプチドを発現することができる宿主細胞を、ペプチドの発現を可能にする条件下において適切な栄養培地中で培養することによって、製造することができる。これらのペプチドの発現にとって適切な宿主細胞の非限定的な例は、大腸菌(*Escherichia coli*)、サッカロマイセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)、並びに哺乳動物のBHK又はCHO細胞株である。

【0145】

非天然アミノ酸及び/又は共有結合したN末端モノペプチド若しくはジペプチド模倣体を含む、本発明の誘導体は、例えば、実施例部において説明されるように製造することができる。或いは、例えば、Hodgsonら:「The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids」、Chemical Society Reviews、33巻、7号(2004)、422~430頁;及び「Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues」と題されたWO2009/083549A1を参照されたい。

【0146】

本発明のいくつかの誘導体を調製する方法の具体例が、実施例部に含まれる。

【0147】

医薬組成物

本発明は更に、本発明の誘導体又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステルと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。そのような組成物は、当技術分野において公知のように調製することができる。

【0148】

用語「賦形剤」は、治療有効成分以外の任意の成分を広く意味する。賦形剤は、不活性物質、非活性物質、及び/又は医薬活性でない物質であってもよい。

【0149】

賦形剤は、例えば、担体、ビヒクル、希釈剤、タブレット補助剤として、並びに/又は、活性物質の投与及び/若しくは吸収を改善するため等、様々な目的に役立ち得る。

【0150】

様々な賦形剤による薬学的有効成分の製剤化は、当技術分野において公知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(例えば、第19版(1995)、及びその後の任意の版)を参照されたい。

【0151】

賦形剤の非限定的な例は、溶剤、希釈剤、緩衝剤、保存料、張度調整剤、キレート化剤

10

20

30

40

50

、及び安定化剤である。

【0152】

製剤の例としては、液体製剤、すなわち、水を含む水性製剤が挙げられる。液体製剤は、溶液剤又は懸濁剤であり得る。水性製剤は、典型的には、少なくとも50w/w%水、又は少なくとも60w/w%、70w/w%、80w/w%、更に少なくとも90w/w%の水を含む。

【0153】

或いは、医薬組成物は、固体製剤、例えば、凍結乾燥又はスプレードライされた組成物であってもよく、これらは、そのまま使用することができ、或いは使用の前に医師若しくは患者がこれに溶剤及び/又は希釈剤を加える。

【0154】

水性製剤のpHは、pH3～pH10の間の任意のpH、例えば、約7.0～約9.5、又は約3.0～約7.0であり得る。

【0155】

医薬組成物は、緩衝剤を含み得る。緩衝剤は、例えば、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸塩、グリシルグリシン、ヒスチジン、グリシン、リジン、アルギニン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、及びトリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、ピシン、トリシン、リンゴ酸、コハク酸塩、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、アスパラギン酸、並びにそれらの混合物から選択され得る。

【0156】

医薬組成物は、保存料を含み得る。保存料は、例えば、フェノール、o-クレゾール、m-クレゾール、p-クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-フェノキシエタノール、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、2-フェニルエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、及びチオメロサール、プロノポール、安息香酸、イミド尿素、クロルヘキシジン、デヒドロ酢酸ナトリウム、クロルクレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、塩化ベンゼトニウム、クロルフェネシン(3p-クロルフェノキシプロパン-1,2-ジオール)、並びにそれらの混合物から選択され得る。保存料は、0.1mg/ml～20mg/mlの濃度において存在し得る。医薬組成物は、等張化剤を含み得る。等張化剤は、例えば、塩(例えば、塩化ナトリウム)、糖若しくは糖アルコール、アミノ酸(例えば、グリシン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、トレオニン)、アルジトール(例えば、グリセロール(グリセリン)、1,2-プロパンジオール(プロピレングリコール)、1,3-プロパンジオール、1,3-ブタンジオール)、ポリエチレングリコール(例えば、PEG400)、及びそれらの混合物から選択され得る。任意の糖(単糖、二糖、若しくは多糖等)又は水溶性グルカン(例えば、フルクトース、グルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、デキストラン、プルラン、デキストリン、シクロデキストリン、及び-HPCD、可溶性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、並びにカルボキシメチルセルロース-Naを含む)が使用され得る。糖アルコールは、少なくとも1つの-OH基を有するC4～C8炭化水素として定義され、例えば、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、ガラクトール、ズルシトール、キシリトール、及びアラビトールが挙げられる。一実施形態として、糖アルコール添加剤はマンニトールである。

【0157】

医薬組成物はキレート化剤を含み得る。キレート化剤は、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、クエン酸、及びアスパラギン酸の塩、並びにそれらの混合物から選択され得る。

【0158】

医薬組成物は、安定化剤を含み得る。安定化剤は、例えば、1つ以上の酸化阻害剤、凝集阻害剤、界面活性剤、及び/又は1つ以上のプロテアーゼ阻害剤であり得る。これら様々な種類の安定化剤の非限定的な例を、以下に開示する。

【0159】

用語「凝集体形成」は、オリゴマー(これは、可溶性のままであり得る)又は溶液から沈

10

20

30

40

50

殿する大きな可視的な凝集体の形成を結果として引き起こす、ポリペプチド分子の間の物理的相互作用を意味する。液体医薬組成物の保管の間のポリペプチドによる凝集体形成は、そのポリペプチドの生物活性に悪影響を及ぼし得、結果として、医薬組成物の治療効率の損失を生じる。更に、凝集体形成は、ポリペプチド含有医薬組成物が注入システムを使用して投与される場合、他の問題、例えば、細管、膜、若しくはポンプの閉塞、の原因となり得る。

【0160】

医薬組成物は、組成物の保管の際のポリペプチドの凝集体形成を減少させるのに十分な量のアミノ酸塩基を含んでいてもよい。用語「アミノ酸塩基」は、1つ以上のアミノ酸(メチオニン、ヒスチジン、イミダゾール、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、トレオニン等)、又はそれらの類似体を意味する。いずれのアミノ酸も、その遊離塩基形態又はその塩形態のいずれかにおいて存在していてもよい。アミノ酸塩基のいずれの立体異性体(すなわち、L、D、又はそれらの混合物)も存在していてもよい。

10

【0161】

治療剤としての機能を果たすポリペプチドが、メチオニンスルホキシドへのメチオニン残基の酸化に影響を受けやすい少なくとも1つのメチオニン残基を含むポリペプチドの場合、メチオニン(又は他の含硫アミノ酸又はアミノ酸類似体)を加えることによって、そのような酸化を阻害することができる。メチオニンの任意の立体異性体(L若しくはD)又はそれらの組合せを使用することができる。

20

【0162】

医薬組成物は、高分子量ポリマー又は低分子化合物から選択される安定化剤を含んでいてもよい。安定化剤は、例えば、ポリエチレングリコール(例えば、PEG3350)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン、カルボキシ-/ヒドロキシセルロース又はその誘導体(例えば、HPC、HPC-SL、HPC-L、及びHPMC)、シクロデキストリン、硫黄含有物質(モノチオグリセロール、チオグリコール酸、及び2-メチルチオエタノールとして)、並びに様々な塩(例えば、塩化ナトリウム)から選択することができる。医薬組成物は、追加の安定化剤、例えば、これらに限定されるわけではないが、メチオニン及びEDTA(これらは、メチオニンの酸化からポリペプチドを保護する)、並びに非イオン性界面活性剤(凍融解又は機械的剪断に関連する凝集からポリペプチドを保護する)等、を含んでいてもよい。

30

【0163】

医薬組成物は、1種以上の界面活性剤を含んでいてもよい。用語「界面活性剤」は、水溶性(親水性)部分と脂溶性(親油性)部分とで構成される任意の分子又はイオンを意味する。界面活性剤は、例えば、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、及び/又は両性イオン性界面活性剤から選択することができる。

【0164】

医薬組成物は、1種以上のプロテアーゼ阻害剤、例えば、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)及び/又はベンズアミジンHCl等を含んでいてもよい。

【0165】

医薬組成物における追加の任意選択の成分としては、例えば、湿潤化剤、乳化剤、酸化防止剤、充填剤、金属イオン、油性ビヒクル、タンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン、ゼラチン)、及び/又は両性イオン(例えば、ベタイン、タウリン、アルギニン、グリシン、リジン、及びヒスチジン等のアミノ酸)が挙げられる。

40

【0166】

なお更に、医薬組成物は、例えば、W02008/145728に記載の製剤の任意の1つ以上を使用して、インスリン分泌性化合物の経口製剤の技術分野において公知のように製剤化することができる。

【0167】

投与用量は、誘導体の0.1mg ~ 100mg、誘導体の1 ~ 100mg、又は誘導体の1 ~ 50mgを含有

50

し得る。

【0168】

誘導体は、医薬組成物の形態において投与され得る。誘導体は、それを必要とする患者に、いくつかの部位において、例えば、皮膚又は粘膜部位等の局所部位において；動脈、静脈、又は心臓等における吸収を迂回する部位において；並びに皮膚、皮下、筋肉、又は腹部等における吸収に関与する部位において、投与され得る。

【0169】

投与経路は、例えば、舌；舌下；頬側口腔；口腔内；経口；胃内；腸内；経鼻；肺（細気管支、肺胞、又はそれらの組合せ等により）；非経口的に、表皮；真皮；経皮；結膜；尿管；膣；直腸；及び/又は眼、であり得る。組成物は、経口組成物であり得、投与経路は経口である。

10

【0170】

組成物は、例えば、溶液剤；懸濁剤；乳剤；マイクロエマルジョン剤；多相乳剤；フォーム剤；塗擦剤；ペースト剤；硬膏剤；軟膏剤；錠剤；被覆錠剤；チューインガム剤；リンス剤；硬質若しくは軟質ゼラチンカプセル等のカプセル剤；坐剤；直腸用カプセル剤；ドロップ剤；ゲル剤；噴霧剤；散剤；エアロゾル剤；吸入剤；点眼剤；眼軟膏剤；眼用リンス剤；膣用ペッサリー剤；膣用リング；膣用軟膏剤；注射液剤；in situ変換溶液剤（in situ transforming solution）（in situゲル化、凝結、沈殿するもの、及びin situ結晶化するもの等）；輸液剤；又はインプラント剤として、いくつかの剤形において投与され得る。

【0171】

組成物は、任意選択で被覆されている錠剤、カプセル剤、又はチューインガム剤であってもよい。

20

【0172】

組成物は、更に、例えば、安定性、バイオアベイラビリティ、及び/又は溶解性を向上させるために、薬物担体又は薬物送達システム中に調合してもよい。特定の実施形態において、組成物は、共有結合相互作用、疎水的相互作用、及び/又は静電的相互作用により、そのようなシステムに付随させてもよい。そのような調合の目的は、例えば、有害作用を減少させるため、時間療法を達成するため、及び/又は患者コンプライアンスを高めるためであり得る。

【0173】

組成物は、制御放出、持続性放出、遅延性放出、遅延放出及び/又は緩徐放出の薬物送達システムの製剤において使用することもできる。

30

【0174】

非経口投与は、注射器、任意選択でペン様の注射器を用いて、又は注入ポンプを用いて、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、又は静脈内注射により実施することができる。

【0175】

組成物は、溶液剤、懸濁剤、若しくは散剤の形態において経鼻投与してもよく、又は液体若しくは粉末の噴霧剤の形態において経肺投与してもよい。

【0176】

経皮投与は、例えばイオン注入性パッチ剤等のパッチ剤からの、又は、例えば口腔による経粘膜経路を介した、針を用いない注入による、更に他の選択肢である。

40

【0177】

組成物は、安定化された製剤であり得る。用語「安定化された製剤」は、物理的及び/又は化学的安定性、好ましくはその両方を高めた製剤を意味する。一般的に、製剤は、有効期限に達するまで、（推奨される使用条件及び保管条件に従った）使用及び保管の間は、安定でなくてはならない。

【0178】

用語「物理的安定性」は、熱機械的応力、及び/又は、不安定化している界面及び表面（疎水性表面等）との相互作用への曝露の結果として、ポリペプチドが生物学的に非活性な及び/又は不溶性の凝集体を形成する傾向を意味する。水性のポリペプチド製剤の物理的安定性は、様々な温度で様々な期間において機械的/物理的応力（例えば、攪拌）に曝露さ

50

せた後での目視検査及び/又は濁度測定を用いて評価することができる。或いは、物理的安定性は、ポリペプチドの立体配座状態を分光学的薬剤又はプローブ(例えば、Thioflavin T又は「疎水性パッチ」プローブ等)を用いて評価することができる。

【0179】

用語「化学的安定性」は、完全なポリペプチドと比較して、潜在的に、生物学的な効力が低下し及び/又は免疫原性効果が改善された化学分解産物の形成を引き起こす、ポリペプチド構造における化学的(とりわけ共有結合性)の変化を意味する。化学的安定性は、例えば、SEC-HPLC及び/又はRP-HPLCにより、様々な環境条件への曝露後の多様な時点で化学分解産物の量を測定することにより評価することができる。

【0180】

本発明による誘導体を用いた処置は、例えば、抗糖尿病剤、抗肥満剤、食欲調節剤、血圧降下剤、糖尿病が原因の若しくは糖尿病に関連する合併症の処置及び/又は予防のための薬剤、並びに肥満が原因の若しくは肥満に関連する合併症及び障害の処置及び/又は予防のための薬剤から選択される、1種以上の追加の薬理活性物質と組み合わせることもできる。これらの薬理活性物質の例は:インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアゴニスト、グルカゴンアンタゴニスト、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、糖新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に關与する肝酵素の阻害剤、グルコース取り込み調節薬、脂質代謝を変更する化合物(例えば、HMG CoA阻害剤(スタチン)のような抗高脂血症剤)、胃抑制ポリペプチド(GIP類似体)、食物摂取量を減少させる化合物、RXRアゴニスト、及び細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤;コレステラミン、コレステポール、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、デキストロチロキシニン、ナテグリニド、レパグリニド; α -遮断薬(アルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール、及びメトプロロール等)、ACE(アンギオテンシン変換酵素)阻害剤(ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、アラトリオプリル、キナプリル、及びラミプリル等)、カルシウムチャンネル遮断薬(ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼム、及びベラパミル等)、並びに β -遮断薬(ドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン、及びテラゾシン等);CART(コカインアンフェタミン調節転写産物)アゴニスト、NPY(ニューロペプチドY)アンタゴニスト、PYYアゴニスト、Y2受容体アゴニスト、Y4受容体アゴニスト、混合型Y2/Y4受容体アゴニスト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壊死因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRF BP(コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 δ アゴニスト、オキシントモジュリン及び類似体、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラニン細胞濃縮ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合型のセロトニン及びノルアドレナリン作動性化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、線維芽細胞成長因子21(FGF-21)、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)アゴニスト、UCP2若しくは3(脱共役タンパク質2又は3)調節薬、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドプレキシン(doprexin))、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、RXR(レチノイドX受容体)調節薬、TR α アゴニスト;ヒスタミンH3アンタゴニスト、胃抑制ポリペプチドアゴニスト若しくはアンタゴニスト(GIP類似体)、ガストリン及びガストリン類似体である。

【0181】

本発明による誘導体を用いた処置は、血糖値及び/又は脂質ホメオスタシスに影響する外科手術(胃緊縛(banding)術又は胃バイパス術等)と組み合わせることもできる。

【0182】

医薬的適応症

本発明は、医薬として使用するための本発明の誘導体にも関する。

10

20

30

40

50

【0183】

特定の実施形態において、本発明の誘導体は、以下の医学的処置：

(i) 糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減；

(ii) 糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延；

(iii) -細胞機能の向上、例えば、-細胞アポトーシスの減少、-細胞機能及び/若しくは-細胞量の増加、並びに/又は-細胞に対するグルコース感受性の回復；

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置；

(v) 例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置；むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防；胃運動性の減少；胃排出の遅延；身体的運動性の増加；並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置；

(vi) 糖尿病性合併症、例えば、血管障害；末梢神経障害を含む神経障害；腎障害；及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置；

(vii) 脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下；HDLの増加；小粒子高密度LDLの低下；VLDLの低下；トリグリセリドの低下；コレステロールの低下；ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下；インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害；

(viii) 心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置；並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下；

(ix) 胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎；消化不良、及び/若しくは胃潰瘍；並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置；

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置；重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防；患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療；患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減；並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化；

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置；

(xii) 脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置；

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置；並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置のために使用することができる。

【0184】

特定の実施形態において、適応症は、(i)~(xiv)からなる群より選択され、例えば、適応症(i)~(viii)、(x)~(xiii)、及び/又は(xiv)であり、いずれも糖尿病に関連する。

【0185】

別の特定の実施形態において、適応症は、(i)~(iii)及び(v)~(viii)からなる群より

10

20

30

40

50

選択され、例えば、適応症(i)、(ii)、及び/又は(iii)であり;或いは適応症(v)、適応症(vi)、適応症(vii)、及び/又は適応症(viii)である。

【0186】

更に他の特定の実施形態において、適応症は(i)である。更なる特定の実施形態において、適応症は(v)である。更に他の特定の実施形態において、適応症は(viii)である。

【0187】

以下の適応症:2型糖尿病及び/又は肥満が特に好ましい。

【0188】

特定の実施形態

以下は本発明の特定の実施形態である。

10

【0189】

1.GLP-1ペプチドの誘導体であって、GLP-1ペプチドが、式I:

式I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂-Xaa₄₃

[式中、

Xaa₇は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N-ホルミル-ヒスチジン、N-メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり;

20

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり;

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり;

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり;

Xaa₁₈は、Ser、Val、Lys、Arg、又はLeuであり;

Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり;

Xaa₂₀は、Leu又はMetであり;

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり;

Xaa₂₃は、Gln、Glu、又はArgであり;

30

Xaa₂₅は、Ala又はValであり;

Xaa₂₆は、Arg又はLysであり;

Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり;

Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり;

Xaa₃₁は、Trp又はHisであり;

Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり;

Xaa₃₄は、Arg、Lys、His、Asn、又はGlnであり;

Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり;

Xaa₃₆は、Arg又はGlyであり;

Xaa₃₇は、Gly、Pro、又はLysであり;

40

Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;

Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;

Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;

Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;

Xaa₄₂は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;

Xaa₄₃は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在しない]

のペプチドであり、

GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27、37、38、39、40、41、42、又は43に対応する位置にLys残基を含み、

誘導体は、

50

Chem. 1及びChem. 1a:

Chem. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-^*$ 、及び

Chem. 1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-^*$

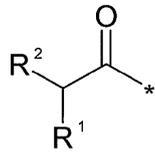
から選択される第1及び第2の延長部分と;

式Chem. 2:

【 0 1 9 0 】

【 化 7 】

Chem. 2:



10

【 0 1 9 1 】

[式中、

R^1 は、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-^*$ であり、ここで、 q は、0~5の範囲の整数であり、

R^2 は、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-^*$ であり、ここで、 w は、0~5の範囲の整数であり、

ただし、 w が0の場合、 q は1~5の範囲の整数であり、 q が0の場合、 w は1~5の範囲の整数である]

20

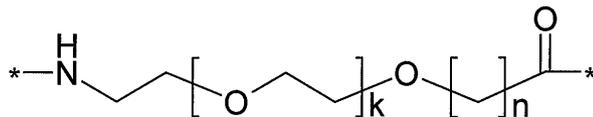
の分岐リンカーと;

それぞれが式Chem. 3:

【 0 1 9 2 】

【 化 8 】

Chem. 3:



30

【 0 1 9 3 】

[式中、 k は、1~15の範囲の整数であり、 n は、1~5の範囲の整数である]

の要素_1を含む、第1及び第2の更なるリンカーと、

を含み、

第1の延長部分は、その * -CO末端において、第1の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第1の * -NH末端に結合しており、

第2の延長部分は、その * -CO末端において、第2の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第2の * -NH末端に結合しており、

40

分岐リンカーは、その * -CO末端において、GLP-1ペプチドのLys残基のアミノ基に結合している、

GLP-1ペプチドの誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【 0 1 9 4 】

2. $q=4$ かつ $w=0$ である、実施形態1に記載の誘導体。

【 0 1 9 5 】

3. Chem. 2が ϵ -Lys(Bis)を表す、実施形態1~2の1つに記載の誘導体。

【 0 1 9 6 】

4. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも1つの式Chem. 3の要素_1を含む、実施形態1~3のいずれか1つに記載の誘導体。

50

【 0 1 9 7 】

5. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも2つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~4のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 1 9 8 】

6. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも3つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~5のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 1 9 9 】

7. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも4つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~6のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 0 】

8. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも5つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~7のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【 0 2 0 1 】

9. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも6つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~8のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 2 】

10. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、1つの式Chem.3の要素_1を組み込む、実施形態1~9のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 3 】

11. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の2つの要素_1を組み込む、実施形態1~10のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【 0 2 0 4 】

12. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の3つの要素_1を組み込む、実施形態1~11のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 5 】

13. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の4つの要素_1を組み込む、実施形態1~12のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 6 】

14. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の5つの要素_1を組み込む、実施形態1~13のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【 0 2 0 7 】

15. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の6つの要素_1を組み込む、実施形態1~14のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 8 】

16. nが1又は2である、実施形態1~15のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 0 9 】

17. kが1、3、5、11、又は15である、実施形態1~16のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 1 0 】

18. k=1かつn=2である、実施形態1~17のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 1 1 】

19. Chem.3がOEGを表す、実施形態1~18のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【 0 2 1 2 】

20. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、2×OEG、3×OEG、4×OEG、5×OEG、又は6×OEGを各々組み込む、実施形態1~19のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 1 3 】

21. n=2かつk=3である、実施形態1~20のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 1 4 】

22. Chem.3がdPEG4を表す、実施形態1~21のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 1 5 】

23. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、各々3×dPEG4を組み込む、実施

50

形態1～22のいずれか1つに記載の誘導体。

【0216】

24. n=2かつk=5である、実施形態1～23のいずれか1つに記載の誘導体。

【0217】

25. Chem. 3がdPEG6を表す、実施形態1～24のいずれか1つに記載の誘導体。

【0218】

26. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、各々2×dPEG6を組み込む、実施形態1～25のいずれか1つに記載の誘導体。

【0219】

27. n=2かつk=11である、実施形態1～26のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0220】

28. Chem. 3がdPEG12を表す、実施形態1～27のいずれか1つに記載の誘導体。

【0221】

29. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーが、各々1×dPEG12を組み込む、実施形態1～28のいずれか1つに記載の誘導体。

【0222】

30. n=2かつk=15である、実施形態1～29のいずれか1つに記載の誘導体。

【0223】

31. Chem. 3がdPEG16を表す、実施形態1～30のいずれか1つに記載の誘導体。

【0224】

32. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、1×dPEG16を組み込む、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0225】

33. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、*-NH又は*-N基及び*-CO基を組み込む、実施形態1～32のいずれか1つに記載の誘導体。

【0226】

34. 第1の延長部分の*-CO末端がアミド結合によって第1の更なるリンカーの*-NH又は*-N末端に接続され、第1の更なるリンカーの*-CO末端がアミド結合によって、分岐リンカーの第1の*-NH末端に接続されており、

第2の延長部分の*-CO末端がアミド結合によって第2の更なるリンカーの*-NH又は*-N末端に接続され、第2の更なるリンカーの*-CO末端がアミド結合によって、分岐リンカーの第2の*-NH末端に接続されている、

30

実施形態1～33のいずれか1つに記載の誘導体。

【0227】

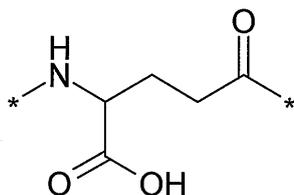
35. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 4:

【0228】

【化9】

Chem. 4:

40



【0229】

の要素₂を含む、実施形態1～34のいずれか1つに記載の誘導体。

【0230】

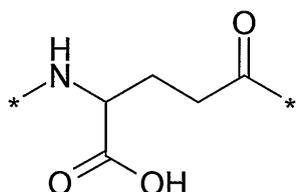
36. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 4:

50

【 0 2 3 1 】

【 化 1 0 】

Chem. 4:



10

【 0 2 3 2 】

の1つの要素_2を組み込む、実施形態1～35のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 3 3 】

37. Chem. 4がgGluを表す、実施形態1～36のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 3 4 】

38. Chem. 4がgGluのL体を表す、実施形態1～37のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 3 5 】

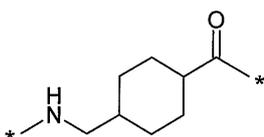
39. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 5:

【 0 2 3 6 】

【 化 1 1 】

20

Chem. 5:



【 0 2 3 7 】

の要素_3を含む、実施形態1～38のいずれか1つに記載の誘導体。

30

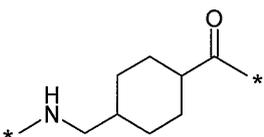
【 0 2 3 8 】

40. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 5:

【 0 2 3 9 】

【 化 1 2 】

Chem. 5:



40

【 0 2 4 0 】

の1つの要素_3を組み込む、実施形態1～39のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 2 4 1 】

41. Chem. 5がTrxを表す、実施形態1～40のいずれか1つに記載の誘導体。

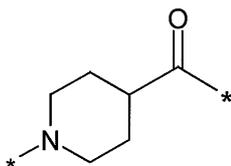
【 0 2 4 2 】

42. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 6:

【 0 2 4 3 】

【化13】

Chem. 6:



【0244】

の要素_4を含む、実施形態1~41のいずれか1つに記載の誘導体。

10

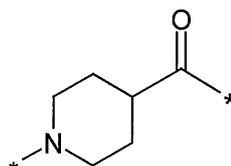
【0245】

43. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 6:

【0246】

【化14】

Chem. 6:



20

【0247】

の1つの要素_4を組み込む、実施形態1~42のいずれか1つに記載の誘導体。

【0248】

44. Chem. 6がInpを表す、実施形態1~43のいずれか1つに記載の誘導体。

【0249】

45. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem. 4の1つの要素_2及び式Chem. 3の2つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~44のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0250】

46. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem. 6の1つの要素_4、式Chem. 4の1つの要素_2及び式Chem. 3の2つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~45のいずれか1つに記載の誘導体。

【0251】

47. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem. 5の1つの要素_3、式Chem. 4の1つの要素_2及び式Chem. 3の2つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~46のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0252】

48. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem. 5の1つの要素_3、式Chem. 4の1つの要素_2及び式Chem. 3の3つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~47のいずれか1つに記載の誘導体。

【0253】

49. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem. 5の1つの要素_3、式Chem. 4の1つの要素_2及び式Chem. 3の4つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~48のいずれか1つ

50

に記載の誘導体。

【0254】

50. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の5つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~49のいずれか1つに記載の誘導体。

【0255】

51. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の6つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~50のいずれか1つ

10

【0256】

52. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の3つの要素_1(ここで、k=3かつn=2である)からなる、実施形態1~51のいずれか1つに記載の誘導体。

【0257】

53. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の2つの要素_1(ここで、k=5かつn=2である)からなる、実施形態1~52のいずれか1つ

20

【0258】

54. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の1つの要素_1(ここで、k=11かつn=2である)からなる、実施形態1~53のいずれか1つに記載の誘導体。

【0259】

55. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の1つの要素_1(ここで、k=15かつn=2である)からなる、実施形態1~54のいずれか1つ

30

【0260】

56. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~55のいずれか1つに記載の誘導体。

【0261】

57. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置37に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~56のいずれか1つに記載の誘導体。

【0262】

58. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置38に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~57のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0263】

59. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置39に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~58のいずれか1つに記載の誘導体。

【0264】

60. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置40に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~59のいずれか1つに記載の誘導体。

【0265】

61. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置41に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~60のいずれか1つに記載の誘導体。

【0266】

50

62. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置42に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~61のいずれか1つに記載の誘導体。

【0267】

63. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置43に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~62のいずれか1つに記載の誘導体。

【0268】

64. 第1及び第2の延長部分のそれぞれがChem.1である、実施形態1~63のいずれか1つに記載の誘導体。

【0269】

65. 第1及び第2の延長部分のそれぞれがChem.1aである、実施形態1~64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0270】

66. 式Iにおいて、

(i) Xaa₇が、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、N -アセチル-ヒスチジン、N -ホルミル-ヒスチジン、又は -メチル-ヒスチジンであり; Xaa₈が、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり; Xaa₁₂が、Pheであり; Xaa₁₆が、Val又はLeuであり; Xaa₁₈が、Ser、Lys、又はArgであり; Xaa₁₉が、Tyr又はGlnであり; Xaa₂₀が、Leu又はMetであり; Xaa₂₂が、Gly又はGluであり; Xaa₂₃が、Gln、Glu、又はArgであり; Xaa₂₅が、Ala又はValであり; Xaa₂₆が、Arg又はLysであり; Xaa₂₇が、Glu、Lys、又はLeuであり; Xaa₃₀が、Ala又はGluであり; Xaa₃₁が、Trp又はHisであり; Xaa₃₃が、Val、Lys、又はArgであり; Xaa₃₄が、Arg、Lys、又はAsnであり; Xaa₃₅が、Glyであり; Xaa₃₆が、Arg又はGlyであり; Xaa₃₇が、Gly、Pro、又はLysであり; Xaa₃₈が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₃₉が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₀が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₁が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₂が、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₃が、Lysであるか、又は存在しない、又は、好ましくは、

(ii) Xaa₇がL-ヒスチジン若しくはデスアミノ-ヒスチジンであり; Xaa₈がAibであり; Xaa₁₂がPheであり; Xaa₁₆がValであり; Xaa₁₈がSerであり; Xaa₁₉がTyrであり; Xaa₂₀がLeuであり; Xaa₂₂がGlyであり; Xaa₂₃がGlnであり; Xaa₂₅がAlaであり; Xaa₂₆がArgであり; Xaa₂₇が、Glu又はLysであり; Xaa₃₀がAlaであり; Xaa₃₁がTrpであり; Xaa₃₃がValであり; Xaa₃₄がArgであり; Xaa₃₅がGlyであり; Xaa₃₆がArgであり; Xaa₃₇が、Gly、Pro、又はLysであり; Xaa₃₈が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₃₉が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₀が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₁が、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₂が、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず; Xaa₄₃が、Lysであるか、又は存在しない、実施形態1~65のいずれか1つに記載の誘導体。

【0271】

67.

i) Xaa₄₂が存在しない場合、Xaa₄₃も存在せず; 及び/又は
ii) Xaa₄₁が存在しない場合、Xaa₄₂及びXaa₄₃も存在しない、
実施形態1~66のいずれか1つに記載の誘導体。

【0272】

68. Xaa₄₀が存在しない場合、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1~67のいずれか1つに記載の誘導体。

【0273】

69. Xaa₃₉が存在しない場合、Xaa₄₀、Xaa₄₁、Xaa₄₂及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1~68のいずれか1つに記載の誘導体。

【0274】

10

20

30

40

50

70. Xaa₃₈が存在しない場合、Xaa₃₉、Xaa₄₀、Xaa₄₁、Xaa₄₂及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1～69のいずれか1つに記載の誘導体。

【0275】

71. Xaa₇がHisである、実施形態1～70のいずれか1つに記載の誘導体。

【0276】

72. Xaa₇がデスアミノ-ヒスチジンである、実施形態1～71のいずれか1つに記載の誘導体。

【0277】

73. Xaa₈がAibである、実施形態1～72のいずれか1つに記載の誘導体。

【0278】

74. Xaa₁₂がPheである、実施形態1～73のいずれか1つに記載の誘導体。

【0279】

75. Xaa₁₆がValである、実施形態1～74のいずれか1つに記載の誘導体。

【0280】

76. Xaa₁₈がSerである、実施形態1～75のいずれか1つに記載の誘導体。

【0281】

77. Xaa₁₉がTyrである、実施形態1～76のいずれか1つに記載の誘導体。

【0282】

78. Xaa₂₀がLeuである、実施形態1～77のいずれか1つに記載の誘導体。

【0283】

79. Xaa₂₂がGlyである、実施形態1～78のいずれか1つに記載の誘導体。

【0284】

80. Xaa₂₂がGluである、実施形態1～79のいずれか1つに記載の誘導体。

【0285】

81. Xaa₂₃がGlnである、実施形態1～80のいずれか1つに記載の誘導体。

【0286】

82. Xaa₂₅がAlaである、実施形態1～81のいずれか1つに記載の誘導体。

【0287】

83. Xaa₂₆がArgである、実施形態1～82のいずれか1つに記載の誘導体。

【0288】

84. Xaa₂₇がGluである、実施形態1～83のいずれか1つに記載の誘導体。

【0289】

85. Xaa₂₇がLysである、実施形態1～84のいずれか1つに記載の誘導体。

【0290】

86. Xaa₃₀がAlaである、実施形態1～85のいずれか1つに記載の誘導体。

【0291】

87. Xaa₃₁がTrpである、実施形態1～86のいずれか1つに記載の誘導体。

【0292】

88. Xaa₃₃がValである、実施形態1～87のいずれか1つに記載の誘導体。

【0293】

89. Xaa₃₄がArgである、実施形態1～88のいずれか1つに記載の誘導体。

【0294】

90. Xaa₃₅がGlyである、実施形態1～89のいずれか1つに記載の誘導体。

【0295】

91. Xaa₃₆がArgである、実施形態1～90のいずれか1つに記載の誘導体。

【0296】

92. Xaa₃₇がGlyである、実施形態1～91のいずれか1つに記載の誘導体。

【0297】

93. Xaa₃₇がLysである、実施形態1～92のいずれか1つに記載の誘導体。

【0298】

10

20

30

40

50

94. Xaa₃₇がProである、実施形態1～93のいずれか1つに記載の誘導体。
【0299】
95. Xaa₃₈がSerである、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。
【0300】
96. Xaa₃₈がGlyである、実施形態1～95のいずれか1つに記載の誘導体。
【0301】
97. Xaa₃₈がLysである、実施形態1～96のいずれか1つに記載の誘導体。
【0302】
98. Xaa₃₈が存在しない、実施形態1～97のいずれか1つに記載の誘導体。
【0303】 10
99. Xaa₃₈がAlaである、実施形態1～98のいずれか1つに記載の誘導体。
【0304】
100. Xaa₃₈がGluである、実施形態1～99のいずれか1つに記載の誘導体。
【0305】
101. Xaa₃₈がProである、実施形態1～100のいずれか1つに記載の誘導体。
【0306】
102. Xaa₃₉がSerである、実施形態1～101のいずれか1つに記載の誘導体。
【0307】
103. Xaa₃₉がGlyである、実施形態1～102のいずれか1つに記載の誘導体。
【0308】 20
104. Xaa₃₉がLysである、実施形態1～103のいずれか1つに記載の誘導体。
【0309】
105. Xaa₃₉が存在しない、実施形態1～104のいずれか1つに記載の誘導体。
【0310】
106. Xaa₃₉がAlaである、実施形態1～105のいずれか1つに記載の誘導体。
【0311】
107. Xaa₃₉がGluである、実施形態1～106のいずれか1つに記載の誘導体。
【0312】
108. Xaa₃₉がProである、実施形態1～107のいずれか1つに記載の誘導体。
【0313】 30
109. Xaa₄₀がSerである、実施形態1～108のいずれか1つに記載の誘導体。
【0314】
110. Xaa₄₀がGlyである、実施形態1～109のいずれか1つに記載の誘導体。
【0315】
111. Xaa₄₀がLysである、実施形態1～110のいずれか1つに記載の誘導体。
【0316】
112. Xaa₄₀が存在しない、実施形態1～111のいずれか1つに記載の誘導体。
【0317】
113. Xaa₄₀がAlaである、実施形態1～112のいずれか1つに記載の誘導体。
【0318】 40
114. Xaa₄₀がGluである、実施形態1～113のいずれか1つに記載の誘導体。
【0319】
115. Xaa₄₀がProである、実施形態1～114のいずれか1つに記載の誘導体。
【0320】
116. Xaa₄₁がSerである、実施形態1～115のいずれか1つに記載の誘導体。
【0321】
117. Xaa₄₁がAlaである、実施形態1～116のいずれか1つに記載の誘導体。
【0322】
118. Xaa₄₁がLysである、実施形態1～117のいずれか1つに記載の誘導体。
【0323】 50

119. Xaa₄₁が存在しない、実施形態1～118のいずれか1つに記載の誘導体。
【0324】
120. Xaa₄₁がGlyである、実施形態1～119のいずれか1つに記載の誘導体。
【0325】
121. Xaa₄₁がGluである、実施形態1～120のいずれか1つに記載の誘導体。
【0326】
122. Xaa₄₁がProである、実施形態1～121のいずれか1つに記載の誘導体。
【0327】
123. Xaa₄₂がProである、実施形態1～122のいずれか1つに記載の誘導体。
【0328】 10
124. Xaa₄₂がLysである、実施形態1～123のいずれか1つに記載の誘導体。
【0329】
125. Xaa₄₂が存在しない、実施形態1～124のいずれか1つに記載の誘導体。
【0330】
126. Xaa₄₂がGlyである、実施形態1～125のいずれか1つに記載の誘導体。
【0331】
127. Xaa₄₂がAlaである、実施形態1～126のいずれか1つに記載の誘導体。
【0332】
128. Xaa₄₂がGluである、実施形態1～127のいずれか1つに記載の誘導体。
【0333】 20
129. Xaa₄₃がLysである、実施形態1～128のいずれか1つに記載の誘導体。
【0334】
130. Xaa₄₃が存在しない、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。
【0335】
131. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で12のアミノ酸変化を有する、実施形態1～130のいずれか1つに記載の誘導体。
【0336】
132. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で11のアミノ酸変化を有する、実施形態1～131のいずれか1つに記載の誘導体。
【0337】 30
133. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で10のアミノ酸変化を有する、実施形態1～132のいずれか1つに記載の誘導体。
【0338】
134. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で9つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～133のいずれか1つに記載の誘導体。
【0339】
135. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で8つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～134のいずれか1つに記載の誘導体。
【0340】
136. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で7つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～135のいずれか1つに記載の誘導体。
【0341】 40
137. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で6つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～136のいずれか1つに記載の誘導体。
【0342】
138. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で5つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～137のいずれか1つに記載の誘導体。
【0343】
139. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で4つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～138のいずれか1つに記載の誘導体。
【0344】 50

【 0 3 4 4 】

140. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で3つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～139のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 4 5 】

141. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で2つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～140のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 4 6 】

142. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で1つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～141のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 4 7 】

143. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で1つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～142のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 4 8 】

144. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で2つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～143のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 4 9 】

145. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で3つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～144のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 0 】

146. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で4つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～145のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 1 】

147. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で5つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～146のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 2 】

148. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で6つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～147のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 3 】

149. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で7つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～148のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 4 】

150. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で8つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～149のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 5 】

151. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で9つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～150のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 6 】

152. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で10のアミノ酸変化を有する、実施形態1～151のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 7 】

153. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが4つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～152のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 8 】

154. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが5つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～153のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 5 9 】

155. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが6つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～154のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 6 0 】

156. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが7つのアミノ酸変化を有

10

20

30

40

50

する、実施形態1～155のいずれか1つに記載の誘導体。

【0361】

157. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが8つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～156のいずれか1つに記載の誘導体。

【0362】

158. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが9つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～157のいずれか1つに記載の誘導体。

【0363】

159. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが10のアミノ酸変化を有する、実施形態1～158のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0364】

160. GLP-1ペプチドが1つのLysだけを組み込む、実施形態1～159のいずれか1つに記載の誘導体。

【0365】

161. GLP-1ペプチドが、以下のGLP-1(7-37)(配列番号1)の類似体:i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)(配列番号10)、ii)(8Aib、22E、26R、34R、37K)(配列番号6) iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)(配列番号2)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)(配列番号3)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)(配列番号4)、vi)(8Aib、22E、26R、34R、38K)(配列番号7)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)(配列番号5)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)(配列番号9)、ix)(8Aib、26R、34R、38K)(配列番号8)、x)(8Aib、22E、26R、34R、38A、39E、40A、41P、42K)(配列番号11)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38E、39P、40P、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38P、39A、40E、41E、42K)(配列番号13)、xiii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40P、41A、42A、43K)(配列番号14)、xiv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40A、41E、42G、43K)(配列番号15)、xv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40E、41A、42E、43K)(配列番号16)、xvi)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38G、39K)(配列番号17)、及びxvii)(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)(配列番号18)から選択される、実施形態1～160のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0366】

162. 塩;好ましくは塩基性塩若しくは酸性塩(酸酢酸塩、塩基性ナトリウム塩、又は塩基性カリウム塩等);より好ましくは、塩基性塩(ナトリウム塩又はカリウム塩等);最も好ましくはナトリウム塩の形態の、実施形態1～161のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0367】

163. GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1～162のいずれか1つに記載の誘導体。

【0368】

164. 完全GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1～163のいずれか1つに記載の誘導体。

【0369】

165. インビトロにおいて生物学的に活性である、実施形態1～164のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0370】

166. インビトロにおいて強力である、実施形態1～165のいずれか1つに記載の誘導体。

【0371】

167. ヒトGLP-1受容体を活性化することができる、実施形態1～166のいずれか1つに記載の誘導体。

【0372】

168. ヒトGLP-1受容体を発現する全細胞によるアッセイにおいてヒトGLP-1受容体を活性化することができ、アッセイが、HSAの非存在下において(0%のHSA)及び/又はHSAの存在下において(1%のHSA)、好ましくはHSAの非存在下において、実施される、実施形態1～167のいずれか1つに記載の誘導体。

50

【 0 3 7 3 】

169. ヒトGLP-1受容体の応答が、レポーター遺伝子アッセイ(実施例35のアッセイ等)において測定される、実施形態1～168のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 7 4 】

170. インビトロでの生物活性又は効力が、本質的に実施例35において説明されるように特定される、実施形態1～169のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 7 5 】

171. 300pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～170のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 7 6 】

172. 200pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～171のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 7 7 】

173. 100pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～172のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 7 8 】

174. 75pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～173のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 7 9 】

175. 50pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～174のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 0 】

176. 25pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～175のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 1 】

177. 15pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～176のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 2 】

178. 10pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～177のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 3 】

179. EC₅₀が、本質的に実施例35において説明されるように特定される、実施形態1～178のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 4 】

180. セマグルチドのEC₅₀の30倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1～179のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 5 】

181. セマグルチドのEC₅₀の20倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1～180のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 6 】

182. セマグルチドのEC₅₀の10倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1～181のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 7 】

183. セマグルチドのEC₅₀の7.5倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1～182のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 3 8 8 】

10

20

30

40

50

184. セマグルチドの EC_{50} の5倍未満の EC_{50} に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドの EC_{50} が、誘導体の EC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～183のいずれか1つに記載の誘導体。

【0389】

185. セマグルチドの EC_{50} の2.5倍未満の EC_{50} に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドの EC_{50} が、誘導体の EC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～184のいずれか1つに記載の誘導体。

【0390】

186. セマグルチドの EC_{50} の1.5倍未満の EC_{50} に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドの EC_{50} が、誘導体の EC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～185のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0391】

187. EC_{50} が、本質的に実施例35において説明されるように特定される、実施形態1～186のいずれか1つに記載の誘導体。

【0392】

188. GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～187のいずれか1つに記載の誘導体。

【0393】

189. 低濃度のHSA(最大0.001%の最終アッセイ濃度)において、GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～188のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0394】

190. 高濃度のHSA(2.0%の最終アッセイ濃度)において、GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～189のいずれか1つに記載の誘導体。

【0395】

191. ヒトGLP-1受容体への結合が、競合結合アッセイ(実施例36のアッセイ等)において測定される、実施形態1～190のいずれか1つに記載の誘導体。

【0396】

192. インビトロでのヒトGLP-1受容体への結合が、本質的に実施例36に説明されるように特定される、実施形態1～191のいずれか1つに記載の誘導体。

【0397】

30

193. 低濃度のHSAにおいて、5.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～192のいずれか1つに記載の誘導体。

【0398】

194. 低濃度のHSAにおいて、3.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～193のいずれか1つに記載の誘導体。

【0399】

195. 低濃度のHSAにおいて、2.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～194のいずれか1つに記載の誘導体。

【0400】

196. 低濃度のHSAにおいて、1.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～195のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0401】

197. 低濃度のHSAにおいて、0.5nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～196のいずれか1つに記載の誘導体。

【0402】

198. IC_{50} が、最大0.001%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態1～197のいずれか1つに記載の誘導体。

【0403】

199. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の10倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に

50

結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~198のいずれか1つに記載の誘導体。

【0404】

200. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の8倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~199のいずれか1つに記載の誘導体。

【0405】

201. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の6倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~200のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0406】

202. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の4倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~201のいずれか1つに記載の誘導体。

【0407】

203. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の2倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~202のいずれか1つに記載の誘導体。

【0408】

204. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の1.5倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~203のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0409】

205. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の1倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~204のいずれか1つに記載の誘導体。

【0410】

206. 低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の0.6倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~205のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0411】

207. IC_{50} が、最大0.001%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態1~206のいずれか1つに記載の誘導体。

【0412】

208. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、300nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~207のいずれか1つに記載の誘導体。

【0413】

209. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、125nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~208のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0414】

210. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、75nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~209のいずれか1つに記載の誘導体。

【0415】

211. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、50nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~210のいずれか1つに記載の誘導体。

【0416】

212. IC_{50} が、2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態1~211のいずれか1つに記載の誘導体。

【0417】

50

213. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の1倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~137のいずれか1つに記載の誘導体。

【0418】

214. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の0.5倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~138のいずれか1つに記載の誘導体。

【0419】

215. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の0.25倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~139のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0420】

216. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の0.17倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1~140のいずれか1つに記載の誘導体。

【0421】

217. IC_{50} が、2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態1~216のいずれか1つに記載の誘導体。

【0422】

218. 改善された薬物動態学的特性を有する、実施形態1~217のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0423】

219. 増加した半減期及び/又は減少したクリアランスを有する、実施形態1~218のいずれか1つに記載の誘導体。

【0424】

220. 月1回投与に適切である、実施形態1~219のいずれか1つに記載の誘導体。

【0425】

221. s.c.投与のための、実施形態1~220のいずれか1つに記載の誘導体。

【0426】

222. 薬物動態学的(PK)試験において、インビボで試験される、実施形態1~221のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0427】

223. 任意の適切な動物モデル(マウス、ラット、サル、イヌ、又はブタ等)において試験される、実施形態1~222のいずれか1つに記載の誘導体。

【0428】

224. セマグルチドと比較される、実施形態1~223のいずれか1つに記載の誘導体。

【0429】

225. セマグルチドと比較したときに、ミニブタにおいて、i.v.投与後の改善されたインビボでの終末相半減期($T_{1/2}$)を有する、実施形態1~224のいずれか1つに記載の誘導体。

【0430】

40

226. 終末相半減期が、任意の適切な試験プロトコル(実施例37において説明されるもの等)を使用して、ミニブタにおいてi.v.投与後にインビボで特定される、実施形態1~225のいずれか1つに記載の誘導体。

【0431】

227. 終末相半減期が、本質的に実施例37に説明されるように、ミニブタにおいてi.v.投与後にインビボで特定される、実施形態1~226のいずれか1つに記載の誘導体。

【0432】

228. 少なくとも100時間の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T_{1/2}$)を有する、実施形態1~227のいずれか1つに記載の誘導体。

【0433】

50

229. 少なくとも125時間の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~228のいずれか1つに記載の誘導体。

【0434】

230. 少なくとも150時間の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~229のいずれか1つに記載の誘導体。

【0435】

231. 少なくとも175時間の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~230のいずれか1つに記載の誘導体。

【0436】

232. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.1倍の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~231のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0437】

233. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.5倍の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~232のいずれか1つに記載の誘導体。

【0438】

234. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.8倍の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~233のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0439】

235. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも3.3倍の、ミニブタにおいてのi.v.投与後のインピボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1~234のいずれか1つに記載の誘導体。

【0440】

236. インピボにおいて強力である、実施形態1~235のいずれか1つに記載の誘導体。

【0441】

237. 任意の適切な動物モデル(マウス又はブタ等)において特定されたときに、インピボにおいて強力である、実施形態1~236のいずれか1つに記載の誘導体。

【0442】

30

238. 動物モデルがdb/dbマウスである、実施形態1~237のいずれか1つに記載の誘導体。

【0443】

239. 血糖低下効果が特定される、実施形態1~238のいずれか1つに記載の誘導体。

【0444】

240. 体重減少効果が特定される、実施形態1~239のいずれか1つに記載の誘導体。

【0445】

241. 血糖低下効果及び/又は体重減少効果が、任意の適切な試験プロトコル及び方法論(例えば、実施例38に説明されるような)を用いて、db/dbマウスにおいて、インピボで特定される、実施形態1~240のいずれか1つに記載の誘導体。

【0446】

40

242. 血糖低下効果及び/又は体重減少効果が、本質的に実施例38に説明されるように、db/dbマウスにおいて、インピボで特定される、実施形態1~241のいずれか1つに記載の誘導体。

【0447】

243. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、48時間後の血糖を低下させるインピボでの効果を有する、実施形態1~242のいずれか1つに記載の誘導体。

【0448】

244. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも15%減少する、実施形態1~243のいずれか1つに記載の誘導体。

【0449】

50

245. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも30%減少する、実施形態1~244のいずれか1つに記載の誘導体。

【0450】

246. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも45%減少する、実施形態1~245のいずれか1つに記載の誘導体。

【0451】

247. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも60%減少する、実施形態1~246のいずれか1つに記載の誘導体。

【0452】

248. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、72時間後の血糖を低下させるインピボでの効果を有する、実施形態1~247のいずれか1つに記載の誘導体。 10

【0453】

249. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、96時間後の血糖を低下させるインピボでの効果を有する、実施形態1~248のいずれか1つに記載の誘導体。

【0454】

250. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも15%減少する、実施形態1~249のいずれか1つに記載の誘導体。

【0455】

251. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも10%減少する、実施形態1~250のいずれか1つに記載の誘導体。 20

【0456】

252. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも15%減少する、実施形態1~251のいずれか1つに記載の誘導体。

【0457】

253. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも20%減少する、実施形態1~252のいずれか1つに記載の誘導体。

【0458】

254. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも40%減少する、実施形態1~253のいずれか1つに記載の誘導体。

【0459】

255. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、48時間後の体重を減少させるインピボでの効果を有する、実施形態1~254のいずれか1つに記載の誘導体。 30

【0460】

256. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも2%減少する、実施形態1~255のいずれか1つに記載の誘導体。

【0461】

257. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも4%減少する、実施形態1~256のいずれか1つに記載の誘導体。

【0462】

258. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも5%減少する、実施形態1~257のいずれか1つに記載の誘導体。 40

【0463】

259. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも6%減少する、実施形態1~258のいずれか1つに記載の誘導体。

【0464】

260. db/dbマウスモデルでの一回投与試験において特定された、72時間後の体重を減少させるインピボでの効果を有する、実施形態1~259のいずれか1つに記載の誘導体。

【0465】

261. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、96時間後の体重を減少させるインピボでの効果を有する、実施形態1~260のいずれか1つに記載の誘導体。 50

【 0 4 6 6 】

262. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも1%減少する、実施形態1～261のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 6 7 】

263. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも3%減少する、実施形態1～262のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 6 8 】

264. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも4%減少する、実施形態1～263のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 6 9 】

265. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも5%減少する、実施形態1～264のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 0 】

266. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも6%減少する、実施形態1～265のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 1 】

267. 動物モデルがブタである、実施形態1～266のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 2 】

268. 動物モデルがLYDブタである、実施形態1～267のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 3 】

269. 食物摂取量の減少が、インビボでの薬力学的(PD)試験において特定される、実施形態1～268のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 4 】

270. 食物摂取量の減少が、例えば、実施例39において説明されるような、任意の適切な試験プロトコル及び方法論を使用して、ブタにおいて、インビボで特定される、実施形態1～269のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 5 】

271. 食物摂取量の減少が、本質的に実施例39において説明されるような、任意の適切な試験プロトコル及び方法論を使用して、ブタにおいて、インビボで特定される、実施形態1～270のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 6 】

272. その単回用量の投与後の最初の24時間(0～24時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1～271のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 7 】

273. その単回用量の投与後の第2の24時間(24～48時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1～272のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 8 】

274. その単回用量の投与後の第3の24時間(48～72時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1～273のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 7 9 】

275. その単回用量の投与後の第4の24時間(72～96時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1～274のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 8 0 】

276. Chem.21、Chem.22、Chem.23、Chem.24、Chem.25、Chem.26、Chem.27、Chem.28、Chem.29、Chem.30、Chem.31、Chem.32、Chem.33、Chem.34、Chem.35、Chem.36、Chem.37、Chem.38、Chem.39、Chem.40、Chem.41、Chem.42、Chem.43、Chem.44、Chem.45、Chem.46、

10

20

30

40

50

Chem.47、Chem.48、Chem.49、Chem.50、Chem.51、Chem.52、Chem.53、及びChem.54から選択されるGLP-1誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0481】

277.実施例1~34、好ましくは1~20、のいずれか1つに示された化学構造から選択されるGLP-1誘導体;又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0482】

278.実施例1~34、好ましくは1~20、のいずれか1つに示されたGLP-1誘導体名から選択されるGLP-1誘導体;又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0483】

279.実施形態1~275のいずれか1つに記載の誘導体である、実施形態276~278のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0484】

280.GLP-1(7-37)(配列番号1)を比較した場合以下のアミノ酸変化:iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)(配列番号2)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)(配列番号3)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)(配列番号4)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)(配列番号5)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)(配列番号9)、ix)(8Aib、26R、34R、38K)(配列番号8)、x)(8Aib、22E、26R、34R、38A、39E、40A、41P、42K)(配列番号11)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38E、39P、40P、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38P、39A、40E、41E、42K)(配列番号13)、xiii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40P、41A、42A、43K)(配列番号14)、xiv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40A、41E、42G、43K)(配列番号15)、xv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40E、41A、42E、43K)(配列番号16)、xvi)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38G、39K)(配列番号17)、又はxvii)(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)(配列番号18)を含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

20

【0485】

281.GLP-1(7-37)(配列番号1)を比較した場合以下のアミノ酸変化:40K、41K、42K、又は43Kを含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【0486】

282.実施形態1において定義されるような式IのGLP-1ペプチドである、実施形態280~281のいずれか1つに記載の中間生成物。

30

【0487】

283.実施形態66~162のいずれか1つにおいて定義されるようなGLP-1ペプチドである、実施形態280~282のいずれか1つに記載の中間生成物。

【0488】

284.以下のGLP-1(7-37)(配列番号1)の類似体:i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)(配列番号10)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)(配列番号2)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)(配列番号3)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)(配列番号4)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)(配列番号5)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)(配列番号9)、ix)(8Aib、26R、34R、38K)(配列番号8)、x)(8Aib、22E、26R、34R、38A、39E、40A、41P、42K)(配列番号11)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38E、39P、40P、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38P、39A、40E、41E、42K)(配列番号13)、xiii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40P、41A、42A、43K)(配列番号14)、xiv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40A、41E、42G、43K)(配列番号15)、xv)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40E、41A、42E、43K)(配列番号16)、xvi)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38G、39K)(配列番号17)、及びxvii)(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)(配列番号18)から選択される、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

40

【0489】

285.実施形態1~279のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態280~284のいずれか1つに記載の類似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

50

【0490】

286. 医薬として使用するための、実施形態1~279のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態280~284のいずれか1つに記載の類似体。

【0491】

287. (i) 糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;

(ii) 糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、-細胞アポトーシスの減少、-細胞機能及び/若しくは-細胞量の増加、並びに/又は-細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v) 例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置; むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防; 胃運動性の減少; 胃排出の遅延; 身体的運動性の増加; 並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi) 糖尿病性合併症、例えば、血管障害; 末梢神経障害を含む神経障害; 腎障害; 及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

(vii) 脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下; HDLの増加; 小粒子高密度LDLの低下; VLDLの低下; トリグリセリドの低下; コレステロールの低下; ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下; インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;

(viii) 心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置; 並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

(ix) 胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎; 消化不良、及び/若しくは胃潰瘍; 並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置; 重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防; 患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療; 患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減; 並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii) 脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置; 並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置に使用される、実施形態1~279のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態280~284のいずれか1つに記載の類似体。

【0492】

288.

(i) 糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;

(ii) 糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、-細胞アポトーシスの減少、-細胞機能及び/若しくは-細胞量の増加、並びに/又は-細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v) 例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi) 糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

(vii) 脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;

(viii) 心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

(ix) 胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii) 脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置のための医薬の製造における、実施形態1~279のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態280~284のいずれか1つに記載の類似体の使用。

【0493】

289.

(i) 糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;

(ii) 糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IG

10

20

30

40

50

T)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、 -細胞アポトーシスの減少、 -細胞機能及び/若しくは -細胞量の増加、並びに/又は -細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v) 例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi) 糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

(vii) 脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;

(viii) 心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

(ix) 胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii) 脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置のための方法であって、実施形態1~279のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態280~284のいずれか1つに記載の類似体の薬学的に活性な量が投与される、方法。

【0494】

追加の特定の実施形態

以下は、一連の追加の特定の本発明の特定の実施形態である。

【0495】

i). GLP-1ペプチドの誘導体であって、GLP-1ペプチドが、式I:

式I:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂-Xaa₄₃

[式中、

10

20

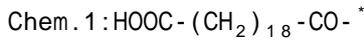
30

40

50

Xaa₇は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N -アセチル-ヒスチジン、N -ホルミル-ヒスチジン、 -メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり;Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり;Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり;Xaa₁₆は、Val又はLeuであり;Xaa₁₈は、Ser、Val、Lys、Arg、又はLeuであり;Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり;Xaa₂₀は、Leu又はMetであり;Xaa₂₂は、Gly又はGluであり;Xaa₂₃は、Gln、Glu、又はArgであり;Xaa₂₅は、Ala又はValであり;Xaa₂₆は、Arg又はLysであり;Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり;Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり;Xaa₃₁は、Trp又はHisであり;Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり;Xaa₃₄は、Arg、Lys、His、Asn、又はGlnであり;Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり;Xaa₃₆は、Arg又はGlyであり;Xaa₃₇は、Gly、Pro、又はLysであり;Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₂は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず;Xaa₄₃は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在しない]のペプチドであり、GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27、37、38、39、40、41、42、又は43に対応する位置にLys残基を含み、誘導体は、式Chem.1:

10



の第1及び第2の延長部分と;

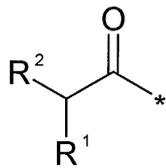
20

式Chem.2:

【0496】

【化15】

Chem. 2:



30

【0497】

[式中、

R¹は、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}-^*$ であり、ここで、qは、0~5の範囲の整数であり、

R²は、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-^*$ であり、ここで、wは、0~5の範囲の整数であり、

ただし、wが0の場合、qは1~5の範囲の整数であり、qが0の場合、wは1~5の範囲の整数である]

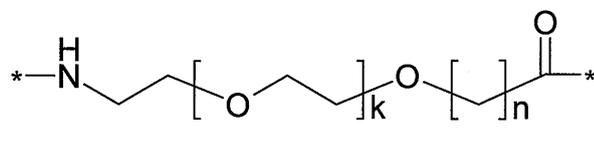
の分岐リンカーと;

それぞれが式Chem.3:

【0498】

【化16】

Chem. 3:



【0499】

50

[式中、kは、1～5の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

の要素_1を含む、第1及び第2の更なるリンカーと、
を含み、

第1の延長部分は、その^{*}-CO末端において、第1の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第1の^{*}-NH末端に結合しており、

第2の延長部分は、その^{*}-CO末端において、第2の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第2の^{*}-NH末端に結合しており、

分岐リンカーは、その^{*}-CO末端において、GLP-1ペプチドのLys残基の アミノ基に結合している、

GLP-1ペプチドの誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。 10

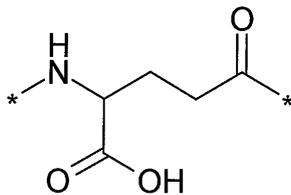
ii). q=4かつw=0である、実施形態i)に記載の誘導体。

iii). 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 4:

【0500】

【化17】

Chem. 4:



20

【0501】

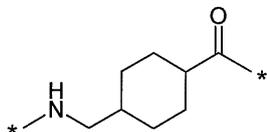
の要素_2を含む、実施形態i)又はii)に記載の誘導体。

iv). 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 5:

【0502】

【化18】

Chem. 5:



30

【0503】

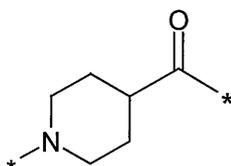
の要素_3を含む、実施形態i)～iii)のいずれか1つに記載の誘導体。

v). 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem. 6:

【0504】

【化19】

Chem. 6:



40

【0505】

の要素_4を含む、実施形態i)～iii)のいずれか1つに記載の誘導体。

50

vi).GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27に対応する位置にLys残基を含み、実施形態i)~v)のいずれか1つに記載の誘導体。

vii).GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置37に対応する位置にLys残基を含み、実施形態i)~v)のいずれか1つに記載の誘導体。

ix).GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27又は37に対応する位置にLys残基を含み、式Chem.3の5つの要素_1を組み込む、実施形態i)~v)のいずれか1つに記載の誘導体。

ix).GLP-1ペプチドが、以下のGLP-1(7-37)(配列番号1)の類似体:i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)、ii)(8Aib、22E、26R、34R、37K)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)、vi)(8Aib、22E、26R、34R、38K)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)、及びix)(8Aib、26R、34R、38K)より選択される、実施形態i)~v)のいずれか1つに記載の誘導体。

x).Chem.21、Chem.22、Chem.23、Chem.24、Chem.25、Chem.26、Chem.27、Chem.28、Chem.29、Chem.30、Chem.31、Chem.32、Chem.33、Chem.34、Chem.35、Chem.36、Chem.37、Chem.38、Chem.39、及びChem.40から選択されるGLP-1誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

xi).ナトリウム塩又はカリウム塩の形態の、実施形態i)~x)のいずれか1つに記載の誘導体。

xii).GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、以下のアミノ酸変化:iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)、及びviii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)を含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

xiii).以下のGLP-1(7-37)(配列番号1)の類似体:i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)、及びviii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)より選択される、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

xiv).医薬として使用するための、実施形態i)~xi)のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態xii)~xiii)のいずれか1つに記載の類似体。

xv).(i)糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;

(ii)糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、 -細胞アポトーシスの減少、 -細胞機能及び/若しくは -細胞量の増加、並びに/又は -細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv)認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v)例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi)糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

(vii)脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロ

10

20

30

40

50

ールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の障害;

(viii)心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

(ix)胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x)重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

(xi)多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii)脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

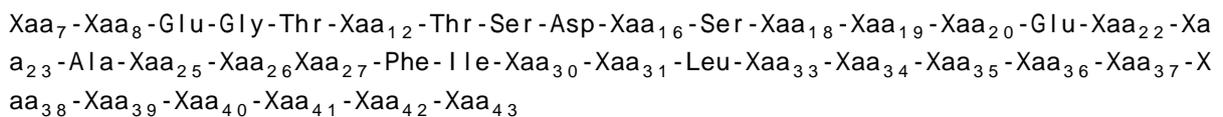
(xiii)睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは

(xiv)乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置に使用される、実施形態i)~xi)のいずれか1つに記載の誘導体又は実施形態xii)~xiii)のいずれか1つに記載の類似体。

【0506】

1. GLP-1ペプチドの誘導体であって、GLP-1ペプチドが、式I:

式I:



[式中、

Xaa₇は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N⁻-アセチル-ヒスチジン、N⁻-ホルミル-ヒスチジン、⁻-メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり;

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり;

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり;

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり;

Xaa₁₈は、Ser、Val、Lys、Arg、又はLeuであり;

Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり;

Xaa₂₀は、Leu又はMetであり;

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり;

Xaa₂₃は、Gln、Glu、又はArgであり;

Xaa₂₅は、Ala又はValであり;

Xaa₂₆は、Arg又はLysであり;

Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり;

Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり;

Xaa₃₁は、Trp又はHisであり;

Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり;

10

20

30

40

50

Xaa₃₄ は、Arg、Lys、His、Asn、又はGlnであり；
 Xaa₃₅ は、Gly又はAlaであり；
 Xaa₃₆ は、Arg又はGlyであり；
 Xaa₃₇ は、Gly、Pro、又はLysであり；
 Xaa₃₈ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず；
 Xaa₃₉ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず；
 Xaa₄₀ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず；
 Xaa₄₁ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず；
 Xaa₄₂ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在せず；
 Xaa₄₃ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lysであるか、又は存在しない]

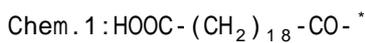
10

のペプチドであり、

GLP-1ペプチドは、GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27、37、38、39、40、41、42、又は43
 に対応する位置にLys残基を含み、

誘導体は、

式Chem. 1:



の第1及び第2の延長部分と；

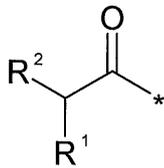
式Chem. 2:

【 0 5 0 7 】

【 化 2 0 】

20

Chem. 2:



【 0 5 0 8 】

[式中、

30

R¹ は、-(CH₂)_q-NH-^{*}であり、ここで、qは、0~5の範囲の整数であり、

R² は、-(CH₂)_w-NH-^{*}であり、ここで、wは、0~5の範囲の整数であり、

ただし、wが0の場合、qは1~5の範囲の整数であり、qが0の場合、wは1~5の範囲の整数
 である]

の分岐リンカーと；

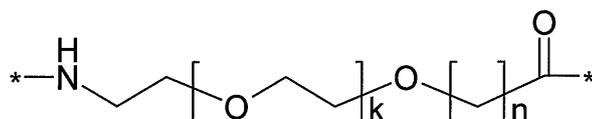
それぞれが式Chem. 3:

【 0 5 0 9 】

【 化 2 1 】

Chem. 3:

40



【 0 5 1 0 】

[式中、kは、1~5の範囲の整数であり、nは、1~5の範囲の整数である]

の要素_1を含む、第1及び第2の更なるリンカーと、

を含み、

第1の延長部分は、その^{*}-CO末端において、第1の更なるリンカーを介して、分岐リンカ

50

一の第1の^{*}-NH末端に結合しており、

第2の延長部分は、その^{*}-CO末端において、第2の更なるリンカーを介して、分岐リンカーの第2の^{*}-NH末端に結合しており、

分岐リンカーは、その^{*}-CO末端において、GLP-1ペプチドのLys残基の アミノ基に結合している、

GLP-1ペプチドの誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0511】

2. q=4かつw=0である、実施形態1に記載の誘導体。

【0512】

3. Chem.2がeps-Lys(Bis)を表す、実施形態1又は2に記載の誘導体。

10

【0513】

4. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも1つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~3のいずれか1つに記載の誘導体。

【0514】

5. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも2つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~4のいずれか1つに記載の誘導体。

【0515】

6. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも3つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~5のいずれか1つに記載の誘導体。

【0516】

20

7. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも4つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~6のいずれか1つに記載の誘導体。

【0517】

8. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、少なくとも5つの式Chem.3の要素_1を含む、実施形態1~7のいずれか1つに記載の誘導体。

【0518】

9. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の2つの要素_1を組み込む、実施形態1~5のいずれか1つに記載の誘導体。

【0519】

10. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の3つの要素_1を組み込む、実施形態1~6のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0520】

11. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の4つの要素_1を組み込む、実施形態1~7のいずれか1つに記載の誘導体。

【0521】

12. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.3の5つの要素_1を組み込む、実施形態1~8のいずれか1つに記載の誘導体。

【0522】

13. k=1かつn=1である、実施形態1~12のいずれか1つに記載の誘導体。

【0523】

40

14. Chem.3がOEGを表す、実施形態1~13のいずれか1つに記載の誘導体。

【0524】

15. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、^{*}-NH又は^{*}-N基及び^{*}-CO基を組み込む、実施形態1~14のいずれか1つに記載の誘導体。

【0525】

16. 第1の延長部分の^{*}-CO末端がアミド結合によって第1の更なるリンカーの^{*}-NH又は^{*}-N末端に接続され、第1の更なるリンカーの^{*}-CO末端がアミド結合によって、分岐リンカーの第1の^{*}-NH末端に接続されており、

第2の延長部分の^{*}-CO末端がアミド結合によって第2の更なるリンカーの^{*}-NH又は^{*}-N末端に接続され、第2の更なるリンカーの^{*}-CO末端がアミド結合によって、分岐リンカーの

50

第2の*-NH末端に接続されている、
実施形態1～15のいずれか1つに記載の誘導体。

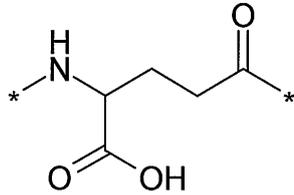
【0526】

17. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.4:

【0527】

【化22】

Chem. 4:



10

【0528】

の要素_2を含む、実施形態1～16のいずれか1つに記載の誘導体。

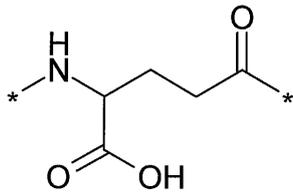
【0529】

18. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.4:

【0530】

【化23】

Chem. 4:



30

【0531】

の1つの要素_2を組み込む、実施形態17に記載の誘導体。

【0532】

19. Chem.4がgGluを表す、実施形態17又は18に記載の誘導体。

【0533】

20. Chem.4がgGluのL体を表す、実施形態17～19のいずれか1つに記載の誘導体。

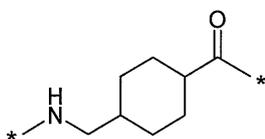
【0534】

21. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.5:

【0535】

【化24】

Chem. 5:



【0536】

の要素_3を含む、実施形態1～20のいずれか1つに記載の誘導体。

50

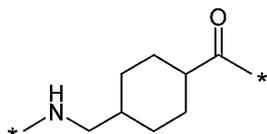
【 0 5 3 7 】

22. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.5:

【 0 5 3 8 】

【 化 2 5 】

Chem. 5:



10

【 0 5 3 9 】

の1つの要素_3を組み込む、実施形態1~21のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 4 0 】

23. Chem.5がTrxを表す、実施形態21~22のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 4 1 】

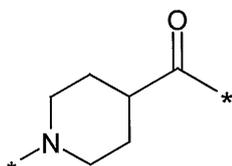
24. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.6:

【 0 5 4 2 】

【 化 2 6 】

20

Chem. 6:



【 0 5 4 3 】

の要素_4を含む、実施形態1~23のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 4 4 】

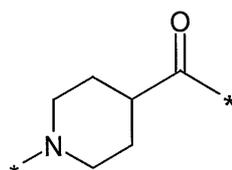
25. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、式Chem.6:

【 0 5 4 5 】

【 化 2 7 】

30

Chem. 6:



40

【 0 5 4 6 】

の1つの要素_4を組み込む、実施形態1~24のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 4 7 】

26. Chem.6がInpを表す、実施形態24又は25に記載の誘導体。

【 0 5 4 8 】

27. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の2つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

50

【 0 5 4 9 】

28. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.6の1つの要素_4、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の2つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 5 0 】

29. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の2つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【 0 5 5 1 】

30. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の3つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 5 2 】

31. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の4つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【 0 5 5 3 】

32. 第1の更なるリンカー及び第2の更なるリンカーのそれぞれが、示された配列中にアミド結合を介して相互接続した式Chem.5の1つの要素_3、式Chem.4の1つの要素_2及び式Chem.3の5つの要素_1(ここで、k=1かつn=1である)からなる、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 5 4 】

33. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 5 5 】

34. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置37に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【 0 5 5 6 】

35. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置38に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 5 7 】

36. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置39に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 5 8 】

37. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置40に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【 0 5 5 9 】

38. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置41に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 6 0 】

39. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置42に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 6 1 】

40. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置43に対応する位置にLys残基を含む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 5 6 2 】

50

41. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置27又は37に対応する位置にLys残基を含み、式Chem.3の5つの要素_1を組み込む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【0563】

42. 式Chem.4の1つの要素_2を更に組み込む、実施形態41に記載の誘導体。

【0564】

43. 式Chem.5の1つの要素_3を更に組み込む、実施形態41又は42に記載の誘導体。

【0565】

44. GLP-1(7-37)(配列番号1)の位置38、39、40、41、42、又は43に対応する位置にLys残基を含み、式Chem.3の2~4つの要素_1を組み込む、実施形態1~32のいずれか1つに記載の誘導体。

【0566】

45. 式Chem.4の1つの要素_2を更に組み込む、実施形態44に記載の誘導体。

【0567】

46. 式Chem.5の1つの要素_3又は式Chem.6の1つの要素_4を更に組み込む、実施形態44又は45に記載の誘導体。

【0568】

47. Xaa₄₂が存在しない場合、Xaa₄₃も存在しない、実施形態1~46のいずれか1つに記載の誘導体。

【0569】

48. Xaa₄₁が存在しない場合、Xaa₄₂及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1~47のいずれか1つに記載の誘導体。

【0570】

49. Xaa₄₀が存在しない場合、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1~48のいずれか1つに記載の誘導体。

【0571】

50. Xaa₃₉が存在しない場合、Xaa₄₀、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1~49のいずれか1つに記載の誘導体。

【0572】

51. Xaa₃₈が存在しない場合、Xaa₃₉、Xaa₄₀、Xaa₄₁、Xaa₄₂、及びXaa₄₃も存在しない、実施形態1~50のいずれか1つに記載の誘導体。

【0573】

52. Xaa₇がHisである、実施形態1~51のいずれか1つに記載の誘導体。

【0574】

53. Xaa₈がAibである、実施形態1~52のいずれか1つに記載の誘導体。

【0575】

54. Xaa₁₂がPheである、実施形態1~53のいずれか1つに記載の誘導体。

【0576】

55. Xaa₁₆がValである、実施形態1~54のいずれか1つに記載の誘導体。

【0577】

56. Xaa₁₈がSerである、実施形態1~55のいずれか1つに記載の誘導体。

【0578】

57. Xaa₁₉がTyrである、実施形態1~56のいずれか1つに記載の誘導体。

【0579】

58. Xaa₂₀がLeuである、実施形態1~57のいずれか1つに記載の誘導体。

【0580】

59. Xaa₂₂がGlyである、実施形態1~58のいずれか1つに記載の誘導体。

【0581】

60. Xaa₂₂がGluである、実施形態1~58のいずれか1つに記載の誘導体。

【0582】

61. Xaa₂₃がGlnである、実施形態1~60のいずれか1つに記載の誘導体。

10

20

30

40

50

- 【 0 5 8 3 】
62. Xaa₂₅がAlaである、実施形態1～61のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 8 4 】
62a. Xaa₂₆がArgである、実施形態1～62のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 8 5 】
63. Xaa₂₇がGluである、実施形態1～62aのいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 8 6 】
64. Xaa₂₇がLysである、実施形態1～62のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 8 7 】
65. Xaa₃₀がAlaである、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。 10
- 【 0 5 8 8 】
66. Xaa₃₁がTypである、実施形態1～65のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 8 9 】
67. Xaa₃₃がValである、実施形態1～66のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 0 】
68. Xaa₃₄がArgである、実施形態1～67のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 1 】
69. Xaa₃₅がGlyである、実施形態1～68のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 2 】
70. Xaa₃₆がArgである、実施形態1～69のいずれか1つに記載の誘導体。 20
- 【 0 5 9 3 】
71. Xaa₃₇がGlyである、実施形態1～70のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 4 】
72. Xaa₃₇がLysである、実施形態1～70のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 5 】
73. Xaa₃₈がSerである、実施形態1～72のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 6 】
74. Xaa₃₈がGlyである、実施形態1～72のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 7 】
75. Xaa₃₈がLysである、実施形態1～72のいずれか1つに記載の誘導体。 30
- 【 0 5 9 8 】
76. Xaa₃₈が存在しない、実施形態1～72のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 5 9 9 】
77. Xaa₃₉がSerである、実施形態1～76のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 0 】
78. Xaa₃₉がGlyである、実施形態1～76のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 1 】
79. Xaa₃₉がLysである、実施形態1～76のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 2 】
80. Xaa₃₉が存在しない、実施形態1～76のいずれか1つに記載の誘導体。 40
- 【 0 6 0 3 】
81. Xaa₄₀がSerである、実施形態1～80のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 4 】
82. Xaa₄₀がGlyである、実施形態1～80のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 5 】
83. Xaa₄₀がLysである、実施形態1～80のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 6 】
84. Xaa₄₀が存在しない、実施形態1～80のいずれか1つに記載の誘導体。
- 【 0 6 0 7 】
85. Xaa₄₁がSerである、実施形態1～84のいずれか1つに記載の誘導体。 50

【 0 6 0 8 】

86. Xaa₄₁がAlaである、実施形態1～84のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 0 9 】

87. Xaa₄₁がLysである、実施形態1～84のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 0 】

88. Xaa₄₁が存在しない、実施形態1～84のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 1 】

89. Xaa₄₂がProである、実施形態1～88のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 2 】

90. Xaa₄₂がLysである、実施形態1～88のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【 0 6 1 3 】

91. Xaa₄₂が存在しない、実施形態1～88のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 4 】

92. Xaa₄₃がLysである、実施形態1～91のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 5 】

93. Xaa₄₃が存在しない、実施形態1～91のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 6 】

93a. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で12のアミノ酸変化を有する、実施形態1～93のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 7 】

20

93b. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で11のアミノ酸変化を有する、実施形態1～93aのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 8 】

93c. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で10のアミノ酸変化を有する、実施形態1～93bのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 1 9 】

93d. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で9つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93cのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 2 0 】

93e. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で8つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93dのいずれか1つに記載の誘導体。

30

【 0 6 2 1 】

93f. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で7つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93eのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 2 2 】

93g. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で6つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93fのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 2 3 】

93h. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で5つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93gのいずれか1つに記載の誘導体。

40

【 0 6 2 4 】

93i. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で4つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93iのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 2 5 】

93j. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で3つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93jのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 2 6 】

93k. GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で2つのアミノ酸変化を有する、実施形態1～93kのいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 2 7 】

50

93l.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最大で1つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93lのいずれか1つに記載の誘導体。

【0628】

93m.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で1つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93lのいずれか1つに記載の誘導体。

【0629】

93n.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で2つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93mのいずれか1つに記載の誘導体。

【0630】

93o.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で3つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93nのいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0631】

93p.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で4つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93oのいずれか1つに記載の誘導体。

【0632】

93q.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で5つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93pのいずれか1つに記載の誘導体。

【0633】

93r.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で6つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93qのいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0634】

93s.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で7つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93rのいずれか1つに記載の誘導体。

【0635】

93t.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で8つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93sのいずれか1つに記載の誘導体。

【0636】

93u.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で9つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93tのいずれか1つに記載の誘導体。

【0637】

30

93v.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが最少で10のアミノ酸変化を有する、実施形態1~93uのいずれか1つに記載の誘導体。

【0638】

93w.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが4つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93vのいずれか1つに記載の誘導体。

【0639】

93x.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが5つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93wのいずれか1つに記載の誘導体。

【0640】

93y.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが6つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93xのいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0641】

93z.GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが7つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93yのいずれか1つに記載の誘導体。

【0642】

93[ae].GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが8つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93zのいずれか1つに記載の誘導体。

【0643】

93[o].GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが9つのアミノ酸変化を有する、実施形態1~93[ae]のいずれか1つに記載の誘導体。

50

【 0 6 4 4 】

93[a].GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1ペプチドが10のアミノ酸変化を有する、実施形態1～93[o]のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 4 5 】

94.GLP-1ペプチドが1つのLysだけを組み込む、実施形態1～93[a]のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 4 6 】

95.GLP-1ペプチドが、以下のGLP-1(7-37)(配列番号1)の類似体:i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)、ii)(8Aib、22E、26R、34R、37K)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)、vi)(8Aib、22E、26R、34R、38K)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)、viii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)、及びix)(8Aib、26R、34R、38K)から選択される、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 4 7 】

96.ナトリウム塩若しくはカリウム塩の形態の、実施形態1～95のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 4 8 】

96.GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1～95のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 4 9 】

97.完全GLP-1受容体アゴニストである、実施形態96に記載の誘導体。 20

【 0 6 5 0 】

98.インビトロにおいて生物学的に活性である、実施形態1～97のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 5 1 】

99.インビトロにおいて強力である、実施形態1～98のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 5 2 】

100.ヒトGLP-1受容体を活性化することができる、実施形態1～99のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 5 3 】

101.ヒトGLP-1受容体を発現する全細胞によるアッセイにおいてヒトGLP-1受容体を活性化することができ、アッセイが、HSAの非存在下において(0%のHSA)及び/又はHSAの存在下において(1%のHSA)、実施される、実施形態1～100のいずれか1つに記載の誘導体。 30

【 0 6 5 4 】

102.ヒトGLP-1受容体の応答が、レポーター遺伝子アッセイ(実施例35のアッセイ等)において測定される、実施形態101に記載の誘導体。

【 0 6 5 5 】

103.インビトロでの生物活性又は効力が、本質的に実施例35において説明されるように特定される、実施形態98～102のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 5 6 】

104.300pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～103のいずれか1つに記載の誘導体。 40

【 0 6 5 7 】

105.200pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～104のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 5 8 】

106.100pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～105のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 6 5 9 】

107.75pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～106のいずれか1つに記載の誘導体。 50

【0660】

108. 50pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1~107のいずれか1つに記載の誘導体。

【0661】

109. 25pM以下のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1~108のいずれか1つに記載の誘導体。

【0662】

110. EC₅₀が、本質的に実施例35において説明されるように特定される、実施形態104~109のいずれか1つに記載の誘導体。

【0663】

111. セマグルチドのEC₅₀の30倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1~110のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0664】

112. セマグルチドのEC₅₀の20倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1~111のいずれか1つに記載の誘導体。

【0665】

113. セマグルチドのEC₅₀の10倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1~112のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0666】

114. セマグルチドのEC₅₀の7.5倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1~113のいずれか1つに記載の誘導体。

【0667】

115. セマグルチドのEC₅₀の5倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1~114のいずれか1つに記載の誘導体。

【0668】

116. セマグルチドのEC₅₀の2.5倍未満のEC₅₀に相当するインビトロでの効力を有し、セマグルチドのEC₅₀が、誘導体のEC₅₀と同じ方法で特定される、実施形態1~115のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0669】

117. EC₅₀が、本質的に実施例35において説明されるように特定される、実施形態111~116のいずれか1つに記載の誘導体。

【0670】

118. GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~117のいずれか1つに記載の誘導体。

【0671】

119. 低濃度のHSAにおいて(最大0.001%の最終アッセイ濃度)、GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~118のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0672】

120. 高濃度のHSAにおいて(2.0%の最終アッセイ濃度)、GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1~119のいずれか1つに記載の誘導体。

【0673】

121. ヒトGLP-1受容体への結合が、競合結合アッセイ(実施例36のアッセイ等)において測定される、実施形態118~120のいずれか1つに記載の誘導体。

【0674】

122. インビトロでのヒトGLP-1受容体への結合が、本質的に実施例362に説明されるよう

50

に特定される、実施形態118～121のいずれか1つに記載の誘導体。

【0675】

123.非常に低濃度のHSAにおいて、3.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～122のいずれか1つに記載の誘導体。

【0676】

124.非常に低濃度のHSAにおいて、2.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～123のいずれか1つに記載の誘導体。

【0677】

125.非常に低濃度のHSAにおいて、1.0nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～124のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0678】

126.非常に低濃度のHSAにおいて、0.5nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～125のいずれか1つに記載の誘導体。

【0679】

127. IC_{50} が、最大0.001%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態123～126のいずれか1つに記載の誘導体。

【0680】

128.非常に低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の2倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～127のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0681】

129.非常に低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の1.5倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～128のいずれか1つに記載の誘導体。

【0682】

130.非常に低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の1倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0683】

30

131.非常に低濃度のHSAにおいて、セマグルチドの IC_{50} の0.6倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～130のいずれか1つに記載の誘導体。

【0684】

132. IC_{50} が、最大0.001%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態123～131のいずれか1つに記載の誘導体。

【0685】

133.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、300nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～132のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0686】

134.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、125nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～133のいずれか1つに記載の誘導体。

【0687】

135.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、75nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～134のいずれか1つに記載の誘導体。

【0688】

136.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、50nM以下の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～135のいずれか1つに記載の誘導体。

【0689】

50

137. IC_{50} が、2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態133～136のいずれか1つに記載の誘導体。

【0690】

138. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の1倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～137のいずれか1つに記載の誘導体。

【0691】

139. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の0.5倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～138のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0692】

140. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の0.25倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～139のいずれか1つに記載の誘導体。

【0693】

141. 2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの IC_{50} の0.17倍未満の IC_{50} でヒトGLP-1受容体に結合することができ、セマグルチドの IC_{50} が、誘導体の IC_{50} と同じ方法で特定される、実施形態1～140のいずれか1つに記載の誘導体。

【0694】

20

142. IC_{50} が、2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)での反応において、本質的に実施例36において説明されるようにして特定される、実施形態138～141のいずれか1つに記載の誘導体。

【0695】

143. 改善された薬物動態学的特性を有する、実施形態1～142のいずれか1つに記載の誘導体。

【0696】

144. 増加した半減期及び/又は減少したクリアランスを有する、実施形態1～143のいずれか1つに記載の誘導体。

【0697】

30

145. 月1回投与に適切である、実施形態1～144のいずれか1つに記載の誘導体。

【0698】

146. s.c.投与のための、実施形態145に記載の誘導体。

【0699】

147. 薬物動態学的(PK)試験において、インビボで試験される、実施形態143～146のいずれか1つに記載の誘導体。

【0700】

148. 任意の適切な動物モデル(マウス、ラット、サル、イヌ、又はブタ等)において試験される、実施形態147に記載の誘導体。

【0701】

40

149. セマグルチドと比較される、実施形態143～148のいずれか1つに記載の誘導体。

【0702】

150. セマグルチドと比較したときに、ミニブタにおいて、i.v.投与後の改善されたインビボでの終末相半減期($T^1/2$)を有する、実施形態1～149のいずれか1つに記載の誘導体。

【0703】

151. 終末相半減期が、任意の適切な試験プロトコル(実施例37において説明されるもの等)を使用して、ミニブタにおいてi.v.投与後にインビボで特定される、実施形態143～150のいずれか1つに記載の誘導体。

【0704】

152. 終末相半減期が、本質的に実施例37に説明されるように、ミニブタにおいてi.v.投

50

与後にインビボで特定される、実施形態143～151のいずれか1つに記載の誘導体。

【0705】

153. 少なくとも100時間の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～152のいずれか1つに記載の誘導体。

【0706】

154. 少なくとも125時間の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～153のいずれか1つに記載の誘導体。

【0707】

155. 少なくとも150時間の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～154のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0708】

156. 少なくとも175時間の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～155のいずれか1つに記載の誘導体。

【0709】

157. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.1倍の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～156のいずれか1つに記載の誘導体。

【0710】

158. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.5倍の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～157のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0711】

159. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.8倍の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～158のいずれか1つに記載の誘導体。

【0712】

160. 同じ方法において特定された、セマグルチドの終末相半減期の少なくとも3.3倍の、ミニブタにおけるi.v.投与後のインビボでの終末相半減期($T^{1/2}$)を有する、実施形態1～159のいずれか1つに記載の誘導体。

【0713】

161. インビボにおいて強力である、実施形態1～160のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0714】

162. 任意の適切な動物モデル(マウス又はブタ等)において特定されたときに、インビボにおいて強力である、実施形態1～161のいずれか1つに記載の誘導体。

【0715】

163. 動物モデルがdb/dbマウスである、実施形態162に記載の誘導体。

【0716】

164. 血糖低下効果が特定される、実施形態161～163のいずれか1つに記載の誘導体。

【0717】

165. 体重減少効果が特定される、実施形態161～164のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0718】

166. 血糖低下効果及び/又は体重減少効果が、任意の適切な試験プロトコル及び方法論(例えば、実施例38に説明されるような)を用いて、db/dbマウスにおいて、インビボで特定される、実施形態1～165のいずれか1つに記載の誘導体。

【0719】

167. 血糖低下効果及び/又は体重減少効果が、本質的に実施例38に説明されるように、db/dbマウスにおいて、インビボで特定される、実施形態1～166のいずれか1つに記載の誘導体。

【0720】

168. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、48時間後の血糖を減少

50

させるインビボでの効果を有する、実施形態1～167のいずれか1つに記載の誘導体。

【0721】

169. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも15%減少する、実施形態168に記載の誘導体。

【0722】

170. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも30%減少する、実施形態168又は169に記載の誘導体。

【0723】

171. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも37%減少する、実施形態168～170のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0724】

172. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも47%減少する、実施形態168～171のいずれか1つに記載の誘導体。

【0725】

173. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、72時間後に血糖を減少させるインビボでの効果を有する、実施形態1～172のいずれか1つに記載の誘導体。

【0726】

174. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、96時間後に血糖を減少させるインビボでの効果を有する、実施形態1～173のいずれか1つに記載の誘導体。

【0727】

20

175. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも5%減少する、実施形態174に記載の誘導体。

【0728】

176. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも10%減少する、実施形態174又は175に記載の誘導体。

【0729】

177. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも15%減少する、実施形態174～176のいずれか1つに記載の誘導体。

【0730】

178. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも20%減少する、実施形態174～177のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0731】

179. その投与の前の血糖レベルと比較して、血糖が少なくとも25%減少する、実施形態174～178のいずれか1つに記載の誘導体。

【0732】

180. db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、48時間後の体重を減少させるインビボでの効果を有する、実施形態1～179のいずれか1つに記載の誘導体。

【0733】

181. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも3%減少する、実施形態180に記載の誘導体。

40

【0734】

182. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも4%減少する、実施形態180又は181に記載の誘導体。

【0735】

183. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも5%減少する、実施形態180～182のいずれか1つに記載の誘導体。

【0736】

184. その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも6%減少する、実施形態180～183のいずれか1つに記載の誘導体。

【0737】

50

185.db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、72時間後の体重を減少させるインビボでの効果を有する、実施形態1~184のいずれか1つに記載の誘導体。

【0738】

186.db/dbマウスモデルでの単回投与試験において特定された、96時間後の体重を減少させるインビボでの効果を有する、実施形態1~185のいずれか1つに記載の誘導体。

【0739】

187.その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも2%減少する、実施形態186に記載の誘導体。

【0740】

188.その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも3%減少する、実施形態186又は187に記載の誘導体。 10

【0741】

189.その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも4%減少する、実施形態186~188のいずれか1つに記載の誘導体。

【0742】

190.その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも5%減少する、実施形態186~189のいずれか1つに記載の誘導体。

【0743】

191.その投与の前の体重と比較して、体重が少なくとも6%減少する、実施形態186~190のいずれか1つに記載の誘導体。 20

【0744】

192.動物モデルがブタである、実施形態162に記載の誘導体。

【0745】

193.動物モデルがLYDブタである、実施形態192に記載の誘導体。

【0746】

194.食物摂取量の減少が、インビボでの薬力学的(PD)試験において特定される、実施形態192又は193に記載の誘導体。

【0747】

195.食物摂取量の減少が、例えば、実施例39において説明したような、任意の適切な試験プロトコル及び方法論を使用して、ブタにおいて、インビボで特定される、実施形態192~194のいずれか1つに記載の誘導体。 30

【0748】

196.食物摂取量の減少が、本質的に実施例39において説明したような、任意の適切な試験プロトコル及び方法論を使用して、ブタにおいて、インビボで特定される、実施形態192~195のいずれか1つに記載の誘導体。

【0749】

197.その単回用量の投与後の最初の24時間(0~24時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1~196のいずれか1つに記載の誘導体。

【0750】 40

198.その単回用量の投与後の第2の24時間(24~48時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1~197のいずれか1つに記載の誘導体。

【0751】

199.その単回用量の投与後の第3の24時間(48~72時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与試験において特定される、実施形態1~198のいずれか1つに記載の誘導体。

【0752】

200.その単回用量の投与後の第4の24時間(72~96時間)において食物摂取量を減少させるインビボでの効果を有し、その場合、食物摂取量が、LYDブタモデルにおける単回投与 50

試験において特定される、実施形態1～199のいずれか1つに記載の誘導体。

【0753】

201. Chem.21、Chem.22、Chem.23、Chem.24、Chem.25、Chem.26、Chem.27、Chem.28、Chem.29、Chem.30、Chem.31、Chem.32、Chem.33、Chem.34、Chem.35、Chem.36、Chem.37、Chem.38、Chem.39、及びChem.40から選択されるGLP-1誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0754】

202. 実施例1～34、好ましくは1～20、のいずれか1つに示された化学構造から選択されるGLP-1誘導体；又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0755】

203. 実施例1～34、好ましくは1～20、のいずれか1つに示されたGLP-1誘導体名から選択されるGLP-1誘導体；又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【0756】

204. 実施形態1～200のいずれか1つに記載の誘導体である、実施形態201～203のいずれか1つに記載の誘導体。

【0757】

205. GLP-1(7-37)(配列番号1)を比較した場合以下のアミノ酸変化：iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)、又はviii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)を含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【0758】

205a. GLP-1(7-37)(配列番号1)を比較した場合以下のアミノ酸変化：40K、41K、42K、又は43Kを含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【0759】

205b. 実施形態1において定義されるような式IのGLP-1ペプチドである、実施形態205aに記載の中間生成物。

【0760】

205c. 実施形態33～40のいずれか1つにおいて定義されるようなGLP-1ペプチドである、実施形態205a又は205bに記載の中間生成物。

【0761】

205d. 実施形態47～95のいずれか1つにおいて定義されるようなGLP-1ペプチドである、実施形態205a～205cのいずれか1つに記載の中間生成物。

【0762】

206. 以下のGLP-1(7-37)(配列番号1)の類似体：i)(8Aib、22E、26R、27K、34R)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39G、40S、41K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、38G、39S、40K)、vii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39K)、及びviii)(8Aib、22E、26R、34R、38S、39S、40G、41A、42P、43K)から選択される、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【0763】

207. 実施形態1～204のいずれか1つに記載の誘導体又は205a～205dを含む実施形態205～206のいずれか1つに記載の類似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【0764】

208. 医薬として使用するための、実施形態1～204のいずれか1つに記載の誘導体又は205a～205dを含む実施形態205若しくは206に記載の類似体。

【0765】

209. (i) 糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減；

(ii) 糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IG

10

20

30

40

50

T)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、 -細胞アポトーシスの減少、 -細胞機能及び/若しくは -細胞量の増加、並びに/又は -細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv)認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v)例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi)糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

(vii)脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;

(viii)心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

(ix)胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x)重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

(xi)多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii)脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

(xiii)睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは

(xiv)乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置

に使用される、実施形態1~204のいずれか1つに記載の誘導体又は205a~205dを含む実施形態205~206のいずれか1つに記載の類似体。

【0766】

210.

(i)糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;

(ii)糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、 -細胞アポトーシスの減少、 -細胞機能及び/若

10

20

30

40

50

しくは -細胞量の増加、並びに/又は -細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v) 例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi) 糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

10

(vii) 脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;

(viii) 心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心律動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

20

(ix) 胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

30

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii) 脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置のための医薬の製造における、実施形態1~204のいずれか1つに記載の誘導体又は205a~205dを含む実施形態205~206のいずれか1つに記載の類似体の使用。

【 0 7 6 7 】

211.

(i) 糖尿病の全ての形態、例えば、高血糖症、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY(若年発症成人型糖尿病)、妊娠糖尿病の予防及び/若しくは処置、並びに/又はHbA1Cの軽減;

40

(ii) 糖尿病疾患の進行、例えば、2型糖尿病の進行の遅延若しくは予防、耐糖能障害(IGT)からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延、インスリン耐性の遅延若しくは予防、及び/又はインスリン非要求性2型糖尿病からインスリン要求性2型糖尿病への進行の遅延;

(iii) -細胞機能の向上、例えば、 -細胞アポトーシスの減少、 -細胞機能及び/若しくは -細胞量の増加、並びに/又は -細胞に対するグルコース感受性の回復;

(iv) 認知障害及び/又は神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び/又は多発性硬化症の予防及び/又は処置;

(v) 例えば、食物摂取量を減らすこと、体重を減らすこと、食欲を抑制すること、満腹

50

感を誘起することによる肥満等の摂食障害の予防及び/若しくは処置;むちゃ食い障害、神経性大食症、及び/若しくは抗精神病薬若しくはステロイドの投与によって誘発された肥満の処置若しくは予防;胃運動性の減少;胃排出の遅延;身体的運動性の増加;並びに/又は肥満に対する併存症、例えば、骨関節炎及び/若しくは尿失禁の予防及び/若しくは処置;

(vi)糖尿病性合併症、例えば、血管障害;末梢神経障害を含む神経障害;腎障害;及び/又は網膜障害の予防及び/又は処置;

(vii)脂質パラメータの改善、例えば、脂質異常症の予防及び/又は処置、総血清脂質の低下;HDLの増加;小粒子高密度LDLの低下;VLDLの低下;トリグリセリドの低下;コレステロールの低下;ヒトにおけるリポタンパク質a(Lp(a))の血漿濃度の低下;インビトロ及び/又はインビボでのアポリポタンパク質a(apo(a))の発生の阻害;

(viii)心臓血管疾患、例えば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈心疾患、再灌流損傷、卒中、脳虚血、早期心臓疾患若しくは早期心臓血管疾患、左室肥大、冠状動脈疾患、高血圧、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋障害、心不全、運動不耐性、急性及び/若しくは慢性心不全、不整脈、心拍動異常、失神、狭心症、心臓バイパス及び/若しくはステント再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害、及び/若しくは収縮機能障害の予防及び/若しくは処置;並びに/又は血圧の低下、例えば、収縮期血圧の低下;

(ix)胃腸疾患、例えば、炎症性腸疾患、短小腸症候群、若しくはクローン病若しくは大腸炎;消化不良、及び/若しくは胃潰瘍;並びに/又は炎症、例えば、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、及び/若しくは全身性エリテマトーデスの予防及び/若しくは処置;

(x)重症疾患の予防及び/若しくは処置、例えば、重症患者、重症疾患ポリ腎症(CIPNP)患者、及び/若しくは潜在的CIPNP患者の処置;重症疾患若しくはCIPNPの発症の予防;患者における全身性炎症応答症候群(SIRS)の予防、処置、及び/若しくは治療;患者が入院中に菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックに罹患する可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は集中治療室の急性疾患患者における血糖、インスリンバランス、及び任意選択で代謝の安定化;

(xi)多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

(xii)脳疾患、例えば、脳虚血、脳出血、及び/又は脳外傷の予防及び/又は処置;

(xiii)睡眠時無呼吸の予防及び/又は処置;並びに/或いは

(xiv)乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は処置のための方法であって、実施形態1~204のいずれか1つに記載の誘導体又は205a~205dを含む実施形態205~206のいずれか1つに記載の類似体の薬学的に活性な量が投与される、方法。

【実施例】

【0768】

この実施例部は、略語の一覧から始まり、本発明の類似体及び誘導体を合成し特性評価するための一般的方法を含むセクションが後続する。次いで、特定のGLP-1誘導体の調製に関連する複数の実施例が後続し、その終わりに、これらの類似体及び誘導体の活性及び特性に関連する複数の実施例が含まれる(薬理学的方法の見出しのセクション)。

【0769】

実施例は、本発明の例説に役立つ。

【0770】

略語の一覧

Aib: -アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸)

AcOH: 酢酸

API: 医薬品有効成分

AUC: 曲線下面積

BG: 血糖

BHK: ベビーハムスター腎臓

BW: 体重

10

20

30

40

50

Boc: t-ブチルオキシカルボニル	
Bom: ベンジルオキシメチル	
BSA: ウシ血清アルブミン	
Bzl: ベンジル	
CAS: 化学情報検索サービス機関	
Cl t: 2-クロロトリチル	
コリジン: 2,4,6-トリメチルピリジン	
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	
DesH: デス-アミノヒスチジン(イミダゾプロピオン酸又は3-(イミダゾール-5-イル)プロパン酸)、Imp)	10
DIC: ジイソプロピルカルボジイミド	
DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン	
DMEM: ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)	
EDTA: エチレンジアミン四酢酸	
EGTA: エチレングリコール四酢酸	
FCS: ウシ胎仔血清	
Fmoc: 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル	
HATU: (O-(7-アザ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)	20
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: 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
HFIP: 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール又はヘキサフルオロイソプロパノール	
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	
HPLC: 高速液体クロマトグラフィー	
HSA: ヒト血清アルブミン	
IBMX: 3-イソブチル-1-メチルキサンチン	
Imp: イミダゾプロピオン酸又は(3-(イミダゾール-5-イル)プロパン酸)(デス-アミノヒスチジン、DesHとも呼ばれる)	30
Inp: イソニペコチン酸	
i.v.: 静脈内	
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	
IVGTT: 静脈内耐糖能試験	
LCMS: 液体クロマトグラフィー質量分析法	
LYD: ランドレース-ヨークシャー-デュロック	
MALDI-MS: MALDI-TOF MSを参照のこと	
MALDI-TOF MS: マトリックス支援レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析法	
MeOH: メタノール	40
Mmt: 4-メトキシトリチル	
Mtt: 4-メチルトリチル	
NMP: N-メチルピロリドン	
OBz: ベンゾイルエステル	
OEG: 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸	
OPfp: ペンタフルオロフェノキシ	
OPnp: パラ-ニトロフェノキシ	
OSu: O-スクシンイミジルエステル(ヒドロキスクシンイミドエステル)	
OtBu: tert-ブチルエステル	
Oxyrna Pure(登録商標): シアノ-ヒドロキシイミノ-酢酸エチルエステル	50

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	
PD: 薬力学的	
Pen/Strep: ペニシリン/ストレプトマイシン	
PK: 薬物動態学的	
RP: 逆相	
RP-HPLC: 逆相高速液体クロマトグラフィー	
RT: 室温	
Rt: 保持時間	
s.c.: 皮下	10
SD: 標準偏差	
SEC-HPLC: サイズ排除高速液体クロマトグラフィー	
SEM: 標準誤差	
SPA: シンチレーション近接分析	
SPPS: 固相ペプチド合成	
tBu: tert. ブチル	
TFA: トリフルオロ酢酸	
TIS: トリイソプロピルシラン	
TLC: 薄層クロマトグラフィー	
Tos: トシレート(又はパラ-トルエンスルホニル)	20
トリス: トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン又は2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール	
Trt: トリフェニルメチル(トリチル)	
Trx: トラネキサム酸	
UPLC: 超高速液体クロマトグラフィー	
【 0 7 7 1 】	
材料及び方法	
エイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル	
ドコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル	
Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸	30
Fmoc-トラネキサム酸	
Fmoc-イソニペコチン酸	
Fmoc-Lys(Fmoc)-OH	
Fmoc-Glu-OtBu	
Fmoc-21-アミノ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンエイコサン酸	
Fmoc-15-アミノ-4,7,10,13-テトラオキサペンタデカン酸	
1-(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)アミノ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-ドデカオキサノナトリアコンタン-39-酸	
- (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)アミノ- -カルボキシヘキサデカ(エチレングリコール)	40
【 0 7 7 2 】	
化学的な方法	
このセクションは、次の2つ:(調製(A1);並びに検出及び特性評価(A2)の)一般的方法に関するセクションAと、複数の特定の実施例化合物の調製及び特性評価について説明するセクションBとに分けられる。	
【 0 7 7 3 】	
A. 一般的方法	
A1. 調製方法	
このセクションは、固相ペプチド合成の方法(SPPS法、これは、アミノ酸の脱保護の方法、樹脂からペプチドを切断する方法、及びそれを精製する方法を含む)、並びに、その	50

結果として得られるペプチドを検出し特性評価する方法(LCMS法、MALDI法、及びUPLC法)に関する。ペプチドの固相合成は、いくつかの場合において、酸性条件下で切断することができる基(これらに限定されるわけではないが、2-Fmoc-オキシ-4-メトキシベンジル又は2,4,6-トリメトキシベンジル等)によるジペプチドアミド結合において保護されているジペプチドを使用することによって改良され得る。セリン又はトレオニンがペプチド中に存在する場合、シュードプロリンジペプチドを使用してもよい(例えば、Novabiochem社から入手可能、W.R. Sampson (1999)、J. Pep. Sci. 5、403も参照されたい)。使用したFmoc-保護アミノ酸誘導体は、推薦される標準物質:例えば、Anaspec社、Bachem社、Iris Biotech社、又はNovabiochem社から供給される、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、又はFmoc-Val-OH等であった。特に指定されない場合、アミノ酸の天然のL体を使用される。N末端アミノ酸を、アミノ基においてBoc保護した(例えば、N末端にHisを有するペプチドの場合、Boc-His(Boc)-OH又はBoc-His(Trt)-OH)。SPPSを使用したモジュール側鎖又はアルブミン結合部分の結合の場合、以下の適切に保護されたビルディングブロック(building block)(これらに限定されるわけではないが、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、Fmoc-トラネキサム酸、Fmoc-Glu-OtBu、及びエココサン二酸モノ-tert-ブチルエステル等)を使用した。以下に述べる全ての操作は、250 μ molの合成スケールにおいて実施した。

【0774】

1. 樹脂固定保護ペプチド骨格の合成

方法:SPPS_P

樹脂充填に対して6倍過剰なFmoc-アミノ酸(300mMのHOAt又はOxyma Pure(登録商標)を含むNMP中、300mM)、例えば、低充填Fmoc-Gly-Wang(0.35mmol/g)、を使用して、Protein Technologies社(Tucson, AZ 85714, U.S.A.)のPrelude Solid Phase Peptide Synthesizerにおいて、250 μ molスケールにてSPPS_Pを実施した。Fmoc-脱保護は、NMP中20%ピペリジンを使用して実施した。カップリングは、NMP中における3:3:3:4のアミノ酸/(HOAt又はOxyma Pure(登録商標))/DIC/コリジンを使用して実施した。脱保護工程とカップリング工程との間に、NMP及びDCMのトップ洗浄(7ml、0.5分、それぞれ2 \times 2)を行った。カップリング時間は、概して60分間であった。これらに限定されるわけではないが、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Aib-OH、又はBoc-His(Trt)-OHを含むいくつかのアミノ酸を、「二重カップリング」させたが、これは、最初のカップリング後(例えば、60分間)、樹脂をドレイン処理し、更なる試薬(アミノ酸、(HOAt又はOxyma Pure(登録商標))、DIC、及びコリジン)を加え、混合物を再び反応させる(例えば、60分間)ことを意味する。

【0775】

方法:SPPS_L

CEM Corp.社(Matthews, NC28106, U.S.A.)のマイクロ波ベースのLibertyペプチド合成機において、樹脂充填に対して6倍過剰なFmoc-アミノ酸(300mMのHOAt又はOxyma Pure(登録商標)を含むNMP中、300mM)、例えば、低充填Fmoc-Gly-Wang(0.35mmol/g)を使用して、250 μ mol又は100 μ molスケールにてSPPS_Lを実施した。NMP中5%ピペリジンを使用して、最高75 $^{\circ}$ Cで30秒間、Fmoc脱保護を行ったが、この場合、樹脂をドレイン処理してNMPで洗浄した後、Fmoc脱保護を今度は75 $^{\circ}$ Cで2分間繰り返した。NMP中、1:1:1のアミノ酸/(HOAt又はOxyma Pure(登録商標))/DICを使用して、カップリングを実施した。カップリング時間及び温度は、概して、最高75 $^{\circ}$ Cで5分間であった。より大きいスケールの反応については、より長いカップリング時間、例えば10分間を用いた。ヒスチジンアミノ酸は、50 $^{\circ}$ Cで二重カップリングさせ、又は前のアミノ酸が立体障害されている場合(例えばAib)は四重カップリングさせた。アルギニンアミノ酸は室温で25分間カップリングさせ、次いで、75 $^{\circ}$ Cに5分間加熱した。これらに限定されるわけではないがAib等のいくつかのアミノ酸を「二重カップリング」させたが、これは、最初のカップリング(例えば、75 $^{\circ}$ Cで5分間)の後に

樹脂をドレイン処理し、更なる試薬(アミノ酸、(HOAt又はOxyrna Pure(登録商標))及びDIC)を加え、混合物を再び加熱する(例えば、75 で5分間)ことを意味する。脱保護工程とカップリング工程との間に、NMP洗浄(5×10ml)を実施した。

【0776】

2. アルブミンバインダー(側鎖)の合成

エイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステルは、当技術分野において公知のように調製することができる。方法については、W02010102886A1を参照されたい。

【0777】

ドコサン二酸モノ-tert-ブチルエステルは、以下に例示されるように調製することができる。

1Mのボラン-テトラヒドロフラン複合体のテトラヒドロフラン溶液(94.1mL、94.1mmol)を、アルゴン下で、0 において、イコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル(25.0g、62.7mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(140mL)に滴下添加した。結果として得られる溶液を0 で2時間攪拌し、次いで冷却浴を除去して、混合物を室温で一晩攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(300mL)及び水(100mL)を添加し、結果として得られる混合物をジクロロメタンで抽出した(250mL、2×100mL)。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した(溶離液:ジクロロメタン/メタノール 99:1)。純粋な生成物の画分を蒸発させ、残渣を再びクロマトグラフィー分離した(溶離液:ジクロロメタン/メタノール 99:1)。生成物を合わせ、真空中で乾燥させて、白色固体として20-ヒドロキシ-イコサン酸tert-ブチルエステルを得た。

収量:16.50g(68%)。

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, delta_H): 3.64 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.20 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.65-1.51 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H); 1.36-1.21 (m, 30 H)。

【0778】

上記において調製したアルコール(16.5g、42.9mmol)を乾燥ジクロロメタン(90mL)に溶解させた。トリエチルアミン(9.00mL、64.4mmol)を添加し、反応混合物を0 に冷却し、メシルクロリド(4.00mL、51.5mmol)を滴下添加した。1時間後、反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。水(1.5mL)を添加し、混合物を30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチル(200mL)を添加し、混合物を1M塩酸(2×100mL)、炭酸ナトリウムの5%溶液(2×100mL)及び水(100mL)で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた後、白色固体として20-メタンスルホニルオキシ-イコサン酸tert-ブチルエステルを得た。

収量:19.80g(100%)

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, delta_H): 4.22 (t, J=6.6 Hz, 2 H); 3.01 (s, 3 H); 2.20 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.81-1.68 (m, 2 H); 1.63-1.51 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.34-1.22 (m, 30 H)。

【0779】

上記において調製したメシレート(17.8g、38.5mmol)をアセトン(250mL)に溶解させ、臭化リチウム(6.69g、77.0mmol)を添加し、反応混合物を一晩還流した。冷却後、溶媒を蒸発させ、酢酸エチル(300mL)を添加し、混合物を重炭酸ナトリウムの5%溶液で抽出した(3×170mL)。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。生成物を真空中で乾燥させ、白色固体として20-ブromo-イコサン酸tert-ブチルエステルを得た。

収量:17.10g(99%)。

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, delta_H): 3.41 (t, J=6.9 Hz, 2 H); 2.20 (t, J=7.4 Hz, 2 H); 1.90-1.77 (m, 2 H); 1.64-1.50 (m, 2 H); 1.43 (s, 9 H); 1.34-1.13 (m, 30 H)。

【0780】

水素化ナトリウム(鉱油中、60%分散体、3.96g、99.0mmol)を窒素下においてN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解させた。マロン酸ジメチル(22.6mL、198mmol)を添加し、反

10

20

30

40

50

応混合物を100 で短時間加熱し、次いで室温まで冷却し、上記で調製した20-ブromo-イコサン酸tert-ブチルエステル(14.8g、33.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(150mL)を添加した。反応混合物を100 で4時間加熱した。室温まで冷却した後、酢酸エチル(150mL)を添加し、有機溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液(3×100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル 96:4~93:7)で精製して、白色固体として2-メトキシカルボニル-ドコサン二酸22-tert-ブチルエステル1-メチルエステルを得た。収量:16.10g(97%)。

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, delta_H): 3.74 (s, 6 H); 3.36 (t, J=7.5 Hz, 1 H); 2.20 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.95-1.84 (m, 2 H); 1.64-1.51 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.34-1.21 (m, 32 H).

【0781】

上記において調製した2-メトキシカルボニル-ドコサン二酸22-tert-ブチルエステル1-メチルエステル(16.1g、32.3mmol)をテトラヒドロフラン(85mL)に溶解させ、水酸化リチウム一水和物(4.07g、96.9mmol)の水溶液(75mL)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、それを1Mの塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した(4×150mL)。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。生成物を真空中で乾燥させて、白色固体として2-カルボキシ-ドコサン二酸22-tert-ブチルエステルを得た。

収量:14.50g(95%)。

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, delta_H): 3.44 (t, J=7.4 Hz, 1 H); 2.22 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 2.00-1.89 (m, 2 H); 1.63-1.52 (m, 2 H); 1.45 (s, 9 H); 1.37-1.20 (m, 32 H).

【0782】

2-カルボキシ-ドコサン二酸22-tert-ブチルエステル(14.5g、30.8mmol)をトルエン(170mL)に溶解させ、110 で48時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン/メタノール 97:3)で精製して、白色固体として表題の化合物を得た。

収量:5.25g(40%)。

総収量:5.25g(25%)

¹H NMRスペクトル(300 MHz, CDCl₃, delta_H): 2.35 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 2.21 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.68-1.53 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H); 1.35-1.22 (m, 32 H).

【0783】

3. 樹脂固定保護されたペプチド骨格への側鎖の結合

アシル化がリジン側鎖上に存在する場合、アシル化されるべきリジンのアミノ基を、延長部分及びリンカーの結合のための経路に応じて、Mtt、Mmt、Dde、ivDde、又はBocのいずれかで保護した。Dde-脱保護又はivDde-脱保護は、NMP中、2%ヒドラジンにより実施し(2×20ml、各10分間)、次いでNMP洗浄を行った(4×20ml)。Mtt-脱保護又はMmt-脱保護は、DCM中、2% TFA及び2~3% TIS(5×20ml、各10分間)、続いてDCM(2×20ml)、DCM中、10% MeOH及び5% DIPEA(2×20ml)、並びにNMP洗浄(4×20ml)によって、又はヘキサフルオロイソプロパノール/DCMによる処理(75:25、5×20ml、各10分間)と、それに続く上記のような洗浄とによって、実施した。場合によっては、Mtt基を、Libertyペプチド合成機の自動化工程によって除去した。ヘキサフルオロイソプロパノール又はヘキサフルオロイソプロパノール/DCM(75:25)によって室温で30分間、続いてDCMによる洗浄(7ml×5)、続いてNMP洗浄(7ml×5)によって、Mtt脱保護を実施した。延長部分及び/又はリンカーは、樹脂固定ペプチドのアシル化によって、又は保護されていないペプチドの溶液中でのアシル化によって、ペプチドに結合させることができる。保護されたペプチジル樹脂に延長部分及び/又はリンカーを結合する場合、結合は、SPPSを使用したモジュール及び適切に保護されたビルディングブロックであり得る。

【0784】

方法:SC_P

N- リジン保護基を、上記において説明したように除去し、上記において説明したような適切に保護されたビルディングブロックを使用してPreludeペプチド合成機における1つ以上の自動化工程によってリジンの化学修飾を実施した。二重カップリングを、SPPS_Pにおいて説明したように、カップリング毎に3時間実施した。

【0785】

方法:SC_L

N- リジン保護基を、上記において説明したように除去し、上記において説明したような適切に保護されたビルディングブロックを使用したLibertyペプチド合成機における1つ以上の自動化工程によって、リジンの化学修飾を実施した。二重カップリングを、SPPS_Lにおいて説明したように実施した。

【0786】

4. 結合した側鎖を有するか又は有さない樹脂固定ペプチドの切断及び精製

方法:CP_M1

合成後、樹脂をDCMで洗浄し、ペプチドを、TFA/TIS/水(95/2.5/2.5又は92.5/5/2.5)による2~3時間の処理と、続くジエチルエーテルによる沈殿とによって、樹脂から切断した。ペプチドを、適切な溶媒(例えば、30%酢酸等)に溶解させ、アセトニトリル/水/TFAを使用して、C18、5 μ mのカラムでの標準的なRP-HPLCにより精製した。画分を、UPLC、MALDI、及びLCMS法の組合せによって分析し、適切な画分をプールし、凍結乾燥した。

【0787】

所望の場合、ペプチドの対イオンを、当技術分野において公知の方法を使用して、ナトリウムと交換することができる。一例として、およそ2gのペプチドを250mlのアセトニトリル/水(50/50)に溶解させ、分取RP-HPLCシステムにおいてWaters X-Bridge C8、5 μ M、50 \times 250mmのカラムにロードした。ロードした後、カラムを水で60ml/分の流量で8分間洗浄し、0.01N NaOH(pH11)で60ml/分の流量で2 \times 8分間洗浄した。ペプチドのナトリウム塩を、水のアイソクラティック(単一組成)流を用いて60ml/分、10分間、その後5%~85%のアセトニトリルの直線勾配を用いて30分間、溶離させた。

【0788】

方法:CP_M2

合成後、樹脂をDCMで洗浄し、ペプチドを、TFA/TIS/水(95/2.5/2.5又は92.5/5/2.5)による2~3時間の処理と、続くジエチルエーテルによる沈殿とによって、樹脂から切断した。ペプチドを、適切な溶媒(例えば、30%酢酸等)に溶解させ、Kinetex C18、5 μ mカラムでの標準的なRP-HPLCによって精製し、水/アセトニトリル中0.09Mリン酸水素二アンモニウム(90:10、pH3.0)及びアセトニトリル/2-プロパノール/水(60:20:20)の2成分混合物によって溶離させた。次いで、ペプチドを、アセトニトリル/水/TFAを使用した、C18、5 μ mカラムでの標準的なRP-HPLCによって更に精製した。画分を、UPLC、MALDI、及びLCMS法の組合せによって分析し、適切な画分をプールし、凍結乾燥した。

【0789】

所望の場合、ペプチドの対イオンを、当技術分野において公知の方法を使用して、ナトリウムと交換することができる。一例として、およそ2gのペプチドを250mlのアセトニトリル/水(50/50)に溶解させ、分取RP-HPLCシステムにおいてWaters X-Bridge C8、5 μ M、50 \times 250mmのカラムにロードした。ロードした後、カラムを水で60ml/分の流量で8分間洗浄し、0.01N NaOH(pH11)で60ml/分の流量で2 \times 8分間洗浄した。ペプチドのナトリウム塩を、水のアイソクラティック流を用いて60ml/分、10分間、その後5%~85%のアセトニトリルの直線勾配を用いて30分間、溶離させた。

【0790】

A2. 検出及び特性評価のための一般的方法

1. LC-MS法

方法:LCMS01v1

Waters Acquity UPLCシステム、及びMicromass社のLCT Premier XE質量分析計からなる装置において、LCMS01v1を実施した。溶離液:A:水中、0.1%ギ酸、B:アセトニトリル中、0

10

20

30

40

50

.1%ギ酸。分析は、室温において、適切な体積の試料(好ましくは2~10 μ l)をカラムに注入することによって実施し、これをA及びBの勾配で溶離させた。UPLC条件、検出器の設定、及び質量分析計の設定は、以下のとおりであった。カラム:Waters Acquity UPLC BEH、C-18、1.7 μ m、2.1mm \times 50mm。勾配:0.4ml/分、4.0分(或いは8.0分)間での直線的な5%~95%アセトニトリル。検出:214nm(TUV(チューナブルUV検出器)からのアナログ出力)、MSイオン化モード:API-ES。スキャン:100~2000amu(或いは、500~2000amu)、ステップ:0.1amu。

【0791】

2.UPLC法

方法:UPLC02v01

デュアルバンド検出器を取り付けたWaters UPLCシステムを使用してRP-分析を実施した。ACQUITY UPLC BEH130、C18、130、1.7 μ m、2.1mm \times 150mmカラムを用いて、40 $^{\circ}$ Cで、214nm及び254nmでのUV検出値を収集した。UPLCシステムを、A:99.95%のH₂O、0.05%のTFA;B:99.95%のCH₃CN、0.05%のTFAを含有する2つの溶離液リザーバーに接続した。以下の直線勾配を使用した:A 95%、B 5%からA 95%、B 5%、流速0.40ml/分、16分間。

【0792】

3.MALDI-MS法

方法:MALDI01v01

マトリックス支援レーザー脱離及びイオン化飛行時間型質量分析を使用して分子量を特定し、Microflex又はAutoflex(Bruker社)において記録した。-シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸のマトリックスを使用した。

【0793】

B.本発明の化合物の合成

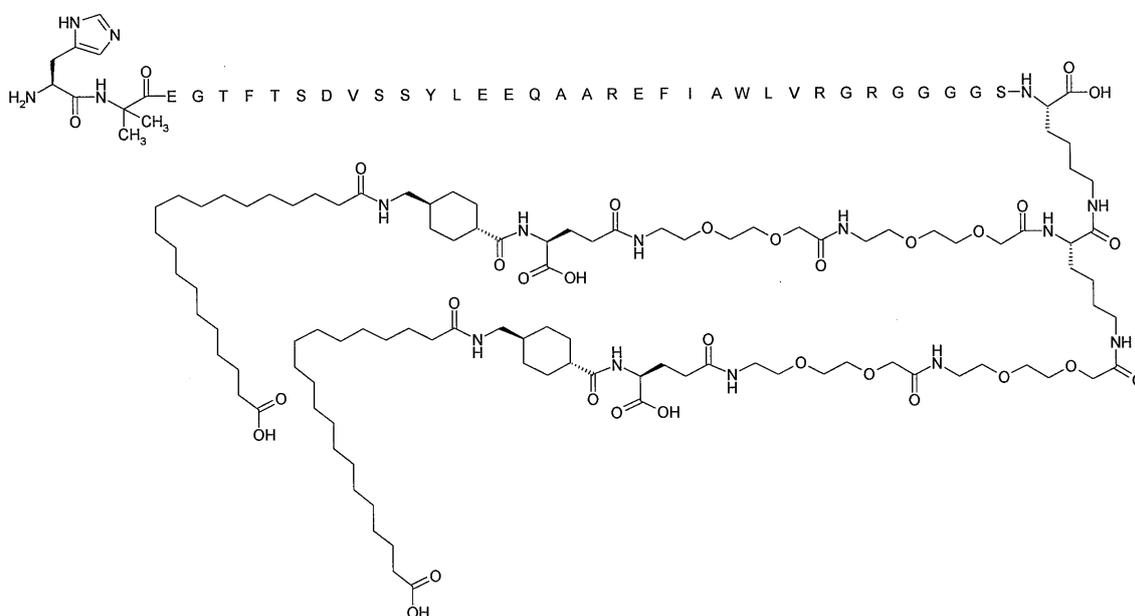
(実施例1)

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Gly-Gly-Gly-Ser-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys

Chem.21:

【0794】

【化28】



【0795】

当該ペプチドは配列番号2である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.8分

LCMS01v01:Rt=2.7分、m/3=1927;m/4=1445;m/5=1156

【0796】

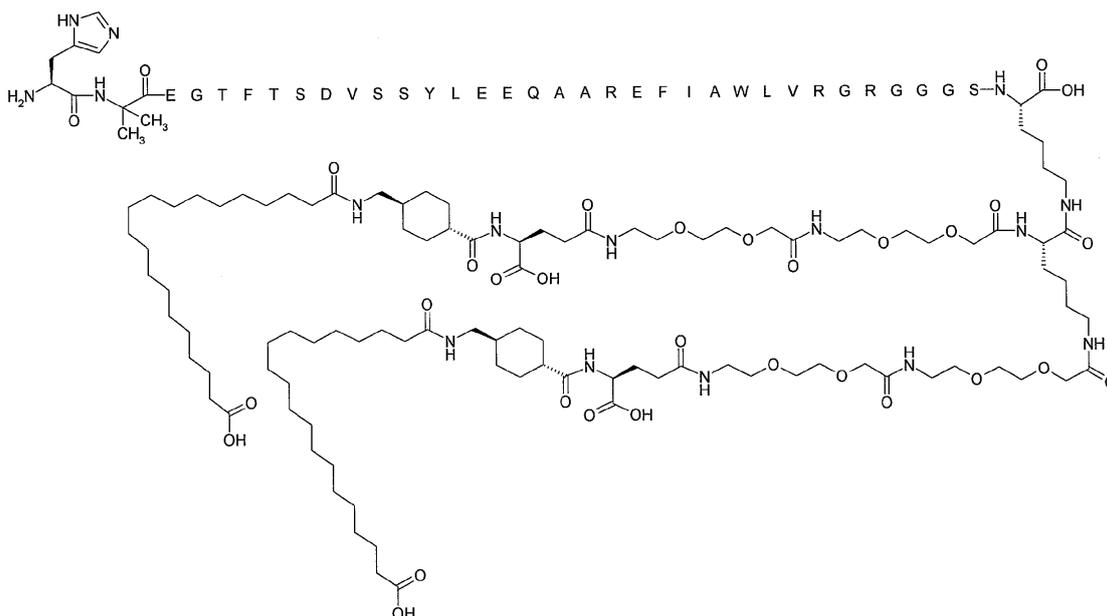
(実施例2)

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Gly-Gly-Ser-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]プタノイル]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]ヘキサノイル]Lys

Chem. 22:

【0797】

【化29】



10

20

30

【0798】

当該ペプチドは配列番号3である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.3分

LCMS01v01:Rt=2.6分、m/3=1908;m/4=1431;m/5=1145

【0799】

(実施例3)

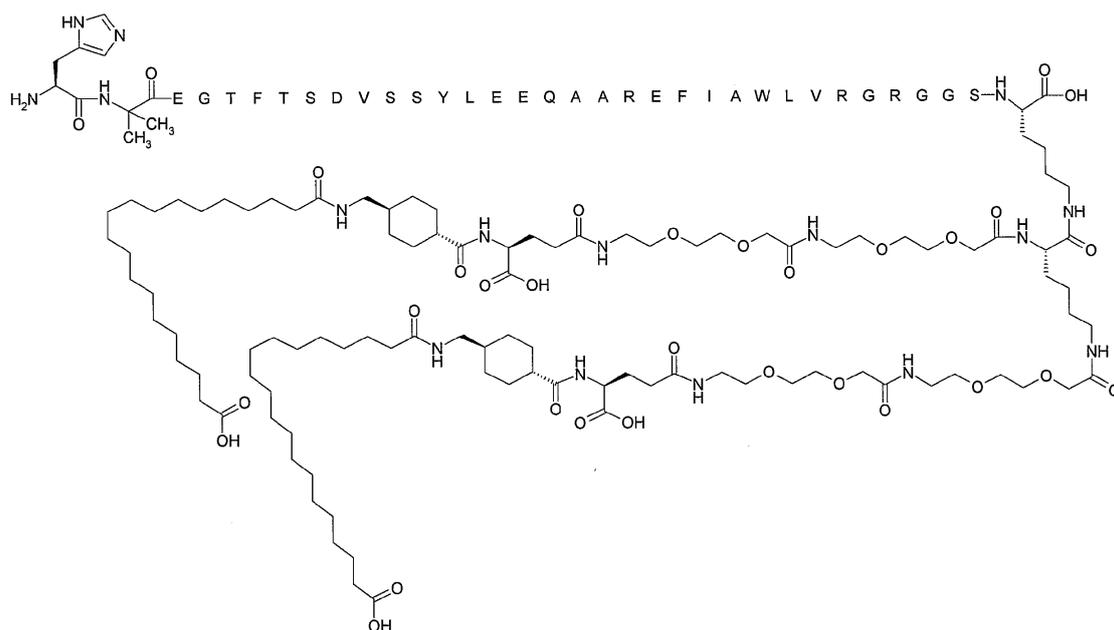
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Gly-Ser-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]プタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem. 23:

【0800】

40

【化30】



10

20

【0801】

当該ペプチドは配列番号4である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.3分

LCMS01v01:Rt=2.6分、m/3=1889;m/4=1417;m/5=1134

【0802】

(実施例4)

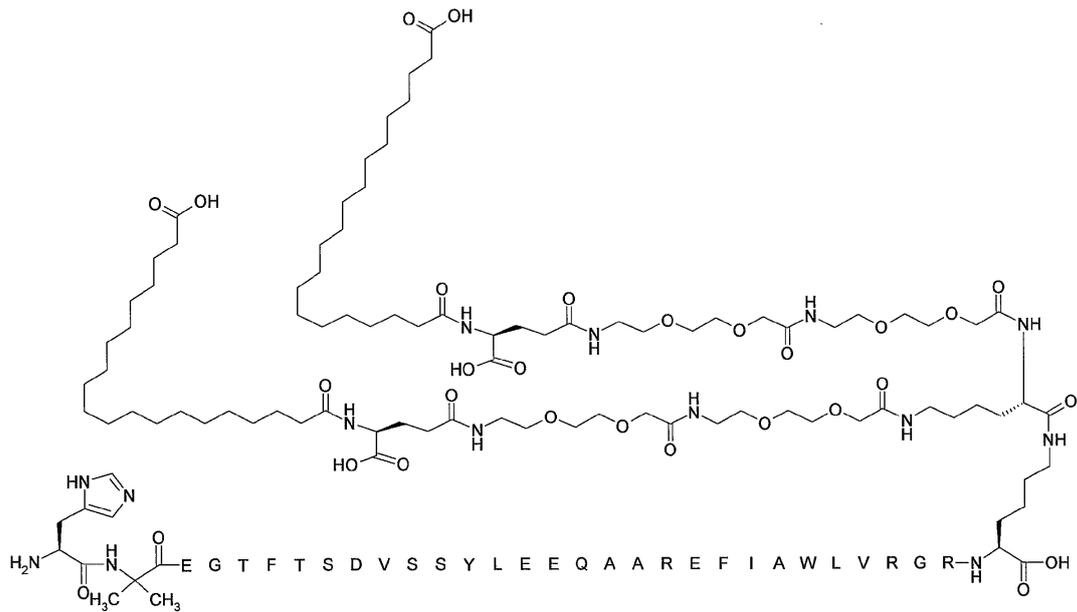
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

30

Chem. 24:

【0803】

【化33】



【0810】

20

当該ペプチドは配列番号6である。

合成方法: SPPS_L; SC_L; CP_M1

UPLC02v01: Rt=10.7分

LCMS01v01: Rt=2.6分、m/3=1729; m/4=1297; m/5=1038

【0811】

(実施例7)

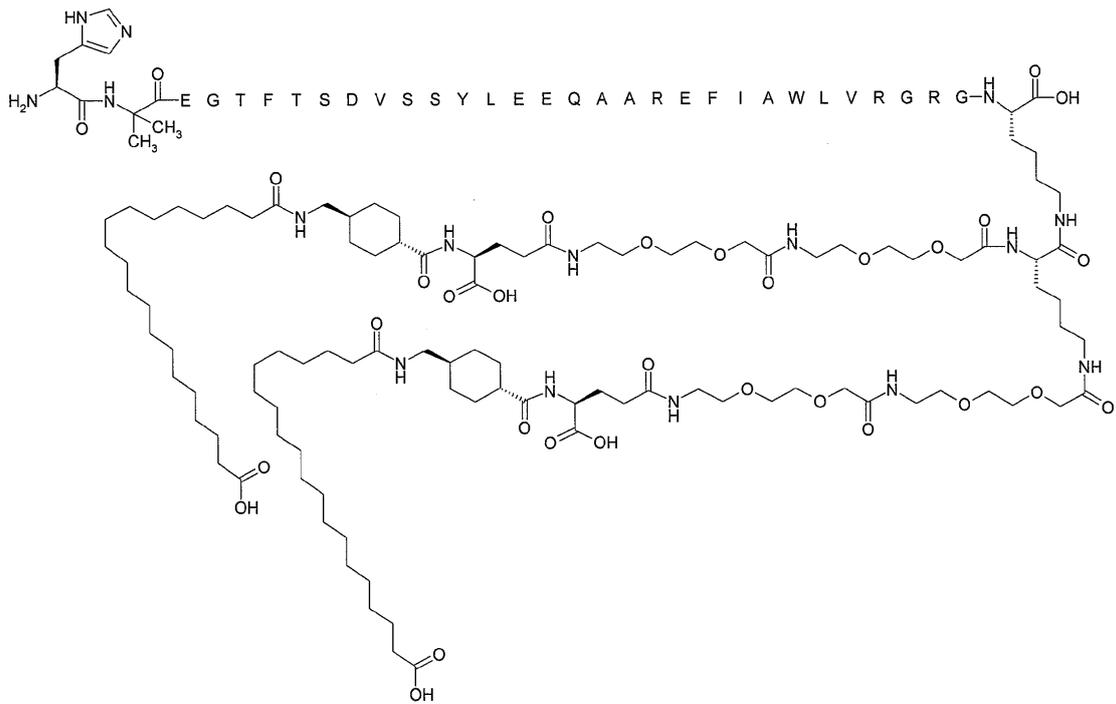
N{アルファ}([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

30

Chem. 27:

【0812】

【化34】



【0813】

当該ペプチドは配列番号7である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.3分

LCMS01v01:Rt=2.7分、m/3=1841;m/4=1381;m/5=1105

【0814】

(実施例8)

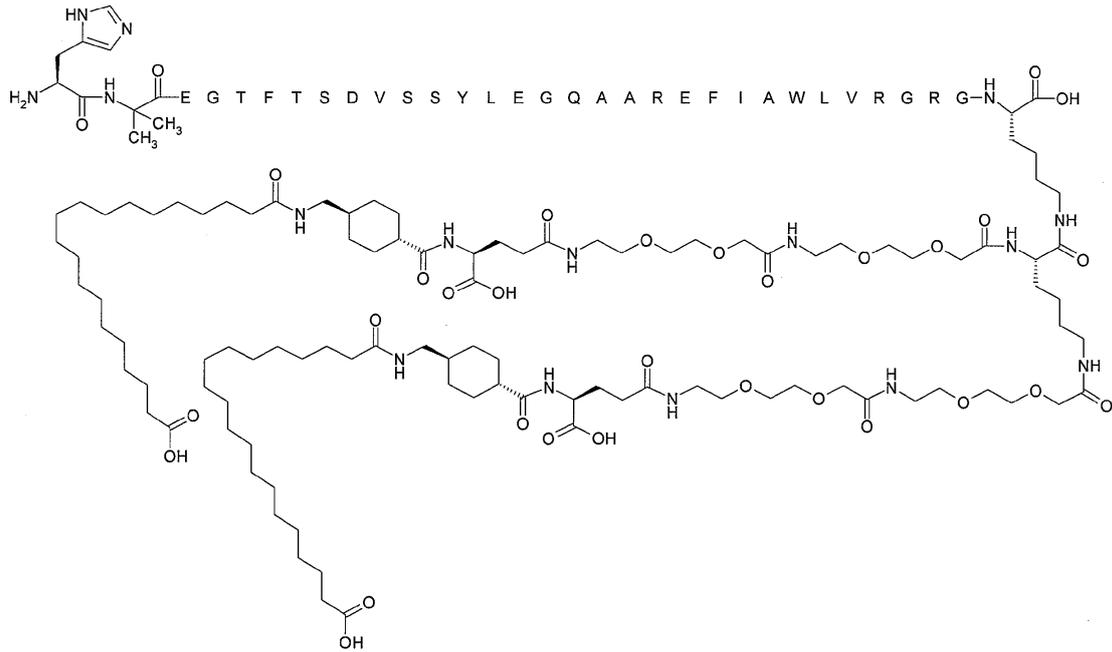
N{アルファ}{[Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル}-N{イプシロン}{(2S)-2,6-
 ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイル
 アミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキ
 シ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem.28:

【0815】

30

【化35】



【0816】

当該ペプチドは配列番号8である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.4分

LCMS01v01:Rt=2.7分、m/3=1817;m/4=1363;m/5=1090

【0817】

(実施例9)

N{アルファ}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[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]アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem. 29:

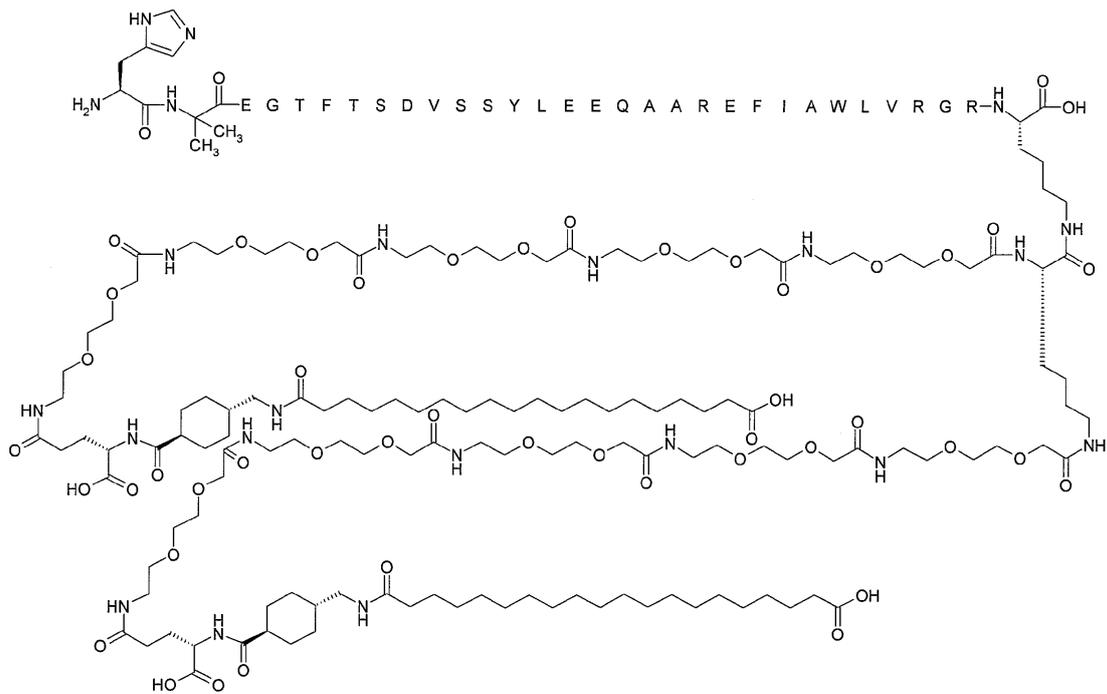
【0818】

10

20

30

【化37】



【0822】

当該ペプチドは配列番号6である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=9.7分

LCMS01v01:Rt=2.7分、m/4=1584;m/5=1268;m/6=1056

【0823】

(実施例11)

N{アルファ}([Aib8,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-
 ビス[[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]
 アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem.31:

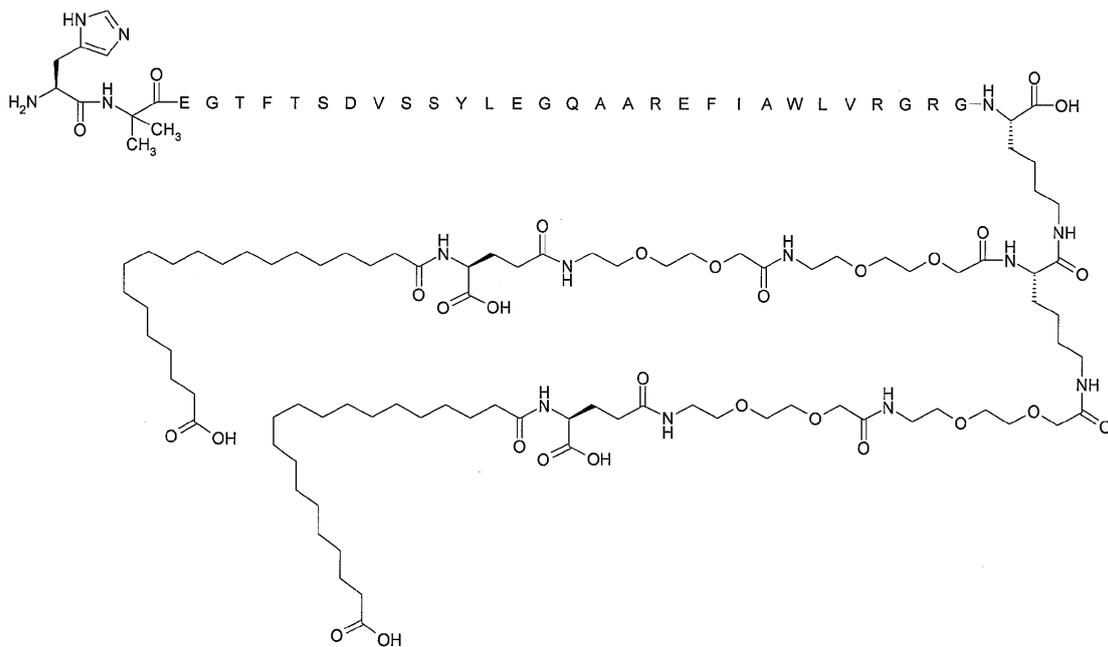
【0824】

10

20

30

【化38】



10

20

【0825】

当該ペプチドは配列番号8である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=10.8分

LCMS01v01:Rt=2.6、m/3=1725;m/4=1294;m/5=1035

【0826】

(実施例12)

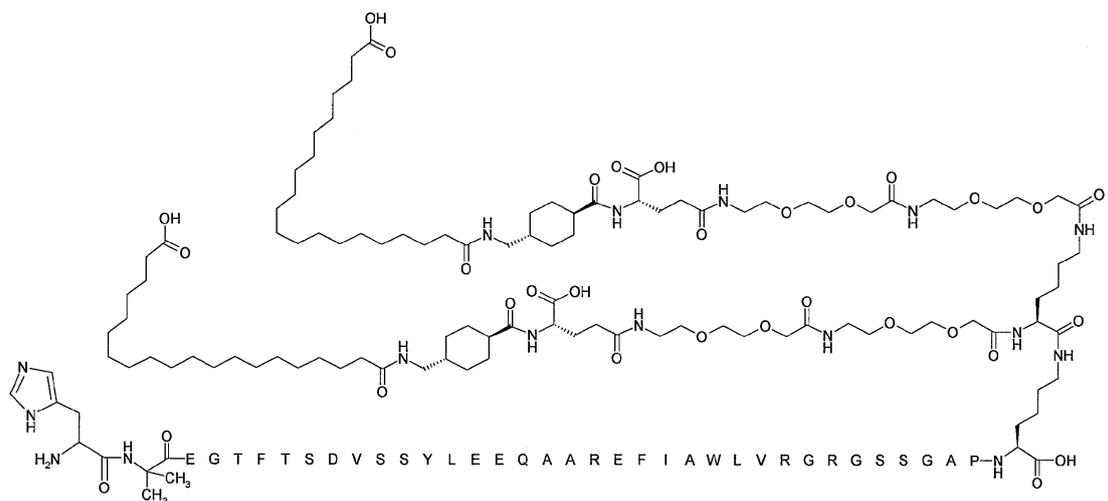
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

30

Chem. 32:

【0827】

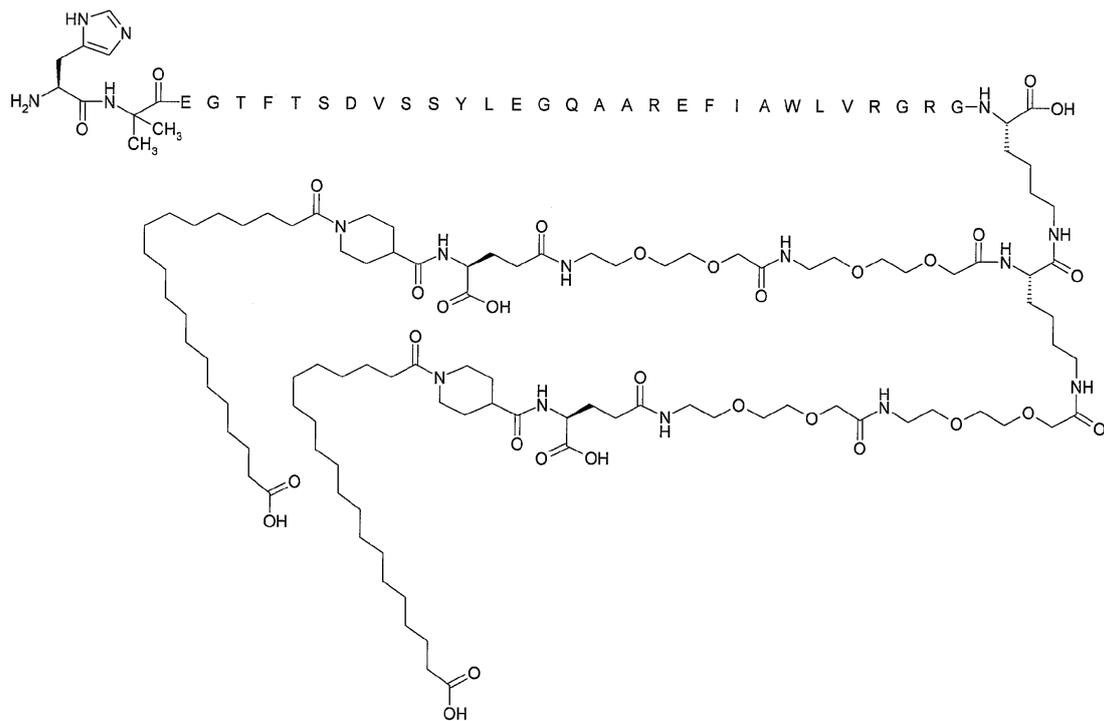
【化39】



40

50

【化44】



【0843】

当該ペプチドは配列番号8である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

LCMS01v01:Rt=2.7分、m/3=1798;m/4=1349;m/5=1079

【0844】

(実施例18)

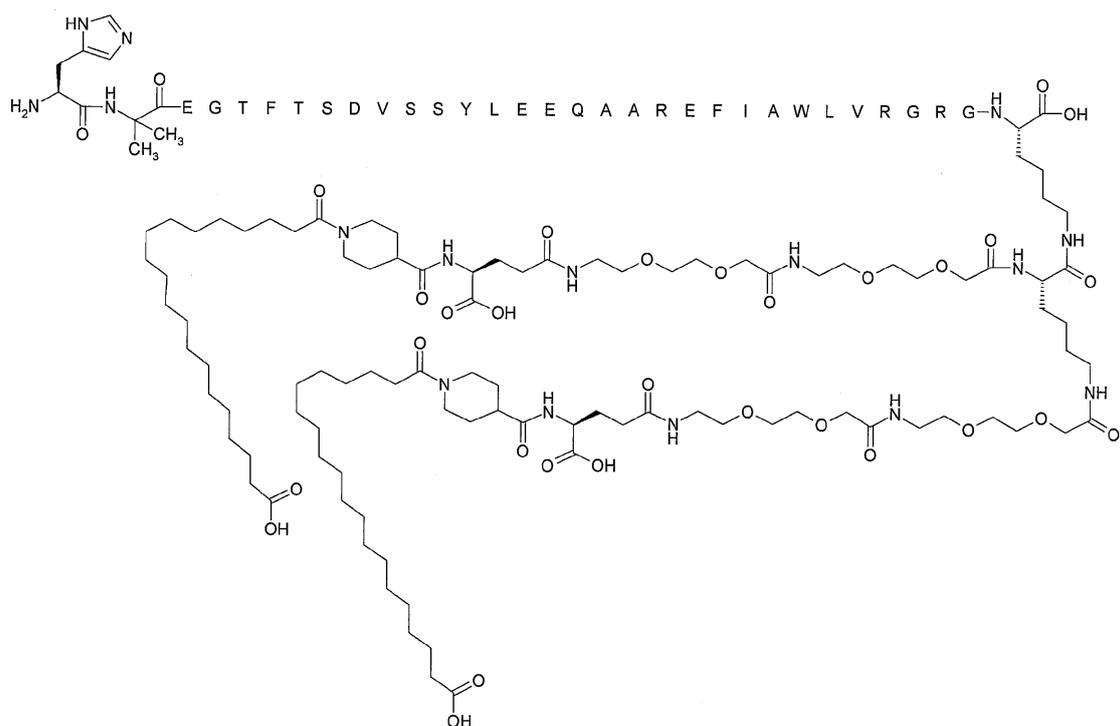
N{アルファ}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル)-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[1-(19-カルボキシノナデカノイル)ピペリジン-4-カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem.38:

【0845】

30

【化45】



【0846】

当該ペプチドは配列番号7である。

合成方法: SPPS_P; SC_P; CP_M1

UPLC02v01: Rt=11.2分

MALDI01v01: 計算値m/z=5464; 実測値m/z=5464

【0847】

(実施例19)

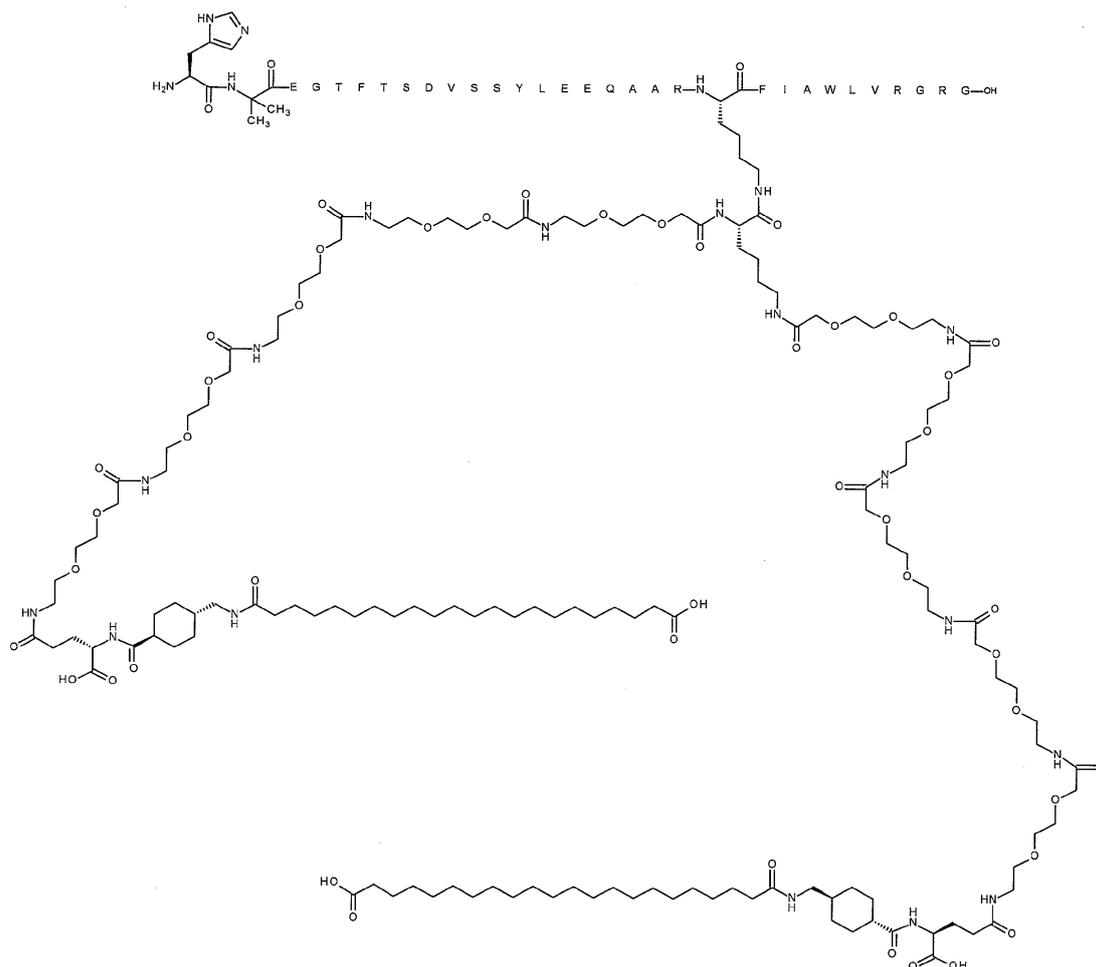
N{イプシロン-27}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]-[Aib8, Glu22, Arg26, Lys27, Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem. 39:

【0848】

30

【化48】



【0855】

当該ペプチドは配列番号10である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.9分

LCMS01v01:Rt=2.8分;m/4=1580;m/5=1265

【0856】

(実施例22)

N{イプシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[[4
S)-4-カルボキシ-4-[4-[[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサン
カルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]プロパノ
イルアミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]プロパノイルアミノ]エトキシ]エト
キシ]エトキシ]エトキシ]プロパノイルアミノ]ヘキサノイル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,
Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem. 42:

【0857】

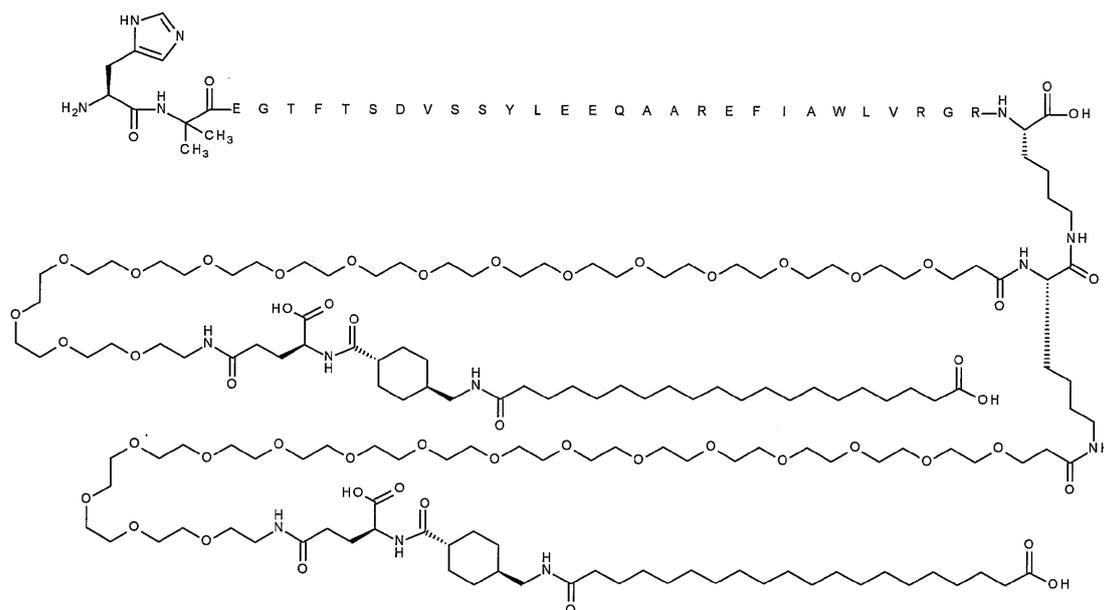
10

20

30

40

【化52】



10

【0867】

20

当該ペプチドは配列番号6である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

LCMS01v01:Rt=2.8、m/4=1288、m/5=1609

【0868】

(実施例26)

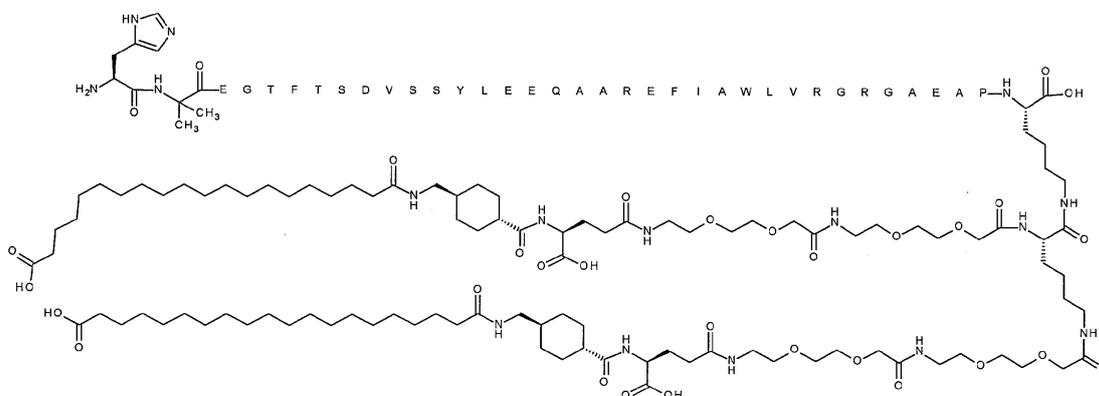
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ala-Glu-Ala-Pro-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

30

Chem. 46:

【0869】

【化53】



40

【0870】

当該ペプチドは配列番号11である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

50

LCMS01v01:Rt=2.7;m/4=1473;m/5=1179

【 0 8 7 1 】

(実施例27)

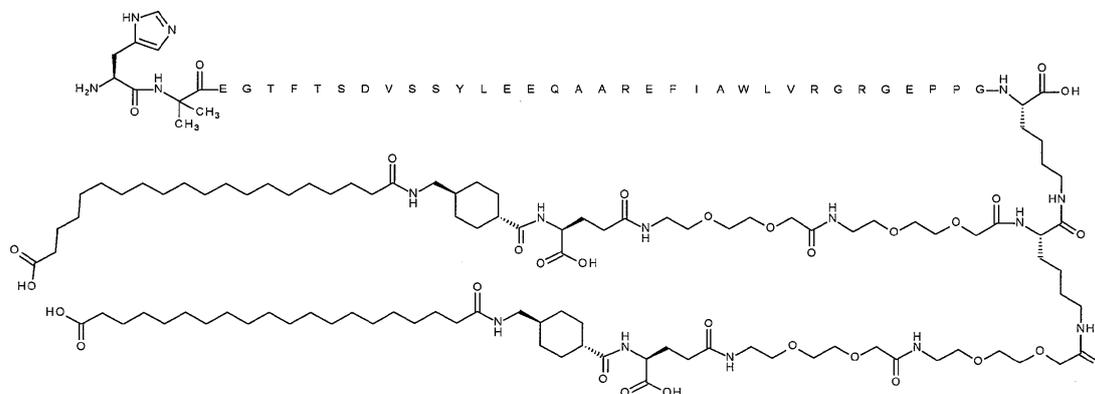
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Glu-Pro-Pro-Gly-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem. 47:

【 0 8 7 2 】

【 化 5 4 】

10



20

【 0 8 7 3 】

当該ペプチドは配列番号12である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

LCMS01v01:Rt=2.8;m/4=1476;m/5=1181

【 0 8 7 4 】

(実施例28)

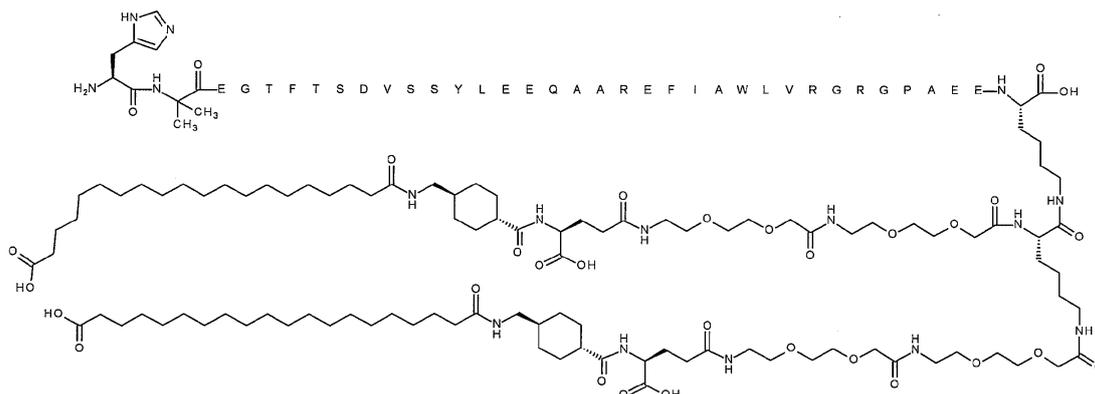
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Pro-Ala-Glu-Glu-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys

Chem. 48:

【 0 8 7 5 】

【 化 5 5 】

30



40

50

【 0 8 7 6 】

当該ペプチドは配列番号13である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

LCMS01v01:Rt=2.8;m/4=1488;m/5=1190

【 0 8 7 7 】

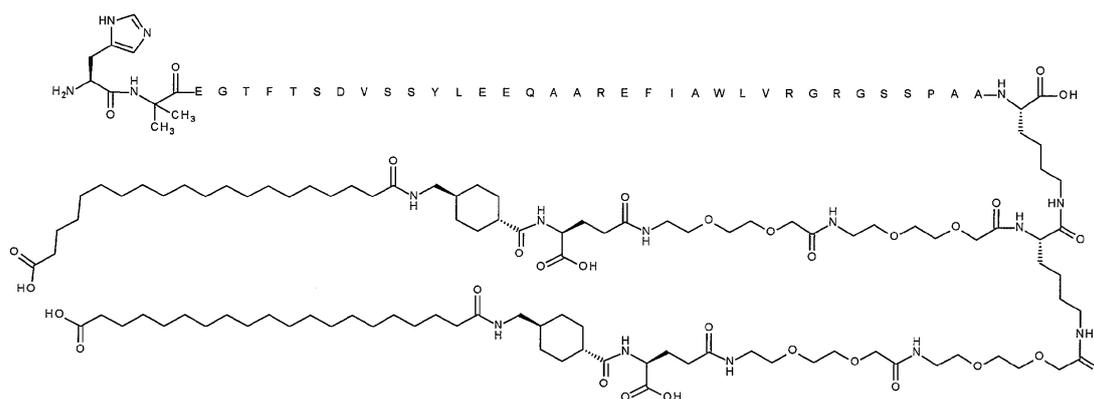
(実施例29)

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Pro-Ala-Ala-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys
Chem. 49:

10

【 0 8 7 8 】

【化56】



20

【 0 8 7 9 】

当該ペプチドは配列番号14である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

LCMS01v01:Rt=2.8;m/4=1484;m/5=1188

【 0 8 8 0 】

(実施例30)

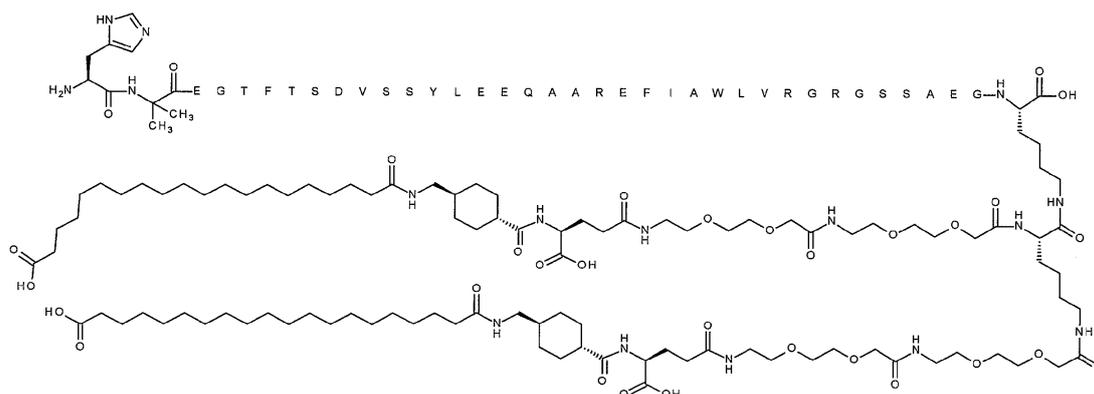
[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Ala-Glu-Gly-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]Lys
Chem. 50:

30

【 0 8 8 1 】

40

【化57】



10

【0882】

当該ペプチドは配列番号15である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.2分

LCMS01v01:Rt=2.8;m/4=1489;m/5=1191

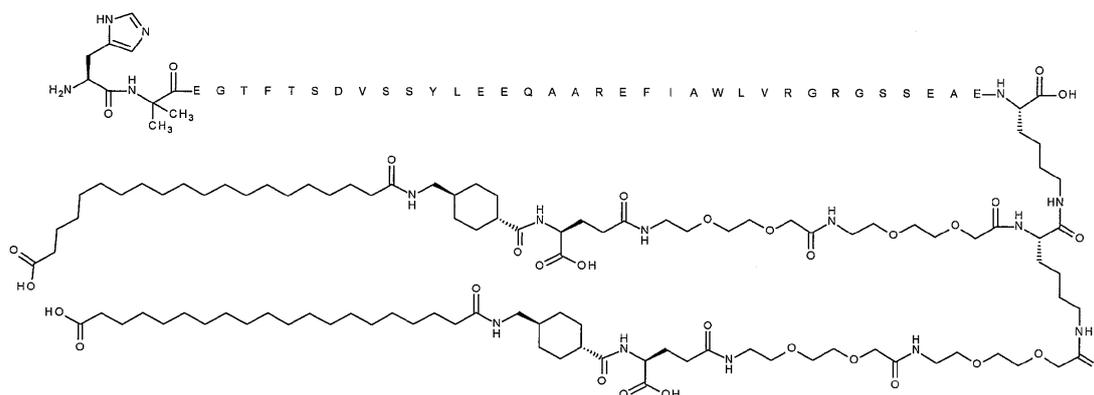
【0883】

(実施例31)

[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-ペプチジル-Ser-Ser-Glu-Ala-Glu-N{イプシロン}[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニル]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]ヘキサノイル]Lys
Chem.51:

【0884】

【化58】



30

40

【0885】

当該ペプチドは配列番号16である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.19分

LCMS01v01:Rt=2.8;m/4=1506;m/5=1205

【0886】

(実施例32)

N{イプシロン-37}-[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-カルボキシ-4-[[4-[(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)メチル]

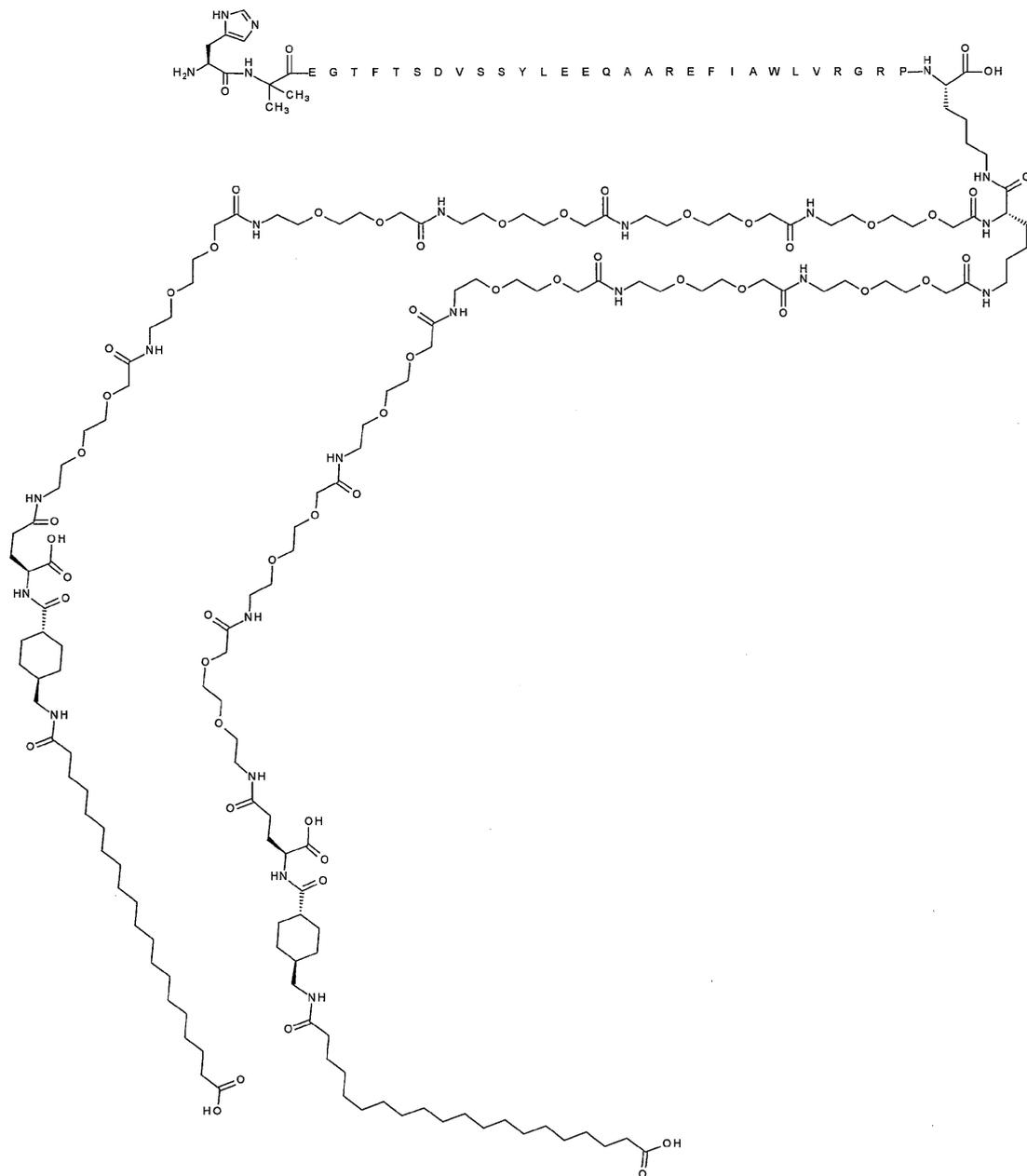
50

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]アミノ]
ヘキサノイル]Lys

Chem. 54:

【 0 8 9 3 】

【 化 6 1 】



10

20

30

40

【 0 8 9 4 】

当該ペプチドは配列番号18である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=10.8分

LCMS01v01:Rt=2.7;m/4=1682;m/5=1345

【 0 8 9 5 】

(比較例1)

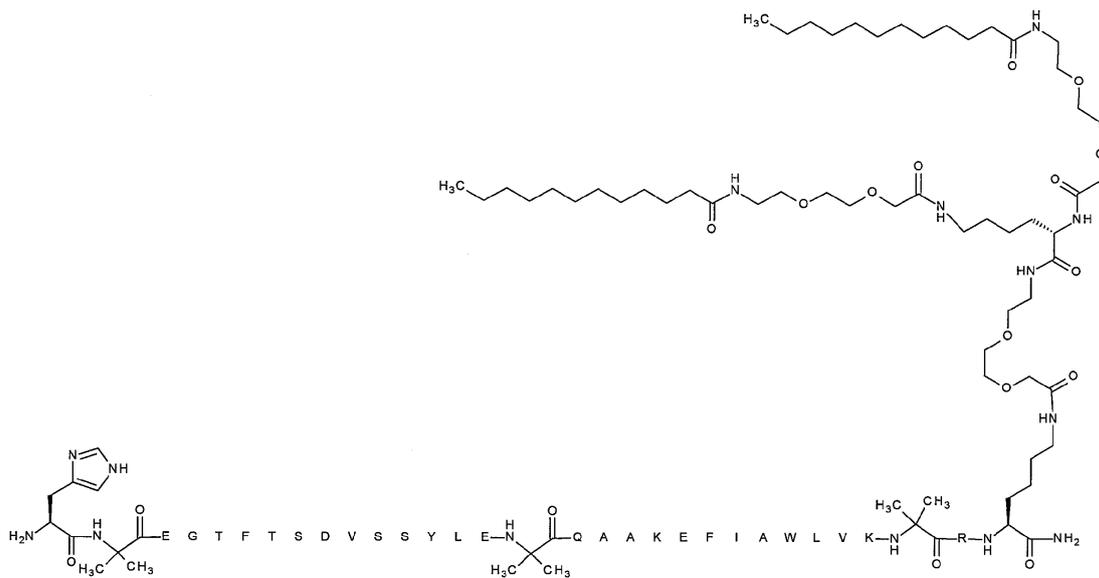
N{イブシロン-37}-[2-[2-[2-[[[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-(ドデカノイルアミノ)エトキシ]
エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Aib8,A
ib22,Aib35,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチドアミド

50

Chem. 55:

【 0 8 9 6 】

【 化 6 2 】



10

20

【 0 8 9 7 】

当該ペプチドは配列番号19である。

これは、WO2005/027978A2の実施例8の化合物である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=11.4分

LCMS01v01:Rt=2.7;m/4=1107;m/5=886

【 0 8 9 8 】

(比較例2)

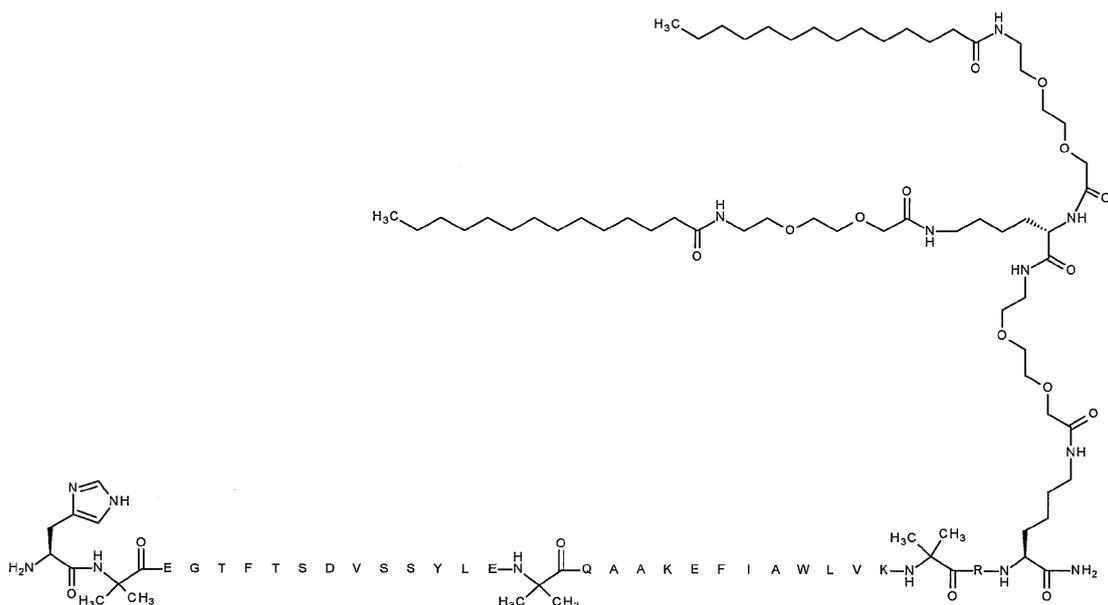
N{イプシロン-37}-[2-[2-[2-[[[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-(テトラデカノイルアミノ)エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Aib8,Aib22,Aib35,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチドアミド

30

Chem. 56:

【 0 8 9 9 】

【化63】



10

【0900】

20

当該ペプチドは、配列番号19である。

これは、WO2005/027978A2の実施例9の化合物である。

合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

UPLC02v01:Rt=12.9分

LCMS01v01:Rt=2.9;m/3=1494;m/4=1121

【0901】

薬理学的方法

(実施例35)

インビトロでの効力

この実施例の目的は、GLP-1誘導体のインビトロでの活性又は効力を試験することである。インビトロでの効力は、全細胞アッセイにおけるヒトGLP-1受容体活性化の尺度である。

30

【0902】

実施例1~32並びに比較例1及び2のGLP-1誘導体の効力を、下記において説明するように特定した。比較のためにセマグルチドを含めた。

【0903】

原理

インビトロでの効力は、レポーター遺伝子アッセイでのヒトGLP-1受容体の応答を測定することによって特定した。アッセイは、ヒトGLP-1受容体を発現し、プロモーターにカップリングしたcAMP応答エレメント(CRE)のDNAと、ホタルルシフェラーゼ(CREルシフェラーゼ)の遺伝子とを含有する、安定的にトランスフェクトされたBHK細胞株において実施した。ヒトGLP-1受容体が活性化されると、それにより、結果としてcAMPの産生が生じ、これにより、結果としてルシフェラーゼタンパク質の発現が引き起こされる。アッセイインキュベーション完了時に、ルシフェラーゼ基質(ルシフェリン)を添加し、酵素がルシフェリンをオキシルシフェリンに変換させ、それにより生物発光が生じる。アッセイの計測値として、発光を測定する。

40

【0904】

細胞培養及び調製

このアッセイにおいて使用する細胞(クローンFCW467-12A/KZ10-1)は、BHKTS13が親細胞株であるBHK細胞であった。細胞は、ヒトGLP-1受容体を発現するクローン(FCW467-12A)に

50

由来しており、現在のクローンを得るために、CREルシフェラーゼによる更なるトランスフェクションによって確立された。

【0905】

細胞を、細胞培養培地において5%のCO₂で培養した。これらを分注し、液体窒素中で貯蔵した。各アッセイの前に一定分量を取り出し、PBSにおいて2回洗浄し、その後、所望の濃度でアッセイに特異的な緩衝液に懸濁させた。96ウェルプレートに対して、懸濁液を複製して5×10³細胞/ウェルの最終濃度を得た。

【0906】

材料

下記の化学物質:Pluronic F-68(10%)(Gibco 2404)、ヒト血清アルブミン(HSA)(Sigma A 9511)、オボアルブミン(Sigma A5503)、DMEM w/oフェノールレッド(Gibco 11880-028)、1 M HEPES(Gibco 15630)、Glutamax 100×(Gibco 35050)、及びsteadylite plus(PerkinElmer 6016757)を、アッセイにおいて使用した。

【0907】

緩衝液

細胞培養培地は、10% FBS(ウシ胎仔血清;Invitrogen 16140-071)、1mg/ml G418(Invitrogen 15140-122)、240nM MTX(メトトレキサート;Sigma M9929)、及び1%のpen/strep(ペニシリン/ストレプトマイシン;Invitrogen 15140-122)を含むDMEM培地から構成された。

【0908】

アッセイ培地は、DMEM w/oフェノールレッド、10mM HEPES、及び1×Glutamaxから構成された。アッセイ緩衝液は、アッセイ培地中、2%オボアルブミン及び0.2% Pluronic F-68から構成された。

【0909】

手順

- 1)細胞ストックを、37 °Cの水浴で解凍した。
- 2)細胞をPBSで3回洗浄した。
- 3)細胞をカウントし、アッセイ培地中5×10³細胞/50 µl(1×10⁵細胞/ml)に調節した。50 µlの分注細胞を、アッセイプレートの各ウェルに移した。
- 4)試験化合物のストックと参照化合物とを、アッセイ緩衝液中0.2 µMの濃度に希釈した。化合物を、以下の濃度を得るために10倍に希釈した:2×10⁻⁷M、2×10⁻⁸M;2×10⁻⁹M、2×10⁻¹⁰M、2×10⁻¹¹M、2×10⁻¹²M、2×10⁻¹³M、及び2×10⁻¹⁴M。
- 5)50 µlの分注化合物又はブランクを、希釈プレートからアッセイプレートに移した。化合物は、以下の最終濃度で試験した:1×10⁻⁷M、1×10⁻⁸M;1×10⁻⁹M、1×10⁻¹⁰M、1×10⁻¹¹M、1×10⁻¹²M、1×10⁻¹³M、及び1×10⁻¹⁴M。
- 6)アッセイプレートを5%のCO₂のインキュベーター中で37 °C、3時間インキュベートした。
- 7)アッセイプレートをインキュベーターから取り出し、室温で15分間静置した。
- 8)100 µlの分注のsteadylite plus試薬を、アッセイプレートの各ウェルに添加した(試薬は、光感受性であった)。
- 9)各アッセイプレートを光から保護するためにアルミ箔で覆い、室温で30分間振盪した。
- 10)各アッセイプレートをPackard TopCount NXT機器で読み取った。

【0910】

計算及び結果

TopCount機器からのデータを、GraphPad Prismソフトウェアに移した。ソフトウェアは、非線形回帰(log(アゴニスト)対反応)を実行する。ソフトウェアによって計算され、pM単位で報告されたEC₅₀値を下記の表1に示す。

【0911】

各試料について、最低2回の再現を測定した。報告値は、各再現の平均である。

【0912】

【表 2】

表1:インビトロでの効力

実施例番号	EC ₅₀ (pM)	
1	94	
2	87	
3	51	
4	44	
5	23	10
6	15	
7	70	
8	95	
9	25	
10	37	
11	50	
12	99	
13	19	
14	16	
15	50	20
16	38	
17	64	
18	55	
19	58	
20	35	
21	48	
22	6.4	
23	10	
24	7.4	
25	8.5	30
26	13	
27	15	
28	14	
29	22	
30	12	
31	19	
32	8.6	
33	16	
34	12	40
比較例 1	6.0	
比較例 2	4.6	
セマグルチド	8.3	

【0913】

全ての化合物は、それら全てがGLP-1受容体アゴニストであることを確認する非常に満足できる効力を有している。

【0914】

(実施例36)

GLP-1受容体結合性

この実施例の目的は、インビトロでのGLP-1誘導体の受容体結合性を試験することである。受容体結合性は、ヒトGLP-1受容体に対する誘導体の親和性の尺度である。

【0915】

原理

ヒトGLP-1受容体に対する実施例1~32及び比較例1~2のGLP-1誘導体の受容体結合性を、競合結合アッセイにおいて測定した。このタイプのアッセイでは、標識されたりガンド(この場合は ^{125}I -GLP-1)を受容体に結合させる。ヒトGLP-1受容体を含む単離された膜に、一連の濃度において各誘導体を添加し、標識されたりガンドの置き換えをモニターする。受容体結合性は、標識されたりガンドの半分が受容体から置き換えられる濃度として報告される(IC_{50} 値)。比較化合物としてセマグルチドを含めた。アルブミンへの誘導体の結合性を試験するために、低濃度の血清アルブミン(最大0.001%の最終アッセイ濃度)において、並びに相当に高い濃度の血清アルブミンの存在下(2.0%最終アッセイ濃度)において、アッセイを実施した。血清アルブミンの存在下での IC_{50} 値の増加は、血清アルブミンに対する親和性を示しており、動物モデルにおける試験物質の延長された薬物動態学的プロファイルを予測する方法を表す。

10

【0916】

材料

以下の化学物質をアッセイにおいて使用した:ヒト血清アルブミン(HSA)(Sigma A1653)、DMEM w/oフェノールレッド(Gibco 11880-028)、Pen/strep(Invitrogen 15140-122)、G418(Invitrogen 10131-027)、1M HEPES(Gibco 15630)、EDTA(Invitrogen 15575-038)、PBS(Invitrogen 14190-094)、ウシ胎仔血清(Invitrogen 16140-071)、EGTA、 MgCl_2 (Merck 1.05832.1000)、Tween 20(Amresco 0850C335)、SPA粒子(麦芽凝集素(WGA)SPAビーズ、Perkin Elmer RPNQ0001)、 $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7-36)\text{NH}_2$ (社内製造)、OptiPlate(商標)-96(Packard 6005290)。

20

【0917】

緩衝液1は、20mM Na-HEPES+10mM EDTAからなり、pHは7.4に調節した。緩衝液2は、20mM Na-HEPES+0.1mM EDTAからなり、pHは7.4に調節した。アッセイ緩衝液は、5mM EGTAを添加した50mM HEPES、5mM MgCl_2 、0.005% Tween 20からなり、pHは7.4に調節した。8%アルブミンストックは、アッセイ緩衝液に8%(w/v)で溶解させたHSAから構成された。0.02%アルブミンストックは、アッセイ緩衝液に0.02%(w/v)で溶解させたHSAから構成された。

30

【0918】

細胞培養及び膜調製

このアッセイにおいて使用した細胞(クローンFCW467-12A)は、BHKTS13が親細胞株であるBHK細胞であった。細胞は、ヒトGLP-1受容体を発現する。

【0919】

細胞を、DMEM、10% ウシ胎仔血清、1% Pen/Strep(ペニシリン/ストレプトマイシン)、及び1.0mg/mlの選択マーカーG418中、5% CO_2 で増殖させた。

【0920】

膜調製を行うために、細胞をおよそ80%コンフルエンスまで増殖させた。細胞をリン酸緩衝生理食塩水で2回洗浄し、回収した。短時間の遠心分離を用いて細胞をペレット化し、細胞ペレットを氷上に維持した。細胞ペレットを、適切な量の緩衝液1(例えば、10ml)中で、ULTRA-THURRAX(商標)分散機器によって20~30秒間ホモジナイズした。ホモジネートを、15分間遠心分離した。ペレットを、10mlの緩衝液2に再懸濁させ(ホモジナイズし)、遠心分離した。この工程を、もう1回繰り返した。結果として得られたペレットを緩衝液2に再懸濁させ、タンパク質濃度を特定した。膜を分注してマイナス80℃で貯蔵した。

40

【0921】

手順

1. 受容体結合性アッセイのために、低HSA(0.005%)の存在下で、50 μl のアッセイ緩衝液をアッセイプレートの各ウェルに加えた。アッセイを工程3により続けた。
2. 受容体結合性アッセイのために、高HSA(2%)の存在下において、50 μl の8%アルブミンス

50

トックを、アッセイプレートの各ウェルに加えた。アッセイを工程3により続けた。

3. 試験化合物を以下の濃度を得るために順次希釈した： $8 \times 10^{-7}M$ 、 $8 \times 10^{-8}M$ 、 $8 \times 10^{-9}M$ 、 $8 \times 10^{-10}M$ 、 $8 \times 10^{-11}M$ 、 $8 \times 10^{-12}M$ 、及び $8 \times 10^{-13}M$ 。25 μ lを、アッセイプレートの適切なウェルに添加した。

4. 細胞膜分注液を解凍し、それらの使用濃度に希釈した。50 μ lをアッセイプレートの各ウェルに添加した。

5. WGA SPAビーズを、20mg/mlにおいてアッセイ緩衝液に懸濁させた。アッセイプレートに添加する直前に、懸濁液をアッセイ緩衝液で10mg/mlに希釈した。50 μ lをアッセイプレートの各ウェルに添加した。

6. 480pM [^{125}I]-GLP-1)-(7-36)NH₂溶液25 μ lをアッセイプレートの各ウェルに添加することによってインキュベーションを開始した。総数/ウェルを測定するために、25 μ lの分注液を確保した。

10

7. アッセイプレートを30℃で2時間インキュベートした。

8. アッセイプレートを10分間遠心分離した。

9. アッセイプレートを、Packard TopCount NXT機器において読み取った。

【0922】

計算

TopCount機器からのデータを、GraphPad Prismソフトウェアに移した。ソフトウェアは、各再現についての値を平均化して、非線形回帰を実行した。IC₅₀値が、ソフトウェアによって計算され、nMの単位で報告された。

20

【0923】

結果

以下の結果を得た。

【0924】

【表3】

表2:GLP-1受容体結合性

実施例番号	低 HSA IC ₅₀ (nM)	高 HSA IC ₅₀ (nM)	
1	1.64	175	
2	1.93	59	
3	0.74	25	
4	0.61	83	
5	1.11	103	10
6	0.65	64	
7	0.90	78	
8	1.86	132	
9	0.45	64	
10	0.62	58	
11	1.06	117	
12	0.99	28	
13	0.34	110	
14	0.25	101	
15	0.66	99	20
16	0.41	43	
17	1.72	138	
18	0.76	68	
19	0.53	220	
20	0.48	149	
21	0.97	4.9	
22	0.60	39	
23	0.75	46	
24	0.73	52	
25	0.86	38	30
26	1.7	27	
27	2.9	50	
28	2.9	68	
29	4.8	51	
30	3.2	63	
31	3.1	85	
32	1.2	84	
33	0.91	54	
34	0.57	84	40
比較例 1	0.39	0.14	
比較例 2	1.9	0.68	
セマグルチド	0.56	326	

【0925】

全ての化合物は、アルブミンの非存在下及び存在下において、GLP-1受容体に対して非常に良好な結合性を示す。

【0926】

(実施例37)

ミニプタでの薬物動態学的試験

この試験の目的は、ミニブタへのi.v.投与の後のGLP-1誘導体のインビボでの延長、すなわち、それらが身体中にある時間の延長、それによるこれらの作用時間の延長を特定することである。これは、薬物動態学的(PK)試験において為され、関心対象の誘導体の終末相半減期が特定される。終末相半減期とは、終末消失相においてある特定の血漿濃度を半減させるために要する時間を意味する。

【0927】

実施例1~6の誘導体は、2nmol/kgにおいて投薬し、実施例7及び24の誘導体並びに比較例1及び2の誘導体は、5nmol/kgにおいて投薬し、実施例8~10、12、14~16、18、及び21の誘導体は、15nmol/kgにおいて投薬した。比較のためにセマグルチドを含めた(1.5nmol/kg)。

10

【0928】

雄のGöttingenミニブタを、Ellegaard Göttingen Minipigs社(ダルモーセ、デンマーク)から入手し、およそ7~14カ月齢及びおよそ16~35kgの体重のものを試験に使用した。ミニブタを個別に(永久型カテーテルを備えたブタ)又は群において収容し、それぞれ、SDSミニブタ餌(Special Diets Services社、エセックス、UK)を1日1回若しくは2回に制限して給餌した。

【0929】

少なくとも2週間の順化の後、2つの永久型中心静脈カテーテルを、各動物の下大静脈又は上大静脈にインプラントした。動物を、手術の後に1週間回復させ、次いで、連続的なGLP-1誘導体の投薬の間に適切なウォッシュアウト期間を伴う反復薬物動態学的試験に使用した。

20

【0930】

実施例1~10、12、14~16、及び18のGLP-1誘導体は、50mMリン酸ナトリウム、145mM塩化ナトリウム、0.05% tween 80、pH7.4に溶解させ、実施例21及び24のGLP-1誘導体は、50mMリン酸ナトリウム、70mM塩化ナトリウム、0.05%ポリソルベート80、pH7.4に溶解させ、比較例1及び2のGLP-1誘導体は、2mM酢酸ナトリウム、250mMグリセロール、及び0.025%ポリソルベート20、pH4.0に、全て、通常20~60nmol/mlの濃度になるように溶解させた。

【0931】

化合物の静脈内注入(例えば、0.050~0.125ml/kgに相当する体積)を、一方のカテーテル又はvenflonを通して投与し、投薬後25日まで、事前に定めた時点において血液を採取した(好ましくは、もう一方のカテーテルによって又は静脈穿刺によって)。血液試料(例えば、0.8ml)をEDTA緩衝液(8mM)中に回収し、次いで、4℃、1942Gで10分間遠心分離した。

30

【0932】

血漿をピペットでドライアイス上のMicronicチューブに取り、LOCIを使用してそれぞれのGLP-1化合物の血漿濃度を分析するまで-20℃で維持した。個々の血漿濃度-時間プロファイルを、Phoenix v.6.2(Pharsight Inc.社、マウンテンビュー、CA、USA)又はPK分析用の他の関連するソフトウェアにおいてノンコンパートメント薬物動態学的法によって分析し、結果として得られる終末相半減期(調和平均)を特定した。

【0933】

結果

40

【0934】

【表4】

表3:ミニブタでの薬物動態学的研究(i.v.)

実施例番号	終末相半減期(時)
1	138
2	133
3	122
4	164
5	141
6	128
7	116
8	139
9	131
10	141
12	169
14	133
15	184
16	131
18	140
21	140
24	179
比較例 1	3
比較例 2	3
セマグルチド	55

10

20

【0935】

試験した本発明の誘導体は、非常に長い終末相半減期(セマグルチドの少なくとも2倍、及び比較例の化合物の少なくとも40倍)を有する。

30

【0936】

(実施例38)

db/dbマウスでの薬力学的試験

本試験の目的は、糖尿病設定において血糖(BG)及び体重(BW)に対するGLP-1誘導体の急性効果を検証することである。

【0937】

実施例1~10、12、14~16、18、21~23、及び25のGLP-1誘導体を、以下において説明されるように、肥満体の糖尿病マウスモデル(db/dbマウス)での単回投与試験において試験した。誘導体を、10nmol/kg(実施例21~23、25)、30nmol/kg(実施例5、9、12、14~16、18)、及び100nmol/kg(実施例1~4、6~8、10)の用量において試験した。

40

【0938】

出産から餌NIH31(Taconic Farms, Inc.社、USから市販のNIH31M齧歯動物用餌、www.taconic.comを参照されたい)を給餌した、試験する化合物あたり6匹のdb/dbマウス(Taconic社、デンマーク)を、試験のためにおよそ10週齢において登録した。マウスには、標準的餌(例えば、Altromin 1324、Brogaarden社、ゲントフテ、デンマーク)及び水道水を自由に摂食させ、24に維持した。1~2週間の順化後、基礎血糖を2日間連続(すなわち、午前9時)で2回評価した。マウスを、血糖レベル及び体重のマッチングに基づいた処置群に割り当てた。マウスを、120時間の期間の実験に使用し、2回まで再使用した。最後の実験の後、マウスは安楽死させた。

【0939】

50

動物を、以下のような処置を受ける群に分けた:ビヒクル(s.c.)又はGLP-1誘導体(s.c.)、ここで、ビヒクルは、50mMリン酸ナトリウム、70mM塩化ナトリウム、0.05%ポリソルベート80、pH7.4である。

【0940】

GLP-1誘導体を、それぞれの用量に応じて1.7~17nmol/ml投薬濃度に、ビヒクルに溶解させた。実験の開始時に、6ml/kg(すなわち、マウスの体重50gあたり300 μ l)の投薬量をs.c.において動物に1回投薬した。

【0941】

投薬の日に、 $1/2$ 時間前(午前8:30)に血糖を評価し、その後にマウスの体重を測定した。GLP-1誘導体を、およそ午前9時(0時間)に投薬した。投薬の日、投薬後に1、2、4、及び8時間(午前10時、午前11時、午後1時、及び午後5時)の時点で血糖を評価した。 10

【0942】

続く数日間に、24時間、48時間、72時間、及び96時間の時点で血糖を評価した。各日、血糖サンプリングの後にマウスの体重を測定した。

【0943】

マウスは、デジタル計量器において、個別に体重を測定した。

【0944】

血糖の測定のための試料は、意識のあるマウスの尾端毛細管から得た。血液10 μ lを、ヘパリン化毛細管中に回収し、500 μ lのグルコース緩衝液(EKF system solution社、エッペンドルフ、ドイツ)に移した。グルコース濃度は、グルコースオキシダーゼ法(グルコース分析装置Biosen 5040、EKF Diagnostic社、GmbH、バルレーベン、ドイツ)を用いて測定した。分析まで、試料を最大1時間、室温に維持した。分析を延期しなければならない場合、試料を、最大24時間まで4に維持した。 20

【0945】

データは、48時間及び96時間の時点で測定された血糖又は体重における変化率として提示される。例えば、各個体における48時間での血糖レベルの変化率は以下のように計算される: $\{[(48時間での血糖レベル)-(基礎血糖レベル)]/(基礎血糖レベル)\} \times 100(\%)$ 、ここで、基礎血糖レベルは、あらゆる処置を行う前のレベルを意味し、体重変化についても同様である。負の値は、減少の%を意味する。

【0946】

下記の結果が得られた(それぞれの処置に対応する、全ての個体の測定値の平均)。 30

【0947】

【表5】

表4:db/dbマウスでの血糖及び体重に対する効果

実施例番号	血糖の%変化		体重の%変化	
	48時間	96時間	48時間	96時間
1	-53	-30	-7	-5
2	-64	-50	-7	-6
3	-62	-41	-7	-5
4	-61	-42	-6	-5
5	-22	-12	-2	-3
6	-59	-33	-7	-5
7	-61	-46	-7	-6
8	-67	-42	-7	-5
9	-55	-25	-7	-5
10	-64	-50	-7	-6
12	-36	-11	-4	-2
14	-39	-20	-3	-3
15	-54	-21	-5	-4
16	-45	-34	-5	-4
18	-36	-14	-4	-3
21	-20	-4	-4	-2
22	-50	-29	-4	-1
23	-47	-7	-5	-2
25	-22	-1	-4	-3

10

20

【0948】

試験した全ての誘導体は、48時間後並びに96時間後のBG並びにBWの減少によって、インビボでの効果を示した。

30

【0949】

(実施例39)

LYDブタでの薬力学的試験

この実験の目的は、ブタでの食物摂取量に対するGLP-1誘導体の効果を調査することである。これは、下記において説明されるような薬力学的(PD)試験において行い、食物摂取量を、ビヒクル処置対照群と比較して、単回用量のGLP-1誘導体の投与後1日目から4日目に測定する。

【0950】

およそ3カ月齢、およそ30~35kgの体重の雌のランドレース-ヨークシャー-デュロック(LYD)ブタを使用する(群あたりn=3~4匹)。動物を、動物施設への順化の間のおよそ1週間、群で収容する。実験期間の間、個体の食物摂取量の測定のために、動物を、投与前少なくとも2日間及び全実験の間、個別の檻に入れる。順化期間及び実験期間の両方において常に、動物にブタ用飼料(Svinefoder、Danish Top、或いはHRC Sow及びWeaner Diet)を自由に摂食させる。食物摂取量は、15分毎に飼料の質量を記録することによりオンラインで、又は手動によって、モニターする。飼料の質量は、投与も含めて、投薬後-2日から6日(120時間)において、各動物について毎日(24時間周期)記録する。

40

【0951】

最初に、GLP-1誘導体を、リン酸緩衝液(50mMリン酸塩、0.05% tween 80、pH8;又は50mMリン酸塩、145mM塩化ナトリウム、0.05% tween 80、pH7.4)に、所望の濃度(例えば、10、15、又は30nmol/kgの用量に相当する、12、40、120、400、又は1200nmol/ml)において、

50

溶解させる。リン酸緩衝液は、ビヒクルの役割を果たす。単回皮下用量のGLP-1誘導体又はビヒクル(通常の投薬量である0.025ml/kg)を、1日目の朝に動物に投薬し、投薬後1~4日において食物摂取量を測定する。投薬後1~4日目である各試験の最終日に、GLP-1誘導体の血漿曝露の測定のための血液試料を頸部/前大静脈から採取する。動物は、3回の実験に再使用する。GLP-1誘導体の血漿含有量をLOCIを用いて分析する。

【0952】

食物摂取量は、24時間間隔における24時間の平均食物摂取量(0~24時間、24~48時間、48~72時間、及び72~96時間)として計算し、例えば、同じ時間間隔でのビヒクル群の食物摂取量に対する割合として示され得る。

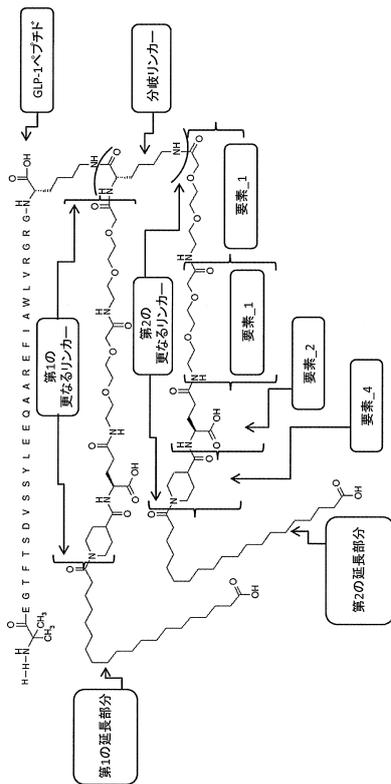
【0953】

ビヒクル群対GLP-1誘導体群での24時間間隔における食物摂取量の統計的比較を、二元配置ANOVA反復測定と、その後のBonferroni事後検定を用いて行う。

【0954】

本発明のある特定の特徴について、本明細書において例示及び説明してきたが、当業者は、多くの修正、置換、変更、及び同等物を思いつくであろう。したがって、添付の特許請求の範囲により、本発明の真の趣旨内に含まれるそのような修正及び変更の全てを網羅することを意図することが理解されるべきである。

【図1】



【配列表】

0006475233000001.app

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
		A 6 1 P	25/32
		A 6 1 P	25/30

- (31)優先権主張番号 13175092.9
(32)優先日 平成25年7月4日(2013.7.4)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号 61/845,647
(32)優先日 平成25年7月12日(2013.7.12)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 ペル・サウアーベア
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)
(72)発明者 ヤコブ・コフォード
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)
(72)発明者 イングリッド・ペッタソン
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)
(72)発明者 クリスティアン・ヴェンゼル・トナー
デンマーク・DK - 2 8 8 0 ・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

審査官 星 功介

- (56)参考文献 特表2007-505840(JP,A)

特開2013-063984(JP,A)

特表2010-538042(JP,A)

特表2008-533105(JP,A)

特表2013-514324(JP,A)

Knudsen, L. B. et al., Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration, J. Med. Chem., 2000年, Vol. 43, pp. 1664-1669

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 1/00 - 19/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS
(STN)

PubMed

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)