

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年11月8日(2018.11.8)

【公表番号】特表2017-536343(P2017-536343A)

【公表日】平成29年12月7日(2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-518929(P2017-518929)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/605 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/605 Z N A

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 38/26

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月1日(2018.10.1)

【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】

(i) 式I:

Imp-X8-His-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X16-Ser-X18-Tyr-Leu-Glu-X22-X23-Ala-Ala-X26-X27-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-X33-X34-X35-X36-X37 [I]、

(式中、

X8はAla、Aib、Acb又はGlyであり、

X16はVal、Leu、Ile又はTyrであり、

X18はLys又はArgであり、

X22はGly、Ala、Glu、Lys、Arg、Ser又はAibであり、

X23はGln、Arg又はLysであり、

X26はLys又はArgであり、

X27はGlu又はLysであり、

X33はVal、Leu又はIleであり、

X34はLys又はArgであり、

X35はGly、Thr、Lysであるか、又は存在せず、

X36はAla、Gly、Lys、Serであるか、又は存在せず、

X37はGlyであるか、又は存在しない)

のアミノ酸配列からなるポリペプチドと、

(ii) 親油性部分と少なくとも2個の負電荷部分とを含む置換基であり、前記負電荷部分のうち1つが親油性部分から遠位である、置換基とを含み、

前記ポリペプチドがC末端アミドを任意選択で含む、GLP-1誘導体又はその薬学的に許容される塩及び/若しくはエステル。

【請求項2】

前記置換基が、22位、23位、27位、34位、35位及び36位からなる群から選択されるアミノ酸位置で前記ポリペプチド中のアミノ酸残基により前記ポリペプチドに共有結合的に付着している、請求項1に記載のGLP-1誘導体。

【請求項3】

前記ポリペプチドが、ヒトGLP-1(配列番号1)と比較して3～15個のアミノ酸残基改変を含む、請求項1に記載のGLP-1誘導体。

【請求項4】

前記改変が、置換、付加及び欠失からなる群から選択される、請求項3に記載のGLP-1誘導体。

【請求項5】

X8がAla、Aib又はAcbであり、
X22がAla又はGluであり、
X35がGly又はThrであり、
X36がGlyであるか、又は存在しない、請求項1から4のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項6】

X8がAla、Aib若しくはAcbであり、
X22がAla若しくはGluであり、
X35がGly若しくはThrであり、又は
X36がGlyであるか、若しくは存在しない、請求項1から4のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項7】

X35、X36及びX37が存在しない、請求項1から4のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項8】

X36及びX37が存在しない、請求項1から4のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項9】

前記置換基が、少なくとも3個の負電荷部分を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項10】

前記親油性部分が少なくとも12個の炭素原子のアルキル基を含む、請求項1から9のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項11】

前記アルキル基が12～20個の炭素原子を有する、請求項10に記載のGLP-1誘導体。

【請求項12】

前記アルキル基が14～18個の炭素原子を有する、請求項11に記載のGLP-1誘導体。

【請求項13】

前記アルキル基が16個の炭素原子を有する、請求項12に記載のGLP-1誘導体。

【請求項14】

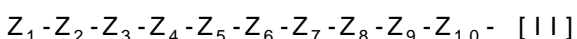
前記置換基がアミノ酸の側鎖に共有結合的に付着している、請求項1から13のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項15】

前記置換基がリシンの側鎖の窒素原子に共有結合的に付着している、請求項14に記載のGLP-1誘導体。

【請求項16】

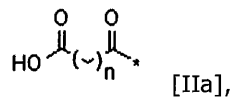
前記置換基が、式II:



[(式中、

Z₁は、式IIa:

【化1】



(式IIa中、nは6~20であり、記号*は、隣接する基の窒素への付着点を表す)

を含み、

Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈、Z₉及びZ₁₀は個々に、存在しないか、又はGlu、Glu、Gly、Ser、Ala、Thr及びAdoからなる群から選択されるアミノ酸であり、

Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-Z₅-Z₆-Z₇-Z₈-Z₉-Z₁₀は合わせて少なくとも2個の負電荷部分を含む]
を含む、請求項1から15のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体。

【請求項17】

Glu- Glu-Ado-Ado-;

Glu- Glu-Ado-Ado- Glu-;

Glu- Glu-Ado- Glu- Glu-;

Glu- Glu-Ado- Glu-Ado- Glu-Ado- Glu-;

Glu- Glu-Ser-Gly-;

Glu- Glu-Ser-Gly-Glu-Ser-Gly-;

Glu- Glu- Glu-Ado-Ado-;

Glu- Glu- Glu- Glu-;

Glu-Ado-Ado-;

Glu-Ado-Ado- Glu- Glu-;及び

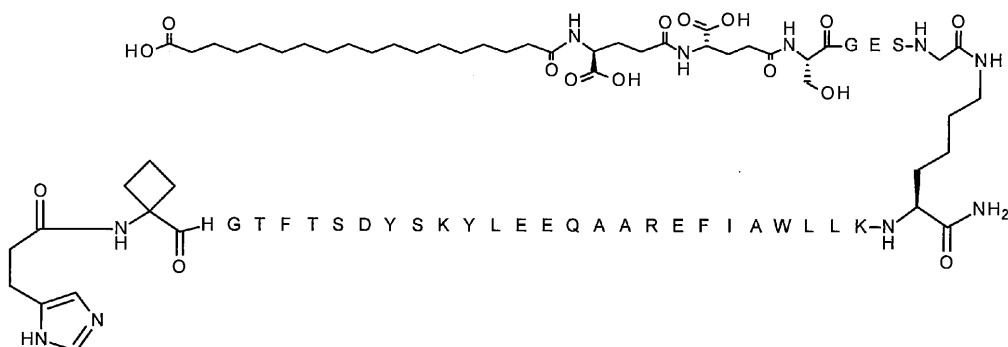
Gly-Ser-Glu-Gly-Ser- Glu- Glu-

からなる群から選択される構造を含むリンカーを更に含む請求項16に記載のGLP-1誘導体。

【請求項18】

N³⁵-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Ac8,H9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

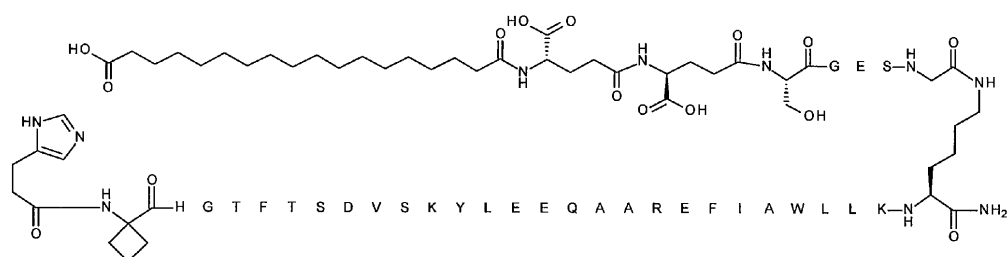
【化2】



(化学式1);

N³⁵-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Ac8,H9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

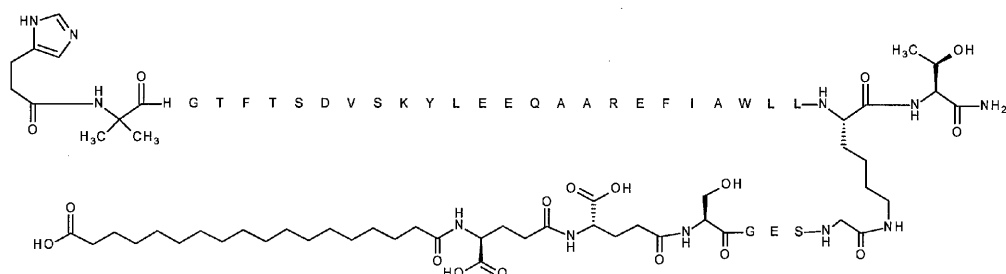
【化 3】



(化学式2);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

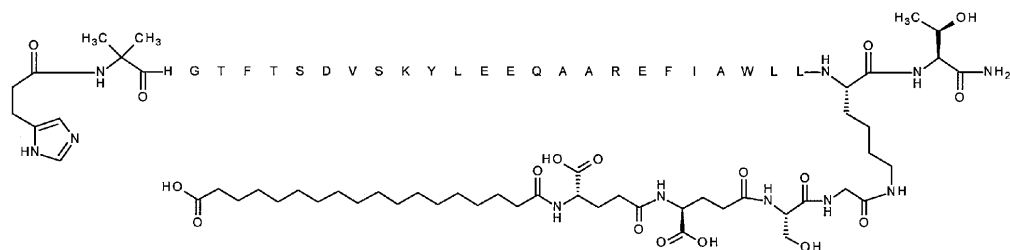
【化 4】



(化学式3);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

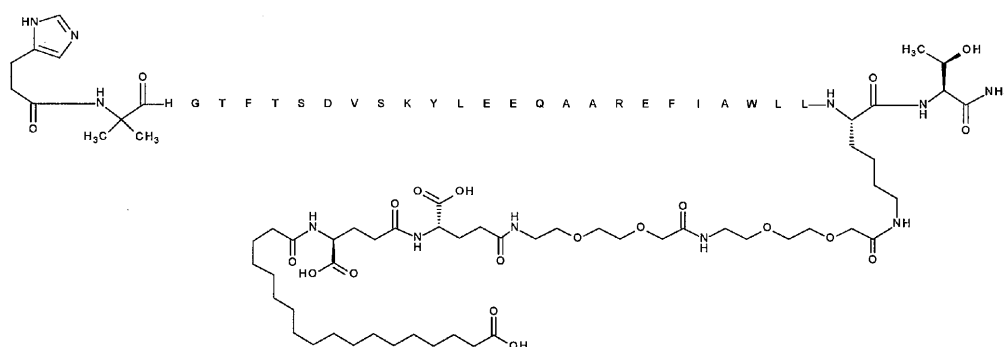
【化 5】



(化学式4);

N³⁴-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

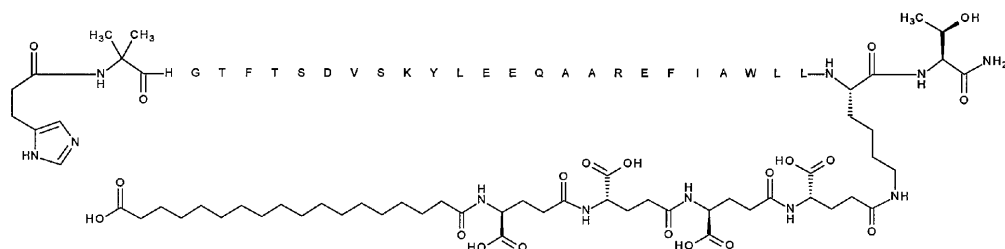
【化 6】



(化学式5);

N³⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

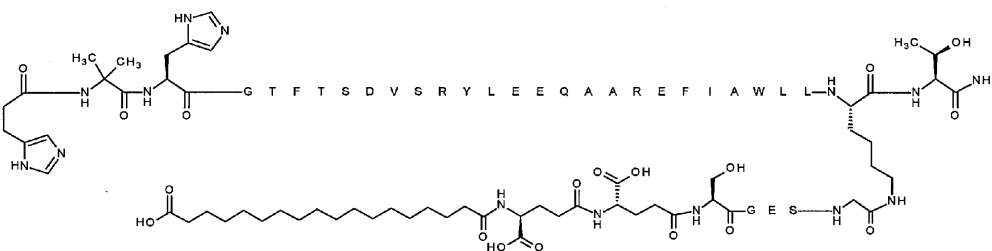
【化 7】



(化学式6);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

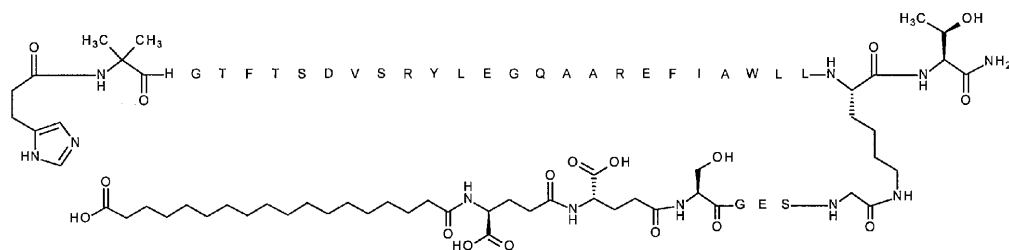
【化 8】



(化学式7);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-

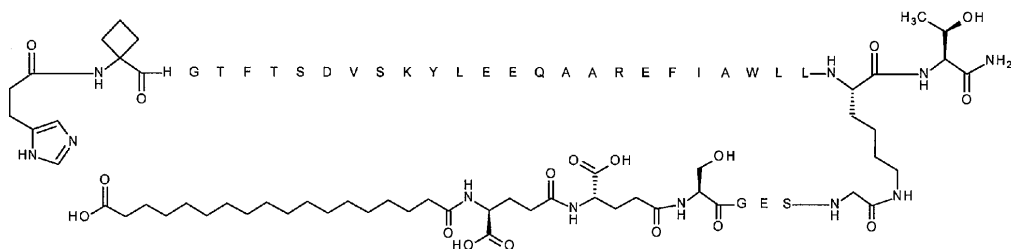
ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Arg26,Leu33,Thr35]
-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド
【化 9】



(化学式8);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

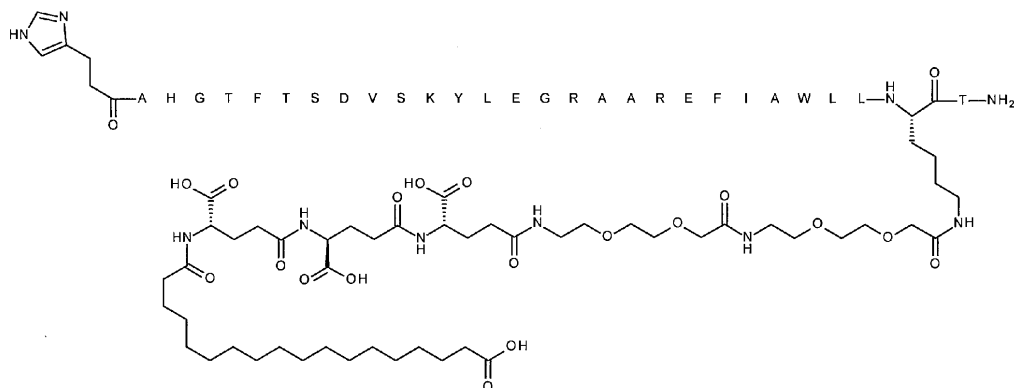
【化 10】



(化学式9);

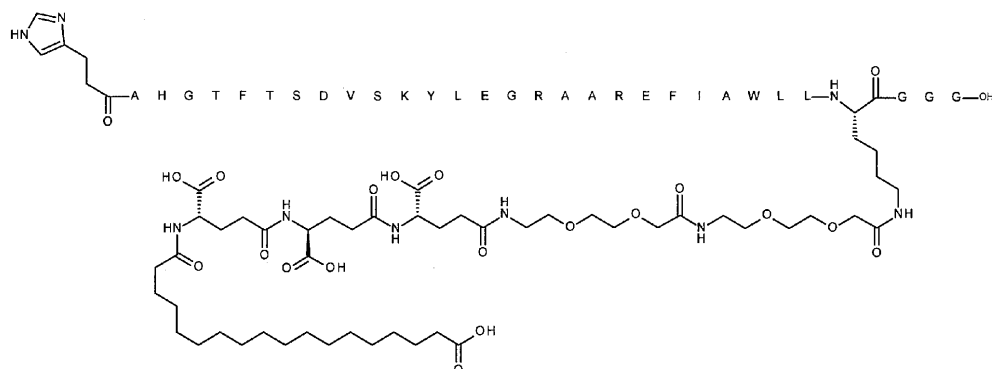
N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,His9,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

【化 11】



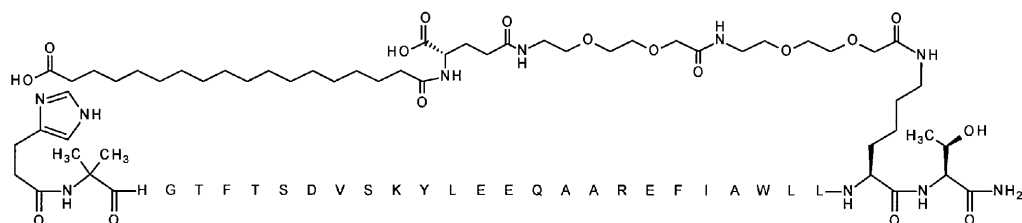
(化学式10);

N³⁴-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,His9,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Gly36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド
【化 1 2】



(化学式11);

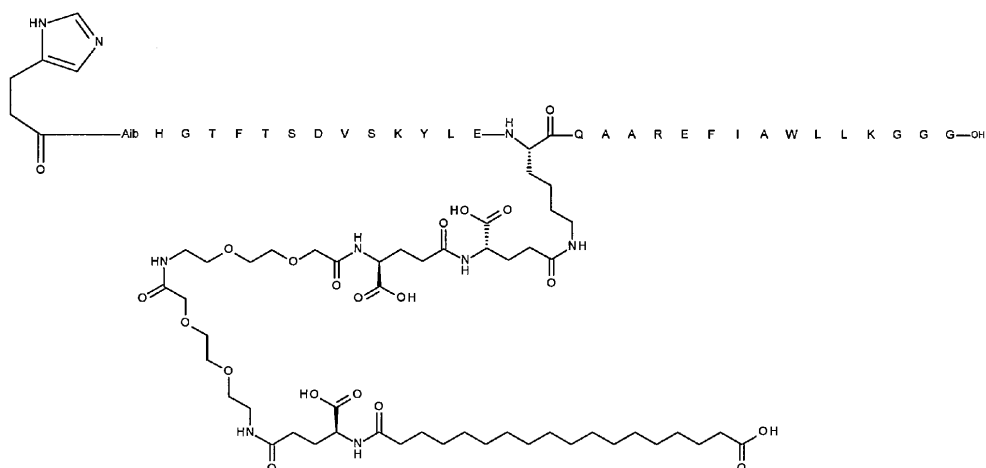
N³⁴-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド
【化 1 3】



(化学式12);

N²²-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Lys22,Arg26,Leu33,Gly36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

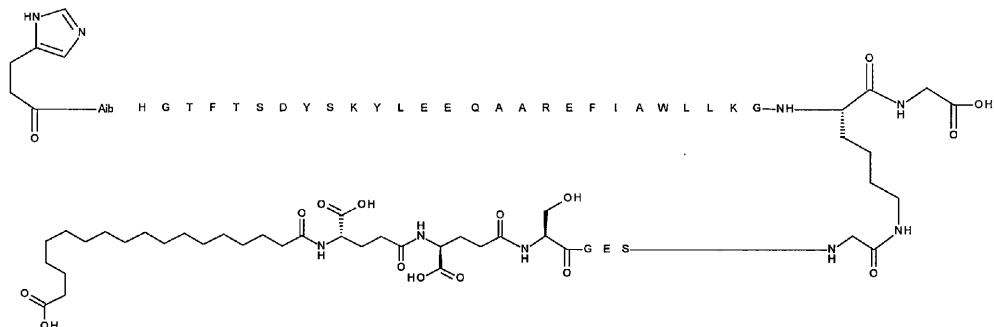
【化 1 4】



(化学式13);

N³⁶-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

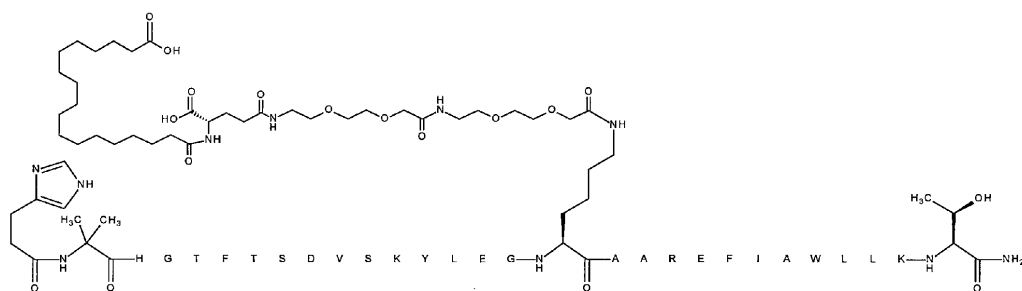
【化 1 5】



(化学式14);

N²³-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Lys23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

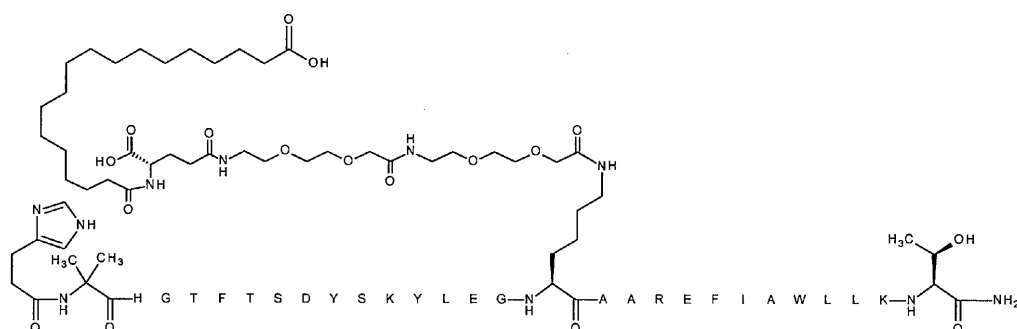
【化 1 6】



(化学式15);

N²³-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Tyr16,Lys18,Lys23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

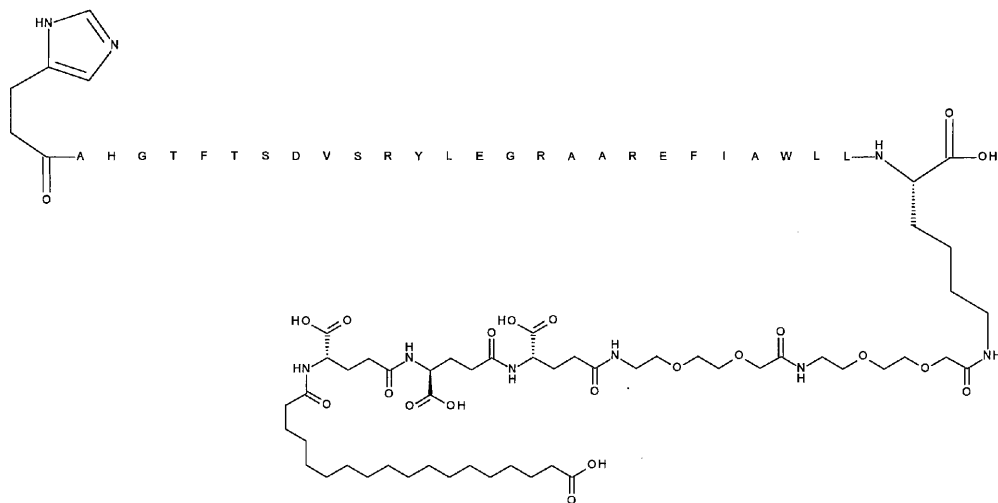
【化17】



(化学式16);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,His9,Arg18,Arg23,Arg26,Leu33]-GLP-1-(7-34)-ペプチド

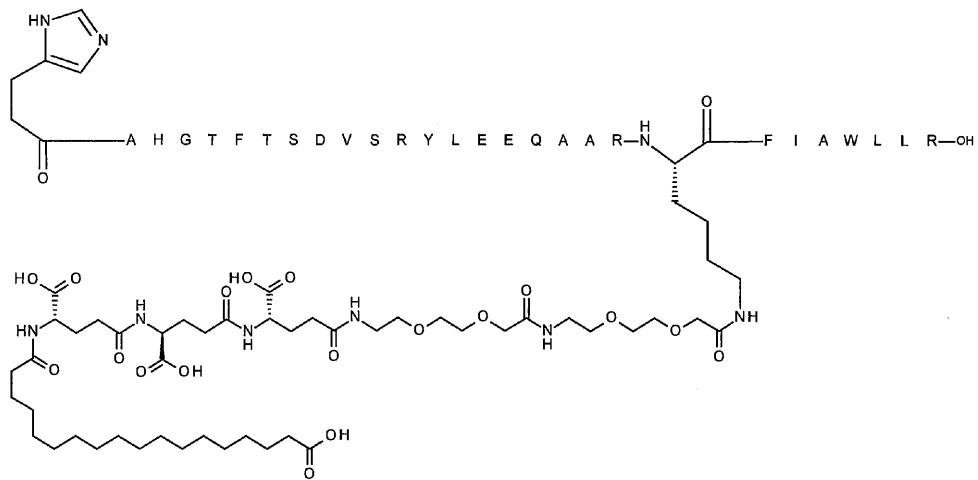
【化18】



(化学式17);

N²⁷-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Lys27,Leu33,Arg34]-GLP-1-(7-34)-ペプチド

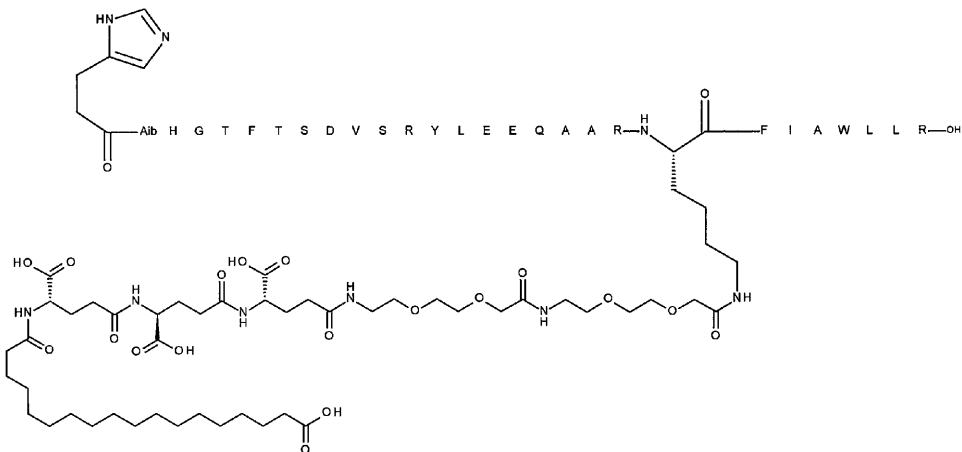
【化 1 9】



(化学式18);

N²⁷-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Lys27,Leu33,Arg34]-GLP-1-(7-34)-ペプチド

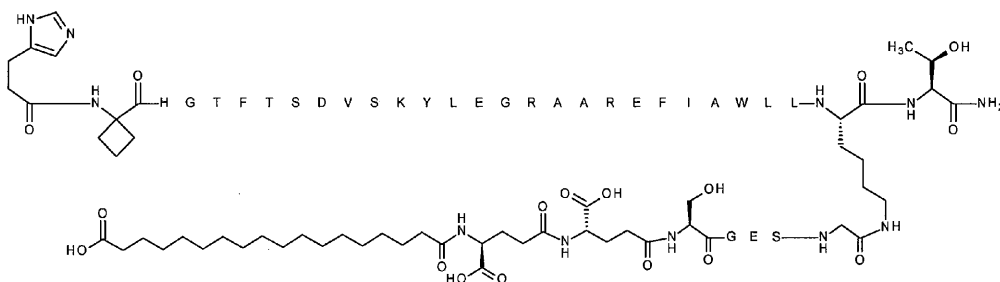
【化 2 0】



(化学式19);

N³⁴-[2-[(2S)-2-[(2S)-4-カルボキシ-2-[2-[(2S)-2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

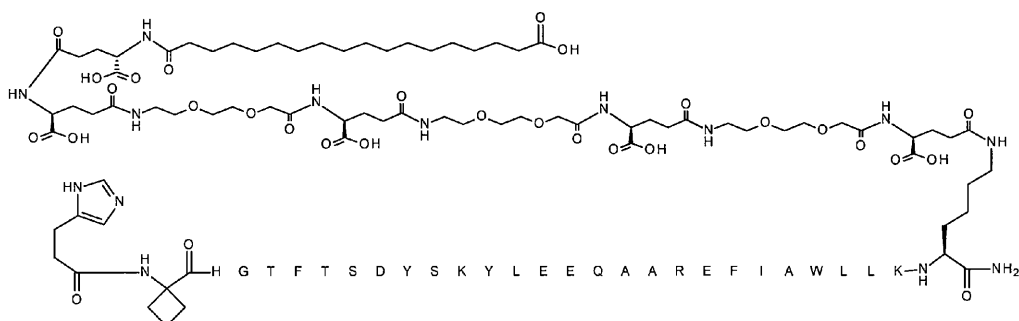
【化 2 1】



(化学式20);

N³⁵-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Acb8,His9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド]

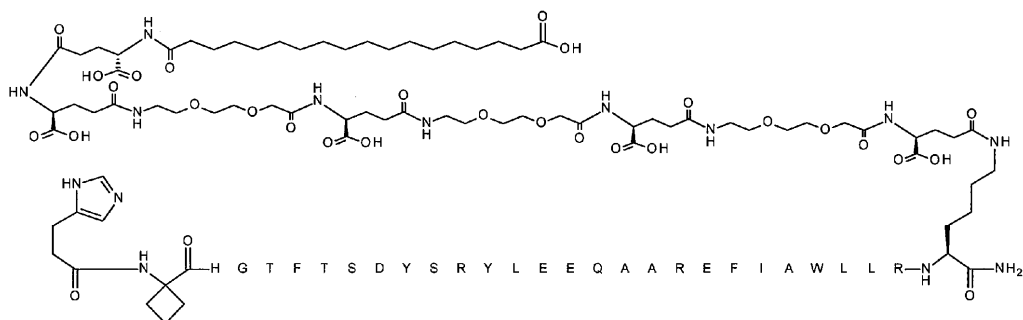
【化 2 2】



(化学式21);

N³⁵-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Acb8,His9,Tyr16,Arg18,Glu22,Arg26,Leu33,Arg34,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド]

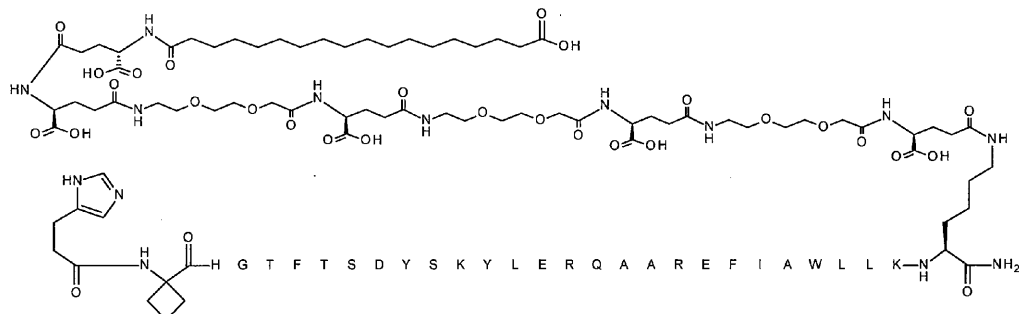
【化 2 3】



(化学式22);

N³⁵-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Acb8,His9,Tyr16,Lys18,Arg22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

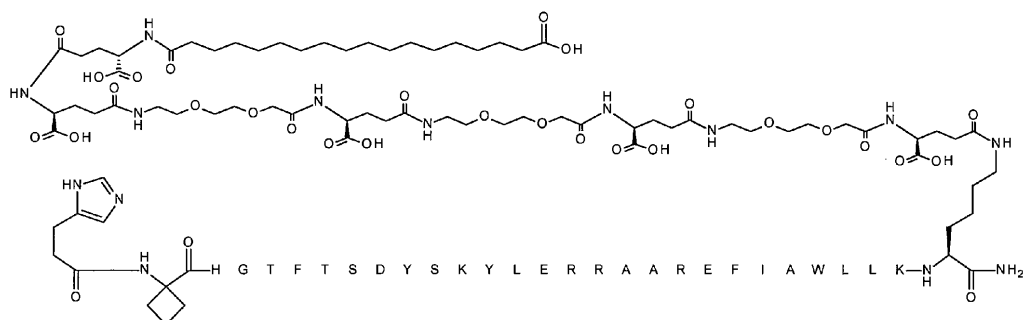
【化 2 4】



(化学式23);

N³⁵-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Acb8,His9,Tyr16,Lys18,Arg22,Arg23,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

【化 2 5】



(化学式24);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチド

[illegible]

N³⁵-[(4S)-4-カルボキシ-4-[2-[2-[2-[[[4S)-4-カルボキシ-4-[2-[2-[2-[[[4S)-4-カルボキシ-4-[2-[2-[2-[[[4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Acb8,His9,Tyr16,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

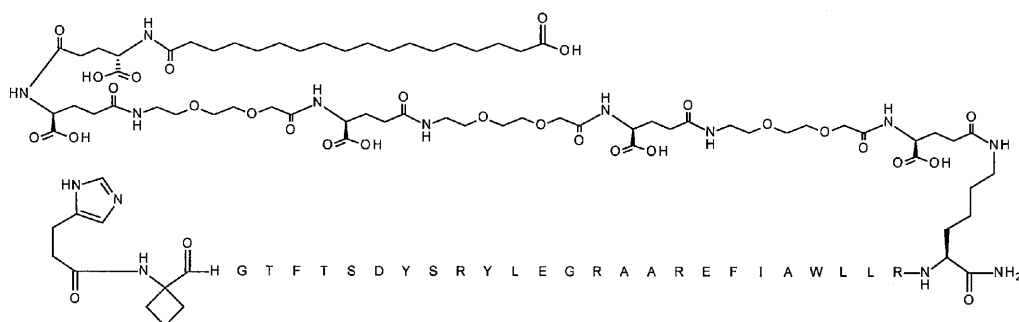
N³⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(2S)-2-[[2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[[(2S)-2-[[2-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)アセチル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]アセチル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチド

Chemical structure of the peptide **1** (GTF TSDVSKYLEEQAAAREFI AWLL) is shown, which is a 20-residue peptide. The structure includes a tryptophan residue at the C-terminus, a tryptophan residue at the N-terminus, and a tryptophan residue at the C-terminus. The peptide is shown in its zwitterionic form, with the N-terminus protonated and the C-terminus deprotonated. The peptide is shown in its zwitterionic form, with the N-terminus protonated and the C-terminus deprotonated.

N³⁵-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]ア

ミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Acb8,His9,Tyr16,Arg18,Arg23,Arg26,Leu33,Arg34,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

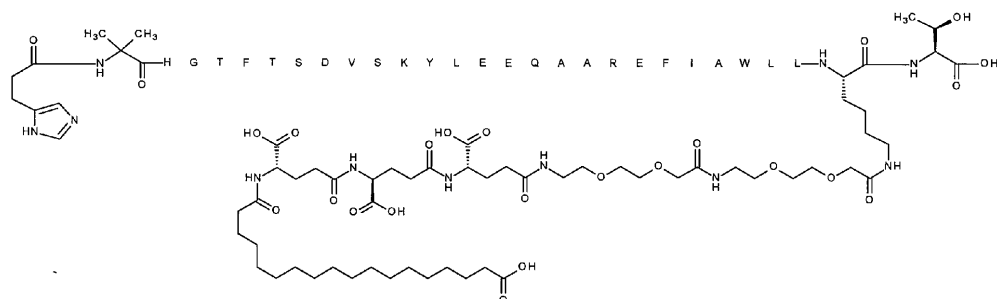
【化 2 9】



(化学式28);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチド

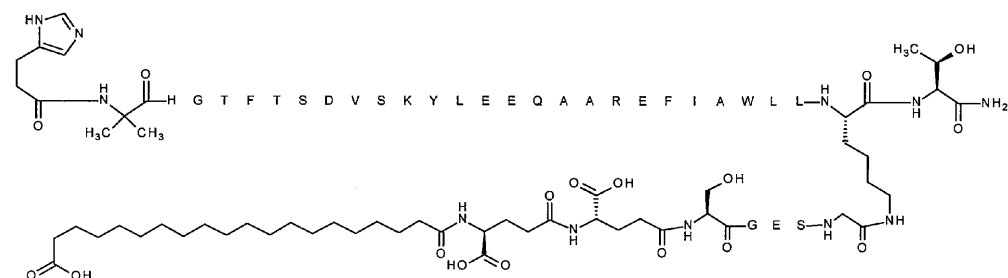
【化 3 0】



(化学式29);

N³⁴-[2-[(2S)-2-[(2S)-4-カルボキシ-2-[2-[(2S)-2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

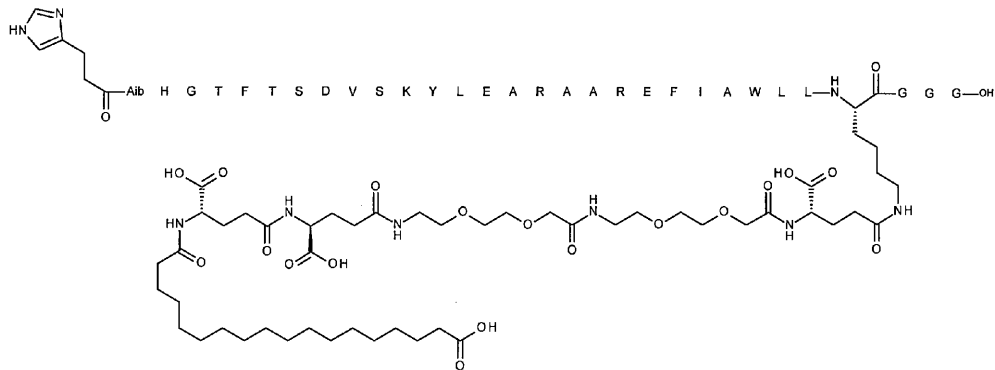
【化 3 1】



(化学式30);

N³⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

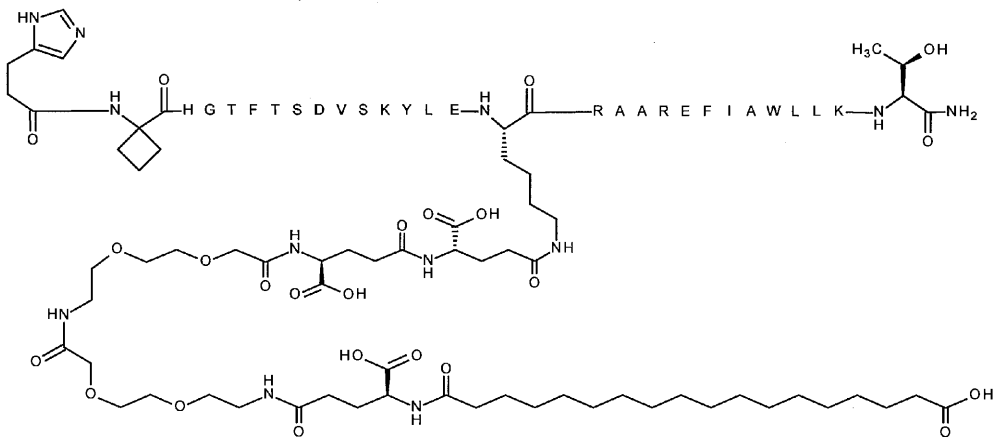
ルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Ala22,Arg23,Arg26,Leu33,Gly36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド【化32】



(化学式31);

N²²-(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Lys22,Arg23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

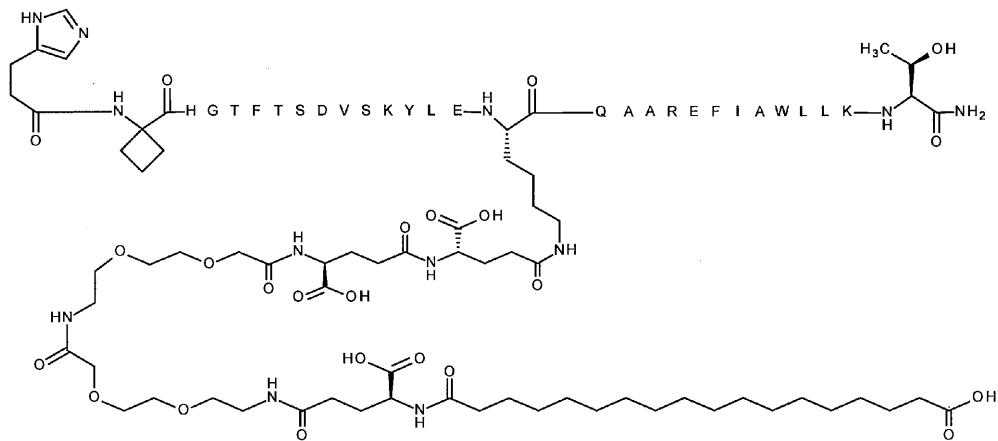
【化33】



(化学式32);

N²²-(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Lys22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

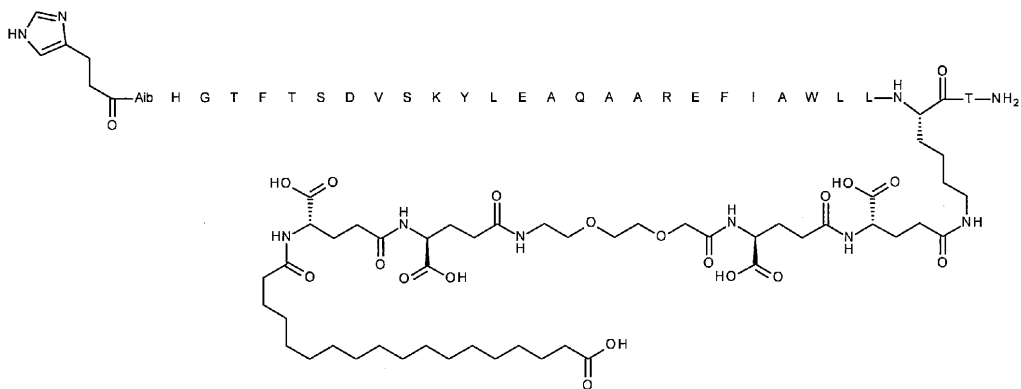
【化 3 4】



(化学式33);

N³⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Ala22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

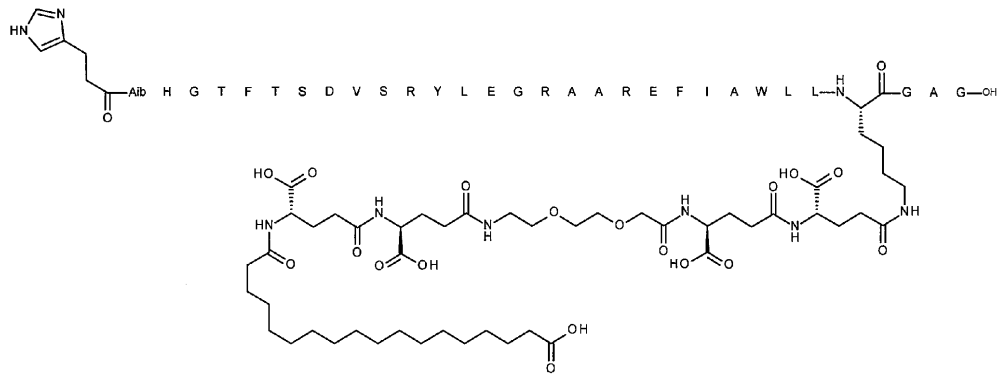
【化 3 5】



(化学式34);

N³⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Arg23,Arg26,Leu33,Ala36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

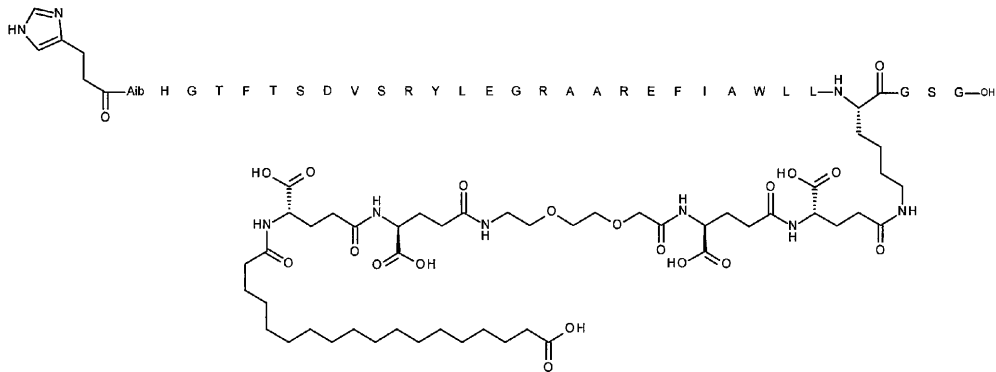
【化 3 6】



(化学式35);

N³⁴-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]ブタノイル]-[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Arg23,Arg26,Leu33,Ser36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド

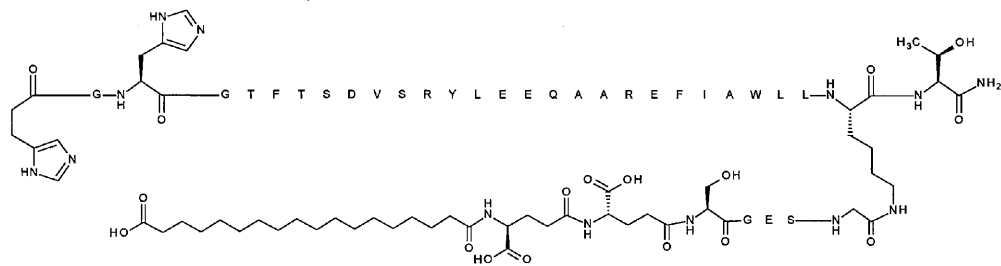
【化 3 7】



(化学式36);

N³⁴-[2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-4-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]アミノ]ブタノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]アセチル]-[Imp7,Gly8,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

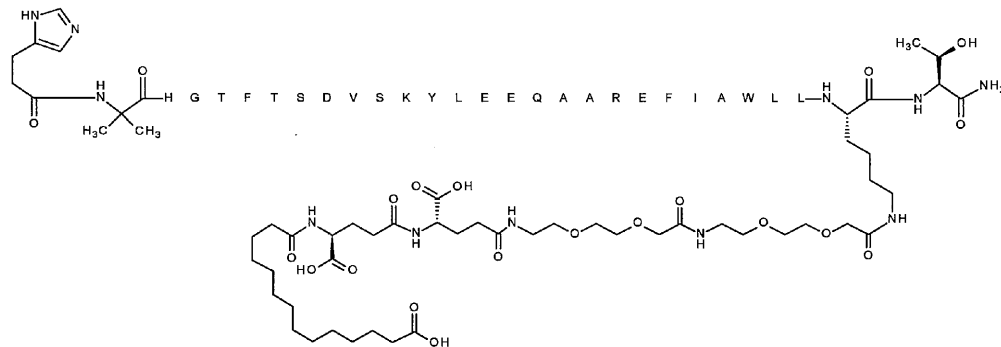
【化 3 8】



(化学式37);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(13-カルボキシトリデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

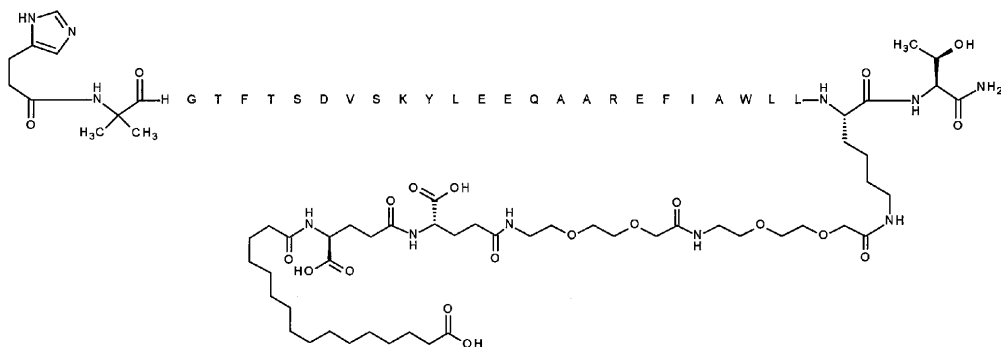
【化 3 9】



(化学式38);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシペンタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

【化 4 0】

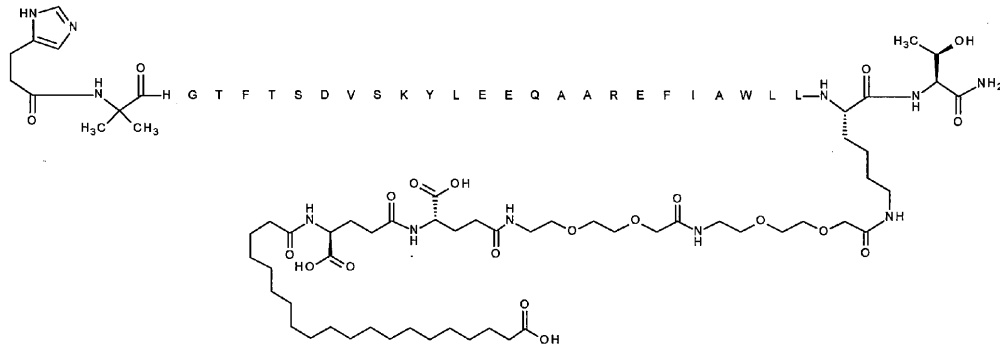


(化学式39);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]

アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

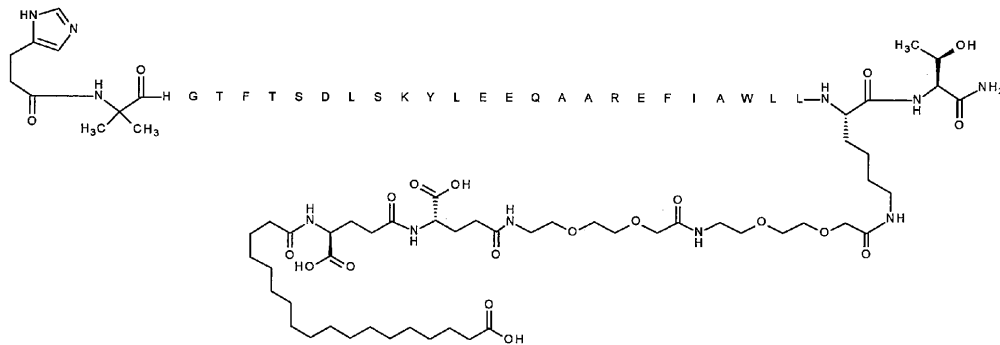
【化 4 1】



(化学式40);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Leu16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

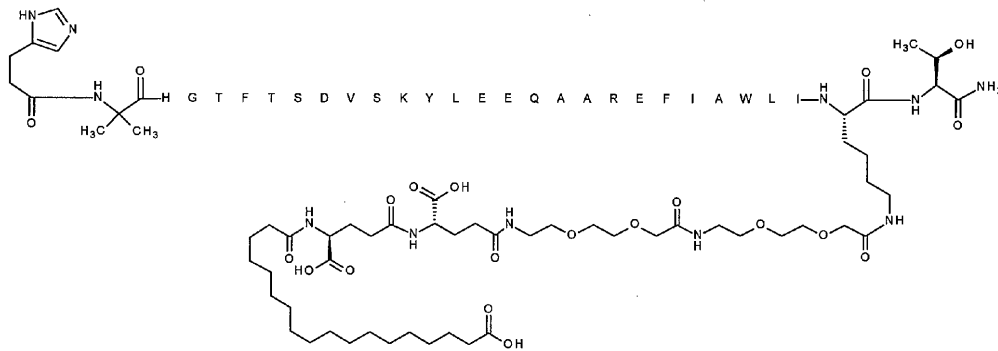
【化 4 2】



(化学式41);

N³⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-[[[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブタノイル]アミノ]ブタノイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]アセチル]-[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Ile33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド

【化 4 3】



(化学式42)；

又はこれらの薬学的に許容される塩、アミド及び/若しくはエステルからなる群から選択される、請求項1に記載のGLP-1誘導体。

【請求項 19】

請求項1から18のいずれか一項に記載のGLP-1誘導体と、1種又は複数の薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 20】

肥満、高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害及び1型糖尿病からなる群から選択される疾患を治療するための請求項19に記載の組成物。

【請求項 21】

[Imp7,Ac8,His9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Ac8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Ac8,His9,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,His9,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,His9,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Gly36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド；

[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Lys22,Arg26,Leu33,Gly36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド；

[Imp7,Aib8,His9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys36]-GLP-1-(7-37)-ペプチド；

[Imp7,Aib8,His9,Lys18,Lys23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Aib8,His9,Tyr16,Lys18,Lys23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,His9,Arg18,Arg23,Arg26,Leu33]-GLP-1-(7-34)-ペプチド；

[Imp7,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Lys27,Leu33,Arg34]-GLP-1-(7-34)-ペプチド；

[Imp7,Aib8,His9,Arg18,Glu22,Arg26,Lys27,Leu33,Arg34]-GLP-1-(7-34)-ペプチド；

[Imp7,Ac8,His9,Lys18,Arg23,Arg26,Leu33,Thr35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Ac8,His9,Tyr16,Lys18,Glu22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Ac8,His9,Tyr16,Arg18,Glu22,Arg26,Leu33,Arg34,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Ac8,His9,Tyr16,Lys18,Arg22,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7,Ac8,His9,Tyr16,Lys18,Arg22,Arg23,Arg26,Leu33,Lys35]-GLP-1-(7-35)-ペプチドアミド；

[Imp7, Aib8, His9, Lys18, Glu22, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチド ;
[Imp7, Acb8, His9, Tyr16, Lys18, Arg23, Arg26, Leu33, Lys35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Acb8, His9, Tyr16, Arg18, Arg23, Arg26, Leu33, Arg34, Lys35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Aib8, His9, Lys18, Glu22, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Aib8, His9, Lys18, Ala22, Arg23, Arg26, Leu33, Gly36] -GLP-1- (7-37) - ペプチド ;
[Imp7, Acb8, His9, Lys18, Lys22, Arg23, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Acb8, His9, Lys18, Lys22, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Aib8, His9, Lys18, Ala22, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Aib8, His9, Arg18, Arg23, Arg26, Leu33, Ala36] -GLP-1- (7-37) - ペプチド ;
[Imp7, Aib8, His9, Arg18, Arg23, Arg26, Leu33, Ser36] -GLP-1- (7-37) - ペプチド ;
[Imp7, Gly8, His9, Arg18, Glu22, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
[Imp7, Aib8, His9, Leu16, Lys18, Glu22, Arg26, Leu33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
及び
[Imp7, Aib8, His9, Lys18, Glu22, Arg26, Ile33, Thr35] -GLP-1- (7-35) - ペプチドアミド ;
からなる群から選択されるGLP-1類似体又はその薬学的に許容される塩、アミド若しくはエステル。