(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-512800
(P2017-512800A)
(43)公表日　平成29年5月25日(2017.5.25)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 14/46	(2006.01)	C07K	14/46	ZNA	4C084
A61K 38/26	(2006.01)	A61K	37/28		4H045
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P	3/10		
A61P 9/12	(2006.01)	A61P	9/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 53 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-559819 (P2016-559819)
(86)(22)出願日　平成27年4月2日 (2015.4.2)
(85)翻訳文提出日　平成28年11月28日 (2016.11.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2015/057418
(87)国際公開番号　WO2015/155141
(87)国際公開日　平成27年10月15日 (2015.10.15)
(31)優先権主張番号　14305503.6
(32)優先日　平成26年4月7日 (2014.4.7)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】エキセンジン－４に由来するペプチド二重ＧＬＰ－１／グルカゴン受容体アゴニスト

(57)【要約】
エキセンジン－４に由来するペプチド二重ＧＬＰ－１／グルカゴン受容体アゴニスト。本発明は、二重ＧＬＰ－１／グルカゴン受容体アゴニスト、または場合により三方ＧＬＰ－１／グルカゴン／ＧＩＰ受容体アゴニスト、ならびに例えば糖尿病および肥満を含めたメタボリックシンドロームの障害の処置における、ならびに過剰な食物摂取を減少させるためのその医学的使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）を有するペプチド化合物：
H_2N－Ｈｉｓ－Ｘ２－Ｘ３－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｘ２８－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－R^1
（Ｉ）
［式中、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４は、Ｌｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ、もしくはＤａｐからなる群から選択される、官能化されている－NH_2側鎖基を有するアミノ酸残基を表し、ここで、－NH_2側鎖基は－Ｚ－Ｃ（Ｏ）－R^5によって官能化されており、式中、
Ｚは、全ての立体異性体型におけるリンカーを表し、
R^5は、炭素原子最大５０個、ならびにＮおよびＯから選択されるヘテロ原子を含む部分であり、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
R^1は、NH_2もしくはＯＨを表す］
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項２】
R^1はNH_2である、
請求項１に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項３】
ペプチド化合物は、グルカゴン受容体において天然のグルカゴンに比べて少なくとも０．１％の相対的活性を有する、
請求項１～２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４】
ペプチド化合物は、ＧＬＰ－１受容体においてＧＬＰ－１（７－３６）－アミドに比べて少なくとも０．１％の相対的活性を示す、
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は－Ｚ－Ｃ（Ｏ）R^5基で官能化されており、式中、
Ｚは、γＥ、γＥ－γＥ、ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－γＥ、およびＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃから選択される基を表し、
R^5は、ペンタデカニル、ヘプタデカニル、または１６－カルボキシ－ヘキサデカニルから選択される基を表す、
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は－Ｚ－Ｃ（Ｏ）R^5基で官能化されており、式中、
Ｚは、γＥ、γＥ－γＥ、ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－γＥ、およびＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃから選択される基を表し、
R^5は、ペンタデカニルまたはヘプタデカニルから選択される基を表す、
請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｘ２はＳｅｒを表し、

Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項８】
Ｘ２はＤ－Ｓｅｒを表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項９】
Ｘ２はＡｉｂを表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１０】
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、Ｇｌｎを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

R^1はＮＨ$_2$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１１】
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３はＨｉｓを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
R^1はＮＨ$_2$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１２】
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
R^1はＮＨ$_2$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１３】
Ｘ２は、Ｄ－ＳｅｒおよびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＡｓｐを表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、

Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１４】
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、Ａｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１５】
Ｘ２は、Ｄ－ＳｅｒおよびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８はＬｙｓを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１６】
Ｘ２はＡｉｂを表し、
Ｘ３はＨｉｓを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリルによって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、
またはその塩もしくは溶媒和物。
【請求項１７】
配列番号６～３１の化合物から選択される、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物、ならびにその塩および溶媒和物。
【請求項１８】

配列番号６～２９および３１の化合物から選択される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、ならびにその塩および溶媒和物。

【請求項１９】

医療、特にヒトの医療における使用のための、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２０】

少なくとも１つの薬学的に許容される担体と一緒に医薬組成物中に活性薬剤として存在する、請求項１９に記載の使用のための化合物。

【請求項２１】

一連のインスリンおよびインスリン誘導体、ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類似体およびＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ポリマーに結合しているＧＬＰ－１およびＧＬＰ－１類似体、二重ＧＬＰ１／グルカゴンアゴニスト、二重ＧＬＰ１／ＧＩＰアゴニスト、ＰＹＹ３－３６またはその類似体、膵臓ポリペプチドまたはその類似体、グルカゴン受容体アゴニスト、ＧＩＰ受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、グレリンアンタゴニストまたはインバースアゴニスト、キセニンおよびその類似体、ＤＤＰ－４インヒビター、ＳＧＬＴ２インヒビター、二重ＳＧＬＴ２／ＳＧＬＴ１インヒビター、ビグアナイドチアゾリジンジオン、二重ＰＰＡＲアゴニスト、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ－グルコシダーゼインヒビター、アミリンおよびアミリン類似体、ＧＰＲ１１９アゴニスト、ＧＰＲ４０アゴニスト、ＧＰＲ１２０アゴニスト、ＧＰＲ１４２アゴニスト、全身性または低吸収性のＴＧＲ５アゴニスト、サイクロセット（Ｃｙｃｌｏｓｅｔ）、１１－ベーター－ＨＳＤのインヒビター、グルコキナーゼのアクチベーター、ＤＧＡＴのインヒビター、プロテインチロシンホスファターゼ１のインヒビター、グルコース－６－ホスファターゼのインヒビター、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビター、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼのインヒビター、グリコーゲンシンターゼキナーゼのインヒビター、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼのインヒビター、アルファ２－アンタゴニスト、ＣＣＲ－２アンタゴニスト、グルコーストランスポーター－４のモジュレーター、ソマトスタチン受容体３アゴニスト、ＨＭＧ－ＣｏＡ－レダクターゼインヒビター、フィブラート、ニコチン酸およびその誘導体、ニコチン酸受容体１アゴニスト、ＰＰＡＲ－アルファ、ガンマ、またはアルファ／ガンマアゴニストまたはモジュレーター、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、ＡＣＡＴインヒビター、コレステロール吸収インヒビター、胆汁酸結合物質、ＩＢＡＴインヒビター、ＭＴＰインヒビター、ＰＣＳＫ９のモジュレーター、肝臓選択的甲状腺ホルモン受容体βアゴニストによるＬＤＬ受容体の上方制御物質、ＨＤＬ上昇化合物、脂質代謝モジュレーター、ＰＬＡ２インヒビター、ＡｐｏＡ－Ｉエンハンサー、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール合成インヒビター、オメガ－３脂肪酸およびその誘導体、シブトラミン、テソフェンシン、オーリスタットのような肥満を処置するための活性物質、ＣＢ－１受容体アンタゴニスト、ＭＣＨ－１アンタゴニスト、ＭＣ４受容体アゴニストおよび部分アゴニスト、ＮＰＹ５またはＮＰＹ２アンタゴニスト、ＮＰＹ４アゴニスト、ベーター３－アゴニスト、レプチンまたはレプチンミメティック、５ＨＴ２ｃ受容体のアゴニスト、またはブプロピオン／ナルトレキソン（ＣＯＮＴＲＡＶＥ）、ブプロピオン／ゾニサミド（ＥＭＰＡＴＩＣ）、ブプロピオン／フェンテルミン、もしくはプラムリンチド／メトレレプチンの併用、ＱＮＥＸＡ（フェンテルミン＋トピラメート）、リパーゼインヒビター、血管新生インヒビター、Ｈ３アンタゴニスト、ＡｇＲＰインヒビター、トリプルモノアミン取込みインヒビター（ノルエピネフリンおよびアセチルコリン）、ＭｅｔＡＰ２インヒビター、カルシウムチャネルブロッカーであるジルチアゼムの経鼻製剤、線維芽細胞成長因子受容体４の生成に対するアンチセンス、プロヒビチン標的化ペプチド－１；アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ＡＣＥインヒビター、ＥＣＥインヒビター、利尿薬、ベーターブロッカー、カルシウム拮抗薬、中枢作用性昇圧薬、アルファ－２－アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビターのような高血圧、慢性心不全、またはアテローム性動脈硬化に影響を及ぼすための薬物、血小板凝集インヒビ

ターから選択される少なくとも１つのさらなる治療的活性薬剤と一緒になった、請求項１９または２０に記載の使用のための化合物。
【請求項２２】
グルコース不耐性、インスリン抵抗性、糖尿病前症、空腹時グルコースの上昇（高血糖）、２型糖尿病、高血圧、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中、またはこれら個々の疾患の構成成分の任意の組合せを処置するための、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
【請求項２３】
食欲、摂食、およびカロリー摂取のコントロール、エネルギー支出の増大、体重増加の予防、体重減少の促進、体重過剰の減少、および病的肥満を含めた肥満の全体的な処置のための、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
【請求項２４】
高血糖、２型糖尿病、肥満の処置または予防のための、請求項１９～２３のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
【請求項２５】
糖尿病および肥満を同時に処置するための、請求項１９～２３のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
【請求項２６】
請求項１～１８のいずれか１項に記載の少なくとも１つの化合物、またはこれらのいずれかの生理学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）およびグルカゴン（ＧＣＧ）受容体、ならびに場合によりグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（ＧＩＰ）の受容体を活性化するエキセンジン－４ペプチド類似体、ならびに例えば糖尿病および肥満を含めたメタボリックシンドロームの障害の処置、ならびに過剰な食物摂取の減少におけるその医学的使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
エキセンジン－４は、アメリカドクトカゲ（Ｈｅｌｏｄｅｒｍａ　ｓｕｓｐｅｃｔｕｍ）の唾液腺によって生成される、アミノ酸３９個のペプチドである（非特許文献１）。エキセンジン－４は、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）受容体のアクチベーターである一方、ＧＩＰ受容体の非常に低い活性化しか示さず、グルカゴン受容体は活性化しない（表１を参照されたい）。
【０００３】
【表１】

表1:「方法」において記載した通りに、濃度を増大させながら、形成されたcAMPを測定した際のヒトGLP-1、GIP、およびグルカゴン受容体でのエキセンジン-4の作用強度(pMで示す)

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

【０００４】
エキセンジン－４は、ＧＬＰ－１に観察される血糖調節作用の多くを共有する。臨床試験および非臨床試験により、エキセンジン－４には、インスリンの合成および分泌におけ

るグルコース依存的な増強、グルカゴン分泌のグルコース依存的な抑制、胃排出の減速、食物摂取および体重の減少、ならびにベータ細胞塊およびベータ細胞機能のマーカーの増大を含めた、いくつかの有益な抗糖尿病性の性質があることが示されている（非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４）。

【０００５】

これらの作用は、糖尿病患者だけでなく肥満に苦しむ患者にも有益である。肥満を有する患者は、糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管疾患、および筋骨格疾患にかかるリスクがより高い。

【０００６】

ＧＬＰ－１およびＧＩＰに比べて、エキセンジン－４は、ジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ４）による切断に対してより抵抗性であり、ｉｎ　ｖｉｖｏで、より長時間の半減期および作用時間をもたらす（非特許文献５；非特許文献６）。

【０００７】

エキセンジン－４は、ＧＬＰ－１、グルカゴン、またはオキシントモジュリンに比べると、中性エンドペプチダーゼ（ＮＥＰ）による分解に対してはるかにより安定であることも示された（非特許文献７）。

【０００８】

それにもかかわらず、エキセンジン－４は、２８位のアスパラギンの脱アミドおよび異性体化（特許文献１）同様、１４位のメチオニンの酸化（非特許文献８）のため、化学的に不安定である。

【０００９】

エキセンジン－４のアミノ酸配列を配列番号１に示す：
ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ－NH_2

【００１０】

ＧＬＰ－１（７～３６）－アミドのアミノ酸配列を配列番号２に示す：
ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫＥＦＩＡＷＬＶＫＧＲ－NH_2

【００１１】

リラグルチドは、市販されている化学修飾されたＧＬＰ－１類似体であり、他の修飾の中でも、脂肪酸が２０位のリジンに連結し、作用時間の延長をもたらす（非特許文献９；非特許文献１０）。

【００１２】

リラグルチドのアミノ酸配列を配列番号３に示す：
ＨＡＥＧＴＦＴＳＤＶＳＳＹＬＥＧＱＡＡＫ（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－）ＥＦＩＡＷＬＶＲＧＲＧ－ＯＨ

【００１３】

グルカゴンは、循環グルコースが低いと血流中に放出される、アミノ酸２９個のペプチドである。グルカゴンのアミノ酸配列を配列番号５に示す：
ＨＳＱＧＴＦＴＳＤＹＳＫＹＬＤＳＲＲＡＱＤＦＶＱＷＬＭＮＴ－ＯＨ

【００１４】

低血糖の間、血中グルコースレベルが正常未満に低下すると、グルカゴンはグリコーゲンを分解し、グルコースを放出するように肝臓にシグナルを送り、血中グルコースレベルの上昇を引き起こして正常レベルに到達させる。最近の出版物は、グルカゴンには、その上、体脂肪量の減少、食物摂取の減少、およびエネルギー支出の増大に対する有益な効果があることを示唆している（非特許文献１１）。

【００１５】

ＧＩＰ（グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド）は、食物摂取後に腸のＫ細胞から放出される、アミノ酸４２個のペプチドである。ＧＩＰおよびＧＬＰ－１は、インクレチン効果を説明する２つの腸の腸内分泌細胞由来のホルモンであり、インクレチン効果は経口糖負荷に対するインスリン反応の７０％超を占める（非特許文献１２）。

【００１６】
ＧＩＰのアミノ酸配列を配列番号４に示す：
ＹＡＥＧＴＦＩＳＤＹＳＩＡＭＤＫＩＨＱＱＤＦＶＮＷＬＬＡＱＫＧＫＫＮＤＷＫＨＮＩＴＱ－ＯＨ
【００１７】
Ｈｏｌｓｔ（非特許文献１３）およびＭｅｉｅｒ（非特許文献１４）は、ＧＬＰ－１、リラグルチド、およびエキセンジン－４などのＧＬＰ－１受容体アゴニストは、空腹時および食後のグルコース（ＦＰＧおよびＰＰＧ）を低下させることにより、Ｔ２ＤＭを有する患者における糖血症コントロールを改善することを記載している。ＧＬＰ－１受容体に結合し、活性化するペプチドは、特許出願である、特許文献２、特許文献３、および特許文献４に記載されており、これらの内容は参照によって本明細書に組み入れる。
【００１８】
ＧＬＰ－１受容体、グルカゴン受容体、および場合によりＧＩＰ受容体に対するアゴニズムを組み合わせるハイブリッドの分子をデザインすることで、市販のＧＬＰ－１アゴニストであるリラグルチドに比べて、血中グルコースレベルのより良好な低下、インスリン分泌の増大、および体重減少に対するさらに明白な顕著な効果を実現する治療可能性がもたらされる（非特許文献１５；非特許文献１６）。
【００１９】
ＧＬＰ－１およびグルカゴン受容体の両方、ならびに場合によりＧＩＰ受容体に結合および活性化し、糖血症コントロールを改善し、体重増加を抑制し、食物摂取を減少させるペプチドは、特許出願である、特許文献５、特許文献６、特許文献７、特許文献８、特許文献９、特許文献１０、特許文献１１、特許文献１２、特許文献１３、特許文献１４、特許文献１５、特許文献１６、特許文献１７、特許文献１８、特許文献１９、特許文献２０、特許文献２１、特許文献２２、特許文献２３、特許文献２４、特許文献２５、特許文献２６、特許文献２７、および特許文献２８に記載されており、これらの内容は参照によって本明細書に組み入れる。これらの出願は、ＧＬＰ－１受容体、グルカゴン受容体、および場合によりＧＩＰ受容体の混合のアゴニストを、天然のＧＬＰ－１またはグルカゴンの配列の類似体としてデザインすることができることを開示している。
【００２０】
Ｂｌｏｏｍら（特許文献２９）は、グルカゴンおよびＧＬＰ－１受容体の両者に結合し、両者を活性化するペプチドは、グルカゴンおよびエキセンジン－４からハイブリッドの分子として構築することができ、この場合、Ｎ末端部分（例えば、残基１～１４または１～２４）はグルカゴンから生じ、Ｃ末端部分（例えば、残基１５～３９または２５～３９）はエキセンジン－４から生じることを開示している。このようなペプチドは、１０～１３位にグルカゴンのアミノ酸モチーフであるＹＳＫＹを含む。Ｋｒｓｔｅｎａｎｓｋｙら（非特許文献１７）は、グルカゴンのこれらの残基１０～１３は、アデニル酸シクラーゼの受容体の相互作用および活性化に重要であることを示している。
【００２１】
本発明において記載するエキセンジン－４誘導体では、根底となる残基のいくつかが、グルカゴンおよび特許文献２９に記載されるペプチドと異なる。特に、グルカゴンの原線維形成に寄与することが知られている残基Ｔｙｒ１０およびＴｙｒ１３は（非特許文献１８）、１０位がＬｅｕ、および１３位が非芳香族極性アミノ酸であるＧｌｎによって置き換えられている。この置換は、特に２３位のイソロイシンおよび２４位のグルタメートと組み合わさって、溶液中の可溶性または凝集の挙動として生物物理学的性質が潜在的に改善されたエキセンジン－４誘導体をもたらす。エキセンジン－４類似体の１３位の芳香族アミノ酸を、極性アミノ酸で非保存的置換することで、驚くべきことに、グルカゴン受容体に対して高活性のペプチドがもたらされ、ＧＬＰ－１受容体に対する活性は維持される（特許文献３０も参照されたい）。
【先行技術文献】
【特許文献】

【００２２】
【特許文献１】ＷＯ２００４／０３５６２３
【特許文献２】ＷＯ９８／０８８７１　Ａ１
【特許文献３】ＷＯ２００８／０８１４１８　Ａ１
【特許文献４】ＷＯ２００８／０２３０５０　Ａ１
【特許文献５】ＷＯ２００８／０７１９７２
【特許文献６】ＷＯ２００８／１０１０１７
【特許文献７】ＷＯ２００９／１５５２５８
【特許文献８】ＷＯ２０１０／０９６０５２
【特許文献９】ＷＯ２０１０／０９６１４２
【特許文献１０】ＷＯ２０１１／０７５３９３
【特許文献１１】ＷＯ２００８／１５２４０３
【特許文献１２】ＷＯ２０１０／０７０２５１
【特許文献１３】ＷＯ２０１０／０７０２５２
【特許文献１４】ＷＯ２０１０／０７０２５３
【特許文献１５】ＷＯ２０１０／０７０２５５
【特許文献１６】ＷＯ２０１１／１６０６３０
【特許文献１７】ＷＯ２０１１／００６４９７
【特許文献１８】ＷＯ２０１１／０８７６７１
【特許文献１９】ＷＯ２０１１／０８７６７２
【特許文献２０】ＷＯ２０１１／１１７４１５
【特許文献２１】ＷＯ２０１１／１１７４１６
【特許文献２２】ＷＯ２０１２／１７７４４３
【特許文献２３】ＷＯ２０１２／１７７４４４
【特許文献２４】ＷＯ２０１２／１５０５０３
【特許文献２５】ＷＯ２０１３／００４９８３
【特許文献２６】ＷＯ２０１３／０９２７０３
【特許文献２７】ＷＯ２０１４／０４１１９５
【特許文献２８】ＷＯ２０１４／０４１３７５
【特許文献２９】ＷＯ２００６／１３４３４０
【特許文献３０】ＷＯ２０１３／１８６２４０
【非特許文献】
【００２３】
【非特許文献１】Ｅｎｇ　Ｊ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、１９９２年、２６７巻、７４０２～０５頁
【非特許文献２】Ｇｅｎｔｉｌｅｌｌａ　Ｒら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｏｂｅｓ　Ｍｅｔａｂ．、１１巻、５４４～５６頁、２００９年
【非特許文献３】Ｎｏｒｒｉｓ　ＳＬら、Ｄｉａｂｅｔ　Ｍｅｄ．、２６巻、８３７～４６頁、２００９年
【非特許文献４】Ｂｕｎｃｋ　ＭＣら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ．、３４巻、２０４１～７頁、２０１１年
【非特許文献５】Ｅｎｇ　Ｊ．、Ｄｉａｂｅｔｅｓ、４５巻（補完２）、１５２Ａ頁（抄録５５４頁）、１９９６年
【非特許文献６】Ｄｅａｃｏｎ　ＣＦ、Ｈｏｒｍ　Ｍｅｔａｂ　Ｒｅｓ、３６巻、７６１～５頁、２００４年
【非特許文献７】Ｄｒｕｃｅ　ＭＲら、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ、１５０巻（４）、１７１２～１７２１頁、２００９年
【非特許文献８】Ｈａｒｇｒｏｖｅ　ＤＭら、Ｒｅｇｕｌ．Ｐｅｐｔ．、１４１巻、１１３～９頁、２００７年
【非特許文献９】Ｄｒｕｃｋｅｒ　ＤＪら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃ．Ｒｅｖ

．、９巻、２６７～２６８頁、２０１０年
【非特許文献１０】Ｂｕｓｅ，ＪＢら、Ｌａｎｃｅｔ、３７４巻、３９～４７頁、２００９年
【非特許文献１１】ＫＭ　Ｈｅｐｐｎｅｒ、Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ＆Ｂｅｈａｖｉｏｒ、２０１０年、１００巻、５４５～５４８頁
【非特許文献１２】Ｂａｇｇｉｏ　ＬＬ、Ｄｒｕｃｋｅｒ　ＤＪ．、Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｉｎｃｒｅｔｉｎｓ：ＧＬＰ－１　ａｎｄ　ＧＩＰ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００７年；１３２巻、２１３１～２１５７頁
【非特許文献１３】Ｈｏｌｓｔ、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．、２００７年、８７巻、１４０９頁
【非特許文献１４】Ｍｅｉｅｒ、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．、２０１２年、８巻、７２８頁
【非特許文献１５】Ｈｊｏｒｔら、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２６９巻、３０１２１～３０１２４頁、１９９４年
【非特許文献１６】Ｄａｙ　ＪＷら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ、５巻：７４９～７５７頁、２００９年
【非特許文献１７】Ｋｒｓｔｅｎａｎｓｋｙら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２５巻、３８３３～３８３９頁、１９８６年
【非特許文献１８】ＤＥ　Ｏｔｚｅｎ、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、４５巻、１４５０３～１４５１２頁、２００６年

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００２４】
本発明の化合物は、ＧＬＰ－１受容体だけでなく、グルカゴン受容体、および場合によりＧＩＰ受容体においてもアゴニスト活性を示し、とりわけ親油性側鎖（例えば、リンカーと組み合わされている脂肪酸）で置換されている１４位のアミノ酸を含む、天然のエキセンジン－４に比べてアミノ酸の交換を４または５個だけ有する、エキセンジン－４誘導体である。
【００２５】
驚くべきことに、天然のエキセンジン－４の２位および３位におけるアミノ酸を修飾すると、１４位の脂肪酸アシル化残基と組み合わさって、１４位にメチオニン（エキセンジン－４におけるように）またはロイシンを有する他の点では同一であるアミノ酸配列を有する、対応するペプチドよりも、グルカゴン受容体活性が著しく高いペプチドがもたらされることが見出された（表７を参照されたい）。加えて、１４位におけるこの脂肪酸の官能化は、薬物動態学的プロファイルの改善をもたらす。
【００２６】
本発明の化合物は、中性エンドペプチダーゼ（ＮＥＰ）およびジペプチジルペプチダーゼ－４（ＤＰＰ４）による切断により抵抗性であり、天然のＧＬＰ－１およびグルカゴンと比べた場合、より長時間の半減期およびｉｎ　ｖｉｖｏの作用時間をもたらす。
【００２７】
本発明の化合物は、中性のｐＨだけでなく、ｐＨ４．５でも可溶性であることが好ましい。この性質のため、インスリンまたはインスリン誘導体との、好ましくは塩基性インスリン様インスリンであるグラルギン／Ｌａｎｔｕｓ（登録商標）との併用治療のための同時製剤が潜在的に可能になる。
【課題を解決するための手段】
【００２８】
本明細書において、（天然のエキセンジン－４に比べて）アミノ酸修飾４または５個のみを有するエキセンジン－４類似体を提供し、このエキセンジン－４類似体は、ＧＬＰ－１受容体だけでなく、グルカゴン受容体、および場合によりＧＩＰ受容体も強力に活性化する。これらのエキセンジン－４類似体は、他の置換の中でも、１４位のメチオニンが、

側鎖に－NH_2基を保有するアミノ酸によって置き換えられており、これが親油性の側鎖（例えば、リンカーと場合により組み合わされている脂肪酸）でさらに置換されている。

【００２９】

本発明は、式（Ｉ）を有するペプチド化合物：

H_2N－Ｈｉｓ－Ｘ２－Ｘ３－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｅｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｇｌｎ－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｇｌｕ－Ｇｌｕ－Ａｌａ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ｌｅｕ－Ｐｈｅ－Ｉｌｅ－Ｇｌｕ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ－Ｘ２８－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－R^1

（Ｉ）

［式中、

Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ１４は、Ｌｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ、またはＤａｐからなる群から選択される、官能化されている－NH_2側鎖基を有するアミノ酸残基を表し、ここで、－NH_2側鎖基は－Ｚ－Ｃ（Ｏ）－R^5によって官能化されており、式中、

Ｚは、全ての立体異性体におけるリンカーを表し、

R^5は、炭素原子最大５０個、ならびにＮおよびＯから選択されるヘテロ原子を含む部分であり、

Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

R^1はNH_2またはＯＨを表す］

またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【００３０】

本発明の化合物は、ＧＬＰ－１およびグルカゴン受容体アゴニストであり、方法に記載するアッセイ系において細胞内ｃＡＭＰ形成を刺激することができるという観察によって決定される通り、場合によりＧＩＰ受容体アゴニストである。

【００３１】

加えて、ペプチド化合物、特に、親油性残基でさらに置換されている１４位のリジンを有するペプチド化合物は、ＧＬＰ－１受容体においてＧＬＰ－１（７－３６）－アミドに比べて、少なくとも０．１％（すなわち、EC_{50}＜７００ｐＭ）、好ましくは少なくとも１％（すなわち、EC_{50}＜７０ｐＭ）、より好ましくは少なくとも５％（すなわち、EC_{50}＜１４ｐＭ）の相対的活性を表す。

【００３２】

さらに、特に、親油性残基でさらに置換されている１４位のリジンを有するペプチド化合物は、グルカゴン受容体において天然のグルカゴンに比べて少なくとも０．１％（すなわち、EC_{50}＜１０００ｐＭ）、より好ましくは０．３％（すなわち、EC_{50}＜３３３ｐＭ）、さらにより好ましくは１％（すなわち、EC_{50}＜１００ｐＭ）の相対的活性を表す。

【００３３】

場合により、いくつかの実施形態において、特に、親油性残基でさらに置換されている１４位のリジンを有するペプチド化合物は、ＧＩＰ受容体において天然のＧＩＰに比べて少なくとも０．０１％（すなわち、EC_{50}＜４０００ｐＭ）、好ましくは少なくとも０．０２％（すなわち、EC_{50}＜２０００ｐＭ）、より好ましくは少なくとも０．０４％（すなわち、EC_{50}＜１０００ｐＭ）、より好ましくは少なくとも０．１％（すなわち、EC_{50}＜４００ｐＭ）、さらにより好ましくは少なくとも０．２％（すなわち、EC_{50}＜２００ｐＭ）の相対的活性を表す。

【００３４】

本明細書で用いる「活性」の語は、好ましくは、化合物がヒトＧＬＰ－１受容体、ヒトグルカゴン受容体、および場合によりヒトＧＩＰ受容体を活性化させる性能を意味する。より好ましくは、本明細書で用いる「活性」の語は、化合物が、細胞内ｃＡＭＰ形成を刺

激する性能を意味する。本明細書で用いる「相対活性」の語は、化合物が、別の受容体アゴニストに比べて、または別の受容体に比べて、ある比率で受容体を活性化させる性能を意味すると理解される。アゴニストによる受容体の活性化は（例えば、ｃＡＭＰレベルの測定による）、実施例などに記載する通り、実施例４に記載する通りに決定される。

【００３５】

一実施形態によると、本発明の化合物は、ｈＧＬＰ－１受容体に対して、５００ｐＭ以下の、好ましくは２００ｐＭ以下の、より好ましくは１００ｐＭ以下の、より好ましくは７５ｐＭ以下の、より好ましくは５０ｐＭ以下の、より好ましくは４０ｐＭ以下の、より好ましくは３０ｐＭ以下の、より好ましくは２０ｐＭ以下のEC_{50}を有する。

【００３６】

一実施形態によると、本発明の化合物は、ｈグルカゴン受容体に対して、５００ｐＭ以下、より好ましくは３００ｐＭ以下、より好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１５０ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下のEC_{50}を有する。

【００３７】

別の一実施形態によると、本発明の化合物は、場合により、ｈＧＩＰ受容体に対して、２０００ｐＭ以下、好ましくは５００ｐＭ以下、より好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１５０ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下のEC_{50}を有する。

【００３８】

別の一実施形態によると、本発明の化合物は、ｈＧＬＰ－１受容体に対して、５００ｐＭ以下、好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１５０ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下、より好ましくは９０ｐＭ以下、より好ましくは８０ｐＭ以下、より好ましくは７０ｐＭ以下、より好ましくは６０ｐＭ以下、より好ましくは５０ｐＭ以下、より好ましくは４０ｐＭ以下、より好ましくは３０ｐＭ以下、より好ましくは２０ｐＭ以下のEC_{50}、および／またはｈグルカゴン受容体に対して、５００ｐＭ以下、好ましくは４００ｐＭ以下、より好ましくは３５０ｐＭ以下、より好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１５０ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下、および／または場合によりｈＧＩＰ受容体に対して、２０００ｐＭ以下、好ましくは５００ｐＭ以下、より好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１５０ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下のEC_{50}を有する。

【００３９】

なお別の一実施形態において、両方の受容体、すなわち、ｈＧＬＰ－１受容体およびｈグルカゴン受容体に対するEC_{50}は、５００ｐＭ以下、より好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下、より好ましくは７５ｐＭ以下、より好ましくは５０ｐＭ以下、より好ましくは２５ｐＭ以下である。

【００４０】

なお別の一実施形態において、３つ全ての受容体、すなわち、ｈＧＬＰ－１受容体、ｈグルカゴン受容体、およびｈＧＩＰ受容体に対するEC_{50}は、５００ｐＭ以下、より好ましくは２００ｐＭ以下、より好ましくは１００ｐＭ以下、より好ましくは７５ｐＭ以下、より好ましくは５０ｐＭ以下、より好ましくは２５ｐＭ以下である。

【００４１】

ｈＧＬＰ－１受容体、ｈグルカゴン受容体、およびｈＧＩＰ受容体に対するEC_{50}は、本明細書における「方法」に記載する通りに決定し、実施例４に記載する結果を生じるように用いることができる。

【００４２】

本発明の化合物は、腸通過を低減し、胃内容物を増大し、および／または患者の食物摂取を減少させる能力を有する。本発明の化合物のこれらの活性は、当業者には知られている動物モデルにおいて評価することができ、本明細書の「方法」においてやはり記載する。

【００４３】

本発明の化合物は、患者の血中グルコースレベルを低下させ、および／またはＨｂＡ１

ｃレベルを低下させる能力を有する。本発明の化合物のこれらの活性は、当業者には知られており、本明細書の「方法」にも記載する動物モデルにおいて評価することができる。

【００４４】

本発明の化合物には、患者の体重を減少させる能力もある。本発明の化合物のこれらの活性は、当業者には知られており、本明細書における方法にも記載する、動物モデルにおいて評価することができる。

【００４５】

驚くべきことに、式（Ｉ）のペプチド化合物、特に、親油性残基でさらに置換されている１４位のリジン（または密接な類似体）を有する化合物は、非常に強力なＧＬＰ－１受容体、およびグルカゴン受容体、および場合によりＧＩＰ受容体の活性化を示すことが見出された。

【００４６】

文献には（Ｍｕｒａｇｅ　ＥＮら、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、１６巻（２００８年）、１０１０６～１０１１２頁）、１４位にアセチル化されているリジンを有するＧＬＰ－１類似体は、天然のＧＬＰ－１に比べて、ＧＬＰ－１受容体に対して著しく低下した効力を示すことが記載されている。

【００４７】

さらに、エキセンジン－４のコア構造に存在する、メチオニンの酸化（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ）は、式（Ｉ）のペプチド化合物にはもはや可能ではない。

【００４８】

さらに、本発明の化合物は、好ましくは、酸性の、および／または生理学的なｐＨ値、例えば、ｐＨ４．５および／またはｐＨ７．４、２５℃で溶解性が高く、別の一実施形態において、少なくとも０．５ｍｇ／ｍｌ、および特定の一実施形態において、少なくとも１．０ｍｇ／ｍｌである。

【００４９】

さらに、一実施形態によると、本発明の化合物は、溶液中で貯蔵した場合に安定性が高いのが好ましい。安定性を決定するのに好ましいアッセイ条件は、ｐＨ４．５またはｐＨ７．４の溶液中、４０℃、７日間の貯蔵である。ペプチドの残存量は、「方法」および実施例に記載する通り、クロマトグラフィー分析によって決定する。ｐＨ４．５またはｐＨ７．４の溶液中、４０℃、７日後にペプチドの残存が、少なくとも８０％であるのが好ましく、より好ましくは少なくとも８５％、さらにより好ましくは少なくとも９０％、さらにより好ましくは少なくとも９５％である。

【００５０】

本発明の化合物が、直鎖状配列の３９個のアミノカルボン酸、特にペプチド結合、すなわちカルボキサミド結合によって連結されているα－アミノカルボン酸である、ペプチド部分を含むのが好ましい。

【００５１】

さらなる一実施形態において、R^1はNH_2であり、さらなる一実施形態において、R^1はＯＨである。

【００５２】

－Ｚ－Ｃ（Ｏ）－R^5基に特に好ましい例を以下の表２に列挙し、これらは、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキ

シ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－、（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－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル
から選択される。

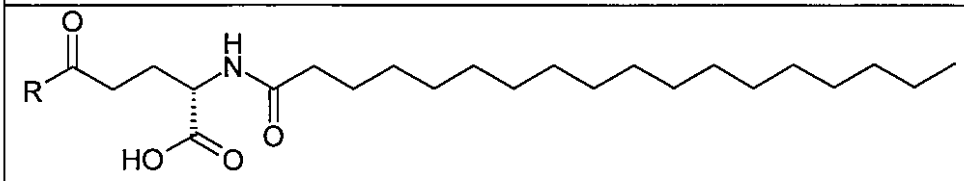
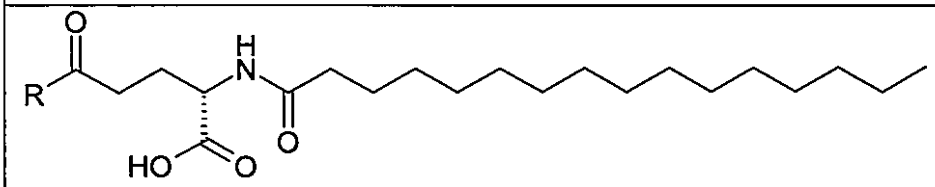
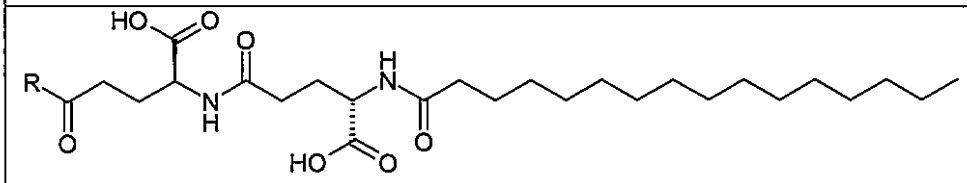
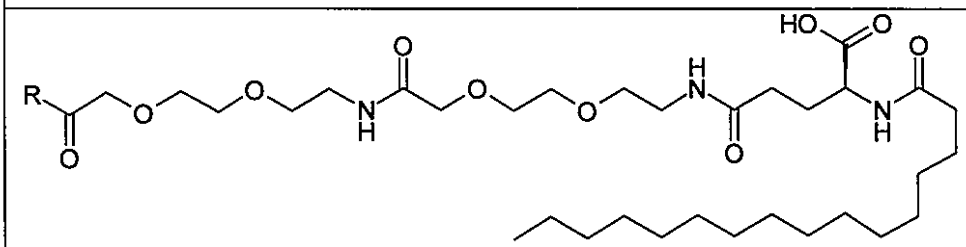
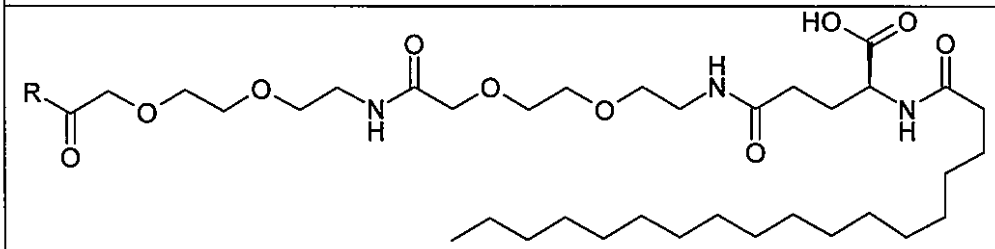
【００５３】

立体異性体、特に、Ｓ－またはＲ－エナンチオマーいずれかの、これらの基のエナンチオマーがさらに好ましい。表２における「Ｒ」の語は、ペプチドバックボーンでの－Ｚ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{5}付着部位、すなわち、特にＬｙｓのε－アミノ基を意味するものとされる。

【００５４】

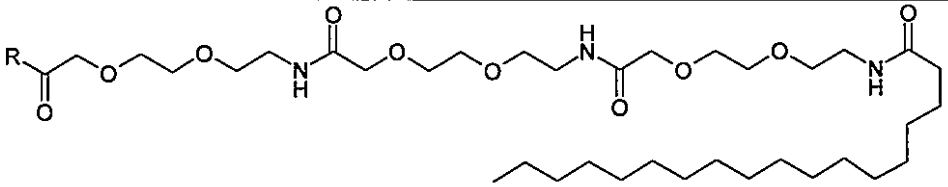
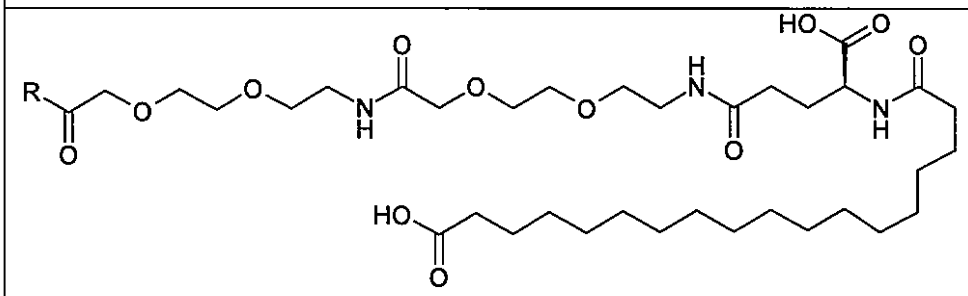
【表２】

表2

構造/IUPAC	名称
 (S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチリル-	γE-x70
 (S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル-	γE-x53
 (S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリルアミノ)-ブチリル-	γE-γE-x53
 (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリルアミノ]-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	AEEAc-AEEAc-γE-x53
 (2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチリルアミノ]-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	AEEAc-AEEAc-γE-x70

【００５５】

【表３】

 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-オクタデカノイルアミノ-エトキシ)-エトキシ]-アセチルアミノ}-エトキシ)-エトキシ]-アセチルアミノ}-エトキシ)-エトキシ]-アセチル-	AEEAc-AEEAc-AEEAc-x70
 (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-ブチリルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチル	AEEAc-AEEAc-γE-x99

【００５６】
さらなる一実施形態は、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は－Ｚ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}基で官能化されており、式中、
Ｚは、γＥ、γＥ－γＥ、ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－γＥ、およびＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃから選択される基を表し、
Ｒ^{5}は、ペンタデカニル、ヘプタデカニル、または１６－カルボキシ－ヘキサデカニルから選択される基を表す、
一群の化合物に関する。
【００５７】
さらなる一実施形態は、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は－Ｚ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}基で官能化されており、式中、
Ｚは、γＥ、γＥ－γＥ、ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－γＥ、およびＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃから選択される基を表し、
Ｒ^{5}は、ペンタデカニルまたはヘプタデカニルから選択される基を表す、
一群の化合物に関する。
【００５８】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２はＳｅｒを表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、

Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００５９】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２はＤ－Ｓｅｒを表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００６０】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２はＡｉｂを表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－、（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－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルによって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００６１】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２はＡｉｂを表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキ

シ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル、（２－{２－［２－（２－{２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル、［２－（２－{２－［２－（２－{２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ}－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ}－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、

Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

R^1はＮＨ$_2$を表す、

一群の化合物、

またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００６２】

さらなる一実施形態は、

Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ３はＧｌｎを表し、

Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、

Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

R^1はＮＨ$_2$を表す、

一群の化合物、

またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００６３】

さらなる一実施形態は、

Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ３はＨｉｓを表し、

Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－{２－［２－（２－{２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル、（２－{２－［２－（２－{２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチル、［２－（２－{２－［２－（２－{２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ}－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ}－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－、（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－ブチリルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ}－エトキシ）－アセチルによって官能化されており、

Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、

R^1はＮＨ$_2$を表す、

一群の化合物、

またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００６４】

さらなる一実施形態は、

Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、

Ｘ３はＨｉｓを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００６５】

さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００６６】

さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｄ－ＳｅｒおよびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００６７】

さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_2$側鎖基は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_2$を表す、
一群の化合物、

またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００６８】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－、（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－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルによって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
R^1はNH_2を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００６９】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８は、ＡｌａおよびＬｙｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
R^1はNH_2を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７０】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｄ－ＳｅｒおよびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カル

ボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＡｓｐを表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７１】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－、（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－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルによって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７２】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、およびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－ＮＨ$_{2}$側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、（２－｛２－［２－（２－｛２－［（４Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチルアミノ］－エトキシ｝－エトキシ）－アセチル、［２－（２－｛２－［２－（２－｛２－［２－（２－オクタデカノイルアミノ－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチルアミノ｝－エトキシ）－エトキシ］－アセチル－によって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。

【００７３】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２は、Ｄ－ＳｅｒおよびＡｉｂから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ３は、ＧｌｎおよびＨｉｓから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されており、
Ｘ１５はＧｌｕを表し、
Ｘ２８はＬｙｓを表し、
R^1はNH_2を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７４】
さらなる一実施形態は、
Ｘ２はＡｉｂを表し、
Ｘ３はＨｉｓを表し、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリルによって官能化されており、
Ｘ１５は、ＧｌｕおよびＡｓｐから選択されるアミノ酸残基を表し、
Ｘ２８はＡｌａを表し、
R^1はNH_2を表す、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７５】
さらなる一実施形態は、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－オクタデカノイルアミノ－ブチリル－、（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されている、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７６】
なお、さらなる一実施形態は、
Ｘ１４はＬｙｓを表し、ここで、－NH_2側鎖基は（Ｓ）－４－カルボキシ－４－（（Ｓ）－４－カルボキシ－４－ヘキサデカノイルアミノ－ブチリルアミノ）－ブチリル－によって官能化されている、
一群の化合物、
またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。
【００７７】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体的な例は、配列番号６～３１の化合物、ならびにその塩および／または溶媒和物である。
【００７８】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体的な例は、配列番号６～２９および３１の化合物、ならびにその塩および／または溶媒和物である。
【００７９】
式（Ｉ）のペプチド化合物の具体的な例は、配列番号８、１１および１２の化合物、ならびにその塩および／または溶媒和物である。

【００８０】
ある実施形態において、すなわち式（Ｉ）の化合物が、遺伝的にコードされるアミノ酸残基を含む場合、本発明はさらに、前記化合物をコードする核酸（ＤＮＡでも、またはＲＮＡでもよい）、このような核酸を含む発現ベクター、およびこのような核酸または発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。
【００８１】
さらなる一態様において、本発明は、担体との混合物における本発明の化合物を含む組成物を提供する。好ましい実施形態において、組成物は薬学的に許容される組成物であり、担体は薬学的に許容される担体である。本発明の化合物は、薬学的に許容される塩などの塩、または水和物などの溶媒和物の形態におけるものでよい。なおさらなる一態様において、本発明は、医療処置の方法における、特にヒトの医療における使用のための組成物を提供する。
【００８２】
ある実施形態において、核酸または発現ベクターを、遺伝子治療などにおける治療薬として用いてもよい。
【００８３】
式（Ｉ）の化合物は、さらなる治療的に有効な薬剤なしでの治療応用に適する。しかし、他の実施形態において、「併用治療」において記載する通り、化合物を、少なくとも１つのさらなる治療的活性薬剤と一緒に用いる。
【００８４】
式（Ｉ）の化合物は、炭水化物および／または脂質の代謝における障害によって引き起こされ、障害に関連し、および／または障害を伴う疾患または障害の処置または予防に、例えば、高血糖、２型糖尿病、耐糖能障害、１型糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームの処置または予防に特に適する。さらに、本発明の化合物は、変性疾患、特に神経変性疾患の処置または予防に特に適する。
【００８５】
記載する化合物は、とりわけ、体重増加の予防、または体重減少の促進における使用を見出すものである。「予防する」とは、処置の非存在に比べた場合の阻害または低減を意味するものであり、障害の完全な中止をほのめかすことを必ずしも意味するものではない。
【００８６】
本発明の化合物は、食物摂取における減少および／またはエネルギー支出における増大を引き起こし、体重に対する観察される効果をもたらし得る。
【００８７】
体重に対するこれらの効果とは無関係に、本発明の化合物は、循環コレステロールレベルに対する有益な効果があり得、脂質レベル、特にＬＤＬ、およびＨＤＬレベルを改善する（例えば、ＨＤＬ／ＬＤＬ比を上げる）ことができる。
【００８８】
このように、本発明の化合物は、体重過剰によって引き起こされ、または体重過剰を特徴とする任意の状態の直接的または間接的な治療、例えば、肥満、病的肥満、肥満に関連する炎症、肥満に関連する胆嚢疾患、肥満誘発性の睡眠時無呼吸の処置および／または予防に用いることができる。本発明の化合物はまた、メタボリックシンドローム、糖尿病、高血圧、アテローム生成的な異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、または脳卒中の処置および予防に用いてもよい。これらの状態における本発明の化合物の効果は、本発明の化合物の体重に対する効果の結果として、または効果に関連するものでもよく、またはこれらに無関係でもよい。
【００８９】
好ましい医学的使用は、食物摂取を減少させ、エネルギー支出を増大し、体重を減少させ、耐糖能障害（ＩＧＴ）から２型糖尿病への進行を遅らせるための２型糖尿病における疾患の進行の遅延または予防、メタボリックシンドロームの処置、肥満の処置、または過

体重の予防；２型糖尿病からインスリン要求性糖尿病への進行の遅延；食欲の調節；満腹の誘発；体重減少が成功した後の体重の再増加の予防；過体重もしくは肥満に関連する疾患もしくは状態の処置；過食症の処置；過食の処置；アテローム性動脈硬化症、高血圧、２型糖尿病、ＩＧＴ、異脂肪血症、冠動脈心疾患、肝脂肪症の処置、ベータブロッカー中毒症の処置、エックス線、ＣＴスキャン、およびＮＭＲスキャンなどの技術を用いた消化管の調査との関連において有用である、消化管の運動の阻害のための使用を含む。

【００９０】

さらに好ましい医学的使用は、変性障害、特に神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、失調症、例えば、脊髄小脳失調症、ケネディ病、筋緊張性ジストロフィー、レビー小体型認知症、多系統委縮症、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮、プリオン関連疾患、例えば、クロイツフェルトヤコブ病、多発性硬化症、毛細血管拡張症、バッテン病、大脳皮質基底核変性症、亜急性脊髄連合変性症、脊髄癆、テイサックス病、中毒性脳症、小児レフスム病、レフスム病、神経有棘赤血球症、ニーマンピック病、ライム病、マシャドジョセフ病、サンドホフ病、シャイドレーガー症候群、ハリネズミふらつき症候群、プロテオパシー、脳βアミロイド血管症、緑内障における網膜神経節細胞変性、シヌクレイノパシー、タウオパシー、前頭側頭葉変性症（ＦＴＬＤ）、認知症、カダシル症候群、アミロイドーシスを有する遺伝性脳出血、アレキサンダー病、セイピノパシー、家族性アミロイド神経障害、老人性全身性アミロイドーシス、セルピノパシー、ＡＬ（軽鎖）アミロイドーシス（原発性全身性アミロイドーシス）、ＡＨ（重鎖）アミロイドーシス、ＡＡ（続発性）アミロイドーシス、大動脈中心性アミロイドーシス、ＡｐｏＡＩアミロイドーシス、ＡｐｏＡＩＩアミロイドーシス、ＡｐｏＡＩＶアミロイドーシス、フィンランド型の家族性アミロイドーシス（ＦＡＦ）、リゾチームアミロイドーシス、フィブリノーゲンアミロイドーシス、透析アミロイドーシス、封入体筋炎／ミオパチー、白内障、ロドプシン変異を持つ網膜色素変性症、甲状腺髄様癌、心房性アミロイドーシス、下垂体プロラクチノーマ、遺伝性格子状角膜ジストロフィー、皮膚苔癬アミロイドーシス、マロリー小体、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、肺胞タンパク症、歯原性（ピンドボルグ）腫瘍アミロイド、嚢胞性線維症、鎌状赤血球病、または重症疾患ミオパチー（ＣＩＭ）の処置または予防を含む。

【００９１】

さらなる医学的使用は、骨形成の増大および骨再吸収の低減が有益であり得る場合の、骨粗鬆症または骨関節炎などの骨関連障害の処置を含む。

【発明を実施するための形態】

【００９２】

定義

本発明のアミノ酸配列は、天然に存在するアミノ酸に対する慣例的な１文字コードおよび３文字コード、ならびに他のアミノ酸に対して一般的に認められる３文字コード、例えば、Ａｉｂ（α－アミノイソ酪酸）、Ｏｒｎ（オルニチン）、Ｄａｂ（２，４－ジアミノ酪酸）、またはＤａｐ（２，３－ジアミノプロピオン酸）を含む。

【００９３】

「天然エキセンジン－４」の語は、配列：ＨＧＥＧＴＦＴＳＤＬＳＫＱＭＥＥＥＡＶＲＬＦＩＥＷＬＫＮＧＧＰＳＳＧＡＰＰＰＳ－NH_2（配列番号１）を有する天然のエキセンジン－４を意味する。

【００９４】

本発明は、先に規定したペプチド化合物を提供する。

【００９５】

本発明のペプチド化合物は、ペプチド、すなわちカルボキサミド結合によって連結されるアミノカルボン酸の直鎖状のバックボーンを含む。別段の指摘がなければ、アミノカルボン酸はα－アミノカルボン酸であるのが好ましく、Ｌ－α－アミノカルボン酸であるのがより好ましい。ペプチド化合物が、３９アミノカルボン酸のバックボーン配列を含むのが好ましい。

【００９６】
本発明のペプチド化合物は非修飾の側鎖を有していてもよいが、側鎖の１つに少なくとも１つの修飾を保有する。
【００９７】
疑いを避けるために、本明細書に提供する定義において、ペプチド部分（Ｉ）の配列は、天然エキセンジン－４と、変動を許容するために記載するこれらの位置の少なくとも１つが異なることが、一般的に意図される。ペプチド部分（Ｉ）内のアミノ酸は、慣例的なＮ－末端からＣ－末端方向において０から３９まで連続的に番号付けするものと考えることができる。ペプチド部分（Ｉ）内の「位置」に対する言及は、したがって、エキセンジン－４において１位のＨｉｓ、２位のＧｌｙ、・・・、１４位のＭｅｔ、・・・および３９位のＳｅｒなど、天然エキセンジン－４および他の分子内の位置に対する言及として解釈すべきである。
【００９８】
－NH_2側鎖基を有するアミノ酸残基、例えば、Ｌｙｓ、Ｏｒｎ、Ｄａｂ、またはＤａｐを、－NH_2側鎖基の少なくとも１個のＨ原子が－Ｚ－Ｃ（Ｏ）－R^5によって置き換えられるように官能化し、式中、R^5は、親油性部分、例えば、非環式の直鎖または分枝（C_8～C_{30}）飽和または不飽和炭化水素基を含み、不飽和炭化水素基は、非置換、またはハロゲン、－ＯＨ、および／もしくはCO_2Hなどにより置換されており、Ｚは、全ての立体異性体におけるリンカー、例えば、１個またはそれ以上の、例えば、１から５個、好ましくは１、２、または３個の、γ－グルタメート（γＥ）およびＡＥＥＡｃの群から選択されるアミノ酸リンカー基を含むリンカーを含む。好ましいR^5基は、親油性部分、例えば、非環式の直鎖または分枝（C_{12}～C_{20}）飽和または不飽和炭化水素基、例えば、ペンタデカニル、ヘキサデカニル、またはヘプタデカニル（これらは非置換、またはCO_2Hにより置換されており）を含み、より好ましくは、ペンタデカニル、ヘプタデカニル、または１６－カルボキシ－ヘキサデカニルである。一実施形態において、アミノ酸リンカー基は、γＥ、γＥ－γＥ、ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－γＥ、およびＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃから選択される。別の一実施形態において、アミノ酸リンカー基はγＥである。別の一実施形態において、アミノ酸リンカー基はγＥ－γＥである。別の一実施形態において、アミノ酸リンカー基はＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－γＥである。別の一実施形態において、アミノ酸リンカー基はＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃ－ＡＥＥＡｃである。
【００９９】
さらなる一態様において、本発明は、担体との混合における、本明細書に記載する本発明の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。
【０１００】
さらなる一態様において、本発明は、担体との混合物における、本明細書に記載する本発明の化合物、またはこれらの塩もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。
【０１０１】
本発明は、薬物として用いるための、特に以下に記載する状態を処置するための、本発明の化合物の使用も提供する。
【０１０２】
本発明は、組成物が薬学的に許容される組成物であり、担体が薬学的に許容される担体である、組成物も提供する。
【０１０３】
ペプチド合成
当業者であれば、本発明に記載するペプチドを調製する、多様な異なる方法を知っている。これらの方法には、それだけには限定されないが、合成手法、および組換え遺伝子発現が含まれる。したがって、これらのペプチドを調製する一方法は、溶液中または固体支持体上で合成し、引き続き単離および精製することである。ペプチドを調製する異なる一方法は、ペプチドをコードするＤＮＡ配列を導入する宿主細胞における遺伝子発現である

。あるいは、細胞系を利用しないで、遺伝子発現を実現することができる。上記に記載する方法を何らかの方法で組み合わせてもよい。

【０１０４】

本発明のペプチドを調製するのに好ましい方法は、適切な樹脂上での固相合成である。固相ペプチド合成は、十分に確立された方法論である（例えば、Ｓｔｅｗａｒｔ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、Ｉｌｌ．、１９８４年；Ｅ．ＡｔｈｅｒｔｏｎおよびＲ．Ｃ．Ｓｈｅｐｐａｒｄ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ、Ｏｘｆｏｒｄ－ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９年を参照されたい）。固相合成は、Ｎ－末端保護したアミノ酸のカルボキシ末端を、切断可能なリンカーを保有する不活性な固体支持体に付着させることにより開始する。この固体支持体は、カルボキシ基（またはＲｉｎｋ樹脂ではカルボキサミド）の樹脂に対する連結が酸に対して感受性である（Ｆｍｏｃ戦略を用いた場合）、トリチル樹脂、クロロトリチル樹脂、Ｗａｎｇ樹脂、またはＲｉｎｋ樹脂など、最初のアミノ酸のカップリングを可能にする任意のポリマーであってよい。ポリマー支持体は、ペプチド合成の間α－アミノ基を脱保護するのに用いる条件下で安定でなければならない。

【０１０５】

第１のアミノ酸を固体支持体にカップリングさせた後、このアミノ酸のα－アミノ保護基を除去する。残りの保護されているアミノ酸を、次いで、ＢＯＰ、ＨＢＴＵ、ＨＡＴＵ、またはＤＩＣ（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）などの適切なアミドカップリング試薬を用いて、ペプチド配列によって表される順序で次々にカップリングさせるが、この場合、ＢＯＰ、ＨＢＴＵ、およびＨＡＴＵは三級アミン塩基と用いる。あるいは、遊離したＮ－末端を、カルボン酸などのアミノ酸以外の基で官能化してもよい。

【０１０６】

通常、アミノ酸の反応性側鎖基を、適切なブロッキング基で保護する。これらの保護基は、所望のペプチドを構築した後に除去する。これらは、同じ条件下で樹脂から所望の生成物を切断するのに相伴って除去される。保護基、および保護基を導入するための手順は、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．、Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９９年）に見出すことができる。

【０１０７】

いくつかの場合において、他の側鎖の保護基が依然としてインタクトである間に、選択的に除去することができる側鎖の保護基があるのが望ましいことがある。この場合、遊離した官能性を選択的に官能化することができる。例えば、リジンを、非常に求核性の塩基（例えば、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）中４％ヒドラジン）に対して不安定である、ｉｖＤｄｅ（［１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）－３－メチルブチル）保護基で保護してもよい（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．、３９巻、（１９９８年）、１６０３頁）。このように、Ｎ－末端のアミノ基および全ての側鎖の官能性を酸に不安定な保護基で保護する場合、ｉｖＤｄｅ基は、ＤＭＦ中４％ヒドラジンを用いて選択的に除去することができ、対応する遊離のアミノ基を、次いで、アシル化などによってさらに修飾することができる。リジンを代替的に、保護されたアミノ酸にカップリングしてもよく、このアミノ酸のアミノ基を、次いで、脱保護し、別の遊離のアミノ基を得ることができ、この遊離のアミノ基をアシル化し、またはさらなるアミノ酸に付着させてもよい。

【０１０８】

最後に、ペプチドを樹脂から切断する。これは、Ｋｉｎｇのカクテルを用いることにより実現することができる（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．、３６巻、１９９０年、

２５５～２６６頁）。原材料を、次いで、必要に応じて、分取ＲＰ－ＨＰＬＣなどのクロマトグラフィーによって精製してもよい。

【０１０９】

作用強度

本明細書で用いる「作用強度」または「ｉｎ　ｖｉｔｒｏの作用強度」の語は、細胞ベースのアッセイで、化合物がＧＬＰ－１、グルカゴン、またはＧＩＰに対する受容体を活性化する能力に対する尺度である。数値的に、これは「ＥＣ５０値」と表現され、投与量反応実験において反応（例えば、細胞内ｃＡＭＰの形成）の最大の増大の半分を誘発する化合物の効果的な濃度である。

【０１１０】

治療的使用

メタボリックシンドロームは、一緒に生じた場合に、２型糖尿病、ならびにアテローム硬化性の血管疾患（例えば、心疾患および脳卒中）を発症するリスクを増大する医学的障害の組合せである。メタボリックシンドロームに対する医学的パラメータの定義には、真性糖尿病、耐糖能障害、空腹時グルコースの上昇、インスリン抵抗性、尿中アルブミン分泌、中心性肥満、高血圧、トリグリセリドの上昇、ＬＤＬコレステロールの上昇、およびＨＤＬコレステロールの低下が含まれる。

【０１１１】

肥満は、過剰の体脂肪が、健康および平均余命に対して有害作用があり得る程度に蓄積し、成人および小児における有病率の増大により、現代の世界における予防できる主要な死因の一つとなっている医学的状態である。肥満は、心疾患、２型糖尿病、閉塞性睡眠時無呼吸、あるタイプの癌、および骨関節炎を含めた多様な他の疾患の可能性を増大し、最も一般的に、過剰な食物摂取、エネルギー支出の低下、および遺伝的感受性の組合せによって引き起こされる。

【０１１２】

真性糖尿病はしばしば単に糖尿病と呼ばれ、身体が十分なインスリンを生成しないため、または生成されるインスリンに細胞が反応しないためにヒトが高血糖レベルを有する一群のメタボリック疾患である。最も一般的なタイプの糖尿病は：（１）身体がインスリンを生成することができない、１型糖尿病；（２）経時的なインスリン欠乏の増大と組み合わされて、身体がインスリンを適切に用いることができない、２型糖尿病、および（３）女性が妊娠により糖尿病を発症する、妊娠糖尿病である。全ての形態の糖尿病が長期の合併症のリスクを増大し、合併症は長年の後に発症するのが典型的である。これらの長期の合併症の殆どが血管に対する損傷に基づくものであり、大血管のアテローム性動脈硬化に起因する「大血管性」疾患、および小血管の損傷に起因する「微小血管」疾患の２つのカテゴリーに分けることができる。大血管性疾患状態の例には、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、および末梢血管疾患がある。微小血管疾患の例には、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、および糖尿病性神経障害がある。

【０１１３】

ＧＬＰ－１およびＧＩＰ、ならびにグルカゴンに対する受容体は、７回膜貫通型ヘテロ三量体Ｇタンパク質連結型受容体のファミリーのメンバーである。これらは構造的に相互に関連しており、著しいレベルの配列同一性を共有するだけでなく、リガンド認識および細胞内シグナル伝達経路の同様の機序も有する。

【０１１４】

同様に、ペプチドであるＧＬＰ－１、ＧＩＰ、およびグルカゴンは、配列同一性／類似性の高い領域を共有する。ＧＬＰ－１およびグルカゴンは、共通の前駆物質であるプレプログルカゴンから生成され、これが差次的に組織特異的な形でプロセシングを受けて、例えば、腸の内分泌細胞でＧＬＰ－１が、膵島のアルファ細胞でグルカゴンが産生される。ＧＩＰはより大型のｐｒｏＧＩＰプロホルモン前駆物質に由来し、小腸にあるＫ細胞から合成され、放出される。

【０１１５】

ペプチドのインクレチンホルモンであるＧＬＰ－１およびＧＩＰは、食物に反応して腸の内分泌細胞によって分泌され、食事刺激性インスリン分泌の最大７０％を占める。ＧＬＰ－１分泌は、耐糖能障害または２型糖尿病を有する対象で低下するが、これらの患者ではＧＬＰ－１に対する反応性は依然として保存されていることが、証拠により示唆される。したがって、ＧＬＰ－１受容体を適切なアゴニストで標的化することにより、糖尿病を含めたメタボリック障害の処置に対する魅力的な手法がもたらされる。ＧＬＰ－１に対する受容体は広く分布しており、主に膵島、脳、心臓、腎臓、および消化管に見出される。膵臓では、ＧＬＰ－１は、ベータ細胞からのインスリン分泌の増大により、厳密にグルコース依存的に作用する。このグルコース依存性により、ＧＬＰ－１受容体の活性化は低血糖を引き起こす可能性がないことが示される。また、ＧＩＰに対する受容体は、膵島、脂肪組織、胃、小腸、心臓、骨、肺、腎臓、精巣、副腎皮質、下垂体、内皮細胞、気管、脾臓、胸腺、甲状腺、および脳を含めた末梢組織において広範に発現される。インクレチンホルモンとしての生物学的機能に一致して、膵臓のβ細胞は、ヒトにおけるＧＩＰに対する最高レベルの受容体を発現する。ＧＩＰ受容体媒介性のシグナリングはＴ２ＤＭを有する患者で損なわれ得るが、ＧＩＰ作用は可逆的であることが示されており、糖尿病状態の改善で回復され得るという臨床上の証拠がいくつか存在する。重大なのは、ＧＩＰおよびＧＬＰ－１両方のインクレチンホルモンによるインスリン分泌の刺激は厳密にグルコース依存的であり、低血糖に対する低リスクに関連する機序を保証していることである。

【０１１６】

ベータ細胞レベルでは、ＧＬＰ－１およびＧＩＰは、グルコース感受性、新生、増殖、プロインスリンの転写、および肥大、ならびに抗アポトーシスを促進することが示されている。ＧＬＰ－１およびＧＩＰ受容体に対して二重のアゴニスト活性を有するペプチドは、相加的または相乗的な抗糖尿病性の利益があると予測され得る。膵臓を超えたＧＬＰ－１の他の関連の効果には、胃排出の遅延、満腹の増大、食物摂取の減少、体重の減少、ならびに神経保護効果および心臓保護効果が含まれる。２型糖尿病を有する患者では、肥満および心血管疾患などの共存症が高率であることを考慮すると、このような膵臓外の効果が特に重要であり得る。膵臓を超えた末梢組織におけるさらなるＧＩＰの作用は、骨形成の増大および骨再吸収の低減、ならびに神経保護効果を含み、これらは骨粗鬆症およびアルツハイマー病などの認知欠損の処置に有益であり得る。

【０１１７】

グルカゴンは、膵臓のアルファ細胞によって生成され、循環グルコースが低い場合に血流中に放出される、アミノ酸２９個のペプチドホルモンである。グルカゴンの重要な生理学的役割は、肝臓におけるグルコース出力を刺激することであり、これはｉｎ　ｖｉｖｏでグルコース恒常性を維持する上でインスリンに対して主要な対抗制御的な機序をもたらすプロセスである。

【０１１８】

しかし、グルカゴン受容体は、腎臓、心臓、脂肪細胞、リンパ芽球、脳、網膜、副腎、および消化管などの肝臓外の組織においても発現され、グルコース恒常性を超えたより広範囲の生理学的役割が示唆される。したがって、最近の研究は、グルカゴンには、食物摂取の減少および体重減少を伴う、エネルギー支出の刺激および熱発生を含めたエネルギー管理に対して、治療的にポジティブな効果があることを報告している。まとめると、グルカゴン受容体の刺激は、肥満およびメタボリックシンドロームの処置において有用であり得る。

【０１１９】

オキシントモジュリンは、Ｃ－末端の延長を包含するアミノ酸８個とグルカゴンからなるペプチドホルモンである。ＧＬＰ－１およびグルカゴン同様、オキシントモジュリンはプレプログルカゴンにおいて前もって形成され、切断され、小腸の内分泌細胞によって組織特異的に分泌される。オキシントモジュリンは、ＧＬＰ－１およびグルカゴンに対する受容体の両方を刺激し、したがって二重アゴニストの原型であることが知られている。

【０１２０】

ＧＬＰ－１およびＧＩＰは抗糖尿病効果で知られており、ＧＬＰ－１およびグルカゴンは共に食物摂取抑制効果で知られており、グルカゴンはさらなるエネルギー支出のメディエータでもあるので、１分子に２つまたは３つのホルモンの活性を組み合わせることで、メタボリックシンドローム、特にその構成成分である糖尿病および肥満を処置するのに強力な薬物療法をもたらすことができると考えられる。

【０１２１】

したがって、本発明の化合物は、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、糖尿病前症、空腹時グルコースの上昇（高血糖）、２型糖尿病、高血圧、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢動脈疾患、脳卒中、またはこれら個々の疾患の構成成分の任意の組合せの処置に用いることができる。

【０１２２】

さらに、本発明の化合物は、食欲、摂食、およびカロリー摂取のコントロール、エネルギー支出の増大、体重増加の予防、体重減少の促進、体重過剰の減少、および病的肥満を含めた肥満の全体的な処置に用いることができる。

【０１２３】

本発明の化合物は、ＧＬＰ－１に対する、およびグルカゴンに対する受容体に対する、ならびに場合によりＧＩＰ受容体に対するアゴニストである（例えば、「二重または三方アゴニスト」）。ＧＬＰ－１／グルカゴン受容体共アゴニスト、またはＧＬＰ－１／グルカゴン／ＧＩＰ受容体共アゴニストであるようなペプチドは、糖尿病および肥満を同時に処置できるようにすることにより、メタボリックシンドロームを標的化する臨床的必要性に取り組む治療上の利点を提供することができる。

【０１２４】

本発明の化合物で処置し得るさらなる疾患状態および健康状態は、肥満関連の炎症、肥満関連の胆嚢疾患、および肥満誘発性の睡眠時無呼吸である。

【０１２５】

一実施形態において、化合物は、高血糖、２型糖尿病、肥満の処置または予防において有用である。

【０１２６】

これらの状態は全て肥満に直接的または間接的に関連し得るが、本発明の化合物の効果は、全体的または部分的に体重に対する効果によって、またはこの効果とは独立に媒介され得る。

【０１２７】

さらに、処置しようとする疾患は、アルツハイマー病もしくはパーキンソン病などの神経変性疾患、または上記に記載した他の変性疾患である。

【０１２８】

ＧＬＰ－１、グルカゴン、およびオキシントモジュリンに比べて、エキセンジン－４には、溶液中および生理学的条件下の溶解性および安定性（ＤＰＰ４またはＮＥＰなどの酵素による分解に対する酵素の安定性を含む）などの、有益な物理化学的性質があり、これによりｉｎ　ｖｉｖｏでより長期間の作用がもたらされる。したがって、エキセンジン－４は、二重または三重の、例えば、ＧＬＰ－１／グルカゴン、および場合によりＧＩＰ受容体アゴニズムを加えた薬理作用を有するエキセンジン－４類似体を得るための良好な出発骨格として役立ち得る。

【０１２９】

それにもかかわらず、エキセンジン－４も、１４位のメチオニンの酸化、ならびに２８位のアスパラギンの脱アミドおよび異性体化のため、化学的に不安定であることが示されている。したがって、１４位のメチオニンの置換により、ならびにアスパルトイミド形成、特に２８位および２９位のＡｓｐ－ＧｌｙまたはＡｓｎ－Ｇｌｙによって分解されやすいことが知られている配列を避けることにより、安定性をさらに改善することができる。

【０１３０】

医薬組成物

「医薬組成物」の語は、混合した場合に適合性であり、投与することができる成分を含む混合物を指し示すものである。医薬組成物は、１つまたはそれ以上の医薬品を含むことができる。さらに、医薬組成物は、活性の、または不活性の成分と考えられても、考えられなくても、担体、バッファー、酸性化剤、アルカリ化剤、溶媒、補助剤、等張化剤、緩和薬、増量剤、保存剤、物理的および化学的安定化剤、例えば、界面活性剤、抗酸化剤、ならびに他の構成成分を含むことができる。医薬組成物の調製における技術者に対する指南は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、（第２０版）Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．編集、２０００年、Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、およびＲ．Ｃ．Ｒｏｗｅら（編集）、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ、ＰｈＰ、２０１３年５月最新版に見出すことができる。

【０１３１】

本発明のエキセンジン－４ペプチド誘導体、またはその塩は、医薬組成物の一部として、許容される製薬上の担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて投与される。「薬学的に許容される担体」は、生理学的に許容され（例えば、生理学的に許容されるｐＨ）、一緒に投与される物質の治療上の性質を保持する担体である。標準的な許容される製薬上の担体およびその製剤は当業者には知られており、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、（第２０版）Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．編集、２０００年、Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、およびＲ．Ｃ．Ｒｏｗｅら（編集）、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ、ＰｈＰ、２０１３年５月最新版に記載されている。一例の薬学的に許容される担体は、生理学的食塩水溶液である。

【０１３２】

一実施形態において、担体は、バッファー（例えば、シトレート／クエン酸）、酸性化剤（例えば、塩酸）、アルカリ化剤（例えば、水酸化ナトリウム）、保存剤（例えば、フェノール）、共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール４００）、等張化剤（例えば、マンニトール）、安定化剤（例えば、界面活性剤、抗酸化剤、アミノ酸）の群から選択される。

【０１３３】

用いる濃度は、生理学的に許容される範囲におけるものである。

【０１３４】

許容される製薬上の担体または希釈剤には、経口、直腸、経鼻、または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、および経皮を含む）の投与に適する製剤において用いられるものが含まれる。本発明の化合物は、非経口投与するのが典型的である。

【０１３５】

「薬学的に許容される塩」の語は、哺乳動物において用いるのに安全および効果的である本発明の化合物の塩を意味する。薬学的に許容される塩は、それだけには限定されないが、酸付加塩および塩基性塩を含むことができる。酸付加塩の例には、塩化物塩、硫酸塩、硫化水素塩、リン酸（水素）塩、酢酸塩、クエン酸塩、トシル酸塩、またはメシル酸塩が含まれる。塩基性塩の例には、無機陽イオンとの塩、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、またはカルシウム塩、および有機陽イオンとの塩、例えば、アミン塩が含まれる。薬学的に許容される塩のさらなる例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、（第２０版）Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ Ａ．Ｒ．編集、２０００年、Ｌｉｐｐｅｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、またはＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ，Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ、Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ、Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ編集、２００２年、Ｖｅｒｌａｇ Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ、Ｚｕｒｉｃｈ、スイスおよびＷｉｌｅｙ－ＶＣＨ、Ｗｅｉｎｈｅｉｍ、ドイツによる共同出

版に記載されている。
【０１３６】
「溶媒和物」の語は、本発明の化合物またはその塩の、有機溶媒分子および／または水などの溶媒分子との複合体を意味する。
【０１３７】
医薬組成物において、エキセンジン－４誘導体は、モノマーまたはオリゴマーの形態であってよい。
【０１３８】
化合物の「治療有効量」の語は、所望の効果を提供するのに、非毒性であるが十分な量の化合物を意味する。所望の生物学的効果を実現するのに必要な式（Ｉ）の化合物の量は、選択する特定の化合物、使用目的、投与様式、および患者の臨床上の状態などの数々の因子に依存する。任意の個々の症例における適切な「有効」量は、当業者によってルーチンの実験を用いて決定され得る。例えば、式Ｉの化合物の「治療有効量」は、約０．０１から５０ｍｇ／投与量、好ましくは０．１から１０ｍｇ／投与量である。
【０１３９】
本発明の医薬組成物は、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）、経口、直腸、局所、および経口的（例えば、舌下）の投与に適するものであるが、最も適切な投与様式は、個々の症例の各々において処置しようとする状態の性質および重症度、ならびに各症例において用いられる式（Ｉ）の化合物の性質に依存する。
【０１４０】
適切な医薬組成物は、別々の単位の形態、例えば、バイアルまたはアンプル中の、カプセル剤、錠剤、および散剤であってよく、これらは各々、規定された量の化合物を；粉末もしくは顆粒として；水性もしくは非水性の液体中の溶液もしくは懸濁液として；または水中油型もしくは油中水型エマルジョンとして含んでいる。組成物は、単一または複数の投与量の注射可能な形態において、例えば、ペンの形態において提供することができる。組成物は、すでに言及した通り、活性成分および担体（１つまたはそれ以上のさらなる成分からなっていてよい）を接触させるステップを含む、任意の適切な製薬方法によって調製することができる。
【０１４１】
ある実施形態において、医薬組成物は、適用のための装置と一緒に、例えば、シリンジ、注射用ペン、またはオートインジェクターと一緒に提供することができる。このような装置は、医薬組成物と別々に提供しても、または医薬組成物が予め充填してあってもよい。
【０１４２】
併用治療
本発明の化合物である、ＧＬＰ－１に対する二重アゴニスト、およびグルカゴン受容体は、他の薬理学的な有効化合物と、例えば、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ２０１４に言及されている全ての薬物、例えば、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ２０１４、第１章に言及されている全ての体重減少薬または食欲抑制薬と、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ２０１４、第５８章に言及されている全ての脂質低下薬と、Ｒｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ２０１４に言及されている全ての降圧薬および腎臓保護薬（ｎｅｐｈｒｏｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅｓ）と、またはＲｏｔｅ　Ｌｉｓｔｅ２０１４、第３６章に言及されている全ての利尿薬と、広範に組み合わせることができる。
【０１４３】
活性成分の併用を、特に作用における相乗作用的改善に用いることができる。これは、活性成分を患者に別々に投与することにより、または複数の活性成分が１つの医薬調製物に存在する併用生成物の形態において適用することができる。活性成分の別々の投与によって活性成分を投与する場合、これは同時に、または連続的に行うことができる。
【０１４４】
本明細書以降に言及する活性成分の殆どは、ＵＳＰ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｏｆ　Ｕ

ＳＡＮ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇ Ｎａｍｅｓ、ＵＳ薬局方、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ、２０１１年に開示されている。

【０１４５】

このような併用に適する他の活性物質には、特に、例えば、言及する徴候の１つに関して１つもしくはそれ以上の活性物質の治療効果を増強するもの、および／または１つもしくはそれ以上の活性物質の投与量の減少を可能にするものが含まれる。

【０１４６】

併用に適する治療薬には、例えば、以下のような抗糖尿病薬が含まれる：インスリンおよびインスリン誘導体、例えば：Ｇｌａｒｇｉｎｅ／Ｌａｎｔｕｓ（登録商標）、インスリングラルギン２７０～３３０Ｕ／ｍＬ（ＥＰ２３８７９８９Ａ）、インスリングラルギン３００Ｕ／ｍＬ（ＥＰ２３８７９８９Ａ）、Ｇｌｕｌｉｓｉｎ／Ａｐｉｄｒａ（登録商標）、Ｄｅｔｅｍｉｒ／Ｌｅｖｅｍｉｒ（登録商標）、Ｌｉｓｐｒｏ／Ｈｕｍａｌｏｇ（登録商標）／Ｌｉｐｒｏｌｏｇ（登録商標）、Ｄｅｇｌｕｄｅｃ／ＤｅｇｌｕｄｅｃＰｌｕｓ、Ａｓｐａｒｔ、基本のインスリンおよび類似体（例えば、ＬＹ－２６０５５４１、ＬＹ２９６３０１６、ＮＮ１４３６）、ＰＥＧ化インスリンＬｉｓｐｒｏ、Ｈｕｍｕｌｉｎ（登録商標）、Ｌｉｎｊｅｔａ、ＳｕｌｉＸｅｎ（登録商標）、ＮＮ１０４５、インスリンプラスＳｙｍｌｉｎ、ＰＥ０１３９、即効性および短時間作用型のインスリン（例えば、Ｌｉｎｊｅｔａ、ＰＨ２０、ＮＮ１２１８、ＨｉｎｓＢｅｔ）、（ＡＰＣ－００２）ヒドロゲル、経口、吸入可能、経皮、および舌下のインスリン（例えば、Ｅｘｕｂｅｒａ（登録商標）、Ｎａｓｕｌｉｎ（登録商標）、Ａｆｒｅｚｚａ、Ｔｒｅｇｏｐｉｌ、ＴＰＭ ０２、Ｃａｐｓｕｌｉｎ、Ｏｒａｌ－ｌｙｎ（登録商標）、Ｃｏｂａｌａｍｉｎ（登録商標）経口インスリン、ＯＲＭＤ－０８０１、ＮＮ１９５３、ＮＮ１９５４、ＮＮ１９５６、ＶＩＡｔａｂ、Ｏｓｈａｄｉ経口インスリン）。さらに、二官能性のリンカーによってアルブミンまたは別のタンパク質に結合しているインスリン誘導体もさらに含まれる。

ＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類似体、およびＧＬＰ－１受容体アゴニスト、例えば：リキシセナチド／ＡＶＥ００１０／ＺＰ１０／リキスミア、エキセナチド（Ｅｘｅｎａｔｉｄｅ）／エキセンジン－４／Ｂｙｅｔｔａ／Ｂｙｄｕｒｅｏｎ／ＩＴＣＡ ６５０／ＡＣ－２９９３、リラグルチド／Ｖｉｃｔｏｚａ、セマグルチド、タスポグルチド、Ｓｙｎｃｒｉａ／アルビグルチド、デュラグルチド、ｒエキセンジン－４、ＣＪＣ－１１３４－ＰＣ、ＰＢ－１０２３、ＴＴＰ－０５４、ラングレナチド（Ｌａｎｇｌｅｎａｔｉｄｅ）／ＨＭ－１１２６０Ｃ、ＣＭ－３、ＧＬＰ－１エリゲン（Ｅｌｉｇｅｎ）、ＯＲＭＤ－０９０１、ＮＮ－９９２４、ＮＮ－９９２６、ＮＮ－９９２７、ノデキセン（Ｎｏｄｅｘｅｎ）、Ｖｉａｄｏｒ－ＧＬＰ－１、ＣＶＸ－０９６、ＺＹＯＧ－１、ＺＹＤ－１、ＧＳＫ－２３７４６９７、ＤＡ－３０９１、ＭＡＲ－７０１、ＭＡＲ７０９、ＺＰ－２９２９、ＺＰ－３０２２、ＴＴ－４０１、ＢＨＭ－０３４、ＭＯＤ－６０３０、ＣＡＭ－２０３６、ＤＡ－１５８６４、ＡＲＩ－２６５１、ＡＲＩ－２２５５、エキセナチド－ＸＴＥＮ、およびグルカゴン－Ｘｔｅｎ。

ＤＰＰ－４インヒビター、例えば：アログリプチン／Ｎｅｓｉｎａ、Ｔｒａｊｅｎｔａ／リナグリプチン／ＢＩ－１３５６／Ｏｎｄｅｒｏ／Ｔｒａｊｅｎｔａ／Ｔｒａｄｊｅｎｔａ／Ｔｒａｙｅｎｔａ／Ｔｒａｄｚｅｎｔａ、サキサグリプチン／Ｏｎｇｌｙｚａ、シタグリプチン／Ｊａｎｕｖｉａ／Ｘｅｌｅｖｉａ／Ｔｅｓａｖｅ／Ｊａｎｕｍｅｔ／Ｖｅｌｍｅｔｉａ、Ｇａｌｖｕｓ／ビルダグリプチン、アナグリプチン、ゲミグリプチン、テネリグリプチン、メログリプチン（Ｍｅｌｏｇｌｉｐｔｉｎ）、トレラグリプチン、ＤＡ－１２２９、オマリグリプチン／ＭＫ－３１０２、ＫＭ－２２３、エボグリプチン（Ｅｖｏｇｌｉｐｔｉｎ）、ＡＲＩ－２２４３、ＰＢＬ－１４２７、ピノキサシン（Ｐｉｎｏｘａｃｉｎ）。

ＳＧＬＴ２インヒビター、例えば：Ｉｎｖｏｋａｎａ／カナグリフロジン、Ｆｏｒｘｉｇａ／ダパグリフロジン、レモグリフロジン、セリグロフロジン、エンパグリフロジン、イプラグリフロジン、トホグリフロジン、ルセオグリフロジン、ＬＸ－４２１１、エルグ

ツリフロジン／ＰＦ－０４９７１７２９、ＲＯ－４９９８４５２、ＥＧＴ－０００１４４２、ＫＧＡ－３２３５／ＤＳＰ－３２３５、ＬＩＫ０６６、ＳＢＭ－ＴＦＣ－０３９、

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

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

【０１４７】

他の適切な併用パートナーには：Ｃｙｃｌｏｓｅｔ、１１－ベーターＨＳＤのインヒビター（例えば、ＬＹ２５２３１９９、ＢＭＳ７７０７６７、ＲＧ－４９２９、ＢＭＳ８１６３３６、ＡＺＤ－８３２９、ＨＳＤ－０１６、ＢＩ－１３５５８５）、グルコキナーゼのアクチベーター（例えば、ＴＴＰ－３９９、ＡＭＧ－１５１、ＴＡＫ－３２９、ＧＫＭ－００１）、ＤＧＡＴのインヒビター（例えば、ＬＣＱ－９０８）、プロテインチロシンホスファターゼ１のインヒビター（例えば、トロズスクエミン（Ｔｒｏｄｕｓｑｕｅｍｉｎｅ））、グルコース－６－ホスファターゼのインヒビター、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビター、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼのインヒビター、グリコーゲンシンターゼキナーゼのインヒビター、ピルビン酸デヒドロキナーゼのインヒビター、アルファ２－アンタゴニスト、ＣＣＲ－２アンタゴニスト、ＳＧＬＴ－１インヒビター（例えば、ＬＸ－２７６１）、二重ＳＧＬＴ２／ＳＧＬＴ１インヒビターがある。

【０１４８】

例えば：ＨＭＧ－ＣｏＡ－レダクターゼインヒビター（例えば、シンバスタチン、アトルバスタチン）、フィブラート（例えば、ベザフィブラート、フェノフィブラート）、ニコチン酸およびその誘導体（例えば、ナイアシン）、ＰＰＡＲ－（アルファ、ガンマ、またはアルファ／ガンマ）アゴニストまたはモジュレーター（例えば、アレグリタザール（Ａｌｅｇｌｉｔａｚａｒ））、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、ＡＣＡＴインヒビター（例えば、アバシミブ（Ａｖａｓｉｍｉｂｅ））、コレステロール吸収インヒビター（例えば、エゼチミブ）、胆汁酸結合物質（例えば、コレスチラミン）、回腸胆汁酸輸送インヒビター、ＭＴＰインヒビター、またはＰＣＳＫ９のモジュレーターなどの、１つまたはそれ以上の脂質低下薬も併用パートナーとして適切である。

【０１４９】

ＨＤＬ上昇化合物、例えば：ＣＥＴＰインヒビター（例えば、トルセトラピブ、アナセトラピブ、ダルセトラピブ、エヴァセトラピブ、ＪＴＴ－３０２、ＤＲＬ－１７８２２、ＴＡ－８９９５）、またはＡＢＣ１レギュレーター。

【０１５０】

他の適切な併用パートナーは、例えば：シブトラミン、テソフェンシン、オルリスタット、カンナビノイド－１受容体のアンタゴニスト、ＭＣＨ－１受容体アンタゴニスト、ＭＣ４受容体アゴニスト、ＮＰＹ５またはＮＰＹ２アンタゴニスト（例えば、ベルネペリット）、ベーター３－アゴニスト、レプチンまたはレプチンミメティック、５ＨＴ２ｃ受容体のアゴニスト（例えば、ロルカセリン）、またはブプロピオン／ナルトレキソン、ブプロピオン／ゾニサミド、ブプロピオン／フェンテルミン、もしくはプラムリンチド／メトレプチンの併用など、肥満を処置するための１つまたはそれ以上の活性物質である。

【０１５１】

他の適切な併用パートナーは：
さらなる消化管ペプチド、例えば、ペプチドＹＹ３－３６（ＰＹＹ３－３６）またはその類似体、膵臓ポリペプチド（ＰＰ）またはその類似体。
グルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、ＧＩＰ受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、グレリンアンタゴニストまたはインバースアゴニスト、キセニンおよびその類似体。
【０１５２】
さらに、高血圧、慢性心不全、またはアテローム性動脈硬化症に影響を及ぼすための薬物、例えば：アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト（例えば、テルミサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、ロサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、タソサルタン、アジルサルタン）、ＡＣＥインヒビター、ＥＣＥインヒビター、利尿薬、ベータブロッカー、カルシウム拮抗薬、中枢作用性昇圧薬、アルファ－２－アドレナリン作用性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビター、血小板凝集インヒビター、およびその他、またはその組合せとの併用が適切である。
【０１５３】
別の一態様において、本発明は、ＧＬＰ－１およびグルカゴンに対する受容体に結合することにより、およびこれらの活性を変調することにより、影響を及ぼすことができる疾患または状態を処置または予防するのに適する薬物を調製するための、併用パートナーとして上記に記載した活性物質の少なくとも１つと組み合わせた、本発明による化合物または生理学的に許容されるその塩の使用に関する。これは、メタボリックシンドローム、特に上記に列挙した疾患または状態の１つ、最も詳しくは糖尿病もしくは肥満またはこれらの合併症の状況における疾患であるのが好ましい。
【０１５４】
本発明による化合物、または生理学的に許容されるその塩の、１つまたはそれ以上の活性物質との併用における使用は、同時に、別々に、または連続的に起こり得る。
【０１５５】
本発明による化合物、または生理学的に許容されるその塩の、別の活性物質との併用における使用は、同時に、または互い違いの時間であるが、特に短期の時間間隔内に起こり得る。これらを同時に投与する場合、２つの活性物質は患者に一緒に投与され；これらを互い違いの時間に用いる場合、２つの活性物質は患者に、１２時間以下、特に６時間以下の期間内に投与される。
【０１５６】
したがって、別の一態様において、本発明は、本発明による化合物、またはそのような化合物の生理学的に許容される塩、および併用パートナーとして上記に記載した少なくとも１つの活性物質を、場合により１つまたはそれ以上の不活性な担体および／または希釈剤と一緒に含む薬物に関する。
【０１５７】
本発明による化合物、または生理学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、およびこれらと併用されるさらなる活性物質は、共に、錠剤もしくはカプセル剤などの１製剤中に一緒に、またはいわゆるキットオブパーツなど、２つの同一の、もしくは異なる製剤中に別々に存在することができる。
【０１５８】
方法
用いる略語は以下の通りである：
ＡＡ　アミノ酸
ＡＥＥＡｃ　（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）アセチル
ｃＡＭＰ　環状アデノシン一リン酸
Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
ＢＯＰ　（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）ｔｒｉｓ（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン
ｔＢｕ　三級ブチル
ＤＣＭ　ジクロロメタン
Ｄｄｅ　１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキシリデン）－エチル
ｉｖＤｄｅ　１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキシリデン）－３－メチル－ブチル
ＤＩＣ　Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥＭ　ダルベッコ変法イーグル培地
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
ＤＭＳ　ジメチルスルフィド
ＥＤＴ　エタンジチオール
ＦＡ　ギ酸
ＦＢＳ　ウシ胎児血清
Ｆｍｏｃ　フルオレニルメチルオキシカルボニル
ＨＡＴＵ　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＢＳＳ　ハンクス平衡塩類溶液
ＨＢＴＵ　２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチル－ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＥＰＥＳ　２－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］エタンスルホン酸
ＨＯＢｔ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＯＳｕ　Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＨＴＲＦ　ホモジニアス時間分解蛍光（Ｈｏｍｏｇｅｎｏｕｓ　Ｔｉｍｅ　Ｒｅｓｏｌｖｅｄ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）
ＩＢＭＸ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン
ＬＣ／ＭＳ　液体クロマトグラフィー／質量分析法
Ｍｍｔ　モノメトキシ－トリチル
Ｐａｌｍ　パルミトイル
ＰＢＳ　リン酸緩衝食塩水
ＰＥＧ　ポリエチレングリコール
ＰＫ　薬物動態
ＲＰ－ＨＰＬＣ　逆相高速液体クロマトグラフィー
Ｓｔｅａ　ステアリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
Ｔｒｔ　トリチル
ＵＶ　紫外線
γＥ　γ－グルタメート

【０１５９】

ペプチド化合物の一般的合成

材料

様々なＲｉｎｋ－アミド樹脂（４－（２’，４’－ジメトキシフェニル－Ｆｍｏｃ－アミノメチル）－フェノキシアセトアミド－ノルロイシルアミノメチル樹脂、Ｍｅｒｃｋ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；４－［（２，４－ジメトキシフェニル）（Ｆｍｏｃ－アミノ）メチル］フェノキシアセトアミドメチル樹脂、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、０．２～０．７ｍｍｏｌ／ｇの範囲のローディング（ｌｏａｄｉｎｇ）で、ペプチドアミドの合成に用いた。

【０１６０】

Ｆｍｏｃ保護した天然のアミノ酸は、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃ．、Ｓｅｎｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｍｅｒｃｋ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、Ｉｒｉｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ、Ｂａｃｈｅｍ、Ｃｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、またはＭＡＴＲＩＸ Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎから購入した。合成を通して以下の標準のアミノ酸を用いた：Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｍｅｔ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｈｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ－ＯＨ。

【０１６１】

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

【０１６２】

固相ペプチド合成を、例えば、Ｐｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃ）または同様の自動合成機上で、標準のＦｍｏｃ化学反応およびＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡ活性化を用いて行った。溶媒としてＤＭＦを用いた。脱保護：２０％ピペリジン／ＤＭＦで２×２．５分間。洗浄：７×ＤＭＦ。カップリングＤＭＦ２×中、２：５：１０　２００ｍＭＡＡ／５００ｍＭ　ＨＢＴＵ／２Ｍ　ＤＩＰＥＡ２０分間。洗浄：５×ＤＭＦ。

【０１６３】

Ｌｙｓ－側鎖を修飾する場合は、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨまたはＦｍｏｃ－Ｌ－Ｌｙｓ（Ｍｍｔ）－ＯＨを、相当する位置で用いた。合成完了後、ｉｖＤｄｅ基を、文献の手順を修飾したものにしたがって（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．、３９巻、（１９９８年）、１６０３頁）、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を用いて除去した。ジクロロメタン中１％ＴＦＡで繰返し処理することにより、Ｍｍｔ基を除去した。樹脂を所望の酸のＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステルで処理し、またはＨＢＴＵ／ＤＩＰＥＡもしくはＨＯＢｔ／ＤＩＣなどのカップリング試薬を用いて、以下のアシル化を行った。

【０１６４】

合成したペプチドを全て、８２．５％ＴＦＡ、５％フェノール、５％水、５％チオアニソール、２．５％ＥＤＴからなるＫｉｎｇの切断カクテルで、樹脂から切断した。次いで、粗製ペプチドをジエチルエーテルまたはジイソプロピルエーテル中で沈殿させ、遠心分離し、凍結乾燥した。ペプチドを分析用ＨＰＬＣによって分析し、ＥＳＩ質量分析法によってチェックした。粗製のペプチドを、慣例的な分取用ＨＰＬＣ精製手順によって精製した。

【０１６５】

あるいは、ペプチドを、手操作の合成手順により合成した：乾燥させたＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂（０．６６ｍｍｏｌ／ｇ）０．３ｇを、ポリプロピレンフィルタを装着したポリエチレン製容器中に配置した。樹脂を、ＤＣＭ（１５ｍｌ）中１時間、およびＤＭＦ（１５ｍｌ）中１時間膨潤させた。樹脂上のＦｍｏｃ基を２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液で５分間および１５分間の２回、処理することにより脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。Ｋａｉｓｅｒ試験（定量方法）を、固体支持体からＦｍｏｃを除去されたことの確認に用いた。乾燥ＤＭＦ中Ｃ末端Ｆｍｏ

ｃ－アミノ酸（樹脂充填に相当する５等量過剰）を脱保護した樹脂に加え、ＤＭＦ中５等量過剰のＤＩＣおよびＨＯＢｔとカップリングを開始させた。反応混合物中の各反応物の濃度はおよそ０．４Ｍであった。混合物を室温で２時間、ローター上で回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。カップリング完了時、ペプチド樹脂アリコートに対するＫａｉｓｅｒ試験は陰性であった（樹脂上に着色なし）。第１のアミノ酸を付着させた後、樹脂中に非反応のアミノ基があれば、無水酢酸／ピリジン／ＤＣＭ（１：８：８）を用いて２０分間キャッピングして、配列のあらゆる欠失を回避した。キャッピング後、樹脂をＤＣＭ／ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６／６／６／６回）で洗浄した。ペプチジル樹脂に付着しているＣ末端アミノ酸上のＦｍｏｃ基を、２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液で５分間および１５分間の２回処理することにより、脱保護した。樹脂をＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。Ｆｍｏｃ脱保護完了時、ペプチド樹脂アリコートに対するＫａｉｓｅｒ試験は陽性であった。

【０１６６】

ＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂上の標的配列における残りのアミノ酸を、Ｆｍｏｃ　ＡＡ／ＤＩＣ／ＨＯＢｔ方法を用い、ＤＭＦ中樹脂充填に相当する５等量過剰を用いて、逐次的にカップリングさせた。反応混合物中の各反応物の濃度は、およそ０．４Ｍであった。混合物を室温で２時間、ローター上で回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。各カップリング工程およびＦｍｏｃ脱保護工程後、Ｋａｉｓｅｒ試験を行って反応の完全性を確認した。

【０１６７】

直鎖状配列が完成した後、分枝点または修飾点として用いたリジンのε－アミノ基を、ＤＭＦ中２．５％ヒドラジン水和物を用いて１５分間×２、脱保護し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）洗浄した。グルタミン酸のγ－カルボキシル終端をＬｙｓのε－アミノ基に、ＤＭＦ中、ＤＩＣ／ＨＯＢｔ法でＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＨ）－ＯｔＢｕを用いて付着させた（樹脂充填に関して５等量過剰）。混合物を室温で２時間、ローター上で回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６×３０ｍｌ）で洗浄した。グルタミン酸上のＦｍｏｃ基を、２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液で５分間および１５分間（各２５ｍｌ）の２回処理することにより脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。Ｆｍｏｃ脱保護完了時、ペプチド樹脂アリコートに対するＫａｉｓｅｒ試験は陽性であった。側鎖の分枝がまた、γグルタミン酸をもう１つ含んでいる場合、第２のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＨ）－ＯｔＢｕを、ＤＭＦ中、ＤＩＣ／ＨＯＢｔ法（樹脂充填に関して５等量過剰）でのγグルタミン酸の遊離のアミノ基に対する付着に用いた。混合物を室温で２時間、ローター上で回転させた。樹脂をろ過し、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６×３０ｍｌ）で洗浄した。γ－グルタミン酸上のＦｍｏｃ基を、２０％（ｖ／ｖ）ピペリジン／ＤＭＦ溶液で５分間および１５分間（２５ｍｌ）の２回処理することにより脱保護した。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。Ｆｍｏｃ脱保護完了時、ペプチド樹脂アリコートに対するＫａｉｓｅｒ試験は陽性であった。

【０１６８】

グルタミン酸の側鎖に対するパルミチン酸およびステアリン酸の付着：

γグルタミン酸の遊離のアミノ基に、ＤＭＦ中に溶解したパルミチン酸またはステアリン酸（５等量）を加え、ＤＭＦ中ＤＩＣ（５等量）およびＨＯＢｔ（５等量）を加えることにより、カップリングを開始させた。樹脂を、ＤＭＦ／ＤＣＭ／ＤＭＦ（各６：６：６回）で洗浄した。

【０１６９】

樹脂からのペプチドの最終的な切断：

手操作の合成により合成したペプチジル樹脂を、ＤＣＭ（６×１０ｍｌ）、ＭｅＯＨ（６×１０ｍｌ）、およびエーテル（６×１０ｍｌ）で洗浄し、真空乾燥機で一夜乾燥させた。固体支持体からのペプチドの切断を、ペプチド樹脂を室温で３時間、試薬カクテル（８０．０％ＴＦＡ／５％チオアニソール／５％フェノール／２．５％ＥＤＴ、２．５％Ｄ

ＭＳ、および５％ＤＣＭ）で処理することによって実現した。切断混合物をろ過により収集し、樹脂をＴＦＡ（２ｍｌ）およびＤＣＭ（２×５ｍｌ）で洗浄した。過剰のＴＦＡおよびＤＣＭを、窒素下で小体積に濃縮し、少量のＤＣＭ（５～１０ｍｌ）を樹脂に加え、窒素下で蒸発させた。プロセスを３～４回繰り返して、揮発性不純物の殆どを除去した。残渣を０℃に冷却し、無水エーテルを加えてペプチドを沈殿させた。沈殿したペプチドを遠心分離し、上清のエーテルを除去し、新たなエーテルをペプチドに加え、再び遠心分離した。粗製試料を、分取ＨＰＬＣで精製し、凍結乾燥した。ペプチドの同一性をＬＣＭＳによって確認した。

【０１７０】

分析用ＨＰＬＣ／ＵＰＬＣ

方法Ａ：２１０～２２５ｎｍで検出

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ（商標）Ｃ１８　１．７μｍ（１５０×２．１ｍｍ）、５０℃

溶媒：Ｈ２Ｏ＋１％ＦＡ：ＡＣＮ＋１％ＦＡ（流速０．６ｍｌ／分）

勾配：９５：５（０分）から９５：５（１分）から３５：６５（３分）から５５：４５（２３分）から５：９５（２４分）から７５：５（２５分）から９５：５（３０分）

場合により、エレクトロスプレーポジティブイオンモードの、質量分析計：ＬＣＴ　Ｐｒｅｍｉｅｒで

【０１７１】

方法Ｂ：検出２１０～２２５ｎｍ

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＣＳＨ（商標）Ｃ１８　１．７μｍ（１５０×２．１ｍｍ）、５０℃

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

勾配：８０：２０（０分）から８０：２０（３分）から２５：７５（２３分）から２：９８（２３．５分）から２：９８（３０．５分）から８０：２０（３１分）から８０：２０（３７分）

場合により、エレクトロスプレーポジティブイオンモードの、質量分析計：ＬＣＴ　Ｐｒｅｍｉｅｒで

【０１７２】

方法Ｃ：２２０ｎｍで検出

カラム：ＹＭＣ－ＰＡＣＫ－ＯＤＳ－Ａ、Ｃ１８（１０×２５０ｍｍ、５μｍ）、２５℃

溶媒：H_2O＋０．１％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ（流速１ｍｌ／分）

勾配：０～２分＝２０～３０％バッファーＢ、２～３０分＝３０～６０％バッファーＢ

【０１７３】

方法Ｄ：２２０ｎｍで検出

カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｉｃｈ、Ｃ１８（２）、（２０×２５０ｍｍ、５μｍ）、２５℃

溶媒：H_2O＋０．１％ＴＦＡ：ＡＣＮ＋０．１％ＴＦＡ（流速１ｍｌ／分）

勾配：０～２分＝２％バッファーＢ、２～５分＝２～２０％バッファーＢ、５～１１．５分＝２０～２７％バッファーＢ、１１．５～３５分＝２７％バッファーＢ、３５～３５．０１分＝２７～１００％バッファーＢ、流速２０ｍＬ／分で。

【０１７４】

一般的な分取ＨＰＬＣ精製手順

粗製ペプチドを、Ａｋｔａ　Ｐｕｒｉｆｉｅｒシステム上、Ｊａｓｃｏ　ｓｅｍｉｐｒｅｐ　ＨＰＬＣシステム上、またはＡｇｉｌｅｎｔ　１１００　ＨＰＬＣシステム上のいずれかで精製した。精製しようとする粗製ペプチドの量に応じて、様々なサイズおよび様々な流速の分取用ＲＰ－Ｃ１８－ＨＰＬＣカラムを用いた。アセトニトリル＋０．１％ＴＦＡ（Ｂ）および水＋０．１％ＴＦＡ（Ａ）を、溶離液として使用した。生成物を含む分画を収集し、凍結乾燥させて、典型的にＴＦＡ塩である、精製生成物を得た。

【０１７５】

エキセンジン－４誘導体の溶解性および安定性試験
ペプチドバッチの溶解性および安定性を試験する前に、その純度（ＨＰＬＣ－ＵＶ）を決定した。
【０１７６】
溶解性試験に対して、標的の濃度は、純粋化合物１０ｍｇ／ｍｌであった。したがって、固体試料からの溶液を、予め決定した％純度に基づいて１０ｍｇ化合物の濃度を含む様々なバッファー系で調製した。４５００ｒｐｍで２０分、遠心分離することによって得た、上清から2時間穏やかに振盪した後、ＨＰＬＣ－ＵＶを行った。
【０１７７】
次いで、０．２μＬ注射を、ＤＭＳＯ中１．２ｍｇ／ｍＬ濃度のペプチドの保存溶液（純度％に基づいて）で得たＵＶピーク面積と比較することによって溶解性を決定し、０．２～２μｌの範囲の様々な体積を注射した。この分析は、安定性試験に対する出発点（ｔ０）にもなった。
【０１７８】
安定性試験には、溶解性に対して得た上清のアリコートを、４０℃で７日間貯蔵した。この時間経過の後、試料を４５００ｒｐｍで２０分間遠心分離し、０．２μＬの上清をＨＰＬＣ－ＵＶで分析した。
【０１７９】
残余のペプチドの量を決定するために、ｔ０およびｔ７の標的化合物のピーク面積を比較し、以下の等式
残余ペプチド％＝［（ｔ７のペプチドのピーク面積）×１００］／ｔ０のペプチドのピーク面積
にしたがって「残余ペプチド％」が得られた。
【０１８０】
安定性は「残余のペプチドの％」として表される。
【０１８１】
ＨＰＬＣ／ＵＰＬＣ方法として方法Ｂを用い、２１４ｎｍで検出した。
【０１８２】
ＧＬＰ－１受容体、グルカゴン受容体、およびＧＩＰ受容体の効能に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ細胞アッセイ
受容体に対する化合物のアゴニズムを、ヒトＧＬＰ－１、グルカゴン、またはＧＩＰ受容体を安定して発現するＨＥＫ－２９３細胞株のｃＡＭＰ反応を測定する機能的アッセイによって決定した。
【０１８３】
細胞のｃＡＭＰ含量を、ＨＴＲＦ（ホモジニアス時間分解蛍光）をベースとしたＣｉｓ　ｂｉｏ　Ｃｏｒｐ．（カタログ番号６２ＡＭ４ＰＥＣ）からのキットを用いて決定した。調製のため、細胞をＴ１７５培養フラスコ中に分割し、培地（ＤＭＥＭ／１０％ＦＢＳ）中で一夜増殖させてほぼコンフルエントにした。次いで、培地を除去し、カルシウムおよびマグネシウムを欠くＰＢＳで細胞を洗浄し、引き続きアキュターゼ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　カタログ番号Ａ６９６４）でプロテイナーゼ処理した。剥離した細胞を洗浄し、アッセイバッファー（１×ＨＢＳＳ；２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０．１％　ＢＳＡ、２ｍＭ　ＩＢＭＸ）中に再懸濁し、細胞密度を決定した。次いで、これらを４００００細胞／ｍｌに希釈し、２５μｌアリコートを、９６ウエルプレートのウエル中に懸濁した。測定のため、アッセイバッファー中の試験化合物２５μｌをウエルに加え、引き続き室温で３０分間インキュベートした。溶解バッファー（キットの構成成分）中に希釈したＨＴＲＦ試薬を加えた後、プレートを1時間インキュベートし、引き続き６６５／６２０ｎｍで蛍光比を測定した。最大反応の５０％活性化を引き起こした濃度（ＥＣ５０）を決定することによって、アゴニストのｉｎ　ｖｉｔｒｏの作用強度を定量した。
【０１８４】
マウスにおけるエキセンジン－４誘導体を定量するための生物学的分析スクリーニング方

法

マウスに１ｍｇ／ｋｇを皮下投与（ｓ．ｃ．）する。マウスを屠殺し、適用後０．２５、０．５、１、２、４、８、１６、および２４時間後に血液試料を採取する。タンパク質を沈殿させた後、液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ／ＭＳ）により血漿試料を分析する。ＰＫパラメータおよび半減期を、ＷｉｎｏｎＬｉｎバージョン５．２．１（非コンパートメントモデル）を用いて算出した。

【０１８５】

マウスにおける胃排出および腸通過

体重が２０ｇから３０ｇの間のＮＭＲＩ雌マウスを用いる。マウスを、少なくとも１週間、収容条件に順応させる。

【０１８６】

水は常時摂取可能にしたまま、マウスを一夜絶食させる。試験日、マウスの体重を測り、１匹ずつケージに入れ、３０分間、餌５００ｍｇを自由に食べさせ、水は除去する。３０分の摂食時間の終わりに、残りの餌を除去し、体重を測定する。６０分後、着色した、カロリーのないボーラスを、胃管栄養法により胃の中に注入する。試験化合物／基準化合物、または対照群ではビヒクルを皮下投与して、着色したボーラスを投与した場合にＣｍａｘに到達させる。さらに３０分後、動物を屠殺し、胃および小腸を準備する。満たされた胃の重量を測定し、空にし、注意深く清浄にし、乾燥させ、再び重量測定する。算出した胃内容物は、胃排出の度合いを指し示す。力を加えずに小腸をまっすぐにし、長さを測定する。次いで、消化管（ｇｕｔ）の胃の始まりから腸内容物のボーラスが最も移動した先端までの距離を測定する。腸通過を、後者の距離と小腸の長さの合計とのパーセントにおける関係として示す。

雌および雄両方のマウスについて、同等のデータを得ることができる。

【０１８７】

Ｅｖｅｒｓｔａｔ　６．０で、一元配置のＡＮＯＶＡ、引き続き事後検定としてダネットまたはＮｅｗｍａｎ－Ｋｅｕｌｓによって、統計学的分析をそれぞれ行う。ｐ＜０．０５レベルの差を、統計学的に有意とみなす。事後検定としてダネット検定を適用して、ビヒクル対照のみに対して比較する。Ｎｅｗｍａｎ－Ｋｅｕｌの検定を全ての対比較に適用する（すなわち、ビヒクルおよび対照群に対して）。

【０１８８】

マウスにおける餌摂取の自動化評価

体重が２０ｇから３０ｇの間のＮＭＲＩ雌マウスを用いる。マウスを、少なくとも１週間、収容条件に順応させ、少なくとも１日間、１匹ずつ評価用装置のケージに入れ、そのとき基礎データを同時に記録する。試験日、試験生成物を消灯期（１２時間消灯）近くに皮下投与し、後で餌消費量の評価を直接開始する。評価には、２２時間にわたる継続的なモニタリング（３０分ごと）が含まれる。この手順を数日間にわたって繰り返すことが可能である。評価を２２時間に制限したのは、動物の体重を再測定し、餌および水を再充填し、手順の間に薬物を投与するのを可能にする実際的な理由のためである。結果を、２２時間にわたって蓄積したデータとして評価し、または３０分の間隔に対して差別化することができる。

雌および雄両方のマウスについて、同等のデータを得ることができる。

【０１８９】

Ｅｖｅｒｓｔａｔ６．０で、繰返し測定に対する二元配置のＡＮＯＶＡ、およびダネットの事後検定によって統計学的分析を行う。ｐ＜０．０５レベルの差を、統計学的に有意とみなす。

【０１９０】

食餌誘発性肥満（ＤＩＯ）Ｃ５７ＢＬ／６雌マウスにおける血中グルコースおよび体重に対する皮下処置後の急性および慢性効果

Ｃ５７ＢＬ／６Ｈａｒｌａｎマウスを、グループで、特定病原体フリーのバリア設備中１２時間の明／暗周期で、水および標準食餌または高脂肪食餌を自由にとらせて収容する

。高脂肪食餌を予め摂取させた後、各群の平均体重が同様になるように、マウスを処置群（ｎ＝８）に層別化する。標準固形試料を適宜にとらせた、齢数をマッチさせた群を、標準対照群として含める。実験前に、マウスにビヒクル溶液を皮下（ｓ．ｃ．）注射し、３日間体重測定して手順に順応させる。

【０１９１】

１）摂食ＤＩＯ雌マウスにおける血中グルコースに対する急性効果：ビヒクル（リン酸バッファー溶液）またはエキセンジン－４誘導体（リン酸バッファーに溶解）をそれぞれ第１投与（ｓ．ｃ．）する直前に最初の血液試料を採取する。投与体積は５ｍＬ／ｋｇである。実験の間、動物に、水および相当する食餌をとらせる。血中グルコースレベルを、ｔ＝０時間、ｔ＝１時間、ｔ＝２時間、ｔ＝３時間、ｔ＝４時間、ｔ＝６時間、およびｔ＝２４時間に測定する（方法：Ａｃｃｕ－Ｃｈｅｃｋグルコメーター（ｇｌｕｃｏｍｅｔｅｒ））。採血は、麻酔せずに尾の切開によって行う。

【０１９２】

２）ＤＩＯ雌マウスにおける体重に対する慢性効果：マウスを毎日２回、明期の始めおよび終わりのそれぞれ朝および夕方に、ビヒクルまたはエキセンジン－４誘導体のいずれかで４週間、ｓ．ｃ．処置する。体重を毎日記録する。処置を開始する２日前、および２６日目、全脂肪体積を核磁気共鳴分析法（ＮＭＲ）によって測定する。

【０１９３】

Ｅｖｅｒｓｔａｔ６．０で、二元配置のＡＮＯＶＡの繰返し測定、およびダネットの事後検定（グルコースプロファイル）、ならびに一元配置のＡＮＯＶＡ、引き続きダネットの事後検定（体重、体脂肪）によって統計学的分析を行う。ｐ＜０．０５レベルの、ビヒクル処置したＤＩＯ対照マウスに対する差を、統計学的に有意とみなす。

【０１９４】

糖尿病ｄｂｄｂ雌マウスにおけるグルコース、ＨｂＡ１ｃ、および経口グルコース耐性に対する４週間の処置の効果（方法４）

非絶食時平均グルコース値が１４．５ｍｍｏｌ／ｌであり体重が３７～４０ｇの、８週齢の糖尿病ｄｂｄｂ雌マウスを用いる。マウスに個々に印をつけ、少なくとも１週間収容条件に順応させる。

【０１９５】

試験開始７日前、非絶食時グルコースおよびＨｂＡ１ｃに対するベースライン値を測定し、試験開始５日前、マウスをＨｂＡ１ｃ値にしたがって群およびケージに割り当てて（１ケージあたりマウス５匹、１群あたり１０匹）、確実に群間に低値および高値が等しく分布するようにする（層別化）。

【０１９６】

毎日２回、朝および夕方に皮下投与により、マウスを４週間処置する。試験２１日目に尾の先端からＨｂＡ１ｃ用の血液試料を得、経口グルコース耐性を４週目に評価する。

【０１９７】

経口グルコース耐性試験を、前もって化合物を余計に投与せずに朝に行って、慢性処置および急性未満の化合物投与の効果を主に評価する。経口グルコース投与（２ｇ／ｋｇ、ｔ＝０分）４時間前に、マウスを絶食させる。グルコース投与前、および１５、３０、６０、９０、１２０、および１８０分に血液試料を採取する。最終の採血後に摂食を回復する。結果を、ベースラインからの、グルコースはｍｍｏｌ／ｌにおけるおよびＨｂＡ１ｃは％単位の変化として表す。

【０１９８】

Ｅｖｅｒｓｔａｔバージョン６．０でＳＡＳに基づき、一元配置のＡＮＯＶＡにより、引き続きダネットの事後検定により、ビヒクル対照に対して、統計学的分析を行う。ｐ＜０．０５レベルの差を、統計学的に有意とみなす。

【０１９９】

非絶食糖尿病ｄｂｄｂ雌マウスにおけるグルコース低下

非絶食時の平均グルコース値が２０～２２ｍｍｏｌ／ｌであり体重が４２ｇ±０．６ｇ

（ＳＥＭ）である糖尿病ｄｂｄｂ雌マウスを用いる。マウスに個々に印をつけ、少なくとも１週間収容条件に順応させる。

【０２００】

試験開始３～５日前、マウスを非絶食時のグルコース値にしたがって群およびケージに割り当てて（１ケージあたりマウス４匹、１群あたり８匹）、確実に群間に低値および高値が等しく分布するようにする（層別化）。試験日、マウスの体重を測り、投与する（ｔ＝０）。化合物を投与する直前に餌を除去したが、水は依然として摂取可能とし、尾の切開で第一の血液試料を採取する（ベースライン）。３０、６０、９０、１２０、２４０、３６０、および４８０分に、尾の切開でさらなる血液試料を採取する。

【０２０１】

Ｅｖｅｒｓｔａｔバージョン６．０でＳＡＳに基づき、繰返し測定の二元配置のＡＮＯＶＡ、引き続きダネットの事後検定により、ビヒクル対照に対して、統計学的分析を行う。ｐ＜０．０５レベルの差を、統計学的に有意とみなす。

【実施例】

【０２０２】

本発明を以下の実施例によってさらに説明する。

【０２０３】

（実施例１）

配列番号８の合成

方法に記載した手操作の合成手順を、乾燥させたＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂（０．６６ｍｍｏｌ／ｇ）に対して行った。Ｆｍｏｃ合成の戦略をＤＩＣ／ＨＯＢｔ活性化とともに適用した。１４位にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨおよび１位にＢｏｃ－Ｈｉｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨを用いた。ｉｖＤｄｅ－基を、文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．、３９巻、（１９９８年）、１６０３頁）を改変したものにしたがって、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を用いて、樹脂上のペプチドから切断した。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．、３６巻、１９９０年、２５５～２６６頁）で樹脂から切断した。粗製生成物を、アセトニトリル／水勾配（両方とも０．１％ＴＦＡを含むバッファー）を用いてＷａｔｅｒｓカラム（Ｓｕｎｆｉｒｅ、Ｐｒｅｐ　Ｃ１８）上の分取ＲＰ－ＨＰＬＣによって精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳによって分析した（方法Ｃ）。保持時間１２．６６分のピークのもとに見出された質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチドの質量は４５５７．６であることが明らかになり、これは予想値である４５５８．２２と一致する。

【０２０４】

（実施例２）

配列番号１１の合成

方法に記載した手操作の合成手順を、乾燥させたＲｉｎｋアミドＭＢＨＡ樹脂（０．６６ｍｍｏｌ／ｇ）に対して行った。Ｆｍｏｃ合成の戦略をＤＩＣ／ＨＯＢｔ活性化とともに適用した。１４位にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｖＤｄｅ）－ＯＨおよび１位にＢｏｃ－Ｈｉｓ（Ｂｏｃ）－ＯＨを用いた。ｉｖＤｄｅ－基を、文献の手順（Ｓ．Ｒ．Ｃｈｈａｂｒａら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．、３９巻、（１９９８年）、１６０３頁）を改変したものにしたがって、ＤＭＦ中４％ヒドラジン水和物を用いて、樹脂上のペプチドから切断した。ペプチドを、Ｋｉｎｇのカクテル（Ｄ．Ｓ．Ｋｉｎｇ、Ｃ．Ｇ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｒｅｓ．、３６巻、１９９０年、２５５～２６６頁）で樹脂から切断した。粗製生成物を、アセトニトリル／水勾配（両方とも０．１％ＴＦＡを含むバッファー）を用いてＷａｔｅｒｓカラム（Ｓｕｎｆｉｒｅ、Ｐｒｅｐ　Ｃ１８）上の分取ＲＰ－ＨＰＬＣによって精製した。精製したペプチドをＬＣＭＳによって分析した（方法Ｄ）。保持時間１４．４０分のピークのもとに見出された質量シグナルの逆重畳積分により、ペプチドの質量は４６７３．６であることが明らかになり、これは予想値である４６７３．３２と一致する。

【０２０５】
類似の方法で、配列番号６、７、９、１０、および１２～２９ならびに３１～３５の以下のペプチドを合成し、特徴付けた（方法Ａ～Ｄ）、表３を参照されたい。
【０２０６】
【表４】

表3:合成したペプチドのリスト、および算出分子量対実測分子量の比較

配列番号	算出質量	実測分子量	モノアイソトピック質量または平均質量
6	4563.2	4561.6	平均
7	4572.2	4571.6	平均
8	4558.2	4557.6	平均
9	4574.2	4574,7	平均
10	4574.2	4573.7	平均
11	4673.3	4673.6	平均
12	4544.2	4543.2	平均
13	4675.3	4676.1	平均
14	4546.2	4546.2	平均
15	4560.2	4560,0	平均
16	4565.2	4564,5	平均
17	4622.3	4621,3	平均
18	4537.2	4536,4	平均
19	4551.2	4550.7	平均
20	4565.2	4564,4	平均
21	4661.3	4660.6	平均
22	4666.3	4665.4	平均
23	4649.4	4649,2	モノアイソトピック
24	4664.3	4662.9	平均
25	4574.2	4573.7	平均
26	4663.4	4663,39	モノアイソトピック
27	4831.5	4831,60	モノアイソトピック
28	4859.6	4859,70	モノアイソトピック
29	4875.4	4875,70	モノアイソトピック
31	4727.5	4727.5	モノアイソトピック
32	4179.7	4178.7	平均
33	4181.7	4181.4	平均
34	4218.7	4217.7	平均
35	4220.7	4220.1	平均

【０２０７】
類似の方法で、以下の表４のペプチドを合成することができる。
【０２０８】
【表５】

表4: 類似の方法で合成することができるペプチドのリスト

配列番号
30

【０２０９】

（実施例３）
安定性および溶解性
ペプチド化合物の溶解性および安定性を、「方法」に記載した通りに評価した。結果を表５に示す。
【０２１０】
【表６】

表5:安定性および溶解性

配列番号	安定性 (pH4.5) [%]	安定性 (pH7.4) [%]	溶解性 (pH4.5) [μg/ml]	溶解性 (pH7.4) [μg/ml]
1 (エキセンジン-4)	100.0	77.5	933.6	1000
9	-	-	>5000	>5000
10	92.7	93.4	>5000	>5000
11	97.5	95.8	>5000	>5000
12	96.7	92.0	>5000	>5000
16	94.0	98.0	>5000	>5000
20	95.6	95.2	>5000	>5000

【０２１１】
（実施例４）
ＧＬＰ－１、ＧＩＰ、およびグルカゴン受容体に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏのデータ
ＧＬＰ－１、グルカゴン、およびＧＩＰ受容体でのペプチド化合物の作用強度を、ヒトグルカゴン受容体（ｈＧＣＧ　Ｒ）、ヒトＧＩＰ（ｈＧＩＰ　Ｒ）、およびヒトＧＬＰ－１受容体（ｈＧＬＰ－１　Ｒ）を発現する細胞を、「方法」に記載した通りに、濃度を増大させながら列挙する化合物に曝露し、形成したｃＡＭＰを測定することによって測定した。
【０２１２】
エキセンジン－４誘導体の、ヒトＧＬＰ－１受容体（ｈＧＬＰ－１　Ｒ）、ヒトグルカゴン受容体（ｈＧＣＧ　Ｒ）、およびヒトＧＩＰ（ｈＧＩＰ　Ｒ）での活性との結果を表６に示す。
【０２１３】

【表７】

表6.GLP-1、グルカゴン、およびGIP受容体でのエキセンジン-4ペプチド類似体のEC50値(pMで示す)

配列番号	EC50 hGLP-1R	EC50 hグルカゴン-R	EC50 hGIP-R
1	**0.4**	**>10000000**	**12500.0**
6	**9.4**	**309.0**	**60.7**
7	**6.5**	**5.8**	**25.6**
8	**4.5**	**24.5**	**25.8**
9	**4.0**	**24.9**	**475.0**
10	**3.4**	**6.9**	**71.1**
11	**1.4**	**8.9**	**7.9**
12	**3.3**	**12.8**	**8.8**
13	**1.4**	**22.5**	**79.0**
14	**4.1**	**58.4**	**437.0**
15	**4.4**	**64.0**	**555.0**
16	**4.5**	**65.2**	**527.0**
17	**8.6**	**79.2**	**1420.0**
18	**3.0**	**225.0**	**747.0**
19	**3.5**	**129.0**	**400.0**
20	**3.7**	**11.7**	**28.1**
21	**0.8**	**85.9**	**99.4**
22	**1.9**	**81.6**	**143.0**
23	**1.2**	**124.0**	**350.0**
24	**4.5**	**261.0**	**19.9**
25	**8.1**	**39.9**	**407.0**
26	**1.4**	**18.7**	**44.7**
27	1.4	23.4	9.5
28	3.8	17.1	17.0
29	4.7	17.9	47.6

【０２１４】

（実施例５）

比較試験

１４位に親油性付着を有する官能化されたアミノ酸を含む、選択された本発明のエキセンジン－４誘導体を、この１４位に「非官能化」アミノ酸またはアセチル化されているリジン残基を有し、他の点では同一のアミノ酸配列を有する相当する化合物に対して試験した。基準の対の化合物、ならびにＧＬＰ－１、グルカゴン、およびＧＩＰ受容体における相当するＥＣ５０値（ｐＭにおいて示す）を表７に示す。示す通り、本発明のエキセンジン－４誘導体は、「非官能化」アミノ酸またはアセチル化されているリジンを１４位に有する化合物に比べて、グルカゴン受容体に対して優れた活性を示す。

【０２１５】

【表８】

表7.14位に非官能化アミノ酸を含むエキセンジン-4誘導体　対　14位に官能化されているアミノ酸を含み、他の点では同一のアミノ酸配列を有するエキセンジン-4誘導体の比較。GLP-1、グルカゴン、およびGIP受容体のEC50値をpMにおいて示す(K=リジン、M=メチオニン、γE-x53=(S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル-、γE-x70=(S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチリル-、Ac=アセテート、γE-γE-x53=(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリルアミノ)-ブチリル-)

配列番号	EC50 hGLP-1R	EC50 hグルカゴン-R	EC50 hGIP-1	１４位の残基
32	**0.6**	**406.0**	**12.7**	**M**
34	**0.7**	**828.5**	**25.4**	**K(Ac)**
7	**6.5**	**5.8**	**25.6**	**K(γE-x70)**
11	**1.4**	**8.9**	**7.9**	**K(γE-γE-x53)**
12	**3.3**	**12.8**	**8.8**	**K(γE-x53)**
33	**0.6**	**1480.0**	**1930.0**	**M**
35	**0.4**	**2860.0**	**4040.0**	**K(Ac)**
13	**1.4**	**22.5**	**79.0**	**K(γE-γE-x53)**
14	**4.1**	**58.4**	**437.0**	**K(γE-x53)**
25	**8.1**	**39.9**	**407.0**	**K(γE-x70)**

【０２１６】

（実施例６）

マウスにおける薬物動態試験

薬物動態プロファイルを、「方法」に記載した通りに決定した。算出した$T_{1/2}$およびＣｍａｘ値を表８に示す。

【０２１７】

【表９】

表8.マウスにおけるエキセンジン-4誘導体の薬物動態プロファイル

配列番号	T1/2 [h]	Cmax [ng/ml]
11	3.3	3510
20	4.5	4020

【０２１８】

【表１０】

表9:配列

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

【０２１９】

【表１１】

18	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x53)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
19	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-D-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
20	H-S-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
21	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-D-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
22	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
23	H-dSer-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-D-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
24	H-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
25	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-x70)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
26	H-S-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
27	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(AEEAc-AEEAc-gE-x53)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
28	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(AEEAc-AEEAc-gE-x70)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
29	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(AEEAc-AEEAc-AEEAc-x70)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
30	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(AEEAc-AEEAc-gE-x99)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
31	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γE-γE-x53)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-K-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
32	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
33	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
34	H-Aib-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(Ac)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
35	H-dSer-H-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(Ac)-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

【配列表】

2017512800000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/057418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/435
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/088116 A2 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP [US]; DIMARCHI RICHARD D [US]; WARD BRIAN) 28 June 2012 (2012-06-28) paragraph [0013] - paragraph [0002]; claims 1-136	1-26
A	CN 101 663 317 A (COVX TECHNOLOGIES IRELAND LTD) 3 March 2010 (2010-03-03) page 39 - page 43; claims 1-103	1-26
A	WO 2013/192130 A1 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP [US]; HOFFMANN LA ROCHE [US]; HOFFMANN LA) 27 December 2013 (2013-12-27) paragraph [0011] - paragraph [0090]; claims 1-87	1-26

-/--

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

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 June 2015	19/06/2015

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

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/057418

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2009 121626 A (KOVEHKS TEKNOLODZHIZ AJEHLEHND LTD [IE]) 10 February 2011 (2011-02-10) claims 1-25 abstract	1-26
A	PAN CLARK Q ET AL: "Design of a long acting peptide functioning as both a glucagon-like peptide-1 receptor agonist and a glucagon receptor antagonist", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US, vol. 281, no. 18, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 12506-12515, XP002529523, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.M600127200 [retrieved on 2006-02-27] tables 1-5 abstract	1-26

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/057418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012088116 A2	28-06-2012	AR 084459 A1	15-05-2013
		AU 2011349331 A1	11-07-2013
		CA 2821766 A1	28-06-2012
		CL 2013001783 A1	24-01-2014
		CN 103458920 A	18-12-2013
		CO 6761302 A2	30-09-2013
		CR 20130295 A	09-10-2013
		EA 201390941 A1	30-12-2013
		EC SP13012697 A	31-10-2013
		EP 2654773 A2	30-10-2013
		JP 2014507402 A	27-03-2014
		KR 20130132931 A	05-12-2013
		MA 34885 B1	01-02-2014
		PE 01862014 A1	13-02-2014
		SG 191194 A1	31-07-2013
		US 2012238493 A1	20-09-2012
		US 2013116173 A1	09-05-2013
		WO 2012088116 A2	28-06-2012
CN 101663317 A	03-03-2010	NONE	
WO 2013192130 A1	27-12-2013	AR 091478 A1	04-02-2015
		AU 2013277372 A1	11-12-2014
		CA 2877127 A1	27-12-2013
		CN 104583233 A	29-04-2015
		CO 7170125 A2	28-01-2015
		EP 2864350 A1	29-04-2015
		IL 236386 A	26-02-2015
		KR 20150039748 A	13-04-2015
		PH 12014502857 A1	23-02-2015
		TW 201402603 A	16-01-2014
		WO 2013192130 A1	27-12-2013
RU 2009121626 A	10-02-2011	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*3/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/06		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*3/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０３	
			Ａ６１Ｐ	3/04		

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

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

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA19 CA53 CA59 DB35 NA14 ZA362
ZA422 ZA452 ZA702 ZC332 ZC352
4H045 AA10 AA30 BA10 BA19 CA40 DA30 EA20 FA10 FA74