

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6408998号  
(P6408998)

(45) 発行日 平成30年10月17日 (2018. 10. 17)

(24) 登録日 平成30年9月28日 (2018. 9. 28)

(51) Int. Cl.

F I

**C O 7 K 14/575 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 38/26 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 38/00 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 38/28 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006. 01)**

C O 7 K 14/575 Z N A  
 A 6 1 K 38/26  
 A 6 1 K 38/00  
 A 6 1 K 38/28  
 A 6 1 K 45/00

請求項の数 27 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-548554 (P2015-548554)  
 (86) (22) 出願日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)  
 (65) 公表番号 特表2016-503772 (P2016-503772A)  
 (43) 公表日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/077313  
 (87) 国際公開番号 W02014/096150  
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014. 6. 26)  
 審査請求日 平成28年12月8日 (2016. 12. 8)  
 (31) 優先権主張番号 12306647. 4  
 (32) 優先日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798  
 サノファイ  
 S A N O F I  
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ  
 ュ・ラ・ボエティ・54  
 54 rue La Boe▼tie,  
 F - 7 5 0 0 8 Paris, Franc  
 e  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二重GLP1/GIPまたは三方GLP1/GIP/グルカゴンアゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有するペプチド化合物:

$$R^1 - Z - R^2 \quad (I)$$

[式中、Zは、式(II)からなるペプチド部分であり、

T y r - A i b - X 3 - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - L e u - S  
 e r - X 1 2 - G l n - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 - X 1 7 - X 1 8 - X 1 9 - X 2 0 - X  
 2 1 - P h e - I l e - G l u - T r p - L e u - L y s - X 2 8 - X 2 9 - G l y - P  
 r o - S e r - S e r - G l y - A l a - P r o - P r o - P r o - S e r - X 4 0 \quad (I I)

X 3 は、G l n および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l e および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 は、L y s を表し、- N H 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 - 、および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルア  
 ミノ - ブチリル - から選択される基の1つによって官能化されており、

X 1 5 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 は、G l u を表し、

X 1 7 は、A r g 、および G l n から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 8 は、A l a 、および A r g から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 9 は、A l a を表し、

10

20

X 2 0 は、P i p、( S ) M e L y s、( R ) M e L y s および ( S ) M e O r n から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 は、G l u を表し、

X 2 8 は、A s n、A l a、および S e r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l y、および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 4 0 は、存在せず、

R<sup>1</sup> は N H<sub>2</sub> を表し、

R<sup>2</sup> は、ペプチド化合物の C 末端基を表し、O H および N H<sub>2</sub> から選択される ]

またはその塩もしくは溶媒和物であって、該化合物が G L P - 1 および G I P 受容体アゴニストである、前記ペプチド化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 2】

R<sup>2</sup> は N H<sub>2</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

ペプチド化合物は、G I P 受容体において天然の G I P に比べて少なくとも 0 . 0 4 % の相対的活性を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

ペプチド化合物は、G I P 受容体において天然の G I P に比べて少なくとも 0 . 0 8 % の相対的活性を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

ペプチド化合物は、G I P 受容体において天然の G I P に比べて少なくとも 0 . 2 % の相対的活性を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

【請求項 6】

ペプチド化合物は、G L P - 1 受容体において G L P - 1 ( 7 - 3 6 ) に比べて少なくとも 0 . 0 7 % の相対的活性を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

ペプチド化合物は、G L P - 1 受容体において G L P - 1 ( 7 - 3 6 ) に比べて少なくとも 0 . 1 % の相対的活性を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

ペプチド化合物は、G L P - 1 受容体において G L P - 1 ( 7 - 3 6 ) に比べて少なくとも 0 . 1 4 % の相対的活性を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

ペプチド化合物は、G L P - 1 受容体において G L P - 1 ( 7 - 3 6 ) に比べて少なくとも 0 . 3 5 % の相対的活性を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0】

ペプチド化合物は、G L P - 1 受容体において G L P - 1 ( 7 - 3 6 ) に比べて少なくとも 0 . 4 % の相対的活性を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

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 % の相対的活性をさらに示す、請求項 3 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

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 . 2 % の相対的活性をさらに示す、請求項 3 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 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 . 3 % の相対的活性をさらに示す、請求項 3 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

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 . 4 % の相対的活性をさらに示す、請求項 3 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

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

50

、5%の相対的活性をさらに示す、請求項3～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

X28はAlaを表し、

X29はGlyを表す、

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

X28はAsnを表し、

X29はThrを表す、

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

X3は、GlnおよびGluから選択されるアミノ酸残基を表し、

X12は、IleおよびLysから選択されるアミノ酸残基を表し、

X14は、Lysを表し、-NH<sub>2</sub>側鎖基は-C(O)-R<sup>5</sup>によって官能化されており、ここで、-C(O)-R<sup>5</sup>は、(S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル-(E-x53)、および(S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチリル-(E-x70)から選択され、

X15は、AspおよびGluから選択されるアミノ酸残基を表し、

X16はGluを表し、

X17は、ArgおよびGlnから選択されるアミノ酸残基を表し、

X18は、AlaおよびArgから選択されるアミノ酸残基を表し、

X19はAlaを表し、

X20は、Pip、(S)-MeLys、(R)-MeLysおよび(S)-MeOrnから選択されるアミノ酸残基を表し、

X21はGluを表し、

X28は、Asn、Ala、およびSerから選択されるアミノ酸残基を表し、

X29は、GlyおよびThrから選択されるアミノ酸残基を表し、

X40は存在しない、

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

配列番号8～16の化合物から選択される、請求項1～18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20】

配列番号8～13および15の化合物から選択される、請求項1～18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21】

医薬における使用のための、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

ヒトの医薬における使用のための、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

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21または22に記載の使用のための化合物。

【請求項24】

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、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-IVインヒビター、SGLT2インヒビター、二重SGLT2/SGLT1インヒビター、ピ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

10

20

30

40

50

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、サイクロセツト(Cyclose)、11-ベータ-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-IE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-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、プロヒピ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-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、請求項21~23のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

#### 【請求項25】

特にGLP-1アゴニストおよび/またはインスリンもしくはインスリン類似体および/または消化管ペプチドである少なくとも1つのさらなる治療的活性薬剤と一緒に、請求項21~23のいずれか1項に記載の使用のための化合物。

#### 【請求項26】

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、および神経変性障害の処置または予防のための、特に2型糖尿病における疾患の進行を遅らせ、または予防するための、メタボリックシンドロームを処置するための、肥満を処置しまたは過体重を予防するための、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型糖尿病からインスリン要求性糖尿病への進行を遅らせるための; 食欲を調節するための; 満腹を誘発するための; 体重減少が成功した後の体重の再増加を予防するための; 過体重もしくは肥満に関連する疾患もしくは状態を処置するための; 過食症を処置するための; 過食を処置するための; アテローム性動脈硬化症、高血圧、IGT、異脂肪血症、冠動脈心疾患、肝脂肪症を処置するための、ベータ-ブロッカー中毒症を処置するための、エックス線

10

20

30

40

50

、ＣＴスキャン、およびＮＭＲスキャンのような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、請求項 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【請求項 2 7】

高血糖、２型糖尿病、肥満、およびメタボリックシンドロームを処置もしくは予防し、または体重を減少させるための、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本発明は、グルカゴン様ペプチド 1 ( G L P - 1 ) およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド ( G I P ) の受容体、ならびに場合によりグルカゴン受容体 ( G C G ) 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】

【 0 0 0 2】

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 3 9 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 ( G L P - 1 ) 受容体のアクチベーターである一方、G I P 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 ) 。

【 0 0 0 3】

【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

【 0 0 0 4】

エキセンジン - 4 は、G L P - 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 ) 。

【 0 0 0 5】

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。

【 0 0 0 6】

G L P - 1 および G I P 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 ( D P P 4 ) による切断に対してより抵抗性であり、i n v i v o 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 ) 。

【 0 0 0 7】

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：

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 - 10  
NH<sub>2</sub>

【0010】

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

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 - NH<sub>2</sub>

【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：

H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカ  
ノイルアミノ - ブチリル - ) E F I A W L V R G R G - OH

【0013】

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 11)。

【0014】

GIP のアミノ酸配列を配列番号 4 に示す：

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 30  
T Q - OH

【0015】

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：

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

【0016】

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。低血糖は、糖尿病のため高血糖 (血中グルコースレベルの上昇) を有するインスリン処置患者によくある副作用である。このように、グルコース調節におけるグルカゴンの最も優勢的な役割は、インスリンの作用に対抗し、血中グルコースレベルを維持することである。

【0017】

Holst (非特許文献 12) および Meier (非特許文献 13) 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】

例えば、１つの調製物においてＧＬＰ－１およびＧＩＰの作用を組み合わせることにより、ＧＬＰ－１およびＧＩＰ受容体を二重に活性化し、市販のＧＬＰ－１アゴニストであるリラグルチドに比べて、Ｔ２ＤＭおよび肥満を有するマウスにおける著しく良好な血中グルコースレベルの低下、インスリン分泌の増大、および体重の減少を有する治療原理がもたらされることが記載されている（例えば、非特許文献１４）。天然のＧＬＰ－１およびＧＩＰは、混注後のヒトにおいて、ＧＬＰ－１単独に比べて、著しく増大したインスリン分泌刺激効果と相加的に相互作用することが証明された（非特許文献１５）。

#### 【００１９】

ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体、およびグルカゴン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、著しく良好な血中グルコースレベルの低下、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（例えば、非特許文献１６）。

#### 【００２０】

本発明の化合物は、ＧＬＰ－１およびＧＩＰ受容体、ならびに場合によりグルカゴン受容体でアゴニスト活性を示し、数ある中で、好ましくは以下の修飾：１位のＴｙｒおよび１２位のＩｌｅを有する、エキセンジン－４誘導体である。

#### 【００２１】

驚くべきことに、選択的ＧＬＰ－１Ｒアゴニストであるエキセンジン－４の１位のＴｙｒおよび１２位のＩｌｅによる修飾によって、ＧＬＰ－１およびＧＩＰ受容体の高度な二重活性を有するペプチドがもたらされることが見出された。表２に示す通り、ＧＬＰ－１自体など、他のＧＬＰ－１アゴニストを同じく修飾しても、ＧＩＰ受容体の高活性をもたらすことがないことから、この観察は驚くべきものである。

#### 【００２２】

#### 【表２】

表2:「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GLP-1およびGIP受容体でのエキセンジン-4およびGLP-1ペプチド類似体の作用強度(pMで示す)

配列番号	ペプチド	EC50 hGIP R[pM]	EC50 hGLP-1 R[pM]
6	Tyr(1)Ile(12)-エキセンジン-4	93.9	1.3
7	Tyr(1)Ile(12)-GLP1	3660.0	5.0

#### 【００２３】

ＧＩＰおよびＧＬＰ－１受容体の両方、ならびに場合によりグルカゴン受容体に結合および活性化し、糖尿病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られる。これらの出願は、ＧＬＰ－１受容体、ＧＩＰ受容体、および場合によりグルカゴン受容体の混合のアゴニストを、天然のＧＩＰ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。

#### 【００２４】

本発明の化合物は、１０位にロイシンおよび１３位にグルタミンを含む、エキセンジン－４ペプチドの類似体である。Ｋｒｓｔｅｎａｎｓｋｙら（非特許文献１７）は、その受容体の相互作用およびアデニル酸シクラーゼの活性化に対する、グルカゴン残基１０から１３の重要性を示している。本発明のエキセンジン－４ペプチド類似体では、基礎となる残基のいくつかは、グルカゴンの残基と異なる。特に、Ｔｙｒ１０およびＴｙｒ１３の残基は、１０位のロイシン、および１３位の非芳香族の極性アミノ酸であるグルタミンによ

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位のグルタミン酸と組み合わせて、溶解性および溶液中での凝集の挙動として潜在的に改善されている生物物理学的性質を有するエキセンジン - ４誘導体をもたらす。エキセンジン - ４類似体の１３位の、芳香族アミノ酸の極性アミノ酸での非保存的置換により、ＧＩＰ受容体および場合によりグルカゴン受容体に対して高活性を有するペプチドがもたらされるのは驚くべきことである。

#### 【００２５】

さらに、本発明の化合物は、脂肪酸がアシル化された残基を１４位に有する、エキセンジン - ４誘導体である。１４位のこの脂肪酸の官能化により、薬物動態プロファイルの改善がもたらされる。驚くべきことに、１４位の脂肪酸の官能化により、ＧＩＰＲ活性の著しく高いペプチド、例えば実施例５、表８に示すものももたらされる。

10

#### 【００２６】

本発明の化合物は、２０位に塩基性側鎖を有する、 $\alpha$  - ジアルキル化アミノ酸を含む、エキセンジン - ４ペプチド類似体である。驚くべきことに、エキセンジン - ４の配列を、これらのアミノ酸の１つで修飾すると、非天然のアミノ酸を２０位に組み入れた場合、溶解性（特に低ｐＨ、とりわけｐＨ４．５で）または溶液中での凝集の挙動など、生物物理学的プロファイルの改善された化合物がもたらされる。得られるエキセンジン - ４類似体は、それにより、ＧＬＰ - １受容体、ＧＩＰ受容体、および場合によりグルカゴン受容体で高活性を維持する。これら非天然のアミノ酸を組み入れることで、ペプチドの酵素安定性も増大し、改善された薬物動態的性質が潜在的にもたらされる。

20

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【００２７】

【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】ＷＯ２０１１／１１９６５７ Ａ１

【特許文献６】ＷＯ２０１２／１３８９４１ Ａ１

【特許文献７】ＷＯ２０１０／０１１４３９ Ａ２

30

【特許文献８】ＷＯ２０１０／１４８０８９ Ａ１

【特許文献９】ＷＯ２０１１／０９４３３７ Ａ１

【特許文献１０】ＷＯ２０１２／０８８１１６ Ａ２

#### 【非特許文献】

#### 【００２８】

【非特許文献１】Eng J.ら、J. Biol. Chem.、２６７巻、７４０２～０５頁、１９９２年

【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

40

【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、１１

50

3～9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】Baggio LL、Drucker DJ.、Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology、2007年;132巻、2131～2157頁

【非特許文献12】Holst, J. J.、Physiol. Rev.、2007年、87巻、1409頁

10

【非特許文献13】Meier, J. J.、Nat. Rev. Endocrinol.、2012年、8巻、728頁

【非特許文献14】VA Gaultら、Clin Sci (Lond)、121巻、107～117頁、2011年

【非特許文献15】MA Nauckら、J. Clin. Endocrinol. Metab.、76巻、912～917頁、1993年

【非特許文献16】VA Gaultら、Clin Sci (Lond)、121巻、107～117頁、2011年

【非特許文献17】Krstenskyら (Biochemistry、25巻、3833～3839頁、1986年

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0029】

本明細書において、GLP-1およびGIP受容体、ならびに場合によりグルカゴン受容体を強力に活性化するエキセンジン-4類似体を提供する。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<sub>2</sub>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せられている脂肪酸）でさらに置換されている。

【0030】

本発明は、式(I)を有するペプチド化合物：

30



[式中、Zは、式(II)を有するペプチド部分であり、

Tyr - Aib - X<sub>3</sub> - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Leu - Ser - X<sub>12</sub> - Gln - X<sub>14</sub> - X<sub>15</sub> - X<sub>16</sub> - X<sub>17</sub> - X<sub>18</sub> - X<sub>19</sub> - X<sub>20</sub> - X<sub>21</sub> - Phe - Ile - Glu - Trp - Leu - Lys - X<sub>28</sub> - X<sub>29</sub> - Gly - Pro - Ser - Ser - Gly - Ala - Pro - Pro - Pro - Ser - X<sub>40</sub>

(II)

X<sub>3</sub>は、Gln、Glu、およびHisから選択されるアミノ酸残基を表し、

X<sub>12</sub>は、IleおよびLysから選択されるアミノ酸残基を表し、

X<sub>14</sub>は、-NH<sub>2</sub>基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで、-NH<sub>2</sub>側鎖基は-C(O)-R<sup>5</sup>、-C(O)O-R<sup>5</sup>、-C(O)NH-R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>によって、好ましくは-C(O)-R<sup>5</sup>によって官能化されており、ここで、R<sup>5</sup>は、炭素原子最大50個または最大100個、ならびに場合によりハロゲン、N、O、S、および/またはPから選択されるヘテロ原子を含む部分であってよく、

40

X<sub>15</sub>は、AspおよびGluから選択されるアミノ酸残基を表し、

X<sub>16</sub>は、Ser、Lys、Glu、およびGlnから選択されるアミノ酸残基を表し、

X<sub>17</sub>は、Arg、Lys、Ile、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr、およびAlaから選択されるアミノ酸残基を表し、

X<sub>18</sub>は、Ala、Arg、Lys、Aib、Leu、およびTyrから選択されるア

50

ミノ酸残基を表し、

X19は、Ala、Val、Gln、およびAibから選択されるアミノ酸残基を表し、

X20は、Gln、Aib、Phe、Leu、Lys、His、Arg、Pip、(S)MeLys、(R)MeLys、(S)MeOrn、および(R)MeOrnから選択されるアミノ酸残基を表し、

X21は、Asp、Glu、Leu、およびTyrから選択されるアミノ酸残基を表し、

X28は、Asn、Ala、Arg、Lys、Aib、およびSerから選択されるアミノ酸残基を表し、

X29は、Gly、Thr、Aib、D-Ala、およびAlaから選択されるアミノ酸残基を表し、

X40は、存在せず、または-NH<sub>2</sub>基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで、-NH<sub>2</sub>側鎖基は、-C(O)-R<sup>5</sup>、-C(O)O-R<sup>5</sup>、-C(O)NH-R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>によって、好ましくは-C(O)-R<sup>5</sup>によって場合により官能化されており、ここで、R<sup>5</sup>は、炭素原子最大50個または最大100個、ならびに場合によりハロゲン、N、O、S、および/またはPから選択されるヘテロ原子を含む部分であってよく、

R<sup>1</sup>はNH<sub>2</sub>を表し、

R<sup>2</sup>は、OHまたはNH<sub>2</sub>を表す]

またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0031】

本発明の化合物は、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、GLP-1およびGIP受容体アゴニスト、ならびに場合によりグルカゴン受容体アゴニストである。in vitroの細胞アッセイにおけるアゴニストの作用強度決定は、「方法」に記載する通り、最大反応の50%活性化(EC50)を引き起こす濃度を決定することにより定量される。

#### 【0032】

ある実施形態において、本発明はしたがって、式(I)を有するペプチド化合物：



[式中、Zは、式(II)を有するペプチド部分であり、

Tyr-Aib-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-X12-Gln-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-X40

#### (II)

X3は、Gln、Glu、およびHisから選択されるアミノ酸残基を表し、

X12は、IleおよびLysから選択されるアミノ酸残基を表し、

X14は、-NH<sub>2</sub>基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで、-NH<sub>2</sub>側鎖基は-C(O)-R<sup>5</sup>、-C(O)O-R<sup>5</sup>、-C(O)NH-R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>によって、好ましくは-C(O)-R<sup>5</sup>によって官能化されており、ここで、R<sup>5</sup>は、炭素原子最大50個または最大100個、ならびに場合によりハロゲン、N、O、S、および/またはPから選択されるヘテロ原子を含む部分であり、

X15は、AspおよびGluから選択されるアミノ酸残基を表し、

X16は、Ser、Lys、Glu、およびGlnから選択されるアミノ酸残基を表し、

X17は、Arg、Lys、Ile、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr、およびAlaから選択されるアミノ酸残基を表し、

X18は、Ala、Arg、Lys、Aib、Leu、およびTyrから選択されるアミノ酸残基を表し、

X19は、Ala、Val、Gln、およびAibから選択されるアミノ酸残基を表し、

X20は、Gln、Aib、Phe、Leu、Lys、His、Arg、Pip、(S)MeLys、(R)MeLys、(S)MeOrn、および(R)MeOrnから選択されるアミノ酸残基を表し、

X21は、Asp、Glu、Leu、およびTyrから選択されるアミノ酸残基を表し、

X28は、Asn、Ala、Arg、Lys、Aib、およびSerから選択されるアミノ酸残基を表し、

X29は、Gly、Thr、Aib、D-Ala、およびAlaから選択されるアミノ酸残基を表し、 10

X40は、存在せず、または $-NH_2$ 基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、ここで、 $-NH_2$ 側鎖基は、 $-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)NH-R^5$ 、 $-S(O)_2-R^5$ 、または $R^5$ によって、好ましくは $-C(O)-R^5$ によって場合により官能化されており、ここで、 $R^5$ は、炭素原子最大50個または最大100個、ならびに場合によりハロゲン、N、O、S、および/またはPから選択されるヘテロ原子を含む部分であってよく、

$R^1$ は $NH_2$ を表し、

$R^2$ は、OHまたは $NH_2$ を表す]

またはその塩もしくは溶媒和物を提供し、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0.04%、好ましくは少なくとも0.08%、より好ましくは少なくとも0.2%の相対的活性を有する。 20

#### 【0033】

さらに、特に、親油性残基でさらに置換されている14位のリジンを含むペプチド化合物は、GLP-1受容体においてGLP-1(7~36)に比べて少なくとも0.07%、好ましくは少なくとも0.1%、より好ましくは少なくとも0.14%、より好ましくは少なくとも0.35%、さらにより好ましくは少なくとも0.4%の相対的活性を表す。

#### 【0034】

さらに、特に、親油性残基でさらに置換されている14位のリジンを含むペプチド化合物は、GIP受容体において天然のGIP( $EC_{50} = 0.4 \text{ pM}$ )に比べて少なくとも0.04%(すなわち、 $EC_{50} < 1000 \text{ pM}$ )、より好ましくは0.08%(すなわち、 $EC_{50} < 500 \text{ pM}$ )、さらにより好ましくは0.2%(すなわち、 $EC_{50} < 200 \text{ pM}$ )の相対的活性を表す。 30

#### 【0035】

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位のリジンを含むペプチド化合物は、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%、好ましくは少なくとも0.2%、より好ましくは少なくとも0.3%、より好ましくは少なくとも0.4%、さらにより好ましくは少なくとも0.5%の相対的活性を表す。 40

#### 【0036】

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GIP受容体、および場合によりヒトグルカゴン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、本明細書に記載する通りに決定される。

#### 【0037】

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、500 pM以 50

下、好ましくは200 pM以下；より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下、より好ましくは20 pM以下のEC<sub>50</sub>を有する。

【0038】

一実施形態によると、本発明の化合物は、hGIP受容体に対して、500 pM以下、好ましくは200 pM以下；より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下、より好ましくは20 pM以下のEC<sub>50</sub>を有する。

10

【0039】

別の一実施形態によると、本発明の化合物は、場合により、hグルカゴン受容体に対して、500 pM以下、好ましくは200 pM以下；より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下、より好ましくは20 pM以下のEC<sub>50</sub>を有する。

【0040】

20

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、500 pM以下、好ましくは200 pM以下；より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下のEC<sub>50</sub>、および/またはhGIP受容体に対して、500 pM以下、好ましくは200 pM以下；より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下のEC<sub>50</sub>、および/または場合によりhグルカゴン受容体に対して、500 pM以下、好ましくは200 pM以下；より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下のEC<sub>50</sub>を有する。

30

【0041】

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hGIP受容体に対するEC<sub>50</sub>は、500 pM以下、より好ましくは200 pM以下、より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下、より好ましくは20 pM以下である。

40

【0042】

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、hGIP受容体、およびhグルカゴン受容体に対するEC<sub>50</sub>は、500 pM以下、より好ましくは200 pM以下、より好ましくは150 pM以下、より好ましくは100 pM以下、より好ましくは90 pM以下、より好ましくは80 pM以下、より好ましくは70 pM以下、より好ましくは60 pM以下、より好ましくは50 pM以下、より好ましくは40 pM以下、より好ましくは30 pM以下、より好ましくは20 pM以下である。

【0043】

50

h G L P - 1 受容体、h G I P 受容体、およびh グルカゴン受容体に対するE C<sub>50</sub>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5に記載する結果を生じるように用いることができる。

【0044】

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。このような実験の結果を実施例10に記載する。本発明の好ましい化合物は、0.02 mg/kg体重を単一投与量、好ましくは皮下投与量として投与した場合に、マウス、好ましくはN M R I 雌マウスの胃内容物を、少なくとも25%、より好ましくは少なくとも30%、より好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも80%増大し得る。

10

【0045】

好ましくは、この結果はそれぞれの化合物を投与した1時間後、およびボースを投与した30分後に測定したものであり、ならびに/または単一投与量として、好ましくは皮下投与量として0.02 mg/kg体重を投与した場合に、マウス、好ましくはN M R I 雌マウスの腸通過を、少なくとも45%、より好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも55%、より好ましくは少なくとも60%、より好ましくは少なくとも65%低減し、ならびに/または単一投与量として、好ましくは皮下投与量として0.01 mg/kg体重を投与した場合に、マウス、好ましくはN M R I 雌マウスの食物摂取を22時間の期間にわたって少なくとも10%、より好ましくは15%、より好ましくは20%減少させる。

20

【0046】

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H b A 1 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。このような実験の結果を実施例8および9に記載する。

【0047】

本発明の好ましい化合物は、単一投与量として、好ましくは皮下投与量として0.01 mg/kg体重を、少なくとも4 mmol/L;より好ましくは少なくとも6 mmol/L、より好ましくは少なくとも8 mmol/L投与した場合に、マウス、好ましくはレプチン受容体欠損糖尿病d b / d b 雌マウスにおける血中グルコースレベルを24時間の期間にわたって低下させ得る。単一投与量として、好ましくは皮下投与量として投与した場合、投与量を0.1 mg/kg体重に増大した場合に、24時間の期間にわたってマウスに血中グルコースレベルのより明白な低下を観察することができる。本発明の化合物が、少なくとも7 mmol/L;より好ましくは少なくとも9 mmol/L、より好ましくは少なくとも11 mmol/Lの低下をもたらすのが好ましい。本発明の化合物は、毎日投与量0.01 mg/kgからおよそイグニション値(ignition value)を投与した場合に、4週間の期間にわたってマウスのH b A 1 c レベルの上昇を減じるのが好ましい。

30

40

【0048】

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いる動物モデルにおいて評価することができ、本明細書において方法および実施例7にも記載する。

【0049】

驚くべきことに、式(I)のペプチド化合物、特に親油性の残基でさらに置換されている14位のリジンを含む化合物(または近縁の類似体)は、非常に強力なG L P - 1 およびG I P 受容体の活性化を示し;さらに3位のG l n などのアミノ酸と組み合わせて、非常に強力なグルカゴン受容体活性化も提供し得ることが見出された。

50

## 【0050】

14位にアセチル化されたリジンを有するGLP-1類似体が、天然のGLP-1に比べて著しく低下した作用強度を示したことが、文献に記載されている(Murage ENら、Bioorg. Med. Chem., 16巻(2008年)、10106~10112頁)。

## 【0051】

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。

## 【0052】

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。

10

## 【0053】

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、25、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、25、7日後にペプチドの残存量が、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。

20

## 【0054】

本発明の化合物が、直鎖状配列の39~40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 - アミノカルボン酸である、ペプチド部分Z(式II)を含むのが好ましい。

## 【0055】

一実施形態において、X14位は、官能化されている - NH<sub>2</sub> 側鎖基を有するアミノ酸残基、例えば、官能化されているLys、Orn、Dab、またはDap、より好ましくは官能化されているLysを表し、X40は存在せず、またはLysを表す。

## 【0056】

- NH<sub>2</sub> 側鎖基を有するアミノ酸残基、例えば、Lys、Orn、Dab、またはDapは、- NH<sub>2</sub> 側鎖基の少なくとも1個のH原子が、- C(O) - R<sup>5</sup>、- C(O)O - R<sup>5</sup>、- C(O)NH - R<sup>5</sup>、- S(O)<sub>2</sub> - R<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>によって、好ましくは- C(O) - R<sup>5</sup>によって置き換えられている点で官能化されていてよく、ここで、R<sup>5</sup>は、炭素原子最大50個、または最大100個、ならびに場合によりハロゲン、N、O、S、および/またはPから選択されるヘテロ原子を含む部分である。

30

## 【0057】

ある実施形態において、R<sup>5</sup>は親油性部分、例えば、非環式の直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を含むことができ、R<sup>5</sup>は特に、非環式の直鎖もしくは分枝鎖(C<sub>4</sub>~C<sub>30</sub>)飽和もしくは不飽和の炭化水素基、および/または環状の飽和、不飽和、もしくは芳香族基、特に、炭素原子4から14個およびN、O、およびSから選択されるヘテロ原子を0、1、または2個含む単環式、二環式、または三環式の基、例えば、シクロヘキシル、フェニル、ピフェニル、クロマニル、フェナントレニル、またはナフチニルを含み、非環式または環状の基は非置換でも、またはハロゲン、- OH、および/もしくはCO<sub>2</sub>Hなどによって置換されていてよい。

40

## 【0058】

より好ましいR<sup>5</sup>基は、親油性部分、例えば、非環式直鎖または分枝鎖(C<sub>12</sub>~C<sub>22</sub>)の飽和または不飽和炭化水素基を含むことができる。親油性部分は、1つまたはそれ以上の(例えば、2、3、または4個の)アミノ酸リンカー基、例えば、- アミノ酪酸(GABA)、- アミノヘキサン酸(- Ahx)、- Glu、および/または -

50

A l aを含むリンカーなど、全ての立体異性体のリンカーによって - N H<sub>2</sub> 側鎖基に付着していてもよい。一実施形態において、親油性部分は、リンカーによって - N H<sub>2</sub> 側鎖基に付着している。別の一実施形態において、親油性部分は、- N H<sub>2</sub> 側鎖基に直接付着している。アミノ酸リンカー基の具体的な例には、( - A l a )<sub>1 ~ 4</sub>、( - G l u )<sub>1 ~ 4</sub>、( - A h x )<sub>1 ~ 4</sub>、または( G A B A )<sub>1 ~ 4</sub>がある。好ましいアミノ酸リンカー基は、- A l a、- G l u、- A l a - - A l a、および - G l u - - G l uである。

# 【 0 0 5 9 】

( 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 - 、 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブ  
 チリル - 、 4 - { 3 - [ ( R ) - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 - ( ( 4 R , 8 R )  
 - 4 , 8 , 1 2 - トリメチル - トリデシル ) - クロマン - 6 - イルオキシカルボニル ] -  
 プロピオニルアミノ } - ブチリル - 、 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、 4 - (  
 ( Z ) - オクタデカ - 9 - エノイルアミノ ) - ブチリル - 、 6 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル  
 - シクロヘキシルオキシ ) - ヒドロキシ - ホスホリルオキシ ] - ヘキサノイル - 、 ヘキサ  
 デカノイル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 1 5 - カルボキシ - ペンタデカノイルア  
 ミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { 3 - [ 3 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S  
 , 5 R ) - 5 - カルボキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ - ペンタノイルアミノ )  
 - プロピオニルアミノ ] - プロピオニルアミノ } - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ  
 - 4 - { 3 - [ ( R ) - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 - ( ( 4 R , 8 R ) - 4 , 8  
 , 1 2 - トリメチル - トリデシル ) - クロマン - 6 - イルオキシカルボニル ] - プロピオ  
 ニルアミノ } - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( 9 Z , 1 2 Z ) - オクタ  
 デカ - 9 , 1 2 - ジエノイルアミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 6  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 5 - カルボキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ  
 - ペンタノイルアミノ ) - ヘキサノイルアミノ ] - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ  
 - 4 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 5 - カルボキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ  
 キシ - ペンタノイルアミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - テトラデカノ  
 イルアミノ - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - ( 1 1 - ベンジルオキシカルボニル - ウンデカノ  
 イルアミノ ) - 4 - カルボキシ - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 1 1 - ( 30  
 ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシルカルバ  
 モイル ) - ウンデカノイルアミノ ] - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( Z )  
 - オクタデカ - 9 - エノイルアミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 4  
 - ドデシルオキシ - ベンゾイルアミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 -  
 ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ドコサノイルアミ  
 ノ - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( Z ) - ノナデカ - 1 0 - エノイルア  
 ミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 4 - デシルオキシ - ベンゾイルア  
 ミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ ( 4 ' - オクチルオキシ - ビフェ  
 ニル - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 1 2  
 - フェニル - ドデカノイルアミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - イコサ  
 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 - 40  
 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ  
 - 4 - ( ( S ) - 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 ) - ブ  
 チリル - 、 3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル -  
 、 3 - ( 3 - ヘキサデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル - 、 3 - ヘ  
 キサデカノイルアミノ - プロピオニル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ ( R ) - 4 -  
 ( ( 3 R , 5 S , 7 R , 8 R , 9 R , 1 0 S , 1 2 S , 1 3 R , 1 4 R , 1 7 R ) - 3 ,  
 7 , 1 2 - トリヒドロキシ - 8 , 1 0 , 1 3 - トリメチル - ヘキサデカヒドロ - シクロペ  
 ンタ [ a ] フェナントレン - 1 7 - イル ) - ペンタノイルアミノ ] - ブチリル - 、 ( S )  
 - 4 - カルボキシ - 4 - [ ( R ) - 4 - ( ( 3 R , 5 R , 8 R , 9 S , 1 0 S , 1 3 R ,  
 1 4 S , 1 7 R ) - 3 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジメチル - ヘキサデカヒドロ - シクロ 50

10

20

30

40

50

ペンタ [ a ] フェナントレン - 17 - イル) - ペンタノイルアミノ] - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( 9 S , 10 R ) - 9 , 10 , 16 - トリヒドロキシ - ヘキサデカノイルアミノ) - ブチリル -、テトラデカノイル -、11 - カルボキシ - ウンデカノイル -、11 - ベンジルオキシカルボニル - ウンデカノイル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - テトラデカノイルアミノ - ブチリルアミノ) - ブチリル -、6 - [ ヒドロキシ - ( ナフタレン - 2 - イルオキシ ) - ホスホリルオキシ ] - ヘキサノイル -、6 - [ ヒドロキシ - ( 5 - フェニル - ペンチルオキシ ) - ホスホリルオキシ ] - ヘキサノイル -、4 - ( ナフタレン - 2 - スルホニルアミノ ) - 4 - オキソ - ブチリル -、4 - ( ビフェニル - 4 - スルホニルアミノ ) - 4 - オキソ - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ) - アセチルアミノ ] - ブチリルアミノ } - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ) - アセチルアミノ ] - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ) - アセチルアミノ ] - ブチリルアミノ } - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリルアミノ } - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリルアミノ } - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリル -、2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 16 - 1 H - テトラゾール - 5 - イル - 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 - { 2 - [ ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 16 - カルボキシ - 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 -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ ( S ) - 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 ] - ブチリルアミノ } - ブチリル -、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { ( S ) - 4 - カ

10

20

30

40

50

ルボキシ - 4 - [ 10 - ( 4 - カルボキシ - フェノキシ ) - 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  
 セチルアミノ } - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボキシ  
 - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 7 - カ  
 ルボキシ - ヘプタノイルアミノ ) - 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 ) - アセチルアミノ ] - ブチリルアミノ } - ブチリル  
 - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 -  
 [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 11 - カルボキシ - ウンデカノイ  
 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 ) - アセチルアミノ ] - ブチリルアミノ } - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カル  
 ボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [  
 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 13 - カルボキシ - トリデカノイルアミノ ) - 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  
 チルアミノ ] - ブチリルアミノ } - ブチリル - 、 ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S )  
 - 4 - カルボキシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 4 - カルボキ  
 シ - 4 - ( 15 - カルボキシ - ペンタデカノイルアミノ ) - ブチリルアミノ ] - エトキシ  
 } - エトキシ ) - アセチルアミノ ] - エトキシ } - エトキシ ) - アセチルアミノ ] - ブチ  
 リルアミノ } - ブチリル - 、 および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { ( S ) - 4 - カルボ  
 キシ - 4 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 2 - { 2 - [ ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 1  
 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ ) - 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 ) - アセチルアミノ ] - ブチリルアミノ } -  
 ブチリル - からなる群から選択される、 - C ( O ) - R<sup>5</sup> 基の具体的な好ましい例を以下  
 の表 3 に列挙する。

10

20

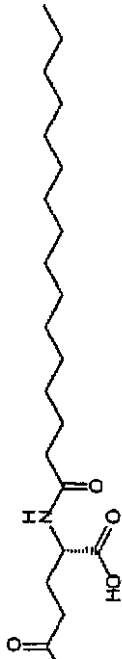


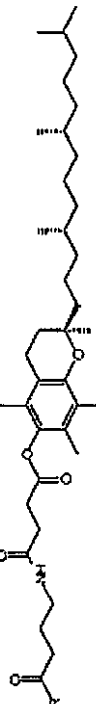

【 0 0 6 0 】

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 3 における「R」の語は、ペプチドバックボーンでの - C ( O ) - R<sup>5</sup> 付着部位、すなわち、特に L y s の - アミノ基を意味するものとされる。

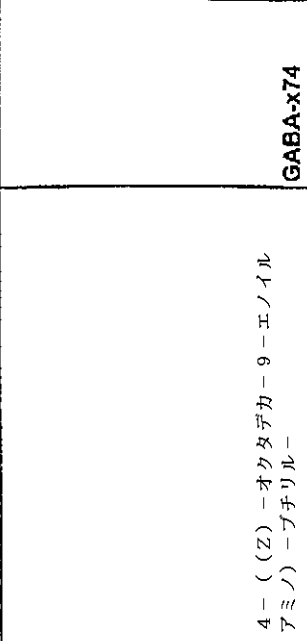
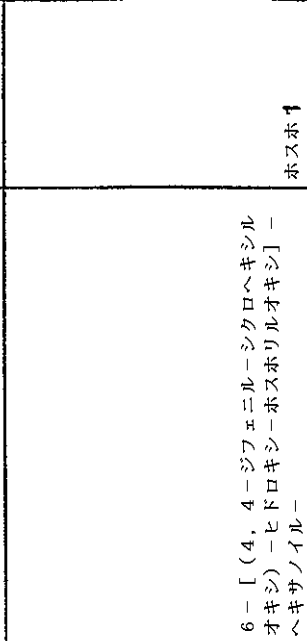
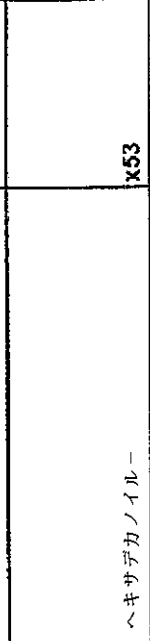
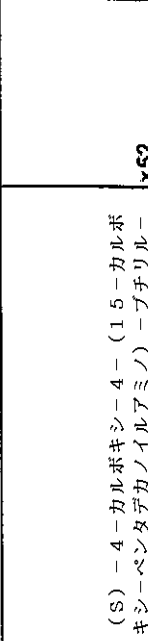
【 0 0 6 1 】

【表 3】

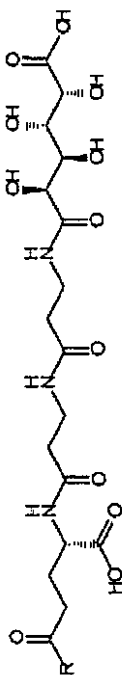
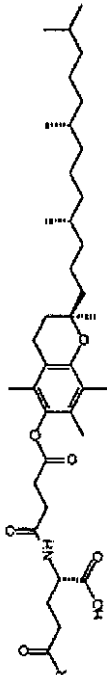
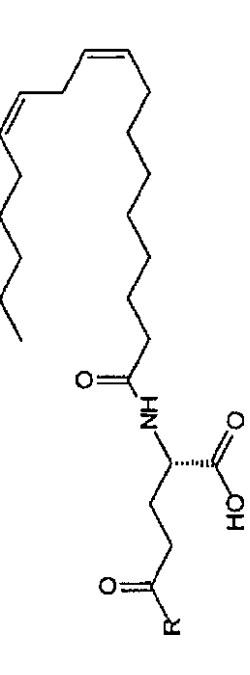

表 3

構造	IUPAC	名称
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイル アミノ - プチリル -	<b>γE-x53</b>
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイル アミノ - プチリル	<b>γE-x70</b>
	4 - ヘキサデカノイルアミノ - プチリル -	<b>GABA-x63</b>
	4 - (3 - [ (R) - 2, 5, 7, 8 - テトラ メチル - 2 - ( (4R, 8R) - 4, 8, 12 - トリメチル - トリデシル) - クロマン - 6 - イル オキシカルボニル ] - プロピオニルアミノ) - プチリル	<b>GABA-x60</b>
	4 - オクタデカノイルアミノ - プチリル -	<b>GABA-x70</b>

40

	<p>4-(Z)-オクタデカ-9-エノイル アミノ-ブチル-</p>	<p>GABA-x74</p>
	<p>6-[(4,4-ジフェニル-シクロロヘキシル オキシ)-ヒドロキシ-ホスホリルオキシ]- ヘキサノイル-</p>	<p>ホスホ 1</p>
	<p>ヘキサデカノイル-</p>	<p>x53</p>
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボ キシ-ペンタデカノイルアミノ)-ブチル-</p>	<p>x52</p>

【表 5】

	<p>(S)-4-カルボキシ-4-{3-[3-(2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロキシペンタノイルアミノ]-プロピオニルアミノ}-ブチリル</p>	γE-x59
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-{3-[3-(2S,5,7,8-テトラメチル-2-((4R,8R)-4,8,12-トリメチル-トリデシル)-クロマン-6-イルオキシカルボニル]-プロピオニルアミノ}-ブチリル</p>	γE-x60
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-((9Z,12Z)-オクタデカ-9,12ジエノイルアミノ)-ブチリル</p>	γE-x61
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロキシペンタノイルアミノ)-ヘキサノイルアミノ]-ブチリル</p>	γE-x64

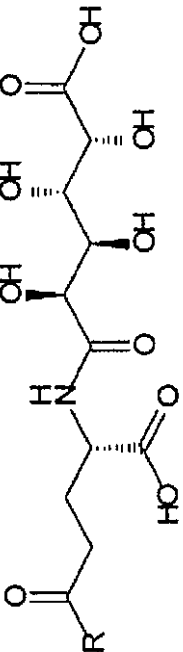
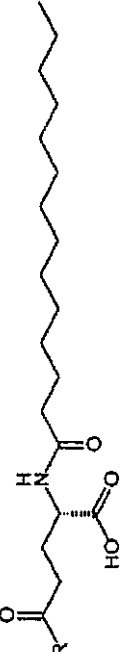
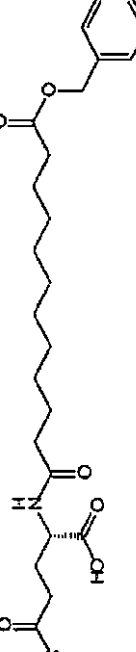

10

20

30

40

【表 6】

	<p>(S)-4-カルボキシ-4-((2S,3R,4S,5R)-5-カルボキシ-2,3,4,5-テトラヒドロキシ-ペンタノイルアミノ)-ブチル</p>	<p>γE-x65</p>
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-テトラデカノイルアミノ-ブチル</p>	<p>γE-x69</p>
	<p>(S)-4-(11-ベンジルオキシカルボニル-ウンデカノイルアミノ)-4-カルボキシ-ブチル</p>	<p>γE-x72</p>
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシ-ヘキシルカルバモイル)ウンデカノイルアミノ]-ブチル</p>	<p>γE-x73</p>

【 0 0 6 5 】

10

20

30

40

【 0 0 6 6 】

	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ((Z) - オクタデカ - 9 - エノイルアミノ) - プチリル -	YE-x74
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - (4 - ドデシルオキシベンゾイルアミノ) - プチリル -	YE-x75
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - プチリル -	YE-x76
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ドコサノイルアミノ - プチリル -	YE-x77

40

【表 8】

 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CCCC(=O)R)C(=O)O</chem>	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ( (Z) - ノナ デカ - 10 - エノイルアミノ ) - プチリル -	VE-x79
 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CCCC(=O)R)C(=O)O</chem>	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 4 - デシル オキシベンゾイルアミノ ) - プチリル -	VE-x80
 <chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CCCC(=O)R)C(=O)O</chem>	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - [ ( 4' - オクタ ルオキシベンゾイル - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プチリル -	VE-x81



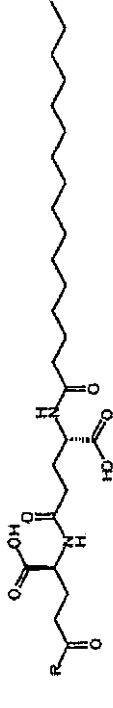




10

20

30

40

【表 9】

	(S)-4-カルボキシ-4-(12-フェニル-ドデカノイルアミノ)-ブチル-	<b>γE-x82</b>
	(S)-4-カルボキシ-4-イコサノイルアミノ-ブチル-	<b>γE-x95</b>
	(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-ブチルアミノ)-ブチル-	<b>γE-γE-x53</b>
	(S)-4-カルボキシ-4-((S)-4-カルボキシ-4-オクタデカノイルアミノ-ブチルアミノ)-ブチル-	<b>γE-γE-x70</b>
	3-(3-オクタデカノイルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル-	<b>β-Ala-β-Ala-x70</b>
	3-(3-ヘキサデカノイルアミノ-プロピオニルアミノ)-プロピオニル-	<b>β-Ala-β-Ala-x53</b>
	3-ヘキサデカノイルアミノ-プロピオニル-	<b>β-Ala-x53</b>

【 0 0 6 8 】

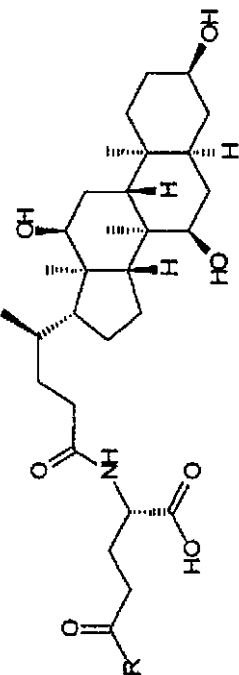
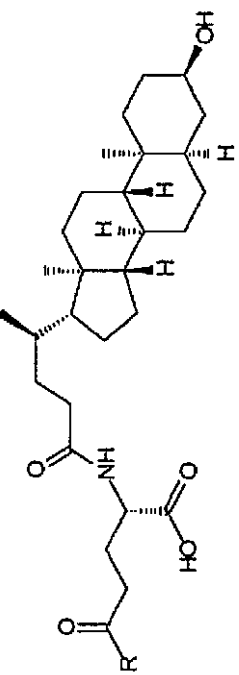
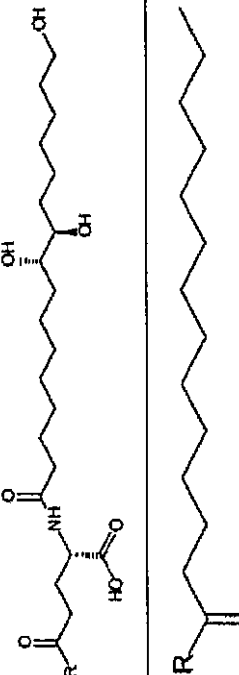
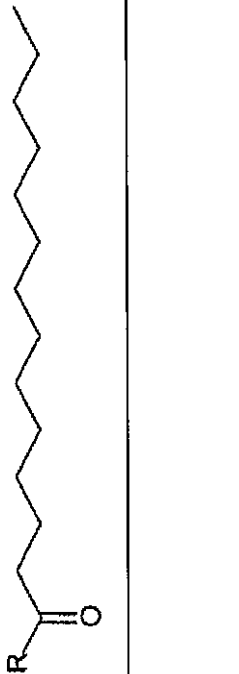
10

20

30

40

【表 10】

	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)3,7,12-トリヒドロキシ-8,10,13-トリメチル-ヘキサデカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-ペンタノイルアミノ]-プチリル-</p>	<p>VE-x16</p>
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9R,10S,13R,14S,17R)-3-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-ヘキサデカヒドロ-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-ペンタノイルアミノ]-プチリル-</p>	<p>VE-x19</p>
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-((9R,10R)-9,10,16-トリヒドロキシ-ヘキサデカノイルアミノ)-プチリル-</p>	<p>VE-x25</p>
	<p>テトラデカノイル-</p>	<p>x69</p>

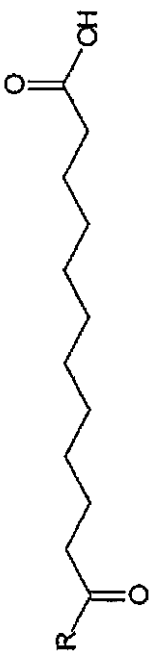
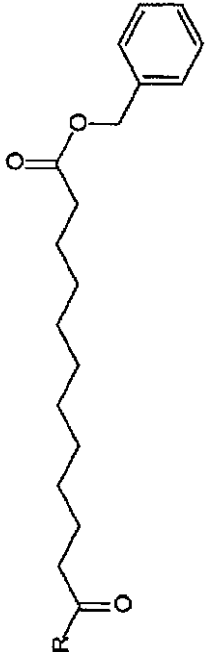
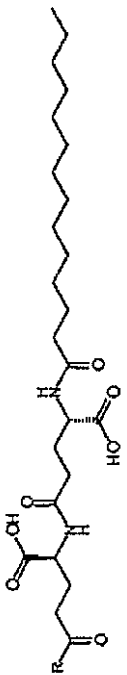
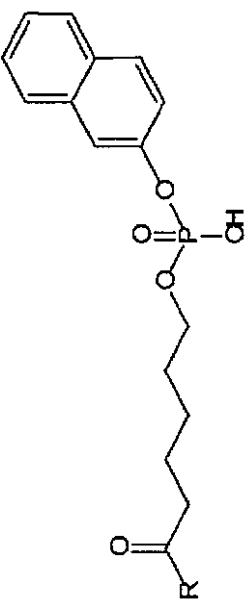
10

20

30

40

【表 1 1】

	1 1 - カルボキシ - ウンデカノイル -		x71
	1 1 - ベンジルオキシカルボニル - ウンデカノイル		x72
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - ( (S) - 4 - カルボキシ - 4 - テトラデカノイル アミノ - プロピル アミノ ) - プロピル -		yE-yE-x69
	6 - [ヒドロキシ - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - ホスホリルオキシ] - ヘキサノイル -		ホスホ 2

10

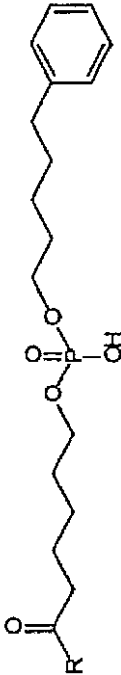
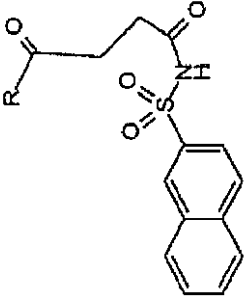
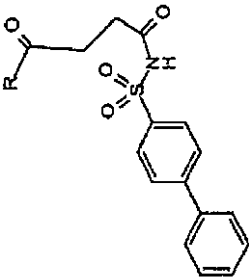

20

30

40

【 0 0 7 0 】

【表 1 2】

ホスホ 3	6-[ヒドロキシ-(5-フェニル-ペンチル-オキシ)-ホスホリルオキシ]-ヘキサノイル-	
スルホンアミド 1	4-(ナフタレン-2-スルホンイルアミノ)-4-オキソ-ブチリル-	
スルホンアミド 2	4-(ピフェニル-4-スルホンイルアミノ)-4-オキソ-ブチリル-	
x100	(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-{2-[2-[(S)-4-カルボキシ-4-(1-7-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]-ブチリルアミノ}-ブチリル-	

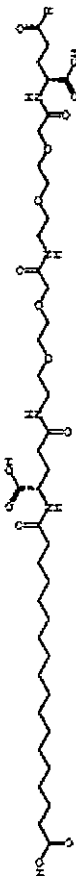
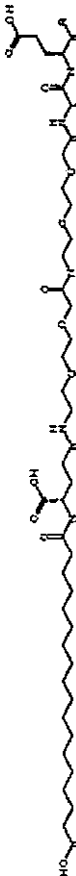
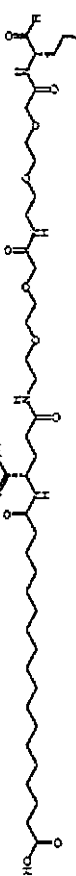
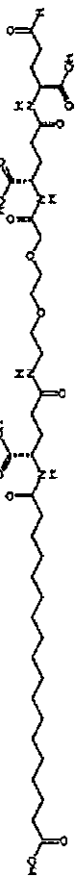
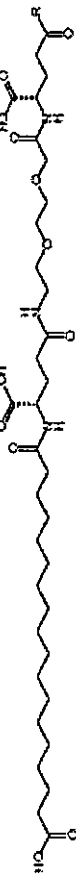
10

20

30

40

【表 1 3】

	(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチルアミノ]-ブチル	<b>x101</b>
	(S)-4-カルボキシ-2-[(S)-4-カルボキシ-2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-アセチルアミノ]-エトキシ}-アセチルアミノ)-ブチルアミノ]-ブチル	<b>x102</b>
	(S)-4-カルボキシ-2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-アセチルアミノ)-ブチルアミノ]-ブチル	<b>x103</b>
	(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-アセチルアミノ)-ブチルアミノ]-ブチル	<b>x104</b>
	(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシ-ヘプタデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-アセチルアミノ)-ブチル	<b>x105</b>

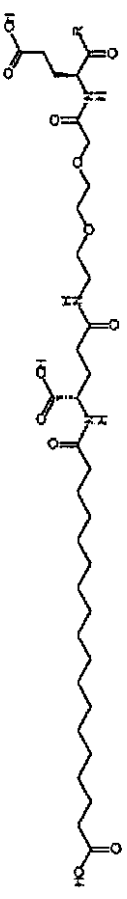
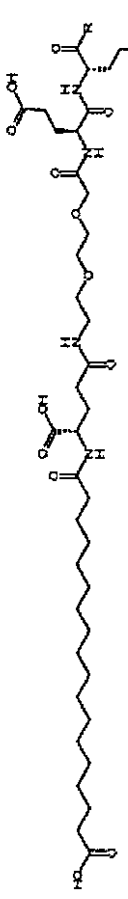
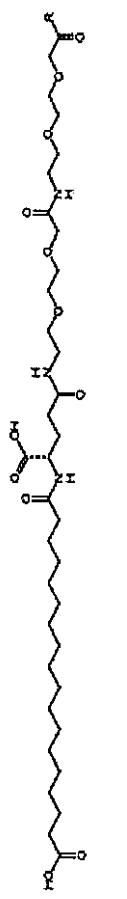
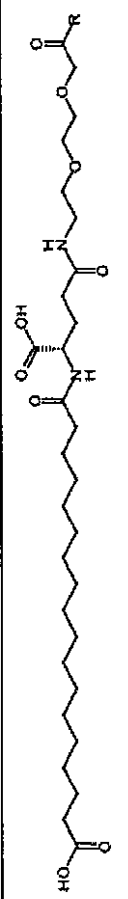
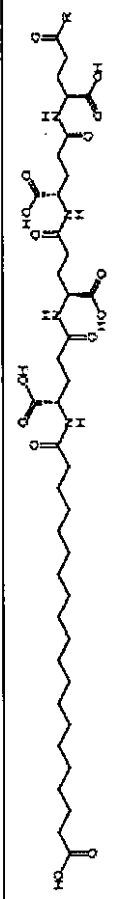
10

20

30

40

【表 1 4】

	(S) - 4 - カルボキシ - 2 - { (S) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - { 2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - プチリルアミノ ] - エトキシ } - アセチルアミノ } - プチリル	<b>x106</b>
	(S) - 4 - カルボキシ - 2 - [ 2 - (2 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - プチリルアミノ ] - エトキシ } - アセチルアミノ ] - プチリル	<b>x107</b>
	2 - (2 - { 2 - [ 2 - (2 - { 2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - プチリルアミノ ] - エトキシ } - アセチルアミノ ] - エトキシ } - アセチルアミノ	<b>x108</b>
	2 - (2 - { 2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイルアミノ) - プチリルアミノ ] - エトキシ } - エトキシ } - アセチルアミノ	<b>x109</b>
	(S) - 4 - カルボキシ - 4 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 9 - カルボキシ - ノナデカノイルアミノ) - プチリルアミノ ] - プチリルアミノ } - プチリル	<b>x110</b>

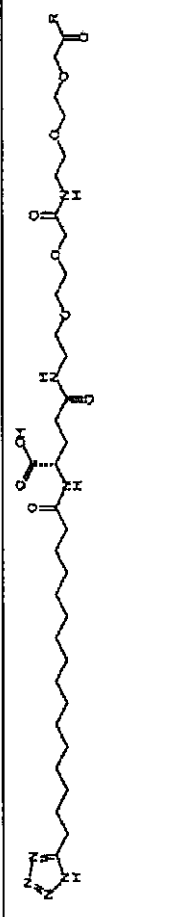
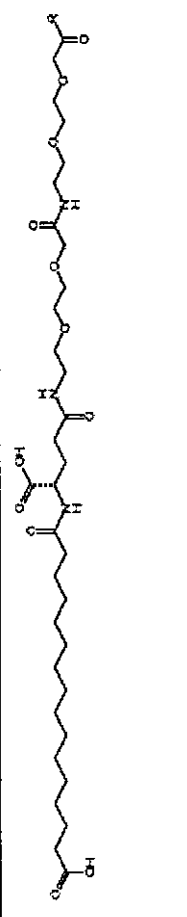
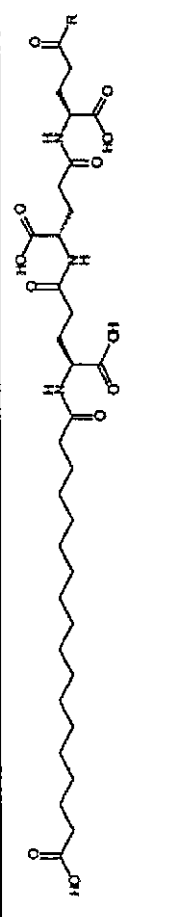
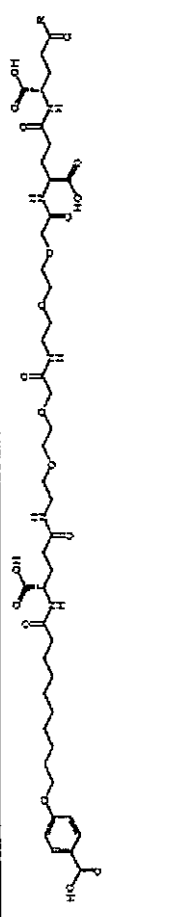
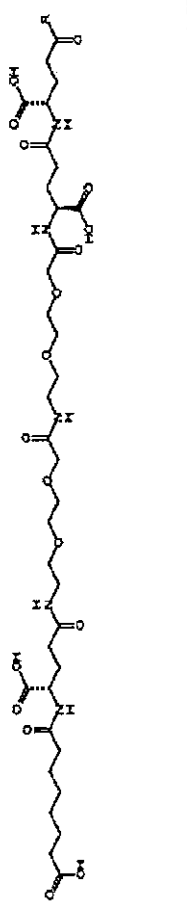
10

20

30

40

【表 15】

	<p>2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (16 - 1H-テトラゾール - 5 - イル - ヘキサデカノイルアミノ) - プチリルアミノ] - 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</p>	<b>x111</b>
	<p>2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (16 - カルボキシ - ヘキサデカノイルアミノ) - プチリルアミノ] - 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</p>	<b>x112</b>
	<p>(S) - 4 - カルボキシ - 4 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシ - ヘキサデカノイルアミノ) - プチリルアミノ] - プチリルアミノ} - プチリル</p>	<b>x113</b>
	<p>(S) - 4 - カルボキシ - 4 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - {2 - [2 - (2 - {2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - 4 - カルボキシ - フェノキシ] - デカノイルアミノ] - プチリルアミノ) - エトキシ} - エトキシ] - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - プチリル</p>	<b>x114</b>
	<p>(S) - 4 - カルボキシ - 4 - { (S) - 4 - カルボキシ - 4 - [2 - (2 - {2 - [2 - {2 - [ (S) - 4 - カルボキシ - 4 - (7 - カルボキシ - ヘキサデカノイルアミノ) - プチリルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - エトキシ} - エトキシ) - アセチルアミノ] - プチリルアミノ] - プチリル</p>	<b>x115</b>

【 0 0 7 4 】





10

20

30

40

【表 16】

	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(11-カルボキシ-ウンデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチルアミノ]-ブチル</p>	x116
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(13-カルボキシ-トリデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチルアミノ]-ブチル</p>	x117
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(15-カルボキシ-ペンタデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチルアミノ]-ブチル</p>	x118
	<p>(S)-4-カルボキシ-4-[(S)-4-カルボキシ-4-[2-(2-{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(19-カルボキシ-ノナデカノイルアミノ)-ブチルアミノ]-エトキシ}-エトキシ)-アセチルアミノ]-ブチルアミノ]-ブチル</p>	x119

10

20

30

40

## 【0075】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記に規定した式(I)のペプチド化合物に関し、ここで、X14は、Lys、Orn、Dab、およびDapから選択されるアミノ酸残基を表し、ここで、-NH<sub>2</sub>側鎖基は-C(O)-R<sup>5</sup>によって官能化されており、X40はLys、Orn、Dab、およびDapから選択されるアミノ酸残基を表し、-NH<sub>2</sub>側鎖基は-C(O)-R<sup>5</sup>によって官能化されていく、R<sup>5</sup>は、非環式の直鎖もしくは分枝鎖(C<sub>4</sub>~C<sub>30</sub>)の飽和または不飽和炭化水素基から選択される親油性部分であり、および/または環状の飽和、不飽和、もしくは芳香族基であり、親油性部分は

50

全ての立体異性体の ( - A l a )<sub>1 ~ 4</sub>、( - G l u )<sub>1 ~ 4</sub>、( - A h x )<sub>1 ~ 4</sub>、または ( G A B A )<sub>1 ~ 4</sub> から選択されるリンカーによって - N H<sub>2</sub> 側鎖基に付着しているもよい。

#### 【 0 0 7 6 】

ある実施形態において、X 1 4 は、官能化されている L y s、O r n、D a b、または D a p などの官能化されている - N H<sub>2</sub> 側鎖基を有するアミノ酸残基を表し、- N H<sub>2</sub> 側鎖基の少なくとも 1 個の H 原子は、上記の表 3 による置換基からなる群から選択される - C ( O ) - R<sup>5</sup> によって置き換えられている。

#### 【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態において、X 1 4 は、L y s、O r n、D a b、および D a p から選択されるアミノ酸残基を表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R<sup>5</sup> によって官能化されており、X 4 0 は L y s、O r n、D a b、および D a p から選択されるアミノ酸残基を表し、- N H<sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R<sup>5</sup> によって官能化されていてよく、- C ( O ) - R<sup>5</sup> は、上記の表 3 による置換基からなる群から選択される。

#### 【 0 0 7 8 】

本発明のいくつかの実施形態において、式 ( I I ) における X 1 4 位および / または X 4 0 位はリジン ( L y s ) を表す。いくつかの実施形態によると、1 4 位および場合により 4 0 位の L y s は、上記に記載する - C ( O ) - R<sup>5</sup> 基などで官能化されている。他の実施形態において、X 4 0 は存在せず、X 1 4 は、- C ( O ) - R<sup>5</sup>、- C ( O ) O - R<sup>5</sup>、- C ( O ) N H - R<sup>5</sup>、- S ( O )<sub>2</sub> - R<sup>5</sup>、または R<sup>5</sup> で、好ましくは - C ( O ) - R<sup>5</sup> によって官能化されている L y s であり、ここで、R<sup>5</sup> は、上記に規定した通りである。特に、X 1 4 は、C ( O ) - R<sup>5</sup> で官能化されている L y s であり、ここで、C ( O ) - R<sup>5</sup> は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリル ( E - x 5 3 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル ( E - x 7 0 )、4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリル ( G A B A - x 5 3 )、4 - { 3 - [ ( R ) - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 - ( ( 4 R , 8 R ) - 4 , 8 , 1 2 - トリメチル - トリデシル ) - クロマン - 6 - イルオキシカルボニル ] - プロピオニルアミノ } - ブチリル - ( G A B A - x 6 0 )、4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル ( G A B A - x 7 0 )、4 - ( ( Z ) - オクタデカ - 9 - エノイルアミノ ) - ブチリル ( G A B A - x 7 4 )、6 - [ ( 4 , 4 - ジフェニル - シクロヘキシルオキシ ) - ヒドロキシ - ホスホリルオキシ ] - ヘキサノイル ( P h o s p h o 1 )、ヘキサデカノイル ( x 5 3 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 1 5 - カルボキシ - ペンタデカノイルアミノ ) - ブチリル ( x 5 2 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { 3 - [ 3 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 5 - カルボキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ - ペンタノイルアミノ ) - プロピオニルアミノ ] - プロピオニルアミノ } - ブチリル ( E - x 5 9 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - { 3 - [ ( R ) - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 - ( ( 4 R , 8 R ) - 4 , 8 , 1 2 - トリメチル - トリデシル ) - クロマン - 6 - イルオキシカルボニル ] - プロピオニルアミノ } - ブチリル ( E - x 6 0 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( 9 Z , 1 2 Z ) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエノイルアミノ ) - ブチリル ( E - x 6 1 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 6 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 5 - カルボキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ - ペンタノイルアミノ ) - ヘキサノイルアミノ ] - ブチリル ( E - x 6 4 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 5 - カルボキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ - ペンタノイルアミノ ) - ブチリル ( E - x 6 5 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - テトラデカノイルアミノ - ブチリル ( E - x 6 9 )、( S ) - 4 - ( 1 1 - ベンジルオキシカルボニル - ウンデカノイルアミノ ) - 4 - カルボキシ - ブチリル ( E - x 7 2 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ 1 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 R ) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキシルカルバモイル ) - ウンデカノイルアミノ ] - ブチリル ( E - x 7 3 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( Z ) - オクタデカ - 9 - エノイルアミノ ) - ブチリル ( E - x 7 4 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 4 - ドデシルオキシ - ベンゾイルアミノ ) - ブチリ

ル ( E - x 7 5 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル ( E - x 7 6 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ドコサノイルアミノ - ブチリル ( E - x 7 7 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( Z ) - ノナデカ - 1 0 - エノイルアミノ ) - ブチリル ( E - x 7 9 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 4 - デシルオキシ - ベンゾイルアミノ ) - ブチリル ( E - x 8 0 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - [ ( 4 ' - オクチルオキシ - ビフェニル - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - ブチリル ( E - x 8 1 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( 1 2 - フェニル - ドデカノイルアミノ ) - ブチリル ( E - x 8 2 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - イコサノイルアミノ - ブチリル ( E - x 9 5 )、( 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 ( E - E - x 5 3 )、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 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 ) - ブチリル ( E - E - x 7 0 )、および 3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル ( - A l a - - A l a - x 7 0 ) からなる群から選択される。

10

## 【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態において、X 1 4 は C ( O ) - R <sup>5</sup> で官能化されている L y s であり、ここで、C ( O ) - R <sup>5</sup> は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリル ( E - x 5 3 )、および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル ( E - x 7 0 ) からなる群から選択される。

20

## 【 0 0 8 0 】

さらなる一実施形態は、

R <sup>1</sup> は N H <sub>2</sub> であり、

R <sup>2</sup> は N H <sub>2</sub> であり、または

R <sup>1</sup> および R <sup>2</sup> は N H <sub>2</sub> である、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 1 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、G l u、および H i s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l e および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 は、- N H <sub>2</sub> 基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R <sup>5</sup> によって官能化されており、ここで、R <sup>5</sup> は、上記に記載した通りであり

30

X 1 5 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 は、S e r、L y s、G l u、および G l n から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 7 は、A r g、L y s、G l u、I l e、G l n、L e u、A i b、T y r、および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 8 は、A l a、A r g、A i b、L e u、L y s、および T y r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 9 は、A l a、G l n、V a l、および A i b から選択されるアミノ酸残基を表し、

40

X 2 0 は、G l n、A i b、P h e、A r g、L e u、L y s、および H i s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 は、A s p、G l u、T y r、および L e u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 8 は、A s n、A l a、A i b、A r g、および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l y、T h r、A i b、D - A l a、および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 4 0 は存在せず、または L y s を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 2 】

50

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、G l u、およびH i s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l e およびL y s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 は、- N H <sub>2</sub> 基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R <sup>5</sup> によって官能化されており、ここで、R <sup>5</sup> は、上記に記載した通りであり、

X 1 5 は、A s p およびG l u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 は、S e r、L y s、G l u、およびG l n から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 7 は、A r g、L y s、G l u、G l n、L e u、A i b、T y r、およびA l a から選択されるアミノ酸残基を表し、 10

X 1 8 は、A l a、A r g、A i b、L e u、およびT y r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 9 は、A l a、V a l、およびA i b から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 0 は、G l n、A i b、P h e、L e u、L y s、H i s、P i p、( S ) M e L y s、( R ) M e L y s、および( S ) M e O r n から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 は、A s p、G l u、およびL e u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 8 は、A s n、A l a、A i b、およびS e r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l y、T h r、A i b、D - A l a、およびA l a から選択されるアミノ酸残基を表し、 20

X 4 0 は存在せず、またはL y s を表す、一群の化合物に関する。

#### 【 0 0 8 3 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、G l u、およびH i s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 はI l e を表し、

X 1 4 は、- N H <sub>2</sub> 基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R <sup>5</sup> によって官能化されており、ここで、R <sup>5</sup> は、上記に記載した通りであり、

X 1 5 は、A s p およびG l u から選択されるアミノ酸残基を表し、 30

X 1 6 は、S e r、L y s、G l u、およびG l n から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 7 は、A r g、L y s、G l u、G l n、L e u、A i b、T y r、およびA l a から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 8 は、A l a およびA r g から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 9 は、A l a およびV a l から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 0 は、G l n、A i b、L y s、P i p、( S ) M e L y s、( R ) M e L y s、および( S ) M e O r n およびH i s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 は、A s p、G l u、およびL e u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 8 は、A s n およびA l a から選択されるアミノ酸残基を表し、 40

X 2 9 は、G l y、T h r、およびD - A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 4 0 は存在せず、またはL y s を表す、一群の化合物に関する。

#### 【 0 0 8 4 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、G l u、およびH i s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l e およびL y s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 は、- N H <sub>2</sub> 基を有する側鎖を有するアミノ酸残基を表し、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R <sup>5</sup> によって官能化されており、ここで、R <sup>5</sup> は、上記に記載した通りであり、

X 1 5 は、A s p およびG l u から選択されるアミノ酸残基を表し、 50

X 1 6 は、S e r、L y s、G l u、および G l n から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 7 は、A r g、L y s、G l u、G l n、L e u、A i b、T y r、および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 8 は、A l a および A r g から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 9 は、A l a および V a l から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 0 は、G l n、A i b、L y s、および H i s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 1 は、A s p、G l u、および L e u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 8 は、A s n および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y、T h r、および D - A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在せず、または L y s を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 5 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 2 は I l e を表し、  
 X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - オクタデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル - および 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の 1 つによって官能化されており、

X 1 5 は、G l u および A s p から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 6 は、S e r および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 7 は A r g を表し、  
 X 1 8 は A l a を表し、  
 X 1 9 は A l a を表し、  
 X 2 0 は、G l n および A i b から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 1 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 8 は、A s n および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 6 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は G l u を表し、  
 X 1 2 は I l e を表し、  
 X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - オクタデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル - および 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の 1 つによって官能化されており、

X 1 5 は、G l u および A s p から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 6 は、S e r および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 7 は A r g を表し、  
 X 1 8 は A l a を表し、  
 X 1 9 は A l a を表し、  
 X 2 0 は、G l n および A i b から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 8 は、A s n および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 7 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は G l n を表し、

X 1 2 は I l e を表し、

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - オクタデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル - および 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の 1 つによって官能化されており、

X 1 5 は、G l u および A s p から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 は、S e r および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 7 は A r g を表し、

X 1 8 は A l a を表し、

X 1 9 は A l a を表し、

X 2 0 は、G l n および A i b から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 8 は、A s n および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l y および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、

X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 8 】

さらなる一実施形態は、

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - 、4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、ヘキサデカノイル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル - から選択される基の 1 つによって官能化されている、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 8 9 】

さらなる一実施形態は、

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - 、4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘンイコサノイルアミノ - ブチリル - 、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ( ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリルアミノ ) - ブチリル - 、3 - ( 3 - オクタデカノイルアミノ - プロピオニルアミノ ) - プロピオニル - から選択される基の 1 つによって官能化されている、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 9 0 】

さらなる一実施形態は、

X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - から選択される基の 1 つによって官能化されている、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 9 1 】

さらなる一実施形態は、

10

20

30

40

50

X 3 は、G l n および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 2 は I l e を表し、  
 X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の 1 つによって官能化されており、  
 X 1 5 は、G l u および A s p から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 6 は、S e r および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 7 は A r g を表し、  
 X 1 8 は A l a を表し、  
 X 1 9 は A l a を表し、  
 X 2 0 は、G l n および A i b から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 1 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 8 は、A s n および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

10

## 【 0 0 9 2 】

さらなる一実施形態は、  
 X 3 は、G l n、H i s、および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 2 は I l e を表し、  
 X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の 1 つによって官能化されており、  
 X 1 5 は G l u を表し、  
 X 1 6 は、G l u および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 7 は G l u を表し、  
 X 1 8 は A l a を表し、  
 X 1 9 は V a l を表し、  
 X 2 0 は A r g を表し、  
 X 2 1 は L e u を表し、  
 X 2 8 は、A s n、A i b、および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

20

30

## 【 0 0 9 3 】

さらなる一実施形態は、  
 X 3 は G l u を表し、  
 X 1 2 は I l e を表し、  
 X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 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 - および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の 1 つによって官能化されており、  
 X 1 5 は G l u を表し、  
 X 1 6 は、G l u および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 7 は G l u を表し、  
 X 1 8 は A l a を表し、  
 X 1 9 は V a l を表し、  
 X 2 0 は A r g を表し、  
 X 2 1 は L e u を表し、  
 X 2 8 は、A s n、A i b、および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は G l y を表し、  
 X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

40

## 【 0 0 9 4 】

50

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、H i s、およびG l uから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l eおよびL y sから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 はL y sを表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 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 - および( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の1つによって官能化されており、

X 1 5 は、G l uおよびA s pから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 はG l uを表し、

X 1 7 は、A r gおよびG l nから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 8 は、A l aおよびA r gから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 9 はA l aを表し、

X 2 0 は、P i p、( S ) M e L y s、( R ) M e L y sおよび( S ) M e O r nから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 1 はG l uを表し、

X 2 8 は、A s n、S e r、およびA l aから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l yおよびT h rから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

#### 【 0 0 9 5 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、H i s、およびG l uから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l eおよびL y sから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 はL y sを表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 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 - 、ヘキサデカノイル - および( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の1つによって官能化されており、

X 1 5 は、G l uおよびA s pから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 は、S e r、L y s、G l u、およびG l nから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 7 は、A r g、L e u、A i b、T y r、G l u、A l a、およびL y sから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 8 は、A l a、A i b、L e u、およびT y rから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 9 は、A l a、V a l、およびA i bから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 0 はA i bを表し、

X 2 1 は、G l u、L e u、およびT y rから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 8 は、A s n、A r g、およびA l aから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 2 9 は、G l y、A l a、D - A l a、およびT h rから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 4 0 は存在せず、またはL y sを表す、一群の化合物に関する。

#### 【 0 0 9 6 】

さらなる一実施形態は、

X 3 は、G l n、H i s、およびG l uから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 2 は、I l eおよびL y sから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 4 はL y sを表し、ここで、- N H<sub>2</sub> 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 - および( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - から選択される基の1つによって官能化されており、

X 1 5 は、G l uおよびA s pから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 6 は、S e r、L y s、およびG l uから選択されるアミノ酸残基を表し、

X 1 7 は、A r g、L y s、I l e、G l u、およびG l nから選択されるアミノ酸残基を表し、

10

20

30

40

50

X 1 8 は、A l a、A r g、および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 9 は、A l a、V a l、および G l n から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 0 は、G l n、P h e、L e u、L y s、H i s、および A r g から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 1 は、G l u、A s p、および L e u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 8 は、A s n、A r g、L y s、および A l a から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y、A i b、および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在せず、または L y s を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 9 7 】

10

さらなる一実施形態は、  
 X 1 2 は I l e を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 9 8 】

さらなる一実施形態は、  
 X 1 9 は A l a を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 0 9 9 】

さらなる一実施形態は、  
 X 1 6 は G l u を表し、  
 X 2 0 は、P i p、( S ) M e L y s、( R ) M e L y s、および ( S ) M e O r n から選択されるアミノ酸残基を表す、一群の化合物に関する。

20

## 【 0 1 0 0 】

さらなる一実施形態は、  
 X 2 8 は A l a を表し、  
 X 2 9 は G l y を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 1 0 1 】

さらなる一実施形態は、  
 X 2 8 は A s n を表し、  
 X 2 9 は T h r を表す、一群の化合物に関する。

## 【 0 1 0 2 】

さらなる一実施形態は、  
 X 3 は、G l n および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 2 は、I l e および L y s から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 4 は L y s を表し、ここで、- N H <sub>2</sub> 側鎖基は - C ( O ) - R <sup>5</sup> によって官能化されており、ここで、- C ( O ) - R <sup>5</sup> は、( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - ヘキサデカノイルアミノ - ブチリル - ( E - x 5 3 ) および ( S ) - 4 - カルボキシ - 4 - オクタデカノイルアミノ - ブチリル - ( E - x 7 0 ) から選択され、

30

X 1 5 は、A s p および G l u から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 6 は G l u を表し、  
 X 1 7 は、A r g および G l n から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 8 は、A l a および A r g から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 1 9 は A l a を表し、  
 X 2 0 は、P i p、( S ) - M e L y s、( R ) - M e L y s および ( S ) - M e O r n から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 1 は G l u を表し、  
 X 2 8 は、A s n、A l a および S e r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 2 9 は、G l y および T h r から選択されるアミノ酸残基を表し、  
 X 4 0 は存在しない、一群の化合物に関する。

40

## 【 0 1 0 3 】

式 ( I ) のペプチド化合物の具体的な例は、配列番号 8 ~ 1 6 の化合物、ならびにその塩および溶媒和物である。

50

## 【 0 1 0 4 】

式 ( I ) のペプチド化合物の具体的な例は、配列番号 8 ~ 1 3 および 1 5 の化合物、ならびにその塩および溶媒和物である。

## 【 0 1 0 5 】

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 ( D N A でも、または R N A 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。

## 【 0 1 0 6 】

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。

10

## 【 0 1 0 7 】

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。

## 【 0 1 0 8 】

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。

20

## 【 0 1 0 9 】

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。

## 【 0 1 1 0 】

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。

30

## 【 0 1 1 1 】

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。

## 【 0 1 1 2 】

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 L D L、および H D L レベルを改善する (例えば、H D L / L D L 比を上げる) ことができる。

40

## 【 0 1 1 3 】

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。

## 【 0 1 1 4 】

50

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（I G T）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、I G T、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、C Tスキャン、およびN M R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、消化管の運動の障害のための使用を含む。

【0115】

10

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、多系統萎縮症、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、脊髄瘍、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（*proteopathy*）、脳アミロイド血管症、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（*seipinopathies*）、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、A L（軽鎖）アミロイドーシス（原発性全身性アミロイドーシス）、A H（重鎖）アミロイドーシス、A A（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、A p o A I アミロイドーシス、A p o A I I アミロイドーシス、A p o A I V 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。

20

30

【0116】

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。

【図面の簡単な説明】

【0117】

【図1】配列番号11の化合物3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  および10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をs . c . 投与し、3週間1日1回慢性処置した後の、食餌誘発性肥満（*DIO*）C57BL/6NCr1雌マウスにおける体重に対する効果を示す図である。データは、平均値 $\pm$ SEMである。

40

【図2】配列番号11の化合物3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  および10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をs . c . 投与し、3週間1日1回慢性処置した後の、食餌誘発性肥満（*DIO*）C57BL/6NCr1雌マウスにおける体重に対する効果を示す図である。体重の変化を、ベースラインからの相対的变化として算出した。データは、平均値 $\pm$ SEMである。

【図3】ベースライン（0 mmol/l、-7日目）からの変化として表した、配列番号11の3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  および10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  でs . c . 処置して4週間の、糖尿病dbdbマウスにおける非絶食時グルコースに対する効果を示す図である。データは、平均値 $\pm$ SEMである。

【図4】ベースライン（0%、-7日目）からの変化として表した、配列番号11の3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  および10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  でs . c . 処置して4週間の、糖尿病dbdbマウスにお

50

けるHbA1cに対する効果を示す図である。データは、平均値+SEMである。

【図5】ベースライン(t=0分、0mmol/l、グルコース投与直前)からの変化として表した、配列番号11の3μg/kgおよび10μg/kgでs.c.処置して4週間の、糖尿病dbdbマウスにおける経口グルコース耐性に対する効果を示す図である。データは、平均値+SEMである。

【図6】グルコース曲線下面積(グルコース-AUC)として表した、配列番号11の3μg/kgおよび10μg/kgでs.c.処置して4週間の、糖尿病dbdbマウスにおける経口グルコース耐性に対する効果を示す図である。データは、平均値+SEMである。

【図7】ベースラインからの変化として表した、配列番号11、配列番号12、および配列番号15の3μg/kgのs.c.処置の、非絶食糖尿病dbdb雌マウスにおけるグルコース低下に対する効果を示す図である。データは、平均値+SEMである。

10

【図8】配列番号11の化合物1、10、および100μg/kgのs.c.投与の、NMRI雌マウスにおける胃排出および腸通過に対する効果を示す図である。データは、平均値+SEMである。a) 胃排出 b) 小腸の長さに対する小腸通過

【発明を実施するための形態】

【0118】

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)、Dap(2,3-ジアミノプロピオン酸)、Nle(ノルロイシン)、GABA(γ-アミノ酪酸)、またはAhx(α-アミノヘキサン酸)を含む。

20

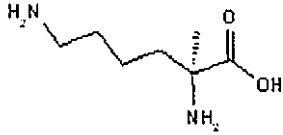
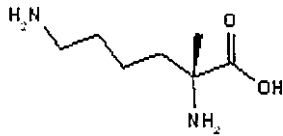
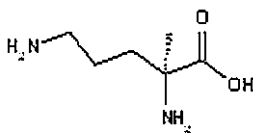
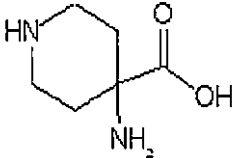
【0119】

さらに、表4に示すアミノ酸に対して、以下のコードを用いた：

【0120】

【表 17】

表 4:

構造	名称	コード
	(S) - $\alpha$ - メチル - リジン	(S)MeLys
	(R) - $\alpha$ - メチル - リジン	(R)MeLys
	(S) - $\alpha$ - メチル - オルニチン	(S)MeOrn
	4 - アミノ - ピペリジン - 4 - カルボン酸	Pip

## 【0121】

「天然エキセンジン - 4」の語は、配列：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 S - NH<sub>2</sub>（配列番号 1）を有する天然のエキセンジン - 4 を意味する。

## 【0122】

本発明は、先に規定したペプチド化合物を提供する。

## 【0123】

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 L - アミノカルボン酸であるのが好ましく、L - 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 ~ 40 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。

## 【0124】

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。

## 【0125】

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 (II) 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 (II) 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40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(II)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。

#### 【0126】

Lys、Orn、Dab、またはDapなど、-NH<sub>2</sub>基を有する側鎖を有する、14位および場合により40位のアミノ酸残基は、アシル基などの官能基にコンジュゲートしている。したがって、本発明におけるペプチドの1つまたはそれ以上の選択されるアミノ酸は、その側鎖に共有結合性の付着を保有し得る。いくつかの場合において、これらの付着は親油性であってよい。これらの親油性側鎖の付着には、ペプチドのin vivoのクリアランスを低下させる可能性があり、したがってペプチドのin vivoの半減期を増大する。

10

#### 【0127】

親油性の付着は、分枝もしくは非分枝の、脂肪族もしくは不飽和の非環式部分であってよく、ならびに/または脂肪族もしくは不飽和のホモ環もしくはヘテロ環、芳香族縮合もしくは非縮合のホモ環もしくはヘテロ環、エーテル連結、不飽和結合および置換基、例えば、ヒドロキシおよび/もしくはカルボキシ基の1つもしくはいくつかから選択される環状部分であってよい、親油性の部分からなっているもよい。親油性部分は、アルキル化、還元的アミノ化によって、またはアミノ酸がその側鎖にアミノ基を保有する場合はアミド結合、カーバメート、またはスルホンアミド結合によってペプチドに付着しているもよい。

20

#### 【0128】

アミノ酸側鎖に付着しているよい親油性部分の非限定的な例には、脂肪酸、例えば、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、およびオレイン酸などのC<sub>8</sub> - C<sub>30</sub>脂肪酸、ならびに/または上記に記載する環状基もしくはその誘導体が含まれる。

#### 【0129】

ペプチドのアミノ酸と親油性の付着との間には、1つまたはいくつかのリンカーが存在し得る。これらのリンカーの非限定的な例には、全て立体異性体(SおよびRエナンチオマー)の、-アラニン、-グルタミン酸、-グルタミン酸、-アミノ酪酸、および/もしくは-アミノヘキサン酸、またはジペプチド、例えば、-Ala-Ala(本明細書においてA-Aとも省略する)、および/もしくは-Glu-Glu(本明細書においてE-Eとも省略する)がある。

30

#### 【0130】

したがって、側鎖の付着の非限定的な一例は、グルタミン酸の-アミノ基に共有結合性に連結し、アミド結合を形成するパルミチン酸である。この置換されているグルタミン酸の-カルボキシ基は、ペプチド内のリジンの側鎖のアミノ基とアミド結合を形成することができる。

#### 【0131】

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。

40

#### 【0132】

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。

#### 【0133】

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。

#### 【0134】

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

50

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。

#### 【0135】

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、 $\alpha$ -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。

#### 【0136】

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 $\alpha$ -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。

#### 【0137】

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。

#### 【0138】

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-ジオキサシクロヘキサ-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。

## 【 0 1 3 9 】

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。

## 【 0 1 4 0 】

## 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、GIP、またはグルカゴン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。

10

## 【 0 1 4 1 】

## 治療的使用

本発明の化合物は、GLP-1およびGIPに対する受容体、ならびに場合によりグルカゴン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」)。GIP/GLP-1共アゴニストまたはGIP/GLP-1/グルカゴントリアゴニストであるこのようなペプチドは、糖尿病および肥満を同時に処置できるようになることにより、メタボリックシンドロームを標的化する临床上の必要性を是正する治療上の利益を提供し得る。

20

## 【 0 1 4 2 】

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。

## 【 0 1 4 3 】

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。

30

## 【 0 1 4 4 】

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。

40

## 【 0 1 4 5 】

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

50

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。

#### 【 0 1 4 6 】

同様に、ペプチドである G L P - 1、G I P、およびグルカゴン、配列同一性 / 類似性の高い領域を共有する。G L P - 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ッシングを受けて、例えば、腸の内分泌細胞で G L P - 1 が、膵島のアルファ細胞でグルカゴンが産生される。G I P はより大型の p r o G I P 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。

10

#### 【 0 1 4 7 】

ペプチドのインクレチンホルモンである G L P - 1 および G I P 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 7 0 % を占める。G L P - 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 G L P - 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、G L P - 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。G L P - 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、G L P - 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、G L P - 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、G I P 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、膵臓の細胞は、ヒトにおける G I P に対する最高レベルの受容体を発現する。G I P 受容体媒介性のシグナリングは T 2 D M を有する患者で損なわれ得るが、G I P 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的証拠がいくつか存在する。重大なのは、G I P および G L P - 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絶対安全な機序を保証していることである。

20

30

#### 【 0 1 4 8 】

ベータ細胞レベルでは、G L P - 1 および G I P 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。G L P - 1 および G I P 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 G L P - 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 G I P 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。

40

#### 【 0 1 4 9 】

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 2 9 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 i n v i v o 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。

#### 【 0 1 5 0 】

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

50

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。

#### 【0151】

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。

10

#### 【0152】

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。

#### 【0153】

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、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。

20

#### 【0154】

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。

#### 【0155】

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。

#### 【0156】

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。

30

#### 【0157】

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。

#### 【0158】

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(DPP - 4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 / GIP、および場合によりグルカゴン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。

40

#### 【0159】

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。

50

## 【0160】

## 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。

10

## 【0161】

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。

20

## 【0162】

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。

30

## 【0163】

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。

## 【0164】

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。

## 【0165】

「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

40

50

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。

【0166】

「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。

【0167】

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。

【0168】

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的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。

【0169】

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

【0170】

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。

【0171】

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。

【0172】

併用治療

本発明の化合物である、GLP-1およびGIP受容体に対する二重アゴニスト、またはGLP-1、GIP、およびグルカゴン受容体に対する三方アゴニストは、他の薬理的な有効化合物と、例えば、Rote Liste 2012および/もしくはRote Liste 2013に言及されている全ての薬物、例えば、Rote Liste 2012、第12章、および/もしくはRote Liste 2013、第12章に言及されている全ての抗糖尿病薬と、Rote Liste 2012、第1章、および/もしくはRote Liste 2013、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 Liste 2012、第58章、および/もしくはRote Liste 2013、第58章に言及されている全ての脂質低下薬と、Rote Liste 2012および/もしくはRote Liste 2013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 Liste 2012、第36章、および/もしくはRote Liste 2013、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。

## 【 0 1 7 3 】

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。

## 【 0 1 7 4 】

本明細書以降に言及する活性成分の殆どは、USP Dictionary of USAN and International Drug Names、US薬局方、Rockville、2011年に開示されている。

## 【 0 1 7 5 】

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。

## 【 0 1 7 6 】

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）、インスリングルルギン270~330U/mL（EP2387989A）、インスリングルルギン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/Degludec Plus、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、Syncrila/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（Langlennatide）/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、ZYG-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：アログリブチン/Nesina、Trajenta/リナグリブチン/BI-1356/Ondero/Trajenta/Tradjentta/Trayenta/Tradzenta、サキサグリブチン/Onglyza、シタグリブチン/Januvia/Xelevia/Tesave/Janumet/Velmetia、Galvus/ビルダグリブチン、アナグリブチン、ゲミグリブチン、テ

10

20

30

40

50

ネリグリブチン、メログリブチン (Melogliptin)、トレラグリブチン、DA-1229、オマリグリブチン / MK-3102、KM-223、エボグリブチン (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 (Remoglifozin)、セリグロフロジン、エンパグリフロジン、イブラグリフロジン、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 (Ertugliflozin) / PF-04971729、RO-4998452、EGT-0001442、KGA-3235 / DSP-3235、LIK066、SBM-TFC-039、

10

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、ブラムリンチド、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、ファシグリファミン (Fasiglifam) / TAK-875、TUG-424、P-1736、JTT-851、GW9508)。

20

#### 【0177】

他の適切な併用パートナーには：Cyclose、11-ベータ-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 (Trodsquemine))、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、ホスホエノールビ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、ビルビン酸デヒドロキナーゼ (pyruvate dehydrokinase) 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) がある。

30

#### 【0178】

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、コレステラミン)、回腸胆汁酸輸送 (transport) 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。

40

#### 【0179】

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 (Anacetrapib)、ダルセトラピブ (Dalcetrapib)、エヴァセトラピブ (Evacetrapib)、JTT-302、DRL-17822、TA-8995)、またはABC1レギュレーター。

50

## 【0180】

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、NPY 5 または NPY 2 アンタゴニスト（例えば、ベルネペリット）、ベータ - 3 - アゴニスト、レプチンまたはレプチンミメティック、5HT<sub>2c</sub> 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。

## 【0181】

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 YYY<sub>3-36</sub> ( PYY<sub>3-36</sub> ) 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。

## 【0182】

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、ECF 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。

## 【0183】

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。

## 【0184】

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。

## 【0185】

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と一緒に投与され；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。

## 【0186】

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。

## 【0187】

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。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 8 】

## 方法

用いる略語は以下の通りである：

A A アミノ酸

c A M P 環状アデノシンーリン酸

B o c t e r t - ブトキシカルボニル ( b u t y l o x y c a r b o n y l )

B O P ( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) t r i s ( 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

B S A ウシ血清アルブミン

t B u 三級ブチル

10

D d e 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

i v D d e 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

D I C N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド

D I P E A N , N - 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 ジメチルホルムアミド

E D T エタンジチオール

F A ギ酸

F B S ウシ胎児血清

20

F m o c フルオレニルメチルオキシカルボニル

H A T U 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

H B S S ハンクス平衡塩類溶液

H B T U 2 - ( 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ェート

H E P E S 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

H O B t 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

H O S u N - ヒドロキシスクシンイミド

30

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

H T R F ホモジニアス時間分解蛍光 ( H o m o g e n o u s T i m e R e s o l v e d F l u o r e s c e n c e )

I B M X 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン

L C / M S 液体クロマトグラフィー / 質量分析法

P a l m パルミトイル

P B S リン酸緩衝食塩水

P E G ポリエチレングリコール ( p o l y e t h y l e n e g l y c o l )

P K 薬物動態

R P - H P L C 逆相高速液体クロマトグラフィー

40

S t e a ステアリル

T F A トリフルオロ酢酸

T r t トリチル

U V 紫外線

## 【 0 1 8 9 】

## ペプチド化合物の一般的合成

## 材料

様々な R i n k - アミド樹脂 ( 4 - ( 2 ' , 4 ' - ジメトキシフェニル - F m o c - 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、M e r c k B i o s c i e n c e s ; 4 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) ( F m o c - アミノ )

50

メチル]フェノキシアセトアミドメチル樹脂、Agilent Technologies)を、0.3~0.4 mmol/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。

#### 【0190】

Fmoc保護した天然のアミノ酸を、Protein Technologies Inc.、Senn Chemicals、Merck Biosciences、Novabiochem、Iris Biotech、またはBachem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。

10

#### 【0191】

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。

20

#### 【0192】

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HBUTU/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DMF 2×中、2:5:10 200 mM AA/500 mM HBUTU/2 M DIPEA 20分間。洗浄：5×DMF。

#### 【0193】

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HBUTU/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。

30

#### 【0194】

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。

40

#### 【0195】

分析用HPLC/UPLC

方法A：分析用UPLC/MSを、Waters UPLC HSS1.7 μm C18カラム(2.1×100 mm)を装着したWaters UPLCシステム上40 で、流速0.5 mL/分の勾配溶出で行い、215 nmおよび280 nmでモニタリングした

50

。勾配を、15分かけて10%Bから90%B、次いで1分間90%B、または12.5分かけて15%Bから50%B、次いで3分かけて50%Bから90%Bに設定した。バッファA = 水中0.1%ギ酸、およびB = アセトニトリル中0.1%ギ酸。

#### 【0196】

質量分析計として、ポジティブイオンモードのエレクトロスプレーを装着した、Waters LCT Premier飛行時間型機器を用いた。

#### 【0197】

方法B：検出210~225nm、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Waters LCT Premierに連結

カラム：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）C18 1.7μm（150×2.1mm）、50

溶媒：H<sub>2</sub>O + 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）

#### 【0198】

方法C：検出215nm

カラム：Aeris Peptide、3.6μm、XB-C18（250×4.6mm）、60

溶媒：H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA : ACN + 0.1% TFA（流速1.5ml/分）

勾配：90：10（0分）から90：10（3分）から10：90（43分）から10：90（48分）から90：10（49分）から90：10（50分）

#### 【0199】

方法D：検出214nm

カラム：Waters X-Bridge C18 3.5μm 2.1×150mm

溶媒：H<sub>2</sub>O + 0.5% TFA : ACN（流速0.55ml/分）

勾配：90：10（0分）から40：60（5分）から1：99（15分）

#### 【0200】

方法E：検出210~225nm、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Waters LCT Premierに連結

カラム：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）BEH（商標）C18 1.7μm（150×2.1mm）、50

溶媒：H<sub>2</sub>O + 1% FA : ACN + 1% FA（流速0.9ml/分）

勾配：95：5（0分）から95：5（2分）から35：65（3分）から65：35（23.5分）から5：95（24分）から95：5（26分）から95：5（30分）

#### 【0201】

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、またはJasco semiprep 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+0.05~0.1% TFA（B）および水+0.05~0.1% TFA（A）を、溶離液として使用した。あるいは、微量（minor amount）の酢酸を含む、アセトニトリルおよび水からなるバッファ系を用いた。生成物を含む分画を収集し、凍結乾燥させて、典型的にTFAまたは酢酸塩である、精製生成物を得た。

#### 【0202】

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、その含量を決定した。したがって、純度（HPLC-UV）およびバッチの塩負荷量（イオンクロマトグラフィー）である、2つのパラメータを調査した。

## 【0203】

溶解性試験に対して、標的の濃度は、純粋化合物 1.0 mg/mL であった。したがって、固体試料からの溶液を、予め決定した含量に基づいて 1.0 mg/mL 化合物の濃度を含む様々なバッファー系で調製した。4000 rpm 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。

## 【0204】

次いで、純水中または可変量のアセトニトリル中 2 mg/mL の濃度のペプチドの保存溶液（化合物全てを溶解した光学対照）で得た UV ピーク面積と比較することによって、溶解性を決定した。この分析は、安定性試験に対する出発点（t0）にもなった。

## 【0205】

安定性試験には、溶解性に対して得た上清のアリコート、25 で 7 日間貯蔵した。この時間経過の後、試料を 4000 rpm で 20 分間遠心分離し、上清を HPLC-UV で分析した。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% =  $[(t7 \text{ のペプチドのピーク面積}) \times 100] / t0 \text{ のペプチドのピーク面積}$

にしたがって「残余ペプチド%」が得られた。

## 【0206】

可溶性の分解生成物の量を、全ての観察された不純物からのピーク面積の合計を、t0 に観察されたピーク面積の合計によって減じた比較から算出した（すなわち、新たに形成したペプチド関連の種の量を決定するために）。この値は、等式：

可溶性分解生成物の% =  $\{[(t7 \text{ の不純物のピーク面積の合計}) - (t0 \text{ の不純物のピーク面積の合計})] \times 100\} / t0 \text{ のペプチドのピーク面積}$

にしたがって、t0 のペプチドの初期量とのパーセントの関係で与えられる。

## 【0207】

「残余のペプチドの%」および「可溶性の分解生成物の%」の合計から 100% までの潜在的な差は、等式：

沈殿物の% =  $100 - ([\text{残余のペプチド\%}] + [\text{可溶性の分解生成物の\%}])$

にしたがって、ストレス条件時に依然として可溶性でなかったペプチドの量を反映するものである。

## 【0208】

この沈殿物は、遠心分離によって分析から除去された、不溶性の分解生成物、ポリマー、および/または原線維を含む。

## 【0209】

化学的安定性は「残余のペプチドの%」として表される。

## 【0210】

陰イオンクロマトグラフィー

機器：Dionex ICS-2000、プレ/カラム：Ion Pac AG-18 2x50 mm (Dionex) /

AS18 2x250 mm (Dionex)、溶離液：水酸化ナトリウム水溶液、流速：0.38 mL/分、勾配：0~6分：22 mM KOH、6~12分：22~28 mM KOH、12~15分：28~50 mM KOH、15~20分：22 mM KOH、サプレッサー：ASRS 300 2 mm、検出：伝導率。

## 【0211】

HPLC/UPLC法として、方法DまたはEを用いた。

## 【0212】

GIP受容体、GLP-1受容体、およびグルカゴン受容体の有効性に対する *in vitro* の細胞アッセイ

受容体に対する化合物のアゴニズムを、ヒトGIP、GLP-1、またはグルカゴン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

10

20

30

40

50

によって決定した。

#### 【0213】

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Cisbio 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400000細胞/mlに希釈し、25μlアリコートをし、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。

10

#### 【0214】

マウスおよびブタにおけるエキセジン-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.）した。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した。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した。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。

20

#### 【0215】

Gottlinger系雌ミニブタに0.1mg/kgを皮下投与（s.c.）した。適用後0.25、0.5、1、2、4、8、24、32、48、56、および72時間後に血液試料を採取した。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した。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。

30

#### 【0216】

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雌マウスを用いた。マウスを、少なくとも1週間、収容条件に順応させた。

#### 【0217】

水は常時摂取可能にしたまま、マウスを一夜絶食させた。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、水は除去した。30分の摂食時間の終わりに、残りの餌を除去し、体重を測定した。次いで、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た。60分後、化合物を関連の血漿曝露に到達させるために、着色した、カロリーのないボラスを、胃管栄養法により胃の中に注入した。さらに30分後、動物を屠殺し、胃および小腸を準備した。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、再び重量測定した。満たされた胃の重量から空の胃の重量を差し引いて算出した胃内容物は、胃排出の度合いを指し示すものであった。力を加えずに小腸をまっすぐにし、長さを測定した。次いで、消化管（gut）の胃の始まりから腸内容物のボラスが最も移動した先端までの距離を測定した。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比率として示した。

40

#### 【0218】

Everstat 6.0で、一元配置のANOVA、引き続きダネットの事後検定によって統計学的分析を行った。ダネット検定を適用して、ビヒクル対照に対して比較した。p < 0.05レベルの差を、統計学的に有意とみなした。

50

## 【0219】

## 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雌マウスを用いた。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した。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した。評価には、22時間にわたる継続的なモニタリングが含まれ、データを30分ごとの平均として処理した。この手順を数日間にわたって繰り返すことが可能であった。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った。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た。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。

10

## 【0220】

Everstat 6.0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った。 $p < 0.05$ レベルの差を、統計学的に有意とみなした。

## 【0221】

食餌誘発性肥満(DIO)C57BL/6NCrl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エキセンジン-4誘導体の急性および亜慢性効果

18週の高脂肪食餌(方法1)

20

C57BL/6NCrl雌マウスを、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、水および高脂肪食餌を自由にとらせて収容した。高脂肪食餌18週後、各群の平均体重が同様になるように、マウスを処置群( $n = 8$ )に層別化した。標準食を適宜とらせた、齢数をマッチさせた群を、標準の対照群として含めた。

## 【0222】

実験前に、マウスにビヒクル溶液を皮下(s.c.)注射し、3日間体重測定してマウスを手順に順応させた。

## 【0223】

1) 摂食DIO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)またはそれぞれ10、30、および100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量のエキセンジン-4誘導体(リン酸バッファー中に溶解したもの)を最初に投与(s.c.)する直前に最初の血液試料を採取した。投与体積は5 mL/kgであった。実験の間、動物に水および相当する食餌をとらせ、食物消費量を、採血の全ての時間点に測定した。血中グルコースレベルを、 $t = 0.5$ 時間、 $t = 1$ 時間、 $t = 2$ 時間、 $t = 4$ 時間、 $t = 6$ 時間、 $t = 8$ 時間、および $t = 24$ 時間に測定した(方法: d-グルコースヘキソキナーゼ、溶血血液、AU640 Beckman Coulter)。採血は、麻酔せずに尾の切開によって行った。

30

## 【0224】

2) 体重に対する亜慢性効果: 全ての動物を毎日1回、明期(12時間点灯)の終わりの午後に、ビヒクルまたは上記に言及した投与量のエキセンジン-4誘導体のいずれかで4週間、s.c.処置した。体重を毎日記録した。6日目および28日目、全脂肪体積を、Bruker minispec(Ettlingen、ドイツ)を用いて核磁気共鳴(NMR)によって測定した。

40

## 【0225】

高脂肪食餌の給餌前14週(方法2)

C57BL/6NCrl雌マウスを、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、水および高脂肪食餌を自由にとらせて収容した。高脂肪食餌14週後、各群の平均体重が同様になるように、マウスを処置群( $n = 8$ )に層別化した。標準食および水を適宜とらせた、齢数をマッチさせた群を、標準の対照群として含めた。

## 【0226】

50

実験前に、マウスにピヒクル溶液を皮下注射 (s . c . ) し、3日間体重測定してマウスを手順に順応させた。

【0227】

体重に対する亜慢性効果：全ての動物を毎日1回、明期 (LD 12 : 12) の終わりの午後遅く、ピヒクルまたは上記に言及した投与量のエキセンジン - 4 誘導体のいずれかで3週間、s . c . 処置した。体重を毎日記録した。

【0228】

E v e r s t a t 6 . 0 で、二元配置の A N O V A 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 A N O V A、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った。p < 0 . 0 5 レベルの、ピヒクル処置した D I O 対照マウスに対する差を、統計学的に有意とみなした。

10

【0229】

皮下処置後のエキセンジン - 4 誘導体の、レプチン受容体欠損糖尿病 d b / d b 雌マウスにおける血中グルコースおよび H b A 1 c に対する急性および亜慢性効果 (方法3)

9 ~ 10 週齢の B K S . C g - m + / + L e p r d b / J ( d b / d b ) および B K S . C g - m + / + L e p r d b / + ( 痩身 ( l e a n ) 対照) 雌マウスを、C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s、ドイツから得た。動物を、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、水および齧歯動物標準食を自由にとらせて収容した。順化1週間後、血液試料を、麻酔せずに尾から採取し、血中グルコース (方法: d - グルコースヘキソキナーゼ、溶血血液、A U 6 4 0 B e c k m a n C o u l t e r ) および H b A 1 c レベル (方法: 溶血血液、C o b a s 6 0 0 0 c 5 0 1、R o c h e D i a g n o s t i c s、ドイツ) を測定した。

20

【0230】

H b A 1 c はグリコシル化形態のヘモグロビンであり、そのレベルは、赤血球が生存期間の間に曝露されたグルコースの平均レベルを反映する。マウスでは、H b A 1 c は、直前の4週間の間の平均血中グルコースレベルに対する関連の生物マーカーである (マウスでは赤血球の寿命はおよそ47日)。

【0231】

d b / d b マウスを、各群のベースラインの血中グルコースレベルおよび H b A 1 c レベルが同様であるように、処置群 (n = 8) に層別化した。

30

【0232】

1) 摂食 d b / d b マウスにおける血中グルコースに対する急性効果：ピヒクル (リン酸バッファー溶液) またはエキセンジン - 4 誘導体のそれぞれ3、10、および100 μ g / k g (リン酸バッファーに溶解) の投与量を最初に投与 (s . c . ) する直前に、最初の血液試料を採取した。投与体積は5 mL / k g であった。実験の間、動物に水および飼料を摂取させ、採血の全ての時間点に食物消費量を測定した。血中グルコースレベルを、t = 0 . 5 時間、t = 1 時間、t = 2 時間、t = 4 時間、t = 6 時間、t = 8 時間、および t = 24 時間に測定した。採血は、麻酔せずに尾の切開によって行った。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。

【0233】

40

2) 血中グルコースおよび H b A 1 c に対する亜慢性効果：全ての動物を、毎日1回、明期の終わりの (12時間点灯) 午後に、ピヒクルまたは上記に言及した投与量のエキセンジン - 4 誘導体のいずれかで、4週間 s . c . 処置した。試験の終わりに、血液試料 (尾、麻酔なし) を、グルコースおよび H b A 1 c に対して分析した。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。

【0234】

E v e r s t a t 6 . 0 で、二元配置の A N O V A の繰返し測定およびダネットの事後検定により、統計学的分析を行った。p < 0 . 0 5 レベルのピヒクル処置した d b / d b 対照マウスに対する差を、統計学的に有意とみなした。

【0235】

50

糖尿病 d b d b 雌マウスにおけるグルコース、H b A 1 c、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  $14.5 \text{ mmol/l}$  であり体重が  $37 \sim 40 \text{ g}$  の、8 週齢の糖尿病 d b d b 雌マウスを用いた。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た。

#### 【0236】

試験開始 7 日前、非絶食時グルコースおよび H b A 1 c 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 H b A 1 c 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した（層別化）。

10

#### 【0237】

1 日 1 回、暗期（6 pm から 6 am）の 3 時間前に皮下投与することにより、マウスを 4 週間処置した。試験 21 日目に尾の先端の切開から H b A 1 c 用の血液試料を得、経口グルコース耐性を 4 週目に評価した。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き、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した。経口グルコース投与（ $2 \text{ g/kg}$ 、 $t = 0$  分）4 時間前に、マウスを絶食させた。グルコース投与前、およびそれ以降 15、30、60、90、120、および 180 分に血液試料を採取した。最終の採血後に摂食を回復した。結果を、ベースラインからの、グルコースは  $\text{mmol/l}$  におけるおよび H b A 1 c は % 単位の変化として表す。

#### 【0238】

20

E v e r s t a t バージョン 6.0 で S A S に基づき、一元配置の A N O V A 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、統計学的分析を行った。 $p < 0.05$  レベルの差を、統計学的に有意とみなした。

#### 【0239】

非絶食糖尿病 d b d b 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  $20 \sim 22 \text{ mmol/l}$  であり体重が  $42 \text{ g} \pm 0.6 \text{ g}$ （S E M）である糖尿病 d b d b 雌マウスを用いた。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た。

#### 【0240】

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、対照群 16 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した（層別化）。試験日、マウスの体重を測り、投与した（ $t = 0$ ）。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した（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した。

30

#### 【0241】

E v e r s t a t バージョン 6.0 で S A S に基づき、繰返し測定の実験設計の A N O V A、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、統計学的分析を行った。 $p < 0.05$  レベルの差を、統計学的に有意とみなした。

#### 【実施例】

40

#### 【0242】

本発明を以下の実施例によってさらに説明する。

#### 【0243】

（実施例 1）

配列番号 8 の合成

100 ～ 200 メッシュ、ローディング  $0.34 \text{ mmol/g}$  の、N o v a b i o c h e m R i n k - A m i d e 樹脂（4 -（2', 4' - ジメトキシフェニル - F m o c - 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）上で固相合成を行った。F m o c 合成の戦略を H B T U / D I P E A - 活性化とともに適用した。20 位のアミノ酸として、N - B o c - 4 -（F m o c - アミノ）ピペリジン - 4 - カルボ

50

ン酸を用いた。1位のBoc-Tyr(tBu)-OHおよび14位のFmoc-Lys(ivDde)-OHを、固相合成のプロトコールにおいて用いた。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ながら、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。その後、Palm-Glu(Su)-OtBuを、遊離したアミノ基にカップリングさせた。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0.05% TFAを含むバッファー)を用いてWatersカラム(Sunfire、Prep C18)上の分取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B)。保持時間12.69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4618.71であることが明らかになり、これは予想値である4619.21と一致する。

【0244】

(実施例2)

配列番号11の合成

100~200メッシュ、ローディング0.34mmol/gの、Novabiochem Rink-Amide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)上で固相合成を行った。Fmoc合成の戦略をHB TU/DIPEA-活性化とともに適用した。1位のBoc-Tyr(tBu)-OH、14位のFmoc-Lys(ivDde)-OH、および20位のFmoc-(S)-MeLys(Boc)-OHを、固相合成のプロトコールにおいて用いた。ivDde-基を、文献の手順(S. R. Chhabraら、Tetrahedron Lett.、39巻、(1998年)、1603頁)を修飾したものにしながら、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。その後、Palm-Glu(Su)-OtBuを、遊離したアミノ基にカップリングさせた。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0.05% TFAを含むバッファー)を用いてWatersカラム(Sunfire、Prep C18)上の分取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B)。保持時間12.88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4634.66であることが明らかになり、これは予想値である4635.25と一致する。

【0245】

(実施例3)

配列番号15の合成

100~200メッシュ、ローディング0.34mmol/gの、Novabiochem Rink-Amide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)上で固相合成を行った。Fmoc合成の戦略をHB TU/DIPEA-活性化とともに適用した。1位のBoc-Tyr(tBu)-OHおよび14位のFmoc-Lys(ivDde)-OHおよび20位のFmoc-アルファ-メチル-オルニチン(Boc)-OHを、固相合成のプロトコールにおいて用いた。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ながら、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。その後、Steaa-Glu(Su)-OtBuを、遊離したアミノ基にカップリングさせた。ペプチドを、Kingのカクテル(D. S. King、C. G. Fields、G. B. Fields、Int. J. Peptide Protei

n 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B）。保持時間12.90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4603.64であることが明らかになり、これは予想値である4604.24と一致する。

【0246】

類似の方法で、配列番号8～17の以下のペプチドを合成し、特徴付けた（方法A～E）、表5を参照されたい。

【0247】

【表18】

表5: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
8	4619.2	4618.7
9	4635.2	4634.8
10	4621.2	4621.1
11	4635.2	4635.1
12	4649.3	4648.0
13	4634.3	4633.6
14	4649.3	4648.9
15	4604.2	4603.6
16	4548.2	4547.4
17*	4252.7	4251.7

\*非アシル化比較化合物

【0248】

（実施例4）

化学的安定性および溶解性

ペプチド化合物の溶解性および化学的安定性を、「方法」に記載した通りに評価した。結果を表6に示す。

【0249】

10

20

30

## 【表 19】

表6:化学的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
8	93.0	93.0	>1000	>1000
11	100.0	99.0	964.2	899.8
12	98.0	91.0	>1000	983.0
15	98.0	98.0	>1000	>1000

10

## 【0250】

(実施例5)

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、GIP、およびグルカゴン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 (hGLUC 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。

20

## 【0251】

エキセンジン-4誘導体の、ヒトGIP (hGIP R)、ヒトGLP-1受容体 (hGLP-1 R)、およびヒトグルカゴン受容体 (hGLUC R) での活性との結果を表7に示す。

## 【0252】

## 【表20】

30

表7. GLP-1、GIP、およびグルカゴン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 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGLUC R [pM]
8	16.3	4.7	34700.0
9	93.2	13.5	>1000000
10	7.1	4.9	10400.0
11	7.0	5.1	3160.0
12	27.0	11.6	1.3
13	33.1	13.6	202.0
14	4.5	7.2	4730.0
15	8.9	16.1	4.0
16	2.5	4.1	19800.0

40

## 【0253】

比較試験

50

14位に官能化されているアミノ酸を含む本発明のエキセンジン-4誘導体の選択を、この14位に「官能化されていない」アミノ酸を有する、対応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およびGIP受容体の対応するEC50値(pMで示す)を、表8に示す。示す通り、本発明のエキセンジン-4誘導体は、14位に「官能化されていない」アミノ酸を有する化合物に比べて優れた活性を示す。

【0254】

【表21】

表8. 14位に官能化されていない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むエキセンジン-4誘導体の比較。GLP-1およびGIP受容体のEC50値をpMで示す(K=リジン、L=ロイシン、 $\gamma$ E-x53=(S)-4-カルボキシ-4-ヘキサデカノイルアミノ-ブチリル)

配列番号	EC50 hGIPR [pM]	EC50 hGLP-1R [pM]	14位の残基
11	7.0	5.1	K( $\gamma$ E-x53)
17	163	5.9	L

【0255】

(実施例6)

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 $C_{max}$ 値を表9に示す。

【0256】

【表22】

表9.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	マウス (1 mg/kg)		ミニブタ (0.1 mg/kg)	
	$T_{1/2}$ [h]	$C_{max}$ [ng/ml]	$T_{1/2}$ [h]	$C_{max}$ [ng/ml]
11	4.3	5940	12.6	302
15	2.9	3740		

【0257】

(実施例7)

皮下処置した後の配列番号11の、食餌誘発性肥満(DIO)C57BL/6NCrl雌マウスの体重に対する亜慢性効果(高脂肪食餌を給餌前14週、方法2)

肥満C57BL/6NCrl雌マウスを3週間、毎日1回午後遅く、明期(12時間点灯)の終わり前に、配列番号11の $3\mu\text{g}/\text{kg}$ および $10\mu\text{g}/\text{kg}$ またはビヒクルで皮下処置した。体重を毎日記録した。

【0258】

配列番号11での処置により体重は減少したが、高脂肪食餌の対照群では体重が増加した(図1、表10)。ベースライン値からの相対的な体重変化を算出することにより、体重の投与量依存的な減少が明らかになり、 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ で7.6%、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ で17.4%にそれぞれ到達した(図2)。

【0259】

10

20

30

40

## 【表 23】

表10. 3週間の処置期間にわたるDIOマウスにおける体重変化(平均±SEM)

実施例(投与量)	全体的な体重変化(g)
対照の標準食餌	+0.3 ± 0.2
対照の高脂肪食餌	+2.7 ± 0.3
配列番号11 (3 µg/kg)	-3.2 ± 0.6
配列番号11 (10 µg/kg)	-6.8 ± 0.7

10

## 【0260】

(実施例8)

配列番号11での4週間処置の、糖尿病db/db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効果(方法4)

db/db雌マウスに、配列番号11の3 µg/kgおよび10 µg/kgまたはリン酸緩衝食塩水(ビヒクル対照)を1日1回、4週間にわたって皮下投与した。配列番号11は、3 µg/kgおよび10 µg/kgで、ビヒクル対照に比べて非絶食時グルコースを統計的に有意に低下させた(図3)。

20

## 【0261】

同様に配列番号11は、3 µg/kgおよび10 µg/kg投与量で、ビヒクル対照に比べて、HbA1cの上昇を統計学的に有意に防いだ(図4;  $p < 0.05$ 、一元配置のANOVA、引き続きダネットの事後検定)。

## 【0262】

配列番号11での処置により、3 µg/kgおよび10 µg/kgで、ビヒクル対照に比べて、経口グルコース耐性の改善がもたらされ(0分、0 mmol/lに標準化して表す; 図5)、グルコース曲線下AUCの低下は統計学的有意に到達した(図6;  $p < 0.05$ 、一元配置のANOVA、引き続きダネットの事後検定)。

## 【0263】

(実施例9)

非絶食糖尿病db/db雌マウスにおけるグルコース低下に対する配列番号11、配列番号12、および配列番号15

db/db雌マウスに、時間0分に、配列番号11、配列番号12、および配列番号15の3 µg/kgまたはリン酸緩衝食塩水(ビヒクル対照)を皮下投与した。3つの化合物は全て、グルコース値を速やかに低下させ(ベースライン、20~22 mmol/l)、240分に、配列番号11および配列番号12はおおよそ11 mmol/lの最大効果に、配列番号15はおおよそ12 mmol/lのグルコース低下にそれぞれ到達し、それを480分の観察の終わりまで維持した(図7)。

30

## 【0264】

3つの化合物は全て、 $t = 60$ 分から観察の終わりまで、ビヒクル対照に比べて、統計的に有意なグルコースの低下に到達した( $p < 0.05$ 、繰返し測定に対する二元配置のANOVA、引き続きダネットの事後検定)。

40

## 【0265】

(実施例2)

NMRI雌マウスにおける胃排出および腸通過に対する配列番号11の効果

平均体重25~30gのNMRI雌マウスに、配列番号11の1、10、および100 µg/kg、またはリン酸緩衝食塩水(ビヒクル対照)を皮下投与し、30分後、着色したボラスを投与した。30分後、胃内容物および腸通過の評価を行った(図8)。

## 【0266】

50

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た。

【 0 2 6 7 】

これらの試験において、配列番号 1 1 はそれぞれ、腸通過を 4 4、6 8、および 6 9 % ( $p < 0.0001$ ) 低減し、残存する胃内容物を 1 7、9 7、および 1 0 6 % 増大した (ピヒクル対照に対して  $p < 0.0001$ 、一元配置の ANOVA、引き続きダネットの事後検定)。

【 0 2 6 8 】

【 表 2 4 】

表11: 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-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-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K( $\gamma$ E-x53)-E-F-I-A-W-L-V-R-G-R-G
4	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
5	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
6	Y-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-M-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
7	Y-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-I-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
8	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-E-R-A-A-Pip-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
9	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-E-R-A-A-(R)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
10	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-E-R-A-A-(S)MeOrn-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
11	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
12	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-R-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
13	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-R-A-(R)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
14	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
15	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x70)-D-E-Q-R-A-(S)MeOrn-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
16	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K( $\gamma$ E-x53)-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
17	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-L-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

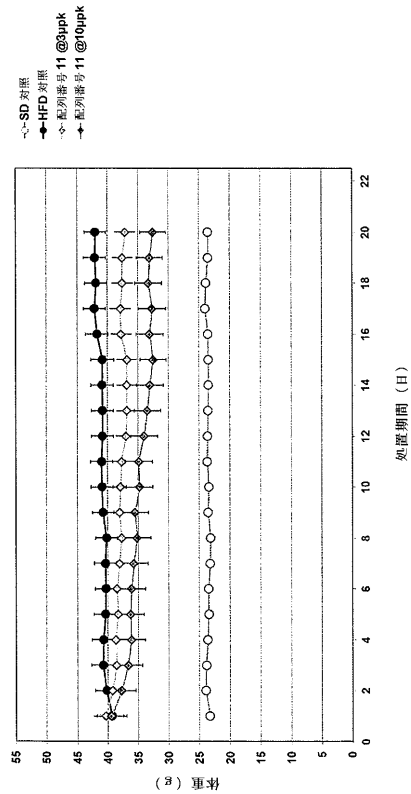
10

20

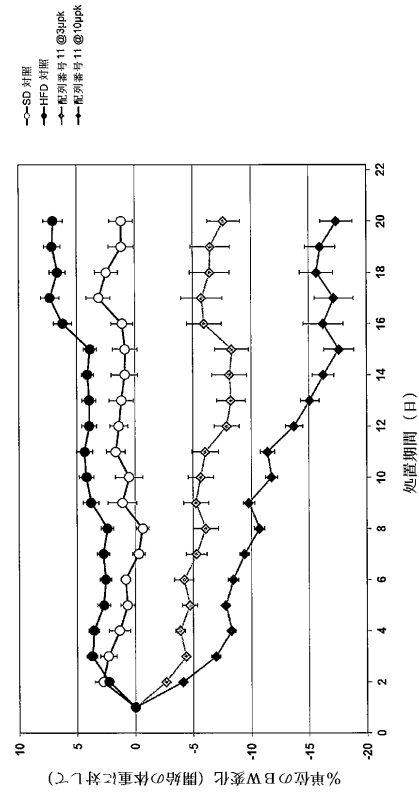
30

40

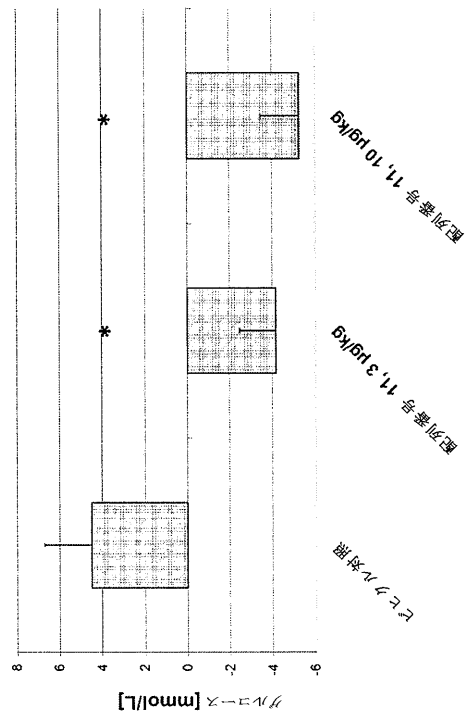
【図 1】



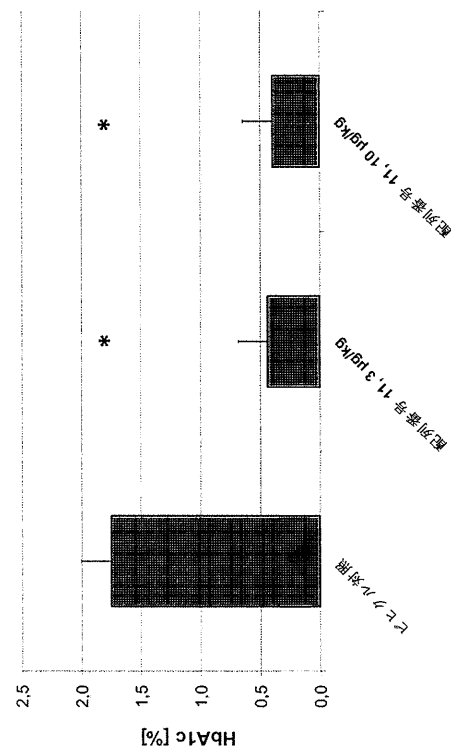
【図 2】



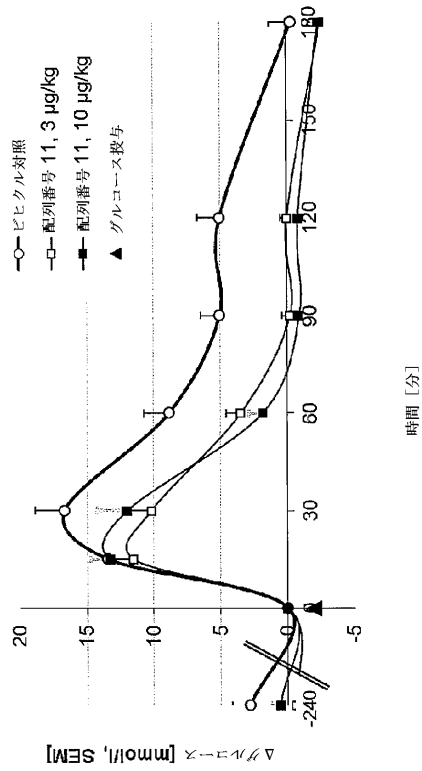
【図 3】



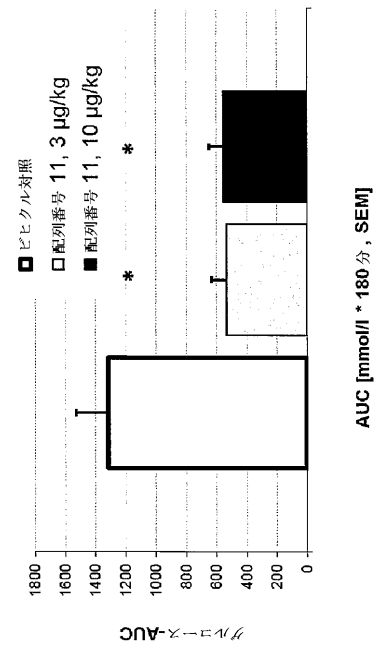
【図 4】



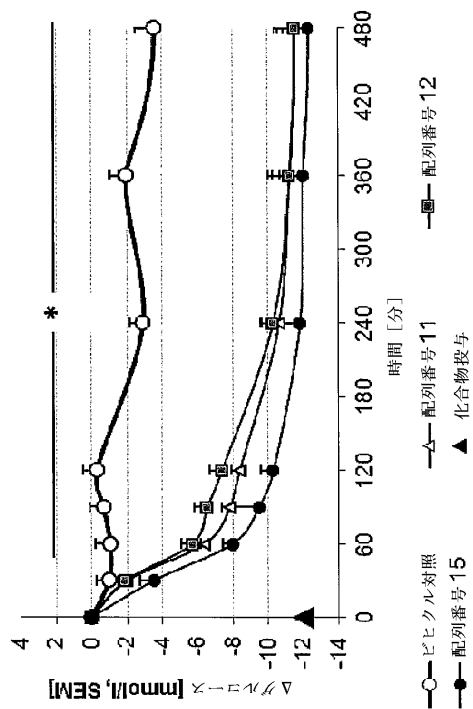
【図5】



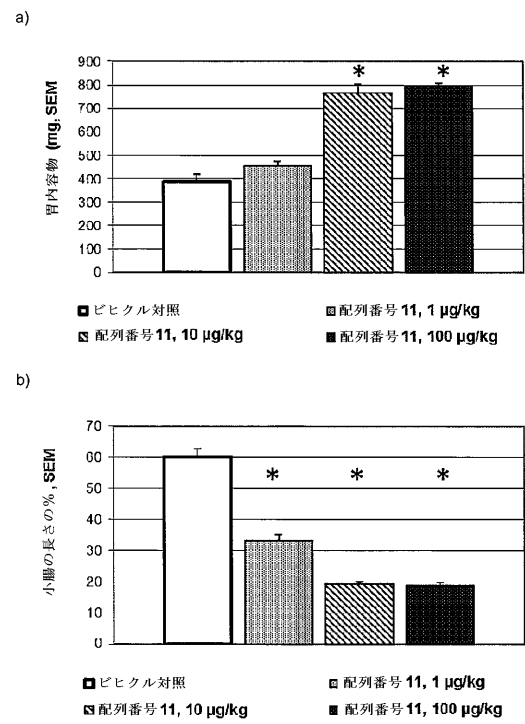
【図6】



【図7】



【図8】



【配列表】

0006408998000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
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	9/12	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
			A 6 1 P	39/02	

- (72)発明者 トールステン・ハーク  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
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 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ベルト・ヘンケル  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
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 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 アンドレアス・エバース  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 マルティン・ローレンツ  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
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 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 田中 晴絵

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 1 4 8 3 5 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 3 0 5 0 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 3 - 5 1 8 1 1 5 ( J P , A )  
特表 2 0 1 3 - 5 2 3 6 4 7 ( J P , A )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 K  
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 / W P I D S  
( S T N )  
U n i P r o t / G e n e S e q