

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7064103号

(P7064103)

(45)発行日 令和4年5月10日(2022.5.10)

(24)登録日 令和4年4月26日(2022.4.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 14/575 (2006.01)

C 0 7 K 14/575

Z N A

C 0 7 K 1/00 (2006.01)

C 0 7 K 1/00

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/22

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

請求項の数 33 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-513043(P2019-513043)

(86)(22)出願日 平成29年9月11日(2017.9.11)

(65)公表番号 特表2019-534248(P2019-534248
A)

(43)公表日 令和1年11月28日(2019.11.28)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/072718

(87)国際公開番号 WO2018/046719

(87)国際公開日 平成30年3月15日(2018.3.15)

審査請求日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(31)優先権主張番号 16188024.0

(32)優先日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 502453045

ジールランド ファーマ アクティーゼルス
カブデンマーク国, デーコー - 2 8 6 0 ス
ボ -, スtudマーゲン 1 1

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミリン類似体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

R¹ - Z - R²

{ 式中、

R¹は、水素、C₁₋₄アシル、ベンゾイルまたはC₁₋₄アルキル、あるいは半減期延長部分
Mであり、ここで、Mは、10～24個のC原子を有する炭化水素鎖を含む親油性置換基
であり、直接又はリンカー部分Lを介してZに連結され；R²は、OHまたはNHR³であり、ここで、R³は水素またはC₁₋₃アルキルであり；な
らびに

Zは、以下の式I：

X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-Ala-Thr-X₁₀-Arg-Leu-Ala-X₁₄-Phe-Leu-X₁₇-Arg-X₁₉-
X₂₀-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X₂₇-Ser-Ser-Thr-Glu-X₃₂-Gly-Ser-X₃₅-Thr-X₃₇

(I)

{ 式中、

X₁は、A r g、L y sおよびG l uから成る群から選択され；X₃は、G l y、G l nおよびP r oから成る群から選択され；X₄は、T h rおよびG l uから成る群から選択され；X₅は、A l aおよびL e uから成る群から選択され；X₆は、T h rおよびS e rから成る群から選択され；

X 1 0 は、G l u および G l n から成る群から選択され；
 X 1 4 は、A a d、H i s、A s p、A s n および A r g から成る群から選択され；
 X 1 7 は、G l n、H i s および T h r から成る群から選択され；
 X 1 9 - X 2 0 は、S e r - S e r、T h r - T h r、A l a - T h r、A l a - A l a、
 G l y - T h r、G l y - G l y および A l a - A s n から選択されるか、または存在
 せず；
 X 2 7 は、L e u および P r o から成る群から選択され；
 X 3 2 は、V a l および T h r から成る群から選択され；
 X 3 5 は、A s n および S e r から成る群から選択され；
 X 3 7 は、H y p および P r o から成る群から選択され；ならびに
 X 2 および X 7 は、その側鎖がラクタム架橋と一緒に形成するアミノ酸残基であり；
 ここで、
 X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は L y s であるか；
 X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は O r n であるか；
 X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は D a b であるか；
 X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は h L y s であるか；
 X 2 は D a p であり、かつ、X 7 は A a d であるか；
 X 2 は G l u であり、かつ、X 7 は D a b であるか；または
 X 2 は D a b であり、かつ、X 7 は G l u である)
 のアミノ酸配列である }

10

20

を有する化合物、あるいは医薬的に許容されるその塩または溶媒和物である、アミリン類
 似体。

【請求項 2】

前記 X 1 は、A r g および L y s から選択される、請求項 1 に記載のアミリン類似体。

【請求項 3】

前記 X 3 は G l y であり、X 4 は T h r であり、X 5 は A l a であり、および / または X
 6 は T h r である、請求項 1 または 2 に記載のアミリン類似体。

【請求項 4】

前記 X 3 は G l y であり、X 4 は T h r であり、X 5 は A l a であり、および X 6 は T h
 r である、請求項 3 に記載のアミリン類似体。

30

【請求項 5】

前記 X 1 4 は、H i s、A s p および A a d から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一
 項に記載のアミリン類似体。

【請求項 6】

前記 X 1 7 は G l n である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 7】

前記 X 1 9 - X 2 0 は、S e r - S e r および T h r - T h r から選択されるか、または
 存在しない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 8】

前記 X 3 2 は V a l であり、X 3 5 は A s n であり、および / または X 3 7 は H y p であ
 る、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

40

【請求項 9】

前記 Z は、以下の式 I I :

X1-X2-Gly-Thr-Ala-Thr-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-Gln-Arg-X19
 -X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Hyp

(II)

{ 式中、

X 1 は、A r g および L y s から成る群から選択され；
 X 1 0 は、G l u および G l n から成る群から選択され；
 X 1 4 は、A a d、A s p および H i s から成る群から選択され；

50

X 1 9 - X 2 0 は、S e r - S e r および T h r - T h r から選択されるか、または存在せず；

X 2 7 は、L e u および P r o から成る群から選択され；ならびに

X 2 および X 7 は、その側鎖がラクタム架橋と一緒に形成するアミノ酸残基であり；

ここで、

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は L y s であるか；

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は O r n であるか；

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は D a b であるか；

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は h L y s であるか；

X 2 は D a p であり、かつ、X 7 は A a d であるか；

X 2 は G l u であり、かつ、X 7 は D a b であるか；または

X 2 は D a b であり、かつ、X 7 は G l u である }

のアミノ酸配列である、請求項 1 に記載のアミリン類似体。

【請求項 1 0】

前記 X 1 4 は A a d であり、X 1 9 - X 2 0 は S e r - S e r であり、および X 2 7 は L e u である、請求項 9 に記載のアミリン類似体。

【請求項 1 1】

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は L y s であるか；または

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は O r n である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 1 2】

前記 X 1 4 は、A s p および A a d から選択される、請求項 1 ~ 9 及び 1 1 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 1 3】

前記 Z は、以下の：

10

20

30

40

50

【化 1 - 1】

RD () GTAT-Dab () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLHRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-P
 RD () GTAT-Orn () -ATQLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATQLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLARFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp 10
 ED () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GEATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTLTK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTASK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-hLys () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp 20
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () PTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 ED () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp 30
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTETGSNT-Hyp
 ED () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSFGly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 KD () GTATK () ATQLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQLADFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQLADFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTETGSNT-Hyp
 KD () GTATK () ATQLANFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 KD () GTATK () ATQLANFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTETGSNT-Hyp 40

【化 1 - 2】

R-Dap () -GTAT-Aad () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 R-Dab () -GTATE () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp
 RE () GTAT-Dab () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVSNT-Hyp

から成る群から選択されるアミノ酸配列、あるいは医薬的に許容されるその塩または溶媒和物である、請求項 1 に記載のアミリン類似体。

【請求項 14】

前記 R¹は、MまたはM - L - である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 15】

前記 Mは、14 ~ 22 個の C 原子又は 16 ~ 20 個の C 原子を有する炭化水素鎖を含む親油性置換基である、請求項 14 に記載のアミリン類似体。

【請求項 16】

前記親油性置換基は、炭化水素鎖の末端にカルボン酸基を含む、請求項 15 に記載のアミリン類似体。

【請求項 17】

前記親油性置換基は、15 - カルボキシ - ペンタデカノイル、17 - カルボキシ - ヘプタデカノイルまたは 19 - カルボキシ - ノナデカノイル部分である、請求項 16 に記載のアミリン類似体。

【請求項 18】

前記リンカー Lは、Gly、Pro、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Cys、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Gln、Asn、α - Glu、γ - Glu、ε - Lys、Asp、β - Asp、Ser、Thr、Gaba、Aib、β - Ala（すなわち 3 - アミノプロパノイル）、4 - アミノブタノイル、5 - アミノペンタノイル、6 - アミノヘキサノイル、7 - アミノヘプタノイル、8 - アミノオクタノイル、9 - アミノノナノイル、10 - アミノデカノイルまたは 8 Ado（すなわち、8 - アミノ - 3, 6 - ジオキサオクタノイル）の残基を含む、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 19】

前記 Lは、Glu、γ - Glu、ε - Lys、β - Ala、4 - アミノブタノイル、8 - アミノオクタノイルまたは 8 Ado の残基である、請求項 18 に記載のアミリン類似体。

【請求項 20】

前記 R¹はイソグルタミン酸リンカーの α アミノ基に共有結合している 19 - カルボキシ - ノナデカノイル基（[19CD] - isoGlu）である、請求項 19 に記載のアミリン類似体。

【請求項 21】

前記 R²は NH₂である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のアミリン類似体。

【請求項 22】

以下の：

10

20

30

40

50

【化 2 - 1】

[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Dab () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVG SNT-Hyp-NH ₂	(化合物2)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVG SNT-Hyp-NH ₂	(化合物3)
[19CD]-isoGlu-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- LSSTEVGSNT-Hyp-NH ₂	(化合物4)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVG SNT-Hyp-NH ₂	(化合物5)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSN T-Hyp-NH ₂	(化合物6)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLHRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVG SNTP-NH ₂	(化合物7)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVG SNT-Hyp-NH ₂	(化合物8)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVG SNT-Hyp-NH ₂	(化合物9)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLARFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVG SNT-Hyp-NH ₂	(化合物10)
[19CD]-isoGlu-ED () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物11)
[19CD]-isoGlu-RD () GEATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物12)
[19CD]-isoGlu-RD () GTLTK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物13)
[19CD]-isoGlu-RD () GTASK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物14)
[19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物15)
[19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物16)
[19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物17)
[19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGSNT- Hyp-NH ₂	(化合物18)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-hLys () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEV GSNT-Hyp-NH ₂	(化合物19)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSS TEVGSNT-Hyp-NH ₂	(化合物20)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSS TEVGSNT-Hyp-NH ₂	(化合物21)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSS TEVGSST-Hyp-NH ₂	(化合物22)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSS TEVGSNT-Hyp-NH ₂	(化合物23)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSS TEVGSNT-Hyp-NH ₂	(化合物24)
[19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSS TEVGSNT-Hyp-NH ₂	(化合物25)

10

20

30

40

50

【化 2 - 2】

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSS (化合物26)
TEVGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSS (化合物27)
TEVGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSS (化合物28)
TEVGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物29)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVG (化合物30)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物31)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物32)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物33)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVG (化合物34)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物35)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETG (化合物36)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs (化合物37)
NT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物38)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGs (化合物39)
NTHyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物40)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT- (化合物41)
Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT- (化合物42)
Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT- (化合物43)
Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT- (化合物44)
Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSS (化合物48)
TEVGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物49)
SNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG (化合物51)
SNT-Hyp-NH₂

10

20

30

40

、あるいは医薬的に許容されるその塩または溶媒和物である、請求項 1 に記載のアミリン類似体。

【請求項 2 3】

[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVG SNT-Hyp-NH₂(化合物35)を有するアミリン類似体、あるいはその医薬的に許容されるその塩または溶媒和物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載のアミリン類似体を、医薬的に許容される担体、賦形剤またはビヒクルと共に含む、医薬組成物。

50

【請求項 25】

請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のアミリン類似体の合成方法であって、固相または液相ペプチド合成法によって該類似体を合成し、最終産物を単離および／または精製する工程、並びに 2 位および 7 位に側鎖間のアミド結合を形成する工程を含む合成方法。

【請求項 26】

医学的処置方法で使用するための請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のアミリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項 27】

体重増加を治療、阻害、もしくは低減する方法、体重減少を促進する方法、および／または過体重を低減する方法で使用するための請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のアミリン類似体を含む医薬組成物。

10

【請求項 28】

肥満症、病的肥満、術前肥満、肥満に関連する炎症、肥満に関連する胆嚢疾患、ならびに肥満による睡眠時無呼吸および呼吸器の問題、軟骨変性、変形性関節症、あるいは肥満症または過体重の生殖器合併症を治療する方法で使用するための請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のアミリン類似体を含む医薬組成物。

【請求項 29】

アルツハイマー病、糖尿病、1 型糖尿病、2 型糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗症候群、耐糖能異常 (IGT)、血糖値上昇に関連する病状、メタボリック症候群を含めた代謝性疾患、高血糖症、高血圧症、アテローム性脂質代謝異常、肝脂肪症 (「脂肪肝」；非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を含む)、腎不全、動脈硬化症、大血管疾患、微小血管疾患、糖尿病性心疾患 (糖尿病性心筋症、糖尿病の合併症としての心不全を含む)、冠動脈性心疾患、末梢動脈性疾患または脳卒中、あるいはそれらの組み合わせを予防または治療する方法で使用するための請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のアミリン類似体を含む医薬組成物。

20

【請求項 30】

前記動脈硬化症は、アテローム性動脈硬化症である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

循環 LDL 濃度を低減する方法、および／または HDL / LDL 比を高める方法で使用するための請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載のアミリン類似体を含む医薬組成物。

30

【請求項 32】

前記医薬組成物は、抗糖尿病剤、抗肥満剤、メタボリック症候群の治療剤、抗脂質代謝異常剤、抗高血圧剤、プロトンポンプ阻害剤、または抗炎症剤との併用療法の一部として投与される、請求項 28 ~ 31 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記抗肥満剤は、ペプチド YY、神経ペプチド Y (NPY)、カンナビノイド受容体 1 拮抗薬、リパーゼ阻害剤、ヒトプロアイレットペプチド (HIP)、メラノコルチン受容体 4 作動薬、GLP-1 受容体作動薬、メラニン凝集ホルモン受容体 1 拮抗薬、CCK、アミリン、プラムリンチド、又はレプチンである、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

優先権

本出願は、2016 年 9 月 9 日に出願された欧州特許出願第 16188024.0 号からの優先権を主張するものであり、その開示を全体として参照により本明細書に援用する。

本発明の分野

本発明は、アミリン受容体作動薬であるアミリン類似体と、様々な疾患、状態、または障害の治療および／または予防 (食物の過剰摂取、肥満症および過体重、代謝性疾患、ならびに本明細書に記載のその他の状態および障害の治療および／または予防を含む) でのこれらの医療上の使用に関する。特に、本発明は、作用持続時間が長く液体製剤の形態での

50

使用に十分に適した安定なアミリン類似体に関する。

【背景技術】

【0002】

アミリンは、アミリン、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、アドレノメジュリン、およびインテルメジン（AFP-6ともいう）を含むペプチドホルモンファミリーの一種であり、様々な代謝性疾患および障害に関与している。ヒトアミリンは、2型糖尿病患者の膵島で最初に単離・精製され、アミロイド沈着物の主成分と特徴づけられた。

【0003】

天然のヒトアミリンは37個のアミノ酸からなるペプチドで、以下の式：



を有する。

【0004】

式中、N末端のH-は水素原子を示し、N末端のアミノ酸残基（すなわち上の式で示す配列の配列位置番号1のリシン（K）残基）の遊離アミノ基の存在に対応し；C末端の-NH₂はC末端のカルボキシ基がアミド形態であることを示し；配列位置番号2および7の2個のシステイン（C、Cys）残基に付けられた括弧「（）」は、これらの2個のCys残基の間に分子内ジスルフィド架橋が存在することを示す。

【0005】

アミリンは、糖尿病および/または肥満症などの代謝障害の治療に有益となる可能性がある。アミリンは胃内容排出を制御しグルカゴン分泌および食物摂取を抑制することにより、血液循環へのグルコース放出速度を制御すると考えられている。アミリンはインスリンの作用を補完すると考えられる。健常成人に比べて、1型糖尿病患者には循環アミリンがなく、2型糖尿病患者では食後のアミリン濃度が減少している。ヒトを対象とした試験では、式Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyrを有し、同様に2位と7位のCys残基の間にジスルフィド架橋を有する、WO93/10146に記載の、プラムリンチドとして知られるアミリン類似体が体重を減少し、または体重増加を低減することを示している。N-メチル化残基を含み原線維化傾向の低下した、IAPP-GIと命名された代替アミリン類似体がYanらによって記述されている（PNAS, 103(7), 2046-2051, 2006; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 10378-10383; WO2006/042745）。けれども、IAPP-GIは天然アミリンよりも活性が低いようである。

【0006】

WO91/07978には、その中で内部ジスルフィド架橋が代替の環化で置換されている、アミリンを含めた低カルシウムペプチドの類似体を記述している。アミリン類似体の活性に対するこれらの代替構造の効果は開示されていない。WO99/34764は、2,7シクロ[2Asp, 7Lys]-h-アミリンが、他の特定のアミリン類似体およびヒトアミリン自体よりかなり低い効力を有することを示すデータを提示する。

【0007】

WO2013/156594、WO2012/168430、WO2012/168431、WO2012/168432、およびWO2015/040182には更なるアミリン類似体またはプラムリンチド類似体が記載されている。

【0008】

肥満症は、世界の主要な健康問題でますます増えている2型糖尿病の主な発症原因と考えられている。糖尿病を治療せずにおいた結果として発症する可能性のある疾患または障害としては、心血管および末梢動脈疾患、微小血管および大血管の合併症、脳卒中、ならびに特定の形態の癌（特に造血器の癌）が挙げられる。

【0009】

当技術分野では更なるアミリン類似体の需要がある。例えば、pHが約7のときにより低い原線維化傾向および/または高い化学的安定性を示すアミリン類似体であれば、生理的

10

20

30

40

50

pH周辺での製剤を可能にするかもしれない。さらに、血漿消失半減期が適切に長いアミリン類似体は、投与間隔を現在可能な間隔より延長する（例えば週に1回またはそれよりも低頻度）ことで患者コンプライアンスを改善できる可能性もある。アミリン受容体での高レベルの作動薬活性もまた望まれ得る。

【発明の概要】

【0010】

本発明は、ヒトアミリンの類似体である化合物に関する。

【0011】

第一の態様では、本発明は、以下の式：



{ 式中、

R^1 は、水素、 C_{1-4} アシル、ベンゾイルまたは C_{1-4} アルキル、あるいは半減期延長部分Mであり、ここで、Mは必要に応じてリンカー部分Lを介してZに連結され；

R^2 は、OHまたは NHR^3 であり、ここで、 R^3 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

Zは、以下の式I：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-X32-Gly-Ser-X35-Thr-X37

(I)

{ 式中、

X1は、Arg、LysおよびGluから成る群から選択され；

X3は、Gly、GlnおよびProから成る群から選択され；

X4は、ThrおよびGluから成る群から選択され；

X5は、AlaおよびLeuから成る群から選択され；

X6は、ThrおよびSerから成る群から選択され；

X10は、GluおよびGlnから成る群から選択され；

X14は、Aad、His、Asp、AsnおよびArgから成る群から選択され；

X17は、Gln、HisおよびThrから成る群から選択され；

X19-X20は、Ser-Ser、Thr-Thr、Ala-Thr、Ala-Ala、Gly-Thr、Gly-Gly、およびAla-Asnから選択されるか、または存在せず；

X27は、LeuおよびProから成る群から選択され；

X32は、ValおよびThrから成る群から選択され；

X35は、AsnおよびSerから成る群から選択され；

X37は、HypおよびProから成る群から選択され；

X2およびX7は、その側鎖がラクタム架橋と一緒に形成するアミノ酸残基である）

のアミノ酸配列である }

を有する化合物、あるいは医薬的に許容されるその塩または溶媒和物である、アミリン類似体を提供する。

【0012】

いくつかの実施形態において、X1は、ArgおよびLysから選択される。

【0013】

いくつかの実施形態において、X3はGlyであり、X4はThrであり、X5はAlaであり、および/またはX6はThrであって、例えば、X3はGlyであり、X4はThrであり、X5はAlaであり、およびX6はThrである。

【0014】

いくつかの実施形態において、X14は、His、AspおよびAadから選択される。

【0015】

いくつかの実施形態において、X17はGlnである。

【0016】

いくつかの実施形態において、X19-X20は、Ser-SerおよびThr-Thr

から選択されるか、または存在せず、例えば、S e r - S e r が選択される。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、X 3 2 は V a l であり、X 3 5 は A s n であり、および / または X 3 7 は H y p である。

【 0 0 1 8 】

したがって、Z は、以下の式 I I :

X1-X2-Gly-Thr-Ala-Thr-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-Gln-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Hyp
(II)

{ 式中、

X 1 は、A r g および L y s から成る群から選択され ;
X 1 0 は、G l u および G l n から成る群から選択され ;
X 1 4 は、A a d、A s p および H i s から成る群から選択され ;
X 1 9 - X 2 0 は、S e r - S e r および T h r - T h r から選択されるか、または存在せず ;
X 2 7 は、L e u および P r o から成る群から選択され ;
X 2 および X 7 は、その側鎖がラクタム架橋と一緒に形成するアミノ酸残基である }
のアミノ酸配列であってもよい。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、X 1 4 は A a d であり、X 1 9 - X 2 0 は S e r - S e r であり、X 2 7 は L e u である。

【 0 0 2 0 】

本明細書全体で、前記アミリン類似体のアミノ酸位置は上で示した配列を有する天然のヒトアミリンでの対応する位置に従い番号付けされている。式 I および I I (および本明細書中のその他の式) の配列は、ヒトアミリンの A s n 2 1 および A s n 2 2 の 2 個の残基に対応する 2 個のアミノ酸欠失を含む。そこで、アミリンの配列と比較しやすいように、X 2 0 位のすぐ C 末端 (下流) 側にある P h e 残基を 2 3 位とする。というのも、この残基はヒトアミリンの P h e 2 3 と一致するからである。したがって、上の式 I および I I 、ならびに本明細書の他の箇所に記載のその他の式の任意の所与の残基の番号は、その配列と最適に整列させた場合のヒトアミリンでの対応する残基を反映し、特定の配列での直線位置を必ずしも反映しない。

【 0 0 2 1 】

(当然ながら、本明細書で提示される関連の式のいずれも、X 2 1 および X 2 2 が存在しない位置に相当する位置に残基 X 2 1 ~ X 2 2 を含むように記載される場合がある。)

【 0 0 2 2 】

天然のアミリンは、ほぼ即座に水溶液中の原線維を形成することが知られている。その結果、多くの試みが、液体製剤中のアミリン類似体の安定性を高めるためになされてきた。原線維化傾向は、(先に述べたように) N - メチル化残基を組み込むことによって、および / または様々な位置における特定のアミノ酸の置換によって低減できる。しかしながら、これらの選択肢にもかかわらず、水溶液中のアミリン類似体の安定性をさらに最適化する要望は解決されないままである。水溶液中でのさらに高められた化学的安定性を有するアミリン類似体は、例えば、中性 p H 域またはその付近 (p H 7 ~ 7 . 4) において、すぐに使用できる配合物の形態さえ可能にする、対応する医薬製品の開発を容易にするであろう。

【 0 0 2 3 】

天然のアミリン、および大多数のアミリン類似体 (プラムリンチドなど) は、2 位と 7 位のシステイン残基の間にジスルフィド架橋を含む。この架橋が提供する内部環化は、完全な効力および活性に必要であると考えられる。内部ジスルフィド結合を含む化合物は、所望されるより化学的安定が低いことが多く、かつ、結合の存在が、例えばジスルフィド交換反応を介して、二量体化およびオリゴマー化に寄与し得るが、アミリンまたはアミリン

10

20

30

40

50

類似体のジスルフィド結合は、水性製剤における低い化学的安定性に関連する要因であるとは報告されていない。

【0024】

アミリンのジスルフィド架橋を置換するためのいくつかの試みが報告されている。先に記載したとおり、化学的および酵素的タンパク質分解を低減することによってインビボでの安定性および有効性を高める試みでは、WO 91 / 0 7 9 7 8 は、代替の環化で低カルシウムペプチド（例えば、カルシトニンやアミリンを含む）の内部ジスルフィド架橋を置換することを提案する。しかしながら、アミリン類似体の活性に対するこれらの代替構造の効果は開示されていない。WO 99 / 3 4 7 6 4 は、天然ヒトアミリン配列における分子内ラクタム架橋でのジスルフィド架橋の置換が野性型および他の多くのアミリン類似体より有意に低い効力を有するアミリン類似体（2,7シクロ - [2 A s p , 7 L y s] - h - アミリン）をもたらすことを示すデータを提示し、そして、そのデータは、なぜ代替の環化オプションがさらに追求されなかったかをよりはっきりさせ得る。

10

【0025】

しかしながら、ラクタム架橋によるジスルフィド架橋の置換が水溶液中での実質的な安定性の増大につながり（表2を参照のこと）、それと同時に、例えば、低い原線維化の傾向や、高い活性や、良好な溶解性などのこれらのアミリン類似体の他の有利な特性は維持されたので、ラクタムベースの環化が、21位および22位に欠失を有するアミリン類似体と非常に相性が良いことがここでわかった。斯かるラクタム架橋がペプチドの活性を劇的に低減することは知られているが（WO 91/07978, p 45 36 ~ 52行目；WO 99/34764 p. 84, 表Aを参照のこと）、加えて、本発明のアミリン類似体が高い活性を維持し得ること / h C T - R h A M Y R 1、h A M Y R 2、および / または h A M Y R 3 受容体における活性の低減を示さないことがここでわかった。さらにまたはその代わりに、特に中性 pH 域内のみでないにもかかわらず、それらが原線維化に対して優れた化学的安定性および抵抗性を有し得る。

20

【0026】

したがって、本発明のアミリン類似体は、X2位およびX7位の残基の側鎖間で形成されるラクタム架橋を含む。単純化するために、2位および7位は、ラクタム形成前に名目上存在していた残基を参照することによって議論される。

【0027】

X2位およびX7位の残基のうちの一方が、カルボン酸基を含んでいる側鎖を有する残基であり、そして、もう片方が、アミン基を含んでいる側鎖を有する残基であり、ここで、ラクタム（環状アミド）は、カルボン酸とアミン基との間で形成される。該アミンは、第一級アミンであっても、または第二級アミンであってもよいが、典型的には第一級アミンである。その側鎖がラクタム架橋に参加することができる好適なアミノ酸としては、A s p、G l u および A a d（カルボン酸基を含む側鎖を有するもの）、ならびに D a p、D a b、O r n、L y s および h L y s（アミン基を含む側鎖を有するもの）が挙げられる。A s p、G l u および A a d から選択されるアミノ酸のいずれもが、原則として D a p、D a b、O r n、L y s および h L y s から成る群から選択されるアミノ酸のいずれともラクタム架橋を形成し得る。

30

【0028】

したがって、X2位およびX7位の残基のうちの一方は、A s p、G l u および A a d から選択されてもよく、そして、もう片方は、D a p、D a b、O r n、L y s および h L y s から選択されてもよい。

【0029】

いくつかの実施形態において、ラクタム架橋のカルボキシル酸成分は、X2位のアミノ酸に由来し、その一方で、ラクタム架橋のアミン成分は、X7位のアミノ酸に由来する。したがって、X2は、A s p、G l u および A a d から選択されてもよく、そして、X7は、D a p、D a b、O r n、L y s および h L y s から選択されてもよい。

40

【0030】

50

X 2 位の残基の側鎖が、X 7 位の残基の側鎖と同じ長さのものであるか、またはそれより短いことは有益であり得る。そのような残基の組み合わせは、他の組み合わせと比較した場合に、より高い効力を含めた利益を提供できる。

【 0 0 3 1 】

これに関連して、側鎖の長さは、ラクタム架橋のアミド結合に参加している原子（すなわち、カルボン酸官能基の炭素原子またはアミン基の窒素原子）を含めた、そこに至るまでの、（ペプチド骨格の原子、すなわち、ほとんどのアミノ酸の関連残基の α 炭素に結合する）側鎖の最初の原子からの線状鎖の原子数としてカウントされる。

【 0 0 3 2 】

よって一般的な酸およびアミン含有側鎖は、以下の側鎖長を有すると考えられている：

10

A s p : 2 つの原子

G l u : 3 つの原子

A a d : 4 つの原子

D a p : 2 つの原子

D a b : 3 つの原子

O r n : 4 つの原子

L y s : 5 つの原子

h L y s : 6 つの原子

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態において、X 2 位の残基の側鎖は、X 7 位の残基の側鎖より短い。

20

【 0 0 3 4 】

好ましく、アミド結合の形成後に 2 つの側鎖によって提供される（ペプチド骨格内のいずれの原子も含まない）ラクタム架橋の長さは、4、5、6、7 または 8 つの原子、例えば 5、6、7 または 8 つの原子、あるいは 5、6 または 7 つの原子である。

【 0 0 3 5 】

したがって、X 2 位の側鎖が X 7 位の側鎖より短い X 2 位および X 7 位の好適な残基対としては：

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は L y s である、

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は O r n である、

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は D a b である、

30

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は h L y s である、

X 2 は D a p であり、かつ、X 7 は A a d である、

が挙げられる。

【 0 0 3 6 】

同じ側鎖長を有する好適な対の例としては：

X 2 は G l u であり、かつ、X 7 は D a b である、

X 2 は D a b であり、かつ、X 7 は G l u である、

が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

それにもかかわらず、検討され得る更なる対としては：

40

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は D a p である、

X 2 は A a d であり、かつ、X 7 は D a p である、

X 2 は D a p であり、かつ、X 7 は A s p である、

X 2 は D a b であり、かつ、X 7 は A s p である、

X 2 は O r n であり、かつ、X 7 は A s p である、

が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

特定の着目の対は：

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は L y s である、

X 2 は A s p であり、かつ、X 7 は O r n である、

50

である。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態において、先に記載した式において：

X 1 は、A r gであってもよく；

X 1 0 は、G l uであってもよく；

X 1 4 は、A s pおよびA a dから選択されてもよく；

X 1 9 - X 2 0 は、S e r - S e rであってもよく；

X 2 7 は、L e uであってもよい。

【 0 0 4 0 】

前記アミリン類似体は、以下の式：

R 1 - Z - R 2

{ 式中、

R 1 は、水素、C 1-4 アシル、ベンゾイル、C 1-4 アルキル、または半減期延長部分 M であり、ここで、M は必要に応じてリンカー部分 L を介して Z に連結され；

R 2 は、O H または N H R 3 であり、ここで、R 3 は水素または C 1-3 アルキルであり；そして

Z は、以下の：

10

20

30

40

50

【化 1 - 1】

RD () GTAT-Dap () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Dab () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLHRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNTP
 RD () GTAT-Orn () -ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLARFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 ED () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GEATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTLTK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTASK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-hLys () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsST-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () QTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () PTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 ED () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTETGSNT-Hyp
 ED () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRSSFGly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 KD () GTATK () ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNTHyp
 RD () GTATK () ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQRLADFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 RD () GTATK () ATQRLADFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTETGSNT-Hyp
 KD () GTATK () ATQRLANFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
 KD () GTATK () ATQRLANFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTETGSNT-Hyp

10

20

30

40

50

【化 1 - 2】

R-Dap() -GTATD() ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
R-Dab() -GTATD() ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
R-Orn() -GTATD() ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
R-Dap() -GTAT-Aad() -ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
R-Dab() -GTATE() ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
R-Aad() -GTAT-Dap() -ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
RE() GTAT-Dab() -ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

10

から成る群から選択されるアミノ酸配列である}

を有するか、あるいは医薬的に許容されるその塩または溶媒和物であってもよい。

【0041】

2位および7位のラクタム架橋は、それらの位置の残基に続く括弧()によって示される。

【0042】

いくつかの実施形態において、R¹は、MまたはM-Lであり、および/またはR²はNH₂である。

【0043】

本発明の特定の化合物としては、以下の化合物：

20

30

40

50

【化 2 - 1】

- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Dap () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物1)
LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Dab () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物2)
LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物3)
LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物4)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物5)
PSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLQRF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物6)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLAHFLHRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物7)
LSSTEVGsNTP-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物8)
LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物9)
PSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLARFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)- (化合物10)
LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-ED () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物11)
- [19CD]-isoGlu-RD () GEATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物12)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTLTK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物13)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTASK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物14)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物15)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATQRLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物16)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物17)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTATK () ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物18)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-hLys () -ATERLAHFLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物19)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物20)
- [19CD]-isoGlu-RD () GTAT-Orn () -ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly (Me)-A-Ile (Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH₂ (化合物21)

10

20

30

40

50

【化 2 - 2】

- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile((化合物22)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物23)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物24)
Me)-PSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile((化合物25)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile((化合物26)
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物27)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物28)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物29)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物30)
PSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物31)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物32)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物33)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物34)
PSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物35)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物36)
LSSTETGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-L (化合物37)
SSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物38)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-L (化合物39)
SSTEVGSSNTHyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物40)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物41)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物42)
ETGSNT-Hyp-NH₂

10

20

30

40

50

【化 2 - 3】

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物43)
EVGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物44)
ETGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物45)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物46)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Orn()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物47)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile((化合物48)
Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物49)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Aad()-GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile((化合物50)
Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物51)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

10

20

、ならびに医薬的に許容されるその塩および溶媒和物が挙げられる。

【0044】

本発明はさらに、上記のアミリン類似体を含む組成物を提供する。この組成物は医薬組成物であってよく、医薬的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含むよい。

【0045】

本発明はさらに、上記のアミリン類似体の合成方法を提供する。この方法は、固相法または液相法でペプチドを合成する工程と、必要に応じて最終産物を単離および/または精製する工程を含んでよい。この方法は、2位および7位の側鎖の間にアミド結合を形成する工程をさらに含んでよい。

30

【0046】

本発明は、医学的処置方法で使用するための本発明のアミリン類似体をさらに提供する。

【0047】

前記アミリン類似体は、食物摂取量の低減、体重減少の促進、および体重増加の阻害または低減に特に有用である。その結果、このようなアミリン類似体を患者の様々な状態、疾患、または障害の治療に使用できる。状態、疾患、または障害の例としては、肥満症や様々な肥満症関連の状態、疾患、または障害、例えば、糖尿病（例えば2型糖尿病）、高血圧症、脂質代謝異常、睡眠時無呼吸、および心血管疾患が挙げられるが、これらに限定されるものではない。患者は、糖尿病（例えば2型糖尿病）、高血圧症、脂質代謝異常、睡眠時無呼吸、および心血管疾患などの少なくとも1つの体重関連の合併症を伴う肥満症の患者であってよい。したがって、当然ながら、このアミリン類似体は食欲制御不良またはそれ以外の過剰摂取を特徴とする状態（過食性障害およびプラダー・ウィリー症候群など）を有する対象に投与できる。この類似体は記載された状態の組み合わせの治療にも使用できることが明らかである。

40

【0048】

したがって、本発明は、体重増加を治療、阻害、または低減し、体重減少を促進し、および/または過体重を低減する方法で使用するための本発明のアミリン類似体を提供する。治療は、例えば食欲、摂食、食物摂取量、カロリー摂取量、および/またはエネルギー消費量の制御によって達成されてよい。

【0049】

50

本発明はさらに、肥満症ならびにそれに関連する疾患、障害、および健康状態を治療する方法で使用するための本発明のアミリン類似体を提供する。このような疾患、障害、および健康状態の例としては、病的肥満、術前肥満、肥満に関連する炎症、肥満に関連する胆嚢疾患、肥満による睡眠時無呼吸および呼吸器の問題、軟骨変性、変形性関節症、肥満症または過体重の生殖器合併症（不妊症など）などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。患者は、糖尿病（例えば2型糖尿病）、高血圧症、脂質代謝異常、睡眠時無呼吸、および心血管疾患などの少なくとも1つの体重関連の合併症を伴う肥満症の患者であってよい。

【0050】

本発明はさらに、アルツハイマー病、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗症候群、耐糖能異常（IGT）、血糖値上昇に関連する病状、メタボリック症候群などの代謝性疾患、高血糖症、高血圧症、アテローム性脂質代謝異常、肝脂肪症（「脂肪肝」；非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を含み、NAFLDは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む）、腎不全、動脈硬化症（例えばアテローム性動脈硬化症）、大血管疾患、微小血管疾患、糖尿病性心疾患（糖尿病性心筋症、糖尿病の合併症としての心不全など）、冠動脈性心疾患、末梢動脈性疾患、または脳卒中、あるいはそれらの組み合わせを予防または治療する方法で使用するための本発明のアミリン類似体を提供する。

10

【0051】

本発明はさらに、循環LDL濃度を低減する方法、および/またはHDL/LDL比を高める方法で使用するための本発明のアミリン類似体を提供する。

20

【0052】

これらの状態に対するアミリン類似体の効果は、体重に対する効果と全体的または部分的に関連していてもよいし、それとは独立していてもよい。

【0053】

本発明はさらに、体重増加を治療、阻害、または低減し、体重減少を促進し、および/または過体重を低減する薬剤の製造での本発明のアミリン類似体の使用を提供する。

【0054】

本発明はさらに、肥満症ならびにそれに関連する疾患、障害、および健康状態を治療する薬剤の製造での本発明のアミリン類似体の使用を提供する。このような疾患、障害、および健康状態の例としては、病的肥満、術前肥満、肥満に関連する炎症、肥満に関連する胆嚢疾患、肥満による睡眠時無呼吸および呼吸器の問題、軟骨変性、変形性関節症、肥満症または過体重の生殖器合併症（不妊症など）などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。患者は、糖尿病（例えば2型糖尿病）、高血圧症、脂質代謝異常、睡眠時無呼吸、および心血管疾患などの少なくとも1つの体重関連の合併症を伴う肥満症の患者であってよい。

30

【0055】

本発明はさらに、アルツハイマー病、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗症候群、耐糖能異常（IGT）、血糖値上昇に関連する病状、メタボリック症候群などの代謝性疾患、高血糖症、高血圧症、アテローム性脂質代謝異常、肝脂肪症（「脂肪肝」；非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を含み、NAFLDは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む）、腎不全、動脈硬化症（例えばアテローム性動脈硬化症）、大血管疾患、微小血管疾患、糖尿病性心疾患（糖尿病性心筋症、糖尿病の合併症としての心不全など）、冠動脈性心疾患、末梢動脈性疾患、または脳卒中、あるいはそれらの組み合わせを予防または治療する薬剤の製造での本発明のアミリン類似体の使用を提供する。

40

【0056】

本発明はさらに、循環LDL濃度を低減する、および/またはHDL/LDL比を高める薬剤の製造での本発明のアミリン類似体の使用を提供する。

【0057】

50

本発明はさらに、治療上有効な量の本発明のアミリン類似体を患者に投与することを含む、患者の体重増加を治療、阻害、または低減し、体重減少を促進し、および/または過体重を低減する方法を提供する。

【0058】

本発明はさらに、治療上有効な量の本発明のアミリン類似体を患者に投与することを含む、肥満症ならびにそれに関連する疾患、障害、および健康状態を治療する方法を提供する。このような疾患、障害、および健康状態の例としては、病的肥満、術前肥満、肥満に関連する炎症、肥満に関連する胆嚢疾患、肥満による睡眠時無呼吸および呼吸器の問題、軟骨変性、変形性関節症、肥満症または過体重の生殖器合併症（不妊症など）などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。患者は、糖尿病（例えば2型糖尿病）、高血圧症、脂質代謝異常、睡眠時無呼吸、および心血管疾患などの少なくとも1つの体重関連の合併症を伴う肥満症の患者であってよい。

10

【0059】

本発明はさらに、治療上有効な量の本発明のアミリン類似体を患者に投与することを含む、患者のアルツハイマー病、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗症候群、耐糖能異常（IGT）、血糖値上昇に関連する病状、メタボリック症候群などの代謝性疾患、高血糖症、高血圧症、アテローム性脂質代謝異常、肝脂肪症（「脂肪肝」；非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を含み、NAFLDは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む）、腎不全、動脈硬化症（例えばアテローム性動脈硬化症）、大血管疾患、微小血管疾患、糖尿病性心疾患（糖尿病性心筋症、糖尿病の合併症としての心不全など）、冠動脈性心疾患、末梢動脈性疾患、または脳卒中、あるいはそれらの組み合わせを予防または治療する方法を提供する。

20

【0060】

本発明はさらに、治療上有効な量の本発明のアミリン類似体を患者に投与することを含む、患者の循環LDL濃度を低減する方法、および/またはHDL/LDL比を高める方法を提供する。

【0061】

本発明はさらに、美容上（すなわち治療上でない）の体重減少の方法での上記アミリン類似体の使用を提供する。なお、アミリン類似体の治療用途、およびアミリン類似体の投与を含む方法について述べた場合、この組成物の使用および投与も同様に包含すると解釈してよい。

30

【0062】

本発明の更なる態様および実施形態は、以下の開示内容から明らかである。

【発明を実施するための形態】

【0063】

発明の詳細な説明

本明細書で特に定義しない限り、本明細書で使用する科学技術用語は当業者が一般に理解する意味を有するものとする。全般的に、本明細書に記載の化学、分子生物学、細胞生物学および癌生物学、免疫学、微生物学、薬理学、ならびにタンパク質および核酸化学の技術に関連して使用する用語は、当技術分野で周知であり一般に用いられる用語である。

40

【0064】

本願に記載するすべての刊行物、特許、および公開特許出願は、参照により本明細書に具体的に援用される。矛盾が生じた場合、具体的な定義も含めて本明細書が優先する。

【0065】

本明細書全体で、「含む（comprise）」という用語またはその変化形（「comprises」、「comprising」など）は、指定の整数または構成要素、あるいは指定の整数群または構成要素群が包含されることを示すが、その他のいかなる整数または構成要素あるいは整数群または構成要素群も排除するという意味ではない。

【0066】

文脈で明確に他の指示がない限り、単数形「a」、「an」、および「the」は複数形も含む

50

。

【 0 0 6 7 】

「を含む (including)」という用語は、「含むが、それらに限定されるものではない」という意味で使用され、これらの用語は互換的に用いられる。

【 0 0 6 8 】

「患者」、「対象」、および「個体」という用語は互換的に使用でき、ヒトを指す場合もヒト以外の動物を指す場合もある。対象は一般的に、ヒト、ヒト以外の霊長類 (大型類人猿、旧世界ザル、および新世界ザルなど)、家畜動物 (例えばウシ、ブタ)、ペット (例えばイヌ、ネコ)、齧歯類 (例えばマウスおよびラット) などの哺乳動物である。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、その塩を投与された患者または対象にとって有害でない塩を指すものとする。これは、例えば酸付加塩および塩基性塩の中から選択された塩であることが好適である。酸付加塩の例としては、塩化物塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。塩基性塩の例としては、陽イオンがアルカリ金属陽イオン (ナトリウムまたはカリウムイオンなど)、アルカリ土類金属陽イオン (カルシウムまたはマグネシウムイオンなど)、および置換アンモニウムイオン ($N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$ 型のイオンなど; ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して、一般には水素、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、または必要に応じて置換された C_{2-6} アルケニルを指す) から選択される塩が挙げられる。関連する C_{1-6} アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、1 - プロピル基、および 2 - プロピル基が挙げられる。関連する可能性のある C_{2-6} アルケニル基の例としては、エテニル、1 - プロペニル、および 2 - プロペニルが挙げられる。医薬的に許容される塩のその他の例は、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (およびそのより新しい版); “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007; および J. Pharm. Sci. 66:2(1977) に記載されている。

【 0 0 7 0 】

本発明に関連して、「溶媒和物」という用語は、溶質 (この場合、本発明によるペプチドまたはその医薬的に許容される塩) とビヒクルとの間で形成される既定の化学量論の複合体を指す。本件でいうビヒクルは、例えば水、エタノール、あるいは別の医薬的に許容される (一般には低分子の) 有機種 (酢酸または乳酸などが挙げられるがこれらに限定されるものではない) であってよい。このビヒクルが水である場合、このような溶媒和物を通常、水和物という。

【 0 0 7 1 】

本発明の文脈で使用する「作動薬」という用語は、対象となる受容体型を、一般にはそれと結合する (すなわちリガンドとして) ことによって活性化する物質を指す。

【 0 0 7 2 】

本明細書に記載される本発明の各実施形態は、単独で解釈してもよく本発明の 1 つ以上の他の実施形態と組み合わせて解釈してもよい。

【 0 0 7 3 】

本明細書全体で、天然アミノ酸を完全な名称 (例えば、アラニン、アルギニンなど) で記載しない限り、それらの従来の 3 文字または 1 文字の略称 (例えば、アラニンの場合は Ala または A 、アルギニンの場合は Arg または R など) で記載する。あまり一般的でないか非天然の特定のアミノ酸 (すなわち、標準の哺乳動物の遺伝コードによってコードされる 20 個のアミノ酸以外のアミノ酸) の場合、完全な名称 (例えば、サルコシン、オルニチンなど) で記載されない限り、それらの残基については、よく使用される 3 文字または 4 文字の記号を用いる (Orn (オルニチンすなわち 2, 5 - ジアミノペンタン酸)、 Aib (α アミノイソ酪酸)、 Dab (2, 4 - ジアミノブタン酸)、 Dap (2, 3 - ジアミノプロパン酸)、 Har (ホモアルギニン)、 $\gamma - Glu$ (γ グルタミン酸)、 G

α - A l a (γ アミノブタン酸)、 β - A l a (すなわち 3 - アミノプロパン酸)、8 A d o (8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタン酸) など)。

【 0 0 7 4 】

特に示さない限り、対象となるアミノ酸の L 異性体を記載する。

【 0 0 7 5 】

更なる略語としては以下が挙げられる。

G l y (M e) : N - メチルグリシン (サルコシン (S a r) ともいう)

I l e (M e) : N - メチルイソロイシン

A a d : 2 - アミノアジピン酸、例えば (2 S) - 2 - アミノアジピン酸 ((2 S) - 2 - アミノヘキサニ酸ともいう)、ホモグルタミン酸としても知られている

H y p : 4 - ヒドロキシプロリン、例えば (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシプロリン ((4 R) - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンともいう)

D a p : 2 , 3 - ジアミノプロパン酸、例えば (2 S) - 2 , 3 - ジアミノプロパン酸

D a b : 2 , 4 - ジアミノブタン酸、例えば (2 S) - 2 , 4 - ジアミノブタン酸

h L y s : 2 - アミノ - 7 - アミノヘプタン酸、ホモリジンとしても知られている、例えば (2 S) - 2 - アミノ - 7 - アミノヘプタン酸

【 0 0 7 6 】

上記の本発明の治療方法またはその他の治療介入方法に関連して本明細書で使用する「治療上有効な量」という用語は、その治療またはその他の治療介入の対象である特定の疾患、障害、または状態の臨床症状を、例えば確立された臨床エンドポイントまたは他のバイオマーカー (確立されたものまたは実験に基づくもの) により測定した場合に、治癒、改善、緩和または部分的停止に十分な量をいう。治療に適切な量は、治療または予防する徴候とその量を投与する対象に基づき、当業者が経験的に決定してよい。例えば、当業者は、本明細書に記載の臨床的に関連のある生物活性指標 (例えば、血漿脂質値、血糖値、またはインスリン放出) のうち 1 つ以上を測定してもよい。当業者は、インビトロまたはインビボの測定によって臨床的に関連する量を決定してよい。他の尺度の例としては、体重増加、体重減少、および血圧の変化が挙げられる。

【 0 0 7 7 】

これらの効果のいずれかまたはすべてを達成するのに十分な量を治療上有効な量と定義する。投与量および投与方法は、最適な有効性が得られるよう調整できる。所与の目的に有効な量は特に、特定の治療または他の治療介入の対象である疾患、障害、または状態の重症度、その患者の体重および全身状態、食事、可能性のある併用投薬、ならびに医学分野の当業者に周知のその他の因子に依存する。本発明のペプチドあるいは医薬的に許容されるその塩または溶媒和物のヒトへの投与に最も適した適切な用量サイズおよび投与計画の決定は、本発明によって得た結果から導いてよく、適切に設計した臨床試験で確認してもよい。効果的な用量サイズおよび治療プロトコルは、実験動物への低投与量から開始し、次いで効果を監視しながら用量を増やし、投与計画も系統的に変化させる、従来の手段によって決定できる。所与の対象に最適な用量を決定する際、臨床医は多くの因子を考慮してよく、そのような考慮は当業者に周知である。

【 0 0 7 8 】

本文脈で用いる場合、「治療」という用語およびその文法的変化形 (例えば、「治療する」、「治療した」、「治療される」) は、有益なまたは所望の臨床結果を得るための方法を指す。本発明の目的では、有益なまたは所望の臨床結果としては、検出できるかできないかにかかわらず、症状の緩和、疾患の程度の低減、疾患の状態の安定化 (すなわち、悪化しない)、疾患の進行の遅延または減速、疾患の状態の改善または緩和、ならびに寛解 (部分寛解・完全寛解にかかわらず) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。「治療」は、治療を受けていない場合に予想される生存期間に比べて生存期間を延長することを意味する場合もある。したがって、治療を必要とする対象 (例えばヒト) は、その疾患または障害に既にかかっている対象であってよい。「治療」という用語は、治療をしない場合に比べて病状または症状 (例えば、体重増加または高血糖症) の重症度の増加

を阻害または低減することを含み、関連する疾患、障害、または状態を完全に停止することを必ずしも意味するものではない。

【0079】

本文脈で用いる場合、「予防」という用語およびその文法的変化形（例えば、「予防する」、「予防した」、「予防される」）は、ある状態、疾患、または障害の発症を阻害または防止するか、その病状を変化させるための方法を指す。したがって、「予防」は予防または防止のための処置を指す場合がある。本発明の目的では、有益なまたは所望の臨床結果としては、検出できるかできないかにかかわらず、疾患の症状、進行、または発症の予防または減速が挙げられるが、これらに限定されるものではない。したがって、「予防」を必要とする対象（例えばヒト）は、その疾患または障害にまだかかっていない対象であってよい。このように、「予防」という用語は、治療をしない場合に比べて疾患の発症を阻害または減速することを含み、関連する疾患、障害、または状態を永久に予防することを必ずしも意味するものではない。

10

【0080】

アミリン類似体の合成

本発明は、本発明のアミリン類似体の合成方法をさらに提供する。アミリン類似体（化合物またはペプチドともいう）は、標準の合成方法で適切に製造できる。したがって、ペプチドは、例えば標準の固相法または液相法でペプチドを合成する（段階的でもフラグメントアセンブリ法でもよい）ことと、必要に応じて最終ペプチド産物を単離・精製することを含む方法によって合成できる。これに関しては、WO 98 / 11125、または特にFiedls, G.B. et al., "Principles and Practice of Solid - Phase Peptide Synthesis", Synthetic Peptides, Gregory A. Grant (ed.), Oxford University Press (2nd edition, 2002)、および本明細書の合成例を参照してよい。この方法は、必要に応じて、例えば以下に記載のとおり、2位および7位の側鎖の間にアミド結合を形成する工程をさらに含む。固相合成の場合、環化は固相（例えば樹脂）上でそのまま（すなわち固相からペプチドを除去する前に）行ってよい。

20

【0081】

C₁₋₄アシル基

本発明の化合物に関連してR¹基として存在してよいC₁₋₄アシル基としては、ホルミル基（すなわちメタノイル基）、アセチル基（すなわちエタノイル基）、プロパノイル基、1-ブタノイル基、および2-メチルプロパノイル基が挙げられる。

30

【0082】

C₁₋₄アルキル基

本発明の化合物に関連してR¹基として存在してよいC₁₋₄アルキル基としては、メチル、エチル、1-プロピル、または2-プロピルなどのC₁₋₃アルキル基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0083】

C₁₋₃アルキル基

本発明の化合物に関連してR³基として存在してよいC₁₋₃アルキル基としては、メチル、エチル、1-プロピル、および2-プロピルが挙げられる。

40

【0084】

半減期延長部分M

本明細書に記載の本発明の化合物のN末端部分R¹は、必要に応じてリンカー部分Lを介してペプチド部分Zに結合（共有結合）されていてもよい半減期延長部分M（文献では特に持続時間延長部分またはアルブミン結合部分と呼ぶ場合もある）であってよい。好適な半減期延長部分としては、特定の型の親油性置換基が含まれる。いかなる特定の理論にも拘束されることを意図するものではないが、このような親油性置換基（および他の種類の半減期延長部分）は血流中でアルブミンに結合して腎濾過および酵素分解から本発明の化合物を遮蔽することにより、おそらくインビボでの化合物の半減期を延長すると考えられる。この親油性置換基は、アミリン（カルシトニン）受容体に対する作動薬としての化合

50

物の効力を調節することもできる。

【0085】

親油性置換基は、エステル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、アミン、またはスルホンアミドを介してN末端アミノ酸残基またはリンカーLに結合していてもよい。したがって、当然ながら、親油性置換基は、エステル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、アミン、またはスルホンアミドの一部を形成するアシル基、スルホニル基、N原子、O原子、またはS原子を含むことが好ましい。親油性置換基に含まれるアシル基は、アミノ酸残基またはリンカーと共にアミドまたはエステルの一部を形成することが好ましい。

【0086】

親油性置換基は、10～24個のC原子、例えば14～22個のC原子、例えば16～20個のC原子を有する炭化水素鎖を含んでよい。親油性置換基は少なくとも14個のC原子を有することが好ましく、20個以下のC原子を有することが好ましい。例えば、炭化水素鎖は、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の炭素原子を含んでよい。炭化水素鎖は直鎖状でも分岐鎖状でもよく、飽和でも不飽和であってもよい。さらに、親油性置換基は炭化水素鎖の末端に、例えばカルボン酸基（合成時に保護されていていなくてもよい）などの官能基を含むことができる。以上の記載から、炭化水素鎖はペプチド部分ZのN末端アミノ酸残基またはリンカーLへの結合の一部を形成する部分（例えば、アシル基、スルホニル基、N原子、O原子、またはS原子）で置換されていることが好ましいこともわかる。

【0087】

炭化水素鎖はアシル基で置換されていることが最も好ましく、したがって、この炭化水素鎖はアルカノイル基（例えば、ドデカノイル基、2-ブチルオクタノイル基、テトラデカノイル基、ヘキサデカノイル基、ヘプタデカノイル基、オクタデカノイル基、ノナデカノイル基、またはエイコサノイル基）の一部であってもよい。官能基置換された炭化水素鎖の例は、15-カルボキシ-ペンタデカノイル、17-カルボキシ-ヘプタデカノイル、および19-カルボキシ-ノナデカノイルである。

【0088】

上記のように、親油性置換基MはリンカーLを介してZのN末端アミノ酸残基に結合されていてよい。実施形態において、リンカー部分Lは、それ自体が1個、2個、3個、またはそれ以上の結合した副部分（sub-moiety）L¹、L²、L³などを含んでもよい。リンカーLがこのような部分を1個のみ含む場合、それは親油性置換基とZのN末端アミノ酸残基に結合する。その場合、リンカーは、エステル結合、スルホニルエステル結合、チオエステル結合、アミド結合、アミン結合、またはスルホンアミド結合によって、独立して親油性置換基とZのN末端アミノ酸残基に結合してよい。したがって、リンカーは、アシル、スルホニル、N原子、O原子、およびS原子から独立して選択される2個の部分を含んでよい。リンカーは、直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₁₀炭化水素鎖で構成されてよく、あるいは、直鎖状のC₁₋₅炭化水素鎖で構成されるのがより好ましい。さらに、リンカーは、C₁₋₆アルキル、アミノ（C₁₋₆アルキル）、ヒドロキシ（C₁₋₆アルキル）、およびカルボキシ（C₁₋₆アルキル）から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0089】

いくつかの実施形態において、リンカーは、1若しくは複数（例えば、1、2または3つ）の連結されたアミノ酸残基を含んでもよく、そしてそれらのアミノ酸残基は、それぞれ独立に、任意の天然に存在するか、または天然に存在しないアミノ酸残基であり得る。例えば、リンカーは、1、2または3つの連結されたアミノ酸残基を含んでもよく、そのアミノ酸残基のそれぞれは、独立に、Gly、Pro、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Cys、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Gln、Asn、α-Glu、γ-Glu、ε-Lys、Asp、β-Asp、Ser、Thr、Gaba、Aib、β-Ala（すなわち3-アミノプロパノイル）、4-アミノブタノイル、5-アミノペンタノイル、6-アミノヘキサノイル、7-アミノヘプタノイル、8-アミノ

10

20

30

40

50

オクタノイル、9 - アミノノナノイル、10 - アミノデカノイル、または8 A d o (すなわち、8 - アミノ - 3 , 6 - ジオキサオクタノイル) の残基であってもよい。

【0090】

γ - G l u、 ϵ - L y s、および β - A s pと記載した場合、側鎖のカルボキシまたはアミン官能基を介して結合に関与するアミノ酸の残基を指す。したがって、 γ - G l uおよび β - A s pは、その α アミノ基と側鎖カルボキシ基を介して結合に関与し、 ϵ - L y sは、そのカルボキシ基と側鎖アミノ基を介して関与する。本発明の文脈では、 γ - G l uとi s o G l uは互換的に使用される。

【0091】

特定の実施形態において、リンカーは、G l u、 γ - G l u、 ϵ - L y s、 β - A l a、4 - アミノブタノイル、8 - アミノオクタノイル、または8 A d oのうちの1、2または3つの独立に選択される残基を含むか、またはそれらから成る。

10

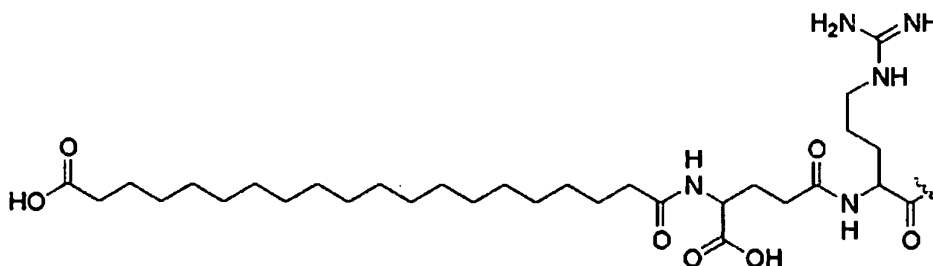
【0092】

i s o G l uおよびi s o G l u - i s o G l uから成るリンカーは、特に好まれ得る。

【0093】

親油性部分MおよびリンカーLを含む親油性置換基の例を以下の式に示す。

【化3】



20

【0094】

ここで、(アミリン類似体のペプチド配列ZのX1位に存在する) A r g残基の主鎖の窒素は、アミド結合によって、G l u部分の側鎖カルボキシル基に共有結合している。19 - カルボキシ - ノナデカノイル基は、アミド結合によってG l uリンカーの α アミノ基に共有結合している。したがって、G l uリンカーはイソ - G l u (または、 γ - G l u) 形状で存在する。A r g残基に結合した親油性部分とリンカーのこの組み合わせを「[19CD] - i s o G l u - R」という略記で示す場合がある(例えば、特定の化合物の式中に示す場合)。

30

【0095】

当業者は、本発明に関連して使用する化合物を調製するための好適な技術がよく分かっている。好適な化学の例については、例えば、WO 98 / 08871、WO 00 / 55184、およびWO 00 / 55119、Madsen et al (J. Med. Chem. 2007, 50, 6126 - 32)、ならびにKnudsen et al. 2000 (J. Med Chem. 43, 1664 - 1669)を参照のこと。

40

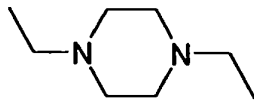
【0096】

親油性置換基に含まれる炭化水素鎖はさらに置換されていてもよく、例えば、 NH_2 、 OH 、および COOH から選択される最大3個の置換基でさらに置換されていてもよい。炭化水素鎖がさらに置換されている場合、1個の置換基のみでさらに置換されていることが好ましい。あるいは、またはさらに、炭化水素鎖は、例えば以下に示すようなシクロアルカンまたはヘテロシクロアルカン部分を含んでもよい：

【0097】

50

【化 4】



【0098】

実施形態において、このシクロアルカンまたはヘテロシクロアルカン部分は6員環（例えばピペリジン環）である。

10

【0099】

本発明の別の実施形態において、本発明の化合物のZのN末端アミノ酸は、必要に応じてリンカー部分Lを介して、ビオチニル置換基に結合（共有結合）されていてもよい。いかなる特定の理論にも拘束されることを意図するものではないが、このようなビオチニル置換基は血流中でアルブミンに結合して酵素分解から本発明の化合物を遮蔽することにより、おそらくインビボでの化合物の半減期を延長すると考えられる。リンカーは、存在する場合、ペプチド部分Zとビオチニル置換基の間に空間をもたらすことができる。

【0100】

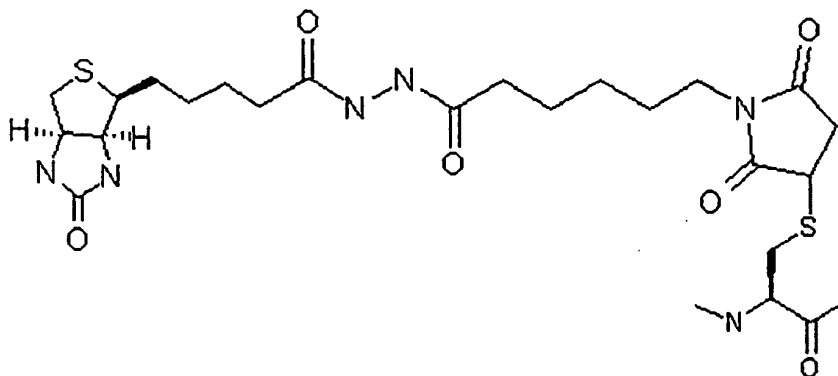
ビオチニル置換基は、マレイミドエステル結合、スルホニルエステル結合、チオエステル結合、アミド結合、アミン結合、またはスルホンアミド結合を介してN末端アミノ酸残基またはリンカーに結合されてもよい。したがって、当然ながら、ビオチニル置換基は、そのエステル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、アミン、またはスルホンアミド結合の一部を形成する、マレイミド基、アシル基、スルホニル基、N原子、O原子、またはS原子を含むことが好ましい。

20

【0101】

ビオチニル置換基の例としては、

【化 5】



30

40

が挙げられる。

【0102】

ビオチンはビタミンHまたは補酵素Rと呼ばれ、水溶性のビタミンB複合体（ビタミンB7）で、特定の薬物の経口摂取量を増加することが示されている。

【0103】

化合物の有効性

本発明の化合物はアミリン受容体作動薬であり、すなわち、ヒトアミリンの生理学的受容体とされる1個以上の受容体または受容体複合体に結合してシグナル伝達を誘導すること

50

ができる。この受容体または受容体複合体としては、ヒトカルシトニン受容体 h C T - R、さらにはヒトカルシトニン受容体 h C T - R と、h R A M P 1、h R A M P 2、h R A M P 3 と呼ばれるヒト受容体活性修飾タンパク質のうち少なくとも 1 個を含む複合体が挙げられる。h C T - R と h R A M P 1、h R A M P 2、および h R A M P 3 との複合体は、それぞれ h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 (すなわち、ヒトアミリン受容体 1、2、および 3) と呼ばれる。

【 0 1 0 4 】

理論に拘束されることを意図するものではないが、化合物が h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 のうち 1 個以上に対して (例えば、h A M Y R 1 および / または h A M Y R 3 に対して (例えば h A M Y R 3 に対して)) 作動薬活性を有する場合、その化合物をアミリン受容体作動薬と考えることができる。

10

【 0 1 0 5 】

一般には、アミリン受容体作動薬は、h R A M P 1、h R A M P 2、および h R A M P 3 の非存在下で発現した場合、h C T - R にも作動薬活性を有する。一般には、この作動薬は、同等の試験で、h C T - R (h R A M P 1、h R A M P 2、および h R A M P 3 の非存在下で発現した場合) に対し、h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 のいずれか 1 つに対する活性 (すなわち、上記受容体全体に対する活性) の 10 倍未満の活性を有する。h C T - R への作動薬活性は、h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 への作動薬活性の 5 倍未満であるか、h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 への作動薬活性と実質的に同等 (例えば、 $\pm 10\%$) であるか、h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 への作動薬活性よりも低くてよい。これに関して、h C T - R と h A M Y R 3 の間で活性を比較するだけで十分だと考えられる。

20

【 0 1 0 6 】

関連する受容体または受容体複合体に結合した結果として c A M P 形成を誘導する (すなわち、アデニル酸シクラーゼ活性を誘導する) 能力は、一般に作動薬活性の指標と考えられる。他の細胞内シグナル伝達経路または事象もアミリン受容体作動薬活性の測定値として使用できる。これらの例としては、カルシウムの放出、 β アレスチンの動員、受容体の内部移行、キナーゼの活性化または不活性化、リパーゼの活性化、イノシトールリン酸の放出、ジアシルグリセロールの放出、または核内転写因子の移行が挙げられる。

【 0 1 0 7 】

好適な同等試験形式では、h C T - R を発現し、h R A M P 1、h R A M P 2、および h R A M P 3 の発現のみが異なる細胞を用いる。例えば、h C T - R、h R A M P 1、h R A M P 2、および h R A M P 3 のいずれも発現しない「基本」細胞株を操作して、(i) h C T - R を発現する細胞と (i i) h A M Y R 1、h A M Y R 2、および h A M Y R 3 の 1 つ (すなわち、h C T - R に加えて h R A M P 1、h R A M P 2、および h R A M P 3 の 1 つ; 例えば h A M Y R 3) を発現する細胞を作製してよい。基本細胞は、一般には哺乳動物細胞であり、霊長類細胞であってよい。それらは、ヒト以外の霊長類の細胞であってよい。基本細胞は、C T - R、R A M P 1、R A M P 2、または R A M P 3 のいずれも発現しない (ヒト由来のものでも、基本細胞がヒト以外の細胞である場合にはその基本細胞本来のものでも) ことが好ましい。基本細胞は線維芽細胞であってもよい。好適なヒト以外の線維芽由来の基本細胞としては、天然の C T - R も R A M P も発現しないアフリカミドリザル由来の C O S 7 細胞が挙げられる。

30

40

【 0 1 0 8 】

比較した場合の活性は、以下に記載する E C ₅₀ 値の決定などの任意の好適な手段によって測定できる。当然ながら、両方の受容体型に対して同じ生物学的測定値でなければならない。

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物は、ヒトアミリンや既存のヒトアミリン類似体 (プラムリンチド、I A P P - G I、ならびに W O 2 0 1 2 / 1 6 8 4 3 0、W O 2 0 1 2 / 1 6 8 4 3 1、および W O 2 0 1 2 / 1 6 8 4 3 2 に記載の類似体など) に比べて多くの有利な性質を示す可能

50

性がある。ヒトアミリンまたはそれらの類似体のいずれかと比較して、本発明の化合物は、例えば改善された有効性（受容体 h C T - R、h A M Y R 1、h A M Y R 2、または h A M Y R 3 のうち 1 個以上に対する改善されたインビトロ活性または効力という形で）を示す可能性がある。それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、特に p H 値が 4 ~ 7 . 5 の範囲、またはこの範囲に含まれる p H 値の範囲の水性媒体への改善された溶解性を示す可能性がある。それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、特に p H 値 4 ~ 7 の範囲、またはこの範囲に含まれる p H 値の範囲の医薬的に適切な水性媒体中で原線維化傾向が低下する可能性がある。それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、特に p H 値が 4 ~ 9 の範囲、またはこの範囲に含まれる p H 値の範囲の水性媒体での改善された化学的安定性（すなわち、化学分解傾向の低下）を示す可能性がある。

10

【 0 1 1 0 】

したがって、本発明の化合物は、酸性（例えば p H 値が 4 ）の媒体および中性かほぼ中性（例えば p H 値が 7 または 7 . 4 ）の媒体での製剤に十分に適している。したがって、例えば中性の p H 値の医薬的に適切な水性媒体では一般に低い化学的安定性と急速な原線維化を示すプラムリンチドとは対照的に、本発明の化合物は、例えばインスリン、様々なインスリン類似体、および / または中性かほぼ中性の製剤 p H 値を必要とするその他の治療（例えば抗糖尿病または抗肥満）薬との同時製剤に十分に適合できる。

【 0 1 1 1 】

一般に、上記のように、関連受容体への化合物の結合によって起こる細胞内シグナル伝達を測定する生物学的試験を使用するのが好ましい。本発明の化合物（受容体の作動薬として作用する）によるカルシトニン / アミリン受容体の活性化は、c A M P 形成と他の細胞内シグナル伝達経路および事象の活性化を誘導する。したがって、受容体を発現する好適な細胞での c A M P 産生または他の任意の好適なパラメータを用いて受容体への作動薬活性を監視できる。

20

【 0 1 1 2 】

当業者は好適な試験形式をよく知っているが、以下にその例を示す。例えば、試験は、ヒトカルシトニン受容体（h C T - R、例えば h C T - R のアイソフォーム 2 ）または h A M Y R 3 受容体（後述の実施例を参照のこと）を利用してもよい。なお、前駆体タンパク質の配列が記載されている場合も、試験はシグナル配列のない成熟タンパク質を利用してよい。

30

【 0 1 1 3 】

E C 50 値は、ある受容体での作動薬の効力の数値的尺度として使用できる。E C 50 値は、ある特定の試験で化合物の最大活性の半分を達成するのに必要なその化合物の濃度の測定値である。したがって、例えばある特定の試験で、天然ヒトアミリンまたはプラムリンチドの E C 50 [h C T - R] より低い E C 50 [h C T - R] を有する化合物は、その受容体に対し天然ヒトアミリンまたはプラムリンチドよりも高い効力または活性をそれぞれ有すると考えられる。

【 0 1 1 4 】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h C T - R に対する E C 50 値は 1 . 5 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 1 . 5 n M ）である。

40

【 0 1 1 5 】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h C T - R に対する E C 50 値は 0 . 9 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 0 . 9 n M ）である。

【 0 1 1 6 】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h C T - R に対する E C 50 値は 0 . 5 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 0 . 5 n M ）である。

【 0 1 1 7 】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h C T - R に対する E C 50 値は 0 . 3 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 0 . 3 n M ）である。

50

【0118】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hCT-Rに対するEC₅₀値は0.2 nM未満（例えば、0.001～0.2 nM）である。

【0119】

hCT-Rに対するEC₅₀値は、食物摂取量、体重増加、および/または体重減少に対する化合物の効果の指標となることができる。hCT-Rに対するEC₅₀値がより低い化合物は、これらのパラメータに対してより高い効果を有する可能性がある。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hAMYR3に対するEC₅₀値は1.0 nM未満（例えば、0.001～1.0 nM）である。

【0120】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hAMYR3に対するEC₅₀値は0.5 nM未満（例えば、0.001～0.5 nM）である。

【0121】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hAMYR3に対するEC₅₀値は0.4 nM未満（例えば、0.001～0.4 nM）である。

【0122】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hAMYR3に対するEC₅₀値は0.3 nM未満（例えば、0.001～0.3 nM）である。

【0123】

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hAMYR3に対するEC₅₀値は0.2 nM未満（例えば、0.001～0.2 nM）である。

【0124】

hCT-Rに対するEC₅₀値（hRAMP1、hRAMP2、およびhRAMP3の非存在下で発現した場合）は、hAMYR1、hAMYR2、およびhAMYR3のいずれかまたはすべて（例えばhAMYR3）に対するEC₅₀値より低くてもよい。例えば、hCT-Rに対するEC₅₀値（hRAMP1、hRAMP2、およびhRAMP3の非存在下で発現した場合）は、hAMYR1、hAMYR2、およびhAMYR3のいずれかまたはすべて（例えばhAMYR3）に対するEC₅₀値の10分の1未満であってよい。

【0125】

hCT-Rに対するEC₅₀値（hRAMP1、hRAMP2、およびhRAMP3の非存在下で発現した場合）は、hAMYR1、hAMYR2、およびhAMYR3のいずれかまたはすべて（例えばhAMYR3）に対するEC₅₀値の5分の1未満であってよい。

【0126】

hCT-Rに対するEC₅₀値（hRAMP1、hRAMP2、およびhRAMP3の非存在下で発現した場合）は、hAMYR1、hAMYR2、およびhAMYR3のいずれかまたはすべて（例えばhAMYR3）に対するEC₅₀値と実質的に同等（例えば±50%）であってよい。

【0127】

hCT-Rに対するEC₅₀値（hRAMP1、hRAMP2、およびhRAMP3の非存在下で発現した場合）は、hAMYR1、hAMYR2、およびhAMYR3のいずれかまたはすべて（例えばhAMYR3）に対するEC₅₀値よりも高くてもよい。

【0128】

このような試験は、以下の実施例2に記載の条件で実施してもよい。

【0129】

それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、原線維化への優れた耐性を示す可能性がある。例えば、本発明の化合物は、例えば実施例4に記載の条件で、例えば40で、pH値が4.0および/または7.0のとき、96時間後でも検出できるほどの原線維化を示さない可能性がある。

【0130】

それに加えて、またはその代わりに、本発明の化合物は、優れた化学的安定性（すなわち

10

20

30

40

50

溶液中での分解に対する耐性)を示す可能性がある。例えば、本発明の化合物は、例えば実施例5に記載の条件で、pH値を4、6および/または7にして40で72時間、または14日間保温した後も、少なくとも70%の純度、少なくとも75%の純度、少なくとも80%の純度、少なくとも85%の純度、少なくとも90%の純度、または少なくとも95%の純度を保持する可能性がある。

【0131】

治療用途

本発明の化合物は、特に食物摂取量の減少、体重減少の促進、および体重増加の阻害または低減に有用である。したがって、本発明の化合物は、特に、肥満症、さらには過体重によって引き起こされるか、過体重を特徴とするか、過体重に関連する代謝性疾患に対する好適な治療選択肢を提供できる。

10

【0132】

したがって、本化合物は、体重増加を治療、阻害、または低減し、体重減少を促進し、食物摂取量を減少し、および/または過体重を低減する方法に使用できる。治療は、例えば食欲、摂食、食物摂取量、カロリー摂取量、および/またはエネルギー消費量の制御によって達成されてよい。

【0133】

本化合物は、肥満症ならびにそれに関連する疾患、障害、および健康状態を治療する方法で使用できる。このような疾患、障害、および健康状態の例としては、病的肥満、術前肥満、肥満に関連する炎症、肥満に関連する胆嚢疾患、肥満による睡眠時無呼吸および呼吸器の問題、軟骨変性、変形性関節症、肥満症または過体重の生殖器合併症(不妊症など)などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0134】

本化合物はさらに、アルツハイマー病、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗症候群、耐糖能異常(IGT)、血糖値上昇に関連する病状、メタボリック症候群などの代謝性疾患、高血糖症、高血圧症、アテローム性脂質代謝異常、肝脂肪症(「脂肪肝」;非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)を含み、NAFLDは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む)、腎不全、動脈硬化症(例えばアテローム性動脈硬化症)、大血管疾患、微小血管疾患、糖尿病性心疾患(糖尿病性心筋症、糖尿病の合併症としての心不全など)、冠動脈性心疾患、末梢動脈性疾患、または脳卒中を予防または治療する方法で使用できる。

30

【0135】

本化合物はさらに、循環LDL濃度を低減する、および/またはHDL/LDL比を高めるのに有用である可能性がある。

【0136】

本化合物の上記の効果は、体重に対する効果と全体的または部分的に関連していてもよいし、それとは独立していてもよい。

【0137】

メタボリック症候群は、一人のヒトが一群の代謝危険因子を有することを特徴とし、腹部肥満(腹部の内臓周辺の過剰な脂肪組織)、アテローム性脂質代謝異常(高トリグリセリド、低HDLコレステロール、および/または高LDLコレステロールを含む血中脂肪障害で、動脈壁内のプラーク蓄積を促進する)、血圧上昇(高血圧症)、インスリン抵抗性および耐糖能障害、血栓形成促進性の状態(例えば、血中のフィブリノーゲンまたはプラスミノーゲン活性化因子阻害因子1が高い状態)、ならびに炎症誘発性の状態(例えば、血中のC反応性タンパク質の上昇)を含む。

40

【0138】

メタボリック症候群を有する個体は、冠動脈性心疾患、さらには動脈硬化症のその他の症状(例えば、脳卒中および末梢血管疾患)に関連する他の疾患のリスクが高い。この症候群の主要な根本的危険因子は腹部肥満であると考えられる。

【0139】

50

医薬組成物

本発明は、アミリン類似体を含む組成物（医薬組成物など）も含む。なお、本発明のすべての態様と同様、アミリン類似体について記載した場合、医薬的に許容される塩および溶媒和物についての記載も含むものとする。

【0140】

本発明のアミリン類似体は、投与に適し（貯蔵されてもされなくてもよい）、かつ一般的に治療上有効な量の本発明の少なくとも1個のペプチドを医薬的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルと共に含む、医薬組成物として製剤できる。

【0141】

「医薬的に許容される担体」という用語は、標準的な医薬担体のうちの任意の担体を含む。治療用途のための医薬的に許容される担体は医薬分野で周知であり、例えば"Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company（米国、ペンシルベニア州、イーストン）（1985年）に記載されている。例えば、弱酸性のpH値または生理学的pH値の滅菌食塩水およびリン酸緩衝化食塩水を使用できる。好適なpH緩衝剤は、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）、N-トリス（ヒドロキシメチル）メチル-3-アミノプロパンスルホン酸（TAPS）、重炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、ヒスチジン、アルギニン、リシン、または酢酸塩（例えば酢酸ナトリウムとして）、あるいはその混合物でもよい。この用語はさらに、米国薬局方に記載されている、ヒトを含む動物で使用するための任意の担体物質をさらに包含する。

【0142】

本発明の医薬組成物は、単位剤形であってもよい。このような剤形では、組成物は、適切な量の有効成分を含む単位用量に分割される。単位剤形は、個別量の製剤を含む包装された製剤、例えば、包装された錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプルに入った散剤として提示されてもよい。この単位剤形はさらに、それ自体がカプセル剤、カシェ剤、または錠剤でもよく、または適切な数のこれらの剤のいずれかを包装した形態であってもよい。この単位剤形はさらに、一回投与量の注射形態で、例えば、液相（一般には水相）である組成物の入ったペン型装置の形態で提供されてもよい。組成物は、任意の好適な投与経路および投与手段のために製剤できる。医薬的に許容される担体または希釈剤としては、例えば、経口投与、硝子体内投与、直腸投与、膣投与、経鼻投与、局所投与、経腸投与、または非経口投与（皮下（sc）投与、筋肉内（im）投与、静脈内（iv）投与、皮内投与、および経皮投与など）あるいは吸入投与に適した製剤に使用されるものが挙げられる。この製剤は、単位剤形で提供できて好都合であり、医薬製剤の技術分野で周知の方法のいずれかによって調製できる。

【0143】

場合によっては、皮下投与または経皮投与方式が本発明のペプチドに好適である可能性がある。

【0144】

更なる実施形態は、本発明の医薬製剤を送達するのに用いられる装置、投与形態、およびパッケージに関する。したがって、本明細書に記載の安定なまたは保存された製剤または溶液に含まれる少なくとも1個のペプチドは、本発明に従って様々な送達方法により患者に投与でき、送達方法の例としては皮下（sc）または筋肉内（im）注射による送達、あるいは経皮投与、経肺投与、または経粘膜投与による送達、または移植による送達、または浸透圧ポンプ、カートリッジ、マイクロポンプ、または当業者が知っているその他の手段による送達が挙げられる。

【0145】

更なる実施形態は、経口製剤および経口投与に関する。経口投与用の製剤は、腸壁の透過性を人為的に高めるアジュバント（例えば、レゾルシノールおよび/または非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびn-ヘキサデシルポリエチレンエーテルなど））の共投与、および/または酵素分解を阻害する酵素阻害剤（例えば膵臓ト

10

20

30

40

50

リブシン阻害剤、ジイソプロピルフルオロホスファート（ＤＦＦ）、またはトラジロール）の共投与に依存してもよい。経口投与用の固体剤形の活性成分化合物を、スクロース、ラクトース、セルロース、マンニトール、トレハロース、ラフィノース、マルチトール、デキストラン、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成ポリマーまたは半合成ポリマー、あるいはグリセリドなどの少なくとも１種の添加剤と混合してもよい。これらの剤形は、他の種類の添加剤、例えば、反応不活性な希釈剤、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、パラベン、保存剤（ソルビン酸、アスコルビン酸、またはαトコフェロールなど）、抗酸化剤（システインなど）、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤、甘味剤、香味剤、または芳香剤を含むこともできる。

10

【０１４６】

用量

本発明に関連して用いられるアミリン類似体の一般的な用量は、１日に体重１ｋｇあたり約０．０００１～約１００ｍｇの範囲であり（１日に体重１ｋｇあたり約０．０００５～約５０ｍｇ、１日に体重１ｋｇあたり約０．００１～約１０ｍｇなど；例えば、１日に体重１ｋｇあたり約０．０１～約１ｍｇ）、１回以上（１～３回の投与など）投与されてよい。使用される正確な用量は、特に、治療する疾患または障害の性質および重症度、治療を受ける対象の性別、年齢、体重、および全身状態、可能性のある、治療中または治療する予定の他の併存疾患または障害、さらには当業者に既知のその他の因子に依存する。

【０１４７】

本発明のアミリン類似体は、当業者が特定の対象に対して選択した所望の用量と医薬組成物に応じて、対象に継続的に投与されてもよい（例えば、静脈内投与または他の継続的な薬物投与方法によって）し、間隔を空けて（一般には規則的な時間間隔で）投与されてもよい。規則的な投与と間隔としては、例えば、１日１回、１日２回、２日、３日、４日、５日、または６日に１回、週１回または２回、月１回または２回などが挙げられる。例えば長期の慢性投与中などの特定の状況では、このような規則的なペプチド投与計画を、投薬を受ける対象がその薬物のレベルを下げるか服薬を中止するように、一時期の間中断するのが有利な場合がある（「休薬」と呼ばれることが多い）。休薬は、例えば、特に長期慢性治療中に薬物に対する感受性を維持または回復するため、あるいはその薬物で対象に長期慢性治療を行うことによる望ましくない副作用を低減するために有用である。休薬のタイ

ミングは規則的な投与計画のタイミングと休薬の目的（例えば、薬物感受性の回復、および／または継続的な長期投与による望ましくない副作用の低減）に依存する。実施形態において、休薬は薬物の用量の減少（例えば、特定の時間間隔の間、治療上有効な量よりも少なくする）であってもよい。他の実施形態において、薬物の投与を、同一または異なる（例えば、投与量および／または投与頻度を下げるか上げた）投与計画で投与を再開するまで特定の時間間隔の間、停止する。したがって、本発明の休薬は、広範囲の期間および投与計画から選択してよい。例示的な休薬は、２日以上、１週間以上、または１ヶ月以上、最大約２４ヶ月の休薬である。したがって、例えば、本発明のペプチドを用いた規則的な１日１回の投与計画を、例えば１週間または２週間または４週間の休薬によって中断し、その後前述の規則的な投与計画（例えば、１日１回または週１回の投与計画）を再開してもよい。他の様々な休薬計画も本発明のペプチドの投与に有用であると想定される。

20

30

40

【０１４８】

したがって、各休薬期によって分けられた２回以上の投与期を含む投与計画でペプチドを送達してもよい。

【０１４９】

各投与期の間、ペプチドは、所定の投与パターンに従い、治療上有効な量で対象患者に投与される。投与パターンは、投与期の継続期間にわたる対象患者への薬物の継続投与を含んでよい。あるいは、投与パターンは対象患者への複数回のペプチドの投与を含んでもよく、ここで、前記投与は投与間隔で隔てられる。

【０１５０】

50

投与パターンは、投与期毎に少なくとも2回の投与、投与期毎に少なくとも5回の投与、投与期毎に少なくとも10回の投与、投与期毎に少なくとも20回の投与、投与期毎に少なくとも30回の投与、またはそれ以上の投与を含んでもよい。

【0151】

前記投与間隔は、ペプチドの特定の製剤、生物学的利用能、および薬物動態学的特性に応じて、上記のような規則的な投与間隔（1日1回、1日2回、2日、3日、4日、5日、または6日に1回、週1回または2回、月1回または2回など）であってもよく、あるいは規則的でさらに低頻度の投与間隔であってもよい。

【0152】

投与期は、少なくとも2日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、またはそれ以上の継続期間を有してよい。

10

【0153】

投与パターンが複数回の投与を含む場合、可能性のあるその後の休薬期の継続期間は、その投与パターンで用いられる投与間隔よりも長い。投与間隔が不規則な場合、休薬期の継続期間は、投与期中の投与間の平均間隔よりも長くてもよい。あるいは、休薬期の継続期間は、投与期中の連続した投与間の最長間隔よりも長くてもよい。

【0154】

可能性のある休薬期の継続期間は、関連する投与間隔（またはその平均）の少なくとも2倍、関連する投与間隔またはその平均の少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、または少なくとも20倍であってよい。

20

【0155】

これらの制約の範囲内で、休薬期は、前の投与期中の投与パターンに応じ、少なくとも2日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、またはそれ以上の継続期間を有してよい。

【0156】

休薬の使用を伴う投与計画は少なくとも2回の投与期を含む。連続する投与期は各休薬期によって分けられる。したがって、投与計画は、それぞれ各休薬期によって分けられた少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも10回、少なくとも15回、少なくとも20回、少なくとも25回、または少なくとも30回、またはそれ以上の投与期を含んでよい。

30

【0157】

連続する投与期は同じ投与パターンを利用してもよいが、これは必ずしも望ましくない、または必要ではない可能性がある。しかし、他の薬物または活性薬剤を本発明のペプチドと組み合わせて投与する場合、一般的には薬物または活性薬剤の同じ組み合わせを連続する投与期で与える。特定の実施形態において、対象患者はヒトである。

【0158】

併用療法

本発明のアミリン類似体は、対象である疾患または障害を治療するための別の活性薬剤（例えば、抗糖尿病剤、抗肥満剤、メタボリック症候群の治療剤、抗脂質代謝異常剤、抗高血圧剤、プロトンポンプ阻害剤、または抗炎症剤）との併用療法の一部として投与されてもよい。このような場合、この2種の活性薬剤は共に投与されてもよいし、別々に投与されてもよい（例えば、同じ医薬組成物または製剤の成分として、あるいは別個の製剤として）。

40

【0159】

したがって、本発明のペプチドは、公知の種類の抗糖尿病剤と組み合わせて投与された場合に何らかの利点を有する可能性がある。抗糖尿病剤としては、メトホルミン、スルホニル尿素、グリニド、DPP-IV阻害剤、グリタゾン、GLP-1受容体作動薬（GLP-1またはGLP-1類似体；エキセンディン-4またはエキセンディン-4類似体；他

50

の任意の G L P - 1 受容体作動薬、例えばリラグルチド (Saxenda (商標)、Victoza (商標))、デュラグルチド、またはアルビグルチド) ; あるいはグルカゴンと G L P - 1 に対する二重作動薬 (例えば、WO 2 0 0 8 / 1 0 1 0 1 7、WO 2 0 0 8 / 1 5 2 4 0 3、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 2、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 3、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 5、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 1、WO 2 0 1 1 / 0 0 6 4 9 7、WO 2 0 1 1 / 1 6 0 6 3 0、WO 2 0 1 1 / 1 6 0 6 3 3、WO 2 0 1 3 / 0 9 2 7 0 3、WO 2 0 1 4 / 0 4 1 1 9 5、WO 2 0 1 5 / 0 5 5 8 0 1、および WO 2 0 1 5 / 0 5 5 8 0 2 に記載))、S G L T 2 阻害剤 (すなわち、ナトリウム・グルコース輸送の阻害剤 ; 例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、またはイブラグリフロジンなどのグリフロジン)、G P R 4 0 作動薬 (F F A R¹ / F F A 1 作動薬 ; 例えばファシグリファム)、あるいはインスリンまたはインスリン類似体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。適切なインスリン類似体の例としては、Lantus (商標)、Novorapid (商標)、Humalog (商標)、Novomix (商標)、Actraphane (商標) HM、Levemir (商標)、Degludec (商標)、およびApidra (商標) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本件に関連する他の適切な抗糖尿病剤としては、エキセナチド (エキセンディン - 4) (Byetta (商標)、Bydureon (商標)、およびByetta LAR (商標))、リキシセナチド (Lyxumia (商標))、ならびにリラグルチド (Victoza (商標)) などの G L P - 1 受容体作動薬が挙げられる。

10

【 0 1 6 0 】

さらに、本発明のペプチドは、公知の種類の抗肥満剤と併用してもよい。抗肥満剤としては、ペプチド Y Y またはその類似体、神経ペプチド Y (N P Y) またはその類似体、カンナビノイド受容体 1 拮抗薬、リパーゼ阻害剤、ヒトプロアイレットペプチド (H I P)、メラノコルチン受容体 4 作動薬、G L P - 1 受容体作動薬 (G L P - 1 または G L P - 1 類似体 ; エキセンディン - 4 またはエキセンディン - 4 類似体 ; 他の任意の G L P - 1 受容体作動薬、例えばリラグルチド (Saxenda (商標)、Victoza (商標))、デュラグルチド、またはアルビグルチド) ; あるいはグルカゴンと G L P - 1 に対する二重作動薬 (例えば、WO 2 0 0 8 / 1 0 1 0 1 7、WO 2 0 0 8 / 1 5 2 4 0 3、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 2、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 3、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 5、WO 2 0 1 0 / 0 7 0 2 5 1、WO 2 0 1 1 / 0 0 6 4 9 7、WO 2 0 1 1 / 1 6 0 6 3 0、WO 2 0 1 1 / 1 6 0 6 3 3、WO 2 0 1 3 / 0 9 2 7 0 3、WO 2 0 1 4 / 0 4 1 1 9 5、WO 2 0 1 5 / 0 5 5 8 0 1、および WO 2 0 1 5 / 0 5 5 8 0 2 に記載))、Orlistat (商標)、Sibutramine (商標)、フェンテルミン、メラニン凝集ホルモン受容体 1 拮抗薬、C C K、アミリン、プラムリンチド、およびレプチン、さらにはそれらの類似体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

30

【 0 1 6 1 】

本発明のペプチドはさらに、公知の種類の抗高血圧剤と併用してもよい。抗高血圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン I I 受容体遮断薬、利尿薬、 β 遮断薬、またはカルシウムチャネル遮断薬が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 6 2 】

本発明のペプチドはさらに、公知の種類の抗脂質代謝異常剤と併用してもよい。抗脂質代謝異常剤としては、スタチン、フィブラート、ナイアシン、P S C K 9 (前駆タンパク質転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型) 阻害剤、またはコレステロール吸収阻害剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 1 6 3 】

本発明のペプチドはさらに、公知の種類のプロトンポンプ阻害剤 (すなわち、H⁺ / K⁺ - A T P アーゼ阻害剤としての薬理活性を有する薬剤) と併用してもよい。プロトンポンプ阻害剤としては、ベンズイミダゾール誘導体タイプまたはイミダゾピリジン誘導体タイプの薬剤、例えばOmeprazole (商標)、Lansoprazole (商標)、Dexlansoprazole (商標)、Esomeprazole (商標)、Pantoprazole (商標)、Rabeprazole (商標)、Zolp

50

idem (商標)、Alpidem (商標)、Saripidem (商標)、およびNecopidem (商標)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0164】

また、抗炎症治療に関して、本発明のペプチドは、公知の種類 of 抗炎症剤と組み合わせて投与した場合に有益である可能性がある。抗炎症剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0165】

ステロイド剤および副腎皮質ステロイド剤 (ベクロメタゾン、メチルプレドニゾン、ベタメサゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、およびヒドロコルチゾンなど) ;

【0166】

非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) (プロピオン酸誘導体 (例えばアルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン) ; 酢酸誘導体 (例えばインドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナック、イブフェナック、イソキセパック、オクスピナック、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラック) ; フェナム酸誘導体 (例えばフルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸、およびトルフェナム酸) ; ビフェニルカルボン酸誘導体 (例えばジフルニサルおよびフルフェニサル) ; オキシカム (例えばイソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、およびテノキシカム) ; サリチル酸塩 (例えばアセチルサリチル酸およびスルファサラジン) ; ならびにピラゾロン (例えばアパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、およびフェニルブタゾン) など) ;

【0167】

シクロオキシゲナーゼ (COX) II 阻害剤 (ロフェコキシブおよびセレコキシブ ; インターフェロンβ (例えばインターフェロンβ - 1 a またはインターフェロンβ - 1 b) など) ;

【0168】

ならびに他の特定の化合物 (5 - アミノサリチル酸、そのプロドラッグおよび医薬的に許容される塩など)。

【0169】

メトホルミンは抗炎症性も有することが示されており (例えば、Haffner et al., Diabetes 54: 1566 - 1572 (2005) を参照のこと)、したがって、本発明の化合物 (ペプチド) との併用に有用である可能性がある。

【0170】

装置およびキット

実施形態において、本発明は、本発明のアミリン類似体または医薬組成物を含む、前記類似体を対象に送達するための装置に関する。このような装置によって様々な送達方法でアミリン類似体を患者に投与でき、送達方法の例としては、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、または腹腔内注射 ; 経口投与 ; 経皮投与 ; 経肺投与または経粘膜投与 ; 移植、浸透圧ポンプ、カートリッジ、またはマイクロポンプによる投与 ; あるいは当業者が認識しているその他の手段による方法が挙げられる。

【0171】

実施形態において、本発明は、本発明のアミリン類似体または本発明の医薬組成物を含むキットに関する。特定の実施形態において、このキットは包装および / または使用説明書をさらに含む。

【0172】

この装置またはキットは上記の併用療法に有用である可能性がある。したがって、この装

10

20

30

40

50

置またはキットは、例えば上記の抗糖尿病剤、抗肥満剤、メタボリック症候群の治療剤、抗脂質代謝異常剤、抗高血圧剤、プロトンポンプ阻害剤、または抗炎症剤などの更なる活性薬剤、あるいはこのような活性薬剤を含む医薬組成物をさらに含んでよい。

【実施例】

【0173】

以下の実施例は、本発明の特定の具体的な実施形態を示す。以下の実施例は、特に詳細な説明のある場合を除き、当業者に周知かつ一般的な標準の技術を用いて実施した。なお、これらの実施例は単に例示目的に過ぎず、本発明の条件または範囲を完全に定義することを意図するものではない。したがって、以下の実施例はいかなる形でも本発明の範囲を限定すると理解されるべきではない。

10

【0174】

実施例で用いる略語として以下が挙げられる。

A c m : アセトアミノメチル

A l l o c : アリルオキシカルボニル

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

B S A : ウシ血清アルブミン

c A M P : 環状アデノシンーリン酸

C O M U (商 標) : (1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ)
ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスファート

D C M : ジクロロメタン

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M E M : ダルベッコ変法イーグル培地

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D O D T : 3 , 6 - ジオキサ - 1 , 8 - オクタンジチオール

E S I - M S : エレクトロスプレーイオン化質量分析

E t O H : エタノール

E t ₂ O : ジエチルエーテル

F C S : ウシ胎仔血清

F m o c : 9 - フルオレニルメトキシカルボニル

H A T U : 2 - (7 - アザ - 1 H - 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ァート

H E P E S : N - 2 - ヒドロキシエチルピペラジン - N ' - 2 - エタンスルホン酸

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

I B M X : 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン

M e C N : アセトニトリル

M S : 質量分析

N E P : N - エチルピロリドン

N M P : N - メチルピロリドン

O A l l : アリルエステル

P B S : リン酸塩緩衝生理食塩水

p - E R K : リン酸化細胞外調節キナーゼ

R P - H P L C : 逆相高速液体クロマトグラフィー

T F A : トリフルオロ酢酸

T I S : トリイソプロピルシラン

T r t : トリチル (すなわちトリフェニルメチル)

v / v : 体積 / 体積

w / v : 重量 / 体積

【0175】

以下の実施例は本発明の特定の実施形態を例示するために記載され、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

20

30

40

50

【 0 1 7 6 】

生理学的パラメータの測定

特に示さない限り、全血糖値は、Biosen (EKF Diagnostic (ドイツ)) を用いて酵素電極法により尾静脈血液試料で測定した。血液試料の糖化ヘモグロビン (HbA1c) はCobas c111分析計 (Roche Diagnostics (ドイツ、マンハイム)) で分析した。血漿インスリン濃度はMeso Scale Discovery社 (MSD; 米国メリーランド州、ロックビル) の装置で測定した。肝臓の脂肪含有量は、Echo Systems社のMRスキャナで磁気共鳴 (MR) 走査により決定した。脂肪貯蔵量は、切除した脂肪の重量測定によって測定した。

【 0 1 7 7 】

実施例 1 : 化合物の合成

10

【 0 1 7 8 】

以下の化合物を合成した。

20

30

40

50

【化 6 - 1】

- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物1)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物2)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物3)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-I (化合物4)
Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物5)
PSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LS (化合物6)
STEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物7)
LSSTEVSNT-P-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物8)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物9)
PSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物10)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物11)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物12)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物13)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物14)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSST (化合物15)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物16)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSST (化合物17)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物18)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me) (化合物19)
-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile (化合物20)
Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile (化合物21)
Me)-PSSTEVSNT-Hyp-NH₂

10

20

30

40

50

【化 6 - 2】

- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile((化合物22)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物23)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物24)
Me)-PSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile((化合物25)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile((化合物26)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物27)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile((化合物28)
Me)-LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物29)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物30)
PSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物31)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物32)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物33)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物34)
PSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物35)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物36)
LSSTETGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-L (化合物37)
SSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物38)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-L (化合物39)
SSTEVGSSNTHyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物40)
LSSTEVGSSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物41)
EVGSNT-Hyp-NH₂
- [19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物42)
ETGSNT-Hyp-NH₂

10

20

30

40

50

【化 6 - 3】

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物43)
EVGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSST (化合物44)
ETGSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物45)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物46)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Orn()-GTATD()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物47)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile (化合物48)
Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物49)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-R-Aad()-GTAT-Dap()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile (化合物50)
Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

[19CD]-isoGlu-RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)- (化合物51)
LSSTEVSNT-Hyp-NH₂

10

20

【0179】

比較目的のために、以下の（ラクタム架橋の代わりに）ジスルフィド架橋を有する3つの化合物および2つの非環化化合物を合成した：

【0180】

【化 7】

[19CD]-isoGlu-RDGTAT-Orn-ATERLAHFLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-PSSTEVSNT-Hyp-NH₂ 参照1

[19CD]-isoGlu-RC()GTATC()ATERLAHFLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂ 参照2

[19CD]-isoGlu-RDGTAT-Orn-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂ 参照3

[19CD]-isoGlu-RC()GTATC()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂ 参照4

[19CD]-isoGlu-RC()NTATC()ATQRLADFLQRSSF-Sar-A-Ile(Me)-LSSTEVSNT-Hyp-NH₂ 参照5

30

【0181】

NN96と称される更なる参照化合物は、{N-α-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシノナデカノイルアミノ)ブチリル]-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]}-プラムリンチドであり；WO2012/168430A2の実施例96として開示されており、かつ、アミノ酸配列：

RC()NTATC()ATQRLAEFLHHSSNFGPILPPTNVGSNTP

を有する。

【0182】

括弧「()」は、関連するアミノ酸配列の2位および7位のシステイン残基の側鎖の間の分子内ラクタム架橋（または、必要に応じて、ジスルフィド架橋）を形成した。

【0183】

40

50

特に示さない限り、以下で用いた試薬およびビヒクルは、標準の実験用試薬または分析グレードで市販されており、それ以上精製することなく用いた。

【0184】

固相ペプチド合成の一般的手順

CEM Liberty Peptide SynthesizerまたはCEM Liberty Blue Peptide Synthesizerを用いて、標準のFmoc化学を利用した。TentaGel（商標）SRam樹脂（1g；0.25mmol/g）を使用前にDMF（10mL）で膨潤させ、DCMおよびDMFによって管と反応槽の間に移した。適切な場合にはシュードプロリン（すなわちペプチド合成時の凝集を最少にするため用いられるジペプチド）（Fmoc-Phe-Thr（ψ-Me, Me-Pro）-OH、Fmoc-Asp-Ser（ψ-Me, Me-Pro）-OH、およびFmoc-Ser-Ser（ψ-Me, Me-Pro）-OHなど）を使用し、一般的手順は変更せずに非天然アミノ酸および他の好適な基本単位を使用した。

10

【0185】

特定のアミノ酸（非天然アミノ酸を含む）の以下の光学異性体を化合物の合成に使用した：Hyp：（2S, 4R）-4-ヒドロキシプロリン（（4R）-4-ヒドロキシ-L-プロリンともいう）；

Aad：（2S）-2-アミノアジピン酸

Dab：（2S）-2, 4-ジアミノブタン酸

Dap：（2S）-2, 3-ジアミノプロパン酸

hLys：（2S）-2-アミノ-7-アミノヘプタン酸、ホモリジンとしても知られている

20

Gly（Me）：N-メチルグリシン（サルコシン（Sar）ともいう）

Ile（Me）：N-メチルイソロイシン

【0186】

カップリング

CEM Liberty Peptide Synthesizer：CEM Discoverマイクロ波装置に入れた樹脂に、Fmoc-アミノ酸をDMF/DCMに溶解した液（2：1；0.2M；5mL）をCOMU/DMF（0.5M；2mL）およびDIPEA/DMF（2.0M；1mL）と共に添加した。このカップリング混合物を、窒素通気しながら5分間かけて75℃に加熱した。次いで樹脂をDMFで洗浄し（4回×10mL）。あるいは、加熱せず、反応時間を60分に延長してこのカップリングを行った。

30

【0187】

CEM Liberty Peptide Blue Synthesizer：CEM Discoverマイクロ波装置に入れた樹脂に、Fmoc-アミノ酸をDMFに溶解した液（0.2M；5mL）をDIC/DMF（0.5M；2mL）およびOxyma/DMF（2.0M；1mL）と共に添加した。このカップリング混合物を、窒素通気しながら2分間かけて90℃に加熱した。次いで樹脂をDMFで洗浄し（4回×10mL）。あるいは、加熱せず、反応時間を60分に延長してこのカップリングを行った。

【0188】

CEM Synthesizerのタイプとは関係なく、カップリングが難しい場合（例えば、N-メチル化アミノ酸残基のすぐ後の残基、または当業者の知る他の立体障害のあるアミノ酸残基のカップリング）、カップリングを1回以上繰り返す。

40

【0189】

脱保護

初期の脱保護を行うため、ピペリジン/DMF（1：4、すなわちピペリジン1体積部に対しDMF4体積部；10mL）を樹脂に添加し、この混合物をマイクロ波加熱した（40℃；30秒）。反応槽を排液し、ピペリジン/DMFをさらに（1：4；10mL）加え、再び過熱した（75℃；3分）。次いで樹脂をDMFで洗浄した（6回×10mL）。

【0190】

酸化による環化

50

A c m - 脱保護とジスルフィド形成を同時に行う工程（代替法：酢酸中の樹脂結合性ペプチドの 50 mM 溶液に 10 eq のヨウ素を加え、18 ~ 24 時間攪拌する）で、163 mg のトリフルオロ酢酸タリウム (I I I) [T l (T F A) 3] を 5 mL の N M P に溶解した液を用いて、まだ樹脂に結合しているペプチドで 2 位および 7 位の C y s 残基 (A c m 保護されたシステインの形で最初にカップリングされている) の間の分子内環形成 (ジスルフィド架橋形成) を行った。

【 0 1 9 1 】

A s p と L y s とのカップリングのための以下の手順は、カルボキシル官能基を含有するアミノ酸側鎖が O A l l で保護されている、およびアミノ基を含有するアミノ酸側鎖が、A l l o c で保護されているすべてのラクタム形成を代表するものである。完全なペプチド配列の組立て後に、2 位の A s p (O A l l) および 7 位の L y s (A l l o c) の脱保護を、20 mL の D C M 中の 29 mg のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) およびフェニルシラン 125 μ L を使用して行った。

【 0 1 9 2 】

それに続いて、ラクタム架橋を、20 mL の D M F 中の 414 mg の H C T U および 346 μ L の D I P E A を使用して、A s p 残基 (2) および L y s 残基 (7) との間に形成する。両方の工程を、まだ樹脂に取り付けられていないペプチドを用いて行った。

【 0 1 9 3 】

切断

樹脂を E t O H で洗浄して (3 回 $\times$ 10 mL) E t ₂ O で洗浄し (3 回 $\times$ 10 mL)、室温 (r . t .) で恒量になるまで乾燥した。T F A / T I S / H ₂ O (90 : 5 : 5 ; 40 mL ; 2 時間 ; r . t .) または T F A / D O D T (95 : 5 ; 40 mL ; 2 時間 ; 室温) で処理することにより、粗製ペプチドを樹脂から切断した。減圧下で T F A の大部分を除去し、粗製ペプチドを沈殿させ、E t ₂ O で 3 回洗浄し、室温で恒量になるまで乾燥した。

【 0 1 9 4 】

精製および特性評価

粗製ペプチドを、PerSeptive Biosystems VISION Workstation または Gilson system (ポンプ : 「 Pump 305 」, 「 331 Pump 」, 「 332 Pump 」, 「 402 Syringe Pump 」 ; カラム切り替え装置 「 Valvemate (登録商標) II 」 ; U V 検出器 「 UV / Vis - 155 」 ; および好適なカラムとフラクションコレクターを備えたフラクションコレクター 「 GX 281 」)、または Waters Autopurification HPLC / MS System (2525 ポンプシステム、サンプルマネージャー Waters 2767、MS ZQ シングル四重極カラム : XSelect CSH 130 Prep C18 5 mm ODB 30x150 mm もしくは Kinetex 5 mm C8 100A 150x21,2 mm) のいずれかを用いて、緩衝液 A (0 . 1 % T F A 水溶液) と緩衝液 B (水中、T F A 0 . 1 %、M e C N 90 %) の濃度勾配で分取逆相 H P L C を実施することにより精製した。画分を分析用 H P L C および M S で分析し、関連する画分をプールし凍結乾燥した。最終産物を H P L C および M S で特性評価した。

【 0 1 9 5 】

当業者はペプチド合成の標準方法で本発明の化合物を生成できることをよく理解している。

【 0 1 9 6 】

実施例 2

h C T - R および h A M Y R 3 の試験

試験ペプチドのインビトロでの活性の評価するために、ヒト星状細胞腫細胞株 1321N1 のバックグラウンドにおいて遺伝子組み換えヒトカルシトニン受容体 (h C T - R) または遺伝子組み換えヒトアミリン 3 受容体 (h A M Y R 3) を発現する細胞株を、DiscoverX Corporation (カタログ番号 95 - 0161C6 および 95 - 0166C6) から購入した。h A M Y R 3 は、両遺伝子が同じ細胞内で発現されたときに形成される、カルシトニン受容体 (アイソフォーム 2 ; 遺伝子 I D 799) と R A M P 3 (遺伝子 I D 10268) のヘテロオリゴマーである。h C T - R 細胞株は、遺伝子組み換えヒトカルシトニ

10

20

30

40

50

ン受容体遺伝子（アイソフォーム 2；遺伝子 I D 7 9 9）だけを発現する。試験ペプチドによる h C T - R または h A M Y R 3 の活性化によって、c A M P の形成が誘発されるので、それを、Perkin-Elmer（Cat.No.6760635R）製の AlphaScreen（登録商標）cAMP Assay キットを使用して計測した。

【0197】

簡潔に述べると、h C T - R または h A M Y R 3 を発現する 1 3 2 1 N 1 細胞を、1 ウェルあたり 5 0 μ L の増殖培地中に 5 , 0 0 0 個の細胞にて、3 8 4 ウェルマイクロタイタープレート（Falcon Optilux White、Cat.No.10448642）内に播種し（AssayComplete 1321N1 Cell Culture Kit、DiscoverX Corp.）、そして、3 7 、5 % の C O₂ にて 2 4 時間保温した。分析当日に、増殖培地を取り除き、そして、高濃度の試験ペプチドを含有する 1 0 μ L の刺激緩衝液（1 0 n M の H e p e s p H 7 . 4、1 4 0 n M の N a C l、3 . 6 n M の K C l、0 . 5 n M の N a H₂P O₄、0 . 5 n M の M g S O₄、1 . 5 n M の C a C l₂、5 n M の N a H C O₃、0 . 5 n M の I B M X、0 . 1 % の B S A）を加えることによって細胞を刺激し、そして、室温にて 4 5 分間保温した。刺激を、5 . 6 μ L / ウェルのドナービーズ検出混合物（5 m M の H e p e s p H 7 . 4、0 . 5 % の T W E E N 2 0、0 . 1 % の B S A、0 . 0 5 m g / m L のドナービーズ、6 2 . 5 n M のビオチン化 c A M P）および 4 . 5 μ L / ウェルのアクセプタビーズ溶液（5 m M の H e p e s p H 7 . 4、0 . 5 % の T W E E N 2 0、0 . 1 % の B S A、0 . 0 5 m g / m L のアクセプタビーズ）を加えることによって停止させた。完全な攪拌後に、プレートを、室温にて 1 時間、暗中で保温し、そして、得られた細胞溶解物中の c A M P 含有量を、AlphaScreen（登録商標）cAMP Assay の製造業者の取扱説明書に従って評価する。E C₅₀ 値を、少なくとも 7 つの異なった化合物濃度の結果に関するコンピュータを使ったカーブフィッティングによって見積もった。

【0198】

インビトロでの活性の結果（E C₅₀ 値として表す）を以下の表 1 にまとめる。

【0199】

実施例 3

溶解性の測定

試験ペプチドを、好適なバイアル内に計り入れ、それぞれの緩衝液（酢酸緩衝液 p H 4 . 0、リン酸緩衝液 p H 6、ヒスチジン緩衝液 p H 6 および 7；すべて 4 0 n M の濃度）を 0 . 5 m L の総量まで加えた。

【0200】

バイアルを、室温にて 2 時間振盪し、そして、0 . 4 5 μ m のフィルターを通して濾過する。得られた溶液を、ギ酸 / アセトニトリル / 水溶出系を使用した勾配溶出を用いた、C 1 8 カラムによる R P - H P L C によって分析する。主要ピークの面積を、それぞれの試料抽出時点における 2 3 0 n m での U V 分光法によって測定する。溶解濃度を外部標準法によって計算する。

【0201】

実施例 4

物理的安定性の評価

原線維形成の形での凝集を、アミロイドに特異的な色素チオフラビン T（ThT）で検出した。この色素は溶液中の原線維の存在を示すのによく使用される（例えば、Groenning, M., J. Chem. Biol. 3(1) (2010), pp. 1 - 18；Groenning et al., J. Struct. Biol. 15 8 (2007) pp. 358 - 369；および Levine, H., III, Protein Sci. 2 (1993) pp. 404 - 410 を参照のこと）。H C l で p H 2 . 5 に調整した脱塩水に、試験ペプチド（2 m g / m L）を環境温度（一般的に 2 5 ）で溶解した。（i）1 m g / m l の試験ペプチド、4 0 μ M の ThT、および 5 0 m M のリン酸塩（Ph）緩衝液（p H 7 . 0）を含む溶液、（ii）1 m g / m l の試験ペプチド、4 0 μ M の ThT、および 5 0 m M のヒスチジン（His）緩衝液（p H 7 . 0）を含む溶液、ならびに（iii）1 m g / m l の試験ペプチド、4 0 μ M の ThT、および 5 0 m M の酢酸塩（Ac）緩衝液（p H 4 . 0）を

含む溶液を、96ウェル黒色蛍光プレート（底は透明）各3枚に充填した。40℃で96時間の間、10分間の一定間隔でデータを収集し、各間隔の前には300秒間の自動混合（攪拌）を行った。物理的安定性を、経時的に蛍光強度を計測することによって測定する。強度の有意な増大を、検出された原線維化（FD）として等級づけする。データを以下の表1にまとめる。

【0202】

実施例5

化学的安定性の評価

それぞれの試験ペプチドの試料を、酢酸緩衝液pH4およびリン酸緩衝液pH6および7（すべて緩衝液40mM）に溶解した。最終ペプチド濃度を1mg/mLとした。この試料を、ガラス製のバイアルに入れ、40℃で保温した。この試料を、トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水の溶出系を使用した勾配溶出法を用いて、C8カラムによるRP-HPLCによって分析した。主要ピークの面積百分率（面積%）を、それぞれの試料抽出時点における220nmでのUV分光法によって測定した。

【0203】

分解率（%）を、それぞれの試料抽出時点における主要ピーク面積百分率から開始時（t = 0）における主要ピーク面積百分率を引き算することによって計算した。

【0204】

3日間の保温時間後の化学的安定性評価の結果を、分解率（%）として表1（以下）にまとめた。

【0205】

14日間の保温時間後の化学的安定性評価の結果を、分解率（%）として表2（以下）にまとめた。

【0206】

代替の分析では、ペプチドを、MilliQ水に溶解し、pH値を4.0、7.5または9.0に調整した。この試料を、ガラス製のバイアルに入れ、40℃で保温した。この試料を、トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水の溶出系を使用した勾配溶出法を用いて、C8カラムによるRP-HPLCによって分析した。主要ピークの面積百分率（面積%）を、それぞれ試料抽出時点における220nmでのUV分光法によって測定した。

【0207】

分解率（%）を、それぞれ試料抽出時点における主要ピーク面積百分率から開始時（t = 0）における主要ピーク面積百分率を引き算することによって計算した。

【0208】

8日間の保温時間後の化学的安定性評価の結果を、分解率（%）として表3（以下）にまとめた。

【0209】

表1．EC50値、化学的安定性および原線維化のデータ

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物番号	hCT-R	hAMYR 3	原線維化* (緩衝液中)			40℃にて72 時間後の分解率(%)		
	EC50 [nM]	EC50 [nM]	pH4 アセタート	pH7 ヒスチジン	pH7 ホスファート	pH4 アセタート	pH6 ホスファート	pH7 ホスファート
1	13.6	9.3						
2	0.105	0.032						
3	0.081	0.035	FND	FND	FD	< 1	3.2	1.2
4	0.160	0.092	FND	FND	FND	< 1	< 1	< 1
5	0.114	0.032						
6	0.327	0.011						
7	0.289	0.032						
8	0.129	0.059	FND	FND	FND	< 1	< 1	< 1
9	0.027	0.013						
10	0.345	0.068	FD	FND	FND	< 1	< 1	< 1
11	0.068	0.024	FND	FND	FND	< 1	< 1	< 1
12	0.893	0.999						
13	1.411	0.456						
14	0.386	0.108						
15	0.056	0.017	FND	FD	FD	< 1	< 1	< 1
16	0.043	0.035						
17	0.058	0.025	FND	FND	FND	1.2	< 1	< 1
18	0.085	0.031	FND	FND	FND	< 1	< 1	< 1
19	0.028	0.006						
20	0.009	0.003	FD	FND	FND	1.0	1.3	2.0
21	0.037	0.010	FND	FND	FND	< 1	< 1	< 1
22	0.474	0.051						
23	1.931	0.706						
24	0.038	0.013						
25	0.844	0.336	FND	FND	FND	-	-	< 1
26	0.769	0.120						

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

27	0.521	0.325	FND	FND	FND	< 1	< 1	1.7
28	1.229	0.268						
29	1.070	0.312						
30	0.232	0.122	FD	FND	FND			
31	0.227	0.066						
32	0.006	0.005	FD	FND	FND	1.3	<1	2.2
33	0.019	0.009	FND	FND	FND	< 1	1	< 1
34	0.206	0.063	FND	FND	FND	< 1	< 1	2.8
35	0.066	0.028	FND	FND	FND	< 1	< 1	1.4
36	0.026	0.007	FD	FND	FND	2.5	2.1	1.0
37	0.116	0.031	FD	FND	FND	-	< 1	3.0
38	0.114	0.060	FD	FND	FND	< 1	< 1	< 1
39	0.094	0.024	FD	FND	FND	< 1	< 1	< 1
40	0.028	0.008	FD	FND	FND	1.1	< 1	< 1
41	0.095	0.024	FND	FND	FND	< 1	< 1	< 1
42	0.006	0.003						
43	0.021	0.007	FD	FD	FD			
44	0.020	0.009	FD	FND	FND			
45	299	279						
46	7.5	5.5						
47	10.8	7.7						
48	0.107	0.020						
49	1.038	0.442						
50	3.3	1.5						
51	0.861	0.306						
参照1	20.3	17.1						
参照2	0.019	0.003						
参照3	18.2	13.2						
参照4	0.075	0.031	FND	FND	FND			
参照5	0.063	0.028	FD	FND	FND			

* FND＝原線維化が検出されなかった；FD＝原線維化が検出された

【0210】

表2．化学的安定性

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物番号	40℃にて14日後の分解率(%)		
	pH4 アセタート	pH6 ホスファート	pH7 ホスファート
32	<1	<1	<1
41	1.1	<1	<1
10	1.9	1.8	9.1
14	2.2	<1	2.6
18	<1	1.0	1.9
37	ND	<1	<1
36	ND	1.6	<1
4	1.6	<1	6.4
38	ND	ND	<1
20	ND	<1	3.7
16	ND	<1	ND
3	ND	1.0	ND
35	2	<1	<1
参照 2	<1	4.6	ND
参照 4	3.2	12.6	20.3
参照 5	3.0	5.1	12.7
NN96	3.0	10.1	33.2

ND－検出されなかった

【 0 2 1 1 】

表 3 . 化学的安定性

10

20

30

40

50

【表 3】

化合物番号	40℃にて 8 日後の分解率(%)		
	pH4	pH7.5	pH9
51	3.1	4.6	4.6
49	1.7	2.1	3.0
48	1.8	2.3	2.5
19	3.9	6.2	4.2

10

【0212】

実施例 6

ラットにおける薬物動態学的 (PK) 特性

以下に明記するように、雄のスプライングドーリーラットに各試験ペプチドを 1 回、皮下的に (s.c.) 大量投与した。

20

【0213】

化合物を 30 nmol/kg の投与量で投与した。投与前と投与の 24 時間後および 96 時間後に、尾静脈から血液試料を採取した。最後の採血の直後にラットを脳震盪および頸椎脱臼により安楽死させた。

【0214】

各試験ペプチドに使用した投与用ビヒクルはマンニトール含有ヒスチジン緩衝液 (pH 7.0) であった。血漿試料をエタノールで沈殿させた後、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) で分析した。平均血漿濃度を用いて薬物動態パラメータを計算した。

30

【0215】

血漿終末消失半減期 ($t_{1/2}$) を $\ln(2) / \lambda_z$ として求めた (ここで、 λ_z は、終末期の濃度対時間の対数プロファイルの対数線形回帰の勾配の大きさである)。

【0216】

結果

試験したすべてのペプチドについて、血漿終末消失半減期 ($t_{1/2}$) は 21.3 時間 ~ 36.1 時間の範囲であると決定した。

【0217】

表 4. 生体内における半減期

【表 4】

40

化合物番号	$t_{1/2}$ [時間]
3	21.3
4	31.9
18	30.1
20	31.1
35	36.1
38	31.8

50

【 0 2 1 8 】

実施例 7

正常なスプラグドローリーラットの短期食物摂取量および体重に対する効果

スプラグドローリー (S D) ラットを Janvier Labs (France) から入手した。実験条件に順化させるため、動物は実験開始の少なくとも 1 4 日前に到着した。ラットは、到着後から実験の間、照明、温度、および湿度が管理された (1 2 時間 / 1 2 時間の逆転させた明暗サイクル (すなわち日中は照明を消し、夜間は照明をつける) ; 温度 2 0 ~ 2 2 ; 相対湿度 5 0 ~ 8 0 %) 部屋で 2 ~ 4 匹ずつの群 (n = 2 ~ 4) で飼育した。全実験期間中、動物は自由に食物 (KLIBA 3 4 3 0、Provimi Kliba AG (Switzerland)) と水 (家庭用水道水) を摂取した。各試験セットにはビヒクル投与群と陽性対照群が含まれていた。朝、照明を消す 1 時間前にラットに体重補正した投与量 (3 0 n m o l / k g) の試験ペプチドを用いて、皮下 (s c) 投与を 1 回行った。投与体積は 2 m l / k g であった。食物摂取を、4 日間にわたり自動食品摂取システム (H M 0 2、M B R o s e (Denmark)) を使用してオンラインで記録するか、またはマニュアルで、投与前の 0 時間、次いで、投与後の 2 4 時間、4 8 時間、7 2 時間、および 9 6 時間のときに手作業で記録した。体重を毎日計測した。

10

【 0 2 1 9 】

統計分析は GraphPad (商標) Prism (バージョン 7) を用いて実施した。測定したパラメータを、二方向 A N O V A の後にダネットの多重比較検定を行うことにより比較した。p 値 < 0 . 0 5 の場合に統計的に有意な差とみなした。

20

【 0 2 2 0 】

結果

投与の 4 8 時間後、各試験化合物 (化合物 3 0 および 3 7 を除く) は、明らかに統計的に有意な食物摂取の阻害 (ビヒクル補正済み、% 単位) を起こした。この食物摂取量の減少は、体重減少 (ビヒクル補正済み、% 単位) に反映されていた。その後、正常な食事行動が再開した。

【 0 2 2 1 】

表 5 . 食物摂取と体重に対する効果

30

40

50

【表 5】

化合物番号	48 時間での 食物摂取減少率(%) 投与量：30nmol/kg	48 時間での 体重減少率(%) 投与量：30nmol/kg
41	75	11
35	72	12
18	58	10
39	76	9.2
40	83	7.3
37	24	4.3
30	< 20	0
36	44 (10nmol/kg の投与量にて)	5.2 (10nmol/kg の投与量にて)
4	34	4.6
38	43	8.2
20	49	7.8
15	71	7.7
16	66	7.4
3	34	5.6

【0222】

実施例 8

糖尿病 ZDF ラットにおける急性基礎グルコース変化

雄の Zucker 糖尿病肥満ラット (ZDF - Lep^{fa} / Cr^l) を Charles River (US) から入手する。動物は、試験開始前の少なくとも 14 日間、実験条件に順化させる。ラットは、到着後から実験の間、照明、温度、および湿度が管理された部屋で 2 匹ずつの群 (n = 2) で飼育する。全実験期間中、動物は、自由に食物 (KLIBA 2437、Provimi Kliba AG (Switzerland)) および水 (家庭用水道水) を摂取した。

【0223】

ラットを、血糖、HbA_{1c}、および体重に基づいて、指定した試験群およびビヒクル群に無作為に分けた。1 群あたりの動物の数は合計で 10 匹である (n = 10)。ラットには、体重補正した投与量 (10 nmol / kg) の試験ペプチドを使用して、朝に 1 回、皮下的に (s.c.) 投与した。投与体積は 2 ml / kg である。

【0224】

投与の 24、72、96、および 168 時間後に、尾の血液試料を採取し、血糖値を、血糖値計 (GlucoSmart Swing (商標) ; MSP Bodmann GmbH (Germany)) を使用して測定する。

【0225】

統計分析は GraphPad (商標) Prism (バージョン 7) を用いて実施する。測定したパラメータを、二方向 ANOVA の後にシダックの多重比較検定を行うことにより比較する。p 値 < 0.05 の場合に統計的に有意な差とみなす。

10

20

30

40

50

【配列表】

0007064103000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 イェスパ モソールフ マティースン

デンマーク国, 3 5 2 0 ファーロム, ブルデダラン 2 6

(72)発明者 リーセ ギエフム

デンマーク国, 2 0 0 0 フレゼレクスベア, ロズマンド ステインズ アレ 2 9, 4 テホ

(72)発明者 ヘンレク コフォーズ モンク

デンマーク国, 2 0 0 0 フレゼレクスベア, ボーウメスター フィシャ バイ 5 セー 3, 3

(72)発明者 イェスパ スコズボー ビラスン

デンマーク国, 2 7 4 0 スコウルネ, クローベルトオフン 1 5

(72)発明者 ディーター ボルフガング ハンプレヒェ

ドイツ連邦共和国, 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン, ピンガー シュトラーセ 1 7 3, コーポレート パテンツ, ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

(72)発明者 アレクサンダー ハイムリーター

ドイツ連邦共和国, 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン, ピンガー シュトラーセ 1 7 3, コーポレート パテンツ, ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

(72)発明者 ジャコモ フォサーティ

ドイツ連邦共和国, 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン, ピンガー シュトラーセ 1 7 3, コーポレート パテンツ, ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング

審査官 竹内 祐樹

(56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 3 4 7 6 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB 名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

U n i P r o t / G e n e S e q