(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-503770
(P2016-503770A)
(43)公表日　平成28年2月8日(2016.2.8)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 14/575	(2006.01)	C07K	14/575	ZNA	4C084
A61K 38/04	(2006.01)	A61K	37/43		4H045
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P	3/10		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P	3/04		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 99 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-548552 (P2015-548552)
(86)(22)出願日　平成25年12月19日 (2013.12.19)
(85)翻訳文提出日　平成27年7月30日 (2015.7.30)
(86)国際出願番号　PCT/EP2013/077310
(87)国際公開番号　WO2014/096148
(87)国際公開日　平成26年6月26日 (2014.6.26)
(31)優先権主張番号　12306647.4
(32)優先日　平成24年12月21日 (2012.12.21)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　504456798
サノフイ
フランス国、エフ－７５００８・パリ、リユ・ラ・ボエテイ・５４
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸
(72)発明者　トールステン・ハーク
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

最終頁に続く

(54)【発明の名称】官能基化されたエキセンディン－４誘導体

(57)【要約】
本発明は、エキセンディン－４誘導体及び例えば、糖尿病及び肥満を含む代謝症候群の障害の処置、さらには過剰な食物摂取の減少におけるそれらの医学的使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
R^1-Z-R^2 （Ｉ）
［式中、Ｚは、式（ＩＩ）
Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｘ３－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｘ１２－Ｇｌｎ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｘ１９－Ｘ２０－Ｘ２１－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｘ２８－Ｘ２９－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｘ４０
（ＩＩ）
を有するペプチド部分であり、
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４は、$-NH_2$基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで$-NH_2$側鎖基は$-C(O)-R^5$により官能基化され、ここでR^5は、５０個まで又は１００個までの炭素原子並びに場合によりハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分であってもよく、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ及びＶａｌから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｌｙｓ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ及びＤ－Ａｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は、存在しないか、又はＬｙｓを表し、
R^1はNH_2を表し、
R^2は、ペプチド化合物のＣ末端基を表し、かつＯＨ及びNH_2から選択される］
を有するペプチド化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。
【請求項２】
式中、
Ｘ１４は、官能基化されたＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ又はＤａｐのような、官能基化された$-NH_2$側鎖基を含むアミノ酸残基を表し、ここで$-NH_2$側鎖基の少なくとも１つのＨ原子が$-C(O)-R^5$で置き換えられており、これが、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル－、６－［（４，４－ジフェニル－シクロヘキシルオキシ）－ヒドロキシ－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、ヘキサデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［３－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－プロピオニルアミノ］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノイルアミノ

）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ヘキサノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－（１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイルアミノ）－４－カルボキシ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシ－ヘキシルカルバモイル）－ウンデカノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－ドデシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ドコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－ノナデカ－１０－エノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－デシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（４’－オクチルオキシ－ビフェニル－４－カルボニル）－アミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１２－フェニル－ドデカノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－イコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－、３－（３－ヘキサデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－、３－ヘキサデカノイルアミノ－プロピオニル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｒ）－４－（（３Ｒ，５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ，１４Ｒ，１７Ｒ）－３，７，１２－トリヒドロキシ－８，１０，１３－トリメチル－ヘキサデカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ペンタノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｒ）－４－（（３Ｒ，５Ｒ，８Ｒ，９Ｓ，１０Ｓ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０，１３－ジメチル－ヘキサデカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ペンタノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｓ，１０Ｒ）－９，１０，１６－トリヒドロキシ－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリル－、テトラデカノイル－、１１－カルボキシ－ウンデカノイル－、１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、６－［ヒドロキシ－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、６－［ヒドロキシ－（５－フェニル－ペンチルオキシ）－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、４－（ナフタレン－２－スルホニルアミノ）－４－オキソ－ブチリル－、４－（ビフェニル－４－スルホニルアミノ）－４－オキソ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル－、２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシ－ノナデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリルアミノ）－ブチリル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１６－１Ｈ－テトラゾール－５－イル－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１６－カルボキシ－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１０－（４－カルボキシ－フェノキシ）－デカノイルアミノ］－ブチリルアミノ｝－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｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（７－カルボキシ－ヘプタノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１１－カルボキシ－ウンデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１３－カルボキシ－トリデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシ－ノナデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－から選択され、

Ｘ４０は存在しないか又はＬｙｓを表す、

請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
式中、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、ヘキサデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－から選択される基のうちの１つにより官能基化されている、
請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
式中、Ｘ１４はＣ（Ｏ）－R^5で官能基化されたＬｙｓであり、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７６）、及び３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル　（β－Ａｌａ－β－Ａｌａ－ｘ７０）からなる群より選択される、
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
R^2がNH_2である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
ペプチド化合物が、ＧＩＰ受容体で天然ＧＩＰの活性と比較して、少なくとも０．０４％、好ましくは少なくとも０．０８％、より好ましくは少なくとも０．２％の相対的活性を有する、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
ペプチド化合物が、ＧＬＰ－１受容体でＧＬＰ－１（７－３６）の活性と比較して、少なくとも０．０７％、好ましくは少なくとも０．１％、より好ましくは少なくとも０．１４％、より好ましくは少なくとも０．３５％そしてなおより好ましくは少なくとも０．４％の相対的活性を示す、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８】
ペプチド化合物が、グルカゴン受容体で天然のグルカゴンの活性と比較して、少なくとも０．１％、好ましくは少なくとも０．２％、より好ましくは少なくとも０．３％、より好ましくは少なくとも０．４％、そしてなおより好ましくは少なくとも０．５％の相対的活性をさらに示す、請求項６または７に記載の化合物。
【請求項９】
式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
式中、
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
式中、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
式中、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、

Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つにより官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９、１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｘ１９がＡｌａを表す、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｘ２８がＡｌａを表し、
Ｘ２９がＧｌｙを表す、
請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｘ２８がＡｓｎを表し、
Ｘ２９がＴｈｒを表す、
請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１７】
式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}で官能基化されており、ここでＲ^{5}は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－（γＥ－γＥ－ｘ７０）、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－（βＡ－βＡ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７６）から選択され、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
式中、

Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}で官能基化されており、ここでＲ^{5}は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ５３）であり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９、１２～１７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１９】

式中、
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}で官能基化されており、ここでＲ^{5}は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－　（βＡ－βＡ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ７６）から選択され、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～１１、１４～１７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２０】

配列番号８～３９の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２１】

配列番号８～１０及び１２～３８の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２２】

配列番号８～１３及び３９の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２３】

配列番号８～１０及び１２～１３の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される

、請求項２１に記載の化合物。
【請求項２４】
配列番号１４～２１の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２５】
配列番号２２～３８の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２６】
薬剤、特にヒト医薬における使用のための、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２７】
少なくとも１つの薬学的に許容しうる担体と一緒に、医薬組成物中に活性薬剤として存在する、請求項２６に記載の使用のための化合物。
【請求項２８】
少なくとも１つのさらなる治療活性薬剤と一緒になった、請求項２６又は２７に記載の使用のための化合物であって、ここでさらなる治療活性薬剤は、インスリン及びインスリン誘導体、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１アナログ及びＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ポリマー結合ＧＬＰ－１及びＧＬＰ－１アナログ、二重ＧＬＰ１／グルカゴンアゴニスト、ＰＹＹ３－３６又はそのアナログ、膵臓ポリペプチド又はそのアナログ、グルカゴン受容体アゴニスト、ＧＩＰ受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、グレリンアンタゴニスト又は逆アゴニスト、Ｘｅｎｉｎ及びそのアナログ、ＤＤＰ－ＩＶ阻害剤、ＳＧＬＴ２阻害剤、二重ＳＧＬＴ２／ＳＧＬＴ１阻害剤、ビグアニド　チアゾリジンジオン、二重ＰＰＡＲアゴニスト、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、アミリン及びアミリンアナログ、ＧＰＲ１１９アゴニスト、ＧＰＲ４０アゴニスト、ＧＰＲ１２０アゴニスト、ＧＰＲ１４２アゴニスト、全身性又は低吸収性ＴＧＲ５アゴニスト、Ｃｙｃｌｏｓｅｔ、１１－ベーター－ＨＳＤの阻害剤、グルコキナーゼの活性化因子、ＤＧＡＴの阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ１の阻害剤、グルコース－６－ホスファターゼの阻害剤、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼの阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼの阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害剤、アルファ２－アンタゴニスト、ＣＣＲ－２アンタゴニスト、グルコース輸送体－４の調節因子、ソマトスタチン受容体３アゴニスト、ＨＭＧ－ＣｏＡ－還元酵素阻害剤、フィブラート、ニコチン酸及びその誘導体、ニコチン酸受容体１アゴニスト、ＰＰＡＲ－アルファ、ガンマ又はアルファ／ガンマ）アゴニスト又は調節因子、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、ＡＣＡＴ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸結合物質、ＩＢＡＴ阻害剤、ＭＴＰ阻害剤、ＰＣＳＫ９の調節因子、肝臓選択的甲状腺ホルモン受容体βアゴニストによるＬＤＬ受容体上方調節因子、ＨＤＬ上昇化合物、脂質代謝調節因子、ＰＬＡ２阻害剤、アポＡ－Ｉエンハンサー、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、オメガ－３脂肪酸及びその誘導体、肥満の処置のための活性物質、例えばシブトラミン、テソフェンシン、オルリスタット、ＣＢ－１受容体アンタゴニスト、ＭＣＨ－１アンタゴニスト、ＭＣ４受容体アゴニスト及び部分的アゴニスト、ＮＰＹ５又はＮＰＹ２アンタゴニスト、ＮＰＹ４アゴニスト、ベーター－３－アゴニスト、レプチン又はレプチンミメティック、５ＨＴ２ｃ受容体のアゴニスト、又はブプロピオン／ナルトレキソン（ＣＯＮＴＲＡＶＥ）、ブプロピオン／ゾニサミド（ＥＭＰＡＴＩＣ）、ブプロピオン／フェンテルミンもしくはプラムリンチド／メトレレプチンの組み合わせ、ＱＮＥＸＡ（フェンテルミン＋トピラマート）、リパーゼ阻害剤、血管新生抑制剤、Ｈ３アンタゴニスト、ＡｇＲＰ阻害剤、三重モノアミン取り込み阻害剤（ノルエピネフリン及びアセチルコリン）、ＭｅｔＡＰ２阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬ジルチアゼムの経鼻製剤、線維芽細胞増殖因子受容体４の産生に対するアンチセンス、プロヒビチン標的ペプチド－１、高血圧、慢性心不全もしくはアテローム性動脈硬化症に影響する薬物、例えばアンギオテンシンＩＩ受容体アンタゴニ

スト、ＡＣＥ阻害剤、ＥＣＥ阻害剤、利尿薬、ベータ遮断薬、カルシウムアンタゴニスト、中枢作用性昇圧薬、アルファ－２－アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤の組から選択される、上記化合物。

【請求項２９】

さらなる治療活性薬剤が、特にＧＬＰ－１アゴニスト及び／又はインスリンもしくはインスリンアナログ及び／又は胃腸管ペプチドである、少なくとも１つのさらなる治療活性薬剤と一緒になった、請求項２６又は２７に記載の使用のための化合物。

【請求項３０】

高血糖、２型糖尿病、耐糖能障害、１型糖尿病、肥満、代謝症候群及び神経変性障害の処置又は予防のため、特に、２型糖尿病の疾患進行の遅延又は予防、代謝症候群の処置、肥満の処置又は過体重の予防のため、食物摂取の減少、エネルギー消費の増加、体重減少、耐糖能障害（ＩＧＴ）から２型糖尿病への進行の遅延；２型糖尿病からインスリンを必要とする糖尿病への進行の遅延；食欲の調節；満腹誘発；成功した減量後の体重再増加の予防；過体重又は肥満に関連する疾患又は状態の処置；過食症の処置；気晴らし食いの処置；アテローム性動脈硬化症、高血圧、ＩＧＴ、脂質異常症、冠動脈心疾患、脂肪肝の処置、ベーター遮断薬中毒の処置、Ｘ線、ＣＴ及びＮＭＲスキャニングのような技術を使用する胃腸管の検査と関連して有用な胃腸管の運動性の抑制のための使用のための、請求項２６～２９のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

【請求項３１】

高血糖、２型糖尿病、肥満の処置又は予防のための、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

発明の分野

本発明は、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）受容体、及び場合によりグルカゴン受容体（ＧＣＧ）を活性化するエキセンディン－４ペプチドアナログ、並びに例えば糖尿病及び肥満を含む代謝症候群の障害の処置、さらには過剰な食物摂取の減少におけるそれらの医学的使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

発明の背景

エキセンディン－４は、アメリカドクトカゲ（Ｇｉｌａ　ｍｏｎｓｔｅｒ）（Ｈｅｌｏｄｅｒｍａ　ｓｕｓｐｅｃｔｕｍ）の唾液腺により産生される３９アミノ酸のペプチドである（非特許文献１）。エキセンディン－４は、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）受容体の活性化因子であるが、ＧＩＰ受容体の非常に低い活性化しか示さず、そしてグルカゴン受容体を活性化しない（表１を参照のこと）。

【０００３】

【表１】

表１：増加する濃度で、かつ方法に記載されるように形成されたｃＡＭＰを測定した、ヒトＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴン受容体におけるエキセンディン－４の効力（ｐＭで示される）

配列番号	ペプチド	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGIP R [pM]	EC50 h グルカゴン R [pM]
1	エキセンディン-4	0.4	12500.0	>10000000

【０００４】
エキセンディン－４は、観察される血糖調節（ｇｌｕｃｏｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ）作用の多くをＧＬＰ－１と共有する。臨床及び非臨床試験は、インスリン合成及び分泌におけるグルコース依存性増強、グルカゴン分泌のグルコース依存性抑制、胃内容排出の遅延、食物摂取及び体重の減少、並びにベータ細胞質量及びベータ細胞機能のマーカーの増加を含むいくつかの有益な抗糖尿病特性を有するということを示した（非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４）。
【０００５】
これらの効果は、糖尿病だけでなく、肥満に罹患した患者にも有益である。肥満を有する患者は、糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管及び筋骨格疾患になるより高い危険性を有する。
【０００６】
ＧＬＰ－１及びＧＩＰと比較して、エキセンディン－４は、ジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ４）による切断に対してより抵抗性であり、よりインビボでのより長い半減期及び作用持続期間をもたらす（非特許文献５；非特許文献６）。
【０００７】
エキセンディン－４はまた、ＧＬＰ－１、グルカゴン又はオキシントモジュリンと比較した場合に、中性エンドペプチダーゼ（ＮＥＰ）による分解に対してかなりより安定であることが示された（非特許文献７）。
【０００８】
それにもかかわらず、エキセンディン－４は、位置１４におけるメチオニン酸化（非特許文献８）の上に、位置２８におけるアスパラギンの脱アミド及び異性化（特許文献１）に起因して化学的に不安定である。
【０００９】
エキセンディン－４のアミノ酸配列を配列番号１として示す：
ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ－NH_2
【００１０】
ＧＬＰ－１（７－３６）－アミドのアミノ酸配列を配列番号２として示す：
ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ－NH_2
【００１１】
リラグルチドは、とりわけ他の修飾の中でも、脂肪酸が位置２０においてリジンに連結されて長期の作用持続期間をもたらす、市販の化学修飾ＧＬＰ－１アナログである（非特許文献９；非特許文献１０）。
【００１２】
リラグルチドのアミノ酸配列を配列番号３として示す：
ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫ（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－）ＥＦＩＡＷＬＶＲＧＲＧ－ＯＨ
【００１３】
ＧＩＰ（グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド）は、食物摂取後に腸管Ｋ細胞から放出される４２アミノ酸ペプチドである。ＧＩＰ及びＧＬＰ－１は、インクレチン効果の主な原因である２つの腸管内分泌細胞由来ホルモンであり、経口グルコース負荷に対するインスリン応答の７０％超を占める（非特許文献１１）。
【００１４】
ＧＩＰのアミノ酸配列を配列番号４として示す：
ＹＡＥＧＴＦＩＳＤＹＳＩＡＭＤＫＩＨＱＱＤＦＶＮＷＬＬＡＱＫＧＫＫＮＤＷＫＨＮＩＴＱ－ＯＨ
【００１５】
グルカゴンは、循環グルコースが低い場合に血流中に放出される２９アミノ酸ペプチドである。グルカゴンのアミノ酸配列を配列番号５に示す：

ＨＳＱＧＴＦＴＳＤＹＳＫＹＬＤＳＲＲＡＱＤＦＶＱＷＬＭＮＴ－ＯＨ

【００１６】

血中グルコースレベルが正常より低下する低血糖の間、グルカゴンは肝臓にグリコーゲンを分解してグルコースを放出するようシグナル伝達し、正常レベルに達するまで血中グルコースレベルの増加を引き起こす。低血糖は、糖尿病に起因する高血糖（上昇した血中グルコースレベル）を有する、インスリンで処置された患者の一般的な副作用である。従って、グルコース調節におけるグルカゴンの最も主要な役割は、インスリン作用に対抗して血中グルコースレベルを維持することである。

【００１７】

Ｈｏｌｓｔ（非特許文献１２）及びＭｅｉｅｒ（非特許文献１３）は、ＧＬＰ－１、リラグルチド及びエキセンディン－４のようなＧＬＰ－１受容体アゴニストが、空腹時及び食後のグルコース（ＦＰＧ及びＰＰＧ）を減少させることによりＴ２ＤＭを有する患者における血糖管理を改善するということを記載する。ＧＬＰ－１受容体に結合して活性化するペプチドは、特許出願特許文献２、特許文献３及び特許文献４（これらの内容は本明細書に参照により加入される）に記載される。

【００１８】

１つの製剤中のＧＬＰ－１及びＧＩＰの作用を組みわせることによるＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の二重活性化は、市販のＧＬＰ－１アゴニストのリラグルチドと比較して、Ｔ２ＤＭ及び肥満を有するマウスにおいて血中グルコースレベルの有意に良好な減少、増加したインスリン分泌及び減少した体重を伴う治療原理をもたらすということが記載されてきた（例えば、非特許文献１４）。天然のＧＬＰ－１及びＧＩＰは、ヒトにおいて同時注入（ｃｏ－ｉｎｆｕｓｉｏｎ）後にＧＬＰ－１単独と比較して優位に増加したインスリン分泌作用を伴い相加様式で相互作用するということが証明された（非特許文献１５）。

【００１９】

ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体及びグルカゴン受容体に対するアゴニズムを組み合わせるハイブリッド分子を設計することは、市販のＧＬＰ－１アゴニストのリラグルチドと比較して、血中グルコースレベルの有意に良好な減少、増加したインスリン分泌及び減量に対するなおより顕著な有意な効果を達成する治療可能性を提供する（例えば、非特許文献１６）

【先行技術文献】

【特許文献】

【００２０】

【特許文献１】WO 2004/035623
【特許文献２】WO1998008871
【特許文献３】WO2008081418
【特許文献４】WO2008023050

【非特許文献】

【００２１】

【非特許文献１】Eng J. et al., J. Biol. Chem., 267:7402-05,1992
【非特許文献２】Gentilella R et al., Diabetes Obes Metab., 11:544-56, 2009
【非特許文献３】Norris SL et al., Diabet Med., 26:837-46, 2009
【非特許文献４】Bunck MC et al., Diabetes Care., 34:2041-7, 2011
【非特許文献５】Eng J., Diabetes, 45 (Suppl 2):152A (abstract 554), 1996
【非特許文献６】Deacon CF, Horm Metab Res, 36: 761-5, 2004
【非特許文献７】Druce MR et al., Endocrinology, 150(4), 1712-1721, 2009
【非特許文献８】Hargrove DM et al., Regul. Pept., 141: 113-9, 2007
【非特許文献９】Drucker DJ et al, Nature Drug Disc. Rev. 9, 267-268, 2010
【非特許文献１０】Buse, JB et al., Lancet, 374:39-47, 2009
【非特許文献１１】Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132: 2131－2157

【非特許文献１２】Holst, J. J. Physiol. Rev. 2007, 87, 1409
【非特許文献１３】Meier, J. J. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 728
【非特許文献１４】VA Gault et al., Clin Sci (Lond), 121, 107-117, 2011
【非特許文献１５】MA Nauck et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 912-917, 1993
【非特許文献１６】VA Gault et al., Clin Sci (Lond), 121, 107-117, 2011

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００２２】
本発明の化合物は、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体並びに場合によりグルカゴン受容体においてアゴニスト活性を示し、かつとりわけ、好ましくは以下の改変を有するエキセンディン－４誘導体である：位置１におけるＴｙｒ及び位置１２におけるＩｌｅ。
【００２３】
驚くべきことに、位置１のＴｙｒ及び位置１２のＩｌｅによる選択的ＧＬＰ－１Ｒアゴニストエキセンディン－４の改変が、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体における高い二重活性を有するペプチドを生じるということが見出された。、ＧＬＰ－１自体のような他のＧＬＰ－１アゴニストにおける同じ改変は、表２に示されるように、ＧＩＰ受容体において高い活性を生じないので、この観察は驚くべきものである。
【００２４】
【表２】

表２：増加する濃度で、かつ方法に記載されるように、形成されたｃＡＭＰを測定した、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体におけるエキセンディン－４及びＧＬＰ－１ペプチドアナログの効力（ｐＭで示される）

配列番号	ペプチド	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]
6	Tyr(1)Ile(12)-エキセンディン-4	93.9	1.3
7	Tyr(1)Ile(12)-GLP1	3660.0	5.0

【００２５】
ＧＩＰ及びＧＬＰ－１受容体の両方並びに場合によりグルカゴン受容体に結合して活性化し、血糖管理を改善し、体重増加を抑制し、かつ食物摂取を減少させるペプチドが、特許出願ＷＯ２０１１／１１９６５７　Ａ１、ＷＯ２０１２／１３８９４１　Ａ１、ＷＯ２０１０／０１１４３９　Ａ２、ＷＯ２０１０／１４８０８９　Ａ１、ＷＯ２０１１／０９４３３７　Ａ１、ＷＯ２０１２／０８８１１６　Ａ２（これらの内容は参照により本明細書に加入される）に記載される。これらの出願は、ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体及び場合によりグルカゴン受容体の混合アゴニストが、天然ＧＩＰ又はグルカゴン配列のアナログとして設計され得るということを開示する。
【００２６】
本発明の化合物は、位置１０にロイシン及び位置１３にグルタミンを含むエキセンディン－４ペプチドアナログである。Ｋｒｓｔｅｎａｎｓｋｙら（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２５，３８３３－３８３９，１９８６）は、その受容体相互作用及びアデニル酸シクラーゼの活性に関してグルカゴンの残基１０～１３の重要性を示す。本発明のエキセンディン－４ペプチドアナログにおいて、基本的な残基のいくつかはグルカゴンの残基と異なる。特に、残基Ｔｙｒ１０及びＴｙｒ１３は、位置１０においてロイシンで、かつ位置１３においてグルタミン、非芳香族極性アミノ酸で置き換えられている。この置換えは、特に位置２３におけるイソロイシン及び位置２４におけるグルタミンと組み合わせて、溶液中

の溶解度又は凝集挙動のような潜在的に改善された生物物理的特性を有するキセンディン－４誘導体をもたらす。エキセンディン－４アナログの位置１３における芳香族アミノ酸の極性アミノ酸との非保存的置換は、驚くべきことに、ＧＩＰ受容体及び場合によりグルカゴン受容体に対して高い活性を有するペプチドを生じる。

【００２７】

さらに、本発明の化合物は、位置１４に脂肪酸アシル化残基を有するエキセンディン－４誘導体である。位置１４におけるこの脂肪酸官能基化は、改善された薬物動態プロフィールをもたらす。驚くべきことに、位置１４における脂肪酸官能基化はまた、例えば、実施例９、表８に示される、有意に高いＧＩＰＲ活性を有するペプチドをもたらす。

【００２８】

発明の要旨

ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体並びに場合によりグルカゴン受容体を強く活性化するエキセンディン－４アナログが本明細書において提供される。これらのエキセンディン－４アナログにおいて、他の置換の中でも、位置１４におけるメチオニンは、側鎖に－NH_2基を有し、これが親油性側鎖（例えば、場合によりリンカーと組み合わされた脂肪酸）でさらに置換されたアミノ酸で置き換えられる。

【００２９】

本発明は、式（Ｉ）：

R^1-Z-R^2　　（Ｉ）

［式中、Ｚは式（ＩＩ）

Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｘ３－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｘ１２－Ｇｌｎ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｘ１９－Ｘ２０－Ｘ２１－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｘ２８－Ｘ２９－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｘ４０

（ＩＩ）

を有するペプチド部分であり、

Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１４は、－NH_2基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は、－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－R^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^5又はR^5、好ましくは－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は、５０個まで又は１００個までの炭素原子、並びに場合により、ハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分であってもよく、

Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｉｌｅ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１８は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ａｉｂ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１９は、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｐｈｅ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、Ａｒｇ、Ｐｉｐ、（Ｓ）ＭｅＬｙｓ、（Ｒ）ＭｅＬｙｓ、（Ｓ）ＭｅＯｒｎ及び（Ｒ）ＭｅＯｒｎから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ａｉｂ及びＳｅｒから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｌａ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ４０は、存在しないか、又は－NH_2基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は、－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－R^5、－

Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{5}又はＲ^5、好ましくは－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}で場合により官能基化されており、ここでＲ^{5}は、５０個まで又は１００個までの炭素原子並びに場合により、ハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分であってもよく、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表し、
Ｒ^{2}はＯＨ又はＮＨ$_2$を表す］
を有するペプチド化合物、又はその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【００３０】
本発明の化合物は、細胞内ｃＡＭＰ形成を刺激することができるという観察により決定されるとおり、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体アゴニスト並びに場合によりグルカゴン受容体アゴニストである。アゴニストの細胞アッセイにおけるインビトロ効力決定は、方法に記載されるように、最大応答の５０％活性化を引き起こす濃度（ＥＣ５０）を決定することにより定量化される。

【００３１】
従って、特定の実施態様において、本発明は、式（Ｉ）：
Ｒ^1－Ｚ－Ｒ^2　　（Ｉ）
［式中、Ｚは、式（ＩＩ）
Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｘ３－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｘ１２－Ｇｌｎ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｘ１９－Ｘ２０－Ｘ２１－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｘ２８－Ｘ２９－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｘ４０　　（ＩＩ）
を有するペプチド部分であり、
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４は、－ＮＨ$_2$基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｒ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{5}又はＲ^5、好ましくは－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}で官能基化されており、ここでＲ^{5}は、５０個まで又は１００個までの炭素原子、並びに場合により、ハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分であり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｉｌｅ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ａｉｂ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｐｈｅ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、Ａｒｇ、Ｐｉｐ、（Ｓ）ＭｅＬｙｓ、（Ｒ）ＭｅＬｙｓ、（Ｓ）ＭｅＯｒｎ及び（Ｒ）ＭｅＯｒｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ａｉｂ及びＳｅｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｌａ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は、存在しないか、又は－ＮＨ$_2$基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｒ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{5}又はＲ^5、好ましくは－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}で場合により官能基化されており、ここでＲ^{5}は、５０個まで又は１００個までの炭素原子、並びに場合により、ハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分であってもよく、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表し、

R^2はＯＨ又はNH_2を表す］
を有するペプチド化合物、又はその塩もしくは溶媒和物を提供し、ここで該ペプチド化合物は、ＧＩＰ受容体において天然ＧＩＰの活性と比較して、少なくとも０．０４％、好ましくは少なくとも０．０８％、より好ましくは少なくとも０．２％の相対的活性を有する。

【００３２】
さらに、特に親油性残基でさらに置換されている位置１４におけるリジンを有するペプチド化合物は、ＧＬＰ－１受容体においてＧＬＰ－１（７－３６）の活性と比較して、少なくとも０．０７％、好ましくは少なくとも０．１％、より好ましくは少なくとも０．１４％、より好ましくは少なくとも０．３５％、そしてなおより好ましくは少なくとも０．４％の相対的活性を示す。

【００３３】
さらに、特に親油性残基でさらに置換された位置１４におけるリジンを有するペプチド化合物は、ＧＩＰ受容体において天然ＧＩＰの活性（EC_{50}＝０．４ｐＭ）と比較して、少なくとも０．０４％（すなわち、EC_{50}＜１０００ｐＭ）、より好ましくは０．０８％（すなわち、EC_{50}＜５００ｐＭ）、そしてなおより好ましくは０．２％（すなわち、EC_{50}＜２００ｐＭ）の相対的活性を示す。

【００３４】
場合により、いくつかの実施態様において、特に親油性残基でさらに置換された位置１４におけるリジンを有するペプチド化合物は、グルカゴン受容体において天然グルカゴンの活性と比較して、少なくとも０．１％、好ましくは少なくとも０．２％、より好ましくは少なくとも．３％、より好ましくは少なくとも０．４％、そしてなおより好ましくは少なくとも０．５％の相対的活性を示す。

【００３５】
本明細書で使用される用語「活性」は、好ましくは、ヒトＧＬＰ－１受容体、ヒトＧＩＰ受容体及び場合によりヒトグルカゴン受容体を活性化する化合物の能力を指す。より好ましくは、本明細書で使用される用語「活性」は、細胞内ｃＡＭＰ形成を刺激する化合物の能力を指す。本明細書で使用される用語「相対的活性」は、別の受容体アゴニストと比較して、又は別の受容体と比較して、特定の比で受容体を活性化する化合物の能力を指すと理解される。（例えばｃＡＭＰレベルを測定することによる）アゴニストによる受容体の活性化は、例えば実施例において記載されるように、本明細書に記載されるように決定される。

【００３６】
一実施態様によれば、本発明の化合物は、ｈＧＬＰ－１受容体について、５００ｐＭ又はそれ以下、好ましく２００ｐＭ又はそれ以下；より好ましくは１５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは９０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは８０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは７０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは６０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは４０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは３０ｐＭ又はそれ以下、そしより好ましくは２０ｐＭ又はそれ以下のEC_{50}を有する。

【００３７】
一実施態様によれば、本発明の化合物は、ｈＧＩＰ受容体について、５００ｐＭ又はそれ以下、好ましくは２００ｐＭ又はそれ以下；より好ましくは１５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは９０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは８０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは７０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは６０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは４０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは３０ｐＭ又はそれ以下、そしてより好ましくは２０ｐＭ又はそれ以下のEC_{50}を有する。

【００３８】
別の実施態様によれば、本発明の化合物は、ｈグルカゴン受容体について、５００ｐＭ

又はそれ以下、好ましくは２００ｐＭ又はそれ以下；より好ましくは１５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは９０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは８０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは７０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは６０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは４０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは３０ｐＭ又はそれ以下、そしてより好ましくは２０ｐＭ又はそれ以下のＥＣ$_{50}$を場合により有する。

【００３９】

別の実施態様によれば、本発明の化合物は、ｈＧＬＰ－１受容体について、５００ｐＭ又はそれ以下、好ましくは２００ｐＭもしくはそれ以下；より好ましくは１５０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは１００ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは９０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは８０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは７０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは６０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは５０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは４０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは３０ｐＭもしくはそれ以下、そしてより好ましくは２０ｐＭもしくはそれ以下のＥＣ$_{50}$、及び／又はｈＧＩＰ受容体について、５００ｐＭもしくはそれ以下、好ましくは２００ｐＭもしくはそれ以下；より好ましくは１５０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは１００ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは９０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは８０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは７０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは６０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは５０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは４０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは３０ｐＭもしくはそれ以下、そしてより好ましくは２０ｐＭもしくはそれ以下のＥＣ$_{50}$、及び／又は場合により、ｈグルカゴン受容体について、５００ｐＭもしくはそれ以下、好ましくは２００ｐＭもしくはそれ以下；より好ましくは１５０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは１００ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは９０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは８０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは７０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは６０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは５０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは４０ｐＭもしくはそれ以下、より好ましくは３０ｐＭもしくはそれ以下、そしてより好ましくは２０ｐＭもしくはそれ以下のＥＣ$_{50}$を有する。

【００４０】

さらに別の実施態様において、両方の受容体、すなわち、ｈＧＬＰ－１受容体及びｈＧＩＰ受容体についてのＥＣ$_{50}$は、５００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは２００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは９０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは８０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは７０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは６０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは４０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは３０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは２０ｐＭ又はそれ以下である。

【００４１】

さらに別の実施態様において、全て３つの受容体について、すなわち、ｈＧＬＰ－１受容体、ｈＧＩＰ受容体及びｈグルカゴン受容体についてのＥＣ$_{50}$は、５００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは２００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは１００ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは９０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは８０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは７０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは６０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは５０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは４０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは３０ｐＭ又はそれ以下、より好ましくは２０ｐＭ又はそれ以下である。

【００４２】

ｈＧＬＰ－１受容体、ｈＧＩＰ受容体及びｈグルカゴン受容体についてのＥＣ$_{50}$は、本明細書の方法において記載され、かつ実施例９において記載される結果を生じるために使用されるように決定され得る。

【００４３】

本発明の化合物は、患者の腸通過（ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｐａｓｓａｇｅ）を減少させ、胃内容物を増加させ、かつ／又は食物摂取を減少させる能力を有する。本発明の化合物のこれらの活性を、当業者に公知であり、かつ方法において本明細書にも記載される動物モデルにおいて評価することができる。このような実験の結果は実施例１１及び１２に記載される。本発明の好ましい化合物は、０．０２ｍｇ／体重ｋｇの単回用量、好ましくは皮下用量として投与された場合に、マウス、好ましくは雌性ＮＭＲＩマウスの胃内容物を、少なくとも２５％、より好ましくは少なくとも３０％、より好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、より好ましくは少なくとも６０％、より好ましくは少なくとも７０％、より好ましくは少なくとも８０％増加させ得る。

【００４４】

好ましくは、この結果は、それぞれの化合物の投与後１時間、かつボーラスの投与後３０分で測定され、かつ／又は０．０２ｍｇ／体重ｋｇの単回用量、好ましくは皮下用量として投与された場合に、マウス、好ましくは雌性ＮＭＲＩマウスの腸通過を、少なくとも４５％；より好ましくは少なくとも５０％、より好ましくは少なくとも５５％、より好ましくは少なくとも６０％、そしてより好ましくは少なくとも６５％減少させ；かつ／もしくは０．０１ｍｇ／体重ｋｇの単回用量、好ましくは皮下用量として投与された場合に、マウス、好ましくは雌性ＮＭＲＩマウスの食物摂取を、少なくとも１０％、より好ましくは１５％、より好ましくは２０％減少させる。

【００４５】

本発明の化合物は、患者の血中グルコースレベルを減少させ、かつ／又はＨｂＡ１ｃレベルを減少させる能力を有する。本発明の化合物のこれらの活性を、当業者に公知で、かつ方法において本明細書にも記載される動物モデルにおいて評価することができる。このような実験の結果を実施例１３、１４、１６及び１７に記載する。

【００４６】

本発明の好ましい化合物は、０．０１ｍｇ／体重ｋｇの単回用量、好ましくは皮下用量として投与された場合に、マウス、好ましくは雌性レプチン受容体欠損糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスにおいて、２４時間の期間にわたって血中グルコースレベルを、少なくとも４ｍｍｏｌ／Ｌ；より好ましくは少なくとも６ｍｍｏｌ／Ｌ、より好ましくは少なくとも８ｍｍｏｌ／Ｌ減少させ得る。用量が０．１ｍｇ／体重ｋｇまで増加され得る場合、単回用量、好ましくは皮下用量として投与された場合に、血中グルコースレベルのより顕著な減少がマウスにおいて２４時間の期間にわたって観察され得る。好ましくは、本発明の化合物は、少なくとも７ｍｍｏｌ／Ｌ；より好ましくは少なくとも９ｍｍｏｌ／Ｌ、より好ましくは少なくとも１１ｍｍｏｌ／Ｌの減少をもたらす。本発明の化合物は、好ましくは、０．０１ｍｇ／ｋｇからおよそ点火値（ｉｇｎｉｔｉｏｎ　ｖａｌｕｅ）までの日用量で投与された場合に、マウスのＨｂＡ１ｃレベルの増加を４週間の期間にわたって減少させる。

【００４７】

本発明の化合物はまた、患者の体重を減少させる能力を有する。本発明の化合物のこれらの活性は、当業者に公知であり、かつ方法並びに実施例１３及び１５において本明細書にも記載される動物モデルにおいて評価され得る。

【００４８】

驚くべきことに、式（Ｉ）のペプチド化合物、特に親油性残基でさらに置換されている位置１４のリジン（又は近いアナログ）を含むものは、非常に強いＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体活性化を示し；さらに位置３におけるＧｌｎのようなアミノ酸と組み合わせても、非常に強いグルカゴン受容体活性化がもたらされ得るということが見出された。

【００４９】

位置１４にアセチル化リジンを含むＧＬＰ－１アナログが天然ＧＬＰ－１と比較して有意に減少した効力を示したということが文献（Ｍｕｒａｇｅ　ＥＮ　ｅｔ　ａｌ．、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１６（２００８）、１０１０６－１０１１２）に記載される。

【００５０】

さらに、エキセンディン－４のコア構造に存在するメチオニンの酸化（インビトロ又はインビボ）は、式（Ｉ）のペプチド化合物ではもはや可能ではない。

【００５１】

さらに、本発明の化合物は、好ましくは、酸性及び／又は生理的ｐＨ値で、例えば、ｐＨ４．５及び／又はｐＨ７．４で２５℃にて高い溶解度、別の実施態様では、少なくとも０．５ｍｇ／ｍｌ、そして特定の実施態様では少なくとも１．０ｍｇ／ｍｌを有する。

【００５２】

さらに、一実施態様によれば、本発明の化合物は、好ましくは、溶液で貯蔵された場合に高い安定性を有する。安定性を決定するための好ましいアッセイ条件は、溶液でｐＨ４．５又はｐＨ７．４にて２５℃で７日間の貯蔵である。ペプチドの残りの量は、方法及び実施例に記載されるようにクロマトグラフィー分析により決定される。好ましくは、ｐＨ４．５又はｐＨ７．４での溶液で２５℃で７日間後に、残りのペプチドの量は少なくとも８０％、より好ましくは少なくとも８５％、なおより好ましくは少なくとも９０％そしてなおより好ましくは少なくとも９５％である。

【００５３】

好ましくは、本発明の化合物は、３９～４０個のアミノカルボン酸の線状配列、特にペプチド、すなわちカルボキサミド結合により連結されたα－アミノカルボン酸であるペプチド部分Ｚ（式ＩＩ）を含む。

【００５４】

一実施態様において、位置Ｘ１４は、官能基化－NH_2側鎖基、例えば官能基化されたＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ、又はＤａｐ、より好ましくは官能基化Ｌｙｓを含むアミノ酸残基を表し、そしてＸ４０は存在しないか又はＬｙｓを表す。

【００５５】

－NH_2側鎖基を含むアミノ酸残基、例えばＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ又はＤａｐは、－NH_2側鎖基の少なくとも１つのＨ原子が－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｒ５、－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ５又はR^5、好ましくは－Ｃ（Ｏ）－R^5で置き換えられるという点で官能基化されており、ここでR^5は、５０個まで又は１００個までの炭素原子、並びに場合により、ハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分である。

【００５６】

特定の実施態様において、R^5は、親油性部分、例えば非環式直鎖又は分枝の飽和炭化水素基を含み得、ここでR^5は特に、非環式直鎖もしくは分枝（C_4－C_{30}）飽和もしくは不飽和炭化水素基、及び／又は環式飽和、不飽和もしくは芳香族基、特に４～１４個の炭素原子及びＮ、Ｏ、及びＳから選択される０、１、もしくは２個のヘテロ原子を含む単環式、二環式もしくは三環式基、例えばシクロヘキシル、フェニル、ビフェニル、クロマニル、フェナントレニルもしくはナフチルを含み、ここで非環式又は環式基は、非置換であっても、例えばハロゲン、－ＯＨ及び／又はCO_2Hで置換されていてもよい。

【００５７】

より好ましい基R^5は、親油性部分、例えば、非環式直鎖又は分枝（C_{12}－C_{22}）飽和又は不飽和の炭化水素基を含み得る。親油性部分は、全ての立体異性体においてリンカー、例えば、１つ又はそれ以上、例えば２、３又は４つの、アミノ酸リンカー基、例えばγ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）、ε－アミノヘキサン酸（ε－Ａｈｘ）、γ－Ｇｌｕ及び／又はβ－Ａｌａを含むリンカーにより－NH_2側鎖基に結合され得る。一実施態様において、親油性部分は、リンカーにより－NH_2側鎖基に結合される。別の実施態様において、親油性部分は－NH_2側鎖基に直接結合される。アミノ酸リンカー基の具体例は、（β－Ａｌａ）$_{1-4}$、（γ－Ｇｌｕ）$_{1-4}$、（ε－Ａｈｘ）$_{1-4}$、又は（ＧＡＢＡ）$_{1-4}$である。好ましいアミノ酸リンカー基はβ－Ａｌａ、γ－Ｇｌｕ、β－Ａｌａ－β－Ａｌａ及びγ－Ｇｌｕ－γ－Ｇｌｕである。

【００５８】

－Ｃ（Ｏ）－R^5基についての特定の好ましい例は以下の表３に列挙され、これらは（

Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチル－トリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル－、６－［（４，４－ジフェニル－シクロヘキシルオキシ）－ヒドロキシ－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、ヘキサ－デカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［３－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－プロピオニルアミノ］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチル－トリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ヘキサノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－（１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイルアミノ）－４－カルボキシ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシ－ヘキシルカルバモイル）－ウンデカノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－ドデシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ドコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－ノナデカ－１０－エノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－デシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（４’－オクチルオキシ－ビフェニル－４－カルボニル）－アミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１２－フェニル－ドデカノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－イコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイル－アミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－、３－（３－ヘキサデカノイル－アミノ－プロピオニル－アミノ）－プロピオニル－、３－ヘキサデカノイルアミノ－プロピオニル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｒ）－４－（（３Ｒ，５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ，１４Ｒ，１７Ｒ）－３，７，１２－トリヒドロキシ－８，１０，１３－トリメチル－ヘキサデカヒドロ－シクロペンタ［ａ］－フェナントレン－１７－イル）－ペンタノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｒ）－４－（（３Ｒ，５Ｒ，８Ｒ，９Ｓ，１０Ｓ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０，１３－ジメチル－ヘキサデカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ペンタノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｓ，１０Ｒ）－９，１０，１６－トリヒドロキシ－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリル－、テトラデカノイル－、１１－カルボキシ－ウンデカノイル－、１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラ－デカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、６－［ヒドロキシ－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、６－［ヒドロキシ－（５－フェニル－ペンチルオキシ）－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、４－（ナフタレン－２－スルホニルアミノ）－４－

オキソ－ブチリル－、４－（ビフェニル－４－スルホニルアミノ）－４－オキソ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタ－デカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル－、２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリル－アミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシ－ノナデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリルアミノ）－ブチリル、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１６－１Ｈ－テトラゾール－５－イル－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１６－カルボキシ－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１０－（４－カルボキシ－フェノキシ）－デカノイルアミノ］－ブチリルアミノ｝－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｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（７－カルボキシ－ヘプタノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１１－カルボキシ－

ウンデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１３－カルボキシ－トリデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシ－ノナデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－からなる群より選択される。

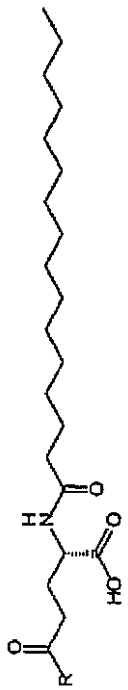
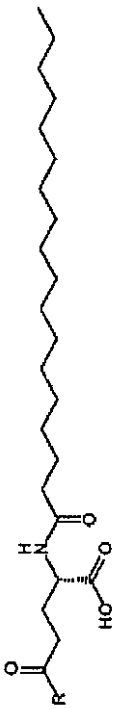
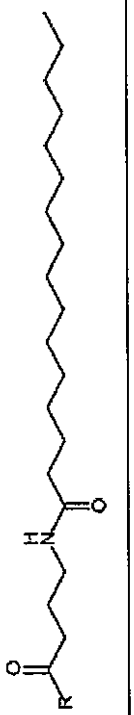
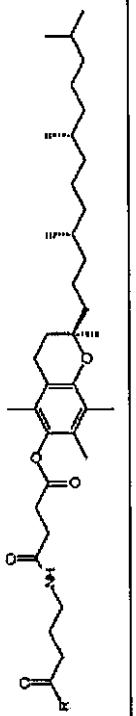
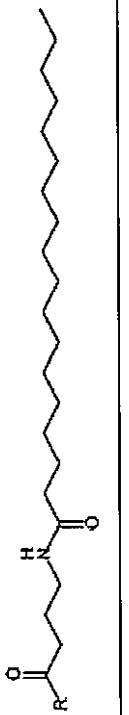
【００５９】

これらの基の立体異性体、特に鏡像異性体、Ｓ－又はＲ－鏡像異性体のいずれかがさらに好ましい。表３中の用語「Ｒ」は、ペプチド骨格における－Ｃ（Ｏ）－R^5の結合部位、すなわち特にＬｙｓのε－アミノ基を意味することを意図される。

【００６０】

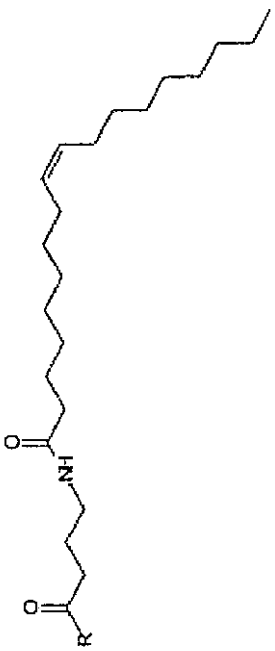
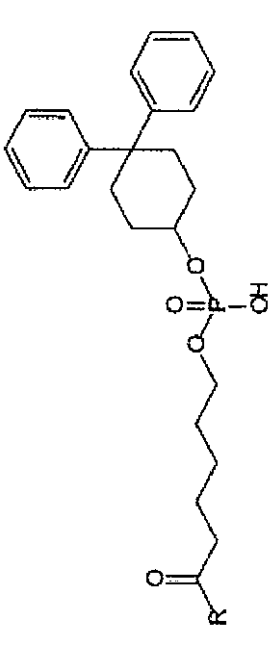
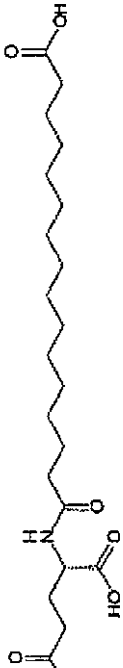
【表３】

表３

構造	IUPAC	名称
	(S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル-	γE-x53
	(S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチリル-	γE-x70
	4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル-	GABA-x53
	4-{3-[(R)-2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチルトリデシル)-クロマン-6-イルオキシカルボニル]-プロピオニルアミノ}-ブチリル-	GABA-x60
	4-オクタデカノイルアミノ-ブチリル-	GABA-x70

【００６１】

【表４】

GABA-x74	4-((Z)-オクタデカ-9-エノイルアミノ)-ブチリル-	
Phospho1	6-[(4,4-ジフェニル-シクロヘキシルオキシ)-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ]-ヘキサノイル-	
x53	ヘキサ-デカノイル-	
x52	(S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシ-ペンタデカノイルアミノ)-ブチリル-	

【００６２】

【表５】

YE-x59	(S)-4-カルボキシ-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロキシ-ペンタノイルアミノ)-プロピオニルアミノ]-プロピオニルアミノ}-ブチリル-
YE-x60	(S)-4-カルボキシ-4-{3-[(R) -2,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチル-トリデシル)-クロマン-6-イルオキシカルボニル]-プロピオニルアミノ}-ブチリル-
YE-x61	(S)-4-カルボキシ-4-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエノイルアミノ)-ブチリル-
YE-x64	(S)-4-カルボキシ-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロキシ-ペンタノイルアミノ)-ヘキサノイルアミノ]-ブチリル-

【００６３】

【表６】

yE-x65	(S)-4-カルボキシ-4-((2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロキシ-ペンタノイルアミノ)-ブチリル-
yE-x69	(S)-4-カルボキシ-4-テトラデカノイルアミノ-ブチリル-
yE-x72	(S)-4-(11-ベンジルオキシカルボニル-ウンデカノイルアミノ)-4-カルボキシ-ブチリル-
yE-x73	(S)-4-カルボキシ-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシ-ヘキシルカルバモイル)-ウンデカノイルアミノ]-ブチリル-

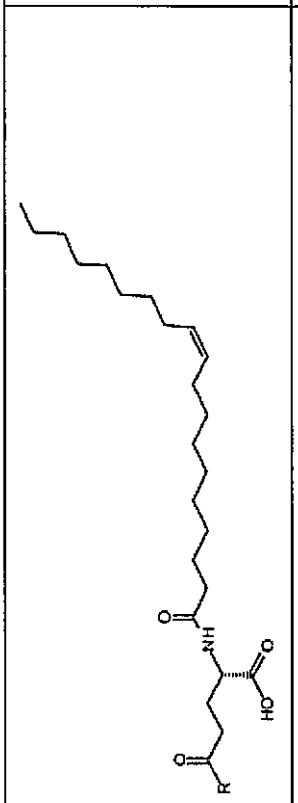
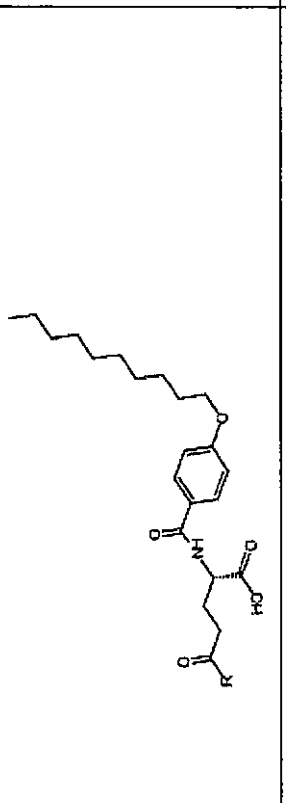
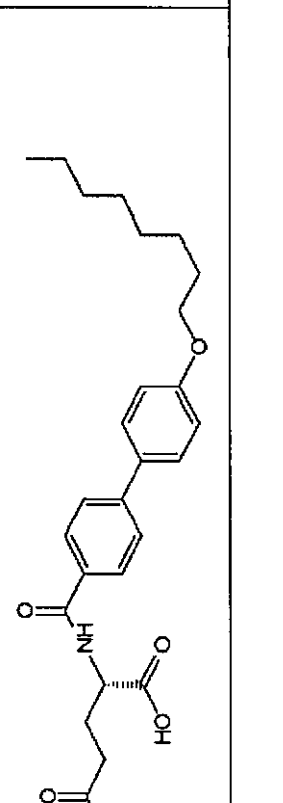
【００６４】

【表７】

(S)-4-カルボキシ-4-((Z)-オクタデカ-9-エノイルアミノ)-ブチリル-	YE-x74
(S)-4-カルボキシ-4-(4-ドデシルオキシ-ベンゾイルアミノ)-ブチリル-	YE-x75
(S)-4-カルボキシ-4-ヘンイコサノイルアミノ-ブチリル-	YE-x76
(S)-4-カルボキシ-4-ドコサノイルアミノ-ブチリル-	YE-x77

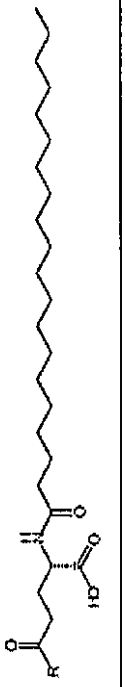
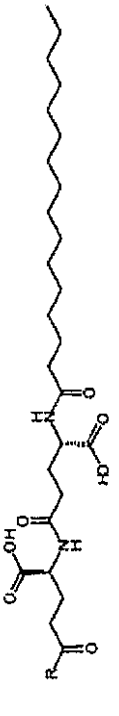
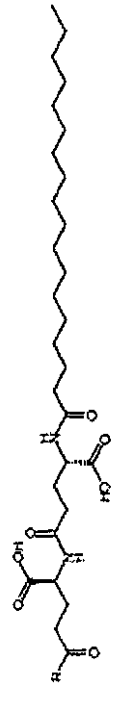
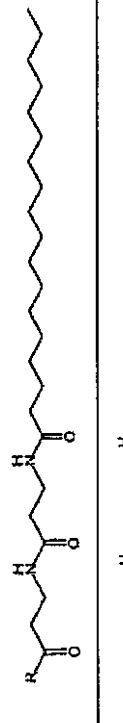
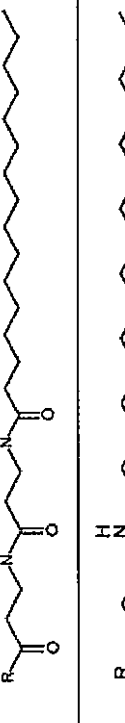
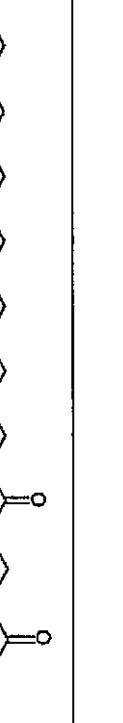
【００６５】

【表８】

yE-x79	(S)-4-カルボキシ-4-((Z)-ノナデカ-10-エノイルアミノ)-ブチリル-	
yE-x80	(S)-4-カルボキシ-4-(4-デシルオキシ-ベンゾイルアミノ)-ブチリル-	
yE-x81	(S)-4-カルボキシ-4-[(4'-オクチルオキシ-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-ブチリル-	

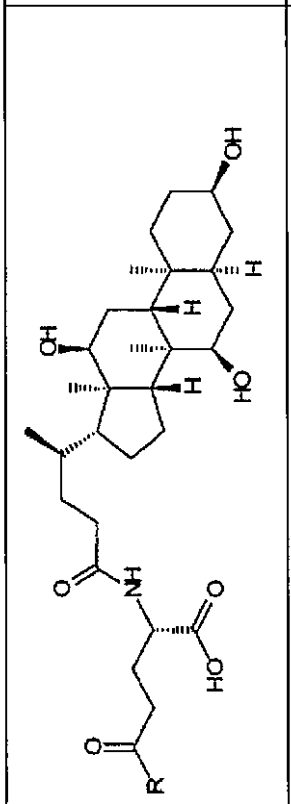
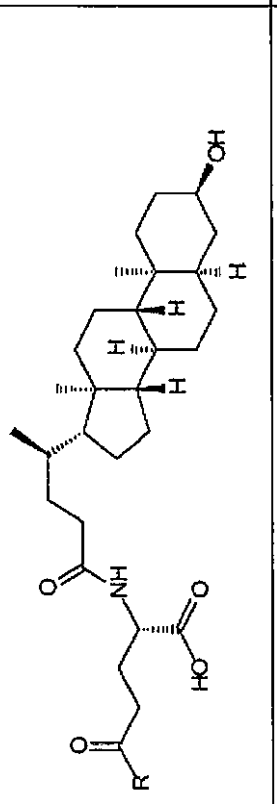
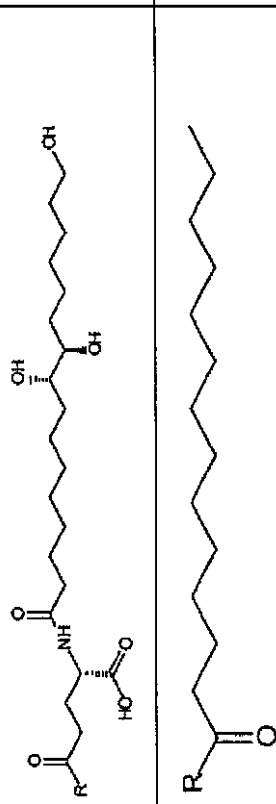
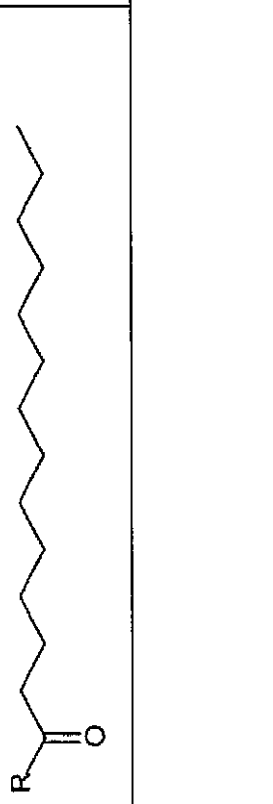
【００６６】

【表９】

	(S)-4-カルボキシ-4-(12-フェニル-ドデカノイルアミノ)-ブチリル- γE-x82
	(S)-4-カルボキシ-4-イコサノイルアミノ-ブチリル- γE-X95
	(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリルアミノ)-ブチリル- γE-γE-x53
	(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチリルアミノ)-ブチリル- γE-γE-x70
	3-(3-オクタデカノイルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル- β-Ala-β-Ala-x70
	3-(3-ヘキサデカノイルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル- β-Ala-β-Ala-x53
	3-ヘキサデカノイルアミノ-プロピオニル- β-Ala-x53

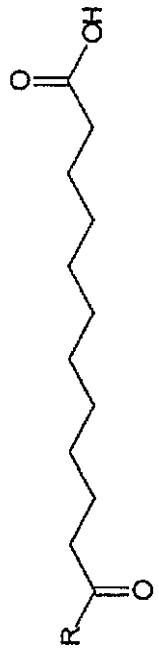
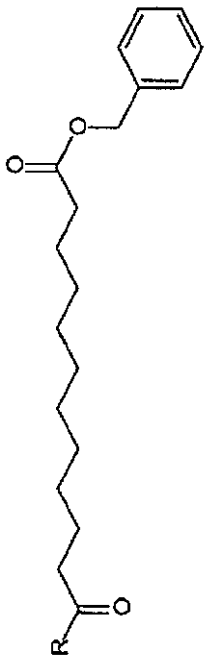
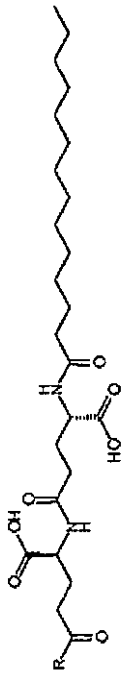
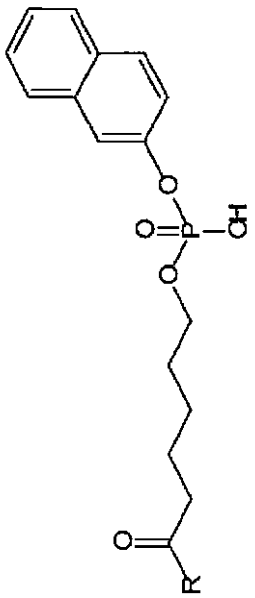
【００６７】

【表１０】

(S)-4-カルボキシ-4-[（R）-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-トリヒドロキシ-8,10,13-トリメチル-ヘキサデカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-ペンタノイルアミノ]-ブチリル-	yE-x16
	
(S)-4-カルボキシ-4-[（R）-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-ヘキサデカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-ペンタノイルアミノ]-ブチリル-	yE-x19
	
(S)-4-カルボキシ-4-((9S,10R)-9,10,16-トリヒドロキシ-ヘキサデカノイルアミノ)-ブチリル-	yE-x25
	
テトラデカノイル-	x69
	

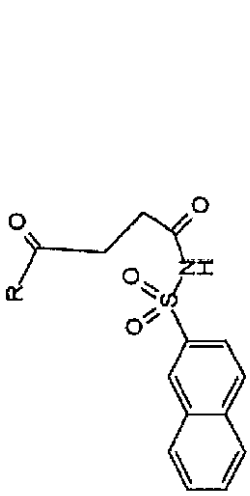
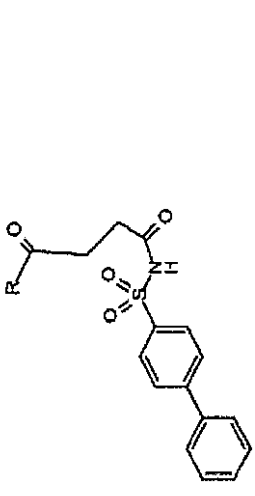
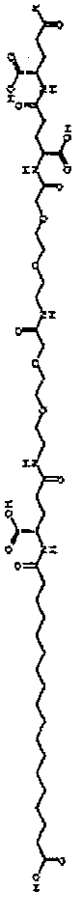
【００６８】

【表１１】

x71	
11-カルボキシ-ウンデカノイル-	
x72	
11-ベンジルオキシカルボニル-ウンデカノイル-	
yE-yE-x69	
(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-テトラデカノイルアミノ-ブチリルアミノ)-ブチリル-	
ホスホ2	
6-[ヒドロキシ-(ナフタレン-2-イルオキシ)-ホスホリルオキシ]-ヘキサノイル-	

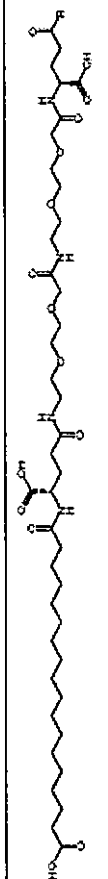
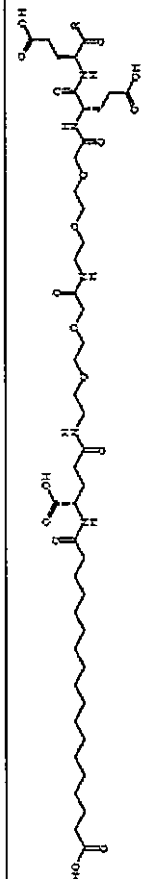
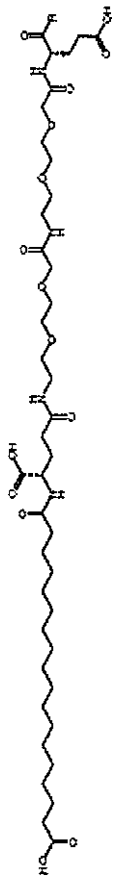
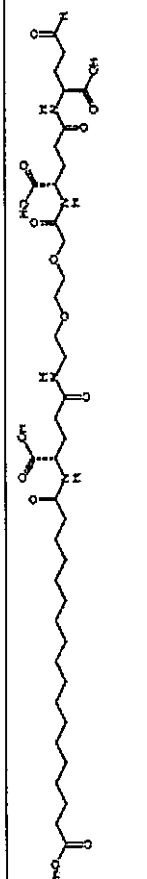
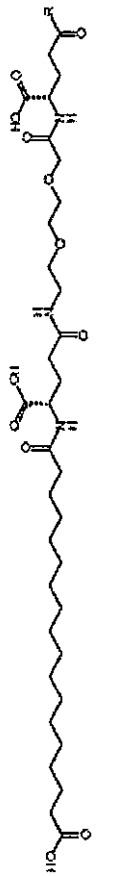
【００６９】

【表１２】

6-[ヒドロキシ-(5-フェニル-ペンチルオキシ)-ホスホリルオキシ]-ヘキサノイル- ホスホ3	
4-(ナフタレン-2-スルホニルアミノ)-4-オキソ-ブチリル- スルホンアミド1	
4-(ビフェニル-4-スルホニルアミノ)-4-オキソ-ブチリル- スルホンアミド2	
(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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}-ブチリル- x100	

【００７０】

【表１３】

x101	(S)-4-カルボキシ-4-[2-{2-[2-{2-[2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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]-ブチリル-	
x102	(S)-4-カルボキシ-2-{(S)-4-カルボキシ-2-[2-{2-[2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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]-ブチリル-	
x103	(S)-4-カルボキシ-2-[2-{2-[2-{2-[2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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]-ブチリル-	
x104	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチリル-	
x105	(S)-4-カルボキシ-4-[2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチリル-	

【００７１】

【表１４】

x106	(S)-4-カルボキシ-2-{(S)-4-カルボキシ-2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチリルアミノ}-ブチリル-
x107	(S)-4-カルボキシ-2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチリル-
x108	2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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-
x109	2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)-ブチリル-アミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル
x110	(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-ブチリルアミノ}-ブチリル

【００７２】

【表１５】

x111	2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(16-1H-テトラゾール-5-イル-ヘキサデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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-
x112	2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(16-カルボキシ-ヘキサデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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-
x113	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-ブチリルアミノ}-ブチリル-
x114	(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-[10-(4-カルボキシ-フェノキシ)-デカノイルアミノ]-ブチリルアミノ}-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}-ブチリル-
x115	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(7-カルボキシ-ヘプタノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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}-ブチリル-

【００７３】

【表１６】

x116	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(11-カルボキシ-ウンデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチリルアミノ}-ブチリル-
x117	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(13-カルボキシ-トリデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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]-ブチリルアミノ}-ブチリル-
x118	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシ-ペンタデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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]-ブチリルアミノ}-ブチリル-
x119	(S)-4-カルボキシ-4-{(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)-ブチリルアミノ]-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]-ブチリルアミノ}-ブチリル-

【００７４】

いくつかの実施態様において、本発明は、上で定義される式（Ｉ）のペプチド化合物に関し、式中、Ｘ１４はＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ及びＤａｐから選択されるアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、Ｘ４０はＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ及びＤａｐから選択されるアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化され得、かつR^5は、直鎖もしくは分枝飽和もしくは不飽和の非環式（C_4－C_{30}）炭化水素基、及び／又は飽和、不飽和又は芳香族の環式基から選択される親油性部分であり、ここで親油性部分は、全ての立体異性体形態で（β－Ａｌａ）

$_{1-4}$、（γ－Ｇｌｕ）$_{1-4}$、（ε－Ａｈｘ）$_{1-4}$、又は（ＧＡＢＡ）$_{1-4}$から選択されるリンカーにより－NH_2側鎖基に結合され得る。

【００７５】

特定の実施態様において、Ｘ１４は、官能基化されたＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ又はＤａｐのような官能基化された－NH_2側鎖基を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基の少なくとも１つのＨ原子は－Ｃ（Ｏ）－R^5で置き換えられており、これは上記表３に従う置換基からなる群より選択される。

【００７６】

いくつかの実施態様において、Ｘ１４はＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ及びＤａｐから選択されるアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、Ｘ４０は、Ｌｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ及びＤａｐから選択されるアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化され得、かつ－Ｃ（Ｏ）－R^5は、上記表３に従う置換基からなる群より選択される。

【００７７】

本発明のいくつかの実施態様において、式（ＩＩ）における位置Ｘ１４及び／又はＸ４０はリジン（Ｌｙｓ）を表す。いくつかの実施態様によれば、位置１４及び場合により位置４０のＬｙｓは、例えば上記の基－Ｃ（Ｏ）R^5で官能基化される。他の実施態様において、Ｘ４０は存在せず、そしてＸ１４は、－Ｃ（Ｏ）－R^5、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^5、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－Ｒ５、－Ｓ（Ｏ）２－R^5又はR^5、好ましくは－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されたＬｙｓであり、ここでR^5は上で定義されたとおりである。特に、Ｘ１４はＣ（Ｏ）－R^5で官能基化されたＬｙｓであり、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７０）、４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル　（ＧＡＢＡ－ｘ５３）、４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－　（ＧＡＢＡ－ｘ６０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル　（ＧＡＢＡ－ｘ７４）、６－［（４，４－ジフェニル－シクロヘキシルオキシ）－ヒドロキシ－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル　（Ｐｈｏｓｐｈｏ１）、ヘキサデカノイル　（ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリル　（ｘ５２）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［３－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－プロピオニルアミノ］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル　（γＥ－ｘ５９）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル　（γＥ－ｘ６０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ６１）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ヘキサノイルアミノ］－ブチリル　（γＥ－ｘ６４）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ６５）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ６９）、（Ｓ）－４－（１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイルアミノ）－４－カルボキシ－ブチリル　（γＥ－ｘ７２）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシ－ヘキシルカルバモイル）－ウンデカノイルアミノ］－ブチリル　（γＥ－ｘ７３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ７４）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－ドデシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ７５）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル　（γ

Ｅ－ｘ７６）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ドコサノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７７）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－ノナデカ－１０－エノイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ７９）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－デシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ８０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（４’－オクチルオキシ－ビフェニル－４－カルボニル）－アミノ］－ブチリル　（γＥ－ｘ８１）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１２－フェニル－ドデカノイルアミノ）－ブチリル　（γＥ－ｘ８２）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－イコサノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ９５）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル　（γＥ－γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、及び３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル　（β－Ａｌａ－β－Ａｌａ－ｘ７０）からなる群より選択される。

【００７８】

いくつかの実施態様において、Ｘ１４はＣ（Ｏ）－Ｒ[5]で官能基化されたＬｙｓであり、ここでＲ[5]は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル（γＥ－γＥ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル（γＥ－ｘ７６）、及び３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル（β－Ａｌａ－β－Ａｌａ－ｘ７０）からなる群より選択される。

【００７９】

さらなる実施態様は、式中

Ｒ[1]はNH_2であり、

Ｒ[2]はNH_2であるか、又は

Ｒ[1]及びＲ[2]はNH_2である、

一群の化合物に関する。

【００８０】

さらなる実施態様は、式中

Ｘ３はＧｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１２はＩｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１４は、－NH_2を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－Ｒ[5]で官能基化されており、ここでＲ[5]は上記のとおりであり、

Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ、Ｉｌｅ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１８は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ａｉｂ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１９は、Ａｌａ、Ｇｌｎ、Ｖａｌ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｐｈｅ、Ａｒｇ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｔｙｒ、及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ａｉｂ、Ａｒｇ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｌａ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ４０は存在しないか、又はＬｙｓを表す、

一群の化合物に関する。
【００８１】
さらなる実施態様は、式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４は、－NH_2基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は上記のとおりであり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ａｉｂ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ、Ｖａｌ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｐｈｅ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ、Ｐｉｐ、（Ｓ）ＭｅＬｙｓ、（Ｒ）ＭｅＬｙｓ及び（Ｓ）ＭｅＯｒｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ａｉｂ及びＳｅｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ａｉｂ、Ｄ－Ａｌａ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しないか、又はＬｙｓを表す、
一群の化合物に関する。
【００８２】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４は、－NH_2基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は上記のとおりであり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ及びＶａｌから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｌｙｓ、Ｐｉｐ、（Ｓ）ＭｅＬｙｓ、（Ｒ）ＭｅＬｙｓ及び（Ｓ）ＭｅＯｒｎ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ及びＤ－Ａｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しないか、又はＬｙｓを表す、
一群の化合物に関する。
【００８３】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４は、－NH_2基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は上記のとおりであり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから

選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ及びＶａｌから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｌｙｓ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ及びＤ－Ａｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しないか、又はＬｙｓを表す、
一群の化合物に関する。

【００８４】

さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。

【００８５】

さらなる実施態様は、式中
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【００８６】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３はＧｌｎを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【００８７】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、ヘキサデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
一群の化合物に関する。
【００８８】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
一群の化合物に関する。
【００８９】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
一群の化合物に関する。

【００９０】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【００９１】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＧｌｕを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＶａｌを表し、
Ｘ２０はＡｒｇを表し、
Ｘ２１はＬｅｕを表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｉｂ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【００９２】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基うちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ１６は、Ｇｌｕ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＧｌｕを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＶａｌを表し、
Ｘ２０はＡｒｇを表し、
Ｘ２１はＬｅｕを表し、

Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｉｂ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９はＧｌｙを表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【００９３】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６はＧｌｕを表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｐｉｐ、（Ｓ）ＭｅＬｙｓ、（Ｒ）ＭｅＬｙｓ及び（Ｓ）ＭｅＯｒｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ｓｅｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【００９４】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、ヘキサデカノイル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ、Ｇｌｕ、Ａｌａ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ、Ａｉｂ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ、Ｖａｌ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０はＡｉｂを表し、
Ｘ２１は、Ｇｌｕ、Ｌｅｕ及びＴｙｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｒｇ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｄ－Ａｌａ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しないか、又はＬｙｓを表す、
一群の化合物に関する。
【００９５】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルア

ミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｉｌｅ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ、Ａｒｇ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ、Ｖａｌ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ｐｈｅ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ、Ｈｉｓ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ｇｌｕ、Ａｓｐ及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ａｉｂ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しないか、又はＬｙｓを表す、
一群の化合物に関する。

【００９６】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ１２はＩｌｅを表す、
一群の化合物に関する。

【００９７】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ１９はＡｌａを表す、
一群の化合物に関する。

【００９８】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ１６はＧｌｕを表し、
Ｘ２０は、Ｐｉｐ、（Ｓ）ＭｅＬｙｓ、（Ｒ）ＭｅＬｙｓ及び（Ｓ）ＭｅＯｒｎから選択されるアミノ酸残基を表す、
一群の化合物に関する。

【００９９】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｘ２９はＧｌｙを表す、
一群の化合物に関する。

【０１００】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ２８はＡｓｎを表し、
Ｘ２９はＴｈｒを表す、
一群の化合物に関する。

【０１０１】
さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－（γＥ－γＥ－ｘ７０）、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－（βＡ－βＡ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７６）か

ら選択され、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。

【０１０２】

さらなる実施態様は、式中
Ｘ３は、から選択されるアミノ酸残基を表しＧｌｎ及びＧｌｕ、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ５３）であり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。

【０１０３】

さらなる実施態様は、式中
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－　（βＡ－βＡ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ７６）から選択され、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
一群の化合物に関する。
【０１０４】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体例は、配列番号８～３９の化合物、さらにはその塩及び溶媒和物である。
【０１０５】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体例は、配列番号８～１０及び１２～３８の化合物、さらにはその塩及び溶媒和物である。
【０１０６】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体例は、配列番号８～１３及び３９の化合物、さらにはその塩及び溶媒和物である。
【０１０７】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体例は、配列番号８～１０及び１２～１３の化合物、さらにはその塩及び溶媒和物である。
【０１０８】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体例は、配列番号１４～２１の化合物、さらにはその塩及び溶媒和物である。
【０１０９】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体例は、配列番号２２～３８の化合物、さらにはその塩及び溶媒和物である。
【０１１０】
特定の実施態様において、すなわち、式（Ｉ）の化合物が遺伝的にコードされるアミノ酸残基を含む場合、本発明はさらに、上記化合物をコードする核酸（ＤＮＡでもＲＮＡでもよい）、このような核酸を含む発現ベクター、及びこのような核酸又は発現ベクターを含有する宿主細胞を提供する。
【０１１１】
さらなる局面において、本発明は、担体と混合された本発明の化合物を含む組成物を提供する。好ましい実施態様において、組成物は薬学的に許容しうる組成物であり、かつ担体は薬学的に許容しうる担体である。本発明の化合物は、塩、例えば薬学的に許容しうる塩又は溶媒和物、例えば水和物の形態であってもよい、なおさらなる局面において、本発明は、医学的処置の方法において、特にヒト用医薬における使用のための組成物を提供する。
【０１１２】
特定の実施態様において、核酸又は発現ベクターは治療剤として、例えば遺伝子治療において使用され得る。
【０１１３】
式（Ｉ）の化合物は、さらなる治療上有効な薬剤を用いない治療適用に適している。しかし他の実施態様では、これらの化合物は、「組み合わせ治療」において記載されるように、少なくとも１つのさらなる治療活性薬剤とと一緒に使用される。
【０１１４】
式（Ｉ）の化合物は、炭水化物及び／又は脂質の代謝における障害ににより引き起こされるか、それらと関連があるか、かつ／又はそれを伴う疾患又は障害の処置又は予防、例えば、高血糖、２型糖尿病、耐糖能障害、１型糖尿病、肥満及び代謝症候群の処置又は予防に特に適している。さらに、本発明の化合物は、変性疾患、特に神経変性疾患の処置又は予防に特に適している。
【０１１５】
記載される化合物は、とりわけ、体重増加の予防又は減量の促進において用途を見出す。「予防すること」は、処置がない場合と比較した場合に抑制又は減少させることを意味し、そして障害の完全な停止を必ずしも意味しない。

【０１１６】
本発明の化合物は、食物摂取の減少及び／又はエネルギー消費の増加を引き起こし得、体重に対する観察される効果を生じる。
【０１１７】
体重に対するそれらの効果とは独立して、本発明の化合物は、脂質レベル、特にＬＤＬに加えてＨＤＬレベルも改善する（例えばＨＤＬ／ＬＤＬ比を増加させる）ことができる、循環コレステロールレベルに対する有益な効果を有し得る。
【０１１８】
従って、本発明の化合物は、過剰な体重により引き起こされるかそれを特徴とするいずれかの状態の直接的又は間接的な治療、例えば肥満、病的肥満、肥満関連炎症、肥満関連胆嚢疾患、肥満誘発睡眠時無呼吸の処置及び／又は予防のために使用され得る。これらはまた、代謝症候群、糖尿病、高血圧、アテローム生成脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、又は脳卒中の処置及び予防のために使用され得る。これらの状態におけるそれらの効果は、体重に対するそれらの効果の結果であってもそれらの効果と関連するものであってもよく、それらと独立したものであってもよい。
【０１１９】
好ましい医学的使用としては、２型糖尿病の疾患進行の遅延又は予防、代謝症候群の処置、肥満の処置又は過体重の予防のため、食物摂取の減少、エネルギー消費の増加、体重減少、耐糖能障害（ＩＧＴ）から２型糖尿病への進行の遅延；２型糖尿病からインスリンを必要とする糖尿病への進行の遅延；食欲の調節；満腹誘発；成功した減量後の体重再増加の予防；過体重又は肥満に関連する疾患又は状態の処置；過食症の処置；気晴らし食い（ｂｉｎｇｅ　ｅａｔｉｎｇ）の処置；アテローム性動脈硬化症、高血圧、2型糖尿病、ＩＧＴ、脂質異常症、冠動脈心疾患、脂肪肝の処置、ベーター遮断薬中毒の処置、Ｘ線、ＣＴ及びＮＭＲスキャニングのような技術を使用する胃腸管の検査と関連して有用な胃腸管の運動性の抑制のための使用が挙げられる。
【０１２０】
さらなる好ましい医学的使用としては、変性障害、特に神経変性障害、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、運動失調、例えば、脊髄小脳失調症、ケネディ病、筋緊張性ジストロフィー、レビー小体型認知症、多系統萎縮症（ｍｕｌｔｉ－ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ａｔｒｏｐｈｙ）、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、プリオン関連疾患、例えばクロイツフェルト・ヤコブ病（Ｃｒｅｕｔｚｆｅｌｄｔ－Ｊａｃｏｂ　ｄｉｓｅａｓｅ）、多発性硬化症、毛細血管拡張症、バッテン病、皮質基底核変性症、脊髄の亜急性連合変性症（ｃｏｍｂｉｎｅｄ　ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）、脊髄癆、テイ・サックス病、中毒性脳症、乳児レフスム病、レフスム病、神経有棘赤血球症、ニーマン・ピック病、ライム病、マシャド・ジョセフ病、サンドホフ病、シャイ・ドレーガー症候群、ハリネズミふらつき症候群（ｗｏｂｂｌｙ　ｈｅｄｇｅｈｏｇ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、プロテオパシー（ｐｒｏｔｅｏｐａｔｈｙ）、脳β－アミロイド血管症、緑内障における網膜神経節細胞変性、シヌクレイン病、タウオパチー、前頭側頭葉変性症（ＦＴＬＤ）、認知症、ｃａｄａｓｉｌ症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、アレキサンダー病、セイピノパチー（ｓｅｉｐｉｎｏｐａｔｈｉｅｓ）、家族性アミロイド性ニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシス、セルピノパチー（ｓｅｒｐｉｎｏｐａｔｈｉｅｓ）、ＡＬ（軽鎖）アミロイドーシス（原発性全身性アミロイドーシス）、ＡＨ（重鎖）アミロイドーシス、ＡＡ（続発性）アミロイドーシス、大動脈中膜（ａｏｒｔｉｃ　ｍｅｄｉａｌ）アミロイドーシス、アポＡＩアミロイドーシス、アポＡＩＩアミロイドーシス、アポＡＩＶアミロイドーシス、フィンランド型家族性アミロイドーシス（ＦＡＦ）、リゾチームアミロイドーシス、フィブリノゲンアミロイドーシス、透析アミロイドーシス、封入体筋炎／ミオパチー、白内障、ロドプシン変異を伴う網膜色素変性症、甲状腺髄様癌、心房アミロイドーシス、下垂体プロラクチノーマ、遺伝性格子状角膜ジストロフィー、皮膚アミロイド苔癬、マロリー小体、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、肺胞蛋白症、歯原性（ピンドボルグ）腫瘍アミロイド、嚢胞性線維症、鎌状赤血球

疾患又は重症疾患ミオパチー（ＣＩＭ）の処置又は予防が挙げられる。

【０１２１】

さらなる医学的使用としては骨関連障害、例えば骨粗鬆症又は骨関節炎などの処置が挙げられ、この場合、増加した骨形成及び減少した骨吸収が有益であり得る。

【０１２２】

発明の詳細な説明

定義

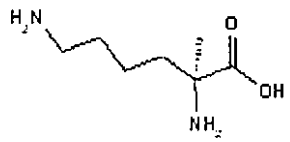
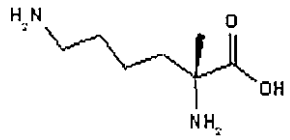
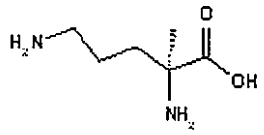
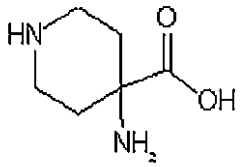
本発明のアミノ酸配列は、天然に存在するアミノ酸の従来の一文字及び三文字コードに加えて、他のアミノ酸について一般的に受け入れられている３文字コード、例えばＡｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｏｒｎ（オルニチン）、Ｄａｂ（２，４－ジアミノ酪酸）、Ｄａｐ（２，３－ジアミノプロピオン酸）、Ｎｌｅ（ノルロイシン）、ＧＡＢＡ（γ－アミノ酪酸）又はＡｈｘ（ε－アミノヘキサン酸）も含む。

【０１２３】

さらに、以下のコードを表４に示されるアミノ酸のために使用した：

【表１７】

表４：

構造	名称	コード
 (S)MeLys	（Ｓ）－α－メチル－リジン	(S)MeLys
 (R)MeLys	（Ｒ）－α－メチル－リジン	(R)MeLys
 (S)MeOrn	（Ｓ）－α－メチル－オルニチン	(S)MeOrn
 Pip	４－アミノ－ピペリジン－４－カルボン酸	Pip

【０１２４】

用語「天然エキセンディン－４」は、配列　ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ－NH_2　（配列番号１）を有する天然エキセンディン－４を指す。

【０１２５】

本発明は、上で定義されるペプチド化合物を提供する。

【０１２６】
本発明のペプチド化合物は、ペプチド、すなわちカルボキサミド結合により連結されたアミノカルボン酸の線状骨格を含む。他の指示がなければ、好ましくは、アミノカルボン酸はα－アミノカルボン酸であり、そしてより好ましくはＬ－α－アミノカルボン酸である。ペプチド化合物は、好ましくは３９～４０個のアミノカルボン酸の骨格配列を含む。
【０１２７】
本発明のペプチド化合物は、未修飾側鎖を有していてもよいが、側鎖の１つにおいて少なくとも１つの修飾を有する。
【０１２８】
疑念を避けるために、本明細書において示される定義において、ペプチド部分（ＩＩ）の配列は、少なくとも変異を許容すると規定された位置のうちの１つにおいて天然エキセンディン－４と異なるということが通常は意図される。ペプチド部分（ＩＩ）内のアミノ酸は、従来のＮ末端からＣ末端への方向で０から４０に連続して番号付けされているとみなされ得る。ペプチド部分（ＩＩ）内の「位置」の参照は、それに従って、天然エキセンディン－４及び他の分子内の位置を参照するように構築されるべきであり、例えばエキセンディン－４において、Ｈｉｓは位置１にあり、Ｇｌｙは位置２である、．．．、Ｍｅｔは位置１４、．．．そしてＳｅｒは位置３９などである。
【０１２９】
－NH_2基を含む側鎖を有する位置１４、及び場合により位置４０におけるアミノ酸残基、例えばＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ又はＤａｐは、官能基、例えばアシル基に結合される。従って本発明におけるペプチドの１つ又はそれ以上の選択されたアミノ酸は、それらの側鎖に共有結合を有し得る。いくつかの場合、これらの結合は親油性であり得る。これらの親油性側鎖結合は、ペプチドのインビボクリアランスを減少させ、従ってそれらのインビボ半減期を増加させる可能性を有する。
【０１３０】
親油性結合は、分枝もしくは非分枝、脂肪族もしくは不飽和の非環式部分及び／又は１つもしくは数個の脂肪族もしくは不飽和の同素環もしくは複素環、芳香族縮合もしくは非縮合同素環もしくは複素環から選択される環式部分、エーテル連結、不飽和結合及び置換基、例えば、ヒドロキシ及び／若しくはカルボキシ基であり得る親油性部分からなり得る。親油性部分は、アルキル化、還元的アミノ化により、又はそれらの側鎖にアミノ基を有するアミノ酸の場合にはアミド結合、カルバメートもしくはスルホンアミド結合のいずれかによりペプチドに結合され得る。
【０１３１】
アミノ酸側鎖に結合され得る親油性部分の非限定的な例としては、脂肪酸、例えばC_{8-30}脂肪酸、例えばパルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸及びオレイン酸、並びに／又は上記の環式基又はそれらの誘導体が挙げられる。
【０１３２】
ペプチドのアミノ酸と親油性結合との間には１つ又は数個のリンカーが存在していてもよい。それらのリンカーの非限定的な例は、全てのそれらの立体異性体形態の（Ｓ及びＲ鏡像体）、β－アラニン、γ－グルタミン酸、α－グルタミン酸、γ－アミノ酪酸及び／もしくはε－アミノヘキサン酸又はジペプチド、例えばβ－Ａｌａ－β－Ａｌａ（本明細書ではβＡ－βＡとも略される）及び／若しくはγ－Ｇｌｕ－γ－Ｇｌｕ（本明細書ではγＥ－γＥとも略される）である。
【０１３３】
従って、側鎖結合の１つの非限定的例は、グルタミン酸のα－アミノ基に共有結合で連結されてアミド結合を形成したパルミチン酸である。この置換されたグルタミン酸のγ－カルボキシ基は、ペプチド内のリジンの側鎖アミノ基とアミド結合を形成し得る。
【０１３４】
さらなる局面において、本発明は、本明細書に記載される本発明の化合物、又はその塩もしくは溶媒和物を、担体との混合物で含む組成物を提供する。

【０１３５】
本発明はまた、医薬としての使用のため、特に以下に記載される状態の処置のための、本発明の化合物の使用を提供する。
【０１３６】
本発明はまた、薬学的に許容しうる組成物であり、かつ担体が薬学的に許容しうる担体である組成物を提供する。
【０１３７】
ペプチド合成
当業者は、本発明において記載されるペプチドを製造するための様々な異なる方法を知っている。これらの方法としては、限定されないが、合成的アプローチ及び組み換え遺伝子発現が挙げられる。従って、これらのペプチドを製造する１つの方法は、溶液中又は固体支持体での合成、及びその後の単離及び精製である。ペプチドを製造する異なる方法は、そのペプチドをコードするＤＮＡ配列が導入されている宿主細胞におけ遺伝子発現である。あるいは、細胞系を利用することなく遺伝子発現が達成され得る。上記の方法はいかなるようにも組み合わせられ得る。
【０１３８】
本発明のペプチドを製造するための好ましい方法は、適切な樹脂上での固相合成である。固相ペプチド合成は十分に確立された方法である（例えば：Ｓｔｅｗａｒｔ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、Ｉｌｌ．、１９８４；Ｅ．Ａｔｈｅｒｔｏｎ ａｎｄ Ｒ．Ｃ．Ｓｈｅｐｐａｒｄ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ、Ｏｘｆｏｒｄ－ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９を参照のこと）。固相合成は、Ｎ末端を保護されたアミノ酸のカルボキシ末端を、切断可能なリンカーを有する不活性固相支持体に結合することにより開始される。この固体支持体は、最初のアミノ酸のカップリングを可能にするいずれのポリマーでもよく、例えばトリチル樹脂、クロロトリチル樹脂、カルボキシ基（又はＲｉｎｋ樹脂についてはカルボキサミド）の樹脂への連結が酸に対して感受性である（Ｆｍｏｃストラテジーを使用する場合）Ｗａｎｇ樹脂又はＲｉｎｋ樹脂であり得る。ポリマー支持体は、ペプチド合成の間にα－アミノ基を脱保護するために使用される条件下で安定でなくてはならない。
【０１３９】
第一のアミノ酸が固体支持体にカップリングされた後、このアミノ酸のα－アミノ保護基が除去される。次いで残りの保護されたアミノ酸を、適切なアミドカップリング試薬、例えばＢＯＰ、ＨＢＴＵ、ＨＡＴＵ又はＤＩＣ（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）を使用して（ここでＢＯＰ、ＨＢＴＵ及びＨＡＴＵは第三級アミン塩基と共に使用される）、ペプチド配列により表される順序で順々にカップリングする。あるいは、自由なＮ末端がアミノ酸以外の基、例えばカルボン酸などで官能基化され得る。
【０１４０】
通常、アミノ酸の反応性側鎖基は、適切な保護基で保護される。これらの保護器は、所望ペプチドが構築された後に除去される。これらは、所望の生成物の樹脂からの切断と同時に同じ条件下で除去される。保護基及び保護基を導入するための手順は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、３ｄ ｅｄ．、Ｇｒｅｅｎｅ、Ｔ．Ｗ．ａｎｄ Ｗｕｔｓ、Ｐ．Ｇ．Ｍ．、Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９９）に見出され得る。
【０１４１】
いくつかの場合、他の側鎖保護基がインタクトなままで、選択的に除去され得る側鎖保護基を有することが望ましいかもしれない。この場合、自由な官能基は選択的に官能基化され得る。例えば、リジンはｉｖＤｄｅ （［１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）－３－メチルブチル）保護基で保護され得（Ｓ．Ｒ．Ｃ

ｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）、これは非常に求核性の塩基、例えばＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）中４％ヒドラジンに対して不安定である。従って、Ｎ末端アミノ基及び全ての側鎖官能基が酸に不安定な保護基で保護される場合、ｉｖＤｄｅ基は、ＤＭＦ中４％ヒドラジンを使用して選択的に除去され得、次いで対応する遊離アミノ基が、例えばアシル化によりさらに修飾され得る。あるいはリジンは、保護されたアミノ酸にカップリングされ得、次いでこのアミノ酸のアミノ基が脱保護されて別の遊離アミノ基を生じ、これがアシル化されるか又はさらにアミノ酸に結合され得る。

【０１４２】

最後に、ペプチドが樹脂から切除される。これはＫｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を使用することにより達成され得る。次いで必要ならば、原料がクロマトグラフィー、例えば分取ＲＰ－ＨＰＬにより精製され得る。

【０１４３】

効力

本明細書で使用される、用語「効力」又は「インビトロ効力」は、細胞ベースのアッセイにおいてＧＬＰ－１、ＧＩＰ又はグルカゴンについての受容体を活性化する化合物の能力の尺度である。数値的には「$ＥＣ_{50}$値」と表され、これは用量－応答実験において応答（例えば、細胞内ｃＡＭＰの形成）の最大値の半分を誘導する化合物の有効濃度である。

【０１４４】

治療上の使用

本発明の化合物は、ＧＬＰ－１及びＧＩＰの受容体、さらには場合によりグルカゴン受容体のアゴニスト（例えば、「二重又は三角（ｔｒｉｇｏｎａｌ）アゴニスト」）である。 ＧＩＰ／ＧＬＰ－１コアゴニスト（ｃｏ－ａｇｏｎｉｓｔｓ）、又はＧＩＰ／ＧＬＰ－１／グルカゴントリアゴニスト（ｔｒｉ－ａｇｏｎｉｓｔｓ）であるこのようなペプチドは、糖尿病及び肥満の同時処置を可能にすることにより代謝症候群を標的とする臨床上の必要性に対処する治療的利益を提供し得る。

【０１４５】

代謝症候群は、一緒に発生した場合に、２型糖尿病の上に、アテローム性血管疾患、例えば心臓疾患及び脳卒中を発症する危険性を増加させる医学的障害の組み合わせである。代謝症候群についての医学的パラメーターの規定は、真性糖尿病、耐糖能障害、上昇した空腹時グルコース、インスリン抵抗性、尿アルブミン分泌、中心性肥満、高血圧、上昇したトリグリセリド、上昇したＬＤＬコレステロール及び減少したＨＤＬコレステロールを含む。

【０１４６】

肥満は、健康及び平均余命に対して有害な効果を有し得る程度まで体脂肪が蓄積した医学的状態であり、そして成人及び小児におけるその増加した有病率に起因して、現代世界における予防可能な主な死因の１つとなっている。これは心疾患、２型糖尿病、閉塞型睡眠時無呼吸、特定の種類の癌、さらには変形性関節症を含む様々な他の疾患の可能性を増加させ、そして過剰な食物摂取、減少したエネルギー消費、さらには遺伝的な感受性の組み合わせにより最も一般的に引き起こされる。

【０１４７】

しばしば単に糖尿病と呼ばれる真性糖尿病は、身体が十分なインスリンを産生しないため、又は細胞が産生されたインスリンに応答しないためのいずれかで、ヒトが高い血中糖レベルを有する一群の代謝疾患である。最も一般的な糖尿病の型は以下である：（１）１型糖尿病、この場合、身体はインスリンを産生することができない；（２）２型糖尿病、この場合、時間と共にインスリン欠乏が増加することと併せて、身体はインスリンを適切に使うことができない、及び（３）妊娠糖尿病、この場合、女性がその妊娠に起因して糖尿病を発症する。糖尿病の全ての形態が長期の合併症の危険性を増加させ、これらは典型

的には長年の後に発症する。これらの長期合併症の大部分は血管の損傷に基づき、そしてより大きな血管のアテローム性動脈硬化から生じる「大血管」疾患、及び小血管の損傷から生じる「微小血管」疾患という２つのカテゴリーに分けられ得る。大血管疾患状態の例は、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中及び末梢血管疾患である。微小血管疾患の例は、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、さらには糖尿病性ニューロパチーである。

【０１４８】

ＧＬＰ－１及びＧＩＰ、さらにはグルカゴンの受容体は、７回膜貫通型ヘテロ三量体Ｇタンパク質共役受容体のファミリーのメンバーである。これらは構造的に互いに関連しており、そして相当なレベルの配列同一性を共有するだけでなく、リガンド認識及び細胞内シグナル伝達経路の類似した機序も有する。

【０１４９】

同様に、ペプチドＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴンは、高い配列同一性／類似性の領域を共有する。ＧＬＰ－１及びグルカゴンは、共通の前駆体であるプレプログルカゴン（ｐｒｅｐｒｏｇｌｕｃａｇｏｎ）から産生され、組織特異的様式で異なるように処理されて、例えば腸内分泌細胞においてＧＬＰ－１を生じ、そして膵島のアルファ細胞においてグルカゴンを生じる。ＧＩＰは、より大きなプロＧＩＰプロホルモン前駆体から誘導され、そして小腸に位置するＫ細胞から合成及び放出される。

【０１５０】

ペプチドインクレチンホルモンＧＬＰ－１及びＧＩＰは、食物に応答して腸内分泌細胞により分泌され、そして食事刺激インスリン分泌の７０％までを占める。証拠は、ＧＬＰ－１分泌が、耐糖能障害又は２型糖尿病を有する被験体において減少するが、一方でＧＬＰ－１に対する応答性はこれらの患者においてなお保存されていることをことを示唆する。従って、適切なアゴニストでのＧＬＰ－１受容体の標的化は、糖尿病を含む代謝障害の処置のための魅力的なアプローチを提供する。ＧＬＰ－１の受容体は広く分布しており、主に膵島、脳、心臓、腎臓及び胃腸管において見られる。膵臓において、ＧＬＰ－１はベータ細胞からのインスリンの分泌を増加させることにより、厳密にグルコース依存性様式で作用する。このグルコース依存性は、ＧＬＰ－１受容体の活性化が低血糖を引き起こすことは起こりそうにないということを示す。また、ＧＩＰの受容体は、膵島、脂肪組織、胃、小腸、心臓、骨、肺、腎臓、精巣、副腎皮質、下垂体、内皮細胞、気管、脾臓、胸腺、甲状腺及び脳を含む末梢組織において広く発現される。インクレチンホルモンとしてのその生物学的機能と一致して、膵臓β－細胞は、ヒトにおいて最も高いレベルのＧＩＰの受容体を発現する。ＧＩＰ受容体媒介シグナル伝達はＴ２ＤＭを有する患者において損なわれ得るが、ＧＩＰ作用は可逆性であることが示され、糖尿病状態の改善と共に修復され得るといういくつかの臨床的証拠がある。インクレチンホルモンのＧＩＰ及びＧＬＰ－１の両方によるインスリン分泌の刺激は厳密にグルコース依存性であり、低血糖についての危険性が低いことと関連してフェイルーセーフ機構を確実にするということは注目すべきである。

【０１５１】

ベータ細胞レベルにおいて、ＧＬＰ－１及びＧＩＰはグルコース感受性、プロインスリンの新生、増殖、転写及び肥大、さらには抗アポトーシスを促進することが示されている。ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体に対する二重アゴニスト活性を有するペプチドは、相加的又は相乗的な抗糖尿病利益を有すると予測され得る。膵臓を超えるＧＬＰ－１の他の関連する効果としては、遅延した胃排出、増加した満腹、減少した食物摂取、体重の減少、さらには神経保護的及び心保護的効果が挙げられる。２型糖尿病を有する患者において、このような、膵外効果は、肥満及び心血管疾患のような併存症の高い割合を考慮すると特に重要であり得る。膵臓を超える末梢組織におけるさらなるＧＩＰ作用は、骨粗しょう症及びアルツハイマー病のような認知障害の処置のために有益であり得る増加した骨形成及び減少した骨吸収さらには神経保護効果を含む。

【０１５２】

グルカゴンは、膵臓アルファ細胞により産生されて循環グルコースが低い場合に血流中

に放出される２９アミノ酸のペプチドホルモンである。グルカゴンの重要な生理学的役割は肝臓におけるグルコース産生を刺激することであり、これはインビボでグルコースホメオスタシスを維持する際にインスリンに主要な対抗制御的機構を提供するプロセスである。

【０１５３】

しかし、グルカゴン受容体は、腎臓、心臓、脂肪細胞、リンパ芽球、脳、網膜、副腎及び胃腸管のような肝外組織でも発現され、グルコースホメオスタシスを超えるより広い生理学的役割を示唆する。従って、最近の研究は、グルカゴンが、食物摂取の減少及び体重減少を伴うエネルギー消費及び熱産生の刺激を含むエネルギー管理に対する治療的に有益な効果を有するということを報告した。つまり、グルカゴン受容体の刺激は、肥満及び代謝症候群の処置において有用であり得る。

【０１５４】

オキシントモジュリンは、Ｃ末端伸長を含む８つのアミノ酸を含むグルカゴンからなるペプチドホルモンである。ＧＬＰ－１及びグルカゴンのように、プレプログルカゴンにおいて前もって産生され、そして小腸の内分泌細胞により組織特異的様式で切断そして分泌される。オキシントモジュリンは、ＧＬＰ－１受容体及びグルカゴン受容体の両方を刺激することが知られており、従って二重アゴニストのプロトタイプである。

【０１５５】

ＧＬＰ－１及びＧＩＰはそれらの抗糖尿病効果について知られており、ＧＬＰ－１及びグルカゴンは、両方ともそれらの食物摂取抑制効果について知られており、そしてグルカゴンはさらなるエネルギー消費のメディエーターでもあるので、１つの分子における２つ又は３つのホルモンの活性の組み合わせにより、代謝症候群並びに特にその構成要素の糖尿病及び肥満の処置のための強力な薬剤を得ることができると考えられる。

【０１５６】

従って、本発明の化合物は、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病前症、増加した空腹時グルコース、２型糖尿病、高血圧、脂質異常症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中又はこれらの個々の疾患要素のいずれかの組み合わせの処置のために使用され得る。

【０１５７】

さらに、これらは、食欲、摂食及びカロリー摂取の管理、エネルギー消費の増加、体重増加の予防、減量の促進、過剰な体重の減少、並びに病的肥満を含む肥満の全体の処置のために使用され得る。

【０１５８】

本発明の化合物で処置され得るさらなる疾患状態及び健康状態は、肥満関連炎症、肥満関連胆嚢疾患及び肥満誘発睡眠時無呼吸である。

【０１５９】

全てのこれらの状態は肥満と直接的又は間接的に関連し得るが、本発明の効果は、全体としてもしくは部分的に体重に対する効果を介して、又はそれとは無関係に媒介され得る。

【０１６０】

さらに、処置しようとする疾患は、骨粗しょう症及び神経変性疾患、例えばアルツハイマー病もしくはパーキンソン病、又は上記の他の変性疾患である。

【０１６１】

ＧＬＰ－１、グルカゴン及びオキシントモジュリンと比較して、エキセンディン－４は、溶液中及び生理的条件下での溶解度及び安定性（ＤＰＰ－４又はＮＥＰのような酵素による分解に対する酵素的安定性を含む）のような有益な物理化学的特性を有し、これがインビボでのより長い作用持続期間をもたらす。従って、エキセンディン－４は、二重又は三重もの薬理、例えばＧＬＰ－１／ＧＩＰ及び場合によりさらにグルカゴンアゴニズムを有するエキセンディン－４アナログを得るための優れた出発骨格として役立ち得る。

【０１６２】

それにもかかわらず、エキセンディン－４はまた、位置１４におけるメチオニン酸化、さらには位置２８におけるアスパラギンの脱アミド及び異性化に起因して化学的に不安定であることが示されている。従って、安定性は、位置１４におけるメチオニンの置換、並びにアスパルトイミド形成を介する分解をする傾向があることが知られている配列、特に位置２８及び２９におけるＡｓｐ－Ｇｌｙ又はＡｓｎ－Ｇｌｙを避けることによりさらに改善され得る。

【０１６３】

医薬組成物

用語「医薬組成物」は、混合した場合に適合性であり、かつ投与され得る成分を含有する混合物を示す。医薬組成物は、１つ又はそれ以上の医薬を含み得る。さらに、医薬組成物は、担体、緩衝剤、酸性化剤、アルカリ化剤、溶媒、アジュバント、等張化剤（ｔｏｎｉｃｉｔｙ ａｄｊｕｓｔｅｒｓ）、皮膚軟化薬、増量剤、保存料、物理的及び化学的安定剤、例えば界面活性剤、抗酸化剤及び他の成分を、これらが活性成分とみなされても不活性成分とみなされても含み得る。医薬組成物の製造の熟練者のためのガイダンスは、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、（２０ｔｈ ｅｄ．） ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．、２０００、Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ&Ｗｉｌｋｉｎｓ ａｎｄ ｉｎ Ｒ．Ｃ．Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ （Ｅｄ）、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ、ＰｈＰ（２０１３年５月更新）に見出され得る。

【０１６４】

本発明のエキセンディン－４ペプチド誘導体、又はその塩は、医薬組成物の一部として、許容しうる薬学的担体、希釈剤、又は添加剤と併せて投与される。「薬学的に許容しうる担体」は、共に投与される物質の治療特性を維持しながら生理学的に許容しうる（例えば、生理学的に許容しうるｐＨ）担体である。標準的な許容しうる医薬担体及びそれらの処方は、当業者に公知であり、そして例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、（２０ｔｈ ｅｄ．） ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．、２０００、Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ ａｎｄ ｉｎ Ｒ．Ｃ．Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ （Ｅｄ）、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ、ＰｈＰ（２０１３年５月更新）に記載される。１つの例となる薬学的に許容しうる担体は生理食塩水である。

【０１６５】

一実施態様において、担体は、緩衝剤（例えば、クエン酸塩／クエン酸）、酸性化剤（例えば塩酸）、アルカリ化剤（例えば、水酸化ナトリウム）、保存料（例えば、フェノール）、共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール４００）、等張化剤（例えば、マンニトール）、安定剤（例えば、界面活性剤、抗酸化剤、アミノ酸）。の群から選択される。

【０１６６】

使用される濃度は、生理学的に許容しうる範囲内である。

【０１６７】

許容しうる医薬担体又は希釈剤としては、経口、直腸、鼻腔又は非経口（皮下、筋内、静脈内、皮内、及び経皮）投与に適した製剤で使用されるものが挙げられる。本発明の化合物は、典型的には非経口投与される。

【０１６８】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、哺乳動物における使用に関して安全かつ有効である本発明の化合物の塩を意味する。薬学的に許容しうる塩としては、限定されないが、酸付加塩及び塩基性塩が挙げられ得る。酸付加塩の例としては、塩化物塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸（水素）塩、酢酸塩、クエン酸塩、トシラート又はメシラート塩が挙げられる。塩基性塩の例としては、無機カチオンを含む塩、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム又はカルシウム塩及び有機カチオンと

の塩、例えばアミン塩が挙げられる。薬学的に許容しうる塩のさらなる例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、（２０ｔｈ ｅｄ．） ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．、２０００、Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ又はＶｅｒｌａｇ Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ、Ｚｕｒｉｃｈ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ、ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、Ｗｅｉｎｈｅｉｍ、Ｇｅｒｍａｎｙと合同出版されたＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ、Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ、Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ、ｅ．ｄ．Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ、Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ、２００２に記載される。

【０１６９】

用語「溶媒和物」は、溶媒分子、例えば有機溶媒分子及び／又は水との本発明の化合物又はその塩の複合体を意味する。

【０１７０】

医薬組成物において、エキセンディン－４誘導体は、モノマー又はオリゴマー形態であり得る。

【０１７１】

化合物の用語「治療有効量」は、化合物の非毒性であるが所望の効果を生じるために十分な量を指す。所望の生物学的効果を達成するために必要な式Ｉの化合物の量は、多数の因子、例えば選択された特定の化合物、意図された用途、投与様式及び患者の臨床的状態に依存する。いずれかの個々の症例における適切な「有効」量は、通常の実験を使用して当業者により決定され得る。例えば、式（Ｉ）の化合物の「治療有効量」は、約０．０１～５０ｍｇ／用量、好ましくは０．１～１０ｍｇ／用量である。

【０１７２】

本発明の医薬組成物は、非経口（例えば、皮下、筋内、皮内又は静脈内）、経口、直腸、局所及び経口（例えば舌下）投与に適しているものであるが、投与の最も適切な様式は、各個々の症例において、処置しようとする状態の性質及び重症度並びに各場合に使用される式Ｉの化合物の性質に依存する。

【０１７３】

適切な医薬組成物は、別個の単位の形態、例えば、カプセル剤、錠剤及びバイアルもしくはアンプル中の散剤であり得、これらはそれぞれ規定された量の化合物を；散剤もしくは顆粒剤として；水性もしくは非水性の液体中の液剤もしくは懸濁剤として；又は水中油もしくは油中水乳剤として含有する。これは単回又は複数回用量の注射用形態、例えばペンの形態で提供され得る。組成物は、既に述べたように、活性成分及び担体（１つ又はそれ以上のさらなる成分からなり得る）を接触させる工程を含むいずれかの適切な製薬方法により製造され得る。

【０１７４】

特定の実施態様において、医薬組成物は、適用のためのデバイスと一緒に、例えば注射器、注射ペン又は自動注入装置と一緒に提供され得る。このようなデバイスは、医薬組成物とは別々に提供されても、医薬組成物で充てん済みであってもよい。

【０１７５】

組み合わせ治療

本発明の化合物、ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体の二重アゴニスト又はＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴン受容体の三角（ｔｒｉｇｏｎａｌ）アゴニストは、他の薬理学的に活性な化合物、例えばＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１２及び／もしくはＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１３において記述される全ての薬物、例えば、Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１２、第１２章、及び／もしくはＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１３、第１２章に記述される全ての抗糖尿病薬、Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１２、第１章、及び／若しくはＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１３、第１章に記述される全ての減量薬もしくは食欲抑制剤、Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１２、第５８章、及び／若しくはＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１３、第５８章に記述される全ての脂質低下薬、Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１２及び／若しくは

Ｒｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１３に記述される全ての降圧薬及び腎保護薬（ｎｅｐｈｒｏｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅｓ）、又はＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１２、第３６章、及び／若しくはＲｏｔｅ Ｌｉｓｔｅ ２０１３、第３６章に記述される全ての利尿薬と広く組み合わせられ得る。

【０１７６】

活性成分の組み合わせは、特に作用における相乗的改善のために使用され得る。これらは、患者への活性成分の別々の投与により、又は複数の活性成分が１つの医薬製剤中に存在する組み合わせ製品の形態で適用され得る。活性成分が活性成分の別々の投与により投与される場合、これは同時に行われても連続して行われてもよい。

【０１７７】

本明細書以下で記述される活性成分の大部分は、ＵＳＰ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ ＵＳＡＮ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇ Ｎａｍｅｓ、ＵＳ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ ２０１１に開示される。

【０１７８】

上記の組み合わせに適した他の活性物質としては、特に、例えば言及された適応症の１つに対する１つもしくはそれ以上の活性物質の治療効果を増強するもの、及び／又は１つもしくはそれ以上の活性物質の投薬量を減少させるものが挙げられる。

【０１７９】

組み合わせに適した治療剤としては、例えば以下のような抗糖尿病薬が挙げられる：

インスリン及びインスリン誘導体、例えば：グラルギン／Ｌａｎｔｕｓ(Ｒ)、２７０～３３０Ｕ／ｍＬのインスリングラルギン（ＥＰ ２３８７９８９ Ａ）、３００Ｕ／ｍＬのインスリングラルギン（ＥＰ ２３８７９８９ Ａ）、グルリシン（Ｇｌｕｌｉｓｉｎ）／Ａｐｉｄｒａ(Ｒ)、デテミル（Ｄｅｔｅｍｉｒ）／Ｌｅｖｅｍｉｒ(Ｒ)、リスプロ／Ｈｕｍａｌｏｇ(Ｒ)／Ｌｉｐｒｏｌｏｇ(Ｒ)、デグルデクＰｌｕｓ、アスパルト（Ａｓｐａｒｔ）、基礎インスリン及びアナログ（例えば、ＬＹ－２６０５５４１、ＬＹ２９６３０１６、ＮＮ１４３６）、ペグ化インスリンリスプロ、Ｈｕｍｕｌｉｎ(Ｒ)、Ｌｉｎｊｅｔａ、ＳｕｌｉＸｅｎ(Ｒ)、ＮＮ１０４５、インスリン及びＳｙｍｌｉｎ、ＰＥ０１３９、速効性及び短時間作用型インスリン（例えば、Ｌｉｎｊｅｔａ、ＰＨ２０、ＮＮ１２１８、ＨｉｎｓＢｅｔ）、（ＡＰＣ－００２）ヒドロゲル、経口、吸引可能、経皮及び舌下インスリン（例えば、Ｅｘｕｂｅｒａ(Ｒ)、Ｎａｓｕｌｉｎ(Ｒ)、Ａｆｒｅｚｚａ、Ｔｒｅｇｏｐｉｌ、ＴＰＭ ０２、Ｃａｐｓｕｌｉｎ、Ｏｒａｌ－ｌｙｎ(Ｒ)、Ｃｏｂａｌａｍｉｎ(Ｒ)経口インスリン、ＯＲＭＤ－０８０１、ＮＮ１９５３、ＮＮ１９５４、ＮＮ１９５６、ＶＩＡｔａｂ、Ｏｓｈａｄｉ経口インスリン）。さらに、二官能性リンカーによりアルブミン又は別のタンパク質に結合されたインスリン誘導体も含まれる。

【０１８０】

ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１アナログ及びＧＬＰ－１受容体アゴニスト、例えば：リキシセナチド／ＡＶＥ００１０／ＺＰ１０／Ｌｙｘｕｍｉａ、エキセナチド／エキセンディン－４／バイエッタ／ビデュリオン／ＩＴＣＡ ６５０／ＡＣ－２９９３、リラグルチド／ビクトーザ、セマグルチド（Ｓｅｍａｇｌｕｔｉｄｅ）、タスポグルチド、Ｓｙｎｃｒｉａ／アルビグルチド、デュラグルチド（Ｄｕｌａｇｌｕｔｉｄｅ）、ｒＥｘｅｎｄｉｎ－４、ＣＪＣ－１１３４－ＰＣ、ＰＢ－１０２３、ＴＴＰ－０５４、Ｌａｎｇｌｅｎａｔｉｄｅ／ＨＭ－１１２６０Ｃ、ＣＭ－３、ＧＬＰ－１ Ｅｌｉｇｅｎ、ＯＲＭＤ－０９０１、ＮＮ－９９２４、ＮＮ－９９２６、ＮＮ－９９２７、Ｎｏｄｅｘｅｎ、Ｖｉａｄｏｒ－ＧＬＰ－１、ＣＶＸ－０９６、ＺＹＯＧ－１、ＺＹＤ－１、ＧＳＫ－２３７４６９７、ＤＡ－３０９１、ＭＡＲ－７０１、ＭＡＲ７０９、ＺＰ－２９２９、ＺＰ－３０２２、ＴＴ－４０１、ＢＨＭ－０３４．ＭＯＤ－６０３０、ＣＡＭ－２０３６、ＤＡ－１５８６４、ＡＲＩ－２６５１、ＡＲＩ－２２５５、エキセナチド－ＸＴＥＮ及びグルカゴン－Ｘｔｅｎ。

【０１８１】

ＤＰＰ－４阻害剤、例えば：アログリプチン／ネシーナ、トラジェンタ（Ｔｒａｊｅｎ

ｔａ）／リナグリプチン／ＢＩ－１３５６／オンデロ（Ｏｎｄｅｒｏ）／トラジェンタ（Ｔｒａｊｅｎｔａ）／トラゼンタ／Ｔｒａｙｅｎｔａ／Ｔｒａｄｚｅｎｔａ、サキサグリプチン／オングリザ、シタグリプチン／ジャヌビア／Ｘｅｌｅｖｉａ／Ｔｅｓａｖｅ／ジャヌメット（Ｊａｎｕｍｅｔ）／Ｖｅｌｍｅｔｉａ、ガルバス（Ｇａｌｖｕｓ）／ビルダグリプチン、アナグリプチン、ゲミグリプチン（Ｇｅｍｉｇｌｉｐｔｉｎ）、テネリグリプチン、メログリプチン（Ｍｅｌｏｇｌｉｐｔｉｎ）、トレラグリプチン（Ｔｒｅｌａｇｌｉｐｔｉｎ）、ＤＡ－１２２９、オマリグリプチン（Ｏｍａｒｉｇｌｉｐｔｉｎ）／ＭＫ－３１０２、ＫＭ－２２３、Ｅｖｏｇｌｉｐｔｉｎ、ＡＲＩ－２２４３、ＰＢＬ－１４２７、Ｐｉｎｏｘａｃｉｎ。

【０１８２】

ＳＧＬＴ２阻害剤、例えば：インボカナ（Ｉｎｖｏｋａｎａ）／カナグリフロジン（Ｃａｎａｇｌｉｆｏｚｉｎ）、フォシーガ／ダパグリフロジン、レモグリフォジン（Ｒｅｍｏｇｌｉｆｏｚｉｎ）、セルグリフロジン、エンパグリフロジン、イプラグリフロジン、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、ＬＸ－４２１１、エルツグリフォジン（Ｅｒｔｕｇｌｉｆｏｚｉｎ）／ＰＦ－０４９７１７２９、ＲＯ－４９９８４５２、ＥＧＴ－０００１４４２、ＫＧＡ－３２３５／ＤＳＰ－３２３５、ＬＩＫ０６６、ＳＢＭ－ＴＦＣ－０３９、

ビグアナイド薬（例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン）、チアゾリジンジオン類（例えば、ピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン）、二重ＰＰＡＲアゴニスト（例えば、アレグリタザル、ムラグリタザル、テサグリタザル）、スルホニル尿素類（例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド／アマリール、グリピジド）、メグリチニド（例えば、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド）、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース）、アミリン及びアミリンアナログ（例えば、プラムリンチド、シムリン（Ｓｙｍｌｉｎ））。

【０１８３】

ＧＰＲ１１９アゴニスト（例えば、ＧＳＫ－２６３Ａ、ＰＳＮ－８２１、ＭＢＸ－２９８２、ＡＰＤ－５９７、ＺＹＧ－１９、ＤＳ－８５００）、ＧＰＲ４０アゴニスト（例えば、ファシグリファム（Ｆａｓｉｇｌｉｆａｍ）／ＴＡＫ－８７５、ＴＵＧ－４２４、Ｐ－１７３６、ＪＴＴ－８５１、ＧＷ９５０８）。

【０１８４】

他の適切な組み合わせパートナーは：サイクロセット（Ｃｙｃｌｏｓｅｔ）、１１－ベーター－ＨＳＤの阻害剤（例えば、ＬＹ２５２３１９９、ＢＭＳ７７０７６７、ＲＧ－４９２９、ＢＭＳ８１６３３６、ＡＺＤ－８３２９、ＨＳＤ－０１６、ＢＩ－１３５５８５）、グルコキナーゼの活性化因子（例えば、ＴＴＰ－３９９、ＡＭＧ－１５１、ＴＡＫ－３２９、ＧＫＭ－００１）、ＤＧＡＴの阻害剤（例えば、ＬＣＱ－９０８）、タンパク質チロシンホスファターゼ１の阻害剤（例えば、Ｔｒｏｄｕｓｑｕｅｍｉｎｅ）、グルコース－６－ホスファターゼの阻害剤、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼの阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼの阻害剤、ピルビン酸デヒドロキナーゼの阻害剤、アルファ２－アンタゴニスト、ＣＣＲ－２アンタゴニスト、ＳＧＬＴ－１阻害剤（例えば、ＬＸ－２７６１）である。

【０１８５】

１つ又はそれ以上の脂質低下剤もまた、組み合わせパートナーとして適している、例えば：ＨＭＧ－ＣｏＡ－還元酵素阻害剤（例えば、シンバスタチン、アトルバスタチン）、フィブラート（例えば、ベザフィブラート、フェノフィブラート）、ニコチン酸及びその誘導体（例えば、ナイアシン）、ＰＰＡＲ－（アルファ、ガンマ又はアルファ／ガンマ）アゴニスト又はモジュレータ（例えば、アレグリタザル）、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、ＡＣＡＴ阻害剤（例えば、アバシミベ（Ａｖａｓｉｍｉｂｅ））、コレステロール吸収阻害剤（例えば、エゼチミブ）、胆汁酸結合物質（例えば、コレスチラミン）、回腸胆汁

酸輸送阻害剤、ＭＴＰ阻害剤、又はＰＣＳＫ９のモジュレータ。

【０１８６】

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

【０１８７】

他の適切な組み合わせパートナーは、肥満の処置のための１つ又はそれ以上の活性物質であり、例えば：シブトラミン、テソフェンシン（Ｔｅｓｏｆｅｎｓｉｎｅ）、オルリスタット、カンナビノイド－１受容体のアンタゴニスト、ＭＣＨ－１受容体アンタゴニスト、ＭＣ４受容体アゴニスト、ＮＰＹ５又はＮＰＹ２アンタゴニスト（例えば、ベルネペリト）、ベーター３－アゴニスト、レプチン又はレプチンミメティック、５ＨＴ２ｃ受容体のアゴニスト（例えば、ロルカセリン）、又はブプロピオン（ｂｕｐｒｏｐｉｏｎｅ）／ナルトレキソン、ブプロピオン／ゾニサミド、ブプロピオン／フェンテルミン又はプラムリンチド／メトレレプチンの組み合わせである。

【０１８８】

他の適切な組み合わせパートナーは以下である：

さらなる胃腸管ペプチド、例えばペプチドＹＹ　３－３６（ＰＹＹ３－３６）又はそのアナログ、膵臓ポリペプチド（ＰＰ）又はそのアナログ。

【０１８９】

グルカゴン受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、ＧＩＰ受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、グレリンアンタゴニスト又は逆アゴニスト、キセニン（Ｘｅｎｉｎ）及びそのアナログ。

【０１９０】

さらに、高血圧、慢性心不全又はアテローム性動脈硬化症に影響を及ぼすための薬物との組み合わせ、例えば：アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト（例えば、テルミサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、ロサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、タソサルタン、アジルサルタン）、ＡＣＥ阻害剤、ＥＣＥ阻害剤、利尿薬、ベーター遮断薬、カルシウム拮抗薬、中枢作用性昇圧薬、アルファ－２－アドレナリン受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤など又はそれらの組み合わせが適している。

【０１９１】

別の局面において、本発明は、ＧＬＰ－１及びグルカゴンの受容体に結合し、そしてそれらの活性を調節することにより影響され得る疾患又は状態の処置又は予防に適した医薬の製造のための、組み合わせパートナーとしての上記の活性物質のうちの少なくとも１つと組み合わせた本発明の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の使用に関する。これは、好ましくは、代謝症候群、特に上で列挙された疾患又は状態のうちの１つ、最も特に糖尿病もしくは肥満又はそれらの合併症の状況における疾患である。

【０１９２】

１つ又はそれ以上の活性物質と組み合わせた本発明の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の使用は、同時に、別々に、又は連続して起こり得る。

【０１９３】

別の活性物質と組み合わせた本発明の化合物又はその生理学的に許容しうる塩の使用は、同時に、又は時間をずらして、しかし特に短い間隔内に起こり得る。それらが同時に投与される場合、２つの活性物質は、患者に一緒に投与され；それらが時間をずらして使用される場合は、２つの活性物質は１２時間又はそれ以下、特に６時間又はそれ以下の期間内に患者に投与される。

【０１９４】

結果として、別の局面において、本発明は、本発明の化合物又はこのような化合物の生理学的に許容しうる塩、及び組み合わせパートナーとしての上記の活性物質の少なくとも

１つを、場合により１つ又はそれ以上の不活性担体及び／又は希釈剤と共に含む医薬に関する。

【０１９５】

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩もしくは溶媒和物、及びそれらと組み合わせようとするさらなる活性物質は、両方共１つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤中に一緒に存在していても、２つの同じか又は異なる製剤中に、例えばいわゆるキット・オブ・パーツ（ｋｉｔ－ｏｆ－ｐａｒｔｓ）として別々に存在していてもよい。

【図面の簡単な説明】

【０１９６】

【図１】雌性ＮＭＲＩマウスにおける胃排出及び腸通過（ｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ　ｐａｓｓａｇｅ）に対する１０μｇ／ｋｇでの化合物配列番号１３の皮下（ｓ．ｃ．）投与の効果。データは平均＋ＳＥＭである。ａ）胃排出ｂ）小腸長に対する小腸通過

【図２】雌性ＮＭＲＩマウスにおける胃排出及び腸通過に対する１、３及び１０μｇ／ｋｇでの化合物配列番号９の皮下投与の効果。データは平均＋ＳＥＭである。ａ）胃排出ｂ）小腸長に対する小腸通過

【図３ａ】雌性ＮＭＲＩマウスにおける２２時間食餌摂取に対する１００μｇ／ｋｇでの化合物配列番号１２、配列番号１３及びリラグルチドの皮下投与の効果。データは平均＋ＳＥＭである。

【図３ｂ】雌性ＮＭＲＩマウスにおける２２時間食餌摂取に対する３及び１０μｇ／ｋｇでの化合物配列番号９の皮下投与の効果。データは平均＋ＳＥＭである。

【図４】雌性食餌誘発肥満Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウス（高脂肪食餌で１８週）における処置の６日後の血中グルコースに対する１０、３０及び１００μｇ／ｋｇでの化合物配列番号９の皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図５】雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウス（高脂肪食餌１８週）における体重に対する１０、３０及び１００μｇ／ｋｇでの化合物配列番号９の皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図６】雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスにおける体重に対する１０、３０及び１００μｇ／ｋｇでの化合物配列番号９の皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図７】雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスにおける体脂肪含有量に対する１０、３０及び１００μｇ／ｋｇでの化合物配列番号９の皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図８】糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスの血中グルコースの２４時間プロフィールに対する化合物配列番号１３、配列番号１２、配列番号１０及び配列番号９の１００μｇ／ｋｇでの急性皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図９】４週の長期処置後の糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスの血中グルコースに対する化合物配列番号９の１０、３０及び１００μｇ／ｋｇでの１日１回の皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図１０】４週の長期処置の開始時及び終了時の糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスのＨｂＡ１ｃに対する化合物配列番号９の１０、３０及び１００μｇ／ｋｇでの１日１回の皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図１１】１日１回の３週の長期処置後の雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスにおける体重に対する化合物配列番号９及び配列番号２１の１０μｇ／ｋｇでの皮下投与の効果。データは平均±ＳＥＭである。

【図１２】１日１回の３週の長期処置後の雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスにおける体重に対する化合物配列番号９及び配列番号２１の１０μｇ／ｋｇの皮下投与の効果。体重の変化はベースラインからの相対変化として計算した。データは平均±ＳＥＭである。

【図１３】糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるベースライン（０ｍｍｏｌ／ｌ、－７日目）からの変化として表される、非絶食グルコースに対する３及び１０μｇ／ｋｇ皮下での配列

番号１６並びに１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号２１を用いた３週間の処置の効果。データは平均＋ＳＥＭである。
【図１４】糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるＨｂＡ１ｃに対するベースライン（０％、－７日目）からの変化として表される、３及び１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号１６並びに１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号２１を用いた３週の処置の効果。データは平均＋ＳＥＭである。
【図１５】糖尿病ｄｂｄｂマウスにおける、ベースライン（ｔ＝０分、０ｍｍｏｌ／ｌ、グルコース投与の直前）からの変化として表される、３及び１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号１６並びに１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号２１を用いた３週の処置の効果。データは平均＋ＳＥＭである。
【図１６】糖尿病ｄｂｄｂマウスにおける経口耐糖能に対する、グルコース曲線下面積（グルコース－ＡＵＣ）として表される、３及び１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号１６並びに１０μｇ／ｋｇ皮下での配列番号２１を用いた３週の処置の効果。データは平均＋ＳＥＭである。
【図１７】非絶食雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるグルコース低下に対する、ベースラインからの変化として表される、３μｇ／ｋｇ皮下での配列番号２１を用いた処置の効果。データは平均＋ＳＥＭである。
【図１８】非絶食雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるグルコース低下に対する、ベースラインからの変化として表される、３μｇ／ｋｇ皮下での配列番号１４を用いた処置の効果。データは平均＋ＳＥＭである。
【０１９７】
方法
使用される略号は以下のとおりである：
ＡＡ　アミノ酸
ｃＡＭＰ　環状アデノシン一リン酸
Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル
ＢＯＰ　（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート
ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン
ｔＢｕ　第三級ブチル
Ｄｄｅ　１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキシリデン）－エチル
ｉｖＤｄｅ　１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキシリデン）３－メチル－ブチル
ＤＩＣ　Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥＭ　ダルベッコ改変イーグル培地
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＥＤＴ　エタンジチオール
ＦＡ　ギ酸
ＦＢＳ　ウシ胎仔血清
Ｆｍｏｃ　フルオレニルメチルオキシカルボニル
ＨＡＴＵ　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート
ＨＢＳＳ　ハンクス平衡塩類溶液
ＨＢＴＵ　２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチル－ウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート
ＨＥＰＥＳ　２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］エタンスルホン酸
ＨＯＢｔ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＯＳｕ　Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド

ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＨＴＲＦ　均一時間分解蛍光法
ＩＢＭＸ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン
ＬＣ／ＭＳ　液体クロマトグラフィー／質量分析法
Ｐａｌｍ　パルミトイル
ＰＢＳ　リン酸緩衝化食塩水
ＰＥＧ　ポリエチレングリコール
ＰＫ　薬物動態
ＲＰ－ＨＰＬＣ　逆相高速液体クロマトグラフィー
Ｓｔｅａ　ステアリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
Ｔｒｔ　トリチル
ＵＶ　紫外

【０１９８】

ペプチド化合物の一般的合成

材料：

様々なＲｉｎｋ－アミド樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルアミノメチル樹脂、Ｍｅｒｃｋ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４－［（２，４－ジメトキシフェニル）（Ｆｍｏｃ－アミノ）メチル］フェノキシアセトアミドメチル樹脂、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、０．３～０．４ｍｍｏｌ／ｇの範囲のローディングでペプチドアミドの合成のために使用した。

【０１９９】

Ｆｍｏｃ保護天然アミノ酸を、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃ.、Ｓｅｎｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｍｅｒｃｋ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、Ｉｒｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ又はＢａｃｈｅｍから購入した。以下の標準アミノ酸を、合成を通して使用した：Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｍｅｔ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｈｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ。

【０２００】

さらに、以下の特別なアミノ酸を、上と同じ供給業者から購入した：　Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｂｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｂｏｃ－Ｌ－Ｈｉｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ　（トルエン溶媒和物として入手可能）及びＢｏｃ－Ｌ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ。

【０２０１】

固相ペプチド合成を、例えばＰｒｅｌｕｄｅペプチド合成機（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃ）又は同様の自動化合成機で標準的なＦｍｏｃ化学及びＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を使用して行った。ＤＭＦを溶媒として使用した。脱保護：２０％ピペリジン／ＤＭＦを２　ｘ　２．５分。洗浄：７ｘＤＭＦ。カップリング：２：５：１０　２００ｍＭ　ＡＡ／５００ｍＭ　ＨＢＴＵ／ＤＭＦ中２Ｍ　ＤＩＰＥＡ　２ｘ２０分間。洗浄：５ｘＤＭＦ。

【０２０２】

Ｌｙｓ側鎖が修飾されている場合、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨ又はＦ

ｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを対応する位置において使用した。合成の完了後、ｉｖＤｄｅ基を改変された文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従ってＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を使用して除去した。Ｍｍｔ基を、ジクロロメタン中１％　ＴＦＡで繰り返し処理することにより除去した。以下のアシル化を、樹脂を所望の酸のＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステルで処理することにより、又はＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡもしくはＨＯＢｔ／ＤＩＣのようなカップリング試薬を使用することにより行った。

【０２０３】

合成された全てのペプチドを、８２．５％ＴＦＡ、５％フェノール、５％水、５％チオアニソール、２．５％ＥＤＴからなるＫｉｎｇの切断カクテルを用いて樹脂から切断した。次いで粗製ペプチドを、ジエチル又はジイソプロピルエーテル中で沈殿させ、遠心分離し、そして凍結乾燥した。ペプチドを分析ＨＰＬＣにより分析してＥＳＩ質量分析により確認した。粗製ペプチドを従来の分取ＨＰＬＣ精製手順により精製した。

【０２０４】

分析ＨＰＬＣ／ＵＰＬＣ

方法Ａ：分析ＵＰＬＣ／ＭＳを、Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣシステムでＷａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ　ＨＳＳ　１．７μｍ　Ｃ１８カラム（２．１ｘ１００ｍｍ）を用いて４０℃でグラジエント溶出を用いて０．５ｍＬ／分の流量で行い、２１５及び２８０ｎｍでモニタリングした。グラジエントを、１５分かけて１０％Ｂ～９０％Ｂ次いで１分間９０％Ｂ、又は１２．５分かけて１５％Ｂ～５０％Ｂ次いで３分かけて５０％Ｂ～９０％Ｂと設定した。緩衝液Ａ＝水中０．１％ギ酸及びＢ＝アセトニトリル中０．１％ギ酸。Ｗａｔｅｒｓ　ＬＣＴ　Ｐｒｅｍｉｅｒ飛行時間型機器を、ポジティブイオンモードでのエレクトロスプレーを備えた質量分析機として使用した。

【０２０５】

方法Ｂ：質量分析機Ｗａｔｅｒｓ　ＬＣＴ　Ｐｒｅｍｉｅｒ、エレクトロスプレーポジティブイオンモードと場合により連結された２１０～２２５ｎｍでの検出。

カラム：　５０℃でのＷａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ(R)　ＣＳＨ™　Ｃ１８　１．７μｍ（１５０ｘ２．１ｍｍ）

溶媒：　H_2O＋０．５％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．３５％ＴＦＡ（流量　０．５ｍｌ／分）

グラジエント：　８０：２０　（０分）～８０：２０（３分）～２５：７５（２３分）～２：９８（２３．５分）～２：９８（３０．５分）～８０：２０（３１分）～８０：２０（３７分）

【０２０６】

方法Ｃ：２１５ｎｍでの検出

カラム：　６０℃でのＡｅｒｉｓ　Ｐｅｐｔｉｄｅ、３．６μｍ、ＸＢ－Ｃ１８（２５０ｘ４．６ｍｍ）

溶媒：　H_2O＋０．１％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ（流量１．５ｍｌ／分）

グラジエント：　９０：１０（０分）～９０：１０（３分）～１０：９０（４３分）～１０：９０（４８分）～９０：１０（４９分）～９０：１０（５０分）

【０２０７】

方法Ｄ：　２１４ｎｍで検出

カラム：　Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３．５μｍ　２．１ｘ１５０ｍｍ

溶媒：　H_2O＋０．５％ＴＦＡ：ＡＣＮ（流量　０．５５ｍｌ／分）

グラジエント：　９０：１０（０分）～４０：６０（５分）～１：９９（１５分）

【０２０８】

方法Ｅ：　場合により質量分析機Ｗａｔｅｒｓ　ＬＣＴ　Ｐｒｅｍｉｅｒ、エレクトロスプレーポジティブイオンモードと連結して、２１０～２２５ｎｍで検出

カラム：　５０℃でＷａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ(R)　ＢＥＨ™　Ｃ１８　１．７μｍ（１５０ｘ２．１ｍｍ）

溶媒：　H_2O＋１％ＦＡ：ＡＣＮ＋１％ＦＡ（流量０．９ｍｌ／分）

グラジエント：　９５：５（０分）～９５：５（２分）～３５：６５（３分）～６５：３５（２３．５分）～５：９５（２４分）～９５：５（２６分）～９５：５（３０分）

【０２０９】

一般的分取ＨＰＬＣ精製手順：

粗製ペプチドを、Ａｅｋｔａ　Ｐｕｒｉｆｉｅｒシステム又はＪａｓｃｏセミ分取ＨＰＬＣシステムのいずれかで精製した。異なるサイズの分取ＲＰ－Ｃ１８－ＨＰＬＣカラム及び異なる流量を、精製しようとする粗製ペプチドの量によって使用した。アセトニトリル＋０．０５～０．１％ＴＦＡ（Ｂ）及び水＋０．０５～０．１％ＴＦＡ（Ａ）を溶離液として使用した。あるいは、少量の酢酸を含むアセトニトリル及び水からなる緩衝液系を使用した。生成物を含有するフラクションを集め、そして凍結乾燥して精製した生成物を、典型的にはＴＦＡ塩又は酢酸塩として得た。

【０２１０】

エキセンディン－４誘導体の溶解度及び安定性試験

ペプチドバッチの溶解度及び安定性を試験する前に、その含有量を決定した。従って、２つのパラメータ、その純度（ＨＰＬＣ－ＵＶ）及びバッチの塩負荷の量（イオンクロマトグラフィー）を調べた。

【０２１１】

溶解度試験のために、標的濃度は１．０ｍｇ／ｍＬの純粋な化合物であった。従って、固形サンプルからの溶液を、以前に決定した含有量に基づいて１．０ｍｇ／ｍＬ化合物の濃度で異なる緩衝系で調製した。ＨＰＬＣ－ＵＶを穏やかに２時間撹拌した後に、４０００ｒｐｍで２０分の遠心分離により得られた上清から行った。

【０２１２】

次いで、純水又は様々な量のアセトニトリル中２ｍｇ／ｍＬの濃度のペプチドのストック溶液（化合物の全てが溶解された光学対照）を用いて得られたＵＶピーク面積との比較により溶解度を決定した。この分析は、安定性試験のための開始点（ｔ０）としても役立った。

【０２１３】

安定性試験のために、溶解度のために得られた上清のアリコートを７日間２５℃で保存した。その時間経過後に、サンプルを２０分間４０００ｒｐｍで遠心分離し、そして上清をＨＰＬＣ－ＵＶで分析した。

【０２１４】

残留ペプチドの量の決定のために、ｔ０及びｔ７での標的化合物のピーク面積を比較し、「％残留ペプチド」を以下の等式に従って得た

％残留ペプチド＝［（ピーク面積ペプチドｔ７）ｘ１００］／ピーク面積ペプチドｔ０。

可溶性分解生成物の量を、ｔ０で観察されたピーク面積の合計だけ減らした全ての観察された不純物からのピーク面積の合計の比較（すなわち、新たに形成されたペプチド関連種の量を決定するため）から計算した。この値は、以下の等式に従って、ｔ０でのペプチドの初期量に対するパーセントの（ｐｅｒｃｅｎｔｕａｌ）関係で示される：

％可溶性分解生成物＝｛［（不純物のピーク面積合計ｔ７）－（不純物のピーク面積合計ｔ０］ｘ１００｝／ピーク面積ペプチドｔ０

１００％に対する「％残留ペプチド」及び「％可溶性分解生成物」の合計との可能性のある差異は、等式

％沈殿物＝１００－（［％残留ペプチド］＋［％可溶性分解生成物］）

に従って、ストレス条件で可溶性のままでなかったペプチドの量を示す。

【０２１５】

この沈殿物は、不溶性分解生成物、ポリマー及び／又は小線維を含み、これらは遠心分離により分析から除去された。

【０２１６】

化学的安定性は「％残留ペプチド」として表される。

【０２１７】
アニオンクロマトグラフィー
機器：Ｄｉｏｎｅｘ　ＩＣＳ－２０００、プレ（ｐｒｅ）／カラム：　Ｉｏｎ　Ｐａｃ　ＡＧ－１８　２ｘ５０ｍｍ　（Ｄｉｏｎｅｘ）／ＡＳ１８　２ｘ２５０ｍｍ　（Ｄｉｏｎｅｘ）、溶離液：水酸化ナトリウム水溶液、流量：０．３８ｍＬ／分、グラジエント：０～６分：２２ｍＭ　ＫＯＨ、６～１２分：２２～２８ｍＭ　ＫＯＨ、１２～１５分：２８～５０ｍＭ　ＫＯＨ、１５～２０分：２２ｍＭ　ＫＯＨ、サプレッサー：ＡＳＲＳ　３００　２ｍｍ、検出：伝導度。
【０２１８】
ＨＰＬＣ／ＵＰＬＣ法として方法Ｄ又はＥを使用した。
【０２１９】
ＧＩＰ受容体、ＧＬＰ－１受容体及びグルカゴン受容体有効性についてのインビトロ細胞アッセイ
受容体についての化合物のアゴニズムを、ヒトＧＩＰ、ＧＬＰ－１又はグルカゴン受容体を安定に発現するＨＥＫ－２９３細胞株のｃＡＭＰ応答を測定する機能アッセイにより決定した。
【０２２０】
細胞のｃＡＭＰ含有量を、ＨＴＲＦ（均一時間分解蛍光法）に基づいてＣｉｓｂｉｏ　Ｃｏｒｐ．からのキット（カタログ番号６２ＡＭ４ＰＥＣ）を使用して決定した。準備のために、細胞をＴ１７５培養フラスコ中に分けて培地（ＤＭＥＭ／１０％　ＦＢＳ）中で集密度（ｃｏｎｆｌｕｅｎｃｙ）近くまで終夜培養させた。次いで培地を除去し、そして細胞をカルシウム及びマグネシウムを欠いたＰＢＳで洗浄し、続いてａｃｃｕｔａｓｅ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号Ａ６９６４）を用いてプロテイナーゼ処理した。分離した細胞を洗浄し、そしてアッセイ緩衝液（１ｘＨＢＳＳ；２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０．１％　ＢＳＡ、２ｍＭ　ＩＢＭＸ）に再懸濁し、そして細胞密度を決定した。次いでこれらを４０００００細胞／ｍｌに希釈し、そして２５μｌのアリコートを９６ウェルプレートのウェル中に分配した。測定のために、アッセイ緩衝液中の試験化合物２５μｌをウェルに加え、続いて３０分間室温でインキュベートした。溶解緩衝液（キット構成要素）で希釈したＨＴＲＦ試薬を加えた後、プレートを１時間インキュベートし、続いて６６５／６２０ｎｍで蛍光比を測定した。アゴニストのインビトロ効力を、最大応答の５０％活性化を生じた濃度（ＥＣ５０）を決定することにより定量した。
【０２２１】
マウス及びブタにおけるエキセンディン－４誘導体の定量のための生物分析スクリーニング方法
マウスに１ｍｇ／ｋｇを皮下（ｓ．ｃ．）に投薬した。マウスを屠殺し、そして血液サンプルを適用の０．２５、０．５、１、２、４、８、１６及び２４時間後に集めた。血漿サンプルを、タンパク質沈殿の後に液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により分析した。ＰＫパラメーター及び半減期を、ＷｉｎｏｎＬｉｎ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　５．２．１（ノンコンパートメントモデル）を使用して計算した。
【０２２２】
雌性Ｇｏｅｔｔｉｎｇｅｒミニブタに、０．１ｍｇ／ｋｇを皮下に（ｓ．ｃ．）投薬した。血液サンプルを、適用後０．２５、０．５、１、２、４、８、２４、３２、４８、５６及び７２時間後に集めた。血漿サンプルを、タンパク質沈殿の後に液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により分析した。ＰＫパラメーター及び半減期を、ＷｉｎｏｎＬｉｎ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　５．２．１（ノンコンパートメントモデル）を使用して計算した。
【０２２３】
マウスにおける胃排出及び腸通過
２０と３０ｇとの間の体重の雌性ＮＭＲＩマウスを使用した。マウスを少なくとも１周間、飼育条件に順応させた。

【０２２４】
水は常に利用可能にしながら、マウスを終夜絶食させた。試験日に、マウスの体重を測り、１匹をケージに入れて、水を取り外して３０分間食餌５００ｍｇにアクセスさせた。３０分の摂食期間の終わりに、残留餌を取り出して重量を測った。次いで、試験化合物／対照群において参照化合物又はそのビヒクルを皮下投与した。化合物が関連する血漿曝露に達するために、６０分後に、着色したカロリーの無いボーラスを経管栄養を介して胃に注入した。さらに３０分後、動物を屠殺し、そして胃及び小腸を準備した。満たされた胃の重量を測り、空にして、注意深く洗浄して乾燥し、そして再度重量を測った。満たされた胃の重量から空にされた胃の重量を引いたものとして計算した胃内容物は、胃排出の程度を示していた。力をかけずに小腸を真っすぐにして長さを測定した。次いで、腸の胃の先頭から最も遠く移動した腸内容物食物塊の先端までの距離を測定した。腸通過を、後者の距離と小腸の全長とのパーセントでの比として示した。
比較データを雌性及び雄性マウスの両方について得ることができる。
【０２２５】
統計分析を、１要因（１－ｗａｙ）－ＡＮＯＶＡにより、続いて事後検定としてＤｕｎｎｅｔｔ法によりＥｖｅｒｓｔａｔ　６．０を用いて行った。Ｄｕｎｎｅｔｔ検定を適用してビヒクルコントロールに対して比較した。差異はｐ＜０．０５レベルで統計学的に有意とみなした。
【０２２６】
マウスにおける食餌摂取の自動評価
２０と３０ｇとの間の体重の雌性ＮＭＲＩマウスを使用した。マウスを飼育条件に少なくとも１週間順応させ、そして少なくとも１日評価装置において単独でケージに入れて、このときに基礎データを同時に記録した。試験日に、試験品を消灯期（１２時間消灯）近くに皮下投与して、食餌消費の評価をその後直ちに開始した。評価は、データを平均として３０分毎に処理しながらの２２時間にわたる連続したモニタリングを含んでいた。この手順を数日にわたって繰り返す事が可能であった。２２時間までの評価の制限は、手順間の動物の再計量、食餌及び水の再充填並びに薬物投与を可能にする実用的理由のためであった。結果は、２２時間にわたって集積されたデータ又は３０分間隔に微分されたデータとして評価され得る。比較データを雌性及び雄性マウスの両方について得ることができる。
【０２２７】
統計分析を、２要因（ｔｗｏ－ｗａｙ）－ＡＮＯＶＡにより繰り返し測定に対して、及びＤｕｎｎｅｔｔの事後検定によりＥｖｅｒｓｔａｔ　６．０を用いて行った。差異はｐ＜０．０５レベルで統計学的に有意とみなした。
【０２２８】
雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスにおける血中グルコース及び体重に対する皮下処置後のエキセンディン－４誘導体の急性及び亜慢性効果
高脂肪食餌で１８週（方法１）
雌性Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスを、水及び高脂肪食餌に自由にアクセスさせて１２時間明／暗サイクルで特定病原体フリーのバリア施設においてグループで飼育した。高脂肪食餌で１８週後、各群が同様の平均体重を有するように、マウスを処置群（ｎ＝８）に層別化した。
【０２２９】
標準的食餌に自由にアクセスさせた年齢を適合させた群は、標準対照群として含まれた。
【０２３０】
実験前に、３日間手順に慣れさせるために、マウスにビヒクル溶液を皮下（ｓ．ｃ．）注射して計量した。
【０２３１】
１）　食餌を与えたＤＩＯマウスにおける血中グルコースに対する急性効果：初期血液

サンプルを、それぞれビヒクル（リン酸緩衝液）又は１０、３０及び１００μｇ／ｋｇ（リン酸緩衝液に溶解された）の用量でのエキセンディン－４誘導体の最初の投与（ｓ．ｃ．）の直前に採取した。投与体積は５ｍＬ／ｋｇであった。動物は実験の間、水及びそれらの対応する食餌を利用でき、血液サンプリングの全ての時点で食餌消費を決定した。血中グルコースレベルを、ｔ＝０．５時間、ｔ＝１時間、ｔ＝２時間、ｔ＝４時間、ｔ＝６時間、ｔ＝８時間、及びｔ＝２４時間に測定した（方法：ｄ－グルコースヘキソキナーゼ、溶血液、ＡＵ６４０　Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）。血液サンプリングを麻酔なしで尾部切開により行った。

【０２３２】

２）　体重に対する亜慢性効果：全ての動物を、１日に１回午後に、明期（１２時間点灯）の終わりに、上述の用量でビヒクル又はエキセンディン－４誘導体のいずれかで４週間処置した。体重を毎日記録した。６日目及び２８日目に、総脂肪量を核磁気共鳴（ＮＭＲ）によりＢｒｕｋｅｒ　ｍｉｎｉｓｐｅｃ（Ｅｔｔｌｉｎｇｅｎ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して測定した。

【０２３３】

高脂肪食餌での１４週の予備給餌（方法２）

雌性Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスを、水及び高脂肪食餌に自由にアクセスさせて１２時間明／暗サイクルで特定病原体フリーのバリア施設においてグループで飼育した。高脂肪食餌で１４週間後、各群が同様の平均体重を有するように、マウスを処置群（ｎ＝８）に層別化した。

【０２３４】

標準的食餌に自由にアクセスさせた年齢を適合させた群は、標準対照群として含まれた。

【０２３５】

実験前に、３日間手順に慣れさせるために、マウスにビヒクル溶液を皮下（ｓ．ｃ．）注射して計量した。

【０２３６】

体重に対する亜慢性効果：全ての動物を、１日に１回午後遅く、明期（ＬＤ　１２：１２）の終わりに、ビヒクル又は上述の用量のエキセンディン－４誘導体のいずれかで３週間処置した。体重を毎日記録した。

【０２３７】

統計分析を、反復測定２要因ＡＮＯＶＡ及びＤｕｎｎｅｔｔの事後解析（グルコースプロフィール）及び１要因ＡＮＯＶＡ、続いてＤｕｎｎｅｔｔの事後検定（体重、体脂肪）によりＥｖｅｒｓｔａｔ６．０を用いて行った。ビヒクル処置ＤＩＯ対照マウスに対する差異を、ｐ＜０．０５レベルで統計学的に有意とみなした。

【０２３８】

雌性レプチン受容体欠損糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスにおける血中グルコース及びＨｂＡ１ｃに対する、皮下処置後のエキセンディン－４誘導体の急性及び亜慢性効果（方法３）

雌性ＢＫＳ．Ｃｇ－ｍ　＋／＋　Ｌｅｐｒｄｂ／Ｊ　（ｄｂ／ｄｂ）及びＢＫＳ．Ｃｇ－ｍ　＋／＋　Ｌｅｐｒｄｂ／＋（痩せ対照）マウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｇｅｒｍａｎｙから９～１０週齢で入手した。動物を水及びげっ歯動物標準食餌に自由にアクセスさせて１２時間明／暗サイクルで特定病原体フリーのバリア施設においてグループで飼育した。１週間の馴化後に、血液サンプルを麻酔なしで尾部から抜いて、血中グルコース（方法：ｄ－グルコースヘキソキナーゼ、溶血液、ＡＵ６４０　Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ）及びＨｂＡ１ｃレベル（方法：　溶血液、Ｃｏｂａｓ６０００　ｃ５０１、Ｒｏｃｈｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を決定した。

【０２３９】

ＨｂＡ１ｃは、ヘモグロビンのグリコシル化形態であり、そのレベルはその寿命の間に赤血球が曝露されたグルコースの平均レベルを反映する。マウスにおいて、ＨｂＡ１ｃは

先行する４週間（マウスにおける赤血球寿命約４７日）の間の平均血中グルコースレベルについての関連バイオマーカーである。

【０２４０】

各群が同様のベースライン血中グルコース及びＨｂＡ１ｃレベルを有するように、Ｄｂ／ｄｂマウスを処置群（ｎ＝８）に層別化した。

【０２４１】

１）　食餌を与えられたｄｂ／ｄｂマウスにおける血中グルコースに対する急性効果：

初期血液サンプルを、それぞれビヒクル（リン酸緩衝液）又はエキセンディン－４誘導体の３、１０、及び１００μｇ／ｋｇ（リン酸緩衝液に溶解）の用量の最初の投与（ｓ．ｃ．）の直前に採取した。投与体積は５ｍＬ／ｋｇであった。動物は実験の間、水及び食餌を利用でき、血液サンプリングの全ての時点で食餌消費を決定した。血中グルコースレベルを、ｔ＝０．５時間、ｔ＝１時間、ｔ＝２時間、ｔ＝４時間、ｔ＝６時間、ｔ＝８時間、及びｔ＝２４時間に測定した。血液サンプリングを、麻酔なしで尾部切開により行った。比較データを雌性及び雄性マウスの両方について得ることができる。

【０２４２】

２）　血中グルコース及びＨｂＡ１ｃに対する亜慢性効果：全ての動物を、上述の用量でビヒクル又はエキセンディン－４誘導体のいずれかを用いて、午後に明期（１２時間点灯）の終わりに１日に１回皮下で４週間処置した。研究の終わりに、血液サンプル（尾部、麻酔なし）をグルコース及びＨｂＡ１ｃについて分析した。比較データを雌性及び雄性マウスの両方について得ることができる。

【０２４３】

統計分析を、反復測定２要因ＡＮＯＶＡ及びＤｕｎｎｅｔｔの事後解析によりＥｖｅｒｓｔａｔ　６．０を用いて行った。ビヒクル処置ｄｂ／ｄｂ対照マウスに対する差異はｐ＜０．０５レベルで統計学的に有意とみなした。

【０２４４】

雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるグルコース、ＨｂＡ１ｃ及び耐糖能に対する４週間の処置の効果（方法４）

平均非絶食グルコース値１４．５　ｍｍｏｌ／ｌ及び体重３７～４０ｇの８週齢雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスを使用した。マウスを個々に印を付け、少なくとも１週間飼育条件に順応させた。

【０２４５】

研究開始７日前に、非絶食グルコース及びＨｂＡ１についてのベースライン値を決定し、研究開始５日前に、グループ間のより低い値及びより高い値の一様な分布を確実にするために、それらのＨｂＡ１ｃ値に従ってマウスをグループ及びケージに割り当てた（ケージあたり５匹のマウス、グループあたり１０匹）（層別化）。

【０２４６】

暗期（６ｐｍ～６ａｍ）の３時間前に１日１回皮下投与することによりマウスを４週間処置した。尾部先端切開からの血液サンプルを、研究２１日目にＨｂＡ１ｃについて得て、そして第四週に経口耐糖能を評価した。経口耐糖能試験を、事前の追加の化合物投与をすることなく朝に行い、長期処置の効果を極めて（ｍａｊｏｒｌｙ）評価し、急性化合物投与の効果をより少なく評価した。経口グルコース投与（２ｇ／ｋｇ、ｔ＝０分）の前にマウスを４時間絶食させた。血液サンプルをグルコース投与の前、並びにその１５、３０、６０、９０、１２０、及び１８０分後に抜いた。最後の血液サンプリン後に食餌を戻した。結果をベースラインからの変化、ｍｍｏｌ／ｌでのグルコース、及び％でのＨｂＡ１ｃとして表す。

【０２４７】

統計分析を、Ｅｖｅｒｓｔａｔバージョン６．０を用いてＳＡＳにもとづいて１要因ＡＮＯＶＡにより、続いてビヒクル対照に対してＤｕｎｎｅｔｔの事後検定により行った。差異はｐ＜０．０５レベルで統計学的に有意とみなす。

【０２４８】

非絶食雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるグルコース低下
平均非絶食グルコース値２０～２２ｍｍｏｌ／ｌ及び体重４２ｇ＋／－０．６ｇ（ＳＥＭ）の雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスを使用した。マウスに個々に印を付け、そして少なくとも１週間飼育条件に順応させた。
【０２４９】
試験開始の３～５日前に、群間のより低い値及びより高い値の一様な分布を確実にするために、それらの非絶食グルコース値に従ってマウスを群及びケージに割り当てた（ケージあたり４匹のマウス、群あたり８匹）（層別化）。試験日に、マウスを計量し、そして投薬した（ｔ＝０）。化合物投与の直前に、水は利用可能にしたまま食餌を除去し、そして尾部切開での最初の血液サンプルを抜いた（ベースライン）。さらなる血液サンプルを、３０、６０、９０、１２０、２４０、３６０、及び４８０分に尾部切開で抜いた。
統計分析を、Ｅｖｅｒｓｔａｔバージョン６．０を用いてＳＡＳにもとづいて２要因ＡＮＯＶＡにより反復測定で、続いてビヒクル対照に対してＤｕｎｎｅｔｔの事後検定により行った。差異はｐ＜０．０５レベルで統計学的に有意とみなす。
【実施例】
【０２５０】
本発明は、以下の実施例によりさらに説明される。
【０２５１】
実施例１：
配列番号２０の合成
固相合成を、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社からのＲｉｎｋ樹脂で０．３８ｍｍｏｌ／ｇのローディング、７５－１５０μｍで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略を、ＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨを固相合成プロトコルにおいて使用した。ｉｖＤｄｅ基を文献（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って樹脂上のペプチドから切断した。この後、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕをカップリング試薬ＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用して、自由なアミノ基にカップリングし、続いてＤＭＦ中２０％ピペリジンでＦｍｏｃを脱保護した。最後に、ヘンエイコサニル（ｈｅｎｅｉｃｏｓａｎｙｌ）クロリドを、ジクロロメタン中ＤＩＰＥＡを塩基として用いてＧｌｕのアミノ基にカップリングさせた。Ｋｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を用いてペプチドを樹脂から切断した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（ＸＢｒｉｄｇｅ、ＢＥＨ１３０、Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ５μＭ）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．０５％ ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳ（方法Ｃ）で分析した。保持時間３１．６７分を有するピーク下に見出される質量シグナルのデコンボリューションにより、期待される値４６４７．３５と一致するペプチド質量４６４７．４０が明らかとなった。
【０２５２】
実施例２：
配列番号１６の合成
固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ Ｒｉｎｋ－アミド樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルアミノメチル樹脂）、１００－２００メッシュ、ローディング０．３４ｍｍｏｌ／ｇで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化に適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨを固相合成プロトコルで使用した。ｉｖＤｄｅ基を、改変した文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を使用して樹脂上のペプチドから切断した。この後、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕを、カップリング試薬ＨＢＴＵ／ＤＩＰ

ＥＡを使用して自由なアミノ基にカップリングさせ、続いてＤＭＦ中２０％ピペリジンを用いてＦｍｏｃ脱保護した。再びＦｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕをカップリングし、続いてＦｍｏｃ脱保護し、そしてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用してステアリン酸の最後のカップリングを行った。このペプチドをＫｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を用いて樹脂から切断した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（Ｓｕｎｆｉｒｅ、Ｐｒｅｐ Ｃ１８）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．０５％ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳにより分析した（方法Ｃ）。保持時間２８．４５分のピーク下で見られた質量シグナルのデコンボリューションにより、期待された値４７３４．４と一致するペプチド質量４７３３．６が明らかとなった。

【０２５３】

実施例３：

配列番号１７の合成

固相合成を、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社からのＲｉｎｋ樹脂でローディング０．３８ｍｍｏｌ／ｇ、７５－１５０μｍで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨを固相合成プロトコルにおいて使用した。ｉｖＤｄｅ基を、文献（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って樹脂上のペプチドから切断した。この後、Ｆｍｏｃ－γ－アミノ酪酸を、カップリング試薬ＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用して自由なアミノ基にカップリングし、続いてＤＭＦ中２０％ピペリジンでＦｍｏｃ脱保護した。最終的にステアリン酸をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用してカップリングした。このペプチドをＫｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を使用して樹脂から切断した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（ＸＢｒｉｄｇｅ、ＢＥＨ１３０、Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ５μＭ）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．０５％ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳにより分析した（方法Ｃ）。保持時間２９．５９分を有するピーク下に見られる質量シグナルのデコンボリューションにより、期待された値４５６１．２６と一致するペプチド質量４５６１．４が明らかとなった。

【０２５４】

実施例４：

配列番号１８の合成

固相合成を、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社からのＲｉｎｋ樹脂でローディング０．３８ｍｍｏｌ／ｇ、７５－１５０μｍで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨを固相合成プロトコルに於いて使用した。ｉｖＤｄｅ基を、文献（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って樹脂上のペプチドから切断した。この後、Ｆｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨを、カップリング試薬ＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用して自由なアミノ基にカップリングし、続いてＤＭＦ中２０％ピペリジンを用いてＦｍｏｃを脱保護した。再びＦｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨをカップリングし、続いてＦｍｏｃ脱保護し、そしてＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用してステアリン酸を最後にカップリングした。ペプチドをＫｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を用いて樹脂から切断した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（ＸＢｒｉｄｇｅ、ＢＥＨ１３０、Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ５μＭ）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．０５％ ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳにより分析した（方法Ｃ）。保持時間２

８．９７分を有するピーク下に見られる質量シグナルのデコンボリューションにより、期待された値４６１８．３２と一致するペプチド質量４６１８．６が明らかとなった。

【０２５５】

実施例５：

配列番号９の合成

固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ Ｒｉｎｋ－アミド樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルアミノメチル樹脂）、１００－２００メッシュ、ローディング０．３４ｍｍｏｌ／ｇで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨを固相合成プロトコルにおいて使用した。ｉｖＤｄｅ基を改変した文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を使用して樹脂上のペプチドから切断した。 この後、Ｐａｌｍ－Ｇｌｕ（γＯＳｕ）－ＯｔＢｕを自由なアミノ基にカップリングした。Ｋｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を用いて樹脂からペプチドを切断した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（Ｓｕｎｆｉｒｅ、Ｐｒｅｐ Ｃ１８）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．１％ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製されたペプチドをＬＣＭＳにより分析した（方法Ｂ）。保持時間１２．７分を有するピーク下に見られた質量シグナルのデコンボリューションにより、期待された値４５７７．２２と一致するペプチド質量４５７７．３が明らかとなった。

【０２５６】

実施例６：

配列番号３６の合成

固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ Ｒｉｎｋ－アミド樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルアミノメチル樹脂）、１００－２００メッシュ、ローディング０．３４ｍｍｏｌ／ｇで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨを固相合成プロトコルにおいて使用した。ｉｖＤｄｅ基を、改変した文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を使用して樹脂上のペプチドから切断した。この後、Ｐａｌｍ－Ｇｌｕ（γＯＳｕ）－ＯｔＢｕを自由なアミノ基にカップリングした。ペプチドをＫｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を用いて樹脂から切断した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（Ｓｕｎｆｉｒｅ、Ｐｒｅｐ Ｃ１８）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．０５％ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳにより分析した（方法Ｂ）。保持時間１２．５３分を有するピーク下に見られた質量シグナルのデコンボリューションにより、期待された値４４９０．１３と一致するペプチド質量４４８９．５７が明らかになった。

【０２５７】

実施例７：

配列番号３９の合成

固相合成を、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ Ｒｉｎｋアミド樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルアミノメチル樹脂）、１００－２００メッシュ、ローディング０．３４ｍｍｏｌ／ｇで行った。Ｆｍｏｃ合成戦略をＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて適用した。位置１においてＢｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ及び位置１４においてＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）

－ＯＨを固相合成プロトコルにおいて使用した。ｉｖＤｄｅ基を、改変された文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．３９、（１９９８）、１６０３）に従って、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を使用して樹脂上のペプチドから切断した。この後、Ｐａｌｍ－Ｇｌｕ（γＯＳｕ）－ＯｔＢｕを自由なアミノ基にカップリングした。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．３６、１９９０、２５５－２６６）を用いて樹脂から切断した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによりＷａｔｅｒｓカラム（Ｓｕｎｆｉｒｅ、Ｐｒｅｐ　Ｃ１８）でアセトニトリル／水グラジエント（両方共０．０５％ＴＦＡを含む緩衝液）を使用して精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳにより分析した（方法Ｂ）。保持時間１３．５分を有するピーク下で見られた質量シグナルのデコンボリューションにより、期待された値４４９２．１と一致するペプチド質量４４９１．３が明らかとなった。

【０２５８】

類似した方法で、以下のペプチド配列番号８～４１を合成し、そして特徴づけした（方法Ａ～Ｅ）、表５を参照のこと。

【０２５９】

【表１８】

表５：合成されたペプチドのリスト及び計算された分子量対
見出された分子量の比較。

配列番号	計算質量	見出された質量
8	4576.2	4575.6
9	4577.2	4577.3
10	4478.0	4477.5
11	4462.1	4462.5
12	4548.1	4547.7
13	4506.1	4505.3
14	4561.2	4560.9
15	4605.3	4605.7
16	4734.4	4733.6
17	4561.3	4561.4
18	4618.3	4618.6
19	4648.3	4647.6
20	4647.4	4647.4
21	4520.1	4518.9
22	4464.0	4463.4
23	4565.1	4564.5
24	4522.1	4521.4
25	4579.1	4578.7
26	4620.2	4619.6
27	4563.2	4562.4
28	4504.1	4504.5
29	4477.0	4477.2
30	4420.0	4419.2
31	4505.1	4505.1
32	4477.1	4476.5
33	4519.1	4518.0
34	4533.2	4532.1
35	4449.0	4448.4
36	4490.1	4489.6
37	4491.1	4491.0
38	4590.3	4590.2
39	4492.1	4491.3
*40	4094.5	4092.3
*41	4194.6	4194.0

*非アシル化比較化合物

【０２６０】

実施例８：化学的安定性及び溶解度

ペプチド化合物の溶解度及び化学的安定性を、方法において記載したように評価した。結果を表６に示す。

【０２６１】

【表１９】

表６：化学的安定性及び溶解度

配列番号	安定性 (pH4.5) [%]	安定性 (pH7.4) [%]	溶解度 (pH4.5) [μg/ml]	溶解度 (pH7.4) [μg/ml]	方法
8	98.0	98.0	>1000	971.7	D
9	92.5	97.7	>1000	>1000	D
12	100.0	95.3	>1000	>1000	D
13	86.8	95.9	267.7	>1000	D
14	96.0	94.0	>1000	>1000	D
15	91.0	90.0	997.0	>1000	D
17	100.0	100.0	970.0	>1000	E
31	94.0	96.0	>1000	>1000	D
35	100.0	98.0	424.5	>1000	D

【０２６２】

実施例９：　ＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴン受容体に関するインビトロデータ

ＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴン受容体でのペプチド化合物の効力を、ヒトグルカゴン受容体（ｈＧＬＵＣ　Ｒ）、ヒトＧＩＰ（ｈＧＩＰ　Ｒ）及びヒトＧＬＰ－１受容体（ｈＧＬＰ－１　Ｒ）を発現している細胞を、増加する濃度で列挙された化合物に曝露して、方法において記載されるように形成されたｃＡＭＰを測定することにより決定した。

【０２６３】

ヒトＧＩＰ（ｈＧＩＰ　Ｒ）、ヒトＧＬＰ－１受容体（ｈＧＬＰ－１　Ｒ）及びヒトグルカゴン受容体（ｈＧＬＵＣ　Ｒ）での活性と共にエキセンディン－４誘導体についての結果を表７に示す。

【０２６４】

【表２０】

表７．ＧＬＰ－１、ＧＩＰ及びグルカゴン受容体でのエキセンディン－４ペプチドアナログのＥＣ$_{50}$値（ｐＭで示される）

配列番号	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGLUC R [pM]
8	9.8	5.3	18.3
9	5.7	3.6	7710.0
10	15.1	13.2	40000.0
11	3.2	11.5	7220.0
12	8.9	12.7	1890.0
13	71.0	7.3	31.3
14	4.4	4.3	3760.0
15	8.2	8.1	5810.0
16	5.1	4.0	2890.0
17	9.6	8.7	9740.0
18	8.1	7.6	4950.0
19	13.8	4.0	707.5
20	24.5	23.2	3310.0
21	6.4	4.8	10100.0
22	16.6	32.0	11600.0
23	79.5	11.8	19100.0
24	23.5	13.5	38900.0
25	73.6	9.5	20500.0
26	19.7	4.9	8510.0
27	6.7	4.0	6390.0
28	10.9	3.2	9.9
29	127.0	7.0	46.8
30	22.1	12.0	226.0
31	6.5	6.0	3080.0
32	7.1	8.4	82.6
33	9.1	6.4	12900.0
34	22.2	4.6	11600.0
35	7.3	6.9	39100.0
36	6.4	3.4	5785.0
37	21.2	8.9	32.0
38	11.2	6.7	11.4
39	8.5	4.3	19300.0

【０２６５】

比較試験

位置１４に官能基化アミノ酸を含む本発明のエキセンディン－４誘導体の選択を、この位置１４に「非官能基化」アミノ酸を有する対応する化合物に対して試験した。参照対化合物並びにＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体における対応するＥＣ５０値（ｐＭで示される）を表８に示す。示されるように、本発明のエキセンディン－４誘導体は、「非官能基化」アミノ酸を位置１４に有する化合物と比較して優れた活性を示す。

【０２６６】

【表２１】

表８．官能基化アミノ酸を位置１４に含むエキセンディン－４誘導体に対する、位置１４に非官能基化アミノ酸を含む　エキセンディン－４誘導体の比較。ＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体でのＥＣ５０値をｐＭで示す（Ｋ＝リジン、Ｎｌｅ＝ノルロイシン、Ｌ＝ロイシン、γＥ－ｘ５３＝（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－）

配列番号	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]	位置14の残基
32	7.1	8.4	K(γE-x53)
40	858	3.2	L
9	5.7	3.6	K(γE-x53)
41	449	11.2	Nle

【０２６７】

実施例１０：　薬物動態試験

薬物動態プロフィールを、方法に記載されるように決定した。計算した$T_{1/2}$及びc_{max}値を表９に示す。

【０２６８】

【表２２】

表９．エキセンディン－４誘導体の薬物動態プロフィール。

	マウス(1mg/kg)		ミニブタ(0.1mg/kg)	
配列番号	$T_{1/2}$ [時間]	Cmax [ng/ml]	$T_{1/2}$ [時間]	Cmax [ng/ml]
8	3.4	3740		
9	4.1	5470	12.2	278
10	2.7	5820		
12	2.8	3790		
13	3.1	3790		
14	2.8	5340		
15	3.5	5000		
16	5.3	3460		
18	2.1	5750		
21	4.0	5050	19.1	479
26	3.7	3120		
32	2.7	5520		
34	2.8	5130		

【０２６９】

実施例１１：　雌性ＮＭＲＩマウスにおける胃排出及び腸通過に対する配列番号９及び配列番号１３の効果

体重平均２５～３０ｇの雌性ＮＭＲＩマウスに、１、３及び１０μｇ／ｋｇの配列番号９、又は１０μｇ／ｋｇの配列番号１３又はリン酸緩衝化食塩水（ビヒクル対照）を、着色ボーラスの投与の６０分前に皮下投与した。３０分後に、胃内容物及び腸通過の評価を行った（図１及び２）。

【０２７０】

これらの研究において、配列番号９はそれぞれ腸通過を４９、６２及び６４％減少させ（ｐ＜０．０００１）、そして残留胃内容物を３２、７９及び１１１％　（ｐ＜０．０００１）増加させた。配列番号１３は、それぞれ腸通過を６０％減少させ（ｐ＜０．０００１）、そして残留胃内容物を４０％増加させた（ｐ＜０．０００１）。（ビヒクル対照に対してｐ＜０．０００１、１要因ＡＮＯＶＡ、続いてＤｕｎｎｅｔｔの事後検定）。

【０２７１】

実施例１２：

雌性ＮＭＲＩマウスにおける２２時間食物摂取に対する配列番号１２、配列番号１３及びリラグルチドの効果

体重平均２５～３０ｇの食餌を与えた雌性ＮＭＲＩマウスに、０．１ｍｇ／ｋｇの配列番号１２、配列番号１３、リラグルチド又はリン酸緩衝化食塩水（ビヒクル対照）を、摂食モニタリングの開始直前に皮下投与した。消灯期（暗期）が４時間後に始まった。全ての試験した化合物は、食餌摂取の顕著な減少を誘発し、それぞれ研究の終わりに２２時間後にリラグルチドについて４７％（ｐ＝０．００６）、配列番号１２について７１％（ｐ＜０．０００１）、そして配列番号１３について９３％　（ｐ＝０．０００３、順位に基づく（ｏｎ　ｒａｎｋｓ）２要因ＡＮＯＶＡ－ＲＭ、事後Ｄｕｎｎｅｔｔ検定）に達した（図３ａ）。

【０２７２】

雌性ＮＭＲＩマウスにおける２２時間食物摂取に対する配列番号９の効果

体重平均２５～３０ｇの食餌を与えた雌性ＮＭＲＩマウスに、３μｇ／ｋｇもしくは１０μｇ／ｋｇの配列番号９又はリン酸緩衝化食塩水（ビヒクル対照）を、摂食モニタリングの開始直前に皮下投与した。消灯期（暗期）を４時間後に開始した。

配列番号９は、食物摂取の顕著な減少を誘発し、研究の終わりにはそれぞれ、２２時間後に３μｇ／ｋｇについて１１％（有意ではない、ｐ＝０．７８）、及び１０μｇ／ｋｇについては６２％（ｐ＝０．０００５、順位に基づく２要因ＡＮＯＶＡ－ＲＭ、事後Ｄｕｎｎｅｔｔ検定）に達した（図３ｂ）。

【０２７３】

実施例１３：

雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウス（高脂肪食餌で１８週、方法１）における血中グルコース及び体重に対する皮下処置後の配列番号９の亜慢性効果

１）　グルコースプロフィール

食餌誘発肥満雌性Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスに、１０、３０及び１００μｇ／ｋｇの配列番号９又はリン酸緩衝化溶液（標準又は高脂肪食餌でのビヒクル対照）を、明期（１２時間点灯）の終わりに、１日１回午後に皮下投与した。処置の６日目及び所定の時点で、血中グルコースを測定して２４時間にわたる血中グルコースプロフィールを生成するためにさらに血液サンプルを採取した。

処置の６日目の血液サンプリングの開始時に既に、基礎血中グルコースレベルはＤＩＯ対照マウスと比較して用量依存的に減少した（図４）。

【０２７４】

２）　体重

雌性肥満Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスを、１０、３０もしくは１００μｇ／ｋｇ配列番号９又はビヒクルで、明期（１２時間点灯）の終わりに、１日１回午後に４週間皮下処置した。体重を毎日記録し、そして体脂肪含有量を処置の開始前及び処置の４週後に決定した。

比較データは雌性及び雄性マウスの両方について得ることができる。

【０２７５】
配列番号９での処置は体重を減少させたが、一方で高脂肪食餌対照群は体重を維持した（図５及び表１０）。ベースライン値からの相対的体重変化の計算は体重の用量依存性減少を明らかにし、これは１０μｇ／ｋｇで１３．３～１６．４％、３０μｇ／ｋｇで１７．６～２０．９％及び１００μｇ／ｋｇで２１．７～２２．７％の間で変化した（図６）。これらの変化は、体脂肪含有量の絶対変化により示されるように、体脂肪の減少から生じた（図７及び表１０）。
【０２７６】
【表２３】

表１０．ＤＩＯマウスにおける４週間の処置期間にわたる体重変化（平均±ＳＥＭ）

実施例(用量)	全体の体重変化(g)	体脂肪変化(g)
対照標準食餌	-0.7 ± 0.2	1.5 ± 0.2
対照高脂肪食餌	-0.98 ± 0.4	-0.8 ± 0.4
配列番号9 (10μg/kg)	-5.0 ± 0.5	-4.2 ± 0.4
配列番号9 (30μg/kg)	-6.9 ± 0.5	-6.1 ± 0.4
配列番号9 (100μg/kg)	-7.3 ± 0.6	-6.4 ± 0.5
リラグルチド (100μg/kg)	-3.9 ± 0.4	-3.3 ± 0.4

【０２７７】
実施例１４：　雌性レプチン受容体欠損糖尿病ｄｂ／ｄｂマウスにおける血中グルコース及びＨｂＡ１ｃに対する皮下処置後の配列番号１３、配列番号１２、配列番号１０及び配列番号９の急性及び亜慢性効果（方法３）
１）　グルコースプロフィール
血中グルコースベースラインレベルを決定するための血液サンプリング後に、食餌を与えた糖尿病雌性ｄｂ／ｄｂマウスに、１００μｇ／ｋｇの配列番号１３、配列番号１２、配列番号１０及び配列番号９又はリン酸緩衝化溶液（ビヒクル処置ｄｂ／ｄｂ対照）を、明期（１２時間点灯）の始めに朝に皮下投与した。所定の時点に、血中グルコースを測定して２４時間にわたる血中グルコースプロフィールを生成するためにさらに血液サンプルを採取した。
比較データは雌性及び雄性マウスの両方で得ることができる。
配列番号１３、配列番号１２、配列番号１０及び配列番号９の試験された用量で、ｄｂ／ｄｂ対照マウスと比較して血中グルコースの有意な減少が実証され、配列番号１０及び配列番号９投薬群において２４時間より長く持続した（図８）。
【０２７８】
２）　血中グルコース及びＨｂＡ１ｃ
雌性糖尿病マウスを、１０、３０もしくは１００μｇ／ｋｇ配列番号９又はビヒクルで朝に明期（１２時間点灯）の始めに、４週間１日に１回皮下処置した。血中グルコース及びＨｂＡ１ｃを処置の開始前及び４週の処置後に研究の終わりに決定した。中間及び最高用量でリラグルチドよりも優れた血中グルコースの強い用量依存性の減少が観察された（図９）。処置を開始する前に、血中グルコースにおける有意な差異はｄｂ／ｄｂ群間で検出することができず、痩せ型対照動物のみが有意に低いグルコースレベルを有していた。４週の処置の間に、ビヒクル処置ｄｂ／ｄｂ対照群においてグルコースレベルが増加し、糖尿病の状況の悪化を示していた。全ての配列番号９で処置した動物は、研究の終わりに、ｄｂ対照マウスよりも有意に低い血中グルコースを示した。
比較データは雌性及び雄性マウスの両方について得ることができる。
【０２７９】
血中グルコースに対応して、研究の開始時に、ＨｂＡ１ｃレベルの有意な差異はｄｂ／

ｄｂ群間で検出することができず、痩せ型対照動物のみが有意に低いレベルを有していた。４週の処置の間に、ＨｂＡ１ｃはビヒクル処置ｄｂ／ｄｂ対照群において増加し、増加する血中グルコースレベルに対応していた。配列番号９で処置された動物は、全てのこれらの用量において研究の終わりにｄｂ／ｄｂ対照マウスよりも低いＨｂＡ１ｃレベルを示した（図１０）。

【０２８０】

実施例１５：　雌性食餌誘発肥満（ＤＩＯ）　Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウス（１４週の高脂肪食餌での事前給餌（ｐｒｅｆｅｅｄｉｎｇ）、方法２）における体重に対する皮下処置後の配列番号９及び配列番号２１の亜慢性効果

雌性肥満Ｃ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌマウスを、午後遅く、明期の終了前に、１０μｇ／ｋｇ　配列番号９及び配列番号２１又はビヒクルで３週間１日に１回皮下処置した。体重を毎日記録した。

【０２８１】

配列番号９及び配列番号２１での処置は体重を減少させたが、一方で高脂肪食餌対照群はさらに体重増加した（図１１及び表１１）。ベースライン値からの相対体重変化を計算することにより、１０μｇ／ｋｇ　配列番号９で１５．１％まで及び１０μｇ／ｋｇ　配列番号２１で１８．０％までの体重の減少が明らかとなった（図１２）。

【０２８２】

【表２４】

表１１．３週の処置期にわたるＤＩＯマウスにおける体重変化

(平均±ＳＥＭ)

実施例（用量）	全体の体重変化（g）
対照標準食餌	+0.3 ± 0.2
対照高脂肪食餌	+2.7 ± 0.3
配列番号9（10μg/kg）	−6.2 ± 0.4
配列番号21（10μg/kg）	−7.3 ± 0.7

【０２８３】

実施例１６：　雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスにおける配列番号１６での４週の処置、及び配列番号２１での４週の処置の、グルコース、ＨｂＡ１ｃ及び経口耐糖能に対する効果（方法４）

雌性ｄｂｄｂマウスに、３及び１０μｇ／ｋｇの配列番号１６並びに１０μｇ／ｋｇの配列番号２１又はリン酸緩衝化食塩水（ビヒクル対照）を１日に１回４週間にわたって皮下投与した。

両方の化合物が、１０μｇ／ｋｇ用量でビヒクル対照と比較して非絶食グルコースの統計学的に有意な減少に達した（図１３）；ｐ＜０．０５、１要因ＡＮＯＶＡ、続いてＤｕｎｎｅｔｔの事後検定。

さらに、両方の化合物が、１０μｇ／ｋｇ用量でビヒクル対照と比較して統計学的に有意な様式でＨｂＡ１ｃの増加を防止した（図１４）；（ｐ＜０．０５、１要因ＡＮＯＶＡ、続いてＤｕｎｎｅｔｔの事後検定）。

配列番号１６での処置、及び配列番号２１での処置は、改善された経口耐糖能（図１５；０分での０ｍｍｏｌ／ｌに正規化して表す）をもたらし、そしてグルコース曲線下ＡＵＣの減少は、ビヒクル対照と比較して統計学的有意性に達した（図１６）；（ｐ＜０．０５、１要因ＡＮＯＶＡ、続いてＤｕｎｎｅｔｔの事後検定）。

【０２８４】

実施例１７：　非絶食雌性糖尿病ｄｂｄｂマウスにおけるグルコース低下に対する配列番号１４及び配列番号２１

雌性ｄｂｄｂマウスに、３μｇ／ｋｇの配列番号１４、配列番号２１又はリン酸緩衝化食塩水（ビヒクル対照）を０分の時点に皮下投与した。両方の化合物は直ちにグルコース値を低下させ（２０～２２ｍｍｏｌ／ｌでベースライン）、それぞれ２４０分で配列番号１４は約８ｍｍｏｌ／ｌ（図１８）、そして配列番号２１は１０～１２ｍｍｏｌ／ｌのグルコース減少（図１７）の最大効果に達し、そしてそれを４８０分の観察の終了まで維持した。

【０２８５】

両方の化合物が、ｔ＝６０分から観察の終了まで、ビヒクル対照と比較してグルコースの統計学的に有意な減少に達した（ｐ＜０．０５、反復測定で２要因ＡＮＯＶＡ、続いてＤｕｎｎｅｔｔの事後検定）。

【０２８６】

【表２５】

表１２：配列

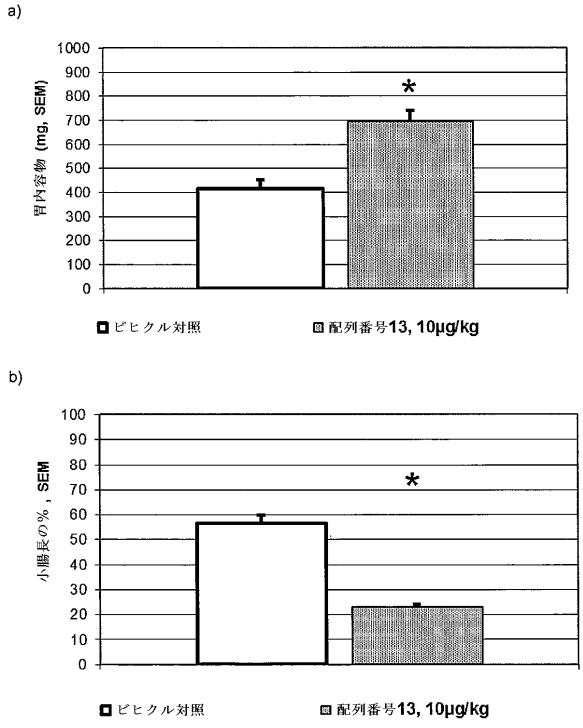
配列番号	配列
1	H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
2	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
3	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K(γE-x53)-E-F-I-A-W-L-V-R-G-R-G
4	Y-A-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-M-D-K-I-H-Q-Q-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-K-K-N-D-W-K-H-N-I-T-Q
5	H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-Q-W-L-M-N-T
6	Y-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
7	Y-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-I-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
8	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
9	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
10	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
11	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-K-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
12	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-K-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
13	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
14	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
15	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
16	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-γE-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
17	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(GABA-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
18	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(βA-βA-x70)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
19	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
20	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x76)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

【０２８７】

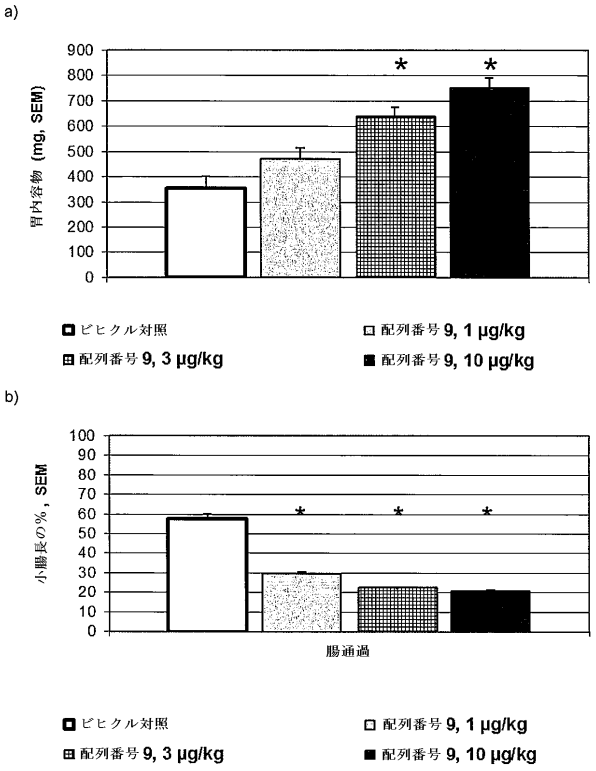
【表２６】

21	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x70)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
22	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
23	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
24	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
25	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
26	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
27	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
28	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-K-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
29	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
30	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-S-R-A-A-Aib-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
31	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-K-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
32	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
33	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
34	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
35	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
36	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
37	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
38	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-D-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
39	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γE-x53)-E-S-R-A-A-Q-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
40	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-L-E-S-R-A-A-Q-D-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
41	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-Nle-E-K-R-A-A-Aib-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

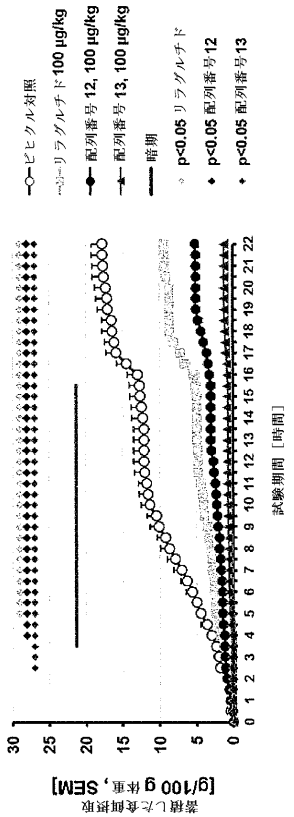
【図１】


a)
胃内容物 (mg, SEM)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
*
ビヒクル対照
配列番号13, 10μg/kg
b)
小腸長の%, SEM
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
ビヒクル対照
配列番号13, 10μg/kg

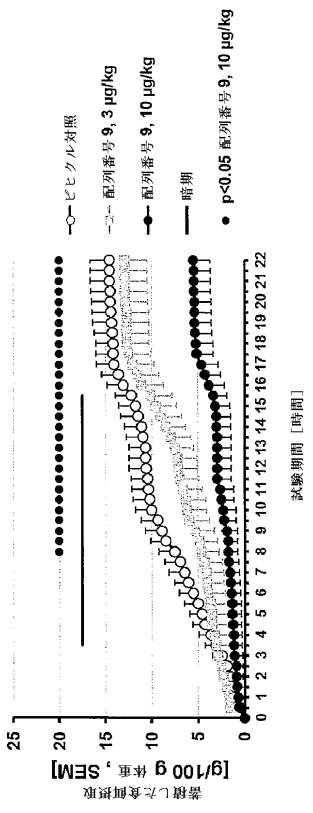
【図２】


a)
胃内容物 (mg, SEM)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
*
*
ビヒクル対照
配列番号 9, 1 μg/kg
配列番号 9, 3 μg/kg
配列番号 9, 10 μg/kg
b)
小腸長の%, SEM
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
*
*
腸通過
ビヒクル対照
配列番号 9, 1 μg/kg
配列番号 9, 3 μg/kg
配列番号 9, 10 μg/kg

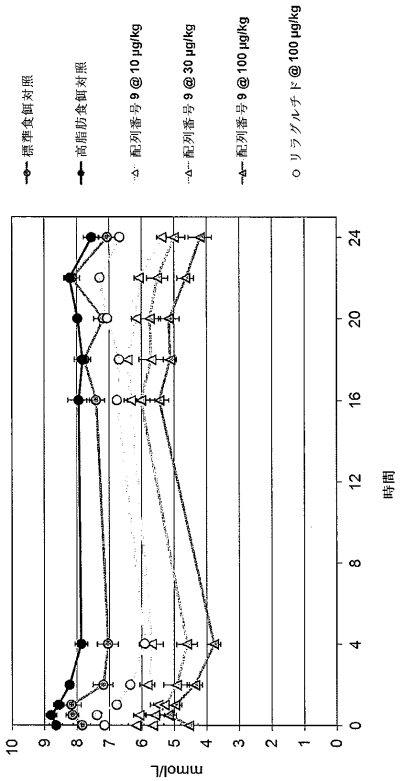
【図３ａ】


ビヒクル対照
リラグルチド100 μg/kg
配列番号 12, 100 μg/kg
配列番号 13, 100 μg/kg
暗期
p<0.05 リラグルチド
p<0.05 配列番号12
p<0.05 配列番号13
試験期間［時間］
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
蓄積した食餌摂取
[g/100 g 体重, SEM]
0 5 10 15 20 25 30

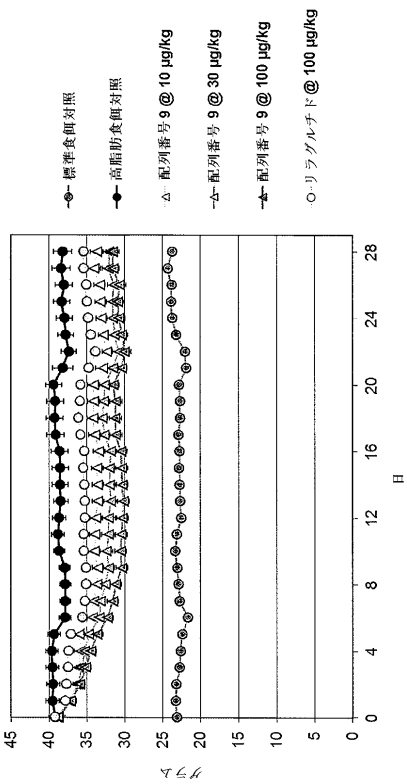
【図３ｂ】


ビヒクル対照
配列番号 9, 3 μg/kg
配列番号 9, 10 μg/kg
暗期
p<0.05 配列番号 9, 10 μg/kg
試験期間［時間］
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
蓄積した食餌摂取
[g/100 g 体重, SEM]
0 5 10 15 20 25

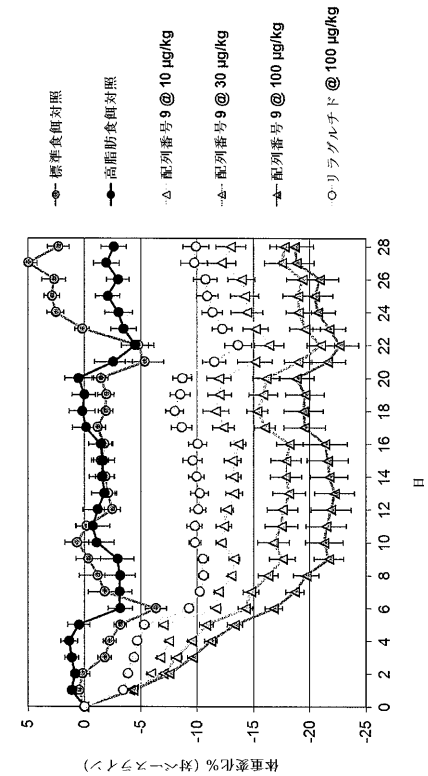
【図４】


標準食餌対照
高脂肪食餌対照
配列番号９@10 μg/kg
配列番号９@30 μg/kg
配列番号９@100 μg/kg
リラグルチド@100 μg/kg
mmol/L
時間

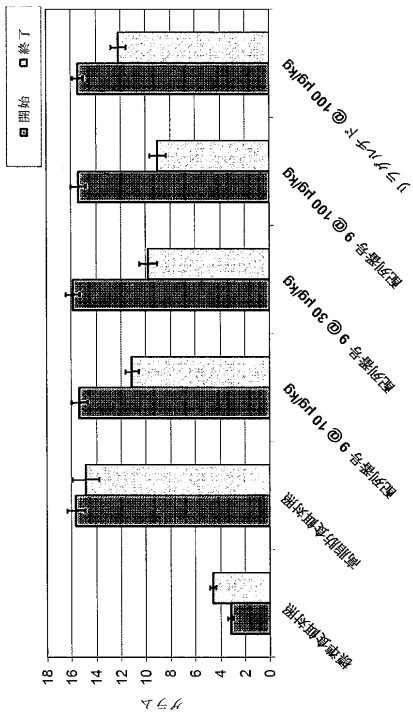
【図５】


標準食餌対照
高脂肪食餌対照
配列番号９@10 μg/kg
配列番号９@30 μg/kg
配列番号９@100 μg/kg
リラグルチド@100 μg/kg
グラム
日

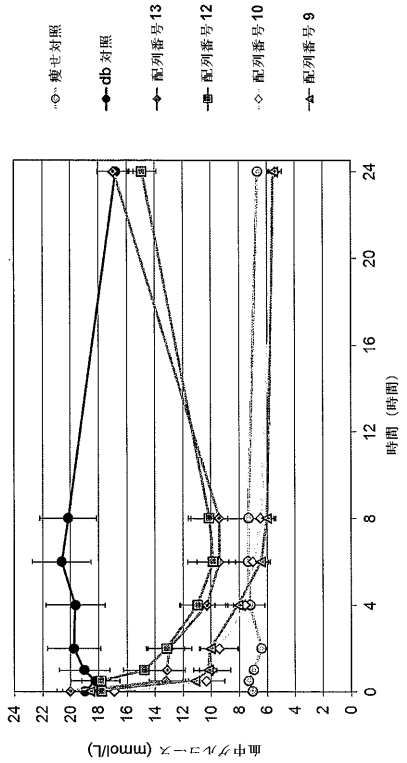
【図６】


標準食餌対照
高脂肪食餌対照
配列番号９@10 μg/kg
配列番号９@30 μg/kg
配列番号９@100 μg/kg
リラグルチド@100 μg/kg
体重変化%（対ベースライン）
日

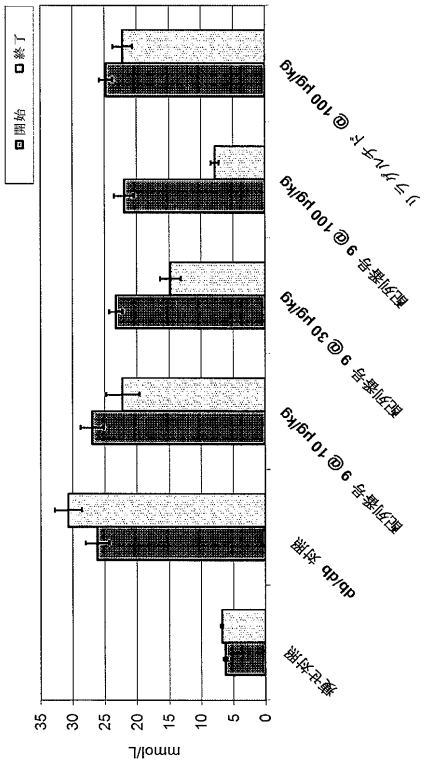
【図７】


開始
終了
グラム
標準食餌対照
高脂肪食餌対照
配列番号９@10 μg/kg
配列番号９@30 μg/kg
配列番号９@100 μg/kg
リラグルチド@100 μg/kg

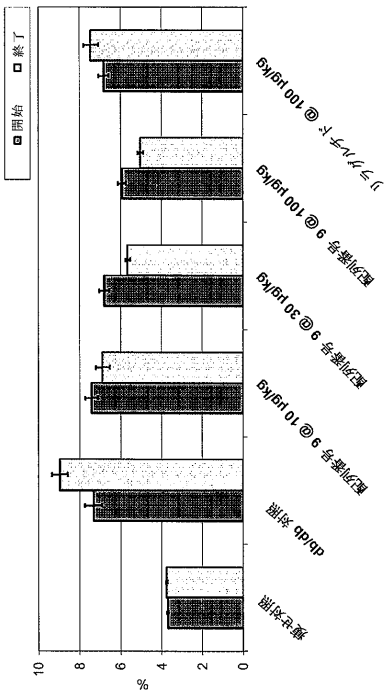
【図８】


痩せ対照
db 対照
配列番号13
配列番号12
配列番号10
配列番号 9
血中グルコース (mmol/L)
時間（時間）

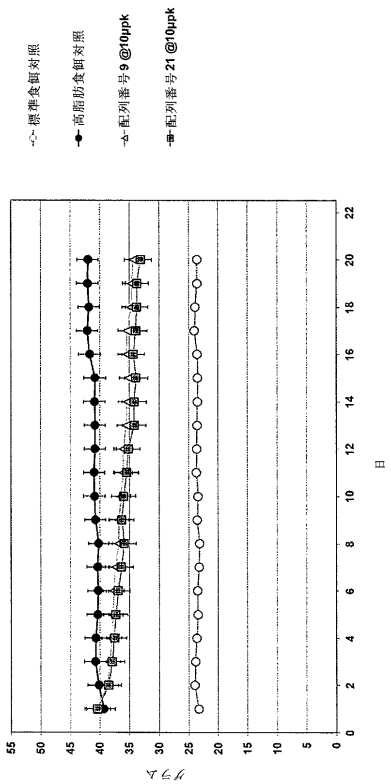
【図９】


開始
終了
痩せ対照
db/db 対照
配列番号 9 @ 10 μg/kg
配列番号 9 @ 30 μg/kg
配列番号 9 @ 100 μg/kg
リラグルチド @ 100 μg/kg
mmol/L

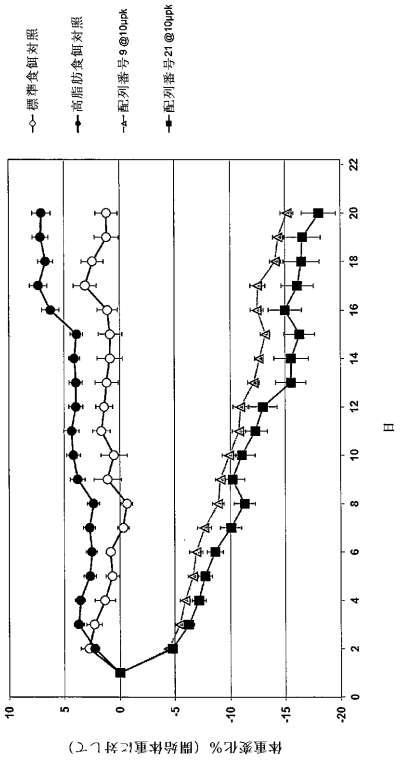
【図１０】


開始
終了
痩せ対照
db/db 対照
配列番号 9 @ 10 μg/kg
配列番号 9 @ 30 μg/kg
配列番号 9 @ 100 μg/kg
リラグルチド @ 100 μg/kg
%

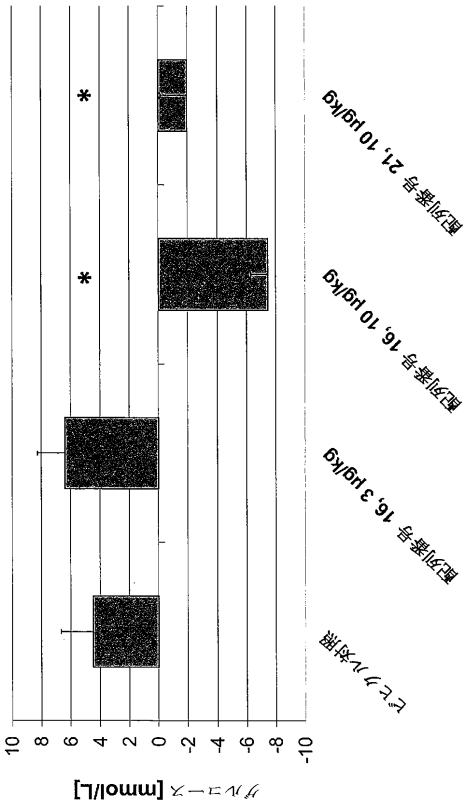
【図１１】


標準食餌対照
高脂肪食餌対照
配列番号 9 @10μpk
配列番号 21 @10μpk
グラム
日

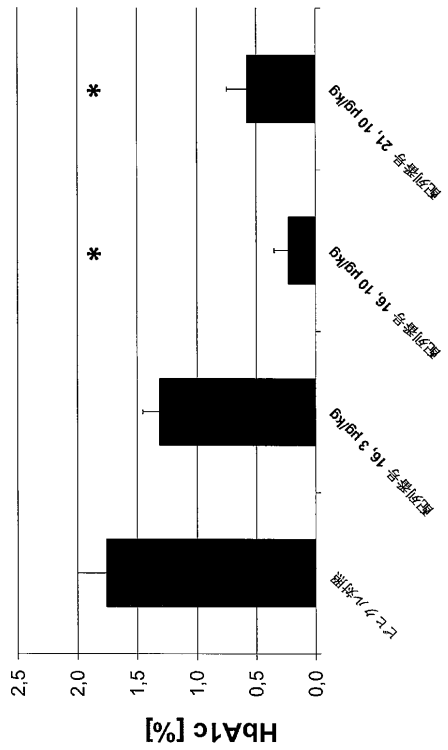
【図１２】



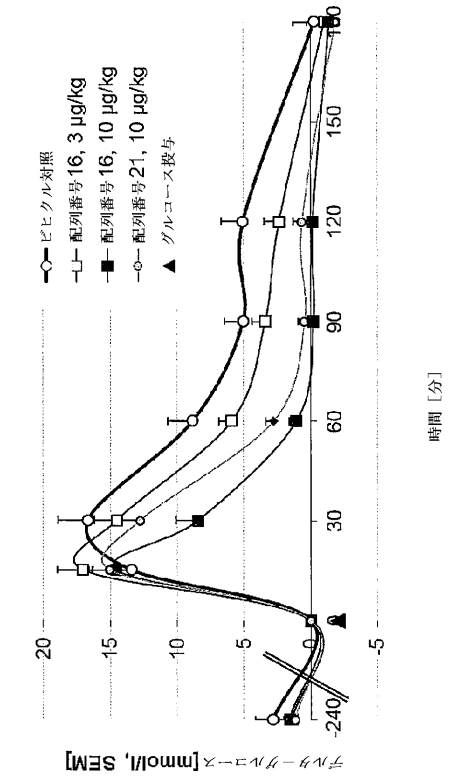
【図１３】



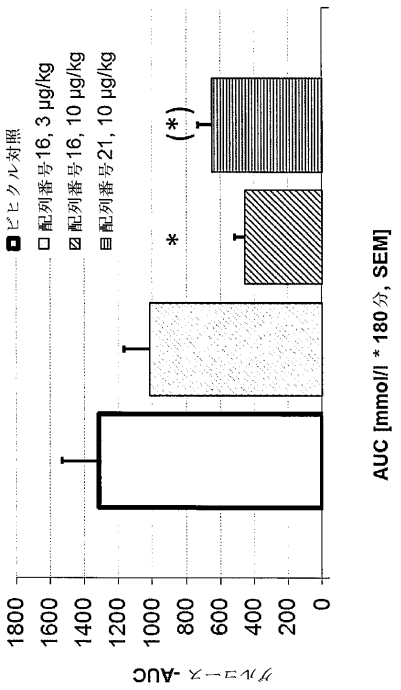
【図１４】



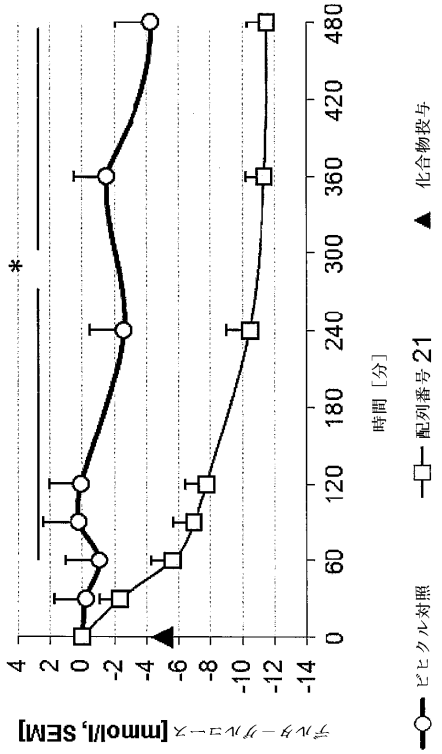
【図１５】



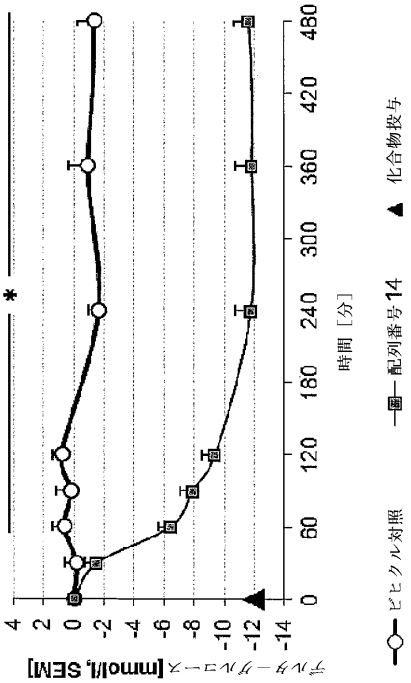
【図１６】


ビヒクル対照
配列番号16, 3 µg/kg
配列番号16, 10 µg/kg
配列番号21, 10 µg/kg
*
(*)
AUC [mmol/l * 180分, SEM]
グルコース -AUC
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0

【図１７】


*
グルコース [mmol/l, SEM]
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
60
120
180
240
300
360
420
480
時間［分］
ビヒクル対照
配列番号 21
化合物投与

【図１８】


*
グルコース [mmol/l, SEM]
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
60
120
180
240
300
360
420
480
時間［分］
ビヒクル対照
配列番号 14
化合物投与

【配列表】
2016503770000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成26年10月16日(2014.10.16)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
R^1-Z-R^2 （Ｉ）
［式中、Ｚは、式（ＩＩ）
Ｔｙｒ－Ａｉｂ－Ｘ３－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｘ１２－Ｇｌｎ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｘ１７－Ｘ１８－Ｘ１９－Ｘ２０－Ｘ２１－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｘ２８－Ｘ２９－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｘ４０
（ＩＩ）
を有するペプチド部分であり、
Ｘ３は、Ｇｌｎ、Ｇｌｕ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２は、Ｉｌｅ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４は、$-NH_2$基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで$-NH_2$側鎖基は$-C(O)-R^5$により官能基化され、ここでR^5は、５０個まで又は１００個までの炭素原子並びに場合によりハロゲン、Ｎ、Ｏ、Ｓ及び／又はＰから選択されるヘテロ原子を含む部分であってもよく、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ及びＧｌｎから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７は、Ａｒｇ、Ｌｙｓ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｌｅｕ、Ａｉｂ、Ｔｙｒ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１８は、Ａｌａ及びＡｒｇから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１９は、Ａｌａ及びＶａｌから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ、Ａｉｂ、Ｌｙｓ及びＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ、Ｇｌｕ及びＬｅｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ及びＤ－Ａｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は、存在しないか、又はＬｙｓを表し、
R^1はNH_2を表し、
R^2は、ペプチド化合物のＣ末端基を表し、かつＯＨ及びNH_2から選択される］
を有するペプチド化合物、又はその塩もしくは溶媒和物であって、ここで該化合物はＧＬＰ－１及びＧＩＰ受容体アゴニストである、上記化合物、又はその塩もしくは溶媒和物。
【請求項２】
式中、
Ｘ１４は、官能基化されたＬｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ又はＤａｐのような、官能基化された$-NH_2$側鎖基を含むアミノ酸残基を表し、ここで$-NH_2$側鎖基の少なくとも１つのＨ原子が$-C(O)-R^5$で置き換えられており、これが、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチルトリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル

－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル－、６－［（４，４－ジフェニル－シクロヘキシルオキシ）－ヒドロキシ－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、ヘキサデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［３－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－プロピオニルアミノ］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛３－［（Ｒ）－２，５，７，８－テトラメチル－２－（（４Ｒ，８Ｒ）－４，８，１２－トリメチル－トリデシル）－クロマン－６－イルオキシカルボニル］－プロピオニルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［６－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ヘキサノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－５－カルボキシ－２，３，４，５－テトラヒドロキシ－ペンタノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－（１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイルアミノ）－４－カルボキシ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１１－（（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシ－ヘキシルカルバモイル）－ウンデカノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－オクタデカ－９－エノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－ドデシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ドコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｚ）－ノナデカ－１０－エノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（４－デシルオキシ－ベンゾイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（４’－オクチルオキシ－ビフェニル－４－カルボニル）－アミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１２－フェニル－ドデカノイルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－イコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－、３－（３－ヘキサデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－、３－ヘキサデカノイルアミノ－プロピオニル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｒ）－４－（（３Ｒ，５Ｓ，７Ｒ，８Ｒ，９Ｒ，１０Ｓ，１２Ｓ，１３Ｒ，１４Ｒ，１７Ｒ）－３，７，１２－トリヒドロキシ－８，１０，１３－トリメチル－ヘキサデカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ペンタノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｒ）－４－（（３Ｒ，５Ｒ，８Ｒ，９Ｓ，１０Ｓ，１３Ｒ，１４Ｓ，１７Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０，１３－ジメチル－ヘキサデカヒドロ－シクロペンタ［ａ］フェナントレン－１７－イル）－ペンタノイルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（９Ｓ，１０Ｒ）－９，１０，１６－トリヒドロキシ－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリル－、テトラデカノイル－、１１－カルボキシ－ウンデカノイル－、１１－ベンジルオキシカルボニル－ウンデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－テトラデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、６－［ヒドロキシ－（ナフタレン－２－イルオキシ）－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、６－［ヒドロキシ－（５－フェニル－ペンチルオキシ）－ホスホリルオキシ］－ヘキサノイル－、４－（ナフタレン－２－スルホニルアミノ）－４－オキソ－ブチリル－、４－（ビフェニル－４－スルホニルアミノ）－４－オキソ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブ

チリルアミノ}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ}－ブチリル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル－、２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシ－ノナデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－ブチリルアミノ}－ブチリルアミノ）－ブチリル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１６－１Ｈ－テトラゾール－５－イル－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル－、２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１６－カルボキシ－ヘキサデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１７－カルボキシ－ヘプタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－ブチリルアミノ}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［１０－（４－カルボキシ－フェノキシ）－デカノイルアミノ］－ブチリルアミノ}－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}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（７－カルボキシ－ヘプタノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１１－カルボキシ－ウンデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ}－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１３－カルボキシ－トリデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ

シ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１５－カルボキシ－ペンタデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－｛（Ｓ）－４－カルボキシ－４－［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（１９－カルボキシ－ノナデカノイルアミノ）－ブチリルアミノ］－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］－ブチリルアミノ｝－ブチリル－から選択され、

Ｘ４０は存在しないか又はＬｙｓを表す、

請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式中、

Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、ヘキサデカノイル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－から選択される基のうちの１つにより官能基化されている、

請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

式中、Ｘ１４はＣ（Ｏ）－R^5で官能基化されたＬｙｓであり、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル　（γＥ－ｘ７６）、及び３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル　（β－Ａｌａ－β－Ａｌａ－ｘ７０）からなる群より選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５】

R^2がNH_2である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６】

ペプチド化合物が、ＧＩＰ受容体で天然ＧＩＰの活性と比較して、少なくとも０．０４％、好ましくは少なくとも０．０８％、より好ましくは少なくとも０．２％の相対的活性を有する、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】

ペプチド化合物が、ＧＬＰ－１受容体でＧＬＰ－１（７－３６）の活性と比較して、少なくとも０．０７％、好ましくは少なくとも０．１％、より好ましくは少なくとも０．１４％、より好ましくは少なくとも０．３５％そしてなおより好ましくは少なくとも０．４％の相対的活性を示す、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項８】

ペプチド化合物が、グルカゴン受容体で天然のグルカゴンの活性と比較して、少なくとも０．１％、好ましくは少なくとも０．２％、より好ましくは少なくとも０．３％、より好ましくは少なくとも０．４％、そしてなおより好ましくは少なくとも０．５％の相対的活性をさらに示す、請求項６または７に記載の化合物。

【請求項９】

式中、

Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
式中、
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－及び４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
式中、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１２】
式中、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つで官能基化されている、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－から選択される基のうちの１つにより官能基化されており、
Ｘ１５は、Ｇｌｕ及びＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｘ１９がＡｌａを表す、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｘ２８がＡｌａを表し、
Ｘ２９がＧｌｙを表す、
請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｘ２８がＡｓｎを表し、
Ｘ２９がＴｈｒを表す、
請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１７】
式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ５３）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－　（βＡ－βＡ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ７６）から選択され、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、

Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
式中、
Ｘ３は、Ｇｌｎ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ５３）であり、
Ｘ１５は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１は、Ａｓｐ及びＧｌｕから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～９、１２～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９】
式中、
Ｘ３はＧｌｕを表し、
Ｘ１２はＩｌｅを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで－NH_2側鎖基は－Ｃ（Ｏ）－R^5で官能基化されており、ここでR^5は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ７０）、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－　（γＥ－γＥ－ｘ７０）、３－（３－オクタデカノイルアミノ－プロピオニルアミノ）－プロピオニル－　（βＡ－βＡ－ｘ７０）、４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－　（ＧＡＢＡ－ｘ７０）、及び（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘンイコサノイルアミノ－ブチリル－　（γＥ－ｘ７６）から選択され、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ１６は、Ｓｅｒ及びＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１７はＡｒｇを表し、
Ｘ１８はＡｌａを表し、
Ｘ１９はＡｌａを表し、
Ｘ２０は、Ｇｌｎ及びＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２１はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、Ａｓｎ及びＡｌａから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２９は、Ｇｌｙ及びＴｈｒから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ４０は存在しない、
請求項１～１１、１４～１７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】

配列番号８～３９の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１】
配列番号８～１０及び１２～３８の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２２】
配列番号８～１３及び３９の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２３】
配列番号８～１０及び１２～１３の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２１に記載の化合物。
【請求項２４】
配列番号１４～２１の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２５】
配列番号２２～３８の化合物又はその塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２６】
薬剤、特にヒト医薬における使用のための、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２７】
少なくとも１つの薬学的に許容しうる担体と一緒に、医薬組成物中に活性薬剤として存在する、請求項２６に記載の使用のための化合物。
【請求項２８】
少なくとも１つのさらなる治療活性薬剤と一緒になった、請求項２６又は２７に記載の使用のための化合物であって、ここでさらなる治療活性薬剤は、インスリン及びインスリン誘導体、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１アナログ及びＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ポリマー結合ＧＬＰ－１及びＧＬＰ－１アナログ、二重ＧＬＰ１／グルカゴンアゴニスト、ＰＹＹ３－３６又はそのアナログ、膵臓ポリペプチド又はそのアナログ、グルカゴン受容体アゴニスト、ＧＩＰ受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、グレリンアンタゴニスト又は逆アゴニスト、Ｘｅｎｉｎ及びそのアナログ、ＤＤＰ－ＩＶ阻害剤、ＳＧＬＴ２阻害剤、二重ＳＧＬＴ２／ＳＧＬＴ１阻害剤、ビグアニド　チアゾリジンジオン、二重ＰＰＡＲアゴニスト、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ－グルコシダーゼ阻害剤、アミリン及びアミリンアナログ、ＧＰＲ１１９アゴニスト、ＧＰＲ４０アゴニスト、ＧＰＲ１２０アゴニスト、ＧＰＲ１４２アゴニスト、全身性又は低吸収性ＴＧＲ５アゴニスト、Ｃｙｃｌｏｓｅｔ、１１－ベーター－ＨＳＤの阻害剤、グルコキナーゼの活性化因子、ＤＧＡＴの阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ１の阻害剤、グルコース－６－ホスファターゼの阻害剤、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼの阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼの阻害剤、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害剤、アルファ２－アンタゴニスト、ＣＣＲ－２アンタゴニスト、グルコース輸送体－４の調節因子、ソマトスタチン受容体３アゴニスト、ＨＭＧ－ＣｏＡ－還元酵素阻害剤、フィブラート、ニコチン酸及びその誘導体、ニコチン酸受容体１アゴニスト、ＰＰＡＲ－アルファ、ガンマ又はアルファ／ガンマ）アゴニスト又は調節因子、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、ＡＣＡＴ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸結合物質、ＩＢＡＴ阻害剤、ＭＴＰ阻害剤、ＰＣＳＫ９の調節因子、肝臓選択的甲状腺ホルモン受容体βアゴニストによるＬＤＬ受容体上方調節因子、ＨＤＬ上昇化合物、脂質代謝調節因子、ＰＬＡ２阻害剤、アポＡ－Ｉエンハンサー、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、オメガ－３脂肪酸及びその誘導体、肥満の処置のための活性物質、例えばシブトラミン、テソフェンシン、オルリスタット、ＣＢ－１受容体アンタゴニスト、ＭＣＨ－１アンタゴニスト、ＭＣ

４受容体アゴニスト及び部分的アゴニスト、ＮＰＹ５又はＮＰＹ２アンタゴニスト、ＮＰＹ４アゴニスト、ベーター３－アゴニスト、レプチン又はレプチンミメティック、５ＨＴ２ｃ受容体のアゴニスト、又はブプロピオン／ナルトレキソン（ＣＯＮＴＲＡＶＥ）、ブプロピオン／ゾニサミド（ＥＭＰＡＴＩＣ）、ブプロピオン／フェンテルミンもしくはプラムリンチド／メトレレプチンの組み合わせ、ＱＮＥＸＡ（フェンテルミン＋トピラマート）、リパーゼ阻害剤、血管新生抑制剤、Ｈ３アンタゴニスト、ＡｇＲＰ阻害剤、三重モノアミン取り込み阻害剤（ノルエピネフリン及びアセチルコリン）、ＭｅｔＡＰ２阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬ジルチアゼムの経鼻製剤、線維芽細胞増殖因子受容体４の産生に対するアンチセンス、プロヒビチン標的ペプチド－１、高血圧、慢性心不全もしくはアテローム性動脈硬化症に影響する薬物、例えばアンギオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ＡＣＥ阻害剤、ＥＣＥ阻害剤、利尿薬、ベータ遮断薬、カルシウムアンタゴニスト、中枢作用性昇圧薬、アルファ－２－アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、血小板凝集阻害剤の組から選択される、上記化合物。

【請求項２９】

さらなる治療活性薬剤が、特にＧＬＰ－１アゴニスト及び／又はインスリンもしくはインスリンアナログ及び／又は胃腸管ペプチドである、少なくとも１つのさらなる治療活性薬剤と一緒になった、請求項２６又は２７に記載の使用のための化合物。

【請求項３０】

高血糖、２型糖尿病、耐糖能障害、１型糖尿病、肥満、代謝症候群及び神経変性障害の処置又は予防のため、特に、２型糖尿病の疾患進行の遅延又は予防、代謝症候群の処置、肥満の処置又は過体重の予防のため、食物摂取の減少、エネルギー消費の増加、体重減少、耐糖能障害（ＩＧＴ）から２型糖尿病への進行の遅延；２型糖尿病からインスリンを必要とする糖尿病への進行の遅延；食欲の調節；満腹誘発；成功した減量後の体重再増加の予防；過体重又は肥満に関連する疾患又は状態の処置；過食症の処置；気晴らし食いの処置；アテローム性動脈硬化症、高血圧、ＩＧＴ、脂質異常症、冠動脈心疾患、脂肪肝の処置、ベーター遮断薬中毒の処置、Ｘ線、ＣＴ及びＮＭＲスキャニングのような技術を使用する胃腸管の検査と関連して有用な胃腸管の運動性の抑制のための使用のための、請求項２６～２９のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

【請求項３１】

高血糖、２型糖尿病、肥満の処置又は予防のための、請求項２６～３０のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/077310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/26 C07K14/605
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/081418 A1 (COVX TECHNOLOGIES IRELAND LTD [IE]; BRADSHAW CURT [US]; SAKAMURI SUKUM) 10 July 2008 (2008-07-10) paragraphs [0001], [0009], [0059], [0068], [0281], [0283] table IV -----	1-31
Y	WO 2008/023050 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; LAU JESPER [DK]; HANSEN THOMAS KRUSE [DK]; CHRIS) 28 February 2008 (2008-02-28) page 1, line 28 - line 31 page 2 -----	1-31
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 February 2014	18/02/2014

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

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/077310

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/094337 A1 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP [US]; DIMARCHI RICHARD D [US]; MATTAO [U) 4 August 2011 (2011-08-04) paragraph [0594] - paragraph [0596] table 8 figure 5 -----	1-31
Y	US 2011/237503 A1 (ALSINA-FERNANDEZ JORGE [US] ET AL) 29 September 2011 (2011-09-29) paragraph [0006] - paragraph [0007] tables 5-7 examples 1-5 -----	1-31

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/077310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008081418 A1	10-07-2008	AU 2008203641 A1	10-07-2008
		BR PI0806308 A2	06-09-2011
		CA 2674112 A1	10-07-2008
		EP 2118131 A1	18-11-2009
		JP 5009376 B2	22-08-2012
		JP 2010514835 A	06-05-2010
		JP 2012184232 A	27-09-2012
		KR 20090096498 A	10-09-2009
		KR 20120083510 A	25-07-2012
		NZ 577686 A	25-11-2011
		US 2009098130 A1	16-04-2009
		WO 2008081418 A1	10-07-2008
WO 2008023050 A1	28-02-2008	EP 2057189 A1	13-05-2009
		US 2009318353 A1	24-12-2009
		US 2012283170 A1	08-11-2012
		WO 2008023050 A1	28-02-2008
WO 2011094337 A1	04-08-2011	CA 2788304 A1	04-08-2011
		CN 102834108 A	19-12-2012
		EP 2528618 A1	05-12-2012
		JP 2013518115 A	20-05-2013
		KR 20120123443 A	08-11-2012
		US 2012322725 A1	20-12-2012
		WO 2011094337 A1	04-08-2011
US 2011237503 A1	29-09-2011	AR 080592 A1	18-04-2012
		AU 2011232597 A1	30-08-2012
		CA 2794664 A1	29-09-2011
		CN 102821779 A	12-12-2012
		CO 6630128 A2	01-03-2013
		CR 20120457 A	16-10-2012
		DO P2012000244 A	15-02-2013
		EA 201270723 A1	30-01-2013
		EP 2552471 A1	06-02-2013
		JP 2013523647 A	17-06-2013
		KR 20120133402 A	10-12-2012
		MA 34077 B1	05-03-2013
		PE 05232013 A1	25-04-2013
		SG 184289 A1	29-11-2012
		TW 201201829 A	16-01-2012
		US 2011237503 A1	29-09-2011
		WO 2011119657 A1	29-09-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*3/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06		
Ａ６１Ｐ	*3/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ	*1/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12		
Ａ６１Ｐ	*25/30*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/30		
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
			Ａ６１Ｐ	1/00		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ミヒャエル・ワーグナー
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 ベルント・ヘンケル
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 ジークフリート・シュテンゲリン
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 アンドレアス・エバース
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 マルティン・ローレンツ
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 カトリン・ローレンツ
ドイツ連邦共和国６５９２６フランクフルト・アム・マイン．サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・ハー

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA07 AA19 BA01 BA19 CA43 DC50 MA17 MA22
MA23 MA35 MA37 MA43 MA52 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66
NA14 ZA02 ZA36 ZA45 ZA66 ZA70 ZA75 ZC21 ZC33 ZC35
ZC39 ZC41
4H045 AA30 BA18 BA19 BA50 CA53 DA30 EA27 EA30 FA20