

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3702181号

(P3702181)

(45) 発行日 平成17年10月5日(2005.10.5)

(24) 登録日 平成17年7月22日(2005.7.22)

(51) Int. Cl.⁷

C07K 14/605

F I

C O 7 K 14/605

請求項の数 1 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2000-586773 (P2000-586773)	(73) 特許権者	500511604
(86) (22) 出願日	平成11年12月7日 (1999.12.7)		ソシエテ・ドウ・コンセイユ・ドウ・ルシ
(65) 公表番号	特表2002-531578 (P2002-531578A)		エルシュ・エ・ダブリカーション・シャン
(43) 公表日	平成14年9月24日 (2002.9.24)		ティフィック・エス・ア・エス
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/009660		フランス共和国エフ-75016 パリ、
(87) 国際公開番号	W02000/034331		リュウ・デュ・ドクトール・ブランシュ
(87) 国際公開日	平成12年6月15日 (2000.6.15)		51-53
審査請求日	平成13年6月5日 (2001.6.5)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	09/206,601		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成10年12月7日 (1998.12.7)	(74) 代理人	100071124
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 今井 庄亮
(31) 優先権主張番号	60/111,255	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成10年12月7日 (1998.12.7)		弁理士 増井 忠式
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
早期審査対象出願			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 GLP-1 の類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：



の化合物、又はその製剤的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

本発明は、グルカゴン様ペプチド-1のペプチド類似体、その製剤的に許容される塩、哺乳動物を治療するためにそのような類似体を使用する方法、及びそのために有用な前記類似体を含んでなる医薬組成物に向けられている。

【0002】

グルカゴン様ペプチド-1(7-36)アミド(GLP-1)は、グルカゴン前駆体のブレプログルカゴンの組織特異的な翻訳後プロセッシングにより腸のL細胞において合成され(Varndell, J. M., et al., J. Histochem Cytochem, 1985: 33: 1080-6)、食事に反応して循環中へ放出される。GLP-1の血漿濃度は、約15ピコモル/Lの絶食レベルから40ピコモル/Lのピーク食後レベルへ上昇する。血漿インスリンの増加は、血漿グルコース濃度における一定の上昇について、グルコースを静脈内投与した場合に比較して経口投与したほうが約3倍大きいことが示されている(Kreymann, B., et al., Lancet 1987: 2, 1300-4)。このインクレチン(incretin)効果として知られるインスリン放出の食

10

20

事による増強は主に体液性のものであり、GLP-1はヒトにおいて最も強力な生理学的インクレチンであると今日考えられている。インスリン放出作用だけでなく、GLP-1はグルカゴンの分泌を抑制し、胃の空洞化を遅らせ(Wettergren A., et al., Dig Dis Sci 1993: 38: 665-73)、末梢のグルコース処理を高める可能性がある(D'Alessio, D. A. et al., J. Clin Invest 1994: 93: 2293-6)。

【0003】

1994年、GLP-1の単回皮下(s/c)投与によりインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の患者において食後のグルコースレベルが完全に正常化され得るという観察事実から、GLP-1の治療薬としての可能性が示唆された(Gutniak, M. K., et al., Diabetes Care 1994: 17: 1039-44)。この効果は、インスリン放出の増加とグルカゴン分泌の減少の両方により介在されると考えられた。さらに、GLP-1を静脈内注入すると、NIDDM患者において食後の胃の空洞化を遅らせることが示された(Williams, B., et al., J. Clin Endo Metab 1996: 81: 327-32)。スルホニル尿素と異なり、GLP-1のインスリン放出促進作用は血漿グルコース濃度に依存している(Holz, G. G. 4th, et al., Nature 1993: 361: 362-5)。つまり、低い血漿グルコース濃度ではGLP-1介在性のインスリン放出がないために、重篤な低血糖症を招かないのである。この複合的な作用により、GLP-1は、NIDDMを治療するために現在使用されている他の薬剤に対する独自の潜在的な治療優位性を有している。

【0004】

数多くの研究は、健常被検者へ与えたとき、GLP-1がインスリン及びグルカゴンの濃度だけでなく血糖レベルにも強力に影響を及ぼすこと(Orskov, C, Diabetologia 35: 701-711, 1992; Holst, J. J., et al., Potential of GLP-1 in diabetes management in Glucagon III, Handbook of Experimental Pharmacology, Lefevbre PJ, Ed. Berlin, Springer Verlag, 1996, p. 311-326)、及びこの効果がグルコース依存的である(Kreyman, B., et al., Lancet ii: 1300-1304, 1987; Weir, G. C., et al., Diabetes 38: 338-342, 1989)ことを示した。さらに、それはまた糖尿病を有する患者にも有効であり(Gutniak, M., N. Engl J Med 226: 1316-1322, 1992; Nathan, D. M., et al., Diabetes Care 15: 270-276, 1992)、2型糖尿病の被検者において血糖レベルを正常化し(Nauck, M. A., et al., Diabetologia 36: 741-744, 1993)、1型患者において血糖コントロールを改善し(Creutzfeldt, W. O., et al., Diabetes Care 19: 580-586, 1996)、治療薬としてのその使用の可能性を高めている。

【0005】

しかしながら、GLP-1は代謝的に不安定であり、in vivoでの血漿半減期($t_{1/2}$)は1~2分にすぎない。外から投与したGLP-1も急速に分解される(Deacon, C. F., et al., Diabetes 44: 1126-1131, 1995)。この代謝不安定性はネーティブなGLP-1の治療薬としての可能性を制限する。従って、ネーティブなGLP-1より活性であるか又はより代謝的に安定であるGLP-1類似体に対するニーズが存在するのである。

発明の要約

1つの側面では、本発明は、式(I)の化合物



[式中:]

A^7 はL-His、Ura、Paa、Pta、Amp、Tma-His、des-アミノ-Hisであるか又は削除され;

A^8 はAla、D-Ala、Aib、Acc、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala又はN-Me-Glyであり;

A^9 はGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp又はAspであり;

A^{10} はGly、Acc、-Ala又はAibであり;

A^{11} はThr又はSerであり;

10

20

30

40

50

- A^{12} はPhe、Acc、Aic、Aib、3-Pal、4-Pal、-Nal、Cha、Trp又は X^1 -Pheであり；
 A^{13} はThr又はSerであり；
 A^{14} はSer又はAibであり；
 A^{15} はAsp又はGluであり；
 A^{16} はVal、Acc、Aib、Leu、Ile、Tle、Nle、Abu、Ala又はChaであり；
 A^{17} はSer又はThrであり；
 A^{18} はSer又はThrであり；
 A^{19} はTyr、Cha、Phe、3-Pal、4-Pal、Acc、-Nal又は X^1 -Pheであり； 10
 A^{20} はLeu、Acc、Aib、Nle、Ile、Cha、Tle、Val、Phe又は X^1 -Pheであり；
 A^{21} はGlu又はAspであり；
 A^{22} はGly、Acc、-Ala、Glu又はAibであり；
 A^{23} はGln、Asp、Asn又はGluであり；
 A^{24} はAla、Aib、Val、Abu、Tle又はAccであり；
 A^{25} はAla、Aib、Val、Abu、Tle、Acc、Lys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)又はHN-CH((CH₂)_e-X³)-C(O)であり； 20
 A^{26} はLys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)又はHN-CH((CH₂)_e-X³)-C(O)であり；
 A^{27} はGlu、Asp、Leu、Aib又はLysであり；
 A^{28} はPhe、Pal、-Nal、 X^1 -Phe、Aic、Acc、Aib、Cha又はTrpであり；
 A^{29} はIle、Acc、Aib、Leu、Nle、Cha、Tle、Val、Abu、Ala又はPheであり；
 A^{30} はAla、Aib又はAccであり；
 A^{31} はTrp、-Nal、3-Pal、4-Pal、Phe、Acc、Aib又はChaであり； 30
 A^{32} はLeu、Acc、Aib、Nle、Ile、Cha、Tle、Phe、 X^1 -Phe又はAlaであり；
 A^{33} はVal、Acc、Aib、Leu、Ile、Tle、Nle、Cha、Ala、Phe、Abu、Lys又は X^1 -Pheであり；
 A^{34} はLys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)又はHN-CH((CH₂)_e-X³)-C(O)であり；
 A^{35} はGly、-Ala、D-Ala、Gaba、Ava、HN-(CH₂)_m-C(O)、Aib、Acc又はD-アミノ酸であり；
 A^{36} はL-又はD-Arg、D-又はL-Lys、D-又はL-hArg、D-又はL-Orn、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)、HN-CH((CH₂)_e-X³)-C(O)であるか又は削除され； 40
 A^{37} はGly、-Ala、Gaba、Ava、Aib、Acc、Ado、Arg、Asp、Aun、Aec、HN-(CH₂)_m-C(O)、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)、D-アミノ酸であるか又は削除され；
 A^{38} はD-又はL-Lys、D-又はL-Arg、D-又はL-hArg、D-又はL-Orn、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)、HN-CH((CH₂)_e-X³)-C(O)、Ava、Ado、Aecであるか又は削除され；
 A^{39} はD-又はL-Lys、D-又はL-Arg、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)、Ava、Ado又はAecであり；
 X^1 は、それぞれの出現につき、(C₁-C₆)アルキル、OH及びハロゲンからなる群から独 50

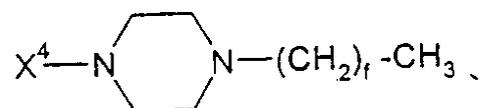
立して選択され；

R^1 はOH、 NH_2 、 $(C_1 - C_{30})$ アルコキシ又は $NH - X^2 - CH_2 - Z^0$ であり{ここで
 X^2 は $(C_1 - C_{12})$ 炭化水素部分であり、 Z^0 はH、OH、 CO_2H 又は $CONH_2$ である
 }；

X^3 は

【0006】

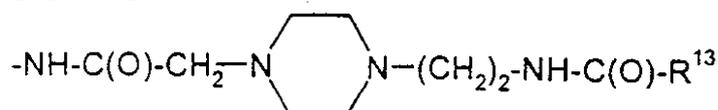
【化29】



10

【0007】

【化30】



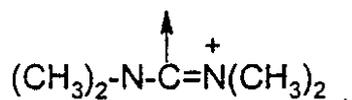
又は $-C(O)-NHR^{12}$ であり{ここで、 X^4 は、それぞれの出現につき独立して、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 又は $-CH_2-$ であり、及び f は、それぞれの出現につき独立して、1から29を含む整数である}；

20

R^2 及び R^3 のそれぞれは、H、 $(C_1 - C_{30})$ アルキル、 $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、フェニル $(C_1 - C_{30})$ アルキル、ナフチル $(C_1 - C_{30})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_{30})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、ヒドロキシフェニル $(C_1 - C_{30})$ アルキル、及びヒドロキシナフチル $(C_1 - C_{30})$ アルキルからなる群から独立して選択されるか；又は R^2 及び R^3 の1つは

【0008】

【化31】

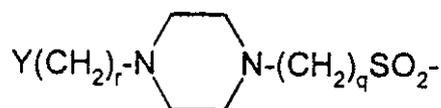


30

$(C_1 - C_{30})$ アシル、 $(C_1 - C_{30})$ アルキルスルホニル、 $C(O)X^5$ 、

【0009】

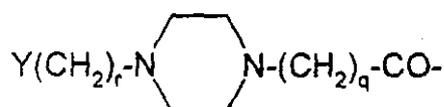
【化32】



又は

【0010】

【化33】



40

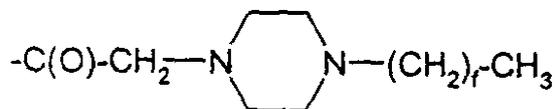
であり{ここで、 Y はH、OH又は NH_2 であり； r は0～4であり； q は0～4であり；及び X^5 は $(C_1 - C_{30})$ アルキル、 $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、フェニル $(C_1 - C_{30})$ アルキル、ナフチル $(C_1 - C_{30})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_{30})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_{30})$ アルケニル、ヒドロキシフェニル $(C_1 - C_{30})$ アルキル又はヒドロキシナフチル $(C_1 - C_{30})$ アルキルである}；

50

e は、それぞれの出現につき独立して、1 から 4 を含む整数であり；
 m は、それぞれの出現につき独立して、5 から 24 を含む整数であり；
 n は、それぞれの出現につき独立して、1 から 5 を含む整数であり；
 R^{10} 及び R^{11} のそれぞれは、それぞれの出現につき独立して、H、 $(C_1 - C_{30})$ アルキル、 $(C_1 - C_{30})$ アシル、 $(C_1 - C_{30})$ アルキルスルホニル、 $-C((NH)(NH_2))$ 又は

【0011】

【化34】



10

であり；及び

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれは、それぞれの出現につき独立して、 $(C_1 - C_{30})$ アルキルである；

但し：

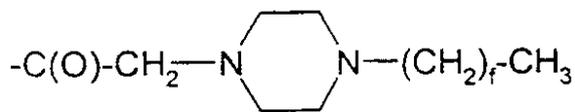
A^7 が Ura、Paa 又は Pta である場合、 R^2 及び R^3 は削除され；

R^{10} が $(C_1 - C_{30})$ アシル、 $(C_1 - C_{30})$ アルキルスルホニル、 $-C((NH)(NH_2))$ 又は

20

【0012】

【化35】



である場合、 R^{11} は H 又は $(C_1 - C_{30})$ アルキルであり；

(i) 式 (I) の化合物の少なくとも1つのアミノ酸は、hGLP-1(7-36, -37 又は -38) NH_2 又は hGLP-1(7-36, -37 又は -38) OH のネーティブ配列と同じではなく；

30

(ii) 式 (I) の化合物は、1つの位置が Ala により置換された hGLP-1(7-36, -37 又は -38) NH_2 又は hGLP-1(7-36, -37 又は -38) OH の類似体ではなく；

(iii) 式 (I) の化合物は、 $(Arg^{26,34}, Lys^{38})$ hGLP-1(7-38) - E、 $(Lys^{26}(N$ - アルカノイル)) hGLP-1(7-36, -37 又は -38) - E、 $(Lys^{34}(N$ - アルカノイル)) hGLP-1(7-36, -37 又は -38) - E、 $(Lys^{26,34}$ - ピス(N - アルカノイル)) hGLP-1(7-36, -37 又は -38) - E、 $(Arg^{26}, Lys^{34}(N$ - アルカノイル)) hGLP-1(8-36, -37 又は -38) - E、 $(Arg^{26,34}, Lys^{36}(N$ - アルカノイル)) hGLP-1(7-36, -37 又は -38) - E 又は $(Arg^{26,34}, Lys^{38}(N$ - アルカノイル)) hGLP-1(7-38) - E ではなく(ここで E は -OH 又は -NH₂ である)；

40

(iv) 式 (I) の化合物は Z^1 - hGLP-1(7-36, -37 又は -38) - OH 又は Z^1 - hGLP-1(7-36, -37 又は -38) - NH_2 ではなく{ここで Z^1 は以下の群から選択される：

(a) (Arg^{26}) 、 (Arg^{34}) 、 $(Arg^{26,34})$ 、 (Lys^{36}) 、 (Arg^{26}, Lys^{36}) 、 (Arg^{34}, Lys^{36}) 、 $(D-Lys^{36})$ 、 (Arg^{36}) 、 $(D-Arg^{36})$ 、 $(Arg^{26,34}, Lys^{36})$ 又は $(Arg^{26,36}, Lys^{34})$ ；

(b) (Asp^{21}) ；

(c) (Aib^8) 、 $(D-Ala^8)$ 及び (Asp^9) のうち少なくとも1つ；及び

50

(d) (Tyr⁷), (N-アシル-His⁷), (N-アルキル-His⁷), (N-アシル-D-His⁷)又は(N-アルキル-D-His⁷)};

(v)式(I)の化合物は群(a)~(d)に列挙した置換基のいずれか2つの組み合わせではなく;及び

(vi)式(I)の化合物は(N-Me-Ala⁸)hGLP-1(8-36又は-37)、(Glu¹⁵)hGLP-1(7-36又は-37)、(Asp²¹)hGLP-1(7-36又は-37)又は(Phe³¹)hGLP-1(7-36又は-37)ではない]、又はその製剤的に許容される塩に向けられている。

【0013】

直前に述べた化合物群の好ましい化合物の群は、A¹¹がThrであり; A¹³がThrであり; A¹⁵がAspであり; A¹⁷がSerであり; A¹⁸がSer又はLysであり; A²¹がGluであり; A²³がGln又はGluであり; A²⁷がGlu、Leu、Aib又はLysであり; 及びA³¹がTrp、Phe又は-Nalである化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

10

【0014】

直前の化合物群の好ましい化合物の群は、A⁹がGlu、N-Me-Glu又はN-Me-Aspであり; A¹²がPhe、Acc、-Nal又はAicであり; A¹⁶がVal、Acc又はAibであり; A¹⁹がTyr又は-Nalであり; A²⁰がLeu、Acc又はChaであり; A²⁴がAla、Aib又はAccであり; A²⁵がAla、Aib、Acc、Lys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)又はHN-CH((CH₂)_e-X³)-C(O)であり; A²⁸がPhe又は-Nalであり; A²⁹がIle又はAccであり; A³⁰がAla又はAibであり; A³²がLeu、Acc又はChaであり; 及びA³³がVal、Lys又はAccである化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

20

【0015】

直前の化合物群の好ましい化合物の群は、A⁸がAla、D-Ala、Aib、A6c、A5c、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala又はN-Me-Glyであり; A¹⁰がGlyであり; A¹²がPhe、-Nal、A6c又はA5cであり; A¹⁶がVal、A6c又はA5cであり; A²⁰がLeu、A6c、A5c又はChaであり; A²²がGly、-Ala、Glu又はAibであり; A²⁴がAla又はAibであり; A²⁹がIle、A6c又はA5cであり; A³²がLeu、A6c、A5c又はChaであり; A³³がVal、Lys、A6c又はA5cであり; A³⁵がAib、-Ala、Ado、A6c、A5c、D-Arg又はGlyであり; 及びA³⁷がGly、Aib、-Ala、Ado、D-Ala、Ava、Asp、Aun、D-Asp、D-Arg、Aec、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)であるか又は削除されている化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

30

【0016】

直前の化合物群の好ましい化合物の群は、X⁴がそれぞれの出現につき-C(O)-であり; 及びR¹がOH又はNH₂である化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

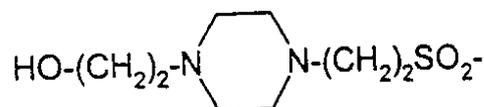
【0017】

直前の化合物群の好ましい化合物の群又はその製剤的に許容される塩では、R²がHであり、R³が(C₁-C₃₀)アルキル、(C₂-C₃₀)アルケニル、(C₁-C₃₀)アシル、(C₁-C₃₀)アルキルスルホニル、

40

【0018】

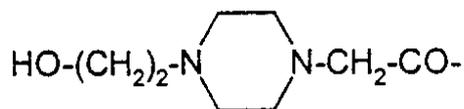
【化36】



【0019】

50

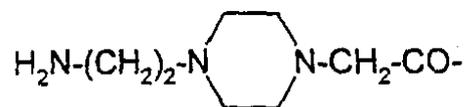
【化37】



又は

【0020】

【化38】



10

である。

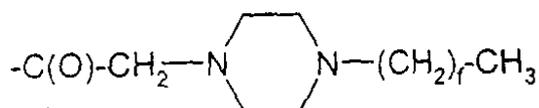
【0021】

式(I)の好ましい化合物は、 A^8 がAla、D-Ala、Aib、A6c、A5c、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala又はN-Me-Glyであり； A^{10} がGlyであり； A^{12} がPhe、-Nal、A6c又はA5cであり； A^{16} がVal、A6c又はA5cであり； A^{20} がLeu、A6c、A5c又はChaであり； A^{22} がGly、-Ala、Glu又はAibであり； A^{24} がAla又はAibであり； A^{29} がIle、A6c又はA5cであり； A^{32} がLeu、A6c、A5c又はChaであり； A^{33} がVal、Lys、A6c又はA5cであり； A^{35} がAib、-Ala、Ado、A6c、A5c、D-Arg又はGlyであり；及び A^{37} がGly、Aib、-Ala、Ado、D-Ala、Ava、Asp、Aun、D-Asp、D-Arg、Aec、HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)であるか又は削除されている； X^4 がそれぞれの出現につき-C(O)-であり；eがそれぞれの出現につき独立して1又は2であり； R^1 がOH又はNH₂であり； R^{10} が(C₁-C₃₀)アシル、(C₁-C₃₀)アルキルスルホニル、又は

20

【0022】

【化39】



30

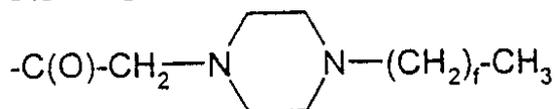
であり、及び R^{11} がHである化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

【0023】

直前の化合物群でより好ましいのは、 R^{10} が(C₄-C₂₀)アシル、(C₄-C₂₀)アルキルスルホニル又は

【0024】

【化40】



40

である化合物、又はその製剤的に許容される塩である。

【0025】

式(I)のより好ましい化合物は、以下の式である前記化合物、又はその製剤的に許容される塩である：

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂、
 ((N-HEPES-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂、
 ((N-HEPA-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂、

50

$(\text{Aib}^8, -\text{Ala}^{35})\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}))\text{hGLP}-1(7-38)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{デカノイル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{ドデカンスルホニル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-2-(4-\text{テトラデシル}-1-\text{ピペラジン})-\text{アセチル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Asp}^{36}(1-(4-\text{テトラデシル}-\text{ピペラジン})))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Asp}^{36}(1-\text{テトラデシルアミノ}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}), -\text{Ala}^{37})\text{hGLP}-1(7-37)\text{OH}$ 又は
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{OH}$ 。

【0026】

直前の化合物群の中でより好ましいのは以下の式である化合物、又はその製剂的に許容される塩である：

$(\text{Aib}^{8,35})\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^8, -\text{Ala}^{35})\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}))\text{hGLP}-1(7-38)\text{NH}_2$ 、
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{デカノイル}))\text{hGLP}-1(7-36)\text{NH}_2$ 、又は
 $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}-\text{テトラデカノイル}), -\text{Ala}^{37})\text{hGLP}-1(7-37)\text{OH}$ 。

【0027】

式(I)のもう1つのより好ましい化合物は、以下の式である前記化合物であるか、又はその製剂的に許容される塩である：

【0028】

【化41】

- (Aib^{8,35}, A6c³²)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Glu²³)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,24,35})hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Glu²³, A6c³²)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Glu²³, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34})hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)OH; 10
 (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)OH;
 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-Aec-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Ava³⁷, Ado³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁷, Ava³⁸, Ado³⁹)hGLP-1(7-39)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Aun³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;
 (Aib^{8,17,35})hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, D-Asp³⁷, Ava³⁸, Aun³⁹)hGLP-1(7-39)NH₂; 20
 (Gly⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Ser⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Glu^{22,23}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Gly⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Lys¹⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Leu²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Lys³³, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Lys¹⁸, Leu²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂; 30
 (Aib⁸, D-Arg³⁶)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, β-Ala³⁵, D-Arg³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;
 (Aib^{8,27}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂;
 (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg^{38,39})hGLP-1(7-39)NH₂;
 (Aib⁸, Lys^{18,27}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, Lys²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂; 40

【 0 0 2 9 】

【 化 4 2 】

(Aib⁸, β-Ala³⁵, Arg³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂;
 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, D-Arg³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, β-Ala³⁵, Arg³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;
 (Aib⁸, Phe³¹, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Phe³¹)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Nal³¹)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Nal^{28,31})hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Nal³¹)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Phe³¹)hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Nal^{19,31})hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Nal^{12,31})hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁸(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-ドデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂;
 (Aib⁸, β-Ala³⁵, Ser³⁷(O-デカノイル))hGLP-1(7-37)-NH₂;
 (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg³⁸, Lys³⁹(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-39)NH₂;
 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-37)NH₂;
 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-37)NH₂; or
 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-37)NH₂;

10

20

式(I)のもう1つのより好ましい化合物は、以下にある本発明の開示の実施例部分に特に列挙されている化合物群のそれぞれであるか、又はその製剤的に許容される塩である。

30

【0030】

もう1つの側面では、本発明は、上記に定義したような式(I)の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量と製剤的に許容される担体又は希釈剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0031】

さらにもう1つの側面では、本発明は、GLP-1受容体からの作動効果をそれが必要とされる被検者において誘導する、上記に定義したような式(I)の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記被検者へ投与することを含む方法を提供する。

【0032】

さらなる側面では、本発明は、I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、グルカゴノーマ、気道の分泌障害、代謝性障害、関節炎、骨粗鬆症、中枢神経系疾患、再狭窄、神経変性疾患、腎不全、うっ血性心不全、ネフローゼ症候群、肝硬変、肺浮腫、高血圧、及び食物摂取の低減が所望される障害からなる群から選択される疾患を治療が必要とされる被検者において治療する、上記に定義したような式(I)の化合物又はその製剤的に許容される塩の有効量を前記被検者へ投与することを含む方法を提供する。直前の方法の好ましい方法では、治療される疾患はI型糖尿病又はII型糖尿病である。

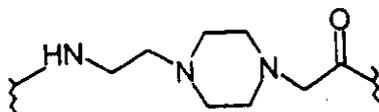
40

【0033】

N末端アミノ酸を例外とし、本明細書に開示されるアミノ酸のあらゆる略号(例、Ala)は、-NH-CH(R)-CO-の構造を表し、ここでRはアミノ酸の側鎖である(例えば、AlaではCH₃)。N末端アミノ酸では、略号は(R²R³)-N-CH(R)-

50

CO-の構造を表し、ここでRはアミノ酸の側鎖であり、R²及びR³は上記の定義通りであるが、A⁷がUra、Paa又はPtaである場合、Ura、Paa及びPtaがここではdes-アミノ酸と考えられるので、R²とR³は存在しない。Amp、-Nal、Nle、Cha、3-Pal、4-Pal及びAibは、それぞれ、以下の-アミノ酸の略号である：4-アミノ-フェニルアラニン、-(2-ナフチル)アラニン、ノルロイシン、シクロヘキシルアラニン、-(3-ピリジニル)アラニン、-(4-ピリジニル)アラニン及び-アミノイソ酪酸。他のアミノ酸の定義は以下の通りである：Uraはウロカン酸；Ptaは(4-ピリジルチオ)酢酸；Paaはtrans-3-(3-ピリジル)アクリル酸；Tma-HisはN,N-テトラメチルアミジノ-ヒスチジン；N-Me-AlaはN-メチル-アラニン；N-Me-GlyはN-メチル-グリシン；N-Me-GluはN-メチル-グルタミン酸；Tleはtert-ブチルグリシン；A buは-アミノ酪酸；Tbaはtert-ブチルアラニン；Ornはオルニチン；Aibは-アミノイソ酪酸；-Alaは-アラニン；Gabaは-アミノ酪酸；Avaは5-アミノ吉草酸；Adoは12-アミノドデカン酸；Aicは2-アミノインダン-2-カルボン酸；Aunは11-アミノウンデカン酸；及びAecは、以下の構造式【0034】



により表される、4-(2-アミノエチル)-1-カルボキシメチルピペラジンである。

【0035】

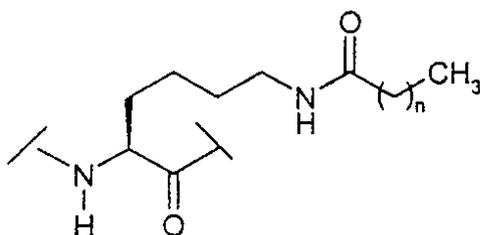
Accが意味するものは、1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸(A3c)；1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸(A4c)；1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸(A5c)；1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸(A6c)；1-アミノ-1-シクロヘプタンカルボン酸(A7c)；1-アミノ-1-シクロオクタンカルボン酸(A8c)；及び1-アミノ-1-シクロノナンカルボン酸(A9c)の群から選択されるアミノ酸である。上記の式では、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシフェニルアルキル、及びヒドロキシナフチルアルキルは、1~4個のヒドロキシ置換基を含有し得る。COX⁵は-C=O·X⁵を表す。-C=O·X⁵の例には、限定しないが、アセチル及びフェニルプロピオニルが含まれる。

【0036】

Lys(N-アルカノイル)が意味するものは以下の構造により表される：

【0037】

【化44】



Lys(N-アルキルスルホニル)が意味するものは以下の構造により表される：

【0038】

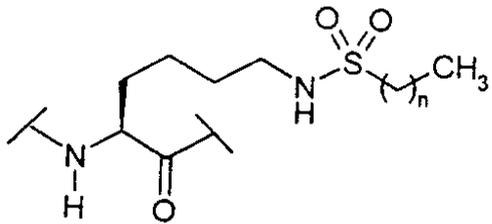
【化45】

10

20

30

40

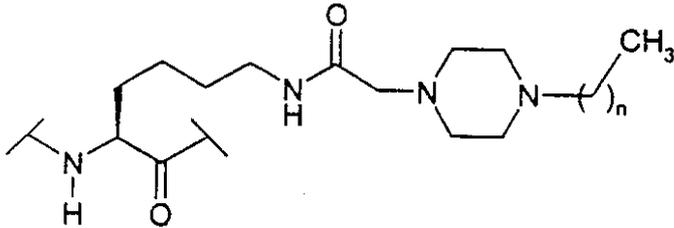


Lys (N - (2 - (4 - アルキル - 1 - ピペラジン) - アセチル)) が意味するものは以下の構造により表される :

【 0 0 3 9 】

【 化 4 6 】

10

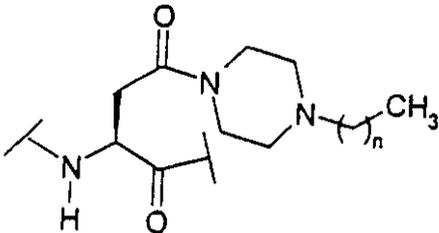


Asp (1 - (4 - アルキル - ピペラジン)) が意味するものは以下の構造により表される :

【 0 0 4 0 】

【 化 4 7 】

20

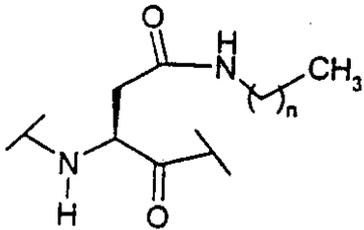


Asp (1 - アルキルアミノ) が意味するものは以下の構造により表される :

【 0 0 4 1 】

【 化 4 8 】

30

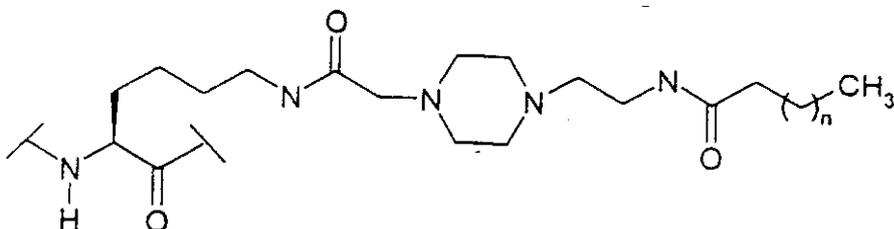


Lys (N - A e c - アルカノイル) が意味するものは以下の構造により表される :

【 0 0 4 2 】

【 化 4 9 】

40



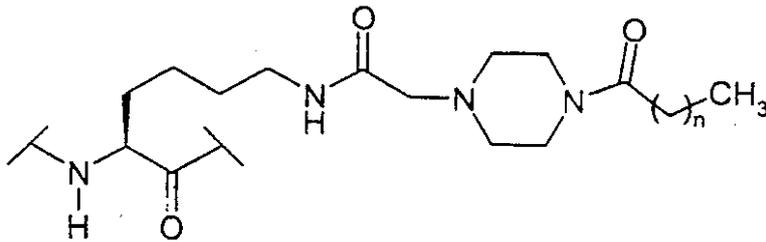
上述した諸構造における n の変数は 1 ~ 3 0 である。Lys (N - a c e - アルカノイ

50

ル)が意味するものは以下の構造により表される:

【0043】

【化50】



10

本明細書に使用される他の略号の完全な名称は以下の通りである: Boc = t-ブチルオキシカルボニル、HF = フッ化水素、Fm = ホルミル、Xan = キサンチル、Bzl = ベンジル、Tos = トシル、DNP = 2, 4-ジニトロフェニル、DMF = ジメチルホルムアミド、DCM = ジクロロメタン、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・ヘキサフルオロリン酸、DIEA = ジイソプロピルエチルアミン、HOAc = 酢酸、TFA = トリフルオロ酢酸、2ClZ = 2-クロロベンジルオキシカルボニル、2BrZ = 2-ブロモベンジルオキシカルボニル、OHex = O-シクロヘキシル、Fmoc = 9-フルオレニルメトキシカルボニル、HOBt = N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、及びPAM樹脂 = 4-ヒドロキシメチルフェニルアセトアミドメチル樹脂。

20

【0044】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを含む。

「(C₁-C₃₀)炭化水素部分」という用語は、アルキル、アルケニル及びアルキニルを含み、アルケニル及びアルキニルの場合はC₂-C₃₀である。

【0045】

本発明のペプチドはまた、本明細書では別の形式により、天然の配列から置換されたアミノ酸を最初の括弧のなかに配置して、例えば(A5c⁸)hGLP-1(7-36)NH₂と示される(例えば、hGLP-1のAla⁸に対するA5c⁸)。略号GLP-1はグルカゴン様ペプチド-1を意味する; hGLP-1はヒトグルカゴン様ペプチド-1を意味する。括弧内の数字はこのペプチドに存在するアミノ酸の位数を意味する(例えば、hGLP-1(7-36)はヒトGLP-1のペプチド配列のアミノ酸7位~36位である。hGLP-1(7-37)の配列が Mojsov, S., Int. J. Peptide Protein Res., 40, 1992, pp. 333-342 に挙げられている。hGLP-1(7-36)NH₂における「NH₂」の明示はこのペプチドのC末端がアミド化されていることを示す。hGLP-1(7-36)はC末端がフリーの酸であることを示す。hGLP-1(7-38)では、37位及び38位の残基は、それぞれ、Gly及びArgである。

30

【0046】

発明の詳細な説明

本発明のペプチドは標準的な固相ペプチド合成により製造し得る。例えば、Stewart, J. M., et al., Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2d ed. 1984)を参照のこと。上記一般式の置換基R²及びR³は、当技術分野で知られている標準法により、N末端アミノ酸のフリーアミンに付けることが可能である。例えば、アルキル基、例えば(C₁-C₃₀)アルキルは、還元的アルキル化を使用して付けることができる。ヒドロキシアルキル基、例えば(C₁-C₃₀)ヒドロキシアルキルも、フリーのヒドロキシル基がt-ブチルエステルで保護されている還元的アルキル化を使用して付けることができる。アシル基、例えばCOE¹は、処理済の樹脂を3モル当量のフリー酸及びジイソプロピルカルボジイミドとともに塩化メチレンにおいて1時間混合することにより、フリーの酸、例えばE¹COOHをN末端アミノ酸のフリーアミンヘカップリングさせることによって付けることができる。フリーの酸がフリーのヒドロキシ基を含有する場合(例えば、p-ヒドロキシフェニルプロピオン酸)、このカップリングはさらに3モル当量のHOBtとともに

40

50

実施されるべきである。

【0047】

R^1 が $NH-X^2-CH_2-CONH_2$ (即ち、 $Z^0=CONH_2$) である場合、ペプチドの合成は $Boc-HN-X^2-CH_2-COOH$ をMBHA樹脂へカップルさせることから始まる。 R^1 が $NH-X^2-CH_2-COOH$ (即ち、 $Z^0=COOH$) である場合、ペプチドの合成は $Boc-HN-X^2-CH_2-COOH$ をPAM樹脂へカップルさせることから始まる。この特定の工程では、4モル当量の $Boc-HN-X^2-CH_2-COOH$ 、HBTU及びHOBtと10モル当量のDIEAが使用される。カップリング時間は約8時間である。

【0048】

保護化アミノ酸、1-(N-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-1-シクロヘキサ-カルボン酸($Boc-A6c-OH$)を以下のように合成した。1-アミノ-1-シクロヘキサ-カルボン酸(Acros Organics, Fisher Scientific, ピッツバーグ、PA) 19.1g (0.133モル)をジオキサン200ml及び水100mlに溶かした。それへ2N NaOH 67mlを加えた。この溶液を氷水浴に冷やした。ジ-tert-ブチル-ジカーボネート32.0g (0.147モル)をこの溶液へ加えた。この反応混合液を室温で一晩攪拌した。次いで、減圧下でジオキサンを除去した。この残存した水溶液へ酢酸エチル200mlを加えた。この混合液を氷水浴に冷やした。4N HClを加えることによって、水層のpHを約3へ調整した。有機層を分離した。水層を酢酸エチル(1x100ml)で抽出した。2つの有機層を一緒にし、水(2x150ml)で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。酢酸エチル/ヘキサンにおいて残渣を再結晶させた。純生成物9.2gを得た。収率29%。

【0049】

$Boc-A5c-OH$ は $Boc-A6c-OH$ に類似したやり方で合成した。他の保護化Accアミノ酸も、本明細書の教示により可能なように、類似したやり方で当業者により製造し得る。

【0050】

A5c、A6c及び/又はAibを含有する本発明のGLP-1類似体の合成においては、上記の残基群とその直後に述べた残基につき、カップリング時間は2時間である。(Tma-His⁷)hGLP-1(7-36)NH₂の合成については、最終のカップリング反応において、HBTU(2ミリモル)及びDIEA(1.0ml)/DMF 4mlを使用して、ペプチド-樹脂のN末端フリーアミンと反応させるが、このカップリング時間は約2時間である。

【0051】

上記一般式の置換基 R^2 及び R^3 は、当技術分野で知られている標準法により、N末端アミノ酸のフリーアミンに付けることが可能である。例えば、アルキル基、例えば(C_1-C_{30})アルキルは、還元的アルキル化を使用して付けることができる。ヒドロキシアルキル基、例えば(C_1-C_{30})ヒドロキシアルキルも、フリーのヒドロキシ基がt-ブチルエステルで保護されている還元的アルキル化を使用して付けることができる。アシル基、例えば COX^1 は、処理済の樹脂を3モル当量のフリー酸及びジイソプロピルカルボジイミドとともに塩化メチレンにおいて1時間混合することにより、フリーの酸、例えば X^1COOH をN末端アミノ酸のフリーアミンへカップリングさせることによって付けることができる。フリーの酸がフリーのヒドロキシ基を含有する場合(例えば、p-ヒドロキシフェニルプロピオン酸)、このカップリングはさらに3モル当量のHOBtとともに実施されるべきである。

【0052】

本発明の化合物は、以下の方法により、GLP-1受容体に結合する化合物としての活性について試験し得る。

【0053】

10

20

30

40

50

細胞培養：

GLP-1受容体を発現する、RIN 5F ラットインスリノーマ細胞 (ATCC - # CRL - 2058, American Type Culture Collection, マナッサス, VA) を、10%胎仔血清含有ダルベッコ改良イーグル培地 (DMEM) で培養し、5% CO₂/95% 空気の加湿気体において約37℃に維持した。

【0054】

放射リガンド結合：

放射リガンド結合試験のために、Brinkman Polyttron (ウェストベリー、NY) (目盛6にセット、15秒) を用いて、氷冷50mM トリス-HCl 20ml においてRIN細胞を均質化することにより膜を調製した。このホモジェネートを遠心分離 (39,000g/10分) により2回洗浄し、最終ペレットを、2.5mM MgCl₂, パシトラシン (シグマケミカル、セントルイス、MO) 0.1mg/ml、及び0.1% BSAを含有する50mM トリス-HClに再懸濁させた。アッセイでは、0.05nM (¹²⁵I) GLP-1 (7-36) (~2200Ci/ミリモル、New England Nuclear、ボストン、MA) とともに、非標識の競合試験ペプチド0.05mlとともに、又は含まずに、アリコート (0.4ml) をインキュベートした。100分のインキュベーション (25℃) 後に、0.5% ポリエチレンイミンに前もって浸漬しておいたGF/Cフィルター (Brandel, ゲイサースブルグ、MD) を通す高速濾過により、結合した (¹²⁵I) GLP-1 (7-36) をフリーのものから分離した。次いで、氷冷した50mM トリス-HClのアリコート5mlを用いてこのフィルターを3回洗浄し、フィルター上にトラップされた結合放射活性をガンマ分析計 (Wallac LKB, ゲイサースブルグ、MD) により計数した。[全 (¹²⁵I) GLP-1 (7-36) 結合] から [GLP-1 (7-36) (Bachem, トーランス、CA) 1000nM存在下での結合] を差引いたものを特異的な結合と定義した。

【0055】

本発明のペプチドは製剤的に許容される塩の形態で提供され得る。そのような塩の例には、限定しないが、有機酸 (例、酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸又はパモン酸)、無機酸 (例、塩酸、硫酸、又はリン酸) 及びポリマーの酸 (例、タンニン酸、カルボキシメチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、又はポリ乳酸-グリコール酸のコポリマー) とともに形成されるものが含まれる。本発明のペプチドの塩を製造する典型的な方法は当技術分野でよく知られていて、塩交換の標準法により達成し得る。従って、本発明のペプチドのTFA塩 (TFA塩は、緩衝溶液含有TFAで溶出させる調製用HPLCを使用することによってペプチドの精製から生じる) は、少量の0.25N酢酸水溶液にこのペプチドを溶かすことによって酢酸塩のような別の塩へ変換することができる。生成した溶液を半調製用HPLCカラム (Zorbax, 300SB, C-8) にかける。このカラムを (1) 0.1N酢酸アンモニウム水溶液、0.5時間 (2) 0.25N酢酸水溶液、0.5時間、及び (3) 線形勾配 (20%~100%のB溶液、30分)、流速4ml/分 (A溶液: 0.25N酢酸水溶液; B溶液: 0.25N酢酸のアセトニトリル/水、80:20溶液) で溶出させる。ペプチドを含有する分画を回収し、凍結乾燥させる。

【0056】

当業者によく知られているように、GLP-1の既知の使用と潜在的な使用は様々で、多岐に渡っている (Todd, J. F. et al., Clinical Science, 1998, 95, pp. 325-329; 及び Todd, J. F. et al., European Journal of Clinical Investigation, 1997, 27 pp. 533-536 を参照のこと)。従って、作動効果を誘導する目的のために本発明の化合物を投与すると、GLP-1そのものと同じ効果及び使用を有し得る。こういったGLP-1の様々な使用は以下のように要約し得る: I型糖尿病、II型糖尿病、肥満、グルカゴノーマ、気道の分泌障害、代謝性障害、関節炎、骨粗鬆症、中枢神経系疾患、再狭窄、神経変性疾患、腎不全、うっ血性心不全、ネフローゼ症候群、肝硬変、肺浮腫、高血圧、及び食物摂取の低減が所望される障害の治療。被検者から拮抗効果を誘導する本発明のGLP-

10

20

30

40

50

1 類似体は、以下を治療するために使用し得る：低血糖症、及び胃切除又は小腸切除に関連した吸収不全症候群。

【0057】

従って、本発明は、製剤的に許容される担体とともに有効成分として式(I)の化合物群の少なくとも1つを含んでなる医薬組成物を、その範囲内に包含する。

【0058】

本発明の組成物にある有効成分の用量は変化し得るが、有効成分の量は好適な剤形が得られるようなものであることが必要である。選択される投与量は、所望される治療効果、投与経路、及び治療期間に依存する。一般に、本発明の諸活性に有効な投与量は、 $1 \times 10^{-7} \sim 200 \text{ mg / kg / 日}$ 、好ましくは $1 \times 10^{-4} \sim 100 \text{ mg / kg / 日}$ の範囲にあり、これは単回用量として投与し得るか又は数回投与へ分割し得る。 10

【0059】

本発明の化合物は、経口、腸管外(例、筋肉内、腹腔内、静脈内又は皮下注射、又は埋め込み)、鼻、膣、直腸、舌下又は局所の投与経路により投与され、製剤的に許容される担体と製剤化されてそれぞれの投与経路に適した剤形を提供し得る。

【0060】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化化合物が、スクロース、ラクトース又はデンプンのような少なくとも1種の製剤的に許容される不活性な担体とともに混和される。そのような剤形は、普通の方法として、そのような不活性希釈剤以外の追加物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤も含み得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含む場合がある。錠剤と丸剤は、さらに腸溶コーティング剤とともに製造し得る。 20

【0061】

経口投与用の液体剤形には、当技術分野で通常使用される水のような不活性希釈剤を含有する、製剤的に許容される乳液、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル液が含まれる。そのような不活性希釈剤とは別に、組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、フレーバー及び芳香剤のようなアジュバントを包含し得る。

【0062】

本発明による腸管外投与の調製物には、滅菌の水溶液又は非水溶液、懸濁液又は乳液が含まれる。非水性の溶媒又は担体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油やトウモロコシ油のような植物油、ゼラチン、及びオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルである。そのような剤形はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤のようなアジュバントを含有し得る。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過、滅菌剤を組成物へ取込むこと、組成物に照射すること、又は組成物を加熱することによって滅菌し得る。それらはまた、使用直前に滅菌水か又は他の無菌媒体に溶かし得る無菌の固体組成物の形態でも製造し得る。 30

【0063】

直腸又は膣に投与する組成物は、好ましくは、有効成分に加えて、ココア脂や坐剤用ワックスのような賦形剤を含有し得る坐剤である。

鼻内又は舌下に投与する組成物もまた当技術分野でよく知られている標準的な賦形剤とともに製造される。 40

【0064】

さらに、本発明の化合物は、以下の特許及び特許出願に記載されたような徐放性組成物において投与し得る。米国特許第5,672,659号は、生物活性剤及びポリエステルを含んでなる徐放性組成物を教示する。米国特許第5,595,760号は、ゲル化し得る形態に生物活性剤を含んでなる徐放性組成物を教示する。1997年9月9日出願された米国特許出願第08/929,363号は、生物活性剤及びキトサンを含んでなる高分子性の徐放性組成物を教示する。1996年11月1日出願された米国特許出願第08/740,778号は、生物活性剤及びシクロデキストリンを含んでなる徐放性組成物を教示する。1998年1月29日出願された米国特許出願第09/015,394号は 50

、生物活性剤の吸収可能な徐放性組成物を教示する。1998年7月23日に出願された米国特許出願第09/121,653号は、ペプチドのような治療薬を含んでなるミクロ粒子を水中油型の方法で製造する方法を教示する。1998年8月10日に出願された米国特許出願第09/131,472号は、ペプチドのような治療薬とリン酸化したポリマーを含んでなる複合体を教示する。1998年11月2日に出願された米国特許出願第09/184,413号は、ペプチドのような治療薬と重合化しないラク톤を担うポリマーを含んでなる複合体を教示する。上述の特許及び出願は参照により本明細書に組込まれている。

【0065】

特に断らなければ、本明細書に使用されるあらゆる技術及び科学の用語は、本発明が属する当技術分野の当業者により普通に理解されるのと同じ意味を有する。また、上記に述べたあらゆる出版物、特許出願、特許及び他の文献は、参照により本明細書に組込まれている。

10

【0066】

以下の実施例では本発明のペプチドを製造する合成法について説明するが、この方法は当業者のよく知るところである。当業者に知られている他の方法もある。この実施例は説明のために提供されるのであって、本発明の範囲を決して制限するためのものではない。

【0067】

Boc-Ala-OH、Boc-D-Arg(Tos)-OH及びBoc-D-Asp(OcHex)は、Nova Biochem, サンディエゴ、カリフォルニアから購入した。Boc-Aun-OHは、Bachem, King of Prussia, PAから購入した。Boc-Ava-OH及びBoc-Ado-OHは、Chem-Impex International, Wood Dale, ILから購入した。Boc-Nal-OHは、Synthetech, Inc., アルバニー、ORから購入した。

20

【0068】

【実施例】

実施例1: (Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂

加速化されたBoc-ケミストリー固相ペプチド合成を実行するように改良されたApplied Biosystems (フォスターシティ、CA)モデル430Aペプチド合成機において表題ペプチドを合成した。Schnolzer, et al., Int. J. Peptide Protein Res., 90: 180 (1992)を参照のこと。0.91ミリモル/gの置換基を有する4-メチルベンズヒドリルアミン(MBHA)樹脂(Peninsula, ペルモント、CA)を使用した。以下の側鎖保護を有するBocアミノ酸(Bachem, CA, トーランス、CA; Nova Biochem., ラジョラ、CA)を使用した: Boc-Ala-OH、Boc-Arg(Tos)-OH、Boc-Asp(OcHex)-OH、Boc-Tyr(2BrZ)-OH、Boc-His(DNP)-OH、Boc-Val-OH、Boc-Leu-OH、Boc-Gly-OH、Boc-Gln-OH、Boc-Ile-OH、Boc-Lys(2ClZ)-OH、Boc-Thr(Bzl)-OH、Boc-Ser(Bzl)-OH、Boc-Phe-OH、Boc-Aib-OH、Boc-Glu(OcHex)-OH及びBoc-Trp(Fm)-OH。合成は0.20ミリモルのスケールで実行した。Boc基は、100% TFA、2x1分の処理で除去した。Bocアミノ酸(2.5ミリモル)をHBTU(2.0ミリモル)及びDIEA(1.0mL)/DMF 4mLでプレ活性化し、ペプチド-樹脂TFA塩の先行中和をせずにカップルさせた。カップリング時間は5分であったが、Boc-Aib-OH残基と以下の残基、Boc-Lys(2ClZ)-OH及びBoc-His(DNP)-OHではカップリング時間を2時間とした。

30

40

【0069】

ペプチド鎖の組立て終了時に、20%メルカプトエタノール/10% DIEAのDMF溶液で2x30分間樹脂を処理し、His側鎖上のDNP基を除去した。次いで、100% TFA、2x2分の処理によりN末端Boc基を除去した。ペプチド-樹脂を10%

50

DIEA / DMFで中和(1 x 1分)した後に、15%エタノールアミン / 15%水 / 70% DMFの溶液で2 x 30分処理することにより、Trpの側鎖上のホルミル基を除去した。このペプチド-樹脂をDMF及びDCMで洗浄し、減圧下で乾燥させた。アニソール1 mL及びジチオスレート(24 mg)を含有するHF 10 mLにおいて、0 で75分間このペプチド-樹脂を攪拌することによって、最後の開裂を実施した。窒素流によりHFを除去した。残渣をエーテル(6 x 10 mL)で洗浄し、4N HOAc (6 x 10 mL)で抽出した。

【0070】

水性抽出液中のペプチド混合物を、逆相VYDAC(登録商標)C₁₈カラム(Nest Group, Southborough, MA)を使用する調製用逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で精製した。流速10 mL / 分の線形勾配液(20% ~ 50%の溶液B、105分)を用いてカラムを溶出させた(溶液A = 0.1% TFAを含有する水; 溶液B = 0.1% TFA含有アセトニトリル)。分画を回収し、分析用HPLCで検査した。純生成物を含有する分画を一緒にし、凍結乾燥させて、白色の固形物135 mgを得た。分析用HPLC分析に基づけば、純度は98.6%であった。エレクトロスプレー質量分析(MS(ES))は、分子量3339.7を示した(計算の分子量: 3339.7に一致した)。

【0071】

実施例2: ((N-HEPES-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂

表題化合物(HEPESは(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジン-エタンスルホン酸)である)は、以下のように合成し得る: 実施例1の方法によりMBHA樹脂(0.20ミリモル)上でペプチド(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂を組立てた後に、このペプチド-樹脂を100% TFA(2 x 2分)で処理し、DMF及びDCMで洗浄する。次いで、10% DIEA / DMF、2分間でこの樹脂を中和する。DMF及びDCMで洗浄した後、2-クロロ-1-エタンスルホニルクロリド(0.23ミリモル)及びDIEA(0.7ミリモル) / DMFでこの樹脂を約1時間処理する。DMF及びDCMで樹脂を洗浄し、2-ヒドロキシエチルピペラジン1.2ミリモルで約2時間処理する。この樹脂をDMF及びDCMで洗浄し、種々の試薬((1)20%メルカプトエタノール / 10% DIEA / DMF、及び(2)15%エタノールアミン / 15%水 / 70% DMF)で処理し、上記のように、ペプチドの樹脂からの最終的なHF開裂の前に、His側鎖上のDNP基とTrp側鎖上のホルミル基を除去する。

【0072】

実施例3: ((N-HEPA-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂

表題化合物(HEPAは(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジン-アセチル)である)は、((N-HEPES-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂を合成する実施例2に記載の方法により実質的に合成し得る。ただし、2-クロロ-1-エタンスルホニルクロリドの代わりに2-プロモ無水酢酸を使用する。

【0073】

実施例4: (Aib⁸, -Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂

表題化合物は、適切な保護化アミノ酸を使用して、実質的に実施例1に記載の方法により合成した。MS(ES)は、分子量3325.7を示した(計算分子量 = 3325.8)。純度 = 99%、収量 = 85 mg。

【0074】

本発明の他の化合物の合成は、上記実施例1の(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂の合成についての記載と実質的に同じやり方で達成し得るが、所望のペプチドに応じて適切な保護化アミノ酸を使用する。

【0075】

実施例5: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N-テトラデカノイル))hGL

10

20

30

40

50

P - 1 (7 - 3 6) NH₂

使用する Boc アミノ酸は、実施例 1 に記載した (A i b^{8,35}) h G L P - 1 (7 - 3 6) NH₂ の合成の場合と同じであったが、この実施例では F m o c - L y s (B o c) - O H を使用した。最初のアミノ酸残基をシェーカー上で手動により樹脂へカップルさせた。F m o c - L y s (B o c) - O H 2.5 ミリモルを 0.5 N H B T U / D M F 4 m L に溶かした。この溶液へ D I E A 1 m L を加えた。この混合液を約 2 分間振盪した。次いで、この溶液へ M B H A 樹脂 (置換基 = 0.91 ミリモル / g) 0.2 ミリモルを加えた。この混合液を約 1 時間振盪した。D M F でこの樹脂を洗浄し、100% T F A で 2 x 2 分処理して Boc 保護基を除去した。樹脂を D M F で洗浄した。ミリスチン酸 (2.5 ミリモル) を H B T U (2.0 ミリモル) 及び D I E A (1.0 m L) / D M F 4 m L で 2 分間プレ活性化し、F m o c - L y s - 樹脂にカップルさせた。カップリング時間は約 1 時間であった。D M F で樹脂を洗浄し、25% ピペリジン / D M F で 2 x 20 分処理して F m o c 保護基を除去した。樹脂を D M F で洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移した。ペプチドの合成及び精製法についての以下の工程は、実施例 1 の (A i b^{8,35}) h G L P - 1 (7 - 3 6) NH₂ の合成工程と同じであった。表題化合物 43.1 m g を白色の固形物として得た。分析用 H P L C 分析に基づけば、純度は 98% であった。エレクトロ - スプレイ質量分析は分子量 : 3577.7 を示し、計算の分子量 : 3578.7 に一致していた。

【 0 0 7 6 】

実施例 6 ~ 8

実施例 6 ~ 8 は、適切な保護化アミノ酸と、実施例 5 で使用したミリスチン酸に代わる適切な酸を使用して、実質的に実施例 5 に記載の方法により合成した。

実施例 6 : (A i b^{8,35}, A r g²⁶, L y s³⁴ (N - テトラデカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) NH₂; 収量 = 89.6 m g ; M S (E S) = 3577.2, 計算分子量 = 3578.7 ; 純度 96%。

実施例 7 : (A i b^{8,35,37}, A r g^{26,34}, L y s³⁸ (N - テトラデカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 8) NH₂; 収量 = 63.3 m g ; M S (E S) = 3818.7, 計算分子量 = 3819.5 ; 純度 96%。

実施例 8 : (A i b^{8,35}, A r g^{26,34}, L y s³⁶ (N - デカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) NH₂; 収量 = 57.4 m g ; M S (E S) = 3521.5, 計算分子量 = 3522.7 ; 純度 98% ; 酸 = デカン酸

【 0 0 7 7 】

L y s (N - アルカノイル) 残基を含有する本発明の他の化合物の合成は、実施例 5 : (A i b^{8,35}, A r g^{26,34}, L y s³⁶ (N - テトラデカノイル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) NH₂ について記載の方法に類似したやり方で実行し得る。このペプチドの L y s (N - アルカノイル) 残基に F m o c - L y s (B o c) - O H アミノ酸を使用し、L y s の残基には B o c - L y s (2 C I Z) - O H アミノ酸を使用する。L y s (N - アルカノイル) 残基が C 末端でない場合、L y s (N - アルカノイル) 残基の直前にあるペプチドフラグメントがペプチド合成機の樹脂上で最初に組立てられる。所望のアルカノイルに対応する適切な酸 (例、オクタン酸、デカン酸、ラウリル酸及びパルミチン酸) は、アルドリッチケミカル社、ミルウォーキー、W I , U S A から購入し得る。

【 0 0 7 8 】

実施例 9 : (A i b^{8,35}, A r g^{26,34}, L y s³⁶ (N - ドデカンスルホニル)) h G L P - 1 (7 - 3 6) NH₂

この合成に使用される Boc アミノ酸は実施例 5 の合成に使用されるものと同じである。最初のアミノ酸残基をシェーカー上で手動により樹脂へカップルさせる。F m o c - L y s (B o c) - O H 2.5 ミリモルを 0.5 N H B T U / D M F 4 m L に溶かす。この溶液へ D I E A 1 m L を加える。この混合液を約 2 分間振盪する。次いで、この溶液へ M B H A 樹脂 (置換基 = 0.91 ミリモル / g) 0.2 ミリモルを加える。この混合液を約 1 時間振盪する。D M F で樹脂を洗浄し、100% T F A で 2 x 2 分処理して B

10

20

30

40

50

o c 保護基を除去する。この樹脂をDMFで洗浄し、それにDMF 4 mL及びDIEA 1 mLに溶かした1-ドデカンスルホニルクロリドの0.25ミリモルを加える。この混合液を約2時間振盪する。DMFで樹脂を洗浄し、25%ピペリジン/DMFで2×20分処理してFmoc保護基を除去する。樹脂をDMFで洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移す。ペプチドの残りの合成及び精製法は、実施例1に記載のものと同じである。

【0079】

Lys(N-アルキルスルホニル)残基を含有する本発明の他の化合物の合成は、実施例9に記載の方法に類似したやり方で実行し得る。このペプチドのLys(N-アルキルスルホニル)残基にFmoc-Lys(Boc)-OHアミノ酸を使用し、Lysの残基にはBoc-Lys(2ClZ)-OHアミノ酸を使用する。Lys(N-アルキルスルホニル)残基がC末端でない場合、Lys(N-アルキルスルホニル)残基の直前にあるペプチドフラグメントがペプチド合成機の樹脂上で最初に組立てられる。適切なアルキルスルホニルクロリド(例、1-オクタンスルホニルクロリド、1-デカンスルホニルクロリド、1-ドデカンスルホニルクロリド、1-ヘキサデカンスルホニルクロリド及び1-オクタデシルスルホニルクロリド)は、Lancaster Synthesis Inc., ウィンダム, NH, USAから入手し得る。

10

【0080】

実施例10: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N-2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル))hGLP-1(7-36)NH₂
この実施例に使用されるBocアミノ酸は実施例5の合成に使用されるものと同じである。最初のアミノ酸残基をシェーカー上で手動により樹脂へカップルさせる。Fmoc-Lys(Boc)-OH 2.5ミリモルを0.5N HBTU/DMF 4 mLに溶かす。この溶液へDIEA 1 mLを加える。この混合液を約2分間振盪する。次いで、この溶液へMBHA樹脂(置換基=0.91ミリモル/g)0.2ミリモルを加える。この混合液を約1時間振盪する。DMFでこの樹脂を洗浄し、100% TFAで2×2分処理してBoc保護基を除去する。DMFでこの樹脂を洗浄する。2-プロモ酢酸(2.5ミリモル)をHBTU(2.0ミリモル)及びDIEA(1 mL)/DMF 4 mLで約2分間プレ活性化し、樹脂へ加える。この混合液を約10分振盪し、DMFで洗浄する。次いで、この樹脂をピペラジン1.2ミリモル/DMF 4 mLで約2時間処理する。樹脂をDMFで洗浄し、1-ヨードテトラデカン2ミリモルで約4時間処理する。DMFで洗浄した後、無水酢酸(3ミリモル)及びDIEA(1 mL)/DMF 4 mLで樹脂を約0.5時間処理する。この樹脂をDMFで洗浄し、25%ピペリジン/DMFで2×20分処理する。樹脂をDMFで洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移し、反応を続ける。ペプチドの残りの合成及び精製法は、実施例1に記載のものと同じである。

20

30

【0081】

Lys(N-(2-(4-アルキル-1-ピペラジン)-アセチル))残基を含有する本発明の他の化合物の合成は、実施例10の合成に記載の方法に類似したやり方で実行される。このペプチドのLys(N-(2-(4-アルキル-1-ピペラジン)-アセチル))残基にFmoc-Lys(Boc)-OHアミノ酸を使用し、Lysの残基にはBoc-Lys(2ClZ)-OHアミノ酸を使用する。アルキル化の工程では、Lys(N-(2-(4-アルキル-1-ピペラジン)-アセチル))の残基に対応するヨードアルカンを使用する。Lys(N-(2-(4-アルキル-1-ピペラジン)-アセチル))残基がC末端でない場合、Lys(N-(2-(4-アルキル-1-ピペラジン)-アセチル))残基の直前にあるペプチドフラグメントがペプチド合成機の樹脂上で最初に組立てられる。

40

【0082】

実施例11: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-テトラデシル-ピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
この実施例に使用されるBocアミノ酸は実施例5の合成に使用されるアミノ酸と同じであるが、36位にはFmoc-Asp(O-tBu)-OHを使用する。最初のアミノ酸

50

残基をシェーカー上で手動により樹脂へカップルさせる。Fmoc-Asp(O-tBu)-OH 2.5ミリモルを0.5N HBTU/DMF 4mLに溶かす。この溶液へDIEA 1mLを加える。この混合液を約2分間振盪する。次いで、この溶液へMBHA樹脂(置換基=0.91ミリモル/g)0.2ミリモルを加える。この混合液を約1時間振盪する。DMFで樹脂を洗浄し、100% TFAで2×15分処理してtBu保護基を除去する。この樹脂をDMFで洗浄し、HBTU(0.6ミリモル)及びDIEA(1mL)/DMF 4mLで約15分処理する。この反応混合液へピペラジン0.6ミリモルを加え、この混合液を約1時間振盪する。DMFで樹脂を洗浄し、1-ヨードテトラデカン3ミリモルで約4時間処理する。DMFで洗浄した後、無水酢酸(3ミリモル)及びDIEA(1mL)/DMF 4mLで樹脂を約0.5時間処理する。この樹脂をDMFで洗浄し、25%ピペリジン/DMFで2×20分処理し、Fmoc保護基を除去する。樹脂をDMFで洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移し、反応を続ける。ペプチドの残りの合成及び精製法は、実施例1に記載のものと同じである。

10

【0083】

Asp(1-(4-アルキルピペラジン)又はGlu(1-(4-アルキルピペラジン)残基を含んでなる本発明の他の化合物の合成は、実施例11の合成について記載した方法に類似したやり方で実行される。このペプチドのAsp(1-(4-アルキルピペラジン)又はGlu(1-(4-アルキルピペラジン)残基にFmoc-Asp(O-tBu)-OH又はFmoc-Glu(O-tBu)-OHアミノ酸を使用し、Asp又はGluの残基にはBoc-Asp(OcHex)-OH又はBoc-Glu(OcHex)-OHアミノ酸を使用する。アルキル化の工程では、Lys(N-(2-(4-アルキル-1-ピペラジン)-アセチル))の残基に対応するヨードアルカンを使用する。Asp(1-(4-アルキルピペラジン)又はGlu(1-(4-アルキルピペラジン)残基がC末端でない場合、Asp(1-(4-アルキルピペラジン)又はGlu(1-(4-アルキルピペラジン)残基の直前にあるペプチドフラグメントがペプチド合成機の樹脂上で最初に組立てられる。

20

【0084】

実施例12: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-テトラデシルアミノ))hGLP-1(7-36)NH₂

この実施例に使用されるBocアミノ酸は実施例5に使用されるものと同じである。最初のアミノ酸残基をシェーカー上で手動により樹脂へカップルさせる。Fmoc-Asp(O-tBu)-OH 2.5ミリモルを0.5N HBTU/DMF 4mLに溶かす。この溶液へDIEA 1mLを加える。この混合液を約2分間振盪する。次いで、この溶液へMBHA樹脂(置換基=0.91ミリモル/g)0.2ミリモルを加える。この混合液を約1時間振盪する。DMFでこの樹脂を洗浄し、100% TFAで2×15分処理してt-Bu保護基を除去する。樹脂をDMFで洗浄し、HBTU(0.6ミリモル)及びDIEA(1mL)/DMF 4mLで約15分処理する。この反応混合液へ1-テトラデカンアミン 0.6ミリモルを加え、この混合液を約1時間振盪する。DMFで樹脂を洗浄し、25%ピペリジン/DMFで2×20分処理し、Fmoc保護基を除去する。樹脂をDMFで洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移し、反応を続ける。この実施例のペプチドに関する残りの合成及び精製法は、実施例1の合成に記載のものと同じである。

30

40

【0085】

Asp(1-アルキルアミノ)又はGlu(1-アルキルアミノ)残基を含有する本発明の他の化合物の合成は、実施例12の合成に記載したものと類似したやり方で実行される。このペプチドのAsp(1-アルキルアミノ)又はGlu(1-アルキルアミノ)残基に、Fmoc-Asp(O-tBu)-OH又はFmoc-Glu(O-tBu)-OHアミノ酸をそれぞれ使用し、Asp又はGluの残基にはBoc-Asp(OcHex)-OH又はBoc-Glu(OcHex)-OHアミノ酸をそれぞれ使用する。Asp(1-アルキルアミノ)又はGlu(1-アルキルアミノ)残基がC末端でない場合、Asp(1-アルキルアミノ)又はGlu(1-アルキルアミノ)残基の直前にあるペプチド

50

フラグメントがペプチド合成機の樹脂上で最初に組立てられる。

【0086】

実施例13：(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N-テトラデカノイル), -Ala³⁷)hGLP-1(7-37)OH

使用するBocアミノ酸は、(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂(実施例5)の合成に使用されるものと同じである。Boc-Ala-PAM樹脂(Novabiochem, サンディエゴ、カリフォルニア、置換基=0.74ミリモル/g)270mgを使用した。シェーカー上で100% TFAを初めに2x2分用いてBoc-Ala-PAM樹脂上のBoc保護基を脱保護化した。残りの合成及び精製法は実施例5のそれと同じであった。表題ペプチド83.0mgを白色の固形物として得た。分析用HPLC分析に基づけば、純度は99%であった。エレクトロ-スプレー質量分析は分子量：3650.5を示し、計算の分子量：3650.8に一致していた。

10

【0087】

実施例14：(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)OH

使用するBocアミノ酸は、(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂(実施例5)の合成に使用されるものと同じである。Fmoc-Lys(Boc)-OH(2.5ミリモル)をHBTU(2.0ミリモル)、HOBT(2.0ミリモル)及びDIEA(2.5ml)/DMF(4ml)で約2分間プレ活性化する。このアミノ酸を、シェーカー上、手でPAM樹脂(Chem-Impex, Wood Dale, IL; 置換基=0.85ミリモル/g)へカップルさせる。カップリング時間は約8時間である。残りの合成及び精製法は実施例5のそれと同じである。エレクトロ-スプレー質量分析は分子量：3579.15を示し、計算の分子量：3579.5に一致していた。

20

【0088】

Lys(N-アルカノイル)残基を含有する本発明の他の類似体、hGLP-1(7-36)OH、hGLP-1(7-37)OH及びhGLP-1(7-38)OHの合成は、実施例14の合成に記載した方法と類似したやり方で実行し得る。このペプチドのLys(N-アルカノイル)残基にFmoc-Lys(Boc)-OHアミノ酸を使用し、Lysの残基にはBoc-Lys(2ClZ)-OHアミノ酸を使用する。

30

【0089】

実施例366：(Aib⁸, -Ala³⁵, Aec³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂

反応槽中のMBHA樹脂(0.2ミリモル、置換基=0.91ミリモル/g)、Fmoc-Aec-OH(0.40g, 0.829ミリモル)、HBTU(1.5mL, 0.5M/DMF)及びDIEA(0.5mL)混合液をシェーカー上で4時間室温で振盪した。次いで、この樹脂をDMFで洗浄し、25% ピペリジン/DMFで2x20分処理した。DMF及びDCMでこの樹脂を洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移し、実施例1に記載の方法により残りのペプチドの組立てを続けた。精製法も実施例1に記載のものと同じであった。エレクトロ-スプレー質量分析は分子量：3494.8を示し、計算の分子量：3494.99に一致していた。純度 93%；収量 79.1mg。

40

【0090】

実施例367：(Aib⁸, -Ala³⁵, Aec³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂

実施例367は、実質的に実施例366に記載の方法により合成した。MS(ES)=3551.7、計算分子量=3552.04；純度 97%；収量 97.4mg。

【0091】

実施例368：(Aib⁸, -Ala³⁵, Aec^{37,38})hGLP-1(7-38)NH₂

反応槽中のMBHA樹脂(0.2ミリモル、置換基=0.91ミリモル/g)、Fmoc-Aec-OH(0.289g, 0.6ミリモル)、HBTU(1.12mL, 0.5M

50

/DMF)及びDIEA(0.4mL)混合液をシェーカー上で2時間室温で振盪した。次いで、この樹脂をDMFで洗浄し、30%ピペリジン/DMFで2×15分処理した。DMFでこの樹脂を洗浄した。この反応槽へFmoc-Aec-OH(0.289g, 0.6ミリモル)、HBTU(1.12mL, 0.5M/DMF)及びDIEA(0.4mL)を加えた。この混合液を室温で2時間振盪した。この樹脂をDMFで洗浄し、30%ピペリジン/DMFで2×15分処理した。DMF及びDCMで樹脂を洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移し、実施例1に記載の方法により残りのペプチドの組立てを続けた。精製法も実施例1に記載のものと同じであった。エレクトロ-スプレイ質量分析は分子量:3663.9を示し、計算の分子量:3664.26に一致していた。純度100%;収量75.3mg。

10

【0092】

実施例369:(Aib⁸, Arg^{26,34}, -Ala³⁵, Lys³⁶(N-Aec-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂

反応槽中のMBHA樹脂(0.2ミリモル、置換基=0.91ミリモル/g)、Boc-Lys(Fmoc)-OH(1.17g, 2.5ミリモル)、HBTU(4mL, 0.5M/DMF)及びDIEA(1mL)混合液をシェーカー上で10分間室温で振盪した。この樹脂をDMFで洗浄し、25%ピペリジン/DMFで2×15分処理した。DMFでこの樹脂を洗浄した。この反応槽へFmoc-Aec-OH(0.289g, 0.6ミリモル)、HBTU(1.12mL, 0.5M/DMF)及びDIEA(0.4mL)を加えた。この混合液を室温で10分間振盪した。この樹脂をDMFで洗浄し、30%ピペリジン/DMFで2×15分処理した。DMFで樹脂を洗浄し、デカン酸(431mg, 2.5ミリモル)、HBTU(4mL, 0.5M/DMF)及びDIEA(1mL)の混合液で10分処理した。この樹脂をDMFで洗浄し、100%TFAで2×2分処理した。DMF及びDCMで樹脂を洗浄し、ペプチド合成機の反応槽へ移し、実施例1に記載の方法により残りのペプチドの組立てを続けた。精製法も実施例1に記載したものと同じであった。エレクトロ-スプレイ質量分析は分子量:3677.0を示し、計算の分子量:3677.25に一致していた。純度97.6%;収量44.8mg。

20

【0093】

以下の実施例は、上記の適切な方法により合成し得る。

【0094】

30

【化51】

実施例 15: (Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂

実施例 16: (β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂

実施例 17: ((N^ε-Me-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂

実施例 18: ((N^ε-Me-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂

実施例 19: ((N^ε-Me-His)⁷, Aib^{8,35}, Arg^{26,34})hGLP-1(7-36)NH₂

【0095】

40

【化52】

实施例 20:	$((N^{\epsilon}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^8, \text{Arg}^{29,34}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 21:	$(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 22:	$(\text{Aib}^8, \text{A5c}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 23:	$(\text{Aib}^8, \text{D-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 24:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 25:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A5c}^{32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 26:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 27:	$(\text{Aib}^{8,24,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 28:	$(\text{Aib}^{8,30,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	10
实施例 29:	$(\text{Aib}^{8,25,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 30:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{16,20})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 31:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{16,29,32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 32:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{20,32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 33:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{20})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 34:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{Lys}^{25})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 35:	$(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{A6c}^{20})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 36:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{29,32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	20
实施例 37:	$(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{A6c}^{29,32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 38:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{12})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 39:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{Cha}^{20})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 40:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{33})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 41:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{20,32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 42:	$(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{16,20}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 43:	$(\text{Aib}^{8,35}, \beta\text{-Ala}^{22})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 44:	$(\text{Aib}^{8,22,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 45:	$(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	30
实施例 46:	$(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 47:	$(\text{Aib}^{8,24,25,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 48:	$(\text{Aib}^{8,24,25,35}, \text{A6c}^{16,20,32}, \text{Glu}^{23})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 49:	$(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 50:	$(\text{Aib}^8, \text{A5c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 51:	$(\text{Aib}^8, \text{Glu}^{23}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 52:	$(\text{Aib}^{8,24}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	
实施例 53:	$(\text{Aib}^{8,30}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$	40

【 0 0 9 6 】

【 化 5 3 】

- 実施例 54: (Aib^{8,23}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 55: (Aib⁸, A6c^{16,20}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 56: (Aib⁸, A6c^{16,29,32}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 57: (Aib⁸, A6c^{20,32}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 58: (Aib⁸, A6c²⁰, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 59: (Aib⁸, Lys²⁵, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 60: (Aib^{8,24}, A6c²⁰, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 61: (Aib⁸, A6c^{29,32}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 62: (Aib^{8,24}, A6c^{29,32}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 10
- 実施例 63: (Aib⁸, A6c¹², β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 64: (Aib⁸, Cha²⁰, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 65: (Aib⁸, A6c³³, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 66: (Aib⁸, A6c^{20,32}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 67: (Aib⁸, β-Ala^{22,35})hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 68: (Aib^{8,22}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 69: (Aib⁸, Glu²³, A6c³², β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 70: (Aib^{8,24}, Glu²³, A6c³², β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 71: (Aib^{8,24}, Glu²³, A6c³², Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 72: (Aib^{8,24,25}, Glu²³, A6c³², β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 73: (Aib^{8,24,25}, A6c^{16,20,32}, Glu²³, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 74: (Aib^{8,35}, D-Arg³⁶)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 75: (Aib^{8,35}, D-Lys³⁶)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 76: (Aib⁸, β-Ala³⁵, D-Arg³⁶)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 77: (Aib⁸, β-Ala³⁵, D-Lys³⁶)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 78: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34})hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 79: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 30
- 実施例 80: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34})hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 81: (Aib⁸, Arg^{25,26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 82: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)OH
- 実施例 83: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 84: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 85: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル), D-Ala³⁷)hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 86: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)OH
- 実施例 87: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, β-Ala³⁷, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)OH 40

【 0 0 9 7 】

【 化 5 4 】

- 実施例 88: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)OH
- 実施例 89: (Aib⁴, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル), β-Ala³⁷)hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 90: (Aib^{4,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 91: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Ado³⁷)hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 92: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Ado³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂
- 実施例 93: (Aib⁴, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル), D-Ala³⁷)hGLP-1(7-37)OH
- 実施例 94: (Aib^{4,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)OH
- 実施例 95: (Aib⁴, Arg^{26,34}, β-Ala³⁷, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)OH 10
- 実施例 96: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 97: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 98: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 99: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 100: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-テトラデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 101: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-ヘキサデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 102: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-オクタノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 103: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-テトラデカノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 104: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-ヘキサデカノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 105: (Aib^{4,35}, Lys²⁶(N^ε-デカノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 106: (Aib^{4,35}, Lys²⁵, Lys²⁶(N^ε-オクタノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 107: (Aib^{4,35}, Lys²⁵, Lys²⁶(N^ε-テトラデカノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 108: (Aib^{4,35}, Lys²⁵, Lys²⁶(N^ε-ヘキサデカノイル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 109: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 110: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 111: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 30
- 実施例 112: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 113: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-オクタノイル), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 114: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-テトラデカノイル), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 115: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-ヘキサデカノイル), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 116: (Aib⁴, Lys²⁶(N^ε-デカノイル), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 117: (Aib^{4,35}, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 118: (Aib^{4,35}, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 119: (Aib^{4,35}, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 40

【 0 0 9 8 】

【 化 5 5 】

- 実施例 120: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 121: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 122: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 123: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 124: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 125: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 126: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 127: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 10
- 実施例 128: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 129: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 130: (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 131: (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 132: (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 133: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 134: (Aib^{8,35}, Arg²⁵, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 135: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 136: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 137: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 138: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 139: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 140: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 141: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 142: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 143: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂ 30
- 実施例 144: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 145: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 146: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 147: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 148: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 149: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 150: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 151: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂ 40

【 0 0 9 9 】

【 化 5 6 】

- 実施例 152: (Aib^{4,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 153: (Aib^{4,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 154: (Aib^{4,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 155: (Aib^{4,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 156: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 157: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 158: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 159: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 10
- 実施例 160: (Aib⁴, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 161: (Aib⁴, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 162: (Aib⁴, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 163: (Aib⁴, A6c³², Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 164: (Aib⁴, Glu²³, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 165: (Aib⁴, Glu²³, A6c³², Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 166: (Aib⁴, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 167: (Aib⁴, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 168: (Aib⁴, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 169: (Aib⁴, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-デカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 170: (Aib⁴, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 171: (Aib⁴, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 172: (Aib⁴, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 173: (Aib⁴, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-デカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 174: (Aib⁴, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-オクタノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 175: (Aib⁴, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-テトラデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 30
- 実施例 176: (Aib⁴, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカノイル), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 177: (Aib⁴, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 178: (Aib⁴, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 179: (Aib⁴, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 180: (Aib⁴, Arg²⁶, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 181: (Aib⁴, Arg²⁶, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 182: (Aib⁴, Arg²⁶, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 183: (Aib⁴, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 40

【 0 1 0 0 】

【 化 5 7 】

実施例	184: (Aib ⁸ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	185: (Aib ⁸ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	186: (Aib ⁸ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -デカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	187: (Aib ⁸ , Lys ²⁵ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	188: (Aib ⁸ , Lys ²⁵ , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル), β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	189: (Aib ⁸ , Lys ²⁵ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	190: (Aib ⁸ , Arg ^{25,26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	10
実施例	191: (Aib ⁸ , Arg ^{25,26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	192: (Aib ⁸ , Arg ^{25,26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	193: (Aib ⁸ , Arg ^{25,26,34} , β-Ala ³⁵ , Lys ³⁶ (N ^ε -デカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	194: (Aib ^{8,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -オクタノイル), A6c ³² , Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	195: (Aib ^{8,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -テトラデカノイル), A6c ³² , Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	196: (Aib ^{8,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル), A6c ³² , Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	197: (Aib ^{8,35} , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	198: (Aib ^{8,35} , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	20
実施例	199: (Aib ^{8,35} , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	200: (Aib ^{8,35} , Arg ²⁶ , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	201: (Aib ^{8,35} , Arg ²⁶ , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	202: (Aib ^{8,35} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	203: (Aib ^{8,35} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	204: (Aib ^{8,35} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	205: (Aib ^{8,35} , Arg ²⁶ , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	206: (Aib ^{8,35} , Arg ²⁶ , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	30
実施例	207: (Aib ^{8,35} , Arg ²⁶ , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	208: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	209: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -デカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	210: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	211: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	212: (Aib ^{8,24,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -オクタノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	213: (Aib ^{8,24,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -テトラデカノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	214: (Aib ^{8,24,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	40

【 0 1 0 1 】

【 化 5 8 】

実施例	215: (Aib ^{8,24,35} , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	216: (Aib ^{8,24,35} , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	217: (Aib ^{8,24,35} , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	218: (Aib ^{8,24,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	219: (Aib ^{8,24,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	220: (Aib ^{8,24,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	221: (Aib ^{8,24,35} , Glu ²³ , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	222: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ²⁶ (N ^ε -オクタノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	10
実施例	223: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ²⁶ (N ^ε -テトラデカノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	224: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ²⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	225: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	226: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , A6c ³² , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	227: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	228: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	229: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	230: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	20
実施例	231: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	232: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	233: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	234: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	235: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	236: (Aib ^{8,30,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -オクタノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	237: (Aib ^{8,30,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -テトラデカノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	238: (Aib ^{8,30,35} , Lys ²⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル), Arg ³⁴)hGLP-1(7-36)NH ₂	30
実施例	239: (Aib ^{8,30,35} , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	240: (Aib ^{8,30,35} , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	241: (Aib ^{8,30,35} , Arg ²⁶ , Lys ³⁴ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	242: (Aib ^{8,30,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	243: (Aib ^{8,30,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	244: (Aib ^{8,30,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	245: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	246: (Aib ^{8,35} , Glu ²³ , A6c ³² , Lys ³⁶ (N ^ε -テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	40

【 0 1 0 2 】

【 化 5 9 】

- 実施例 247: (Aib^{8,35}, Glu²³, A6c³², Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 248: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 249: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 250: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 251: (Aib^{8,24,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 252: (Aib^{8,24,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 253: (Aib^{8,24,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂ 10
- 実施例 254: (Aib^{8,24,30,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 255: (Aib^{8,24,30,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 256: (Aib^{8,24,30,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカノイル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 257: ((N^ε-HEPES-His)⁷, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 258: ((N^ε-HEPES-His)⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 259: ((N^ε-HEPES-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 260: ((N^ε-HEPA-His)⁷, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 261: ((N^ε-HEPA-His)⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 262: ((N^ε-HEPA-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 263: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 264: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 265: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 266: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 267: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Arg^{26,34}, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ 30
- 実施例 268: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 269: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib^{8,35}, Arg^{26,34})hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 270: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 271: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Arg^{25,26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 272: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34})hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 273: ((N^ε-テトラデカノイル-His)⁷, Aib⁸, Arg^{25,26,34}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 274: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-オクタンスルホニル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 275: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-ドデカンスルホニル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂ 40

【 0 1 0 3 】

【 化 6 0 】

- 実施例 276: (Aib^{4,35}, Lys²⁸(N^ε-ヘキサデカンスルホニル), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 277: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-オクタンスルホニル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 278: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-ドデカンスルホニル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 279: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-ヘキサデカンスルホニル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 280: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-オクタンスルホニル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 281: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-ヘキサデカンスルホニル))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 282: (Aib^{4,35}, Asp²⁶(1-(4-デシルピペラジン)), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 283: (Aib^{4,35}, Asp²⁶(1-(4-ドデシルピペラジン)), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂ 10
- 実施例 284: (Aib^{4,35}, Asp²⁶(1-(4-テトラデシルピペラジン)), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 285: (Aib^{4,35}, Asp²⁶(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 286: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 287: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 288: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 289: (Aib^{4,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 290: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 291: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 292: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 293: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 294: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 295: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 296: (Aib^{4,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 297: (Aib^{4,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 298: (Aib^{4,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 299: (Aib^{4,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 300: (Aib^{4,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂ 30
- 実施例 301: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 302: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 303: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 304: (Aib^{4,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 305: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 306: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 307: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 308: (Aib^{4,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂ 40

【 0 1 0 4 】

【 化 6 1 】

- 実施例 309: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 310: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 311: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 312: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 313: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 314: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 315: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 316: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂ 10
- 実施例 317: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-デシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 318: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-ドデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 319: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-テトラデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 320: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶(1-(4-ヘキサデシルピペラジン)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 321: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Glu³⁶(1-ドデシルアミノ))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 322: (Aib^{8,35}, Glu²⁶(1-ドデシルアミノ), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂ 20
- 実施例 323: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Glu³⁴(1-ドデシルアミノ))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 324: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Glu³⁶(1-ドデシルアミノ))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 325: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 326: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 327: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 328: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂ 30
- 実施例 329: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 330: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 331: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 332: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂ 40

【 0 1 0 5 】

【 化 6 2 】

- 実施例 333: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 334: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 335: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 336: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂ 10
- 実施例 337: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 338: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 339: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 340: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂ 20
- 実施例 341: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 342: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 343: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 344: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂ 30
- 実施例 345: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 346: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 347: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 348: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂ 40

【 0 1 0 6 】

【 化 6 3 】

- 実施例 349: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 350: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 351: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 352: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂ 10
- 実施例 353: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 354: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 355: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-36)NH₂
- 実施例 356: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂ 20
- 実施例 357: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 358: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 359: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 360: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-デシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 361: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ドデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂ 30
- 実施例 362: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-テトラデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 363: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-ヘキサデシル-1-ピペラジン)-アセチル)))hGLP-1(7-38)NH₂
- 実施例 364: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)OH
- 実施例 365: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-36)OH
- 実施例 370: (Aib^{8,36}, Arg^{26,34}, Ava³⁷, Ado³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂ 40

【 0 1 0 7 】

【 化 6 4 】

実施例	371: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , Asp ³⁷ , Ava ³⁸ , Ado ³⁹)hGLP-1(7-39)NH ₂	
実施例	372: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , Aun ³⁷)hGLP-1(7-37)NH ₂	
実施例	373: (Aib ^{8,17,35})hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	374: (Aib ⁸ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵ , D-Asp ³⁷ , Ava ³⁸ , Aun ³⁹)hGLP-1(7-39)NH ₂	
実施例	375: (Gly ⁸ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	376: (Ser ⁸ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	377: (Aib ⁸ , Glu ^{22,23} , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	378: (Gly ⁸ , Aib ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	10
実施例	379: (Aib ⁸ , Lys ¹⁸ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	380: (Aib ⁸ , Leu ²⁷ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	381: (Aib ⁸ , Lys ³³ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	382: (Aib ⁸ , Lys ¹⁸ , Leu ²⁷ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	383: (Aib ⁸ , D-Arg ³⁶)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	384: (Aib ⁸ , β-Ala ³⁵ , D-Arg ³⁷)hGLP-1(7-37)NH ₂	
実施例	385: (Aib ^{8,27} , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	386: (Aib ^{8,27} , β-Ala ^{35,37} , Arg ³⁸)hGLP-1(7-38)NH ₂	
実施例	387: (Aib ^{8,27} , β-Ala ^{35,37} , Arg ^{38,39})hGLP-1(7-39)NH ₂	20
実施例	388: (Aib ⁸ , Lys ^{18,27} , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	389: (Aib ⁸ , Lys ²⁷ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	390: (Aib ⁸ , β-Ala ³⁵ , Arg ³⁸)hGLP-1(7-38)NH ₂	
実施例	391: (Aib ⁸ , Arg ^{26,34} , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	392: (Aib ⁸ , D-Arg ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	393: (Aib ⁸ , β-Ala ³⁵ , Arg ³⁷)hGLP-1(7-37)NH ₂	
実施例	394: (Aib ⁸ , Phe ³¹ , β-Ala ³⁵)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	395: (Aib ^{8,35} , Phe ³¹)hGLP-1(7-36)NH ₂	30
実施例	396: (Aib ^{8,35} , Nal ³¹)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	397: (Aib ^{8,35} , Nal ^{28,31})hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	398: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , Nal ³¹)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	399: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , Phe ³¹)hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	400: (Aib ^{8,35} , Nal ^{19,31})hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	401: (Aib ^{8,35} , Nal ^{12,31})hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	402: (Aib ^{8,35} , Lys ³⁶ (N ^ε -デカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	403: (Aib ^{8,35} , Arg ³⁴ , Lys ²⁶ (N ^ε -デカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	
実施例	404: (Aib ^{8,35} , Arg ^{26,34} , Lys ³⁶ (N ^ε -ドデカノイル))hGLP-1(7-36)NH ₂	40

【 0 1 0 8 】

【 化 6 5 】

- 実施例 405: (Aib⁸, B-Ala³⁵, Ser³⁷(O-デカノイル))hGLP1(7-37)-NH₂
 実施例 406: (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg³⁸, Lys³⁹(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-39)NH₂
 実施例 407: (Aib⁸, Arg^{28,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-オクタノイル))hGLP-1(7-37)NH₂
 実施例 408: (Aib⁸, Arg^{28,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-デカノイル))hGLP-1(7-37)NH₂
 実施例 409: (Aib⁸, Arg^{28,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-テトラデカノイル))hGLP-1(7-37)NH₂
 実施例 410: (Aib⁸, Arg^{28,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-ドデカノイル))hGLP-1(7-37)NH₂
 実施例 411: (Aib⁸, Arg^{28,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-ドデカノイル))hGLP-1(8-37)NH₂

10

本明細書に例示した化合物の代表的なサンプルについての物理データを表1に示す。

【 0 1 0 9 】

【表1】

実施例 番号	予測 分子量	分子量 MS(ES)	純度 (HPLC)
24	3351.8	3352.2	88%
26	3340.17	3340.9	99%
27	3353.81	3353.9	99%
29	3353.81	3353.9	99%
45	3352.6	3352.5	97%
51	3326.74	3326.6	99%
78	3395.81	3395.5	96%
136	3494	3494	99%
364	3523.02	3523.6	99%
365	3580.13	3580.3	95%
369	3677.25	3677	97%
370	3692.28	3692.4	98%
371	3807.37	3807.3	98%
372	3579.11	3579.7	97.90%
373	3337.81	3338.5	94%
374	3779.3	3779.5	94%
375	3297.7	3297.5	99%
376	3327.7	3327.4	98%
377	3398.8	3398.7	97.50%
378	3311.6	3311	93%
379	3366.85	3366.5	97%
380	3309.8	3309.4	99%
381	3354.8	3354.5	97.70%
382	3350.9	3350.3	97.20%
383	3311.73	3310.7	92%
384	3481.95	3481.3	94.30%
385	3281.76	3281.6	98%
386	3509.02	3509.1	99.40%
387	3665.2	3665.1	99%
388	3365.91	3365	97%
389	3324.79	3324.2	95%
390	3539	3539.2	93%
391	3381.74	3381.3	97%

20

30

40

【 0 1 1 0 】

【表2】

392	3410.89	3409.8	99%
393	3481.95	3481.1	90%
394	3286.76	3286.2	99.20%
395	3300.76	3299.4	93%
396	3350.81	3349.4	99%
397	3400.87	3400.1	99%
398	3406.84	3406.4	99%
399	3356.77	3356.6	99%
400	3384.87	3384.43	94%
401	3400.87	3401.3	99%
402	3466.03	3466.9	97.40%
403	3522.05	3522.06	93%
404	3550.11	3550.2	98%
405	3567.09		99%
406	3763.38	3763.2	95%
407	3636.15	3635.8	99%
408	3664.21	3663.3	99%
409	3720.32	3719.5	99%
410	3692.27	3691.7	99%
411	3555.13	3554.4	99%

10

表 1

20

フロントページの続き

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ドン, ツェン・シン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01701, フラミンガム, アンジェリカ・ドライブ 40

審査官 小暮 道明

(56)参考文献 特表平05-506427(JP, A)

国際公開第98/019698(WO, A1)

国際公開第97/029180(WO, A1)

特開平08-269097(JP, A)

Journal of Endocrinology, 159(1998 Oct) p.93-102

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07K1/00-19/00

PubMed

BIOSIS/WPI(DIALOG)