

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6730278号  
(P6730278)

(45) 発行日 令和2年7月29日 (2020.7.29)

(24) 登録日 令和2年7月6日 (2020.7.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 14/575 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C O 7 K 14/575 Z N A

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 O 5

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

請求項の数 12 (全 150 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-528491 (P2017-528491)  
 (86) (22) 出願日 平成27年11月26日 (2015.11.26)  
 (65) 公表番号 特表2018-506507 (P2018-506507A)  
 (43) 公表日 平成30年3月8日 (2018.3.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/077757  
 (87) 国際公開番号 W02016/083499  
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日 (2016.6.2)  
 審査請求日 平成30年11月22日 (2018.11.22)  
 (31) 優先権主張番号 14195172.3  
 (32) 優先日 平成26年11月27日 (2014.11.27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁 (EP)

(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 ペル・サウアベア  
 デンマーク・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】 G L P - 1 誘導体及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、

[式中、

Xaa<sub>7</sub>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；

Xaa<sub>8</sub>は、Aibであり；Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり；Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり；Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Val、Arg、又はLeuであり；Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり；Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり；Xaa<sub>22</sub>は、Gluであり；Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、又はArgであり；Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり；

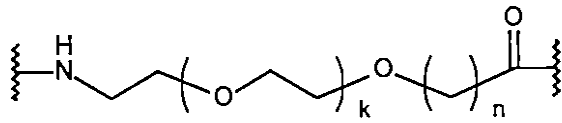


から選択される第1及び第2の延長基、並びに

(iii)Chem.1:

Chem.1:

【化5】



[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

10

の少なくとも1個のリンカー要素-1

を含み;

分岐リンカーは、

a)その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、 $Xaa_{37}$ 、又は $Xaa_{38}$ のLys残基のイプシロンアミノ基に結合しており、

b)その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に結合しており;

プレリンカーが存在する場合、プレリンカーはリンカー要素-1を含み、又は

プレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれはリンカー要素-1を含む]

20

のGLP-1類似体の誘導体;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。

【請求項2】

GLP-1類似体が、GLP-1(7～37)(配列番号1)と比較した場合、最大で10のアミノ酸変化を有する、請求項1に記載の誘導体。

【請求項3】

wが1である、請求項1又は2のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項4】

kが、1、3、11、15、又は23である、請求項1～3のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項5】

nが、1又は2である、請求項1～4のいずれか一項に記載の誘導体。

30

【請求項6】

m個のリンカー要素-1を含み、mが2～12の範囲の整数である、請求項1～5のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項7】

存在するのであれば、プレリンカーが、q個のリンカー要素-1を含み、qが、2、4、又は6である、請求項1～6のいずれか一項に記載の誘導体。

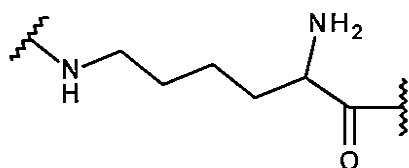
【請求項8】

第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、s個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1～6の範囲の整数である)と、それぞれ、Chem.1、Chem.2、Chem.3、Chem.4、Chem.5、及びChem.6:

40

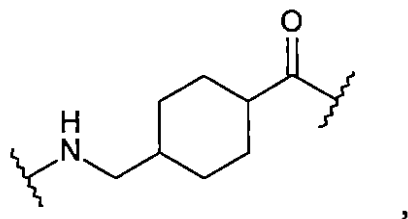
Chem.2:

【化6】



Chem.3:

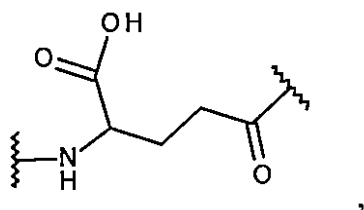
## 【化 7】



Chem. 4:

## 【化 8】

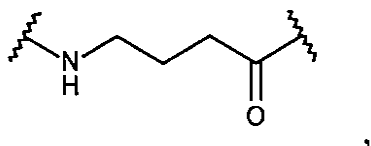
10



Chem. 5:

## 【化 9】

20

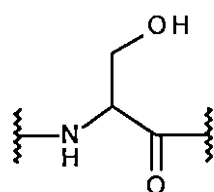


及び

Chem. 6:

## 【化 10】

30



のリンカー要素-2、リンカー要素-3、リンカー要素-4、リンカー要素-5、及びリンカー要素-6から選択される少なくとも1つの更なるリンカー要素とを含む、請求項1~7のいずれか一項に記載の誘導体。

## 【請求項 9】

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、及び Chem. 47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。

40

## 【請求項 10】

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

## 【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体を含む組成物。

## 【請求項 12】

- (i) 糖尿病の全ての形態の予防及び/若しくは処置；
- (ii) 糖尿病疾患の進行の遅延若しくは予防；
- (iii) -細胞機能の向上；

50

- (iv) 認知障害及び/又は神経変性障害の予防及び/又は処置;
- (v) 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の予防及び/若しくは処置;
- (vi) 糖尿病性合併症の予防及び/又は処置;
- (vii) 脂質パラメータの改善;
- (viii) 心臓血管疾患の予防及び/若しくは処置;
- (ix) 胃腸疾患; 並びに/又は炎症の予防及び/若しくは処置;
- (x) 重症疾患の予防及び/若しくは処置;
- (xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;
- (xii) 脳疾患の予防及び/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) 乱用の予防及び/又は処置

10

に使用するための、請求項1~9のいずれか一項に記載の誘導体を含む組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【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有するGLP-1誘導体、並びにそれらの薬学的使用に関する。

20

#### 【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、3822バイトであり、2015年9月29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有するものを含む、いくつかのGLP-1誘導体について開示されている。

#### 【0004】

2014年6月19日に出願され、2013年6月20日(WO2014/202727A1、公開日2014年12月24日)の第1優先日を権利主張する、特許出願第PCT/EP2014/062952は、分岐アシル化を有するいくつかのGLP-1誘導体について開示している。

30

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】 WO2005/027978A2

【特許文献2】 WO2014/202727A1

【特許文献3】 PCT/EP2014/062952

【特許文献4】 WO2006/097537A2

【特許文献5】 WO2009/030738

40

【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】

#### 【0006】

【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 applicati

50

ons in the biosciences) (1988) 4:11 ~ 17頁、Myers及びW. Miller

【非特許文献4】Chemoinformatics: A textbook、Johann Gasteiger and 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

【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](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](http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf)

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

【非特許文献14】M. Bodanszky、「Principles of Peptide Synthesis」、第2版、Springer Verlag、1993

【非特許文献15】P. G. M. Wuts、T. W. Greene、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons, Inc、2007

【非特許文献16】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17】Rowland、M及びTozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications、第3版、1995 Williams Wilkins

【非特許文献18】Greene及びWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、1999

【非特許文献19】Florencio Zaragoza Dorwald、「Organic Synthesis on solid Phase」、Wiley-VCH Verlag GmbH、2000

【非特許文献20】「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis」、W.C. Chan及びP.D. White編、Oxford University Press、2000

【非特許文献21】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22】Remington: The Science and Practice of Pharmacy

【非特許文献23】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】

【0007】

セマグルチドは、週1回投与のための新規の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、W02006/097537A2の実施例4において開示されている。

【0008】

本発明は、月1回投与の可能性を有する新規のGLP-1誘導体に関する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

一態様において、本発明は、ヒト天然のGLP-1(7~37)の位置34、35、36、37、又は38に対応するLys残基において、1つの同じ分岐リンカー(Gly((N)-ビス-アミノ-C2/C4)のトリラジカルとも呼ばれ得る)を介して、2つのアシル鎖によってアシル化されているGLP-1類似体の誘導体に関する。アシル鎖のそれぞれは、いわゆるポストリンカーを介して分岐リンカーに接続され、2つの長い脂肪二酸又はスルホン酸で形成される。分岐リンカーは、任意選択のプレリンカーを介してGLP-1類似体のLys<sup>34</sup>、Lys<sup>35</sup>、Lys<sup>36</sup>、Lys<sup>37</sup>、又はLys<sup>38</sup>

残基に接続される。更に、誘導体は、それらのプレリンカー部分及び/又はポストリンカー部分に、エチレングリコールユニットを組み込まれた少なくとも1個のリンカー要素及び任意選択により追加のリンカー要素を含む。

【0010】

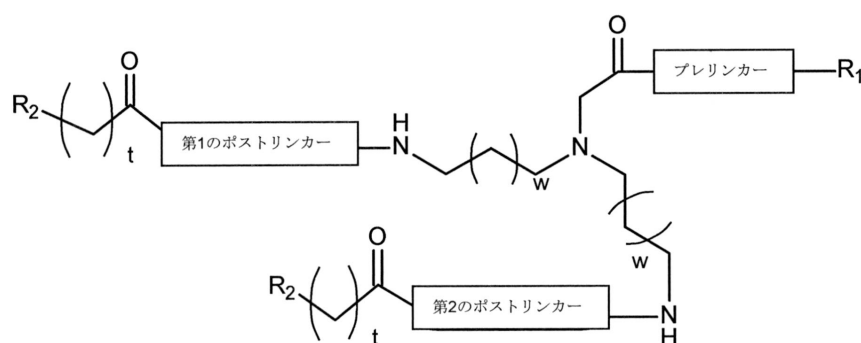
第2の態様において、本発明は、天然のGLP-1(7~37)と比較した場合、以下の変化:(71mp、8Aib、22E、26R、34R、37K)、(8Aib、22E、26R、34R、37P)、又は(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)を含む、新規のGLP-1類似体、例えば、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、及び配列番号8の類似体に関する。これらの類似体は、本発明のGLP-1誘導体の新規のペプチド中間体である。

【0011】

第3の態様において、本発明は、本発明のGLP-1誘導体に関連する新規の側鎖中間生成物に関する。これらの化合物は、式II:

【0012】

【化1】

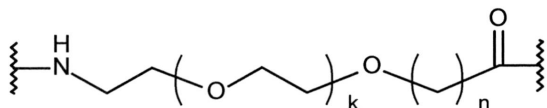


【0013】

[式中、wは、0~2であり、tは、15、16、又は18であり、R<sub>1</sub>は、-OH又は好適な活性化基であり、R<sub>2</sub>は、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-COOHのための好適な保護基、又は-SO<sub>3</sub>Hのための好適な保護基である]によって定義される。R<sub>1</sub>基は、例えば、-OPfp又は、プレリンカーの-CO基と一緒に活性エステルを形成する同様の脱離基であり得る。R<sub>2</sub>基は、例えば、-COOtBu、-CO SC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、又はカルボン酸基及びスルホン酸基のための同様の保護基であり得る。プレリンカーは、存在していても存在していなくてもよい。式IIの化合物は、Chem.1:

【0014】

【化2】



【0015】

[式中、kは、1~23の範囲の整数であり、nは、1~5の範囲の整数である]の少なくとも1個のリンカー要素-1を含む。本発明は更に、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質への結合のためのそのような化合物の使用にも関する。

【0016】

第4の態様において、本発明は、そのような誘導体又は類似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、並びにその医学的使用に関する。

【0017】

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2~4及び6~8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5は、2つの比較化合物に組み込まれたGLP-1類似体である。

【0018】

本発明の誘導体は、非常に長い半減期及び依然として非常に良好な効力を有する。

## 【 0 0 1 9 】

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】

## 【 0 0 2 0 】

【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12の誘導体の構造を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 2 1 】

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、 $\alpha$  = アルファ;  $\beta$  = ベータ;  $\gamma$  = イプシロン;  $\delta$  = ガンマ;  $\epsilon$  = デルタ;  $\omega$  = オメガ等によって表され得る。更に、 $\mu$  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。

10

## 【 0 0 2 2 】

化学式におけるアスタリスク(\*)又は波線は、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。

## 【 0 0 2 3 】

その第1の態様において、本発明は、一般式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、

20

[式中、

Xaa<sub>7</sub>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; Xaa<sub>8</sub>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; Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり; Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり; Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Val、Arg、又はLeuであり; Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり; Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり; Xaa<sub>22</sub>は、Gly又はGluであり; Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、又はArgであり; Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり; Xaa<sub>26</sub>は、Argであり; Xaa<sub>27</sub>は、Glu又はLeuであり; Xaa<sub>30</sub>は、Ala、Glu、又はArgであり; Xaa<sub>31</sub>は、Trp又はHisであり; Xaa<sub>33</sub>は、Valであり; Xaa<sub>34</sub>は、Arg、His、Asn、Gln、又はLysであり; Xaa<sub>35</sub>は、Gly、Ala、又はLysであり; Xaa<sub>36</sub>は、Arg、Gly、又はLysであり; Xaa<sub>37</sub>は、Gly、Pro、又はLysであり; Xaa<sub>38</sub>は、Lysであるか、又は存在せず; ここで、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも1つは、Lysであり; 誘導体は、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基に結合した側鎖を含み、側鎖は、

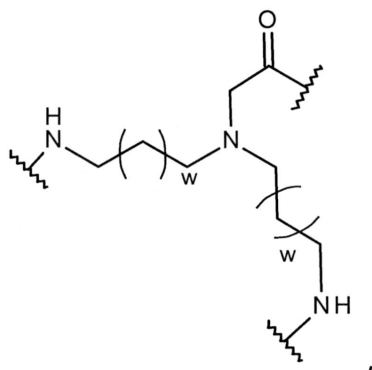
30

(i) 式Chem. 11:

Chem. 11:

## 【 0 0 2 4 】

## 【化 3】



40

## 【 0 0 2 5 】

50

[式中、wは、0～2の範囲の整数である]

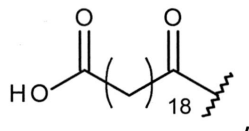
の分岐リンカー；

(ii)Chem.12、Chem.12a、及びChem.13:

Chem.12:

【0026】

【化4】

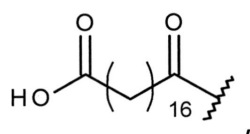


【0027】

Chem.12a:

【0028】

【化5】



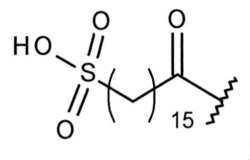
【0029】

及び

Chem.13:

【0030】

【化6】



【0031】

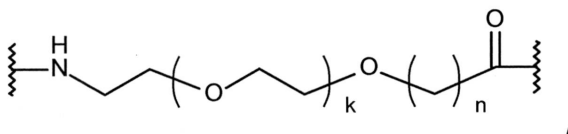
から選択される第1及び第2の延長基；

(iii)Chem.1:

Chem.1:

【0032】

【化7】



【0033】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

の少なくとも1個のリンカー要素-1

を含み、

分岐リンカーは、a)その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、b)その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に結合しており、プレリンカーが存在する場合、プレリンカーはリンカー要素-1を含み、又はプレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれはリンカー要素-1を含む]

のGLP-1類似体の誘導体、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。

10

20

30

40

50

## 【0034】

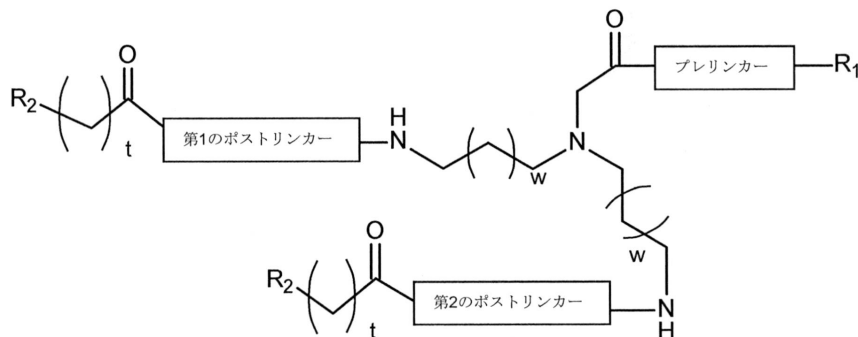
その第2の態様において、本発明は、GLP-1(7~37)(配列番号1)と比較した場合、以下の変化:(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、37K)、(8Aib、22E、26R、34R、37P)、又は(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)を含むGLP-1類似体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステルに関する。

## 【0035】

その第3の態様において、本発明は、式II:

## 【0036】

## 【化8】



10

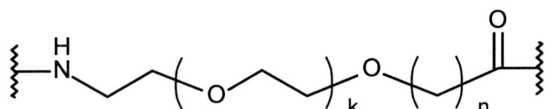
## 【0037】

[式中、wは、0~2の範囲の整数であり、tは、15、16、又は18であり、R<sub>1</sub>は、-OH又は好適な活性化基であり、R<sub>2</sub>は、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-COOHのための好適な保護基、又は-SO<sub>3</sub>Hのための好適な保護基であり、プレリンカーは、任意選択であり;側鎖部分は、Chem.1:

20

## 【0038】

## 【化9】



## 【0039】

[式中、kは、1~23の範囲の整数であり、nは、1~5の範囲の整数である]

の少なくとも1個のリンカー要素-1を含み;ただし、プレリンカーが存在する場合、プレリンカーは、リンカー要素-1を含み、R<sub>1</sub>は、その-CO基に結合しており、又はプレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれはリンカー要素-1を含み、R<sub>1</sub>は式IIのプレリンカーの左側に示される-CO基に結合している]

の化合物、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。本発明は更に、この化合物の製造、及び生物学的に活性なペプチド又はタンパク質への結合のためのその使用にも関する。

30

## 【0040】

その第4の態様において、本発明は、本発明の誘導体又は類似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物、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) -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/又は -細胞量の増加、並びに/或いは -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

40

50

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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下;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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防又は軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;(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。

#### 【0041】

本発明は更に、GLP-1誘導体、GLP-1類似体、側鎖中間生成物、及び医薬組成物、並びに本明細書において開示される使用に関し、この場合、これらの発明を定義するために使用される「含む(「comprises」及び「comprising」)」等のオープンエンド式の用語は、「からなる(「consists of」、「consisting of」)」等のクローズ式の用語で置き換えられる。

#### 【0042】

##### 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」、A L Lehninger、DL Nelson、MM Cox、第2版、Worth Publishers、1993、763頁を参照されたい)。

#### 【0043】

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る、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。

#### 【0044】

##### 構造的特徴

##### GLP-1ペプチド及び類似体

用語「GLP-1類似体」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(又は変異体)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。配列番号1の配列を有するペプチドは、「天然の」GLP-1も指定され得る。

【0045】

本発明のGLP-1誘導体に組み込まれたGLP-1類似体は、以下の式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、[式中、Xaa<sub>7</sub>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;Xaa<sub>8</sub>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;Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり;Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり;Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Val、Arg、又はLeuであり;Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり;Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり;Xaa<sub>22</sub>は、Gly又はGluであり;Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、又はArgであり;Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり;Xaa<sub>26</sub>は、Argであり;Xaa<sub>27</sub>は、Glu又はLeuであり;Xaa<sub>30</sub>は、Ala、Glu、又はArgであり;Xaa<sub>31</sub>は、Trp又はHisであり;Xaa<sub>33</sub>は、Valであり;Xaa<sub>34</sub>は、Arg、His、Asn、Gln、又はLysであり;Xaa<sub>35</sub>は、Gly、Ala、又はLysであり;Xaa<sub>36</sub>は、Arg、Gly、又はLysであり;Xaa<sub>37</sub>は、Gly、Pro、又はLysであり;Xaa<sub>38</sub>は、Lysであるか、又は存在せず;ここで、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも1つは、Lysである]によって定義され得る。

【0046】

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末端に向かって川下に、8、9、10等のように最後の(C末端)アミノ酸残基まで付番される。天然のGLP-1において、C末端アミノ酸残基は、番号37を有するGlyである。しかしながら、上記の式から分かるように、式Iのペプチドにおいて、C末端アミノ酸は、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のいずれかであり得、すなわち、それぞれ番号37又は38を有し得る。C末端アミノ酸Xaa<sub>38</sub>が存在する本発明のGLP-1類似体は、天然のGLP-1と比較して、1つのアミノ酸の延長を含むと言える。

【0047】

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。

【0048】

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。

【0049】

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、アミノ酸残基の数が変更されているその変異体として、説明することができる。これらの変更は、独立して、1つ又は複数のアミノ酸の置換、付加、及び/又は欠失を表し得る。

【0050】

以下は、好適な類似体命名法の非限定的な例である。

【0051】

実施例1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、37K)GLP-1(7~37)と呼ばれ得る。この実施例1の類似体が天然のGLP-1に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

10

20

30

40

50

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34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37に対応する類似体での位置のアミノ酸はK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。

#### 【 0 0 5 2 】

別の例として、実施例10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、37P、38K)GLP-1(7~37)と呼ばれ得る。この実施例10の類似体を天然のGLP-1にとアライメントされた場合、アライメントに従って、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34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37に対応する類似体での位置のアミノ酸は、Pであり、したがって、実施例10の類似体は、C末端アミノ酸としてKを含み、これは、本目的において、天然のGLP-1の位置38に対応すると言える。この類似体における他のアミノ酸のそれぞれは、天然のGLP-1における対応するアミノ酸と同一である。

#### 【 0 0 5 3 】

一般式Iは、同様に理解されるべきである。

#### 【 0 0 5 4 】

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いてもよい。特定の実施形態において、類似体は、特定の変更を「有する」。

#### 【 0 0 5 5 】

上記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。

#### 【 0 0 5 6 】

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変異体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(目視検査)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、ニードルマン-ブンシュアルゴリズムをベースとする「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ックスBLOSUM62及びデフォルトの同一性マトリッ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。

#### 【 0 0 5 7 】

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の天然のGLP-1であり、配列の2番はその類似体(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)である(配列番号4)。

```
# Aligned_sequences: 2
```

```
# 1: 1
```

```
# 2: 2
```

```
# マトリックス: EBLOSUM62
```

```
# Gap_penalty: 10.0
```

```
# Extend_penalty: 0.5
```

```
#
```

# 長さ: 32  
 # 同一性: 26/32 (81.2%)  
 # 類似性: 28/32 (87.5%)  
 # ギャップ: 1/32 (3.1%)  
 # スコア: 135.0

```

1          1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG----- 31
          |.|||||||||||||.|||:|||||||:|.|.
2          1 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRPK      32
  
```

#### 【 0 0 5 8 】

このアラインメントに示された位置番号に(例えば、配列1の「1」及び「31」並びに配列2の「1」及び「32」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38を有する。

#### 【 0 0 5 9 】

1文字コー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。

#### 【 0 0 6 0 】

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。

#### 【 0 0 6 1 】

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)、6のアミノ酸変化を有すると推定することができる。

#### 【 0 0 6 2 】

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Kを有するので、配列の2番は38Kを含むと推定することができる。

#### 【 0 0 6 3 】

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。

#### 【 0 0 6 4 】

以下において、光学的異性体について述べられていない本発明のGLP-1類似体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。

#### 【 0 0 6 5 】

本発明の好ましいGLP-1類似体は、本発明のGLP-1誘導体における組み込みについては、「特定の実施形態」、「追加の特定の実施形態」、及び「更に他の特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

#### 【 0 0 6 6 】

#### GLP-1誘導体

用語「誘導体」は、GLP-1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つ又は複数の置換基が類似体に共有結合しているような、化学的に修飾されたGLP-1類似体を意味する。

#### 【 0 0 6 7 】

本発明のGLP-1誘導体は、「GLP-1類似体」の見出しの上記のセクションにおいて定義される、式IのGLP-1類似体の誘導体である。

#### 【 0 0 6 8 】

本発明のGLP-1誘導体は、GLP-1類似体の位置34、35、36、37、又は38におけるLys残基(すなわち、式IのXaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>)に結合した側鎖の形態の置換

10

20

30

40

50

基を含む。

【 0 0 6 9 】

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単にゆっくりと崩壊して医薬品有効成分を放出するという事実により、誘導体の作用期間を延長する効果も有する。

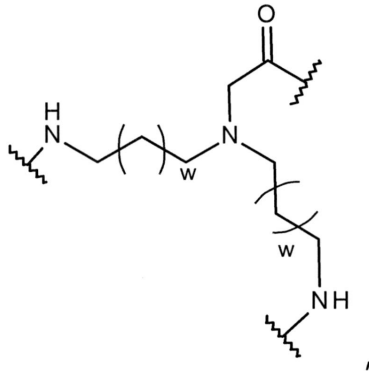
【 0 0 7 0 】

側鎖は、式Chem.11:

【 0 0 7 1 】

【 化 1 0 】

10



20

【 0 0 7 2 】

[式中、wは、0～2の範囲の整数である]

の分岐リンカーを含む。

【 0 0 7 3 】

wが1である特定の実施形態において、分岐リンカーは、アミノ-C3-(Gly(ビス))と呼ばれ得る。

【 0 0 7 4 】

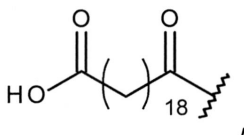
側鎖は更に、

Chem.12:

30

【 0 0 7 5 】

【 化 1 1 】



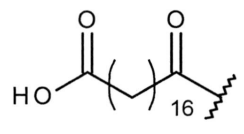
【 0 0 7 6 】

Chem.12a:

【 0 0 7 7 】

【 化 1 2 】

40



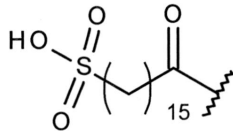
【 0 0 7 8 】

及び

Chem.13:

【 0 0 7 9 】

## 【化 1 3】



## 【 0 0 8 0 】

から選択される第1及び第2の延長基も含む。

## 【 0 0 8 1 】

Chem.12は、C20二酸と呼ばれ得る。Chem.12aは、C18二酸と呼ばれ得る。Chem.13は、スルホン酸-C16と呼ばれ得る。

10

## 【 0 0 8 2 】

分岐リンカーはトリラジカルであり、したがって、二足構造を有する側鎖を提供する役割を果たす。分岐リンカーの-CO末端は、任意選択によりいわゆるプレリンカーを介して、GLP-1類似体の位置34、35、36、37、又は38においてLys残基に共有結合する。その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、分岐リンカーは、第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に、それぞれ、いわゆる第1及び第2のポストリンカーを介して、接続される。

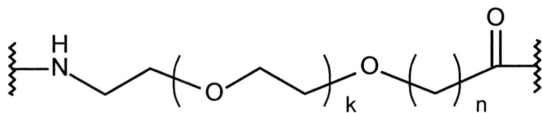
## 【 0 0 8 3 】

更に、側鎖は、Chem.1:

## 【 0 0 8 4 】

20

## 【化 1 4】



## 【 0 0 8 5 】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]  
の少なくとも1個のリンカー要素-1を含む。

## 【 0 0 8 6 】

特定の実施形態において、リンカー要素-1は、プレリンカー、第1のポストリンカー、及び/又は第2のポストリンカーの一部を形成し得る。

30

## 【 0 0 8 7 】

他の特定の実施形態において、プレリンカーが存在する場合、プレリンカーはリンカー要素-1を含み、又はプレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれは、リンカー要素-1を含む。

## 【 0 0 8 8 】

更に他の特定の実施形態において、(GLP-1誘導体分子全体における)リンカー要素-1構造の総数は、少なくとも2である。更なる特定の実施形態において、誘導体全体は、m個のリンカー要素-1構造を含み、ここで、mは、2～12の範囲である。

## 【 0 0 8 9 】

40

q個のリンカー要素-1構造が並置され得(一列に並んで、相互に接続される)、ここで、qは、1～6の範囲である。本発明の誘導体は、1つ、2つ、又は3つの、並置されたリンカー要素-1構造のブロック等を含み得、好ましくは有する。非限定的な例として、並置されたリンカー要素-1構造の1つのブロックがプレリンカーに存在し得、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれに1つ存在し得る。

## 【 0 0 9 0 】

特定の実施形態において、リンカー要素-1は、以下の構造:8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、Adoと略される(k=1かつn=1の場合)、dPEG4(k=3かつn=2の場合)、dPEG12(k=11かつn=2の場合)、dPEG16(k=15かつn=2の場合)、又はdPEG24(k=23かつn=2の場合)を表す。

## 【 0 0 9 1 】

50

いくつかの追加のリンカー要素、例えば、リンカー要素-2(Chem.2; イプシロンLysとも呼ばれる; 略語eps-Lys)、リンカー要素-3(Chem.3; トラネキサム酸とも呼ばれ、Trxと略される)、リンカー要素-4(Chem.4; ガンマGluとも呼ばれ、gGluと略される)、リンカー要素-5(Chem.5; 4-アミノブタン酸とも呼ばれ、Abuと略される)、及び/又はリンカー要素-6(Chem.6; セリンとも呼ばれ、Serと略される)が、本発明の誘導体に組み込まれ得る(おそらく、多くの複製において)。

【0092】

一実施形態において、プレリンカーが本発明の誘導体に組み込まれており、これは、分岐リンカーが、そのようなプレリンカーを介してGLP-1類似体に結合していることを意味する。

10

【0093】

別の実施形態において、本発明の誘導体にプレリンカーは組み込まれておらず、これは、分岐リンカーが、GLP-1類似体の位置34、35、36、37、又は38においてLys残基に直接結合していることを意味する。

【0094】

好ましいGLP-1誘導体、例えば、様々なリンカー部分(プレリンカー、第1及び第2のポストリンカー)におけるリンカー要素の特定の組合せを有するいくつかは、「特定の実施形態」、「追加の特定の実施形態」、及び「更に他の特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

【0095】

特定の実施形態において、様々なリンカー要素、GLP-1類似体、第1及び第2の延長基、並びに分岐リンカーの間の全ての接続は、アミド結合である。

20

【0096】

実施例1~32の特定のGLP-1誘導体のそれぞれは、それらの薬学的に許容される塩、アミド、又はエステルと共に、特に好ましい本発明のGLP-1誘導体である。

【0097】

上記において説明されるように、本発明のGLP-1誘導体の側鎖及び式IIの化合物(側鎖中間体)は、2つの足を有する分岐状であると称することができる。

【0098】

特定の実施形態において、2つの足は、同様であり、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。

30

【0099】

別の特定の実施形態において、第1及び第2の延長基は、同様であり、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。

【0100】

更に他の特定の実施形態において、第1及び第2のポストリンカーは、同様であり、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。

【0101】

用語「実質的に同一」は、1つ若しくは複数のエステル及び/又はアミドの形成に; 好ましくは、1つ若しくは複数のメチルエステル、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を含む。

40

【0102】

延長基及びポストリンカー等の化学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好適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。

【0103】

例えば、その全体(延長基及びポストリンカーからなる)における、2つの延長基、2つのポストリンカーの類似性、又は2つの分岐鎖若しくは足の類似性は、分子フィンガープリントを使用して好適に特定することができ、これは、化学構造を表す数学的方法を意味す

50

る(例えば、Chemoinformatics: A textbook、Johann Gasteiger and Thomas Engel (編)、Wiley-VCH Verlag、2003を参照されたい)。

【 0 1 0 4 】

好適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。

【 0 1 0 5 】

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。

10

【 0 1 0 6 】

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、好ましくはタニモト係数が使用される。

【 0 1 0 7 】

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。

20

【 0 1 0 8 】

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。

【 0 1 0 9 】

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](http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf)及び[http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL\\_072505.pdf](http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf)を参照されたい。

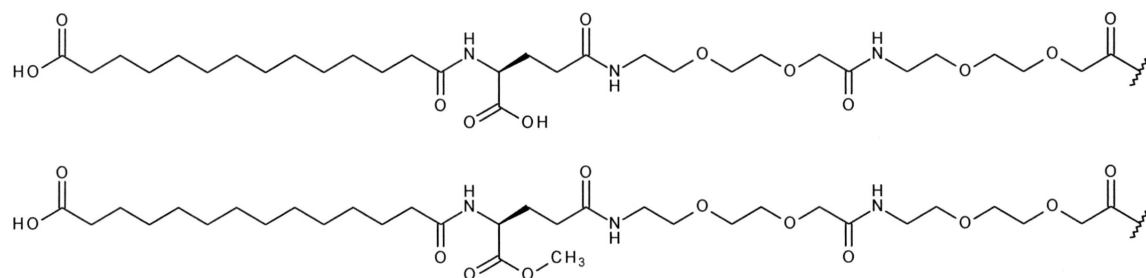
30

【 0 1 1 0 】

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。

【 0 1 1 1 】

【 化 1 5 】



40

【 0 1 1 2 】

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

50

合、類似性は0.905である。

【0113】

2つの同一な側鎖(アルブミン結合部分)の場合、誘導体は、対称と指定され得る。

【0114】

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。

【0115】

本発明の誘導体及び式IIの化合物(側鎖中間体)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。本発明の例示される誘導体及び式IIの化合物の立体異性は、名前並びに構造において、標準的な命名法を用いて、実験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/式IIの化合物の全ての立体異性形態に関する。

【0116】

本発明のGLP-1誘導体の血漿中濃度は、任意の好適な方法を用いて特定することができる。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(発光酸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。好適な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、発光酸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て、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。

【0117】

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である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33、34、及び/又は36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。

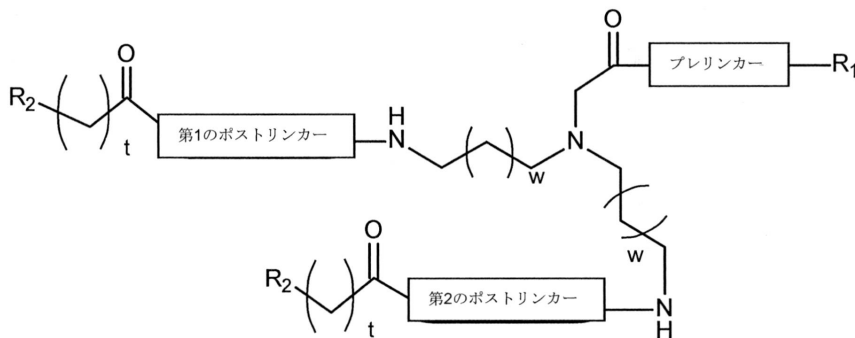
【0118】

側鎖中間生成物

本発明は更に、式II:

【0119】

## 【化16】



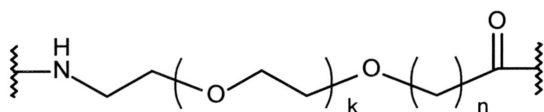
10

## 【0120】

[式中、wは、0～2の範囲の整数であり、tは、15、16、又は18であり、R<sub>1</sub>は、-OH又は好適な活性化基であり、R<sub>2</sub>は、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-COOHのための好適な保護基、又は-SO<sub>3</sub>Hのための好適な保護基であり、プレリンカーは、任意選択である]の化合物であって、前記化合物は、Chem.1:

## 【0121】

## 【化17】



20

## 【0122】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]の少なくとも1個のリンカー要素-1を含み、ただし、プレリンカーが存在する場合、プレリンカーはリンカー要素-1を含み、R<sub>1</sub>はその-CO基に結合しており、又はプレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれはリンカー要素-1を含み、R<sub>1</sub>は式IIのプレリンカーの左側に示される-CO基に結合している、化合物、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も関する。

## 【0123】

この化合物は、本発明のGLP-1誘導体の非ペプチド部分(又は側鎖部分)を構成するという意味において、中間生成物である。

## 【0124】

本発明のGLP-1誘導体の側鎖部分は、実験パートにおいて説明されるように、ペプチド合成の際に段階的に固体支持体上において直接調製し、当該誘導体のペプチド部分に結合させることができる。

## 【0125】

或いは、側鎖部分は、固体支持体上において直接調製し、それに続いて、適切な活性化基及び保護基を使用してペプチド部分に結合させることができる。非限定的な例として、実施例11の誘導体のChem.98の側鎖部分(Chem.31)は、第1の残基としてジイソプロピルエチルアミン(6当量)を使用したジクロロメタン/N-メチルピロリジン(1:1)におけるFmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(2当量)のカップリングによって2-クロロトリチル樹脂上において調製することができる。次いで、樹脂を、ジクロロメタン/メタノール/ジイソプロピルエチルアミン(85:10:5)(2回)、ジクロロメタン、N-メチルピロリドンで洗浄する。次いで、N-メチルピロリジン中における20%のピペリジンによる処理によって、Fmoc基を除去する(2つの処理それぞれに対して4分間)。続いて、樹脂を、NMP、DCMでそれぞれ3回洗浄し、ジイソプロピルカルボジイミド、コリジン、及びOxymaPure(登録商標)(それぞれ8当量)を使用して、N-メチルピロリドン中におけるFmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸(8当量)を更にカップリングさせる。続いて、樹脂をNMP、DCMでそれぞれ3回洗浄し、上記において概説されるようにFmoc基を除去する。次いで、カップリング、洗浄、Fmoc除去

30

40

50

、及び洗浄による反復サイクルを使用して、以下の構築ブロックをカップリングさせることができる；N,N-ビス(N'-Fmoc-3-アミノプロピル)-グリシンカリウムヘミスルフェート、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-トラネキサム酸、及びイコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル。次いで、粗側鎖部分は、トリフルオロエタノール/ジクロロメタン(20:80)を用いて樹脂から解放させ、真空中で濃縮乾固することができる。所望の場合、側鎖部分は、当技術分野において公知のフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製することができる。次いで、tert-ブチルで保護された側鎖部分(1.25当量)をジメチルホルムアミド:テトラヒドロフラン(1:1)に溶解させることによって、目的の実施例11の化合物のペプチド部分(1.0当量)へのカップリングのために側鎖部分を活性化することができる。次いで、O-(N-スクシンイミジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(1.4当量)、続いてジイソプロピルエチルアミド(2.5当量)を添加して、1時間撹拌する。ペプチド部分(1.0当量)を、200mMのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)/テトラヒドロフラン(5:2)(pH10.6)に溶解させる。溶解させたペプチドに、1NのNaOHによってpHを10.6~10.8に維持しながら、上記において調製した側鎖部分のOSucエステルを撹拌しながら滴下添加する。反応させるために1時間そのままにする。pHをペプチド-側鎖コンジュゲートの等電点まで下げ、沈殿物を遠心分離する。乾燥させた沈殿物を、トリフルオロ酢酸/水(95:5)で30分間処理し、ジエチルエーテルに注ぎ入れる。完成した生成物を、遠心分離によって単離する。

#### 【0126】

或いは、側鎖部分を、溶液相化学によって調製し、続いて、好適な活性化基及び保護基、例えば、以下において説明されるものを使用してペプチド部分に結合させることもできる。

#### 【0127】

或いは、側鎖部分は、好適な保護基を使用していくつかの工程において結合させることもできる。非限定的な例として、アミド結合及び好適な保護基によって一緒に連結されている、Chem.11の分岐リンカー及びプレリンカーを、好適な活性化基、例えば、活性エステルを使用してアミド結合を形成することによって、ペプチド部分のリジンイプシロンアミノ基に結合させることができる。続いて、アミド結合及び好適な保護基によって一緒に連結されている、Chem.12の第1及び第2のポストリンカー並びに第1及び第2の延長基を、Chem.11の分岐リンカーの遠位のアミノ基に結合させることができる。

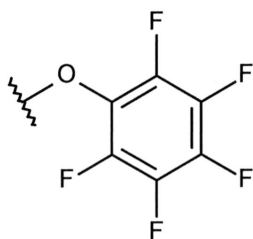
#### 【0128】

R<sub>1</sub>官能基の非限定的な例は、-OH及び他の好適な活性化基、例えば、これらに限定されるわけではないが、好適な脱離基の形態の活性化基、例えば、これに限定されるわけではないが、プレリンカーのカルボニル基(近位のカルボニル基等)と一緒に活性エステルを形成する好適な脱離基、例えば、これらに限定されるわけではないが、

Chem.120:

#### 【0129】

#### 【化18】



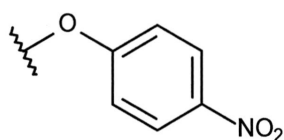
#### 【0130】

(これは、-OPfp(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ)にも指定され得る)、

Chem.121:

【 0 1 3 1 】

【 化 1 9 】



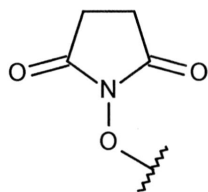
【 0 1 3 2 】

(これは、-OPnp(4-ニトロフェノキシ)にも指定され得る)並びに

Chem.122:

【 0 1 3 3 】

【 化 2 0 】



【 0 1 3 4 】

(これは、-OSuc((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)にも指定され得る)等である。  
他の好適な活性化基は、例えば、これらに限定されるわけではないが、M. Bodanszky、「  
Principles of Peptide Synthesis」、第2版、Springer Verlag、1993の教示に従って選  
択することができる。

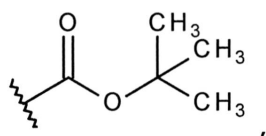
【 0 1 3 5 】

R<sub>2</sub>官能基の非限定的な例は、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、及び好適なカルボン酸又はスルホン酸保護  
基、例えば、これらに限定されるわけではないが、好適な非反応性エステル又はスルホン  
酸エステル、例えば、これらに限定されるわけではないが、

Chem.123:

【 0 1 3 6 】

【 化 2 1 】



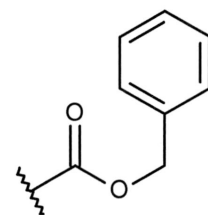
【 0 1 3 7 】

(これは、-COOtBu(tert-ブトキシカルボニル)にも指定され得る)、

Chem.124:

【 0 1 3 8 】

【 化 2 2 】



【 0 1 3 9 】

(これは、-COOBz(ベンジルオキシカルボニル)にも指定され得る)、

Chem.125:

10

20

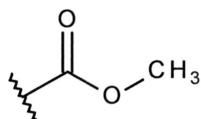
30

40

50

【 0 1 4 0 】

【 化 2 3 】



【 0 1 4 1 】

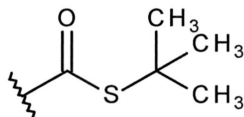
(これは、-COOMe(メトキシカルボニル)にも指定され得る)、

Chem.126:

【 0 1 4 2 】

10

【 化 2 4 】



【 0 1 4 3 】

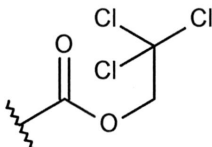
(これは、-COSC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(tert-ブチルスルファニルカルボニル)にも指定され得る)、

Chem.127:

【 0 1 4 4 】

【 化 2 5 】

20



【 0 1 4 5 】

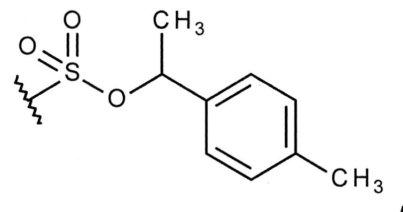
(これは、-COCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>(2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル)にも指定され得る)及び

Chem.128:

【 0 1 4 6 】

【 化 2 6 】

30



【 0 1 4 7 】

(これは、-SO<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(1-(p-トリル)エトキシスルホニル)にも指定され得る)等である。他の好適な非反応性エステル、スルホン酸エステル、及び他のカルボン酸又はスルホン酸保護基は、例えば、これらに限定されるわけではないが、P. G. M. Wuts、T. W. Greene、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons, Inc、2007の教示に従って選択され得る。

40

【 0 1 4 8 】

本発明の側鎖中間化合物の一実施形態において、第1及び第2のポストリンカーはそれぞれ、s個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1~6の範囲の整数である)、並びにChem.2のリンカー要素-2、Chem.3のリンカー要素-3、Chem.4のリンカー要素-4、Chem.5のリンカー要素-5、及びChem.6のリンカー要素-6から選択される少なくとも1つの更なるリンカー要素(ここで、Chem.4では、遊離酸基(-COOH)がR<sub>3</sub>で置換されており、Chem.2では、遊離アミノ基(-NH<sub>2</sub>)がR<sub>5</sub>で置換されており、Chem.6では、遊離ヒドロキシル基(-OH)がR

50

4で置換されており、 $R_3$ は、 $-COOH$ 、又はカルボン酸基のための好適な保護基であり; $R_4$ は、 $-OH$ 、又はヒドロキシ基のための好適な保護基であり; $R_5$ は、 $-NH_2$ 、又はアミノ基のための好適な保護基である)とを含む。

【0149】

$R_3$ 官能基の非限定的な例は、 $-COOH$ 並びにカルボン酸基のための好適な保護基、例えば、これらに限定されるわけではないが、好適なエステル基、例えば、これらに限定されるわけではないが、 $-COOtBu$ (Chem.123)、 $-COOBz$ (Chem.124)、 $-COOMe$ (Chem.125)、 $-COSc(CH_3)_3$ (Chem.126)、及び $-COCH_2CCl_3$ (Chem.127)等である。カルボン酸基のための他の好適なエステル及び保護基は、例えば、これらに限定されるわけではないが、P. G. M. Wuts、T. W. Greene、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons, Inc、2007の教示に従って選択することができる。

10

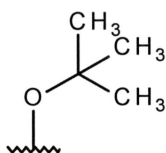
【0150】

$R_4$ 官能基の非限定的な例は、 $-OH$ 、及びヒドロキシ基のための好適な保護基、例えば、これらに限定されるわけではないが、好適なエーテル基又は好適なエステル基、例えば、これらに限定されるわけではないが、

Chem.129:

【0151】

【化27】



20

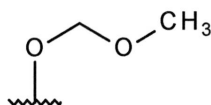
【0152】

(これは、 $-OtBu$ (tert-ブトキシ)にも指定され得る)、

Chem.130:

【0153】

【化28】



30

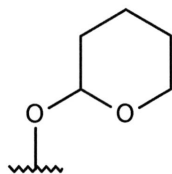
【0154】

(これは、 $-OCH_2OCH_3$ (メトキシメトキシ)にも指定され得る)、

Chem.131:

【0155】

【化29】



40

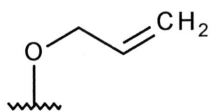
【0156】

(これは、テトラヒドロピラン-2-イルオキシにも指定され得る)、

Chem.132:

【0157】

【化 3 0】



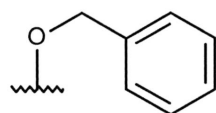
【 0 1 5 8 】

(これは、 $-\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$  (アリルエーテル) にも指定され得る)、

Chem.133:

【 0 1 5 9 】

【化 3 1】



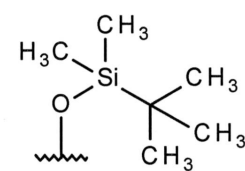
【 0 1 6 0 】

(これは、 $-\text{OBz}$  (ベンジルオキシ) にも指定され得る)、

Chem.134:

【 0 1 6 1 】

【化 3 2】



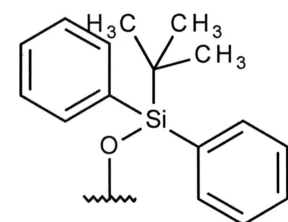
【 0 1 6 2 】

(これは、 $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (tert. ブチルジメチルシリルエーテル) にも指定され得る)

Chem.135:

【 0 1 6 3 】

【化 3 3】



【 0 1 6 4 】

(これは、 $-\text{OSi}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (tert. ブチルジフェニルシリルエーテル) にも指定され得る)

Chem.136:

【 0 1 6 5 】

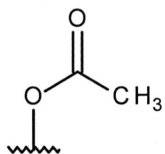
10

20

30

40

## 【化 3 4】



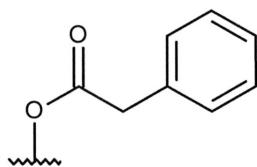
## 【 0 1 6 6 】

(これは、 $-\text{OCOCH}_3$  (酢酸エステル) にも指定され得る)、及び

Chem. 137:

## 【 0 1 6 7 】

## 【化 3 5】



## 【 0 1 6 8 】

(これは、 $-\text{OCOC}_6\text{H}_5$  (安息香酸エステル) にも指定され得る) 等である。ヒドロキシ基のための他の好適なエーテル、エステル、及び他の保護基は、例えば、これらに限定されるわけではないが、P. G. M. Wuts、T. W. Greene、*「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」*、第4版、John Wiley & Sons, Inc、2007の教示に従って選択することができる。

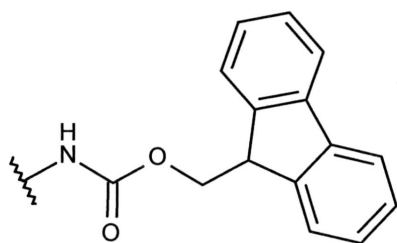
## 【 0 1 6 9 】

$\text{R}_5$  官能基の非限定的な例は、 $-\text{NH}_2$ 、及びアミノ基のための好適な保護基、例えば、これらに限定されるわけではないが、好適なカルバメート、例えば、これらに限定されるわけではないが：

Chem. 138:

## 【 0 1 7 0 】

## 【化 3 6】



## 【 0 1 7 1 】

(これは、 $-\text{NHFmoc}$  (9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ) にも指定され得る)

Chem. 139:

## 【 0 1 7 2 】

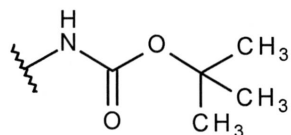
10

20

30

40

## 【化 3 7】



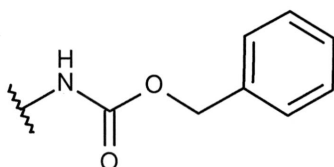
## 【 0 1 7 3】

(これは、-NHBoc(tert-ブトキシカルボニルアミノ)にも指定され得る)、及び

Chem. 140:

## 【 0 1 7 4】

## 【化 3 8】



## 【 0 1 7 5】

(これは、-NHCbz(ベンジルオキシカルボニルアミノ)にも指定され得る)等である。アミノ基のための他の好適なカルバメート及び他の保護基は、例えば、これらに限定されるわけではないが、P. G. M. Wuts、T. W. Greene、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons, Inc、2007の教示に従って選択することができる。

## 【 0 1 7 6】

本発明のいくつかの特定の側鎖中間化合物は、「特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

## 【 0 1 7 7】

特に関心のあるのは、以下のTable A(表1)に一覧されるChem. 90 ~ Chem. 116の側鎖中間化合物である。Table A(表1)は、第1のポストリンカー、第2のポストリンカー、及びプレリンカーの構造の定義について、更に下記のTable B(表2)を参照していることに注意されたい。Table A(表1)は更に、本発明の特定の側鎖中間化合物を組み込んだ本発明の特定のGLP-1誘導体のChem. 番号も示している。

## 【 0 1 7 8】

10

20

30

【表 1】

Table A: いくつかの本発明の特定の側鎖中間化合物

中間体のChem. 番号	対応する誘導体の Chem.番号	t	第1のポストリンカー & 第2のポストリンカー	プレリンカー
Chem. 90	Chem. 21	18	Chem. 80	
Chem. 91	Chem. 22 Chem. 24	18	Chem. 81	
Chem. 92.	Chem. 23 Chem. 30	18	Chem. 63	
Chem. 93	Chem. 25	18	Chem. 82	
Chem. 94	Chem. 26	18	Chem. 77	
Chem. 95	Chem. 27	18	Chem. 78	
Chem. 96	Chem. 28	18	Chem. 79	
Chem. 97	Chem. 29	15	Chem. 69	
Chem. 98	Chem. 31	18	Chem. 65	Chem. 83
Chem. 99	Chem. 32	18	Chem. 66	Chem. 84
Chem. 100	Chem. 33 Chem. 50 Chem. 51 Chem. 52	18	Chem. 60	Chem. 85
Chem. 101	Chem. 34	15	Chem. 76	
Chem. 102	Chem. 35	15	Chem. 74	
Chem. 103	Chem. 36	15	Chem. 73	
Chem. 104	Chem. 37	15	Chem. 72	
Chem. 105	Chem. 38	15	Chem. 71	
Chem. 106	Chem. 39	15	Chem. 70	
Chem. 107	Chem. 40	15	Chem. 69	
Chem. 108	Chem. 41	15	Chem. 68	
Chem. 109	Chem. 42	15	Chem. 65	
Chem. 110	Chem. 43	15	Chem. 64	
Chem. 111	Chem. 44	18	Chem. 63	
Chem. 112	Chem. 45	18	Chem. 61	Chem. 85
Chem. 113	Chem. 46	18	Chem. 62	Chem. 85
Chem. 114	Chem. 47	18	Chem. 60	Chem. 84
Chem. 115	Chem. 48	16	Chem. 67	
Chem. 116	Chem. 49	16	Chem. 62	Chem. 84

【 0 1 7 9 】

## 【表 2 A】

Table B: リンカー要素の組合せ

リンカー要素	指定	構造
Chem. 60	Trx-gGlu	
Chem. 61	Trx-gGlu-Ser	
Chem. 62	gGlu	
Chem. 63	Trx-gGlu-6xAdo	
Chem. 64	Trx-gGlu-5xAdo	
Chem. 65	Trx-gGlu-4xAdo	
Chem. 66	Trx-gGlu-2xAdo	
Chem. 67	gGlu-4xAdo	

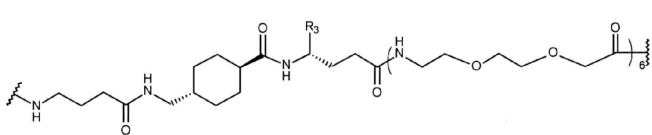
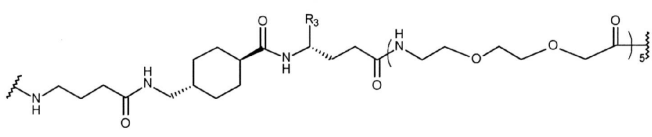
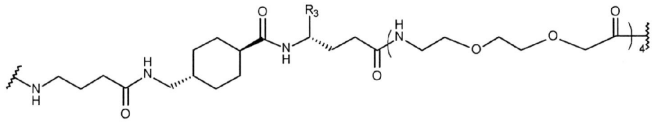
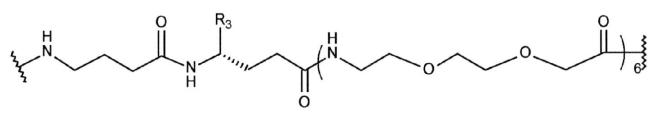
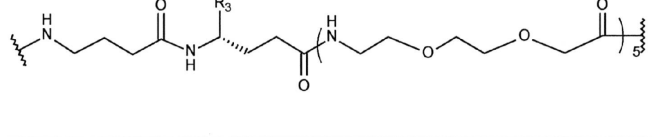
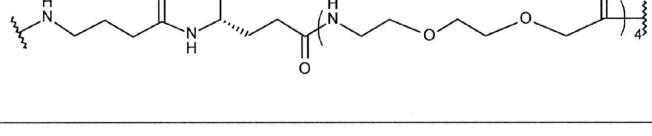
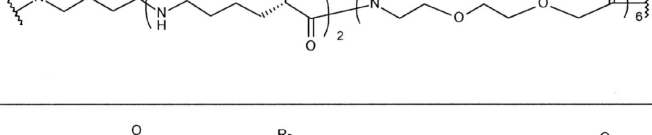
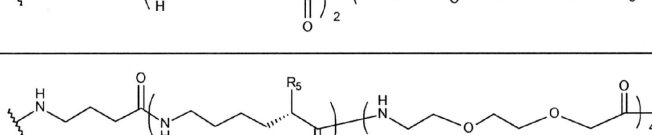

10

20

30

40

【表 2 B】

Chem. 68	<b>Abu-Trx-gGlu-6xAdo</b>	
Chem. 69	Abu-Trx-gGlu-5xAdo	
Chem. 70	Abu-Trx-gGlu-4xAdo	
Chem. 71	Abu-gGlu-6xAdo	
Chem. 72	Abu-gGlu-5xAdo	
Chem. 73	Abu-gGlu-4xAdo	
Chem. 74	Abu-2xeps-Lys-6xAdo	
Chem. 75	Abu-2xeps-Lys-5xAdo	
Chem. 76	Abu-2xeps-Lys-4xAdo	

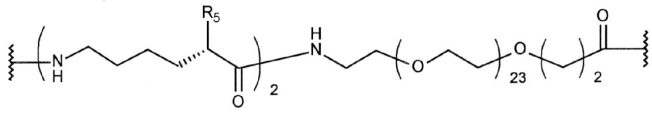
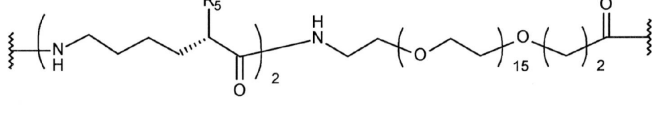
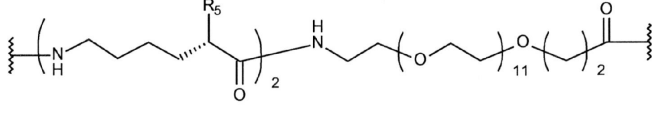
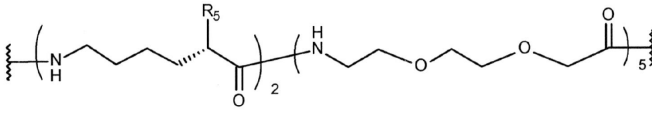
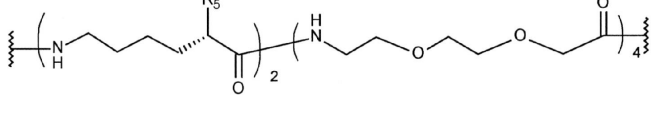
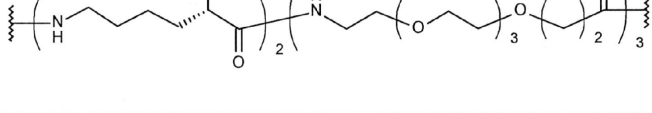
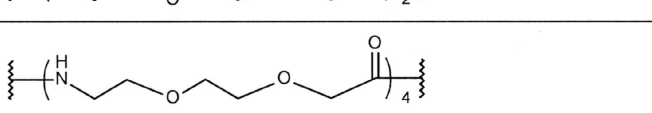
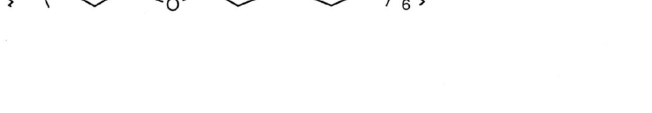

10

20

30

40

【表 2 C】

Chem. 77	<b>2xeps-Lys-dPEG24</b>	
Chem. 78	2xeps-Lys-dPEG16	
Chem. 79	2xeps-Lys-dPEG12	
Chem. 80	2xeps-Lys-5xAdo	
Chem. 81	2xeps-Lys-4xAdo	
Chem. 82	2xeps-Lys-3xdPEG4	
Chem. 83	2xAdo	
Chem. 84	4xAdo	
Chem. 85	6xAdo	

## 【 0 1 8 2 】

本発明は更に、本発明の中間側鎖化合物の調製、並びにそれらの誘導体の形成下において生物学的に活性なペプチド又はタンパク質に結合させるためのその使用にも関する。これを実施することができる方法の非限定的な例は、上記において概説される。追加の特定の実施形態は、「特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

## 【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態において、本発明の中間側鎖化合物は、アルブミンと非共有結合性

の複合体を形成することができる。いくつかの実施形態において、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質に結合させた場合、その効果は、最終的なペプチド又はタンパク質誘導体に引き継がれ、したがって、インビボにおいて長い作用期間を示す。

【0184】

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、及び側鎖中間化合物は、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。

【0185】

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。

【0186】

塩は、塩基性塩、酸性塩であってもよく、又はそれは、どちらでもなくてもよい(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。

【0187】

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得る。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得る。

【0188】

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。

【0189】

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。

【0190】

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ールオ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し、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。

【0191】

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。

【0192】

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。

【0193】

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。

【0194】

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の形態である。

【0195】

## 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、これらが、誘導体を月1回投与にとって潜在的に好適にしている。

### 【0196】

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、例えばアルブミンの高濃度において、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された、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、向上した薬物動態学的特性を有する。

10

### 【0197】

生物学的活性-インビトロでの効力

本発明の誘導体のGLP-1類似体は、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質の非限定的な一例である。

### 【0198】

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類似体は、生物学的に活性であるか、又は強力である。

### 【0199】

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。

20

### 【0200】

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。

### 【0201】

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)のためのDNAとホタルルシフェラーゼ(CREルシフェラーゼ)のため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、酵素によって、オキシルシフェリンに転化されてバイオルミネセンスを生じ、このバイオルミネセンスが測定され、このバイオルミネセンス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33において説明する。

30

### 【0202】

半数効果濃度( $EC_{50}$ )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。 $EC_{50}$ 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。

40

### 【0203】

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 $EC_{50}$ も特定することができる。 $EC_{50}$ 値が低いほど、効力は良好である。

### 【0204】

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 $EC_{50}$ に相当する、実施例33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。

### 【0205】

50

追加の特定の実施形態は、「特定の実施形態」、「追加の特定の実施形態」、及び「更に他の特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

【0206】

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類似体は、インビボにおいて強力であり、これは、任意の好適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。

【0207】

Sprague Dawleyラットは、好適な動物モデルの一例であり、そのようなラットにおいて、食物摂取量及び/又は体重に対する急性効果を、例えば、実施例36に説明されるように、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、食物摂取量及び体重に対する本発明の誘導体の急性効果は、投与後48時間において観察される。

10

【0208】

追加の特定の実施形態は、「特定の実施形態」、「追加の特定の実施形態」、及び「更に他の特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

【0209】

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類似体は、例えば、アルブミンの高濃度において、GLP-1受容体に非常によく結合する。これは、実施例34において説明されるようにして特定することができる。

20

【0210】

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 $IC_{50}$ 値に対応する。

【0211】

高アルブミン濃度での $IC_{50}$ 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することができ、そのような場合、高血清アルブミンでの $IC_{50}$ 値は、低アルブミンでの $IC_{50}$ 値より高い。高血清アルブミンでの $IC_{50}$ 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。

30

【0212】

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。

【0213】

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

【0214】

追加の特定の実施形態は、「特定の実施形態」、「追加の特定の実施形態」、及び「更に他の特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

【0215】

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、増加した終末相半減期及び/又は減少したクリアランス等の向上した薬物動態学的特性を有する。

40

【0216】

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。

【0217】

本発明の誘導体の薬物動態学的特性は、好適には、薬物動態学的(PK)研究により、インビボにおいて特定される。そのような研究は、時間経過において、医薬化合物が身体にお

50

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。

【0218】

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、この特徴付けが実施され得る。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。

【0219】

そのような研究において、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1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、研究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、データの非コンパートメント薬物動態学的分析を実施する。

10

【0220】

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(ラムダZ又は $\lambda_z$ )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)。

20

【0221】

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)。

【0222】

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、投薬計画及び薬物開発における重要なパラメータの評価に関連する。

【0223】

薬物動態学的プロファイル-ミニブタにおけるインピボでの半減期

30

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

【0224】

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35において説明されるように、i.v.投与後のミニブタにおいてのインピ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。

【0225】

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有し、これは、誘導体を月1回投与にとって好適にする。特定の実施形態において、i.v.投与後のミニブ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。

40

【0226】

追加の特定の実施形態は、「特定の実施形態」、「追加の特定の実施形態」、及び「更に他の特定の実施形態」の見出しのセクションにおいて開示される。

【0227】

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。

【0228】

本発明の誘導体のGLP-1部分(又はそれらの断片)並びに本発明のGLP-1類似体は、例えば

50

、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。

【0229】

更に又は或いは、それらは、遺伝子組換え法によって、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好適な栄養培地において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好適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。

10

【0230】

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、実験パート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。

20

【0231】

本発明のいくつかの誘導体を調製する方法の具体例が、実験パートに含まれる。

【0232】

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。

【0233】

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り得る。

30

【0234】

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/若しくは吸収を向上させるため、様々な目的に役立ち得る。

【0235】

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。

【0236】

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、及び安定化剤である。

40

【0237】

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。

【0238】

或いは、医薬組成物は、固体製剤、例えば、フリーズドライ又はスプレードライされた組成物であり得、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。

【0239】

水性製剤のpHは、pH3~pH10の間のいずれか、例えば、約7.0~約9.5、或いは約3.0~約

50

7.0、例えば、7.0～9.5、或いは3.0～7.0であり得る。

【0240】

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、リシン、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、及びそれらの混合物から選択され得る。

【0241】

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、等張剤を含み得る。等張剤は、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、リシン、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。

【0242】

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。

【0243】

医薬組成物は、安定化剤を含み得る。安定化剤は、例えば、1つ若しくは複数の酸化阻害剤、凝集阻害剤、界面活性剤、及び/又は1つ若しくは複数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。

【0244】

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、若しくはポンプの阻害、の原因となり得る。

【0245】

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み得る。用語「アミノ酸塩基」は、1つ又は複数のアミノ酸(メチオニン、ヒスチジン、イミダゾール、アルギニン、リシン、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。

【0246】

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。

【0247】

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(凍結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。

【0248】

医薬組成物は、1種又は複数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。

【0249】

医薬組成物は、1種又は複数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/又はペンズアミジンHCl等を含んでいてもよい。

【0250】

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、リシン、及びヒスチジン等のアミノ酸)が挙げられる。

【0251】

なお更に、医薬組成物は、例えば、WO2008/145728に記載の製剤の任意の1つ又は複数を使用して、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。

【0252】

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を含有し得る。

【0253】

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。

【0254】

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。

【0255】

10

20

30

40

50

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；腔用ペッサリー剤；腔用リング；腔用軟膏剤；注射液剤；インサイチュー変換溶液剤(in situ transforming solution)(インサイチューゲル化、凝結、沈殿するもの、及びインサイチュー結晶化するもの等)；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。

【0256】

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

10

【0257】

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、有害効果を減少させるため、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。

【0258】

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。

20

【0259】

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。

【0260】

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。

【0261】

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。

【0262】

30

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。

【0263】

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。

40

【0264】

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向上し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。

【0265】

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

50

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種又は複数の追加の薬理活性物質と組み合わせることできる。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、コレステロール、クロフィブレート、ゲムフィプロジル、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、ナテグリニド、レパグリニド; -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 -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、 $\beta$ 3アゴニスト、オキシントモジュリン及び類似体、M SH(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(チロトロピン放出ホルモン)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 $\alpha$ 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。

#### 【0266】

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(胃バンディング術又は胃バイパス術等)と組み合わせることできる。

#### 【0267】

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。

#### 【0268】

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;

10

20

30

40

50

(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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下; 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、心臓異常、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; 入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減; 並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

(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。

#### 【0269】

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。

#### 【0270】

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。

#### 【0271】

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。

#### 【0272】

以下の適応症: 2型糖尿病及び/又は肥満が特に好ましい。

#### 【0273】

いくつかの実施形態において、本発明は、体重管理のための方法に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、食欲を低下させるための方法に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、食物摂取量を減少させるための方法に関する。

## 【0274】

概して、肥満を患っている全ての対象は、体重超過も患っているとも考えられる。いくつかの実施形態において、本発明は、肥満の治療又は予防のための方法に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、肥満の治療又は予防のための、本発明の誘導体又は類似体の使用に関する。いくつかの実施形態において、肥満を患っている対象は、ヒト、例えば、成人又は小児(乳幼児、子供、及び若者を含む)である。ボディマス指数(BMI)は、身長及び体重に基づく体脂肪の指標である。計算式は、 $BMI = \text{体重(キログラム)} / \text{身長(メートル)}^2$ である。肥満を患っているヒト対象は、30のBMIを有し得、この対象は、肥満と呼ぶことができる。いくつかの実施形態において、肥満を患っているヒト対象は、35のBMI又は30から<40の範囲のBMIを有し得る。いくつかの実施形態において、ヒト対象が40のBMIを有し得る肥満は、重症の肥満又は病的な肥満である。

10

## 【0275】

いくつかの実施形態において、本発明は、任意選択により少なくとも1つの体重関連の合併症の存在下での、体重超過の治療又は予防のための方法に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、任意選択により少なくとも1つの体重関連の合併症の存在下での、体重超過の治療又は予防のための本発明の誘導体又は類似体の使用に関する。いくつかの実施形態において、体重超過を患っている対象は、ヒト、例えば、成人又は小児(乳幼児、子供、及び若者を含む)である。いくつかの実施形態において、体重超過を患っているヒト対象は、25のBMI、例えば、27のBMIを有し得る。いくつかの実施形態において、体重超過を患っているヒト対象は、25から<30の範囲又は27から<30の範囲のBMIを有する。いくつかの実施形態において、体重関連の合併症は、高血圧、糖尿病(2型糖尿病等)、脂質異常症、高コレステロール、及び閉塞性睡眠時無呼吸からなる群より選択される。

20

## 【0276】

いくつかの実施形態において、本発明は、体重を減少させるための方法に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、体重を減少させるための、本発明の誘導体又は類似体の使用に関する。本発明による体重の減少に供されるべきヒトは、25のBMI、例えば、27のBMI又は30のBMIを有し得る。いくつかの実施形態において、本発明による体重の減少に供されるべきヒトは、35のBMI又は40のBMIを有し得る。用語「体重の減少」は、肥満及び/又は体重超過の治療又は予防を含み得る。

## 【0277】

特定の実施形態

以下は本発明の特定の実施形態である。

## 【0278】

1. 一般式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、

[式中、

Xaa<sub>7</sub>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；

40

Xaa<sub>8</sub>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；

Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり；

Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり；

Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Val、Arg、又はLeuであり；

Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり；

Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり；

Xaa<sub>22</sub>は、Gly又はGluであり；

50

Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、又はArgであり；

Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり；

Xaa<sub>26</sub>は、Argであり；

Xaa<sub>27</sub>は、Glu又はLeuであり；

Xaa<sub>30</sub>は、Ala、Glu、又はArgであり；

Xaa<sub>31</sub>は、Trp又はHisであり；

Xaa<sub>33</sub>は、Valであり；

Xaa<sub>34</sub>は、Arg、His、Asn、Gln、又はLysであり；

Xaa<sub>35</sub>は、Gly、Ala、又はLysであり；

Xaa<sub>36</sub>は、Arg、Gly、又はLysであり；

Xaa<sub>37</sub>は、Gly、Pro、又はLysであり；

Xaa<sub>38</sub>は、Lysであるか、又は存在せず；

ここで、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも1つは、Lysであり；

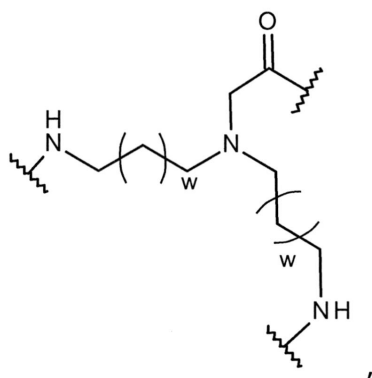
誘導体は、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基に結合した側鎖を含み、  
側鎖は、

(i)Chem.11の分岐リンカー

Chem.11:

【 0 2 7 9 】

【 化 3 9 】



【 0 2 8 0 】

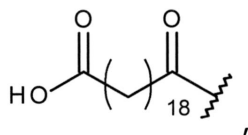
[式中、wは、0～2の範囲の整数である]；

(ii)Chem.12、Chem.12a、及びChem.13:

Chem.12:

【 0 2 8 1 】

【 化 4 0 】

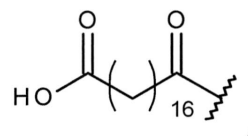


【 0 2 8 2 】

Chem.12a:

【 0 2 8 3 】

【 化 4 1 】



10

20

30

40

50

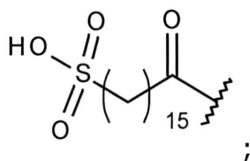
【 0 2 8 4 】

及び

Chem.13:

【 0 2 8 5 】

【 化 4 2 】



10

【 0 2 8 6 】

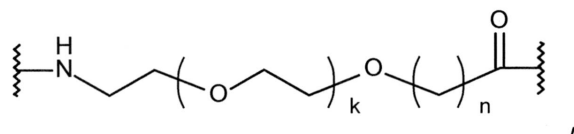
から選択される第1及び第2の延長基、並びに

(iii)Chem.1:

Chem.1:

【 0 2 8 7 】

【 化 4 3 】



20

【 0 2 8 8 】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

の少なくとも1個のリンカー要素-1

を含み、

分岐リンカーは、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、

b) その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続しており、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれは、好ましくは、-NH基及び-CO基を含み、

30

プレリンカーが存在する場合、プレリンカーはリンカー要素-1を含み、又は

プレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれはリンカー要素-1を含む]のGLP-1類似体の誘導体、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 2 8 9 】

2. 類似体が、一般式I':

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、

[式中、

40

Xaa<sub>7</sub>は、L-ヒスチジン又はデアミノ-ヒスチジンであり；

Xaa<sub>8</sub>は、Aibであり；

Xaa<sub>12</sub>は、Pheであり；

Xaa<sub>16</sub>は、Valであり；

Xaa<sub>18</sub>は、Serであり；

Xaa<sub>19</sub>は、Tyrであり；

Xaa<sub>20</sub>は、Leuであり；

Xaa<sub>22</sub>は、Gluであり；

Xaa<sub>23</sub>は、Glnであり；

Xaa<sub>25</sub>は、Alaであり；

50

Xaa<sub>26</sub>は、Argであり；  
 Xaa<sub>27</sub>は、Gluであり；  
 Xaa<sub>30</sub>は、Ala又はGluであり；  
 Xaa<sub>31</sub>は、Trpであり；  
 Xaa<sub>33</sub>は、Valであり；  
 Xaa<sub>34</sub>は、Arg又はLysであり；  
 Xaa<sub>35</sub>は、Gly又はLysであり；  
 Xaa<sub>36</sub>は、Arg又はLysであり；  
 Xaa<sub>37</sub>は、Pro又はLysであり；  
 Xaa<sub>38</sub>は、Lysであるか、又は存在せず；

10

ここで、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも1つは、Lysである]を有する、請求項1に記載の誘導体。

【0290】

3. 式Iにおいて、Xaa<sub>7</sub>が、L-ヒスチジン若しくはデアミノ-ヒスチジンであり；Xaa<sub>8</sub>が、Aibであり；Xaa<sub>12</sub>が、Pheであり；Xaa<sub>16</sub>が、Valであり；Xaa<sub>18</sub>が、Serであり；Xaa<sub>19</sub>が、Tyrであり；Xaa<sub>20</sub>が、Leuであり；Xaa<sub>22</sub>が、Gluであり；Xaa<sub>23</sub>が、Glnであり；Xaa<sub>25</sub>が、Alaであり；Xaa<sub>26</sub>が、Argであり；Xaa<sub>27</sub>が、Gluであり；Xaa<sub>30</sub>が、Ala若しくはGluであり；Xaa<sub>31</sub>が、Trpであり；Xaa<sub>33</sub>が、Valであり；Xaa<sub>34</sub>が、Arg若しくはLysであり；Xaa<sub>35</sub>が、Gly若しくはLysであり；Xaa<sub>36</sub>が、Arg若しくはLysであり；Xaa<sub>37</sub>が、Pro若しくはLysであり；及び/又はXaa<sub>38</sub>が、Lysであるか、若しくは存在せず；並びに

20

Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも1つが、Lysである、実施形態1～2のいずれか1つに記載の誘導体。

【0291】

4. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で10のアミノ酸変化を有する、実施形態1～3のいずれか1つに記載の誘導体。

【0292】

5. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で9のアミノ酸変化を有する、実施形態1～4のいずれか1つに記載の誘導体。

【0293】

6. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で8のアミノ酸変化を有する、実施形態1～5のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0294】

7. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で7のアミノ酸変化を有する、実施形態1～6のいずれか1つに記載の誘導体。

【0295】

8. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で6のアミノ酸変化を有する、実施形態1～7のいずれか1つに記載の誘導体。

【0296】

9. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で5のアミノ酸変化を有する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0297】

10. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で4のアミノ酸変化を有する、実施形態1～9のいずれか1つに記載の誘導体。

【0298】

11. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で3のアミノ酸変化を有する、実施形態1～10のいずれか1つに記載の誘導体。

【0299】

12. GLP-1(7～37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が最大で2のアミノ酸変化を有する、実施形態1～11のいずれか1つに記載の誘導体。

【0300】

50

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

【0301】

14. GLP-1(7~37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が少なくとも1のアミノ酸変化を有する、実施形態1~13のいずれか1つに記載の誘導体。

【0302】

15. GLP-1(7~37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が少なくとも2のアミノ酸変化を有する、実施形態1~14のいずれか1つに記載の誘導体。

【0303】

16. GLP-1(7~37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が少なくとも3のアミノ酸変化を有する、実施形態1~15のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0304】

17. GLP-1(7~37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が少なくとも4のアミノ酸変化を有する、実施形態1~16のいずれか1つに記載の誘導体。

【0305】

18. GLP-1(7~37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が少なくとも5のアミノ酸変化を有する、実施形態1~17のいずれか1つに記載の誘導体。

【0306】

19. GLP-1(7~37)(配列番号1)の配列と比較した場合、GLP-1類似体が少なくとも6のアミノ酸変化を有する、実施形態1~18のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0307】

20. GLP-1(7~37)(配列番号1)と比較した場合、アミノ酸変化の数が、手書き及び目視検査によって特定される、実施形態1~19のいずれか1つに記載の誘導体。

【0308】

21. GLP-1(7~37)(配列番号1)と比較した場合、アミノ酸変化の数が、標準タンパク質又はペプチドアラインメントプログラムの使用によって特定される、実施形態1~20のいずれか1つに記載の誘導体。

【0309】

22. アラインメントプログラムが、ニードルマン-ブンシュアラインメントである、実施形態21に記載の誘導体。

30

【0310】

23. デフォルトのスコアリングマトリックス及びデフォルトの同一性マトリックスが使用される、実施形態21~22のいずれか1つに記載の誘導体。

【0311】

24. スコアリングマトリックスが、BLOSUM62である、実施形態21~23のいずれか1つに記載の誘導体。

【0312】

25. ギャップにおける第1の残基に対するペナルティが、-10(マイナス10)である、実施形態21~24のいずれか1つに記載の誘導体。

【0313】

40

26. ギャップにおける追加の残基に対するペナルティが、-0.5(マイナス0.5)である、実施形態21~252のいずれか1つに記載の誘導体。

【0314】

27. Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の1つがLysである、実施形態1~26のいずれか1つに記載の誘導体。

【0315】

28. GLP-1類似体が、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、及び配列番号8のペプチドから選択される、実施形態1~27のいずれか1つに記載の誘導体。

【0316】

29. 第1及び第2の延長基のそれぞれがChem.12である、実施形態1~28のいずれか1つに記

50

載の誘導体。

【0317】

30. 第1及び第2延長基のそれぞれがChem.12aである、実施形態1～28のいずれか1つに記載の誘導体。

【0318】

31. 第1及び第2延長基のそれぞれがChem.13である、実施形態1～28のいずれか1つに記載の誘導体。

【0319】

32. 側鎖が、Xaa<sub>34</sub>のLys残基に結合されている、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0320】

33. 側鎖が、Xaa<sub>35</sub>のLys残基に結合されている、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

【0321】

34. 側鎖が、Xaa<sub>36</sub>のLys残基に結合されている、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

【0322】

35. 側鎖が、Xaa<sub>37</sub>のLys残基に結合されている、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

【0323】

20

36. 側鎖が、Xaa<sub>38</sub>のLys残基に結合されている、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

【0324】

37. Chem.11において、wが1である、実施形態1～36のいずれか1つに記載の誘導体。

【0325】

38. プレリンカーが存在する、実施形態1～37のいずれか1つに記載の誘導体。

【0326】

39. プレリンカーが、リンカー要素-1(Chem.1)を含む、実施形態1～38のいずれか1つに記載の誘導体。

【0327】

30

40. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-1を含む、実施形態1～39のいずれか1つに記載の誘導体。

【0328】

41. プレリンカーのみが、リンカー要素-1を含む、実施形態1～39のいずれか1つに記載の誘導体。

【0329】

42. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-1を含まない、実施形態1～39のいずれか1つに記載の誘導体。

【0330】

43. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのいずれも、リンカー要素-1を含まない、実施形態1～39のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0331】

44. プレリンカー、並びに第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-1を含む、実施形態1～40のいずれか1つに記載の誘導体。

【0332】

45. プレリンカーが存在しない、実施形態1～44のいずれか1つに記載の誘導体。

【0333】

46. プレリンカーが存在しない、実施形態1～45のいずれか1つに記載の誘導体。

【0334】

47. いかなるプレリンカーも有さない、実施形態1～46のいずれか1つに記載の誘導体。

50

## 【 0 3 3 5 】

48. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-1(Chem. 1)を含む、実施形態1～47のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 3 6 】

49. 少なくとも2個のリンカー要素-1を含む、実施形態1～48のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 3 7 】

50. ちょうど $m$ 個のリンカー要素-1を含み、 $m$ が2～12の範囲の整数である、実施形態1～49のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 3 8 】

51.  $m$ が2である、実施形態50に記載の誘導体。

## 【 0 3 3 9 】

52.  $m$ が4である、実施形態50に記載の誘導体。

## 【 0 3 4 0 】

53.  $m$ が6である、実施形態50に記載の誘導体。

## 【 0 3 4 1 】

54.  $m$ が8である、実施形態50に記載の誘導体。

## 【 0 3 4 2 】

55.  $m$ が10である、実施形態50に記載の誘導体。

## 【 0 3 4 3 】

56.  $m$ が12である、実施形態50に記載の誘導体。

## 【 0 3 4 4 】

57.  $q$ 個の並置されたリンカー要素-1からなる少なくとも1つのブロックを含み、 $q$ が、1～6の範囲の整数であり、並置が、アミド結合を介して、相互に接続されていることを意味する、実施形態1～56のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 4 5 】

58. アミド結合を介して、一列に接続された $q$ 個のリンカー要素-1からなる少なくとも1つのブロックを含み、 $q$ が、1～6の範囲の整数である、実施形態1～57のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 4 6 】

59.  $q$ が、2～6の範囲の整数である、実施形態1～58のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 4 7 】

60.  $q$ が1である、実施形態57～59のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 4 8 】

61.  $q$ が2である、実施形態57～59のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 4 9 】

62.  $q$ が3である、実施形態57～59のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 0 】

63.  $q$ が4である、実施形態57～59のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 1 】

64.  $q$ が5である、実施形態57～59のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 2 】

65.  $q$ が6である、実施形態57～59のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 3 】

66.  $q$ 個の並置されたリンカー要素-1のちょうど1つのブロックを含む、実施形態57～65のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 4 】

67.  $q$ が2、4、又は6である、実施形態66に記載の誘導体。

## 【 0 3 5 5 】

68.  $q$ が2である、実施形態66～67のいずれか1つに記載の誘導体。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 5 6 】

69.qが4である、実施形態66～67のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 7 】

70.qが6である、実施形態66～67のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 8 】

71.ブロックがプレリンカーである、実施形態66～70のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 5 9 】

72.q個の並置されたリンカー要素-1のちょうど2つのブロックを含む、実施形態57～65のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 0 】

73.qが1、2、3、4、5、又は6である、実施形態72に記載の誘導体。

## 【 0 3 6 1 】

74.qが1である、実施形態72～73のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 2 】

75.qが2である、実施形態72～73のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 3 】

76.qが3である、実施形態72～73のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 4 】

77.qが4である、実施形態72～73のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 5 】

78.qが5である、実施形態72～73のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 6 】

79.qが6である、実施形態72～73のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 7 】

80.2つのブロックが、第1及び第2のポストリンカーに存在し、それぞれに1つ存在する、実施形態72～79のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 8 】

81.q個の並置されたリンカー要素-1のちょうど3つのブロックを含む、実施形態57～65のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 6 9 】

82.qが2又は4である、実施形態81に記載の誘導体。

## 【 0 3 7 0 】

83.qが2である、実施形態80～82のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 1 】

84.qが4である、実施形態80～82のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 2 】

85.3つのブロックが、プレリンカー、第1のポストリンカー、及び第2のポストリンカーに存在し、それぞれに1つのブロックが存在する、実施形態81～84のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 3 】

86.kが1、3、11、15、又は23である、実施形態1～85のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 4 】

87.kが1である、実施形態1～86のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 5 】

88.kが3である、実施形態1～86のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 6 】

89.kが11である、実施形態1～86のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 7 】

90.kが15である、実施形態1～86のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 3 7 8 】

10

20

30

40

50

91.kが23である、実施形態1～86のいずれか1つに記載の誘導体。

【0379】

92.nが1又は2である、実施形態1～91のいずれか1つに記載の誘導体。

【0380】

93.nが1である、実施形態1～92のいずれか1つに記載の誘導体。

【0381】

94.nが2である、実施形態1～93のいずれか1つに記載の誘導体。

【0382】

95.kが1であり、nが1である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。

【0383】

96.kが3であり、nが2である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。

【0384】

97.kが11であり、nが2である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。

【0385】

98.kが15であり、nが2である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。

【0386】

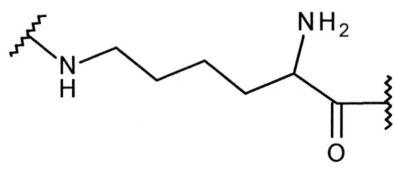
99.kが23であり、nが2である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体。

【0387】

100.Chem.2:

【0388】

【化44】



【0389】

のリンカー要素-2を含む、

実施形態1～99のいずれか1つに記載の誘導体。

【0390】

101.Chem.2が、Lysのジラジカルである、実施形態100に記載の誘導体。

【0391】

102.Chem.2が、eps-Lysのジラジカルである、実施形態100～101のいずれか1つに記載の誘導体。

【0392】

103.Chem.2が、L-eps-Lysのジラジカルである、実施形態100～102のいずれか1つに記載の誘導体。

【0393】

104.p個のリンカー要素-2を含み、pが0～2の範囲の整数である、実施形態100～103のいずれか1つに記載の誘導体。

【0394】

105.pが2である、実施形態104に記載の誘導体。

【0395】

106.Chem.3:

【0396】

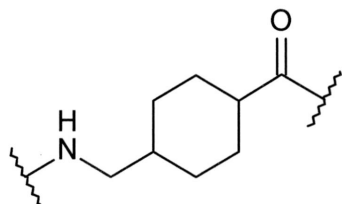
10

20

30

40

## 【化 4 5】



## 【 0 3 9 7 】

のリンカー要素-3を含む、実施形態1～105のいずれか1つに記載の誘導体。

10

## 【 0 3 9 8 】

107.Chem.3が、トラネキサム酸のジラジカルである、実施形態106に記載の誘導体。

## 【 0 3 9 9 】

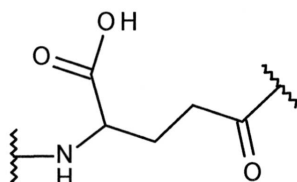
108.Chem.3が、trans-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸のジラジカルである、実施形態106～107のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 0 0 】

109.Chem.4:

## 【 0 4 0 1 】

## 【化 4 6】



20

## 【 0 4 0 2 】

のリンカー要素-4を含む、実施形態1～108のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 0 3 】

110.Chem.4が、Gluのジラジカルである、実施形態109に記載の誘導体。

30

## 【 0 4 0 4 】

111.Chem.4が、gGluのジラジカルである、実施形態109～110のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 0 5 】

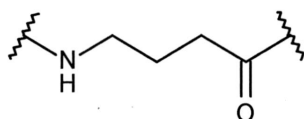
112.Chem.4が、L-gGluのジラジカルである、実施形態109～111のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 0 6 】

113.Chem.5:

## 【 0 4 0 7 】

## 【化 4 7】



40

## 【 0 4 0 8 】

のリンカー要素-5を含む、実施形態1～112のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 0 9 】

114.Chem.5が、4-アミノブタン酸のジラジカルである、実施形態113に記載の誘導体。

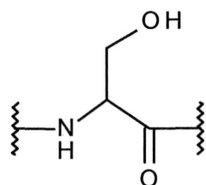
## 【 0 4 1 0 】

50

115.Chem.6:

【 0 4 1 1 】

【 化 4 8 】



【 0 4 1 2 】

のリンカー要素-6を含む、実施形態1～114のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 1 3 】

116.Chem.6が、Serのジラジカルである、実施形態115に記載の誘導体。

【 0 4 1 4 】

117.Chem.6が、L-Serのジラジカルである、実施形態115～116のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 1 5 】

118.プレリンカーを含む、実施形態1～117のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 1 6 】

119.分岐リンカーが、その-CO末端において、プレリンカーを介して、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態118に記載の誘導体。

【 0 4 1 7 】

120.プレリンカーが、ちょうどq個のリンカー要素-1を含み、qが2、4、又は6である、実施形態118～119のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 1 8 】

121.qが2である、実施形態120に記載の誘導体。

【 0 4 1 9 】

122.qが4である、実施形態120に記載の誘導体。

【 0 4 2 0 】

123.qが6である、実施形態120に記載の誘導体。

【 0 4 2 1 】

124.kが1である、実施形態120～123のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 2 2 】

125.nが1である、実施形態120～124のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 2 3 】

126.プレリンカーを含まない、実施形態1～117のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 2 4 】

127.分岐リンカーが、その-CO末端において、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に直接接続している、実施形態1～117及び126のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 2 5 】

128.第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、ちょうどs個のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1～6の範囲の整数である)、並びにリンカー要素-2、リンカー要素-3、リンカー要素-4、リンカー要素-5、及びリンカー要素-6から選択される少なくとも1つの更なるリンカー要素を含み;好ましくは、同一又は異なる種類の4個以下、より好ましくは3個以下の更なるリンカー要素を含む、実施形態1～127のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 2 6 】

129.第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、ちょうどs個のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1～6の範囲の整数である)、並びにリンカー要素-2、リンカー要素-3、リン

10

20

30

40

50

カー要素-4、リンカー要素-5、及びリンカー要素-6から選択される、同一又は異なる種類の少なくとも2つの異なるリンカー要素を含み;好ましくは、同一又は異なる種類の4個以下、より好ましくは3個以下の異なるリンカー要素を含む、実施形態1~128のいずれか1つに記載の誘導体。

【0427】

130. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1~129のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0428】

131. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1~129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0429】

132. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1~129のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0430】

133. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された3個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは3であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1~129のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0431】

134. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは23であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1~129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0432】

40

135. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは15であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1~129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0433】

136. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは11であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端に

50

において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0434】

137. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0435】

138. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0436】

139. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0437】

140. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された2個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0438】

141. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたリンカー要素-4からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0439】

142. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0440】

143. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1

50

～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0441】

144. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0442】

145. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0443】

146. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0444】

147. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

【0445】

148. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0446】

149. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0447】

150. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

50

## 【 0 4 4 8 】

151. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-4からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 4 9 】

152. 第1及び第2のポスト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されたリンカー要素-3、リンカー要素-4、及びリンカー要素-6からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～129のいずれか1つに記載の誘導体。

10

## 【 0 4 5 0 】

153. プレリンカーが、アミド結合を介して相互接続された2個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、プレリンカーが、その-NH末端において分岐リンカーの-CO末端に接続されており、その-CO末端において、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態1～152のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 5 1 】

154. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態139において定義される通りである、実施形態153に記載の誘導体。

20

## 【 0 4 5 2 】

155. プレリンカーが、アミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、プレリンカーが、その-NH末端において分岐リンカーの-CO末端に接続されており、その-CO末端において、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態1～152のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 4 5 3 】

156. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態140において定義される通りである、実施形態155に記載の誘導体。

## 【 0 4 5 4 】

157. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態141において定義される通りである、実施形態155に記載の誘導体。

30

## 【 0 4 5 5 】

158. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態151において定義される通りである、実施形態154に記載の誘導体。

## 【 0 4 5 6 】

159. プレリンカーが、アミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、プレリンカーが、その-NH末端において分岐リンカーの-CO末端に接続されており、その-CO末端において、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態1～152のいずれか1つに記載の誘導体。

40

## 【 0 4 5 7 】

160. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態141において定義される通りである、実施形態158に記載の誘導体。

## 【 0 4 5 8 】

161. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態152において定義される通りである、実施形態158に記載の誘導体。

## 【 0 4 5 9 】

162. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、実施形態151において定義される通りである、実施形態158に記載の誘導体。

50

【 0 4 6 0 】

163. 分岐リンカーが、アミド結合を介して、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>34</sub>、Xaa<sub>35</sub>、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、

b) その2つの-N末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続している、  
実施形態1～162のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 6 1 】

164. Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の1つがLysであり；

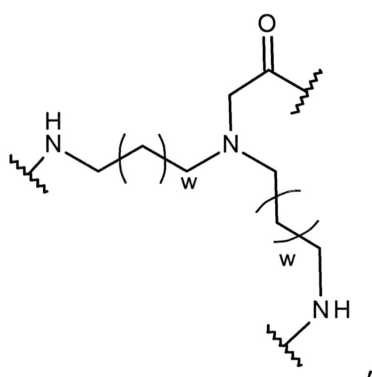
Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基に結合した側鎖を含み、側鎖が、

(i) 式Chem.11の分岐リンカー

Chem. 11 :

【 0 4 6 2 】

## 【化 4 9】



【 0 4 6 3 】

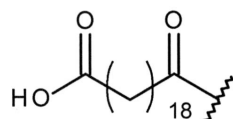
[ 式中、 $w$ は1である ] ;

(ii) Chem.12及びChem.12a:

Chem. 12:

【 0 4 6 4 】

## 【化 5 0】



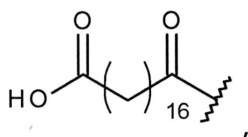
【 0 4 6 5 】

及び

Chem. 12a:

【 0 4 6 6 】

【化 5 1】



【 0 4 6 7 】

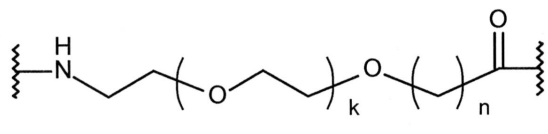
から選択される第1及び第2の延長基

( i i i ) Chem. 1:

Chem. 1 :

【 0 4 6 8 】

## 【化 5 2】



## 【 0 4 6 9 】

[式中、kは1であり、nは1である]

の少なくとも8個のリンカー要素-1

を含み、

10

分岐リンカーは、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、

b) その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続しており、

プレリンカーが存在する場合、プレリンカーは少なくとも2個のリンカー要素-1を含み、又は

プレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれは少なくとも4個のリンカー要素-1を含む、

実施形態1～163のいずれか1つに記載の誘導体、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。

20

## 【 0 4 7 0 】

165. Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、及びXaa<sub>38</sub>の1つがLysであり、誘導体が、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基に結合した側鎖を含み、

側鎖が、

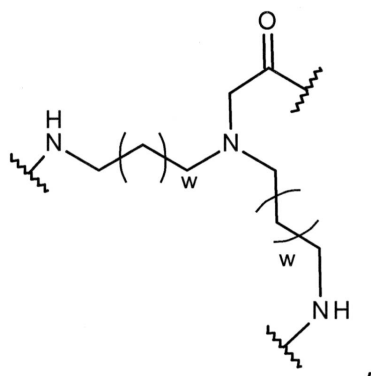
(i) Chem. 11の分岐リンカー

Chem. 11:

## 【 0 4 7 1 】

## 【化 5 3】

30



40

## 【 0 4 7 2 】

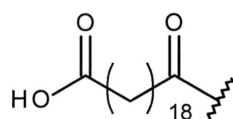
[式中、wは1である];

(ii) Chem. 12及びChem. 12a:

Chem. 12:

## 【 0 4 7 3 】

## 【化 5 4】



50

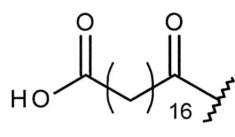
【 0 4 7 4 】

及び

Chem. 12a:

【 0 4 7 5 】

【 化 5 5 】



【 0 4 7 6 】

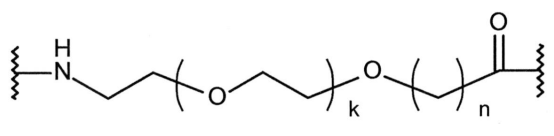
から選択される第1及び第2の延長基

(iii) Chem. 1:

Chem. 1:

【 0 4 7 7 】

【 化 5 6 】



【 0 4 7 8 】

[式中、kは1であり、nは1である]

の少なくとも8個のリンカー要素-1

からなり、

分岐リンカーが、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>36</sub>、Xaa<sub>37</sub>、又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、

b) その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続しており、

プレリンカーが存在する場合、プレリンカーは2個から4個のリンカー要素-1からなり、又は

プレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれは4個から6個のリンカー要素-1からなる、  
実施形態1～164のいずれか1つに記載の誘導体、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 4 7 9 】

166. 上記GLP-1類似体が、配列番号1と比較した場合、以下の変化:(8Aib、22E、26R、34R)及び更に(i)36K、(ii)37K、又は(iii)(37P及び38K)のいずれかを有する、実施形態1～65のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 8 0 】

167. 上記GLP-1類似体が、配列番号2、4、又は6のいずれか1つの配列を有する、実施形態1～166のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 8 1 】

168. 分子全体におけるリンカー要素-1の総数(「m」)が、8と12の間、例えば、8、10、又は12である、実施形態1～167のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 8 2 】

169. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれにおける並置されたリンカー要素-1の数(「s」)が、2と6の間、例えば、2、4、又は6である、実施形態1～168のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 4 8 3 】

170. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、好ましくはL体の、gGluのジラジカル

10

20

30

40

50

である、1個のChem.4のリンカー要素-4を含む、実施形態1～169のいずれか1つに記載の誘導体。

【0484】

171. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、トラネキサム酸、好ましくはtrans-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸のジラジカルである、1個のChem.3のリンカー要素-3を含む、実施形態1～170のいずれか1つに記載の誘導体。

【0485】

172. プレリンカー中に並置されたリンカー要素-1の数が、存在するのであれば、2と4の間、例えば、2又は4である、実施形態1～171のいずれか1つに記載の誘導体。

【0486】

173. Chem.23、Chem.30、Chem.31、Chem.32、及びChem.48から選択される、実施形態1～172のいずれか1つに記載の誘導体；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。

【0487】

174. 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、Chem.47、Chem.48、Chem.49、Chem.50、Chem.51、及びChem.52から選択される、GLP-1誘導体、好ましくは実施形態1～173のいずれか1つに記載の誘導体；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。

【0488】

175. 実施例1～32の化合物から選択される、GLP-1誘導体、好ましくは実施形態1～174のいずれか1つに記載の誘導体；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。

【0489】

176. GLP-1(7～37)(配列番号1)と比較した場合、以下の変化:(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、37K)、(8Aib、22E、26R、34R、37P)、又は(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)を含む、GLP-1類似体。

【0490】

177. 配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、及び配列番号8から選択される、実施形態176のGLP-1類似体等のGLP-1類似体；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。

【0491】

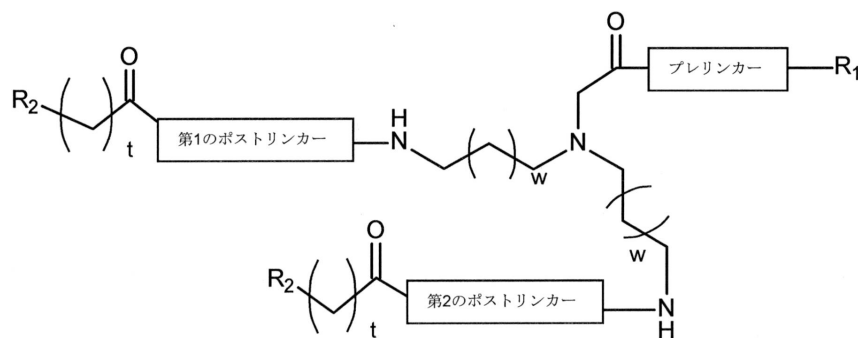
178. 実施形態1～175のいずれか1つに記載のGLP-1誘導体の中間体である、実施形態176～177のいずれか1つに記載のGLP-1類似体。

【0492】

179. 式II:

【0493】

【化57】



【0494】

[式中、

wは、0～2の範囲の整数であり、

tは、15、16、又は18であり、

R<sub>1</sub>は、-OH又は好適な活性化基であり、

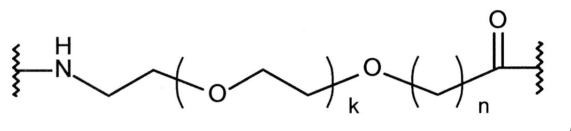
R<sub>2</sub>は、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-COOHのための好適な保護基、又は-SO<sub>3</sub>Hのための好適な保護基であり、

プレリンカーは、任意選択であり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれは、好ましくは、-NH基及び-CO基を含み；

側鎖部分は、Chem.1:

【0495】

【化58】



【0496】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

の少なくとも1個のリンカー要素-1を含み、

ただし、

プレリンカーが存在する場合、プレリンカーはリンカー要素-1を含み、R<sub>1</sub>はその-CO基に結合しており、又は

プレリンカーが存在しない場合、第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれはリンカー要素-1を含み、R<sub>1</sub>は式IIのプレリンカーの左側に示される-CO基に結合している]

の化合物；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。

【0497】

180.wが1である、実施形態179に記載の化合物。

【0498】

181.tが15であり、R<sub>2</sub>が、-SO<sub>3</sub>H又は-SO<sub>3</sub>Hのための好適な保護基である、実施形態179～180のいずれか1つに記載の化合物。

【0499】

182.tが16であり、R<sub>1</sub>が、-OH又は好適な活性化基である、実施形態179～180のいずれか1つに記載の化合物。

【0500】

183.tが18であり、R<sub>1</sub>が、-OH又は好適な活性化基である、実施形態179～180のいずれか1つに記載の化合物。

【0501】

184.R<sub>1</sub>が、-OH又は好適な脱離基である、実施形態179～183のいずれか1つに記載の化合物。

【0502】

185.R<sub>1</sub>が-OHである、実施形態179～184のいずれか1つに記載の化合物。

【0503】

186.R<sub>1</sub>が、カルボニル基と一緒に活性エステルを形成する好適な脱離基である、実施形態179～184のいずれか1つに記載の化合物。

【0504】

187.R<sub>1</sub>が、Chem.120(-OPfp)、Chem.121(OPnp)、及びChem.122(OSuc)から選択される、実施形態179～184及び186のいずれか1つに記載の化合物。

【0505】

188.R<sub>2</sub>が-COOHである、実施形態179～187のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 0 6 】

189.  $R_2$  が  $-SO_3H$  である、実施形態179～187のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 0 7 】

190.  $R_2$  が、 $-COOH$  のための好適な保護基である、実施形態179～187のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 0 8 】

191.  $-COOH$  のための保護基が、好適な非反応性エステルである、実施形態179～187のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 0 9 】

192. 非反応性エステルが、Chem.123( $-COOtBu$ )、Chem.124( $-COOBz$ )、Chem.125( $-COOMe$ )、及びChem.127( $-COCH_2CCl_3$ )から選択される、実施形態191に記載の化合物。 10

## 【 0 5 1 0 】

193.  $R_2$  が、 $-SO_3H$  のための好適な保護基である、実施形態179～187のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 1 1 】

194.  $-SO_3H$  のための保護基が、好適なスルホン酸エステルである、実施形態193に記載の化合物。

## 【 0 5 1 2 】

195. スルホン酸エステルが、Chem.126( $-COSC(CH_3)_3$ )及びChem.128( $-SO_3CH(CH_3)C_7H_7$ )から選択される、実施形態194に記載の化合物。 20

## 【 0 5 1 3 】

196.  $k$  が1、3、11、15、又は23である、実施形態179～195のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 1 4 】

197.  $k$  が1である、実施形態179～196のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 1 5 】

198.  $k$  が3である、実施形態179～196のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 1 6 】

199.  $k$  が11である、実施形態179～196のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 1 7 】

200.  $k$  が15である、実施形態179～196のいずれか1つに記載の化合物。 30

## 【 0 5 1 8 】

201.  $k$  が23である、実施形態179～196のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 1 9 】

202.  $n$  が1又は2である、実施形態179～201のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 0 】

203.  $n$  が1である、実施形態179～202のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 1 】

204.  $n$  が2である、実施形態179～202のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 2 】

205.  $k$  が1であり、 $n$  が1である、実施形態179～204のいずれか1つに記載の化合物。 40

## 【 0 5 2 3 】

206.  $k$  が3であり、 $n$  が2である、実施形態179～204のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 4 】

207.  $k$  が11であり、 $n$  が2である、実施形態179～204のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 5 】

208.  $k$  が15であり、 $n$  が2である、実施形態179～204のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 6 】

209.  $k$  が23であり、 $n$  が2である、実施形態179～204のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 2 7 】

210. プレリンカーが存在する、実施形態179～209のいずれか1つに記載の化合物。

【0528】

211. プレリンカーが存在しない、実施形態179～209のいずれか1つに記載の化合物。

【0529】

212. 少なくとも2個のリンカー要素-1を含む、実施形態179～211のいずれか1つに記載の化合物。

【0530】

213. ちょうどm個のリンカー要素-1を含み、mが2～12の範囲の整数である、実施形態179～212のいずれか1つに記載の化合物。

【0531】

214. mが2である、実施形態213に記載の化合物。

【0532】

215. mが4である、実施形態213に記載の化合物。

【0533】

216. mが6である、実施形態213に記載の化合物。

【0534】

217. mが8である、実施形態213に記載の化合物。

【0535】

218. mが10である、実施形態213に記載の化合物。

【0536】

219. mが12である、実施形態213に記載の化合物。

【0537】

220. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、ちょうどs個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1～6の範囲の整数である)、並びにChem.2のリンカー要素-2、Chem.3のリンカー要素-3、Chem.4のリンカー要素-4、Chem.5のリンカー要素-5、及びChem.6のリンカー要素-6から選択される少なくとも1つの更なるリンカー要素を含み;

Chem.4において、遊離酸基(-COOH)はR<sub>3</sub>で置換されており、

Chem.2において、遊離アミノ基(-NH<sub>2</sub>)はR<sub>5</sub>で置換されており、及び

Chem.6において、遊離ヒドロキシ基(-OH)はR<sub>4</sub>で置換されており、

ここで

R<sub>3</sub>は、-COOH、及びカルボン酸基のための好適な保護基から選択され;

R<sub>4</sub>は、-OH、及びヒドロキシ基のための好適な保護基から選択され;

R<sub>5</sub>は、-NH<sub>2</sub>、及びアミノ基のための好適な保護基から選択される、

実施形態179～219のいずれか1つに記載の化合物。

【0538】

221. R<sub>3</sub>が-COOHである、実施形態220に記載の化合物。

【0539】

222. R<sub>3</sub>が、カルボン酸基のための好適な保護基である、実施形態220に記載の化合物。

【0540】

223. カルボン酸基のための好適な保護基が、好適なエステル基である、実施形態220に記載の化合物。

【0541】

224. 好適なエステル基が、Chem.123(-COOtBu)、Chem.124(-COOBz)、Chem.125(-COOMe)、Chem.126(-COSC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、及びChem.127(-COCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>)から選択される、実施形態223に記載の化合物。

【0542】

225. R<sub>4</sub>が-OHである、実施形態220～224のいずれか1つに記載の化合物。

【0543】

226. R<sub>4</sub>が、ヒドロキシ基のための好適な保護基である、実施形態220～224のいずれか1つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【 0 5 4 4 】

227. ヒドロキシ基のための好適な保護基が、好適なエーテル基又は好適なエステル基である、実施形態226に記載の化合物。

## 【 0 5 4 5 】

228. 好適なエーテル基及び好適なエステル基が、それぞれ、以下のエーテル基及びエステル基: Chem.129(-OtBu)、Chem.130(-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、Chem.131(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)、Chem.132(-OCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>)、Chem.133(-OBz)、Chem.134(-OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、Chem.135(-OSi(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、Chem.136(-OCOCH<sub>3</sub>)、及びChem.137(-OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)からそれぞれ選択される、実施形態227に記載の化合物。

## 【 0 5 4 6 】

229. R<sub>5</sub>が、-NH<sub>2</sub>、及びアミノ基のための好適な保護基から選択される、実施形態220～228のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 4 7 】

230. R<sub>5</sub>が-NH<sub>2</sub>である、実施形態220～229のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 4 8 】

231. R<sub>5</sub>が、アミノ基のための好適な保護基である、実施形態220～229のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 4 9 】

232. アミノ基のための好適な保護基が、好適なカルバメートである、実施形態231に記載の化合物。

## 【 0 5 5 0 】

233. 好適なカルバメートが、Chem.138(-NHfmoc)、Chem.139(-NHBoc)、及びChem.140(-NHCBz)から選択される、実施形態232に記載の化合物。

## 【 0 5 5 1 】

234. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、同一又は異なる種類の、少なくとも2個の前記更なるリンカー要素を含む、実施形態220～233のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 5 2 】

235. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、同一又は異なる種類の、4個以下の前記更なるリンカー要素を含む、実施形態220～234のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 5 3 】

236. 第1のポストリンカー及び第2のポストリンカーのそれぞれが、同一又は異なる種類の、3個以下の前記更なるリンカー要素を含む、実施形態220～235のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 5 4 】

237. リンカー要素-2(eps-Lys)、リンカー要素-4(gGlu)、及びリンカー要素-6(Ser)から選択される1つ又は複数の更なるリンカー要素が、L体である、実施形態220～236のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 5 5 】

238. リンカー要素-3(Trx)から選択される1つ又は複数の更なるリンカー要素が、trans-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸のジラジカルである、実施形態220～237のいずれか1つに記載の化合物。

## 【 0 5 5 6 】

239. Chem.90、Chem.91、Chem.92、Chem.93、Chem.94、Chem.95、Chem.96、Chem.97、Chem.98、Chem.99、Chem.100、Chem.101、Chem.102、Chem.103、Chem.104、Chem.105、Chem.106、Chem.107、Chem.108、Chem.109、Chem.110、Chem.111、Chem.112、Chem.113、Chem.114、Chem.115、及びChem.116から選択される化合物;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 5 5 7 】

10

20

30

40

50

240. 様々なChem. 番号が、説明におけるTable A(表1)及びTable B(表2)において定義される、実施形態239に記載の化合物。

【0558】

241. 実施形態179～238のいずれか1つに記載の化合物である、実施形態239～240のいずれか1つに記載の化合物。

【0559】

242. 実施形態1～175のいずれか1つに記載のGLP-1誘導体の中間体である、実施形態179～241のいずれか1つに記載の化合物。

【0560】

243. それらの誘導体の形成下において、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質への結合のための実施形態179～242のいずれか1つに記載の化合物の使用。

10

【0561】

244. 任意の関連動物モデルにおける、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質と比較した場合、誘導体のインピボでの作用期間を長引かせる効果及び/又は薬物動態学的特性を向上させる効果を有する、実施形態243に記載の使用。

【0562】

245. Lys残基のイプシロンアミノ基と、

i) プレリンカーが存在する場合、プレリンカーの-CO基、又は

ii) プレリンカーが存在しない場合、式IIへの参照により、プレリンカーが結合される-CO基

20

との間のアミド結合の形成下において、化合物が生物学的に活性なペプチド又はタンパク質のLys残基に結合される、実施形態243～244のいずれか1つに記載の使用。

【0563】

246. 生物学的に活性なペプチド又はタンパク質が、GLP-1(7～37)(配列番号1)又はその類似体、好ましくは、実施形態1～28のいずれか1つにおいて定義される類似体である、実施形態243～245のいずれか1つに記載の使用。

【0564】

247. 実施形態179～242のいずれか1つにおいて定義される化合物を、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質に結合させる工程を含む、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質の誘導体を調製する方法。

30

【0565】

248. 例えば、固体支持体上において、又は溶液相化学によって、化合物を合成する工程を含む、実施形態247に記載の方法。

【0566】

249. 例えば、適切な活性化基及び保護基を使用して、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質に化合物を結合させる工程を含む、実施形態247～248のいずれか1つに記載の方法。

【0567】

250. 誘導体が、任意の関連動物モデルにおいて、薬学的ペプチドと比較した場合、インピボでの、向上した作用期間及び/又は向上した薬物動態学的特性を有する、実施形態247～249のいずれか1つに記載の方法。

40

【0568】

251. Lys残基のイプシロンアミノ基と、

i) プレリンカーが存在する場合、プレリンカーの-CO基、又は

ii) プレリンカーが存在しない場合、式IIへの参照により、プレリンカーが結合される-CO基

との間のアミド結合の形成下において、化合物が生物学的に活性なペプチド又はタンパク質のLys残基に結合される、実施形態247～250のいずれか1つに記載の方法。

【0569】

252. 生物学的に活性なペプチド又はタンパク質が、GLP-1(7～37)(配列番号1)又はその

50

類似体、好ましくは、実施形態1～28のいずれか1つにおいて定義される類似体である、実施形態247～251のいずれか1つに記載の方法。

【0570】

253. 固体支持体上において、又は溶液相化学によって実施される、実施形態179～242のいずれか1つに記載の化合物を調製する方法。

【0571】

254. 固体支持体上において実施される、実施形態253に記載の方法。

【0572】

255. 適切な活性化基及び保護基が使用される、実施形態253～254のいずれか1つに記載の方法。

10

【0573】

256. 化合物が、適切な樹脂上において調製される、実施形態253～255のいずれか1つに記載の方法。

【0574】

257. 適切な溶媒に溶解された、適切に保護された試薬が、樹脂にカップリングされる、実施形態253～256のいずれか1つに記載の方法。

【0575】

258. 保護が、適切な処理によって除去され、その後の1つ又は複数の対応するカップリング及び脱保護工程が、合間の樹脂洗浄工程を伴って実施される、実施形態253～257のいずれか1つに記載の方法。

20

【0576】

259. カップリング工程、洗浄工程、保護除去工程、及び洗浄工程による反復サイクルが実施される、実施形態253～258のいずれか1つに記載の方法。

【0577】

260. 実施形態179～242のいずれか1つに記載の粗化合物を結果として生じる、実施形態253～259のいずれか1つに記載の方法。

【0578】

261. 化合物が、適切な試薬を使用して樹脂から解放される、実施形態253～260のいずれか1つに記載の方法。

【0579】

30

262. 化合物が、濃縮される、例えば、真空中で濃縮乾固される、実施形態253～261のいずれか1つに記載の方法。

【0580】

263. 化合物が、例えば、フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製される、実施形態253～262のいずれか1つに記載の方法。

【0581】

264. 化合物が、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質へのカップリングのために活性化される、実施形態253～265のいずれか1つに記載の方法。

【0582】

265. 活性化された化合物が、好適な溶媒に溶解される、実施形態253～264のいずれか1つに記載の方法。

40

【0583】

266. 生物学的に活性なペプチド又はタンパク質が、好適な溶媒に溶解される、実施形態253～265のいずれか1つに記載の方法。

【0584】

267. 活性化された化合物が、攪拌下において溶解されたペプチド又はタンパク質に、好適なpHにおいて好適な時間をかけて滴下添加され、次いで、反応を生じさせるのに好適な時間そのままにされる、実施形態253～266のいずれか1つに記載の方法。

【0585】

268. 結合反応後に、pHが、結果として得られる誘導体(ペプチド-側鎖コンジュゲート)

50

の等電点へと変えられ、沈殿した誘導体が、例えば、遠心分離によって単離される、実施形態253～267のいずれか1つに記載の方法。

【0586】

269. 沈殿物が、1つ又は複数の追加の工程において、適切な洗浄媒体によって洗浄され、次いで、例えば、遠心分離等によって単離される、実施形態253～268のいずれか1つに記載の方法。

【0587】

270. 化合物が、溶液相化学によって調製される、実施形態179～242のいずれか1つに記載の化合物を調製する方法。

【0588】

271. 化合物が、適切な活性化基及び保護基を使用して、生物学的に活性なペプチド又はタンパク質に結合される、実施形態270に記載の方法。

【0589】

272. ペプチド又はタンパク質への、上記のように調製された化合物の結合のために、実施形態264～269のいずれか1つに記載の1つ又は複数の工程が適用される、実施形態270～271のいずれか1つに記載の方法。

【0590】

273. GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1～178のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0591】

274. 完全GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1～178又は273のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0592】

275. インビトロにおいて生物学的に活性である、実施形態1～178又は273～274のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0593】

276. インビトロにおいて強力である、実施形態1～178又は273～275のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0594】

277. ヒトGLP-1受容体を活性化することができる、実施形態1～178又は273～276のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0595】

278. 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の不在下において(0%のHSA)、実施される、実施形態1～178又は273～277のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0596】

279. 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33のアッセイ等)において測定される、実施形態1～178又は273～278のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0597】

280. GLP-1受容体アゴニズム、インビトロでの生物学的活性、インビトロでの効力、又はヒトGLP-1受容体を活性化する能力のそれぞれが、本質的に、実施例33において説明されるようにして特定される、実施形態273～279のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0598】

281. 300pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～280のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0599】

282. 200pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～281のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

20

30

40

50

## 【 0 6 0 0 】

283. 100pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～282のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 1 】

284. 75pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～283のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 2 】

285. 50pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～284のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 3 】

286. 25pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～285のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 4 】

287. 15pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～286のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 5 】

288. 10pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～287のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 6 】

289. 7.0pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～288のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 7 】

290. 5.0pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～289のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 8 】

291. 3.0pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～178又は273～290のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 0 9 】

292.  $EC_{50}$ が、本質的に実施例33において説明されるように特定される、実施形態1～178又は273～291のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 1 0 】

293. セマグルチドの $EC_{50}$ の30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1～178又は273～292のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 1 1 】

294. セマグルチドの $EC_{50}$ の20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1～178又は273～293のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 1 2 】

295. セマグルチドの $EC_{50}$ の10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1～178又は273～294のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 1 3 】

296. セマグルチドの $EC_{50}$ の7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1～178又は273～295のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 6 1 4 】

297. 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1～178又は273～296のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

20

30

40

50

## 【0615】

298. セマグルチドの $EC_{50}$ の2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1～178又は273～297のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0616】

299. セマグルチドの $EC_{50}$ 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1～178又は273～298のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0617】

300. セマグルチドの $EC_{50}$ の半分未満の $EC_{50}$ 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1～178又は273～299のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

## 【0618】

301. セマグルチドの $EC_{50}$ の30%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1～178又は273～300のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0619】

302.  $EC_{50}$ が、本質的に実施例33において説明されるように特定される、実施形態1～178又は273～301のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0620】

20

303. GLP-1受容体に結合することができる、実施形態1～178又は273～302のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0621】

304. HSAの低濃度において(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1～178又は273～303のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0622】

305. HSAの高濃度において(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1～178又は273～304のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0623】

306. ヒトGLP-1受容体への結合が、競合結合アッセイ(実施例34のアッセイ等)において測定される、実施形態303～305のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

30

## 【0624】

307. 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34に説明されるように特定される、実施形態303～306のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0625】

308. HSAの低濃度において、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1～178又は273～307のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0626】

309. HSAの低濃度において、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1～178又は273～308のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

40

## 【0627】

310. HSAの低濃度において、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1～178又は273～309のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0628】

311. HSAの低濃度において、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1～178又は273～310のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0629】

312. HSAの低濃度において、0.50nM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1～178又は273～311のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【0630】

50

313.HSAの低濃度において、0.30nM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1～178又は273～312のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0631】

314.HSAの低濃度において、0.15nM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1～178又は273～313のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0632】

315.HSAの低濃度において、0.10nM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1～178又は273～314のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0633】

316. $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態308～315のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

【0634】

317.HSAの低濃度において、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1～178又は273～316のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0635】

318.HSAの低濃度において、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1～178又は273～317のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

20

【0636】

319.HSAの低濃度において、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1～178又は273～318のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0637】

320.HSAの低濃度において、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1～178又は273～319のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0638】

321.HSAの低濃度において、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1～178又は273～320のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

30

【0639】

322.HSAの低濃度において、セマグルチドの $IC_{50}$ 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1～178又は273～321のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0640】

323.HSAの低濃度において、セマグルチドの $IC_{50}$ の0.50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1～178又は273～322のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

40

【0641】

324.HSAの低濃度において、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1～178又は273～323のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0642】

325.HSAの低濃度において、セマグルチドの $IC_{50}$ の0.15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1～178又は273～324のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0643】

326. $IC_{50}$ 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

50

例34において説明されるようにして特定される、実施形態317～325のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0644】

327.2.0%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1～178又は273～326のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0645】

328.2.0%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1～178又は273～327のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

【0646】

329.2.0%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1～178又は273～328のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0647】

330.2.0%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1～178又は273～329のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0648】

331.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、30nM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1～178又は273～330のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

20

【0649】

332.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、15nM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1～178又は273～331のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0650】

333.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、8nM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1～178又は273～332のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

30

【0651】

334. $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態327～333のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0652】

335.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの $IC_{50}$ 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1～178又は273～334のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0653】

336.2.0%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1～178又は273～335のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

40

【0654】

337.2.0%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1～178又は273～336のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0655】

338.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの $IC_{50}$ の0.10倍未満の $IC_{50}$

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1～178又は273～337のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0656】

339. 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0.050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1～178又は273～338のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0657】

340. 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0.020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1～178又は273～339のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

【0658】

341.  $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態335～340のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0659】

342. 向上した薬物動態学的特性を有する、実施形態1～178又は273～341のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0660】

343. 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1～178又は273～342のいずれか1つに記載の誘導体。

【0661】

344. 月1回投与にとって好適である、実施形態1～178又は273～343のいずれか1つに記載の誘導体。

【0662】

345. s.c.投与のための、実施形態1～178又は273～344のいずれか1つに記載の誘導体。

【0663】

346. 薬物動態学的(PK)研究において、インビボで試験される、実施形態1～178又は273～345のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0664】

347. 任意の好適な動物モデル(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1～178又は273～346のいずれか1つに記載の誘導体。

【0665】

348. セマグルチドと比較される、実施形態1～178又は273～347のいずれか1つに記載の誘導体。

【0666】

349. セマグルチドと比較したときに、ミニブタにおいて、i.v.投与後の向上したインビボでの終末相半減期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1～178又は273～348のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0667】

350. 終末相半減期が、任意の好適な研究プロトコル(実施例35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349に記載の誘導体。

【0668】

351. 終末相半減期が、本質的に実施例35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349～350のいずれか1つに記載の誘導体。

【0669】

352. 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

50

期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1～178又は273～351のいずれか1つに記載の誘導体。

【0670】

353. 少なくとも115時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～352のいずれか1つに記載の誘導体。

【0671】

354. 少なくとも130時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～353のいずれか1つに記載の誘導体。

【0672】

355. 少なくとも145時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～354のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0673】

356. 少なくとも155時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～355のいずれか1つに記載の誘導体。

【0674】

357. 少なくとも180時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～356のいずれか1つに記載の誘導体。

【0675】

358. 少なくとも200時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～357のいずれか1つに記載の誘導体。

【0676】

20

359. 少なくとも225時間の、ミニブタにおける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1～178又は273～358のいずれか1つに記載の誘導体。

【0677】

360. 同じ方法で特定されたセマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.0倍の、ミニブタにおける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1～178又は273～359のいずれか1つに記載の誘導体。

【0678】

361. 同じ方法で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.投与後のインピボでの終末相半減期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1～178又は273～360のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0679】

362. 同じ方法で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.投与後のインピボでの終末相半減期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1～178又は273～361のいずれか1つに記載の誘導体。

【0680】

363. 同じ方法で特定されたセマグルチドの終末相半減期の少なくとも3.0倍の、ミニブタにおける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1～178又は273～362のいずれか1つに記載の誘導体。

【0681】

364. 同じ方法で特定されたセマグルチドの終末相半減期の少なくとも3.5倍の、ミニブタにおける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1～178又は273～363のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0682】

365. 同じ方法で特定されたセマグルチドの終末相半減期の少なくとも4.0倍の、ミニブタにおける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1～178又は273～364のいずれか1つに記載の誘導体。

【0683】

366. 終末相半減期( $T^{1/2}$ )が、本質的に、実施例35において説明されるようにして特定される、実施形態352～365のいずれか1つに記載の誘導体。

【0684】

50

367. インビボにおいて強力である、実施形態1～178又は273～366のいずれか1つに記載の誘導体。

【0685】

368. 任意の好適な動物モデル(マウス、ラット又はブタ等)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1～178又は273～367のいずれか1つに記載の誘導体。

【0686】

369. 動物モデルが、Sprague-Dawleyラットである、実施形態368に記載の誘導体。

【0687】

370. 食物摂取量に対する急性効果が特定され、急性が、好ましくは、関心対象の誘導体の好適な用量の単回のs.c.注射を意味する、実施形態1～178又は273～369のいずれか1つに記載の誘導体。

【0688】

371. 好適な用量が、100nmol/kgである、実施形態370に記載の誘導体。

【0689】

372. 好適な用量が、50nmol/kgである、実施形態370に記載の誘導体。

【0690】

373. 体重に対する急性効果が特定され、急性が、好ましくは、関心対象の誘導体の好適な用量の単回のs.c.注射を意味する、実施形態1～178又は273～372のいずれか1つに記載の誘導体。

【0691】

374. 好適な用量が、100nmol/kgである、実施形態373に記載の誘導体。

【0692】

375. 好適な用量が、50nmol/kgである、実施形態373に記載の誘導体。

【0693】

376. 食物摂取量及び/又は体重に対する急性効果が、例えば、実施例36において説明されるような、任意の好適な研究プロトコル及び方法論を使用して、Sprague Dawleyラットにおいてインビボで特定される、実施形態1～178又は273～375のいずれか1つに記載の誘導体。

【0694】

377. 食物摂取量及び/又は体重に対する急性効果が、本質的に、実施例36において説明されるように、Sprague Dawleyラットにおいてインビボにて特定される、実施形態1～178又は273～376のいずれか1つに記載の誘導体。

【0695】

378. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラインの食物摂取量) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-20%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～377のいずれか1つに記載の誘導体。

【0696】

379. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラインの食物摂取量) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-25%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～378のいずれか1つに記載の誘導体。

【0697】

380. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラインの食物摂取量) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-50%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～379のいずれか1つに記載の誘導体。

【0698】

381. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラ$

10

20

30

40

50

インの食物摂取量)] × 100%]として計算した場合の、少なくとも-75%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～380のいずれか1つに記載の誘導体。

【0699】

382. 急性効果が、 $[(48時間での体重)-(ベースラインの体重)]/(ベースラインの体重)] \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-1%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～381のいずれか1つに記載の誘導体。

【0700】

383. 急性効果が、 $[(48時間での体重)-(ベースラインの体重)]/(ベースラインの体重)] \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-4%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～382のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0701】

384. 急性効果が、 $[(48時間での体重)-(ベースラインの体重)]/(ベースラインの体重)] \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-5%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～383のいずれか1つに記載の誘導体。

【0702】

385. 急性効果が、 $[(48時間での体重)-(ベースラインの体重)]/(ベースラインの体重)] \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-8%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～384のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0703】

386. 急性効果が、 $[(48時間での体重)-(ベースラインの体重)]/(ベースラインの体重)] \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-12%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態367～385のいずれか1つに記載の誘導体。

【0704】

387. 実施形態1～178又は273～386のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

30

【0705】

388. 医薬として使用するための、実施形態1～178又は273～386のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0706】

389. (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;

40

(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

50

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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下；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；入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減；並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化；

(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1~178又は273~386のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0707】

390.

(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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下;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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

(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1~178又は273~386のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体の使用。

【0708】

391.

(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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下;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

10

20

30

40

50

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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

(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1~178又は273~386のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体の薬学的に活性な量が投与される、方法。

【0709】

追加の特定の実施形態

以下は、本発明の追加の特定の実施形態である。

【0710】

1. 一般式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、

[式中、

Xaa<sub>7</sub>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;

Xaa<sub>8</sub>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;

Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり;

Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり;

Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Val、Arg、又はLeuであり;

Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり;

Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり;

Xaa<sub>22</sub>は、Gly又はGluであり;

Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、又はArgであり;

Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり;

Xaa<sub>26</sub>は、Argであり;

Xaa<sub>27</sub>は、Glu又はLeuであり;

Xaa<sub>30</sub>は、Ala、Glu、又はArgであり;

Xaa<sub>31</sub>は、Trp又はHisであり;

Xaa<sub>33</sub>は、Valであり;

Xaa<sub>34</sub>は、Arg、His、Asn、又はGlnであり;

Xaa<sub>35</sub>は、Gly又はAlaであり;

10

20

30

40

50

Xaa<sub>36</sub>は、Arg又はGlyであり；

Xaa<sub>37</sub>は、Gly、Pro、又はLysであり；

Xaa<sub>38</sub>は、Lysであるか、又は存在せず；

ここで、Xaa<sub>37</sub>及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも1つは、Lysであり；

誘導体は、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基に結合した側鎖を含み、  
側鎖は、

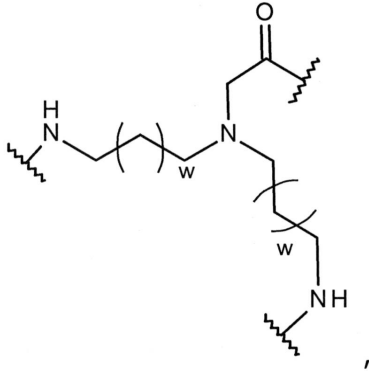
(i) 式Chem.11の分岐リンカー

Chem.11:

【 0 7 1 1 】

【 化 5 9 】

10



20

【 0 7 1 2 】

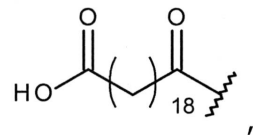
[ 式中、wは、0～2の範囲の整数である ]；

(ii) Chem.12及びChem.13:

Chem.12:

【 0 7 1 3 】

【 化 6 0 】



30

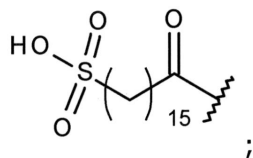
【 0 7 1 4 】

及び

Chem.13:

【 0 7 1 5 】

【 化 6 1 】



40

【 0 7 1 6 】

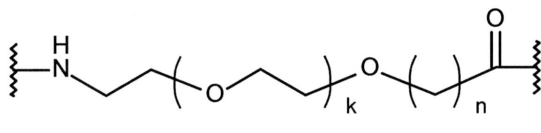
から選択される第1及び第2の延長基、並びに

(iii) Chem.1:

Chem.1:

【 0 7 1 7 】

## 【化 6 2】



## 【 0 7 1 8 】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

の少なくとも1個のリンカー要素-1

を含み、

分岐リンカーは、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、

b) その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続しており、

プレリンカー、第1のポストリンカー、及び第2のポストリンカーの少なくとも1つが、リンカー要素-1を含む]のGLP-1類似体の誘導体；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 7 1 9 】

2. Xaa<sub>7</sub>が、L-ヒスチジン又はデアミノ-ヒスチジンであり；Xaa<sub>8</sub>が、Aibであり；Xaa<sub>12</sub>が、Pheであり；Xaa<sub>16</sub>が、Valであり；Xaa<sub>18</sub>が、Serであり；Xaa<sub>19</sub>が、Tyrであり；Xaa<sub>20</sub>が、Leuであり；Xaa<sub>22</sub>が、Gluであり；Xaa<sub>23</sub>が、Glnであり；Xaa<sub>25</sub>が、Alaであり；Xaa<sub>26</sub>が、Argであり；Xaa<sub>27</sub>が、Gluであり；Xaa<sub>30</sub>が、Alaであり；Xaa<sub>31</sub>が、Trpであり；Xaa<sub>33</sub>が、Valであり；Xaa<sub>34</sub>が、Argであり；Xaa<sub>35</sub>が、Glyであり；Xaa<sub>36</sub>が、Argであり；Xaa<sub>37</sub>が、Pro又はLysであり；及びXaa<sub>38</sub>が、Lysであるか、又は存在せず；Xaa<sub>37</sub>及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも一方が、Lysである、実施形態1に記載の誘導体。

## 【 0 7 2 0 】

3. Xaa<sub>37</sub>及びXaa<sub>38</sub>の一方が、Lysである、実施形態1～2のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 1 】

4. GLP-1類似体が、配列番号2、配列番号3、及び配列番号4のペプチドから選択される、実施形態1～3のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 2 】

5. 第1及び第2の延長基のそれぞれがChem.12である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 3 】

6. 第1及び第2の延長基のそれぞれがChem.13である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 4 】

7. 側鎖が、Xaa<sub>37</sub>のLys残基に結合される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 5 】

8. 側鎖が、Xaa<sub>38</sub>のLys残基に結合される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 6 】

9. Chem.11において、wが1である、実施形態1～8のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 7 】

10. 少なくとも2個のリンカー要素-1を含む、実施形態1～9のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 2 8 】

11. ちょうどm個のリンカー要素-1を含み、mが2～12の範囲の整数である、実施形態1～10のいずれか1つに記載の誘導体。

10

20

30

40

50

## 【 0 7 2 9 】

12.mが2である、実施形態11に記載の誘導体。

## 【 0 7 3 0 】

13.mが6である、実施形態11に記載の誘導体。

## 【 0 7 3 1 】

14.mが8である、実施形態11に記載の誘導体。

## 【 0 7 3 2 】

15.mが10である、実施形態11に記載の誘導体。

## 【 0 7 3 3 】

16.mが12である、実施形態11に記載の誘導体。

10

## 【 0 7 3 4 】

17.q個の並置されたリンカー要素-1からなる少なくとも1つの基を含み、qが、1～6の範囲の整数であり、並置が、アミド結合を介して、相互に接続されていることを意味する、実施形態1～16のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 3 5 】

18.アミド結合を介して、一列に接続されたq個のリンカー要素-1からなる少なくとも1つの基を含み、qが、1～6の範囲の整数である、実施形態1～16のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 3 6 】

19.qが1である、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

20

## 【 0 7 3 7 】

20.qが2である、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 3 8 】

21.qが3である、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 3 9 】

22.qが4である、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 4 0 】

23.qが5である、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 4 1 】

24.qが6である、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

30

## 【 0 7 4 2 】

25.ちょうど1つの前記基を含む、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 4 3 】

26.qが2、4、又は6である、実施形態25に記載の誘導体。

## 【 0 7 4 4 】

27.ちょうど2つの前記基を含む、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 4 5 】

28.qが、1、2、3、4、5、又は6である、実施形態27に記載の誘導体。

## 【 0 7 4 6 】

29.ちょうど3つの前記基を含む、実施形態17～18のいずれか1つに記載の誘導体。

40

## 【 0 7 4 7 】

30.qが2又は4である、実施形態29に記載の誘導体。

## 【 0 7 4 8 】

31.kが1、3、11、15、又は23である、実施形態1～30のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 4 9 】

32.nが1又は2である、実施形態1～31のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 5 0 】

33.kが1であり、nが1である、実施形態1～32のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【 0 7 5 1 】

34.kが3であり、nが2である、実施形態1～32のいずれか1つに記載の誘導体。

50

【 0 7 5 2 】

35.kが11であり、nが2である、実施形態1～32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 5 3 】

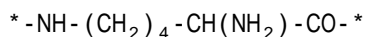
36.kが15であり、nが2である、実施形態1～32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 5 4 】

37.kが23であり、nが2である、実施形態1～32のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 5 5 】

38. 式Chem.2:



のリンカー要素-2を含む、実施形態1～37のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【 0 7 5 6 】

39.Chem.2が、Lysのジラジカルである、実施形態38に記載の誘導体。

【 0 7 5 7 】

40.Chem.2が、eps-Lysのジラジカルである、実施形態38～39のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 5 8 】

41.Chem.2が、L-eps-Lysのジラジカルである、実施形態38～40のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 5 9 】

42.p個のリンカー要素-2を含み、pが0～2の範囲の整数である、実施形態38～41のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【 0 7 6 0 】

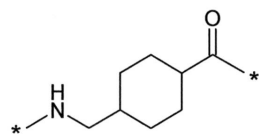
43.pが2である、実施形態42に記載の誘導体。

【 0 7 6 1 】

44. 式Chem.3:

【 0 7 6 2 】

【 化 6 3 】



30

【 0 7 6 3 】

のリンカー要素-3を含む、実施形態1～43のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 6 4 】

45.Chem.3が、トラネキサム酸のジラジカルである、実施形態44に記載の誘導体。

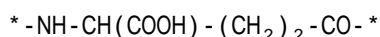
【 0 7 6 5 】

46.Chem.3が、trans-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸のジラジカルである、実施形態44～45のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 6 6 】

40

47. 式Chem.4:



のリンカー要素-4を含む、実施形態1～46のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 6 7 】

48.Chem.4が、Gluのジラジカルである、実施形態47に記載の誘導体。

【 0 7 6 8 】

49.Chem.4が、gGluのジラジカルである、実施形態47～48のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 7 6 9 】

50.Chem.4が、L-gGluのジラジカルである、実施形態47～49のいずれか1つに記載の誘導

50

体。

【0770】

51. 式Chem.5:

\*-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO-\*

のリンカー要素-5を含む、実施形態1～50のいずれか1つに記載の誘導体。

【0771】

52. Chem.5が、4-アミノブタン酸のジラジカルである、実施形態51に記載の誘導体。

【0772】

53. プレリンカーを含む、実施形態1～52のいずれか1つに記載の誘導体。

【0773】

54. 分岐リンカーが、その-CO末端において、プレリンカーを介して、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続している、実施形態53に記載の誘導体。

【0774】

55. プレリンカーが、ちょうどq個のリンカー要素-1を含み、qが2、4、又は6である、実施形態53～54のいずれか1つに記載の誘導体。

【0775】

56. qが2である、実施形態55に記載の誘導体。

【0776】

57. qが4である、実施形態55に記載の誘導体。

【0777】

58. qが6である、実施形態55に記載の誘導体。

【0778】

59. kが1である、実施形態53～58のいずれか1つに記載の誘導体。

【0779】

60. nが1である、実施形態53～59のいずれか1つに記載の誘導体。

【0780】

61. プレリンカーを含まない、実施形態1～52のいずれか1つに記載の誘導体。

【0781】

62. 分岐リンカーが、その-CO末端において、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に直接接続している、実施形態1～52のいずれか1つに記載の誘導体。

【0782】

63. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、ちょうどs個のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1～6の範囲の整数である)、並びにリンカー要素-2、リンカー要素-3、リンカー要素-4、及びリンカー要素-5から選択される少なくとも1つの更なるリンカー要素を含む、実施形態1～62のいずれか1つに記載の誘導体。

【0783】

64. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、ちょうどs個のリンカー要素-1(ここで、sは、0又は1～6の範囲の整数である)、並びにリンカー要素-2、リンカー要素-3、リンカー要素-4、及びリンカー要素-5から選択される少なくとも2つの更なるリンカー要素を含む、実施形態1～63のいずれか1つに記載の誘導体。

【0784】

65. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0785】

66. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1

10

20

30

40

50

であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0786】

67. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0787】

68. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された3個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは3であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0788】

69. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは23であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0789】

70. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは15であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0790】

71. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは11であり、nは2である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0791】

40

72. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された5個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0792】

73. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが

50

、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0793】

74. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【0794】

75. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された2個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0795】

76. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-3、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続されたリンカー要素-4からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【0796】

77. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

30

【0797】

78. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、2個のリンカー要素-2、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

【0798】

79. 第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、リンカー要素-5、リンカー要素-4、並びに示された配列中にアミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、第1及び第2のポストリンカーのそれぞれが、その-NH末端において、それぞれ第1及び第2の延長基の-CO末端に接続されており、その-CO末端において、分岐リンカーの-NH末端のそれぞれに接続されている、実施形態1～64のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【0799】

80. プレリンカーが、アミド結合を介して相互接続された2個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、プレリンカーが、その-NH末端において分岐リンカーの-CO末端に接続されており、その-CO末端において、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態1～79のいずれか1つに記載の誘導体。

50

## 【0800】

81. 第1及び第2のポストリンカーが、実施形態74において定義される通りである、実施形態80に記載の誘導体。

## 【0801】

82. プレリンカーが、アミド結合を介して相互接続された4個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、プレリンカーが、その-NH末端において分岐リンカーの-CO末端に接続されており、その-CO末端において、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態1~79のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0802】

10

83. 第1及び第2のポストリンカーが、実施形態75において定義される通りである、実施形態82に記載の誘導体。

## 【0803】

84. プレリンカーが、アミド結合を介して相互接続された6個のChem.1のリンカー要素-1(ここで、kは1であり、nは1である)からなり、プレリンカーが、その-NH末端において分岐リンカーの-CO末端に接続されており、その-CO末端において、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されている、実施形態1~79のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0804】

20

85. 第1及び第2のポストリンカーが、実施形態76において定義される通りである、実施形態84に記載の誘導体。

## 【0805】

86. 分岐リンカーが、アミド結合を介して、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続しており、並びに

b) その2つの-N末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続している、実施形態1~85のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0806】

87. 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、及びChem.36から選択される、GLP-1誘導体、好ましくは実施形態1~86のいずれか1つに記載の誘導体;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。

30

## 【0807】

88. 実施例1~16の化合物から選択される、GLP-1誘導体、好ましくは実施形態1~87のいずれか1つに記載の誘導体;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。

## 【0808】

89. GLP-1(7~37)(配列番号1)と比較した場合、以下の変化:(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、37K)、(8Aib、22E、26R、34R、37P)、又は(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)を含む、GLP-1類似体。

40

## 【0809】

90. 以下のGLP-1(7~37)(配列番号1)の類似体:(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、37K)、及び(8Aib、22E、26R、34R、37P、38K)、から選択される、実施形態89に記載のGLP-1類似体;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。

## 【0810】

91. 配列番号3及び配列番号4から選択されるペプチドである、実施形態89~90のいずれか1つに記載のGLP-1類似体;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。

## 【0811】

92. GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1~91のいずれか1つに記載の誘導体又は類

50

似体。

【 0 8 1 2 】

93. 完全GLP-1受容体アゴニストである、実施形態1～92のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 3 】

94. インビトロにおいて生物学的に活性である、実施形態1～93のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 4 】

95. インビトロにおいて強力である、実施形態1～94のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 5 】

96. ヒトGLP-1受容体を活性化することができる、実施形態1～95のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 6 】

97. 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の不在下において(0%のHSA)、実施される、実施形態1～96のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 7 】

98. 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33のアッセイ等)において測定される、実施形態1～98のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 8 】

99. GLP-1受容体ゴニズム、インビトロでの生物学的活性、インビトロでの効力、又はヒトGLP-1受容体を活性化する能力のそれぞれが、本質的に、実施例33において説明されるようにして特定される、実施形態92～98のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 1 9 】

100. 300pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～99のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 0 】

101. 200pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～100のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 1 】

102. 100pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～101のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 2 】

103. 75pM以下の $EC_{50}$ に相当するインビトロでの効力を有する、実施形態1～102のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 3 】

104. 50pM以下の $EC_{50}$ 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つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 4 】

105. 25pM以下の $EC_{50}$ 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つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 5 】

106. 15pM以下の $EC_{50}$ 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つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 6 】

107. 10pM以下の $EC_{50}$ 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つに記載の誘導体又は類似体。

【 0 8 2 7 】

108. 7pM以下の $EC_{50}$ 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

10

20

30

40

50

か1つに記載の誘導体又は類似体。

【0828】

109.  $EC_{50}$  が、本質的に実施例33において説明されるように特定される、実施形態100～108のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0829】

110. セマグルチドの  $EC_{50}$  の30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1～109のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0830】

111. セマグルチドの  $EC_{50}$  の20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1～110のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

【0831】

112. セマグルチドの  $EC_{50}$  の10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1～111のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0832】

113. セマグルチドの  $EC_{50}$  の7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1～112のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

20

【0833】

114. 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1～113のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0834】

115. セマグルチドの  $EC_{50}$  の2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1～114のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0835】

116. セマグルチドの  $EC_{50}$  より低い  $EC_{50}$  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1～115のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

30

【0836】

117.  $EC_{50}$  が、本質的に実施例33において説明されるように特定される、実施形態110～116のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0837】

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つに記載の誘導体又は類似体。

【0838】

119. HSAの低濃度において(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つに記載の誘導体又は類似体。

40

【0839】

120. HSAの高濃度において(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つに記載の誘導体又は類似体。

【0840】

121. ヒトGLP-1受容体への結合が、競合結合アッセイ(実施例34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つに記載の誘導体又は類似体。

【0841】

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34に説明されるように特定される、実施形態118～121のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

50

## 【 0 8 4 2 】

123.HSAの低濃度において、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1～122のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 3 】

124.HSAの低濃度において、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1～123のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 4 】

125.HSAの低濃度において、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1～124のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 5 】

126.HSAの低濃度において、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1～125のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 6 】

127.HSAの低濃度において、0.50nM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1～126のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 7 】

128.HSAの低濃度において、0.30nM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1～127のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 8 】

129.HSAの低濃度において、0.15nM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1～128のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 4 9 】

130. $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態123～129のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 0 】

131.HSAの低濃度において、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つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 1 】

132.HSAの低濃度において、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1～131のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 2 】

133.HSAの低濃度において、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1～132のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 3 】

134.HSAの低濃度において、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1～133のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 4 】

135.HSAの低濃度において、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1～134のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 5 】

136.HSAの低濃度において、セマグルチドの $IC_{50}$ 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1～135のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

## 【 0 8 5 6 】

10

20

30

40

50

137.HSAの低濃度において、セマグルチドの $IC_{50}$ の0.50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1～136のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0857】

138. $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態131～137のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0858】

139.2.0%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1～138のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

10

【0859】

140.2.0%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1～139のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0860】

141.2.0%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1～140のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0861】

142.2.0%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1～141のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0862】

20

143.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、30nM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1～142のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0863】

144.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、15nM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1～143のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0864】

145. $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態139～144のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0865】

30

146.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの $IC_{50}$ 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1～145のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0866】

147.2.0%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1～146のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0867】

148.2.0%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1～147のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

40

【0868】

149.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの $IC_{50}$ の0.10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1～148のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0869】

150.2.0%のHSA(最終アッセイ濃度)において、セマグルチドの $IC_{50}$ の0.050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1～149のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0870】

50

151.  $IC_{50}$ 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34において説明されるようにして特定される、実施形態146～150のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0871】

152. 向上した薬物動態学的特性を有する、実施形態1～151のいずれか1つに記載の誘導体。

【0872】

153. 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1～152のいずれか1つに記載の誘導体。

【0873】

154. 月1回投与にとって好適である、実施形態1～153のいずれか1つに記載の誘導体。

【0874】

155. s.c.投与のための、実施形態1～154のいずれか1つに記載の誘導体。

【0875】

156. 薬物動態学的(PK)研究において、インビボで試験される、実施形態1～155のいずれか1つに記載の誘導体。

【0876】

157. 任意の好適な動物モデル(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1～156のいずれか1つに記載の誘導体。

【0877】

158. セマグルチドと比較される、実施形態1～157のいずれか1つに記載の誘導体。

【0878】

159. セマグルチドと比較したときに、ミニブタにおいて、i.v.投与後の向上したインビボでの終末相半減期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1～158のいずれか1つに記載の誘導体。

【0879】

160. 終末相半減期が、任意の好適な研究プロトコル(実施例35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159に記載の誘導体。

【0880】

161. 終末相半減期が、本質的に実施例35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159～160のいずれか1つに記載の誘導体。

【0881】

162. 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1～161のいずれか1つに記載の誘導体。

【0882】

163. 少なくとも115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1～162のいずれか1つに記載の誘導体。

【0883】

164. 少なくとも130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1～163のいずれか1つに記載の誘導体。

【0884】

165. 少なくとも145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1～164のいずれか1つに記載の誘導体。

【0885】

166. 少なくとも155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1～165のいずれか1つに記載の誘導体。

【0886】

167. 同じ方法で特定されたセマグルチドの終末相半減期の少なくとも2.0倍の、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1～166のいずれか1つに記載の誘導体。

10

20

30

40

50

## 【0887】

168. 同じ方法で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.投与後のインビボでの終末相半減期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1~167のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0888】

169. 同じ方法で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.投与後のインビボでの終末相半減期( $T^{1/2}$ )を有する、実施形態1~168のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0889】

170. 終末相半減期( $T^{1/2}$ )が、本質的に、実施例35において説明されるようにして特定される、実施形態162~169のいずれか1つに記載の誘導体。

10

## 【0890】

171. インビボにおいて強力である、実施形態1~170のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0891】

172. 任意の好適な動物モデル(マウス、ラット又はブタ等)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1~171のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0892】

173. 動物モデルがスプラグドローリーラットである、実施形態172に記載の誘導体。

## 【0893】

174. 食物摂取量に対する急性効果が特定され、急性が、好ましくは、関心対象の誘導体の100nmol/kgによる単回のs.c.注射を意味する、実施形態1~173のいずれか1つに記載の誘導体。

20

## 【0894】

175. 体重に対する急性効果が特定され、急性が、好ましくは、関心対象の誘導体の100nmol/kgによる単回のs.c.注射を意味する、実施形態1~174のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0895】

176. 食物摂取量及び/又は体重に対する急性効果が、例えば、実施例36において説明されるような、任意の好適な研究プロトコル及び方法論を使用して、Sprague Dawleyラットにおいてインビボで特定される、実施形態1~175のいずれか1つに記載の誘導体。

30

## 【0896】

177. 食物摂取量及び/又は体重に対する急性効果が、本質的に、実施例36において説明されるように、Sprague Dawleyラットにおいてインビボにて特定される、実施形態1~176のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0897】

178. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラインの食物摂取量) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-25%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態174~177のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0898】

179. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラインの食物摂取量) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-50%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態174~178のいずれか1つに記載の誘導体。

40

## 【0899】

180. 急性効果が、 $[(48時間での食物摂取量)-(ベースラインの食物摂取量)]/(ベースラインの食物摂取量) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-75%の、48時間での食物摂取量における変化であり、ベースラインの食物摂取量が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態174~179のいずれか1つに記載の誘導体。

## 【0900】

50

181. 急性効果が、 $[(48\text{時間での体重}) - (\text{ベースラインの体重})] / (\text{ベースラインの体重}) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-5%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態174~180のいずれか1つに記載の誘導体。

【0901】

182. 急性効果が、 $[(48\text{時間での体重}) - (\text{ベースラインの体重})] / (\text{ベースラインの体重}) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-8%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態174~181のいずれか1つに記載の誘導体。

【0902】

183. 急性効果が、 $[(48\text{時間での体重}) - (\text{ベースラインの体重})] / (\text{ベースラインの体重}) \times 100\%$ として計算した場合の、少なくとも-12%の、48時間での体重における変化であり、ベースラインの体重が、いかなる処置も投与する前のレベルを意味する、実施形態174~182のいずれか1つに記載の誘導体。

【0903】

184. 実施形態1~183のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【0904】

185. 医薬として使用するための、実施形態1~183のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0905】

186. (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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下; 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;

10

20

30

40

50

(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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

(xi)多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は処置;

10

(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1~183のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体。

【0906】

187.

(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;

20

(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;

30

(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、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下;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、心臓異常、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;

40

(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

50

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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

(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1~183のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体の使用。

10

【0907】

188.

(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;

20

(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;

30

(vii)脂質パラメータの改善、例えば、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下;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、心臓異常、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;

40

(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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

50

(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1~183のいずれか1つに記載の誘導体又は類似体の薬学的に活性な量が投与される、方法。

【0908】

更に他の特定の実施形態

以下は、本発明の更に他の特定の実施形態である。

【0909】

1.一般式I:

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Glu-Gly-Thr-Xaa<sub>12</sub>-Thr-Ser-Asp-Xaa<sub>16</sub>-Ser-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Glu-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-Ala-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Phe-Ile-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Leu-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>、

[式中、

Xaa<sub>7</sub>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;Xaa<sub>8</sub>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;Xaa<sub>12</sub>は、Phe又はLeuであり;Xaa<sub>16</sub>は、Val又はLeuであり;Xaa<sub>18</sub>は、Ser、Val、Arg、又はLeuであり;Xaa<sub>19</sub>は、Tyr又はGlnであり;Xaa<sub>20</sub>は、Leu又はMetであり;Xaa<sub>22</sub>は、Gly又はGluであり;Xaa<sub>23</sub>は、Gln、Glu、又はArgであり;Xaa<sub>25</sub>は、Ala又はValであり;Xaa<sub>26</sub>は、Argであり;Xaa<sub>27</sub>は、Glu又はLeuであり;Xaa<sub>30</sub>は、Ala、Glu、又はArgであり;Xaa<sub>31</sub>は、Trp又はHisであり;Xaa<sub>33</sub>は、Valであり;Xaa<sub>34</sub>は、Arg、His、Asn、又はGlnであり;Xaa<sub>35</sub>は、Gly又はAlaであり;Xaa<sub>36</sub>は、Arg又はGlyであり;Xaa<sub>37</sub>は、Gly、Pro、又はLysであり;Xaa<sub>38</sub>は、Lysであるか、又は存在せず;Xaa<sub>37</sub>及びXaa<sub>38</sub>の少なくとも一方は、Lysであり;誘導体は、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基に結合した側鎖を含み、

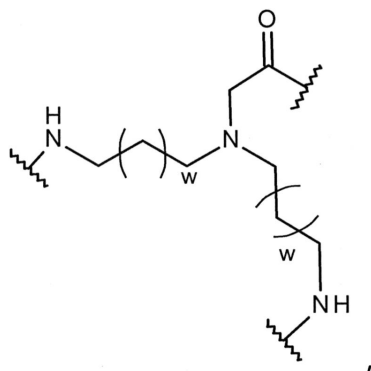
側鎖は、

(i)式Chem.11:

Chem.11:

【0910】

【化64】



【0911】

[式中、wは、0~2の範囲の整数である]

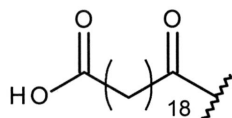
の分岐リンカー;

(ii)Chem.12及びChem.13:

Chem.12:

【0912】

【化 6 5】

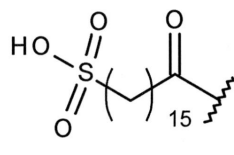


【 0 9 1 3】

Chem.13:

【 0 9 1 4】

【化 6 6】



10

【 0 9 1 5】

から選択される第1及び第2の延長基、並びに

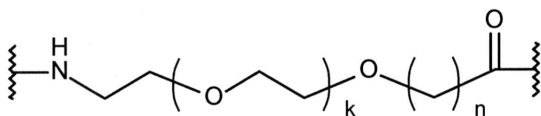
(iii) Chem.1:

Chem.1:

【 0 9 1 6】

【化 6 7】

20



【 0 9 1 7】

[式中、kは、1～23の範囲の整数であり、nは、1～5の範囲の整数である]

の少なくとも1個のリンカー要素-1

を含み;

分岐リンカーは、

a) その-CO末端において、任意選択のプレリンカーを介して、Xaa<sub>37</sub>又はXaa<sub>38</sub>のLys残基のイプシロンアミノ基に接続されており、

30

b) その2つの-NH末端のそれぞれにおいて、それぞれ第1及び第2のポストリンカーを介して、それぞれ第1及び第2の延長基のそれぞれの-CO末端に接続されており;  
プレリンカー、第1のポストリンカー、及び第2のポストリンカーの少なくとも1つが、リンカー要素-1を含む]

のGLP-1類似体の誘導体;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 9 1 8】

2.wが1である、実施形態1に記載の誘導体。

【 0 9 1 9】

3. ちょうどm個のリンカー要素-1を含み、mが2～12の範囲の整数である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の誘導体。

40

【 0 9 2 0】

4.kが、1、3、11、15、又は23である、実施形態1～3のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 9 2 1】

5.nが、1又は2である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 9 2 2】

6. 式Chem.2:

\*-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-CO-\*

のリンカー要素-2を含む、実施形態1～5のいずれか1つに記載の誘導体。

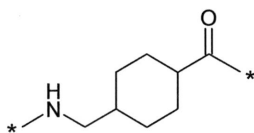
【 0 9 2 3】

50

7. 式Chem.3:

【 0 9 2 4 】

【 化 6 8 】



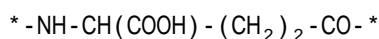
【 0 9 2 5 】

のリンカー要素-3を含む、実施形態1～6のいずれか1つに記載の誘導体。

10

【 0 9 2 6 】

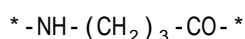
8. 式Chem.4:



のリンカー要素-4を含む、実施形態1～7のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 9 2 7 】

9. 式Chem.5:



のリンカー要素-5を含む、実施形態1～8のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 9 2 8 】

10. プレリンカーを含む、実施形態1～9のいずれか1つに記載の誘導体。

20

【 0 9 2 9 】

11. プレリンカーを含まない、実施形態1～9のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 9 3 0 】

12. 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、及びChem.36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。

【 0 9 3 1 】

13. 実施形態1～12のいずれか1つに記載の誘導体及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【 0 9 3 2 】

30

14. 医薬としての使用のための、実施形態1～12のいずれか1つに記載の誘導体。

【 0 9 3 3 】

15. (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;

40

(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;

50

(vii)脂質パラメータの改善、例えば、異脂肪血症の予防及び/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))の血漿レベルの低下;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、心臓動異常、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;

10

(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;入院中の菌血症、敗血症、及び/若しくは敗血症性ショックを罹っている患者の可能性の予防若しくは軽減;並びに/又は血糖、インスリンバランス、及び任意選択で集中治療室の急性疾患患者における代謝の安定化;

20

(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/又は処置における使用のための、実施形態1~12のいずれか1つに記載の誘導体。

#### 【0934】

いくつかの実施形態において、本発明のGLP-1誘導体は、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、Chem.47、Chem.48、Chem.49、Chem.50、Chem.51、及びChem.52からは選択されず;それらの薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステルでもない。

30

#### 【0935】

いくつかの実施形態において、本発明のGLP-1類似体は、配列番号3、配列番号4、配列番号6、配列番号7、及び配列番号8からは選択されず;それらの薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステルでもない。

#### 【0936】

いくつかの実施形態において、本発明の中間生成物は、Chem.90、Chem.91、Chem.92、Chem.93、Chem.94、Chem.95、Chem.96、Chem.97、Chem.98、Chem.99、Chem.100、Chem.101、Chem.102、Chem.103、Chem.104、Chem.105、Chem.106、Chem.107、Chem.108、Chem.109、Chem.110、Chem.111、Chem.112、Chem.113、Chem.114、Chem.115、及びChem.116からは選択されず;それらの薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステルでもない。

40

#### 【実施例】

#### 【0937】

この実験パートは、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徴付け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いくつかの実施例が後続し、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いくつか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)。

#### 【0938】

実施例は、本発明の例説に役立つ。

50

## 【 0 9 3 9 】

## 略語の一覧

Aib: -アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸)	
Abu: 4-アミノブタン酸	
AcOH: 酢酸	
Ado: 8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸	
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	10
BW: 体重	
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	
Bz: ベンジル	
BW: 体重	
C20二酸: イコサン二酸	
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	20
COOBz: ベンジルオキシカルボニル	
COOMe: メトキシカルボニル	
COOtBu: tert-ブトキシカルボニル	
DCM: ジクロロメタン	
Dde: 1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキサシクロヘキシリデン)エチル	
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)	
dPEG: 離散的ポリエチレングリコール(discrete polyethylene glycol)	
EDTA: エチレンジアミン四酢酸	30
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	
FI: 食物摂取量	
HATU: (0-(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)	
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	40
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(3-(イミダゾール-5-イル)プロパン酸)、代替の名前は、デアミノヒスチジンである	
Inp: イソニペコチン酸	
i.v.: 静脈内	
ivDde: 1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキサシクロヘキシリデン)-3-メチルブチル	50

IVGTT: 静脈内耐糖能試験	
LCMS: 液体クロマトグラフィー質量分光法	
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	
Mmt: 4-メトキシトリチル	
Mtt: 4-メチルトリチル	
NHBoc: tert-ブトキシカルボニルアミノ	
NHCbz: ベンジルオキシカルボニルアミノ	10
NHFmoc: 9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ	
NMP: N-メチルピロリドン	
OBz: ベンジルオキシ	
OPfp: 2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ	
OPnp: 4-ニトロフェノキシ	
OSuc: (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ	
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	
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	20
PD: 薬力学的	
PEG: ポリエチレングリコール	
Pen/Strep: ペニシリン/ストレプトマイシン	
PK: 薬物動態学的	
PyBOP: ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
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	30
s.c.: 皮下	
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	
スルホン酸-C16: 16-スルホヘキサデカン酸	
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	40
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)	
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(trans-4-(アミノメチル)シクロヘキサニカルボン酸)	
UPLC: 超高速液体クロマトグラフィー	
特殊な材料及び方法	
イコサン二酸モノ-tert-ブチルエステル	
Fmoc-8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸	50

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)

Fmoc-トラネキサム酸

Fmoc-イソニペコチン酸

Boc-Lys(Fmoc)-OH

4-(Fmoc-アミノ)酪酸

Fmoc-Glu-OtBu

10

N,N-ビス(N'-Fmoc-3-アミノプロピル)-グリシンカリウムヘミサルフェート

16-スルホ-ヘキサデカン酸

Fmoc-Lys(Mtt)-Wang樹脂

【0940】

化学的な方法

このセクションは、次の2つ:(調製(A1);並びに検出及び特徴付け(A2)の)一般的方法に  
 関するセクションAと、いくつかの特定の実施例化合物の調製及び特徴付けについて説明  
 するセクションBとに分けられる。

【0941】

A. 一般的方法

20

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  
 結果として得られるペプチドを検出し特徴付ける方法(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、疑似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、以下の好適に保護された構  
 築ブロック(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、及びイコサン二酸モノ-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 µmolの合成スケールにおいて実施した  
 。

30

40

【0942】

1. 樹脂固定保護された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)を伴  
 ったNMP中における300mM)、例えば、低充填Fmoc-Lys(Mtt)-Wang樹脂(0.35mmol/g)、を使  
 用して、Protein Technologies社(Tucson, AZ 85714, U.S.A.)のPrelude Solid Phase Pe  
 ptide Synthesizerにおいて、250 µmolスケールにてSPPS\_Pを実施した。Fmoc-脱保護は、

50

NMP中における20%の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2×2)を行った。カップリング時間は、概して60分であった。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)、樹脂から排出させ、更なる試薬(アミノ酸、(HOAt又はOxyma Pure(登録商標)))を添加し、DIC、及びコリジン)、混合物を再び反応させる(例えば、60分)ことを意味する。

【0943】

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))を伴ったNMP中における300mM)、例えば、低充填Fmoc-Lys(Mtt)-Wang樹脂(0.35mmol/g)を使用して、250 µmol又は100 µmolスケールにてSPPS\_Lを実施した。NMP中における5%のピペリジンを使用して、75℃までで30秒間、Fmoc脱保護を行ったが、この場合、樹脂から排出してNMPで洗浄した後、Fmoc脱保護を今度は75℃で2分間繰り返した。NMP中における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、75℃までで5分であった。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分を用いた。前のアミノ酸が立体障害されている場合(例えばAib)、ヒスチジンアミノ酸を、50℃で、二重カップリング又は四重カップリングさせた。アルギニンアミノ酸を室温で25分間カップリングさせ、次いで、75℃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℃で5分)の後に樹脂から排出させ、更なる試薬(アミノ酸、(HOAt又はOxyma Pure(登録商標)))及びDICを添加し、混合物を再び加熱する(例えば、75℃で5分)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。

【0944】

## 2. アルブミンバインダー(側鎖)の合成

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、WO2010102886A1を参照されたい。

【0945】

16-スルホ-ヘキサデカン酸は以下のように調製することができる。

【0946】

16-ヘキサデカノリド(150g、589mmol)をMeOH(2500mL)に溶解させ、トルエン-4-スルホン酸(13.5g、71.0mmol)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流した。冷却後、炭酸水素ナトリウム(8.40g、112mmol)を添加し、反応混合物を15分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチル(2000mL)を添加し、混合物を、水(400mL)、炭酸水素ナトリウムの10%溶液(2×400mL)、及びブライン(200mL)で抽出した。無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた後、粗生成物を得た。それを、ヘキサン(1500mL)で再結晶化させた。ろ過後、白色固体として16-ヒドロキシヘキサデカン酸メチルエステルを得た。

収量:161.0g(96%)。

【0947】

上記において調製したエステルをDCM(1200mL)に溶解させた。トリエチルアミン(118mL、847.8mmol)を添加し、反応混合物を0℃に冷却し、メシルクロリド(55mL)を10分間かけてゆっくりと添加した。1時間後、反応混合物を室温まで温めて、一晚撹拌した。16時間後、水(20mL)を添加し、混合物を30分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチル(1600mL)を添加し、混合物を、1MのHCl(2×600mL)、炭酸ナトリウムの5%溶液(2×400mL)、及び水(400mL)で抽出した。無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、溶媒を蒸発させた後、白色固体として16-メシルヘキサデカン酸メチルエステルを得た。収量:205.1g(100%)。

【0948】

上記において調製したメシレートエタノール(2000mL)に溶解させ、チオ尿素(81.0g、1.068mol)及びNaI(92.2g、0.616mmol)を添加し、反応混合物を2日間還流した。冷却後、溶媒を蒸発させ、水(1600mL)中におけるNaOH(184g)の溶液を添加した。結果として得られる懸濁液を2時間加熱還流し、10%のHCl(2000mL)に注ぎ入れた。15分後、更に濃HCl(120mL)を添加した。白色沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させ、数回トルエンで蒸発させた。白色固体として16-メルカプトヘキサデカン酸を得た。収量:165.1g(100%)。

【0949】

16-メルカプトヘキサデカン酸(165.1g、0.572mmol)をDCM(1600mL)に溶解させ、2NのHCl(800mL)を添加した。臭素(200mL)をゆっくりと添加すると、最初は白色沈殿物を形成したが、臭素を全て添加すると溶解した。混合物を室温で3時間攪拌した。DCM及び臭素の両方を蒸発させ、更に3回DCMを添加して(3×500mL)蒸発させ、残りの臭素を除去した。茶色が消えるまで2MのNaOHを添加し、反応混合物を1時間加熱還流した。酸性pHになるまで濃HClを添加し、沈殿物をろ別し、遠心分離して、水で6回デカンテーションした。白色固体として表題の生成物を得た。収量:151.6g(74%)。

【0950】

【数1】

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (300 MHz, DMSO,  $\delta_H$ ): 11.97 (bs, 1 H); 2.39 (m, 2 H); 2.18 (t, J=7.3 Hz, 2 H); 1.49 (m, 4H); 1.23 (m, 22 H)。

【0951】

### 3. 樹脂固定保護されたペプチド骨格への側鎖の結合

アシル化がリシン側鎖上に存在する場合、アシル化されるべきリシンのアミノ基を、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-脱保護を、NMP中における2%ヒドラジンにより実施し(2×20ml、各10分)、次いでNMP洗浄を行った(4×20ml)。DCM中における2%のTFA及び2~3%のTIS(5×20ml、各10分)、続いてDCM(2×20ml)、DCM中における10%のMeOH及び5%の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(75:25、5×20ml、各10分)による処理と、それに続く上記のような洗浄とによって、Mtt-脱保護又はMmt-脱保護を実施した。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5%のピペリジンによる洗浄(7ml×5)、及びNMP洗浄によって、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好適に保護された構築ブロックであり得る。

【0952】

方法:SC\_P

N-リシン保護基を、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好適に保護された構築ブロックを使用してPreludeペプチド合成機における1つ又は複数の自動化工程によってリシ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。

【0953】

方法:SC\_L

N-リシン保護基を、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好適に保護された構築ブロックを使用したLibertyペプチド合成機における1つ又は複数の自動化工程によって、リシ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。

【0954】

方法:SC\_M\_1

N- -リシン保護基を、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に、適切に保護された構築ブロックを使用して、1つ又は複数の手動工程によってリシンの化学修飾を実施した。SC\_M\_1は、樹脂充填に対して4倍又は6倍過剰なFmoc-アミノ酸(300mMのHOAt、Oxyma Pure(登録商標)を伴うNMP中における300mM)を使用して、500  $\mu$ molスケールにて実施した。Fmoc脱保護は、室温において5分間、NMP中における20%ピペリジンを使用して実施したが、この場合、樹脂から排出してNMPで洗浄した後、Fmoc脱保護を今度は室温で15分間繰り返した。カップリングは、NMP中における1:1:1のアミノ酸/Oxyma Pure(登録商標)/DICを使用して実施した。カップリング時間は、概して、室温において60分間であった。いくつかの構築ブロック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、60分間)の後、樹脂から排出させ、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)を添加し、混合物を再び反応させる(例えば、60分間)ことを意味する。

10

【0955】

方法:SC\_M\_2

DMFに溶解させた2倍から4倍過剰な上記酸を使用して250  $\mu$ mol又は500  $\mu$ molスケールでのFmoc-L-システイン酸をカップリングさせ、溶液を、5分間NMPに溶解させたPyBoPと混合した(NMP中における300mMのPyBOPを伴う、DMF中における300mM)。溶液を樹脂に添加し、次いで、DIPEA(酸/PyBOP/DIPEA(1:1:4))を添加した。樹脂を2時間振盪した。二重カップリングさせた。

【0956】

20

方法:SC\_M\_3

沸騰DMFに溶解させた3倍から4倍過剰な酸を使用して、250  $\mu$ mol又は500  $\mu$ molスケールにおいて16-スルホ-ヘキサデカン酸のカップリングを実施し、次いで、50 までゆっくりと冷却し、DMFに溶解させたPyBoP(300mMのPyBOPを伴う、DMF中における40mM)を添加した後、溶液を樹脂に添加した。DIPEA(酸/PyBOP/DIPEA(1:1:4))をゆっくりと添加した。樹脂を2時間振盪した。二重又は三重カップリングさせた。

【0957】

4. 結合した側鎖を有する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、好適な溶媒(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  $\mu$ 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。

30

【0958】

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  $\mu$ 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/分の流量において8分間洗浄し、pH11の0.01NのNaOHで60ml/分の流量において8分間で2回洗浄した。ペプチドのナトリウム塩を、60ml/分で10分間の水のアイソクラチック流と、その後の30分間の5%~85%のアセトニトリルの直線勾配を使用して溶離させた。

40

【0959】

A2. 検出及び特徴付けのための一般的方法

1. LC-MS法

方法:LCMS01

Waters Acquity UPLCシステム、及びMicromass社のLCT Premier XE質量分析計からなる設定において、LCMS01を実施した。溶離液:A:水中における0.1%ギ酸、B:アセトニトリル中における0.1%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  $\mu$ l)をカラム上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、

50

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  $\mu$ m、2.1mm  $\times$  50mm。勾配:0.4ml/分で4.0分(或いは8.0分)間での直線的な5%~95%のアセトニトリル。検出:214nm(TUV(チューナブルUV検出器)からの類似体出力)、MSイオン化モード:API-ES。スキャン:100~2000amu(或いは、500~2000amu)、工程:0.1amu。

【 0 9 6 0 】

方法:LCMS27

LCMS27は、Agilent 1290無限シリーズUPLCシステム及びAgilent Technologies LC/MSD TOF 6230(G6230A)からなる設定において実施した。溶離液:A:99.90%のH<sub>2</sub>O、0.02%のTFA;B:99.90%のCH<sub>3</sub>CN、0.02%のTFA。分析は、室温において、適切な体積の試料をEclipse C18+ 2.1×50mm 1.8μmカラムに注入して実施し、これを、6分間の実行時間による5%から95%のBの直線勾配:0~4.5分間は5~95%のB、4.5~5.0分間は95%のB、5.0~5.5分間は95~5%のB、5.5~6.0分間は5%のB、0.40ml/分の流速、及び40℃のカラム温度によって溶離させた。イオン化法は、Agilent Jet Streamソースであった。走査範囲は、以下の通りであった:m/z最小100、m/z最大3200。直線反射鏡モードを使用した。ポジティブモードを使用した。検出された質量は、化合物のm/zである。

【 0 9 6 1 】

方法:LCMS29

LCMS29は、Agilent 1290無限シリーズUPLCシステム及びAgilent Technologies LC/MSD TOF 6230(G6230A)からなる設定において実施した。溶離液:A:99.90%のH<sub>2</sub>O、0.02%のTFA;B:99.90%のCH<sub>3</sub>CN、0.02%のTFA。分析は、室温において、適切な体積の試料を、Phenomenex Aeris widepore 3,6μ C4 50×2.1mmカラムに注入して実施し、これを、段階的勾配:5%から95%のB、勾配実施時間:10分間:0.0~1.0分間は5~20%のB、1.0~7.0分間は20~90%のB、7.0~8.0分間は90%のB、8.0~8.5分間は90~5%のB、8.5~10分間は5%のBによって溶離させた。流速は0.40ml/分であり、カラム温度は40℃であった。検出された質量は、化合物のm/zである。イオン化法は、Agilent Jet Streamソースであった。走査範囲は、以下の通りであった:m/z最小100、m/z最大3200。直線反射鏡モードを使用した。ポジティブモードを使用した。検出された質量は、化合物のm/zである。

【 0 9 6 2 】

## 2. UPLC法

方法:UPLC02

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 $\mu$ m、2.1mm $\times$ 150mmカラムを用いて、40℃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H<sub>2</sub>O、0.05%のTFA;B:99.95%のCH<sub>3</sub>CN、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:95%のA、5%のBから95%のA、5%のBによる流速0.40ml/分で16分間。

【 0 9 6 3 】

## B. 本発明の化合物の合成

【 0 9 6 4 】

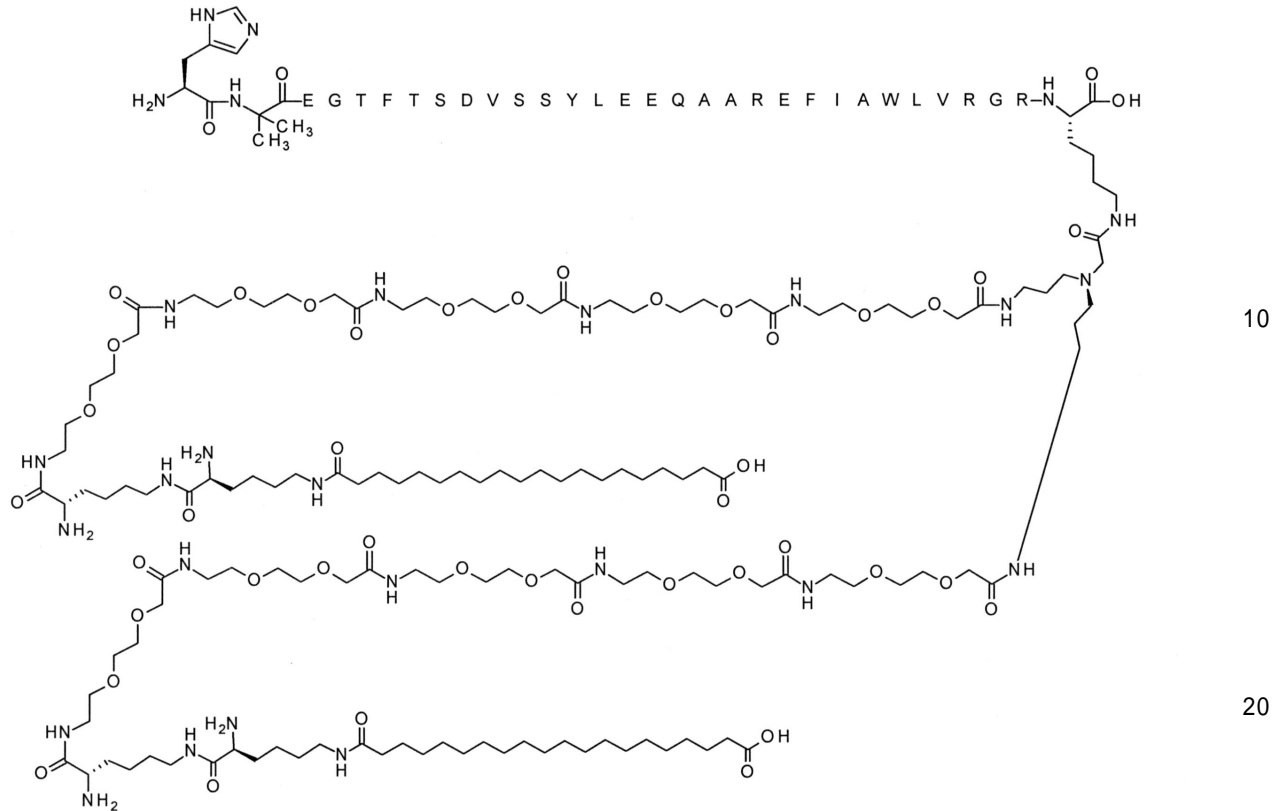
(实施例1)

[illegible]

Chem. 21 :

【 0 9 6 5 】

## 【化 6 9】



## 【 0 9 6 6 】

当該ペプチドは配列番号2を有する。

合成方法:SPPS\_L;SC\_L;SC\_M\_3;CP\_M1

UPLC02:RT=8.69分

LCMS01:RT=2.07分、 $m/z$ :1587[M+4H]<sup>4+</sup>、1270[M+5H]<sup>5+</sup>

## 【 0 9 6 7 】

(実施例2)

N{イブシロン-37}-[2-[ビス[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]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]プロピル]アミノ]アセチル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem. 22:

## 【 0 9 6 8 】

30

The image displays a complex chemical structure of a cyclic peptide. The peptide backbone is represented by a series of amide bonds (NH-CO) forming a ring. The side chains are diverse, including a tryptophan residue (indole ring), a methyl group (CH<sub>3</sub>), and a long aliphatic chain. A long, flexible linker connects different parts of the peptide, featuring multiple amide bonds and ether linkages (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O). The structure is highly detailed, showing the spatial arrangement of atoms and the connectivity of the various functional groups.

10

20

UPLC02:RT=8.80分

LCMS01:RT=2.11分、m/z:1517[M+4H]<sup>4+</sup>、1213[M+5H]<sup>5+</sup>

(实施例3)

30

Chem 23:

【 0 9 7 1 】

[illegible]

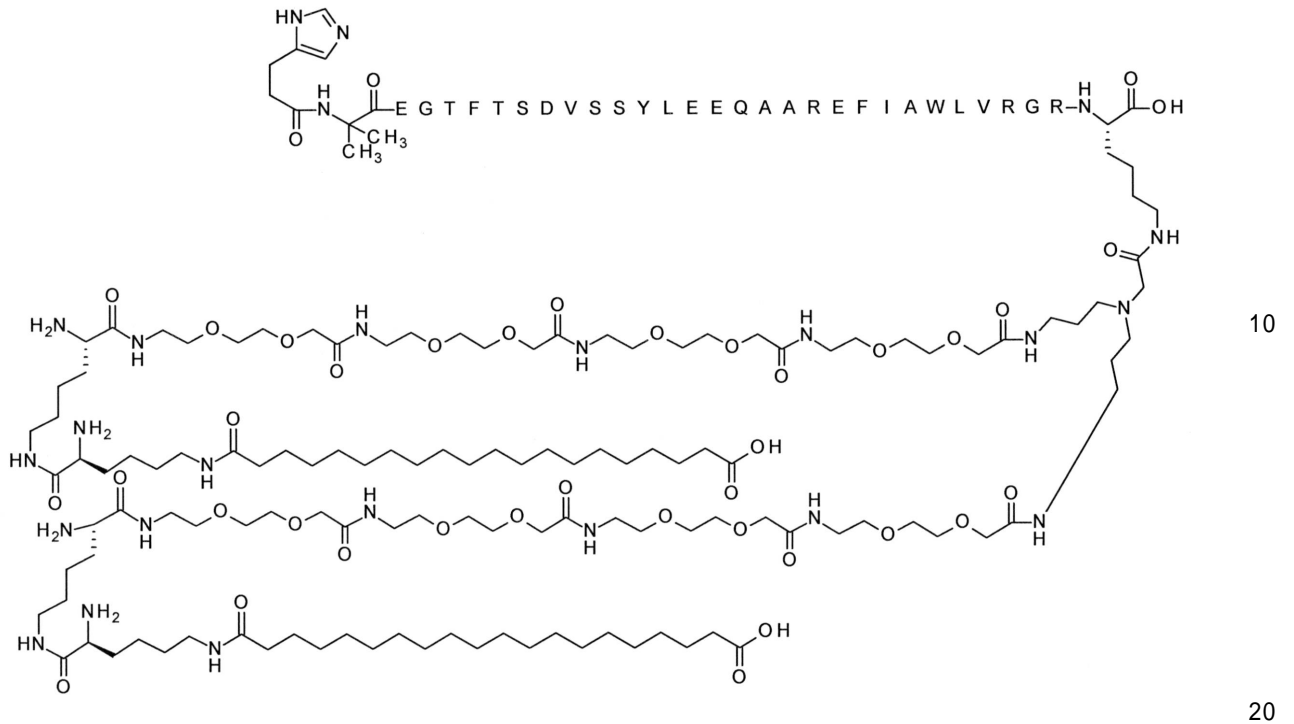
【 0 9 7 4 】

20

30

40

## 【化 7 2】



## 【 0 9 7 5 】

当該ペプチドは配列番号3を有する。

合成方法: SPPS\_L; SC\_L; SC\_M\_3; CP\_M1

UPLC02: RT=9.20分

LCMS01: RT=2.13分、 $m/z$ : 1512[M+4H]<sup>4+</sup>、1210[M+5H]<sup>5+</sup>

## 【 0 9 7 6 】

(実施例5)

N{イブシロン-37}-[2-[ビス[3-[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]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]プロピル]アミノ]アセチル]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem. 25:

## 【 0 9 7 7 】

[illegible]

10

当該ペプチドは配列番号2を有する。

20

LCMS01: RT=3.1分、 $m/z$ : 2129[M+3]<sup>3+</sup>、1597[M+4H]<sup>4+</sup>、1278[M+5H]<sup>5+</sup>

(实施例6)

30

Chem. 26:

【 0 9 8 0 】

【 0 9 8 3 】

[illegible]

10

当該ペプチドは配列番号2を有する。

合成方法: SPPS\_L; SC\_L; SC\_M\_3; CP\_M1

UPLC02:RT=9.00分

LCMS01:RT=2.18分、 $m/z$ :1614[M+4H]<sup>4+</sup>、1292[M+5H]<sup>5+</sup>、1076[M+5H]<sup>6+</sup>

20

(实施例8)

N{イブシロン-37}-[2-[ビス[3-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]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]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]プロピル]アミノ]アセチル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem. 28:

【化 7 6】

[illegible]

30

40

当該ペプチドは配列番号2を有する。

合成方法: SPPS\_L; SC\_L; SC\_M\_3; CP\_M1

UPLC02:RT=9.00分

LCMS01:RT=2.19分、 $m/z$ :1526 $[M+4H]^{4+}$ 、1221 $[M+5H]^{5+}$

50

(实施例9)

Chem. 29:

10

【化 7 7】



30

当該ペプチドは配列番号2を有する。

合成方法: SPPS\_L; SC\_L; SC\_M\_3; CP\_M1

UPLC02:RT=7.18分

LCMS01:RT=2.05分、 $m/z$ :1629[M+4H]<sup>4+</sup>、1303[M+5H]<sup>5+</sup>

(实施例10)

[illegible]

Chem. 30:

【 0 9 9 2 】

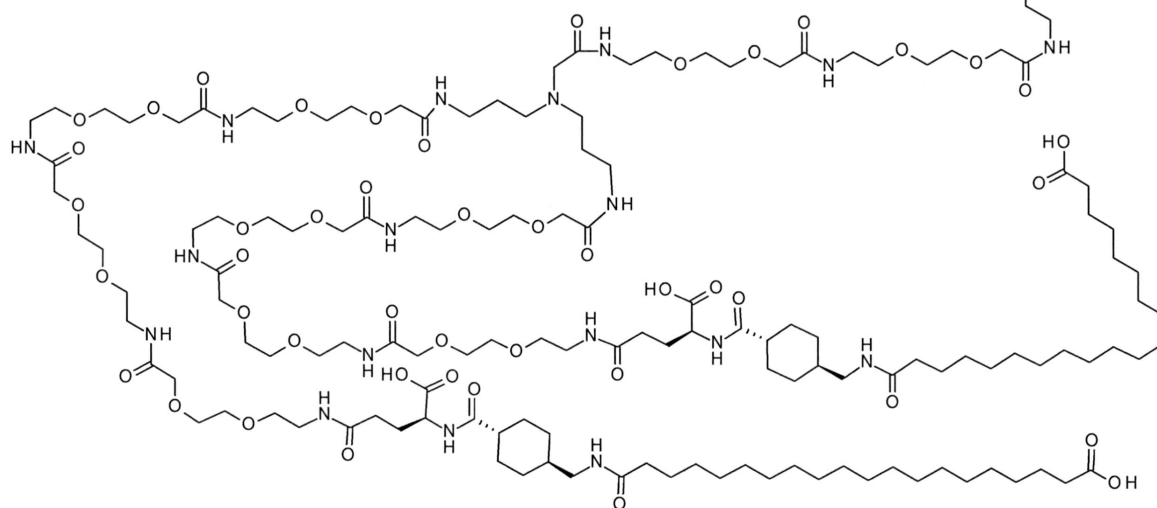
[illegible]

【 0 9 9 5 】

20

30

40

CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1cncn1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O

10

20

合成方法: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

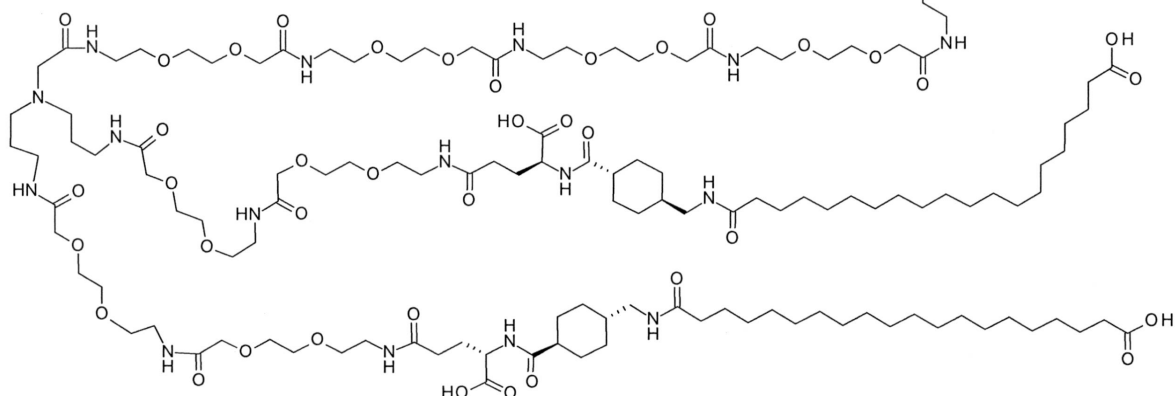
LCMS01:RT=2.9分、m/z:1277[M+5H]<sup>5+</sup>、1064[M+6H]<sup>6+</sup>、912[M+7H]<sup>7+</sup>

(实施例12)

30

Chem. 32:

【 0 9 9 8 】

C[C@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1c[nH]cn1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O

10

当該ペプチドは配列番号2を有する。

20

LCMS01:RT=3.0分、 $m/z$ :1218[M+5H]<sup>5+</sup>、1016[M+6H]<sup>6+</sup>、871[M+7H]<sup>7+</sup>

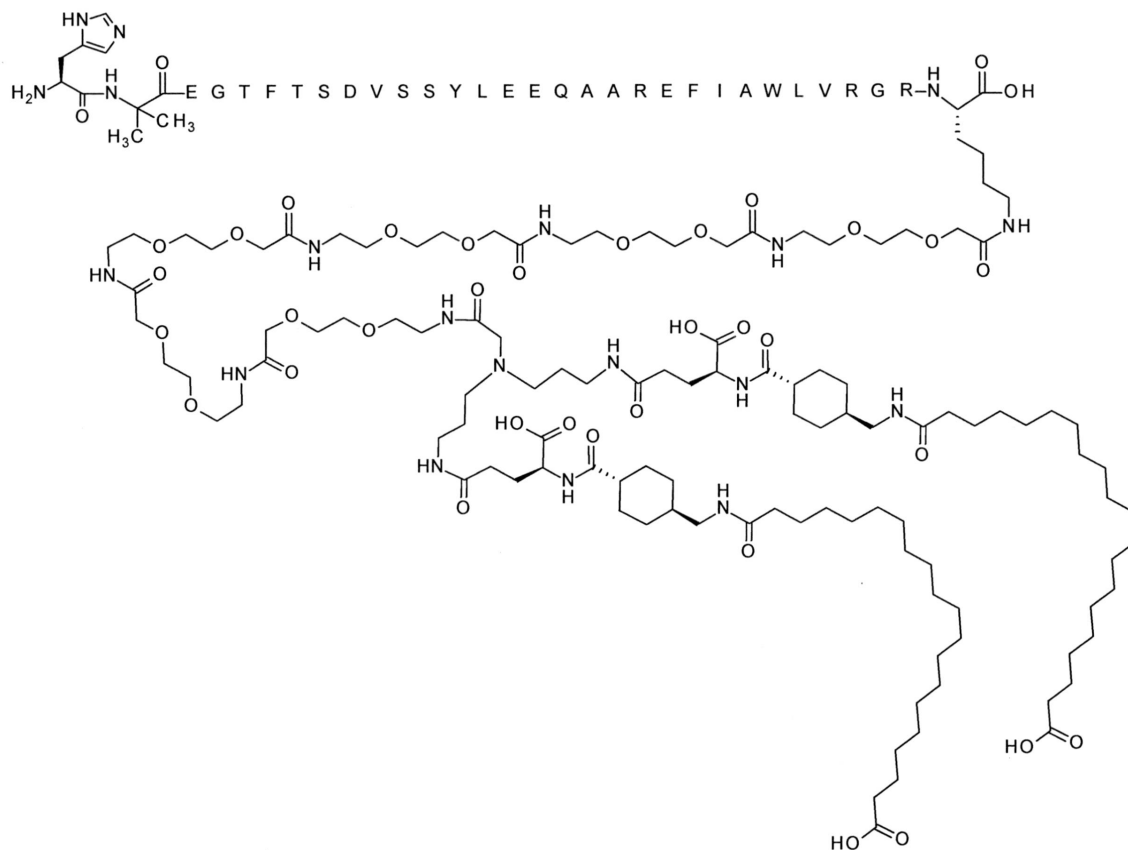
(实施例13)

30

Chem. 33:

【 1 0 0 1 】

## 【化 8 1】



## 【 1 0 0 2 】

当該ペプチドは配列番号2を有する。

合成方法：SPPS\_P；SC\_P；CP\_M1

UPLC02：RT=11.3分

LCMS01：RT=3.0分、 $m/z$ ：1160[M+5H]<sup>5+</sup>、976[M+6H]<sup>6+</sup>、829[M+7H]<sup>7+</sup>

## 【 1 0 0 3 】

(実施例14)

N{イブシロン-37}-[2-[ビス[3-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[4-(16-スルホヘキサデカノイルアミノ)ブタノイルアミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]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]プロピル]アミノ]アセチル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem.34:

## 【 1 0 0 4 】

10

20

30

10

当該ペプチドは配列番号2を有する。

20

UPLC02:RT=7.24分

LCMS01:RT=1.79分、 $m/z$ :1245[M+5H]<sup>5+</sup>、1038[M+6H]<sup>6+</sup>、889[M+7H]<sup>7+</sup>

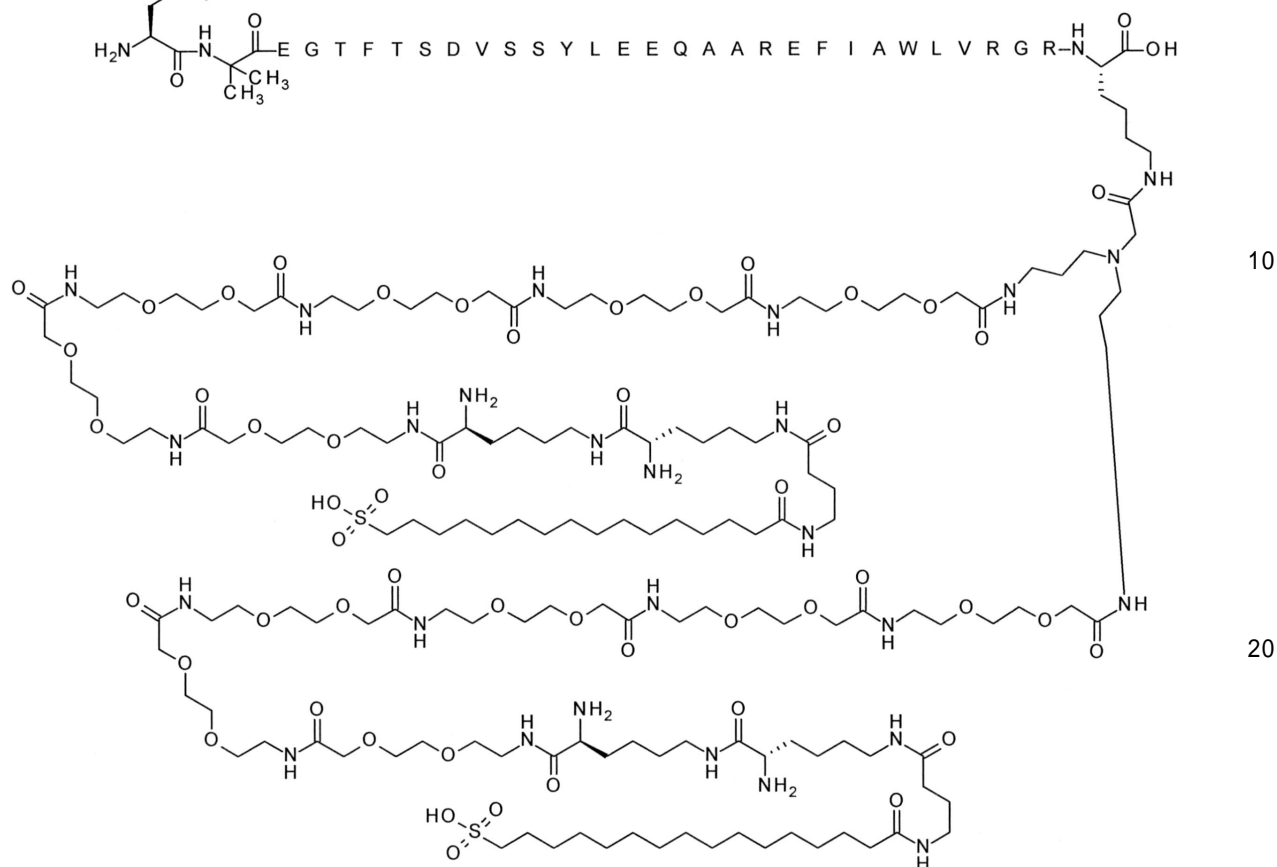
(实施例15)

N{イブシロン-37}-[2-[ピス[3-[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[  
2-[2-[2-[[(2S)-2-アミノ-6-[[[(2S)-2-アミノ-6-[4-(16-スルホヘキサデカノイルアミノ)  
ブタノイルアミノ]ヘキサノイル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセ  
チル]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]プロピル]アミノ]アセチル]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]-  
GLP-1-(7-37)-ペプチド

30

Chem. 35:

【 1 0 0 7 】

NC(=O)C(Cc1c[nH]cn1)NC(=O)C(C)(C)C(=O)NCC(=O)O

【 1 0 1 0 】

Cc1c[nH]cn1

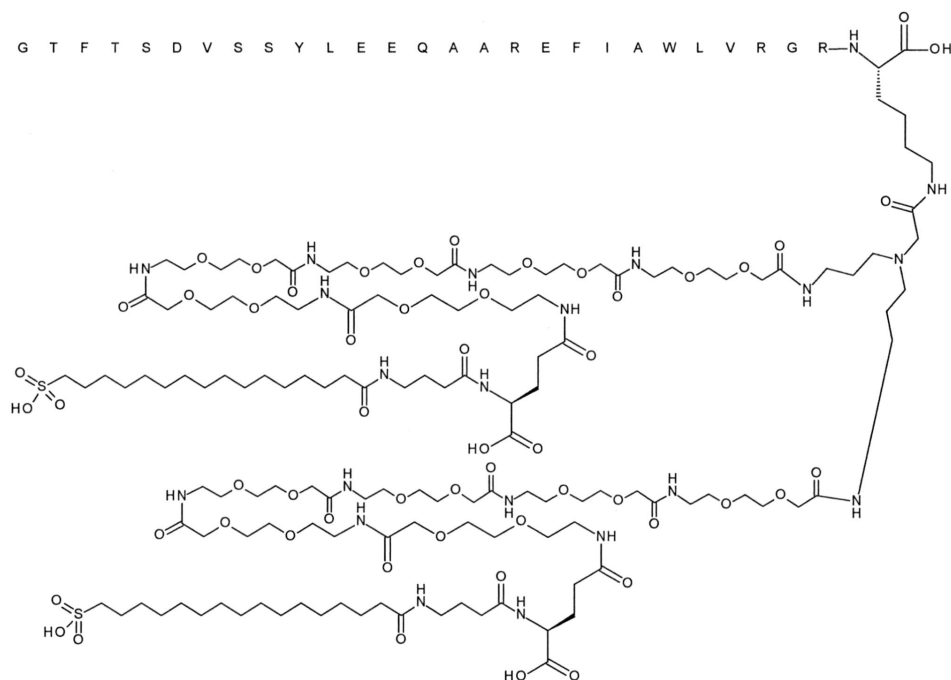
## 30

**【 1 0 1 3 】**

NC(=O)C[C@H](N)Cc1cncn1

30

**【 1 0 1 6 】**

N[C@@H](Cc1c[nH]cn1)C(=O)NCC(=O)O

【 1 0 1 9 】

20

30

C1=CN=CN=C1

LCMS29:RT=3.5分、 $m/z$ :2082[M+3H]<sup>3+</sup>、1562[M+4H]<sup>4+</sup>、1250[M+5H]<sup>5+</sup>

30

【 1 0 2 2 】

[illegible]

【 1 0 2 5 】

[illegible]

**【 1 0 2 8 】**

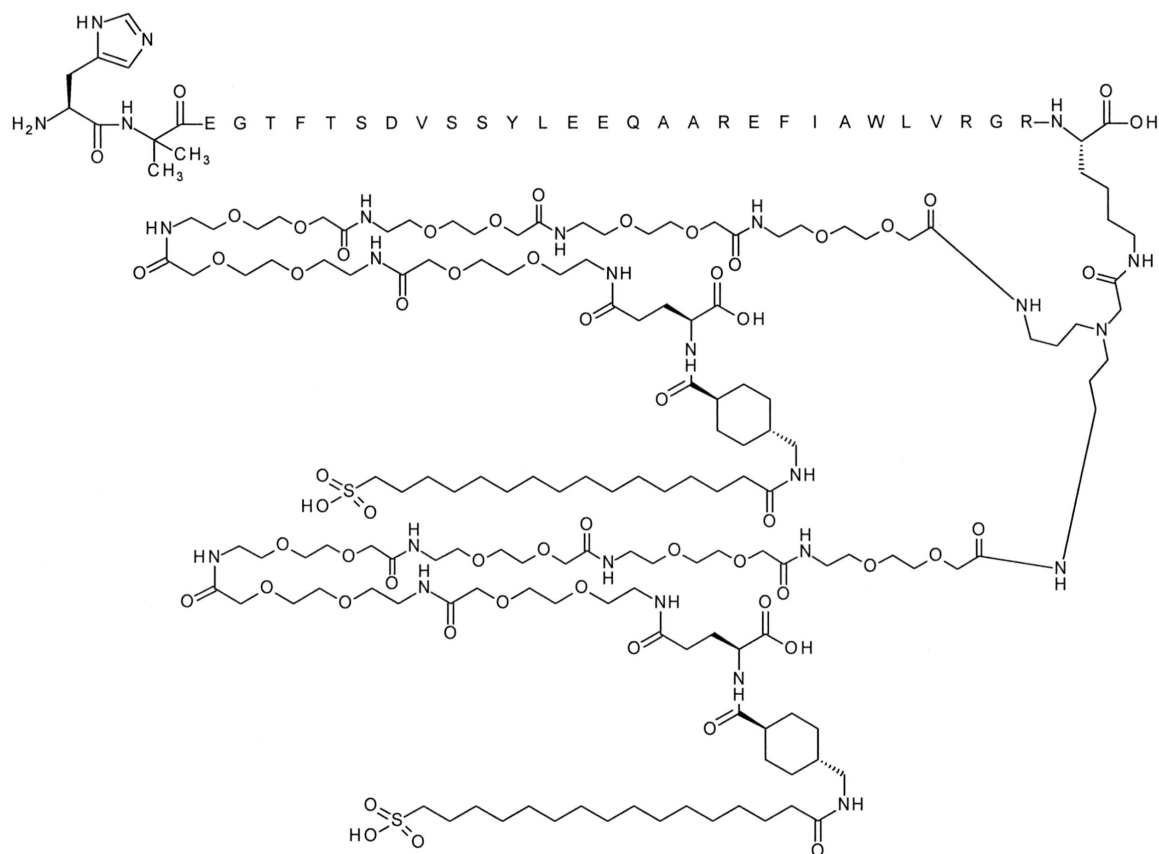
The image displays the chemical structure of a protein sequence, EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR, with a C-terminal amino acid (Histidine) shown as a separate structure. The protein sequence is represented by a series of letters: E, G, T, F, T, S, D, V, S, S, Y, L, E, E, Q, A, A, R, E, F, I, A, W, L, V, R, G, R. The C-terminal amino acid is shown as a separate structure, consisting of a histidine ring attached to a CH2 group, which is further attached to a CH group, which is finally attached to a COOH group. The protein sequence is shown with a long chain of amino acids, and the C-terminal amino acid is shown as a separate structure. The structure is a complex molecule with a long chain of amino acids and a C-terminal amino acid. The structure is a complex molecule with a long chain of amino acids and a C-terminal amino acid. The structure is a complex molecule with a long chain of amino acids and a C-terminal amino acid.

【 1 0 3 1 】

[illegible]

【 1 0 3 4 】

10



## 20

30

40

40

40

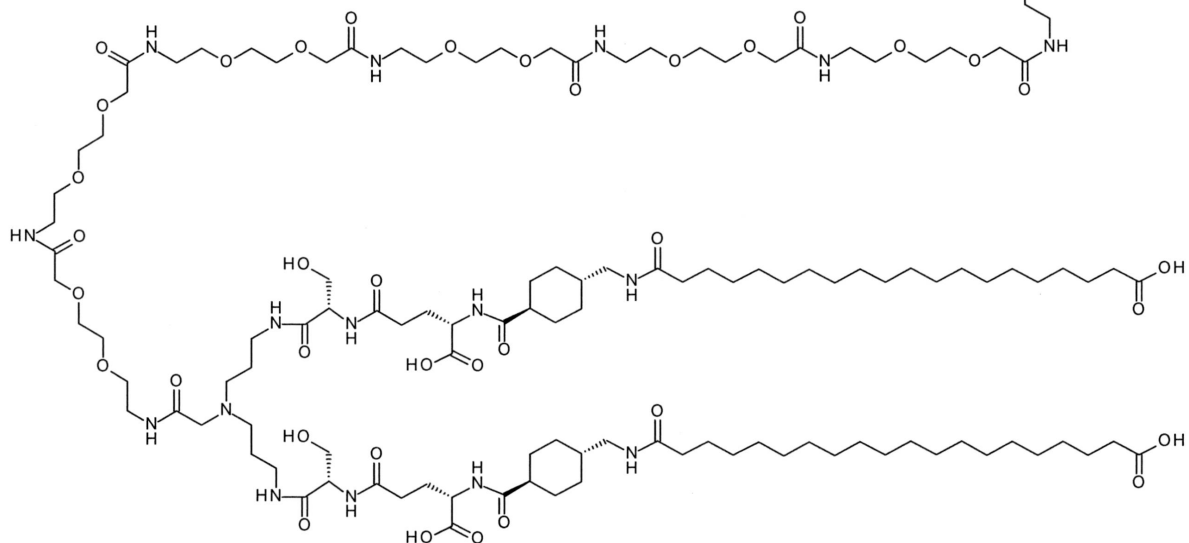
## 40

40

40

40

【 1 0 3 7 】

NC(Cc1c[nH]cn1)C(=O)N(C(C)C)C(=O)E G T F T S D V S S Y L E E Q A A R E F I A W L V R G R N[C@@H](C)C(=O)O

【 1 0 4 0 】

20

30

[illegible]

【 1 0 4 3 】

30

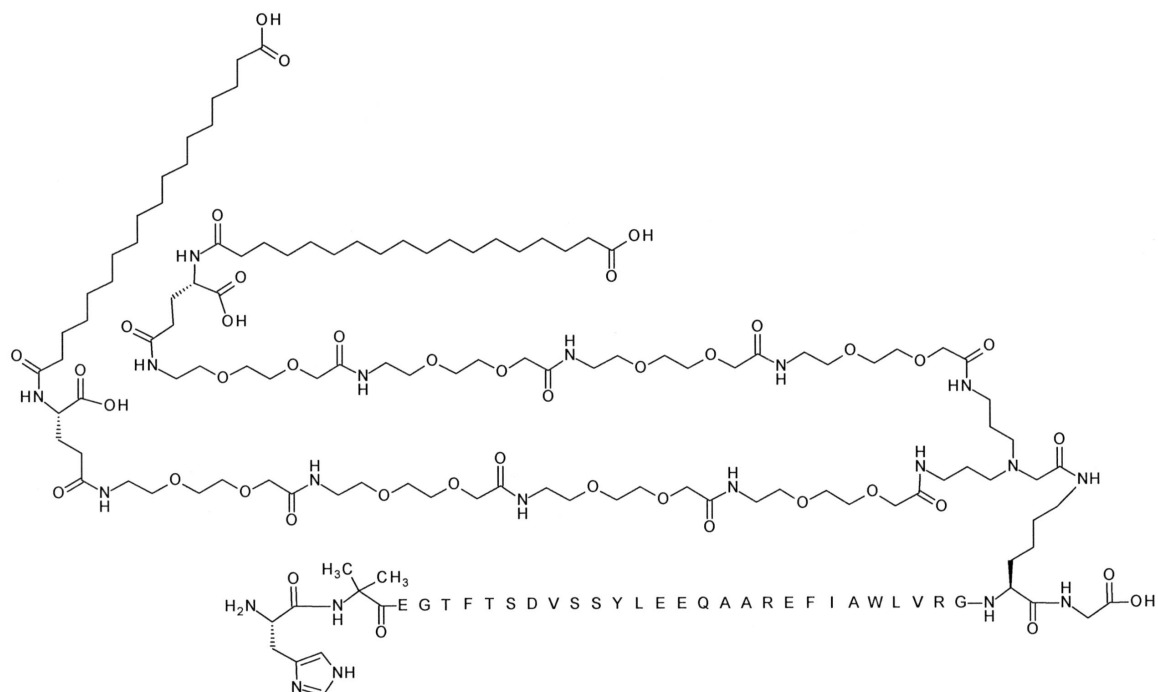
[illegible]

20

【 1 0 4 6 】

30

10



20

当該ペプチドは配列番号6を有する。

UPLC02:RT=9.55分

LCMS01:RT=2.21分、m/z:1413[M+4H]<sup>4+</sup>、1131[M+5H]<sup>5+</sup>

(实施例29)

N{イブシロン-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[ビス[3-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]プロピル]アミノ]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]-[Aib8,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

Chem. 49:

30

[illegible]

10

当該ペプチドは配列番号7を有する。

20

UPLC02:RT=10.07分

LCMS01:RT=2.3分、 $m/z$ :1710[M+3H]<sup>3+</sup>、1283[M+4H]<sup>4+</sup>、1027[M+5H]<sup>5+</sup>

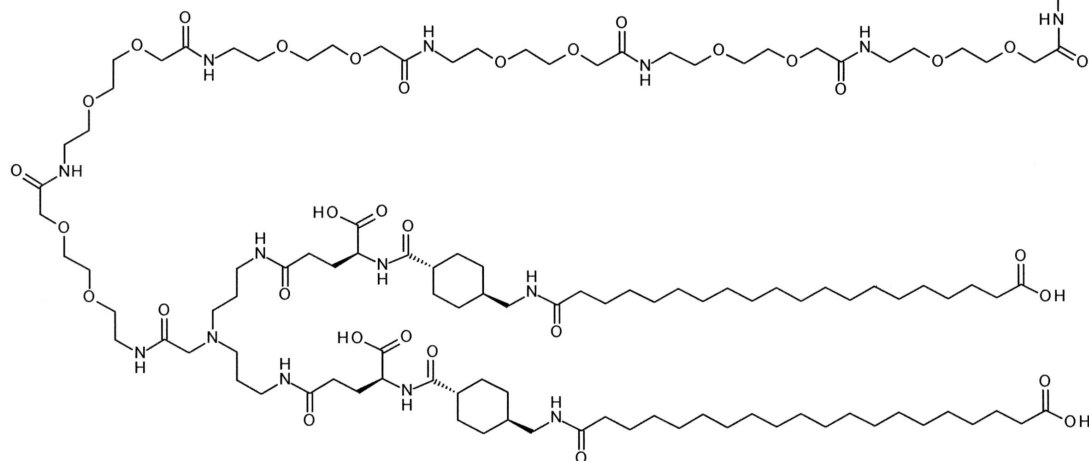
(实施例30)

[illegible]

Chem. 50:

【 1 0 5 2 】

30

CC(C)(C(=O)N[C@@H](Cc1c[nH]cn1)C(=O)N)C(=O)N[C@@H](CC(C)O)C(=O)O

10

## 20

合成方法: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

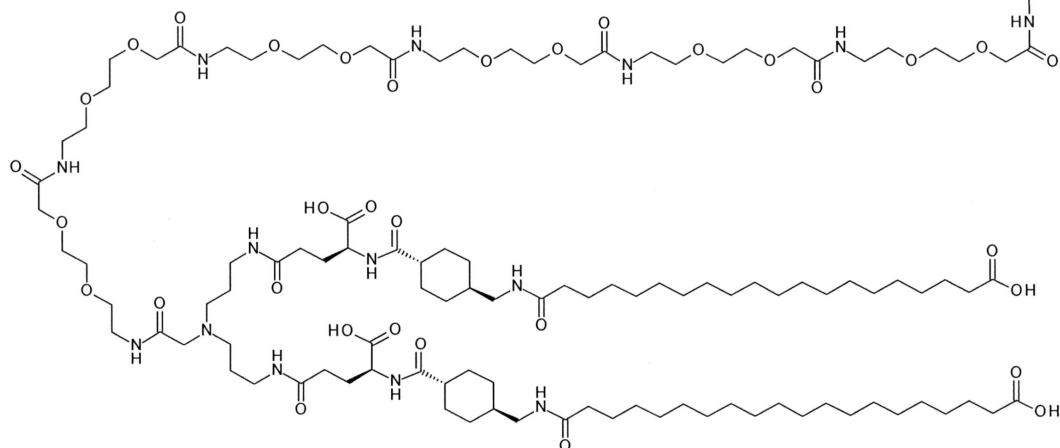
LCMS01:RT=2.63分、m/z:1425[M+4H]<sup>4+</sup>、1140[M+5H]<sup>5+</sup>

(实施例31)

30

Chem.51:

【 1 0 5 5 】

C[C@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1c[nH]cn1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)OCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)R[C@@H](C)C(=O)NCC(=O)O

10

## 20

合成方法: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

LCMS01:RT=2.47分、m/z:1450[M+4H]<sup>4+</sup>、1160[M+5H]<sup>5+</sup>

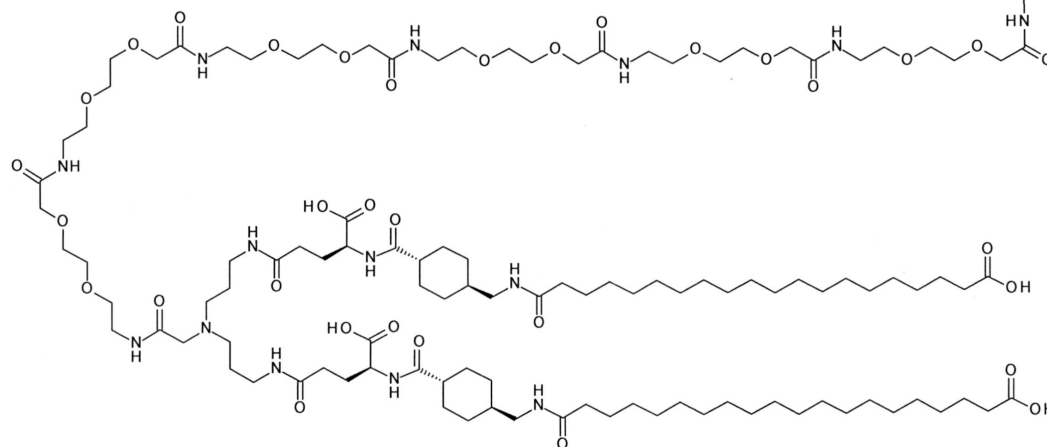
(实施例32)

30

**【 1 0 5 8 】**

NC(=O)[C@H](Cc1c[nH]cn1)NC(=O)[C@@H](C)C(=O)NCC(=O)O

NC(=O)[C@H](Cc1c[nH]cn1)NC(=O)[C@@H](C)C(=O)NCC(=O)O



10

## 20

合成方法: SPPS\_P; SC\_P; CP\_M1

LCMS01:RT=2.62分、m/z:1425[M+4H]<sup>4+</sup>、1140[M+5H]<sup>5+</sup>

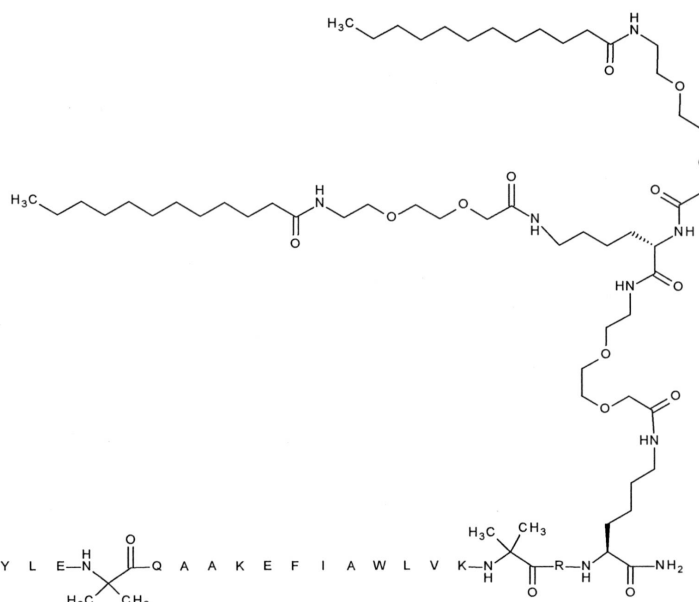
(比較例1)

N{イブシロン-37}-[2-[2-[2-[[ (2S)-2,6-ピス[[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, Aib22, Aib35, Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチドアミド

Chem. 53:

30

【化 1 0 1】



40

## 50

当該ペプチドは配列番号5を有する。

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

【 1 0 6 3 】

(比較例2)

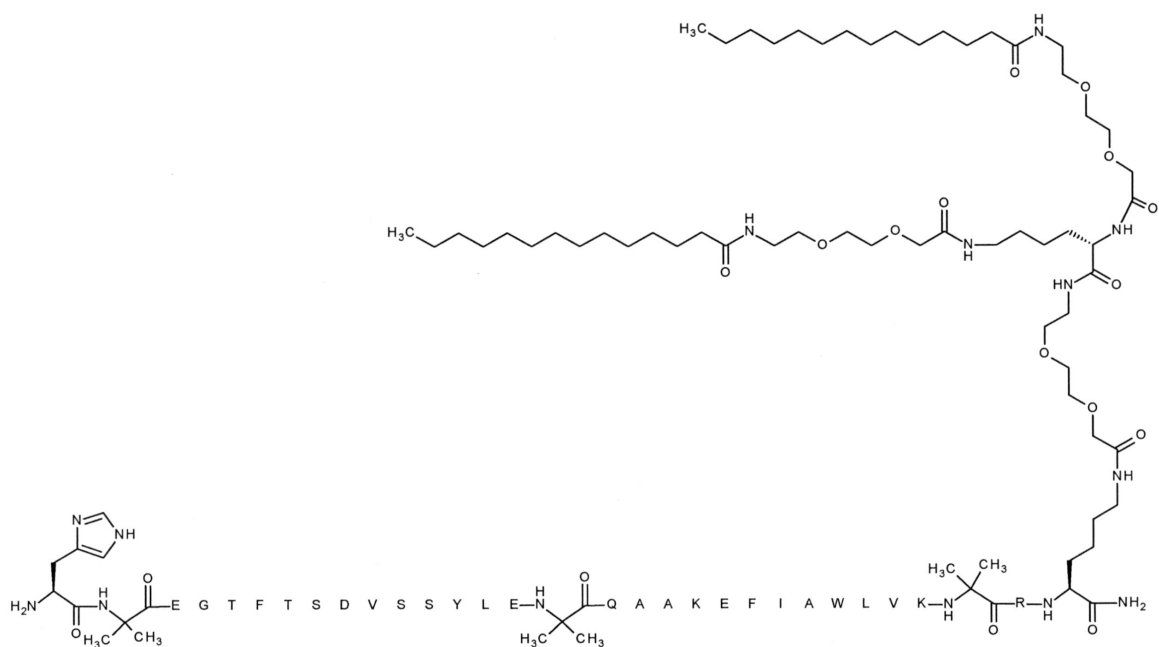
N{イブシロン-37}-[2-[2-[2-[[[(2S)-2,6-ビス[[2-[2-[2-(テトラデカノイルアミノ)エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ヘキサノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Aib8,Aib22,Aib35,Lys37]-GLP-1-(7-37)-ペプチドアミド

10

Chem.54:

【 1 0 6 4 】

【 化 1 0 2 】



20

30

【 1 0 6 5 】

当該ペプチドは、配列番号5を有する。

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

【 1 0 6 6 】

薬理学的的方法

40

【 1 0 6 7 】

(実施例33)

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。

【 1 0 6 8 】

実施例1~32並びに比較例1~2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。また比較のためにセマグルチドを含めた。

【 1 0 6 9 】

50

## 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)のためのDNAと、ホタルルシフェラーゼ(CREルシフェラーゼ)のため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が完了すると、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転化させ、それによりバイオルミネセンスが生じる。アッセイの読み出しとして、発光を測定する。

10

### 【1070】

## 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。

### 【1071】

細胞を、細胞培養培地において5%のCO<sub>2</sub>で培養した。これらをアリコート化し、液体窒素中で貯蔵した。各アッセイの前にアリコートを取り出し、PBSにおいて2回洗浄し、その後、所望の濃度においてアッセイ特有の緩衝液に懸濁させた。96ウェルプレートに対して、懸濁液を作製して5×10<sup>3</sup>細胞/ウェルの最終濃度を得た。

20

### 【1072】

## 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 A9511)、オボアルブミン(Sigma A5503)、DMEM w/oフェノールレッド(Gibco 11880-028)、1MのHepes(Gibco 15630)、Glutamax 100×(Gibco 35050)、及びsteady-lite plus(PerkinElmer 6016757)を、アッセイにおいて使用した。

### 【1073】

## 緩衝液

細胞培養培地は、10%のFBS(ウシ胎仔血清;Invitrogen 16140-071)、1mg/mlのG418(Invitrogen 15140-122)、240nMの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培地からなった。

30

### 【1074】

アッセイ培地は、DMEM w/oフェノールレッド、10mMのHepes、及び1×Glutamaxからなった。アッセイ緩衝液は、アッセイ培地中における2%のオボアルブミン及び0.2%のPluronic F-68からなった。

### 【1075】

## 手順

- 1)細胞ストックを、37 °Cの水浴において解凍した。
- 2)細胞をPBSにおいて3回洗浄した。
- 3)細胞をカウントし、アッセイ培地中において5×10<sup>3</sup>細胞/50 µl(1×10<sup>5</sup>細胞/ml)に調節した。50 µlのアリコートの細胞を、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、アッセイ緩衝液中において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<sup>-7</sup>M、2×10<sup>-8</sup>M;2×10<sup>-9</sup>M、2×10<sup>-10</sup>M、2×10<sup>-11</sup>M、2×10<sup>-12</sup>M、2×10<sup>-13</sup>M、及び2×10<sup>-14</sup>M。
- 5)50 µlのアリコートの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、以下の最終濃度において試験した:1×10<sup>-7</sup>M、1×10<sup>-8</sup>M;1×10<sup>-9</sup>M、1×10<sup>-10</sup>M、1×10<sup>-11</sup>M、1×10<sup>-12</sup>M、1×10<sup>-13</sup>M、及び1×10<sup>-14</sup>M。
- 6)アッセイプレートを5%のCO<sub>2</sub>のインキュベーター中において37 °Cで3時間インキュベートした。

40

50

- 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  $\mu$ l のアリコートのsteady lite plus試薬を、アッセイプレートの各ウェルに添加した。
- 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BioTek Synergy 2 Multi-Mode Readerで読み取った。

【 1 0 7 6 】

#### 計算及び結果

BioTek Synergy 2 Multi-Mode Reader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(3つのパラメータ))を実施する。ソフトウェアによって計算され、pM単位において報告されたEC<sub>50</sub>値を、下記のTable 1(表3)に示す。

10

【 1 0 7 7 】

各試料について、最低2回の繰り返しを測定した。報告されたEC<sub>50</sub>値は、各化合物に対する全ての測定値の平均である。

【 1 0 7 8 】

【表 3】

Table 1: インビトロでの効力

実施例番号	EC <sub>50</sub> (pM)
1	10
2	14
3	20
4	12
5	10
6	7.2
7	6.6
8	10
9	1.6
10	15
11	17
12	20
13	36
14	6.3
15	5.6
16	1.7
17	1.2
18	1.3
19	1.4
20	1.6
21	1.5
22	1.6
23	1.4
24	1.8
25	30
26	13
27	41
28	4.3
29	7.1
30	16
31	9.5
32	13
比較例1	14
比較例2	16
セマグルチド	8.3

10

20

30

40

## 【1079】

全ての化合物は、それらがGLP-1受容体アゴニストであることを確認する効力データを示している。

## 【1080】

(実施例34)

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

50

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。

#### 【1081】

##### 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 $^{125}\text{I}$ -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( $\text{IC}_{50}$ 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、血清アルブミン(HSA)の低濃度(最大0.001%の最終アッセイ濃度)において、並びにかなりより高い濃度の血清アルブミン(HSA)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 $\text{IC}_{50}$ 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、動物モデルにおいて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。比較のためにセマグルチドを含ませた。

10

#### 【1082】

##### 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のHepes(Gibco 15630)、EDTA(Invitrogen 15575-038)、PBS(Invitrogen 14190-094)、ウシ胎仔血清(Invitrogen 16140-071)、EGTA、 $\text{MgCl}_2$ (Merck 1.05832.1000)、Tween 20(Amresco 0850C335)、SPA粒子(麦芽凝集素(WGA)SPAビーズ、Perkin Elmer RPNQ0001)、 $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7\sim36)\text{NH}_2$ (社内製造)、OptiPlate(商標)-96(Packard 6005290)。

20

#### 【1083】

緩衝液1は、20mMのNa-HEPES+10mMのEDTAからなり、pHは7.4に調節した。緩衝液2は、20mMのNa-HEPES+0.1mMのEDTAからなり、pHは7.4に調節した。アッセイ緩衝液は、5mMのEGTAを補った50mMのHEPES、5mMの $\text{MgCl}_2$ 、0.005%のTween 20からなり、pHは7.4に調節した。8%の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からなった。0.02%の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からなった。

30

#### 【1084】

##### 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。

#### 【1085】

細胞を、DMEM、10%のウシ胎仔血清、1%の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において、5%の $\text{CO}_2$ で増殖させた。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。細胞をリン酸緩衝食塩水で2回洗浄し、収穫した。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、好適な量の緩衝液1(例えば、10ml)中において、ULTRA-THURAX(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、アリコート化してマイナス80℃で貯蔵した。

40

#### 【1086】

##### 手順

1. 受容体結合性アッセイのために、低HSA(0.005%)の存在下において、50  $\mu\text{l}$ のアッセイ緩衝液をアッセイプレートの各ウェルに添加した。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  $\mu\text{l}$ の8%アルブミンストックを、アッセイプレートの各ウェルに添加した。アッセイを工程3により続けた。

50

3. 試験化合物を以下の濃度を得るために順次希釈した： $8 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 $8 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 $8 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 $8 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 $8 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 $8 \times 10^{-12} \text{M}$ 、及び $8 \times 10^{-13} \text{M}$ 。25  $\mu\text{l}$ を、アッセイプレートの適切なウェルに添加した。
4. 細胞膜アリコートを解凍し、それらの使用濃度に希釈した。50  $\mu\text{l}$ 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において10mg/mlに希釈した。50  $\mu\text{l}$ をアッセイプレートの各ウェルに添加した。
6. 25  $\mu\text{l}$ の $[^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7\sim 36)\text{NH}_2$ の480pM溶液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  $\mu\text{l}$ のアリコートを確保した。
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。

【 1 0 8 7 】

#### 計算

TopCount機器からのデータを、GraphPad Prismソフトウェアに移した。個々の繰り返しを、非線形回帰を使用して分析した。ソフトウェアによつてIC50値を計算し、nM単位において報告した。報告された値は、各化合物に対する全ての測定値の平均である。

【 1 0 8 8 】

#### 結果

以下の結果を得た。

【 1 0 8 9 】

10

20

【表 4】

Table 2: GLP-1受容体結合性

実施例番号	低HSA IC <sub>50</sub> (nM)	高HSA IC <sub>50</sub> (nM)
1	0.12	10
2	0.19	11
3	0.41	22
4	0.13	45
5	0.16	14
6	0.05	9.0
7	0.07	19
8	0.19	27
9	0.16	29
10	0.31	30
11	0.35	33
12	0.51	25
13	0.74	18
14	0.04	14
15	0.05	3.4
16	0.10	3.3
17	0.16	3.2
18	0.18	5.7
19	0.15	42
20	0.14	3.7
21	0.13	16
22	0.12	47
23	0.14	16
24	0.16	32
25	0.91	41
26	0.36	29
27	0.66	21
28	0.68	140
29	1.1	110
30	1.2	4.1
31	0.33	7.2
32	0.72	7.4
比較例1	0.27	0.13
比較例2	1.42	0.52
セマグルチド	0.60	420

## 【1090】

全ての化合物は、アルブミンの不在下において、GLP-1受容体に対して非常に良好な結合性を示す。

## 【1091】

(実施例35)

ミニプタでの薬物動態学的研究

この研究の目的は、ミニプタへのi.v.投与の後のGLP-1誘導体のインピボでの延長、す

10

20

30

40

50

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)研究において為され、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有するために要する時間を意味する。

【1092】

実施例3、6、9並びに比較例1及び2の誘導体を、5nmol/kgにおいて投薬した。実施例1、2、4、5、10、11、12、26、及び27の誘導体を、2nmol/kgにおいて投薬した。比較のためにセマグルチドを含ませた(1.5nmol/kgを投薬した)。

【1093】

雄のGottingenミニブタを、Ellegaard Gottingen 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の体重のものを研究に使用した。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。

【1094】

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洗い流し期間を伴う反復薬物動態学的研究に使用した。

【1095】

実施例3、10、11、12、及び27のGLP-1誘導体は、20~40nmol/mlの濃度まで、50mMのリン酸ナトリウム、70mMの塩化ナトリウム、0.05%のポリソルベート20(pH7.4)に溶解させ、実施例1、2、4、5、6、9並びに比較例1及び2の誘導体は、全てを、通常、20~60nmol/mlの濃度まで、2mMの酢酸ナトリウム、250mMのグリセロール、及び0.025%のポリソルベート20(pH4.0)に溶解させた。実施例26の誘導体を、40nmol/mlの濃度まで、8mMのリン酸塩、184Mのプロピレングリコール(pH7.8)に溶解させた。セマグルチドを、15nmol/mlまで、50mMのリン酸ナトリウム、145mMの塩化ナトリウム、0.05%のポリソルベート20(pH7.4)に溶解させた。

【1096】

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)中に収集し、次いで、4 において1942Gで10分間遠心分離した。

【1097】

血漿をピペットによりドライアイス上のMicronicチューブに取り、LOC1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非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。

【1098】

結果

【1099】

10

20

30

40

【表 5】

Table 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	130
2	113
3	159
4	243
5	122
6	143
9	104
10	151
11	160
12	137
26	131
27	138
比較例1	3
比較例2	3
セマグルチド	55

## 【1100】

本発明の試験した誘導体は、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35倍)を有する。

## 【1101】

(実施例36)

ラットにおける薬力学的研究

研究の目的は、痩身の齧歯動物において食物摂取量(FI)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。

## 【1102】

実施例1～6、9～13、及び25～27のGLP-1誘導体を、以下において説明されるように、痩身の雄のSprague Dawleyラットにおいて、単回投与研究にて試験した。誘導体を、50nmol/kg(実施例4、10～13、及び25～27)又は100nmol/kg(実施例1～3、5、6、及び9)の用量において試験した。

## 【1103】

試験すべき化合物あたり6匹の痩身の雄のSprague Dawleyラット(Taconic社、デンマーク)(約300g)(出産から餌NIH31(NIH31M齧歯動物用餌、Taconic Farms, Inc.社(US)から市販、www.taconic.comを参照されたい)を与えた)を、およそ10週齢において研究のために登録した。到着の際、ラットは、背中側の頸部領域に、HM2自動食物摂取システム(Ellegaard systems A/S社、ファボルグ、デンマーク)への登録に使用されるチップが挿入されていた。ラットに、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取させ、およそ22℃の一定温度を維持した。ラットは、1つの檻に3匹ずつ収容し、1～2週間の順化後、BWに応じて投薬した。投薬後、FI及びBWを144

時間の期間毎日記録した。実験後、ラットは安楽死させた。

【 1 1 0 4 】

動物を、以下のような処置を受ける群に分けた: ビヒクルのs.c. 又はGLP-1誘導体(実施例1~6、9~13、及び25~27)のs.c.(この場合、ビヒクルは、50mMのリン酸ナトリウム、70mMの塩化ナトリウム、0.05%のポリソルベート80、pH7.4(実施例3、10~13、及び25~27)であるか、又は2mMの酢酸ナトリウム、250mMのグリセロール、0.025%(体積/体積)のポリソルベート20、pH4(実施例1、2、4~6、及び9)であった)。

【 1 1 0 5 】

GLP-1誘導体を、50又は100nmol/mlの投薬濃度までビヒクルに溶解させた。実験の開始時に一度、1ml/kg(すなわち、ラットの体重300gあたり300 µl)の投薬量をs.c.において、動物に投薬した。

【 1 1 0 6 】

全ての群において、投薬前日のFI及びBWを記録し、それをベースラインとして使用した。GLP-1誘導体の投薬の日、およそ午前10時(0時間)に投薬した。その後の数日間、自動飼料及び水記録システム(HM2、上記を参照されたい)を使用してFIを継続的に記録し、BWを1日1回測定した。ラットを、デジタル計量器(精度0.1g)において個別に体重を測定した。

【 1 1 0 7 】

データは、48時間の時点において測定したFI又はBWにおける変化率として提示される。例えば、各個体に対する48時間でのFIにおける変化率は、以下のように計算される:  $[(48 \text{ 時間での食物摂取量}) - (\text{ベースラインの食物摂取量})] / (\text{ベースラインの食物摂取量}) \times 100\%$  ここで、ベースラインのFIは、いかなる処置も投与する前のレベルを意味し、BW変化についても同様である。負の値は、%減少を意味する。

【 1 1 0 8 】

以下の結果が得られた(それぞれの処置に対応する全ての固体の測定値の平均)。

【 1 1 0 9 】

【表 6】

Table 4: ラットにおける薬力学的研究

実施例番号	食物摂取量における%変化	体重における%変化
	48時間	48時間
1	-75	-12
2	-83	-12
3	-52	-8
4	-56	-11
5	-78	-13
6	-77	-13
9	-80	-14
10	-31	-4
11	-57	-7
12	-53	-7
13	-27	-3
25	-29	-7
26	-32	-3
27	-21	-1

10

20

30

40

50

## 【 1 1 1 0 】

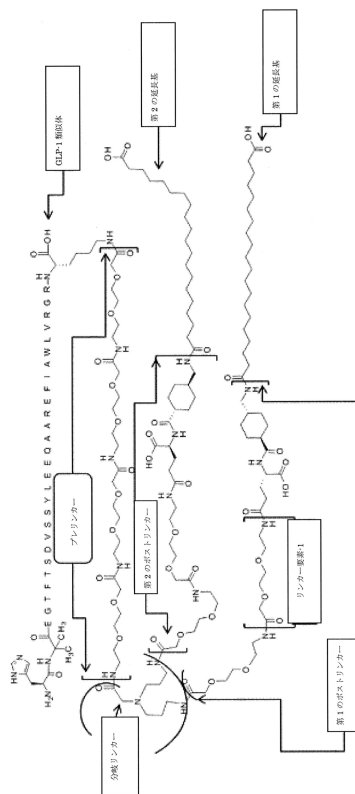
試験した誘導体は、インビボにおいて生物学的に活性であり、50nmol/kg又は100nmol/kgのいずれかの単回のs.c.注射の48時間後において食物摂取量及び体重が減少した。付け加えると、これは単回投与実験であるため、食物摂取量は、体重よりもはるかに直接的な、生理活性の指標である。

## 【 1 1 1 1 】

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は、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が意図されることは理解されるべきである。

10

## 【 図 1 】



【配列表】

0006730278000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

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	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
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	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
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	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(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	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 K	38/26	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
			A 6 1 K	38/16	
			A 6 1 K	38/26	

(72)発明者 ヤコブ・コフォード

デンマーク・２８８０・パウスヴェア・ノヴォ・アレー・(番地なし)

審査官 林 康子

(56)参考文献 特表２００７－５０５８４０(ＪＰ，Ａ)

特表２００２－５１２１７５(ＪＰ，Ａ)

特表２０００－５００５０５(ＪＰ，Ａ)

特表２００８－５３３１０５(ＪＰ，Ａ)

特表２０１８－５０５８５９(ＪＰ，Ａ)

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C 0 7 K 1 4 / 5 7 5

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S  
( S T N )