

【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29年8月24日 (2017.8.24)

【公開番号】特開2017-105819(P2017-105819A)

【公開日】平成29年6月15日 (2017.6.15)

【年通号数】公開・登録公報2017-022

【出願番号】特願2017-22249(P2017-22249)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/605	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/32	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K	14/605	Z N A
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	

A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月3日(2017.7.3)

【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:

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

[式中、

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

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib(-アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸))、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり、

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり、

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり、

Xaa₁₈は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり、

Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり、

Xaa₂₀は、Leu又はMetであり、

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり、

Xaa₂₃は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり、

Xaa₂₅は、Ala又はValであり、

Xaa₂₆は、Arg又はLysであり、

Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり、

Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり、

Xaa₃₁は、Trp、Lys、又はHisであり、

Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり、

Xaa₃₄は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり、

Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり、

Xaa₃₆は、Arg、Lys、又はGlyであり、

Xaa₃₇は、Gly又はProであり、

Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり、

Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₂は、Lysであり、

ただし、Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆、又はXaa₃₈のうちの少なくとも1つはLysである]

のペプチドを含むGLP-1様ペプチドの誘導体であって、

Xaa₄₂におけるLysは、第1のK残基であり、Xaa₃₆におけるLysは、第2のK残基であり、前記第1及び第2のK残基にそれぞれ接続された第1及び第2の延長部分を含み、該第1及び第2の延長部分は、Chem.1、Chem.1a、及びChem.1b:

Chem.1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*,

Chem.1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*, 及び

Chem.1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*

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

【請求項2】

式I:

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

[式中、

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

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib(-アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸))、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり、

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり、

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり、

Xaa₁₈は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり、

Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり、

Xaa₂₀は、Leu又はMetであり、

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり、

Xaa₂₃は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり、

Xaa₂₅は、Ala又はValであり、

Xaa₂₆は、Arg又はLysであり、

Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり、

Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり、

Xaa₃₁は、Trp、Lys、又はHisであり、

Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり、

Xaa₃₄は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり、

Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり、

Xaa₃₆は、Arg、Lys、又はGlyであり、

Xaa₃₇は、Gly又はProであり、

Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり、

Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₂は、Lysであり、

ただし、Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆、又はXaa₃₈のうちの少なくとも1つはLysである]

のペプチドを含むGLP-1様ペプチドの誘導体であって、

Xaa₄₂におけるLysは、第1のK残基であり、Xaa₂₇におけるLysは、第2のK残基であり、前記第1及び第2のK残基にそれぞれ接続された第1及び第2の延長部分を含み、該第1及び第2の延長部分は、Chem.1、Chem.1a、及びChem.1b:

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

Chem.1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CO}-^*$ 、及び

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

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

【請求項 3】

式 I:

式 I: $\text{Xaa}_7-\text{Xaa}_8-\text{Glu}-\text{Gly}-\text{Thr}-\text{Xaa}_{12}-\text{Thr}-\text{Ser}-\text{Asp}-\text{Xaa}_{16}-\text{Ser}-\text{Xaa}_{18}-\text{Xaa}_{19}-\text{Xaa}_{20}-\text{Glu}-\text{Xaa}_{22}-\text{Xaa}_{23}-\text{Ala}-\text{Xaa}_{25}-\text{Xaa}_{26}-\text{Xaa}_{27}-\text{Phe}-\text{Ile}-\text{Xaa}_{30}-\text{Xaa}_{31}-\text{Leu}-\text{Xaa}_{33}-\text{Xaa}_{34}-\text{Xaa}_{35}-\text{Xaa}_{36}-\text{Xaa}_{37}-\text{Xaa}_{38}-\text{Xaa}_{39}-\text{Xaa}_{40}-\text{Xaa}_{41}-\text{Xaa}_{42}$

[式中、

Xaa_7 は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N-ホルミル-ヒスチジン、N-メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり、

Xaa_8 は、Ala、Gly、Ser、Aib(-アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸))、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり、

Xaa_{12} は、Phe又はLeuであり、

Xaa_{16} は、Val又はLeuであり、

Xaa_{18} は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり、

Xaa_{19} は、Tyr又はGlnであり、

Xaa_{20} は、Leu又はMetであり、

Xaa_{22} は、Gly又はGluであり、

Xaa_{23} は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり、

Xaa_{25} は、Ala又はValであり、

Xaa_{26} は、Arg又はLysであり、

Xaa_{27} は、Glu、Lys、又はLeuであり、

Xaa_{30} は、Ala、Glu、又はArgであり、

Xaa_{31} は、Trp、Lys、又はHisであり、

Xaa_{33} は、Val、Lys、又はArgであり、

Xaa_{34} は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり、

Xaa_{35} は、Gly又はAlaであり、

Xaa_{36} は、Arg、Lys、又はGlyであり、

Xaa_{37} は、Gly又はProであり、

Xaa_{38} は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり、

Xaa_{39} は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa_{40} は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa_{41} は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa_{42} は、Lysであり、

ただし、 Xaa_{18} 、 Xaa_{23} 、 Xaa_{27} 、 Xaa_{31} 、 Xaa_{36} 、又は Xaa_{38} のうちの少なくとも1つはLysである]

のペプチドを含むGLP-1様ペプチドの誘導体であって、

Xaa_{42} におけるLysは、第1のK残基であり、 Xaa_{31} におけるLysは、第2のK残基であり、

前記第1及び第2のK残基にそれぞれ接続された第1及び第2の延長部分を含み、該第1及び第2の延長部分は、Chem.1、Chem.1a、及びChem.1b:

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

Chem.1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CO}-^*$ 、及び

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

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

【請求項 4】

式 I:

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

[式中、

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

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib(-アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸))、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり、

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり、

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり、

Xaa₁₈は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり、

Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり、

Xaa₂₀は、Leu又はMetであり、

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり、

Xaa₂₃は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり、

Xaa₂₅は、Ala又はValであり、

Xaa₂₆は、Arg又はLysであり、

Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり、

Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり、

Xaa₃₁は、Trp、Lys、又はHisであり、

Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり、

Xaa₃₄は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり、

Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり、

Xaa₃₆は、Arg、Lys、又はGlyであり、

Xaa₃₇は、Gly又はProであり、

Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり、

Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₂は、Lysであり、

ただし、Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆、又はXaa₃₈のうちの少なくとも1つはLysである]

のペプチドを含むGLP-1様ペプチドの誘導体であって、

Xaa₄₂におけるLysは、第1のK残基であり、Xaa₂₃におけるLysは、第2のK残基であり、前記第1及び第2のK残基にそれぞれ接続された第1及び第2の延長部分を含み、該第1及び第2の延長部分は、Chem.1、Chem.1a、及びChem.1b:

Chem.1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*

Chem.1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*、及び

Chem.1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*

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

【請求項5】

式I:

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

[式中、

Xaa₇は、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N

-ホルミル-ヒスチジン、N -メチル-ヒスチジン、3-ピリジルアラニン、2-ピリジルアラニン、又は4-ピリジルアラニンであり、

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib(-アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸))、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり、

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり、

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり、

Xaa₁₈は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり、

Xaa₁₉は、Tyr又はGlnであり、

Xaa₂₀は、Leu又はMetであり、

Xaa₂₂は、Gly又はGluであり、

Xaa₂₃は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり、

Xaa₂₅は、Ala又はValであり、

Xaa₂₆は、Arg又はLysであり、

Xaa₂₇は、Glu、Lys、又はLeuであり、

Xaa₃₀は、Ala、Glu、又はArgであり、

Xaa₃₁は、Trp、Lys、又はHisであり、

Xaa₃₃は、Val、Lys、又はArgであり、

Xaa₃₄は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり、

Xaa₃₅は、Gly又はAlaであり、

Xaa₃₆は、Arg、Lys、又はGlyであり、

Xaa₃₇は、Gly又はProであり、

Xaa₃₈は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり、

Xaa₃₉は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₀は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₁は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、

Xaa₄₂は、Lysであり、

ただし、Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆、又はXaa₃₈のうちの少なくとも1つはLysである]

のペプチドを含むGLP-1様ペプチドの誘導体であって、

Xaa₄₂におけるLysは、第1のK残基であり、Xaa₁₈におけるLysは、第2のK残基であり、

前記第1及び第2のK残基にそれぞれ接続された第1及び第2の延長部分を含み、該第1及び第2の延長部分は、Chem.1、Chem.1a、及びChem.1b:

Chem.1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*

Chem.1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*, 及び

Chem.1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*

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

【請求項6】

式I:

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

[式中、

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

Xaa₈は、Ala、Gly、Ser、Aib(-アミノイソ酪酸(2-アミノイソ酪酸))、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり、

Xaa₁₂は、Phe又はLeuであり、

Xaa₁₆は、Val又はLeuであり、

Xaa₁₈ は、Ser、Arg、Lys、Val、又はLeuであり、
 Xaa₁₉ は、Tyr又はGlnであり、
 Xaa₂₀ は、Leu又はMetであり、
 Xaa₂₂ は、Gly又はGluであり、
 Xaa₂₃ は、Gln、Glu、Lys、又はArgであり、
 Xaa₂₅ は、Ala又はValであり、
 Xaa₂₆ は、Arg又はLysであり、
 Xaa₂₇ は、Glu、Lys、又はLeuであり、
 Xaa₃₀ は、Ala、Glu、又はArgであり、
 Xaa₃₁ は、Trp、Lys、又はHisであり、
 Xaa₃₃ は、Val、Lys、又はArgであり、
 Xaa₃₄ は、Lys、Arg、His、Asn、又はGlnであり、
 Xaa₃₅ は、Gly又はAlaであり、
 Xaa₃₆ は、Arg、Lys、又はGlyであり、
 Xaa₃₇ は、Gly又はProであり、
 Xaa₃₈ は、Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり、
 Xaa₃₉ は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、
 Xaa₄₀ は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、
 Xaa₄₁ は、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり、
 Xaa₄₂ は、Lysであり、

ただし、Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆、又はXaa₃₈のうちの少なくとも1つはLysである]

のペプチドを含むGLP-1様ペプチドの誘導体であって、

Xaa₄₂におけるLysは、第1のK残基であり、Xaa₃₈におけるLysは、第2のK残基であり、前記第1及び第2のK残基に、それぞれ第1及び第2のリンカーを介して、それぞれ接続された第1及び第2の延長部分を含み、該第1及び第2の延長部分は、Chem.1、Chem.1a、及びChem.1b:

Chem.1: HOOC-(CH₂)₁₈-CO-*

Chem.1a: HOOC-(CH₂)₁₇-CO-*, 及び

Chem.1b: HOOC-(CH₂)₂₀-CO-*

から選択され、

前記第1及び第2のリンカーの各々が、

i) 4つ、5つ、又は6つのChem.3 (式中、k=1かつn=1である) ; 又は

ii) Chem.3 (式中、k=3かつn=2である)、及び/又は

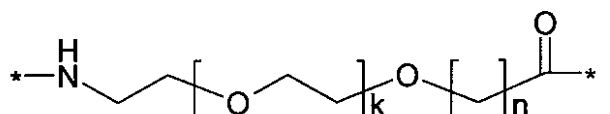
iii) Chem.5 (式中、qは、0~5の範囲の整数であり、wは、0~5の範囲の整数であり、ただし、wが0の場合、qは1~5の範囲の整数であり、qが0の場合、wは1~5の範囲の整数である)、及び/又は

iv) Chem.10

を含み、ここで、Chem.3、Chem.5、及びChem.10の構造は、

【化1】

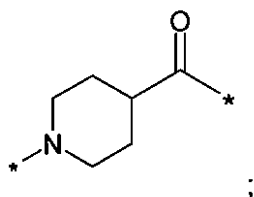
Chem. 3:



Chem.5: *-NH-(CH₂)_q-CH[(CH₂)_w-NH₂]-CO-*, 及び

【化 2】

Chem. 10:



である、誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【請求項 7】

式Iにおいて、Xaa₇が、L-ヒスチジン、(S)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオン酸、D-ヒスチジン、デスアミノ-ヒスチジン、N-アセチル-ヒスチジン、N-ホルミル-ヒスチジン、N-メチル-ヒスチジンであり；Xaa₈が、Ala、Gly、Ser、Aib、(1-アミノシクロプロピル)カルボン酸、又は(1-アミノシクロブチル)カルボン酸であり；Xaa₁₂が、Pheであり；Xaa₁₆が、Val又はLeuであり；Xaa₁₈が、Ser、Arg、又はLysであり；Xaa₁₉が、Tyr又はGlnであり；Xaa₂₀が、Leu又はMetであり；Xaa₂₂が、Gly又はGluであり；Xaa₂₃が、Gln、Glu、Lys、又はArgであり；Xaa₂₅が、Ala又はValであり；Xaa₂₆が、Arg又はLysであり；Xaa₂₇が、Glu、Lys、又はLeuであり；Xaa₃₀が、Ala又はGluであり；Xaa₃₁が、Trp、Lys、又はHisであり；Xaa₃₃が、Val、Lys、又はArgであり；Xaa₃₄が、Lys、Arg、又はAsnであり；Xaa₃₅が、Glyであり；Xaa₃₆が、Arg、Lys、又はGlyであり；Xaa₃₇が、Gly又はProであり；Xaa₃₈が、Gly、Ala、Glu、Pro、又はLysであり；Xaa₃₉が、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり；Xaa₄₀が、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり；Xaa₄₁が、Ser、Gly、Ala、Glu、又はProであり；Xaa₄₂が、Lysである、請求項1～6のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 8】

GLP-1(7-37)(配列番号1)と比較した場合、GLP-1様ペプチドが最大で12のアミノ酸変化を有する、請求項7に記載の誘導体。

【請求項 9】

Chem.21、Chem.22、Chem.24、Chem.25、Chem.26、Chem.27、Chem.28、Chem.30、Chem.34、Chem.35、Chem.36、Chem.39、Chem.40、Chem.41、Chem.42、Chem.43、Chem.45、Chem.47、及びChem.48から選択されるGLP-1誘導体、又はその薬学的に許容される塩、アミド、若しくはエステル。

【請求項 10】

塩基性塩の形態の、請求項9に記載の誘導体。

【請求項 11】

GLP-1(7-37)(配列番号1)を比較した場合以下のアミノ酸変化：

i)(8Aib、22E、26R、27K、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、ii)(8Aib、22E、26R、31K、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、iii)(8Aib、22E、26R、34R、38K、39G、40G、41S、42K)、iv)(8Aib、22E、23K、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、v)(8Aib、22E、26R、34R、36K、38G、39G、40G、41S、42K)、vi)(8Aib、18K、22E、26R、34R、38G、39G、40G、41S、42K)、vii)(7Imp、8Aib、22E、26R、34R、38K、39G、40G、41S、42K)、iix)(8Aib、22E、26R、34R、36K、38A、39E、40S、41P、42K)、ix)(8Aib、22E、26R、34R、36K、38E、39G、40P、41A、42K)、x)(8Aib、22E、26R、34R、36K、38P、39A、40S、41E、42K)、xi)(8Aib、22E、26R、34R、38K、39P、40E、41G、42K)(配列番号12)、xii)(8Aib、22E、26R、34R、38K、39S、40A、41E、42K)、又はxiii)(8Aib、22E、26R、34R、38K、39S、40P、41E、42K)

を含む、GLP-1類似体の形態の中間生成物。

【請求項 12】

請求項1～10のいずれか一項に記載の誘導体と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬として使用される、請求項1～10のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 1 4】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療;

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

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は治療;並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は治療に使用される、請求項1～10のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 1 5】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(xi) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の予防及び/又は治療;

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

(xiii) 睡眠時無呼吸の予防及び/又は治療;並びに/或いは

(xiv) 乱用、例えば、アルコール乱用及び/又は薬物乱用の予防及び/又は治療のための、請求項12に記載の医薬組成物。