

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-514035

(P2006-514035A)

(43) 公表日 平成18年4月27日(2006.4.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	4 C O 8 4
A 6 1 K 38/26 (2006.01)	A 6 1 K 37/28	4 C O 8 6
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	4 H O 4 5
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-562291 (P2004-562291)	(71) 出願人	598133654
(86) (22) 出願日	平成15年12月17日 (2003.12.17)		アミリン・ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月10日 (2005.8.10)		AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/040504		アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サンディエゴ、タウン・センター・ドライブ9360番
(87) 国際公開番号	W02004/056313	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成16年7月8日 (2004.7.8)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/434, 508	(74) 代理人	100106231
(32) 優先日	平成14年12月17日 (2002.12.17)		弁理士 矢野 正樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/434, 888		
(32) 優先日	平成14年12月19日 (2002.12.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不整脈の予防および治療

(57) 【要約】

グルカゴン様ペプチド - 1、インテクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、または上記の化合物に対するレセプターに結合する化合物を含めた本発明の組成物を、心虚血、心虚血 - 再灌流および/または鬱血性心不全と関連した不整脈の予防および治療に用いる。本発明は、そのような治療のための方法および組成物の両方に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、またはアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、または前記化合物のいずれかの変異体、およびその生物学的に活性な断片に対するレセプターに結合する化合物を含む組成物の有効量を、そのような治療が必要な個人に投与することを特徴とする不整脈を予防および治療する方法。

【請求項 2】

該組成物が、GLP - 1、アゴニスト、アナログ、誘導体、変異体、またはその生物学的に活性な断片を含む請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

該組成物が、エキセンディン、アゴニスト、アナログ、誘導体、変異体、またはその生物学的に活性な断片を含む請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

該組成物が、約 0.1 pmol/kg / 分ないし約 10 pmol/kg / 分までの用量で投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

該組成物が、約 0.01 pmol/kg ないし 20 nmol/kg の用量で投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

該組成物が、約 0.005 nmol/kg ないし 20 nmol/kg の用量で、単一注射として投与される請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 7】

該組成物が、グルコースと同時に投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

該組成物が、カリウムと同時に投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

該組成物が、フリーラジカル捕捉剤と同時に投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

該組成物が、虚血事象の 4 時間以内に投与される請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 11】

該組成物、虚血事象後に、連続して投与される請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

該組成物が、閉塞された動脈中の流れを再確立する療法と同時に、またはその後出来るだけ早く投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

該組成物が、血管形成術、冠状動脈バイパス接合、および冠動脈内ステントの設置よりなる群から選択される心臓介入後に投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

該組成物が、該介入後に連続的に投与される請求項 13 記載の方法。

40

【請求項 15】

該組成物が、心室性不整脈を治療するのに投与される請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

該心室性不整脈が、心虚血、心虚血 - 再灌流、および鬱血性心不全よりなる群から選択される疾患によって引き起こされる請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

心不整脈を予防または治療するためのグルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、またはアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、または前記化合物のいずれかの変異体、およびその断片に対するレセプターに結合する化合物を含む組成物による代謝性介入の方法で

50

あって：そのような治療が必要な個人に、グルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、またはアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、または前記化合物のいずれかの変異体、およびその生物学的に活性な断片の有効量を投与することを特徴とする該方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全文において引用によって本明細書中に援用される2002年12月17日に出版された米国仮出願第60/434,508号、および2002年12月19日に出版された米国仮出願第60/434,888号に対する優先権の利益を主張する。 10

【0002】

発明の分野

本発明は、グルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、または前記化合物のいずれかのアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、または変異体およびその断片に対するレセプターに結合する化合物を用いて、心不整脈を予防するための組成物および方法に関する。

【0003】

発明の背景

心不整脈および虚血性心疾患は、推定2000万人のアメリカ人、恐らく世界で10倍の多くの人々を苦しめる。もし検出されず治療されないままだと、しばしば心臓発作および死を招く。 20

【0004】

不整脈は、不規則な心拍である。心臓は、その自然のペースメーカー、洞房結節 (S - A 結節) と呼ばれる特殊化した細胞の小さな集団によって、それ自体で打つ。S - A 結節は、右心房に位置し、心筋において、経路を介して送られる規則的な間隔で、電子信号を生成する。S - A 結節信号は、心拍を効率よく助ける自然の電気経路に従う。電気脈拍は、房室結節 (A - V 結節)、心臓の中心近くに位置する細胞の第2の集団を介して、S - A 結節から伝わる。次いで、A - V 結節は、心室の壁へと信号を送る。

【0005】

通常、2つの心室は、心房収縮からの血液で満たされた後、一瞬で収縮する。このタイミングシークエンスは、房室同期と呼ばれる。しかしながら、何かが心臓の電気システムとうまくいかない時があると、心拍は不整になる。不整脈は：(1) S - A 結節が異常な速度またはリズムを発達させる；(2) 正常な電気経路が妨げられる、あるいは(3) 心臓のもう1つの部分がペースメーカーにとって代わるうとする時に起こり得る。不整脈にはいくつかのタイプがあるが、それらは、全て、心臓が血液を効率よく流すのを妨げるという共通点を有する。 30

【0006】

通常、1分間に100心拍を超える、早い、異常な心臓リズムは、頻脈性不整脈と呼ばれる。心臓の電気信号が、S - A 結節の代わりに心室から来る時、心室頻脈 (VT) として知られる不整脈を引き起こす。心臓がより早く打つと、心臓が心拍の間に、血液で満たされるのに十分な時間がないため、より少ない血液を送り出す。もしこの早い心拍が続くと、脳および体は、十分な血液および酸素を受け取ることができず、失神の発作、意識喪失、一時的な盲斑または目眩を引き起こす。最終的に、患者は意識不明になり、極端な場合には、心臓が停止することがある (心拍停止)。不整脈の最も一般的な原因は、心臓病、特に冠動脈疾患、異常な心房機能、および心不全である。 40

【0007】

VTは、不整脈のもう1つのタイプ、心室細動 (VF) によくある前兆である。VFにおいて、心臓は、通常よりずっと早く打ち、時には、1分間に300心拍を超える。心室は、VFの間、「震え」、協調した収縮を実行しない。心臓からほとんど血液が送り出さ 50

れないため、V Fは、心拍停止の一形態であり、直ぐに治療されない限り、命にかかわる。

【0008】

不整脈は、心臓病の全形態を悪化させる。心室頻脈および細動は、虚血性心疾患および鬱血性心不全（CHF）の背景に共通して起こる。心筋梗塞の背景において、心室性不整脈は、虚血または再灌流に続発して発症し得る。再灌流は、血栓によって閉塞された動脈における流れを再確立する療法、つまり血栓溶解剤または血管形成術、冠状動脈バイパス接合または冠動脈内ステントの配置のような介入に続いて起こる。

【0009】

鬱血性心不全の主な問題は、ストレス高血糖およびインスリン抵抗性である。遊離脂肪酸の高い循環レベルおよび減少したグルコース摂取の組合せの結果として、脂肪酸酸化、クレブス回路中間体の減少およびグルコース酸化の減少へのシフトがある。これらの変化は、最終的に、CrPの減少したレベルおよびエネルギー蓄積の喪失に繋がる。

10

【0010】

心室性不整脈の根底にあるメカニズムは複雑であり、完全に理解されていないが、解糖が、心臓細胞膜にわたり電気化学グラジエントを維持するためのATPの源として重要な役割を演じることが確立されている。カリウム（ K^+ ）、カルシウム（ Ca^{2+} ）、およびナトリウム（ Na^+ ）グラジエントは、全て、解糖から生じるATPによって調節される。さらに、解糖の阻害は催不整脈性であり、一方、虚血の背景のグルコース-インスリン-カリウム（GIK）注入は、抗不整脈性である。

20

【0011】

不整脈のための慣用的な治療は、ペースメーカー活性を減らし、伝導障害を修飾することを目的としている。これらの治療は、通常、心臓の自動性、伝導、および興奮性を減らすためまたは心筋の不応期を増やすための、ナトリウムチャンネル遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬および/またはベータ遮断薬の使用を含む。薬物治療は、しばしば、不整脈に対して効果的であるが、薬物は、頻繁に、副作用を有し、患者が日常的にそれらを摂取することを覚えていることを必要とする。これらの薬物と関連した軽度から中程度の副作用は、眠気、眩暈、吐き気、徐脈、および低血圧を含むが、より重度の副作用は、トルサード型心室頻拍（VTの一形態）および突然死さえも含む。さらに、これらの薬物は、これらのレベルで、心臓伝導系に対する有毒効果によって、増加された用量にて、不整脈を実

30

【0012】

また、人工ペースメーカーは、不整脈の治療において頻繁に使用される。ペースメーカーは、心臓自体のペースメーカーの代わりに作用し、心臓の正常な伝導順序を模倣するようにプログラムされた電子機器である。通常、それらは、手術で、胸の皮膚の下に移植され、心臓へと走るワイヤを有する。ペースメーカーの使用と関連したいくつかの不利益が存在し、それらは、8ないし10年毎にユニットを置き換える必要性および、磁気共鳴画像機械（MRI）のような特定のタイプの装置によって干渉される可能性を含む。

【0013】

また、不整脈の療法は、異常なリズムを止め、正常なリズムを回復するために、心臓にショックを送達する機器を含み得る。この目的のために電気ショックを用いることは、電氣的除細動、電気変型（electroversion）、または除細動と呼ばれる。通常、この手順において、ショックを送達する大きな機械（除細動器）が、命にかかわる不整脈を止めるために、医師および看護師のチームによって使用される。より最近では、一組のカードのサイズほどの除細動器を、患者内に、手術で移植することができる。命にかかわる不整脈を自動的に感知し、ショックを送達するこれらの小さな機器は、さもなければ心臓が突然停止する時に死ぬ人々において使用される。これらの除細動器は不整脈を予防しないため、患者は、薬物も摂取しなければならない。

40

【0014】

従って、当該分野には、心不整脈を予防および治療するのに安全かつ有効な組成物への

50

必要性が存在する。この必要性を満たすことが本発明の主な目的である。

【0015】

発明の概要

本発明は、心不整脈に苦しむリスクを減らす、心不整脈を予防する、または治療するための組成物および方法を記載する。本発明の組成物は、グルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセレンディン、またはアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、またはそれらのいずれかの変異体、ならびにその生物学的に活性な断片に対するレセプターに結合する化合物を含む。

【0016】

本発明は、GLP - 1 およびエキセレンディンを含む本発明の組成物が、心虚血、心虚血 - 再灌流、および鬱血性心不全の患者において、抗不整脈効果を有することを認識した。例えば、GLP - 1 は、これらの障害を持つ患者において、心外傷を減らし、回復を促進することが分かった。GLP - 1 を含むインクレチンは、グルコース依存性インスリン抵抗性ホルモンである。GLP - 1 およびエキセレンディンは、危険な低血糖症を誘発せずに、効果的に、末端グルコース摂取を促進する。また、それらは、そのインスリン抵抗性作用と関係なく、グルカゴン分泌を強く抑制し、それにより、実質的に、インスリンによって達成できる以上に、血漿遊離脂肪酸 (FFA) レベルを強力に減少させる。高い FFA レベルは、心筋虚血の間、主な毒性機構に関係があるとされてきた。

10

【0017】

従って、心不整脈を予防および治療するための組成物および方法を提供することが、本発明の主な目的である。

20

【0018】

心虚血、心虚血 - 再灌流、および鬱血性心不全を有する患者において効果的である心不整脈を予防および治療するための組成物および方法を提供することが、本発明のさらなる目的である。

【0019】

再灌流および虚血と関連した損傷を確実に減少させ、患者の回復を促進させる心不整脈を予防および治療する組成物および方法を提供することが、本発明のさらなる目的である。

【0020】

慣用的療法の副作用および不利益なしに、心不整脈を予防および治療するための組成物および方法を提供することが、本発明のさらなる目的である。

30

【0021】

さらに、本発明の化合物は、皮下、静脈内、経口、経皮、腹腔内、または当該分野で知られる他の手段を含むいずれかの慣用的手段によって投与することができる。組成物は、虚血性心疾患および鬱血性心不全から生じる不整脈を治療するのに特に有用である。

【0022】

従って、1つの態様において、本発明では、有効量のグルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセレンディン、またはアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、または前記化合物のいずれかの変異体、およびその生物学的に活性な断片に対するレセプターに結合する化合物を含む組成物を、個人に投与することを特徴とする不整脈を予防および治療する方法が考えられる。

40

【0023】

1つの具体例において、本発明の方法は、約 $0.1 \text{ pmol} / \text{kg} / \text{分}$ ないし約 $10 \text{ pmol} / \text{kg} / \text{分}$ の用量で、本発明の組成物を投与することを含む。他の用量範囲は、約 $0.01 \text{ pmol} / \text{kg}$ ないし $20 \text{ nmol} / \text{kg}$ であってもよい。さらに、約 $0.005 \text{ nmol} / \text{kg}$ ないし $20 \text{ nmol} / \text{kg}$ の用量の単一または複数の注射が考えられる。

【0024】

50

もう1つの具体例において、本発明の方法は、グルコース、カリウム、フリーラジカル捕捉剤または抗酸化剤のいずれか1またはそれを超える同時投与を含む。

【0025】

本発明のさらに他の具体例において、本発明の組成物は、虚血事象の4時間以内に投与され、虚血事象に引き続いて続けられてもよい。組成物は、同時にまたは血管形成術、冠状動脈バイパス接合、および冠動脈内ステントの設置のような閉塞された動脈中の流れを再確立する療法と同時に、またはその後出来るだけ早く投与され得る。

【0026】

本発明の組成物を投与して、心室性不整脈を治療することができる。心室性不整脈は、心虚血、心虚血 - 再灌流、および鬱血性心不全よりなる群から選択される状態によって引き起こされ得る。

10

【0027】

もう1つの一般的な態様において、本発明の方法は、心不整脈を予防または治療するためのグルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、または前記化合物のいずれかのアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導體、または変異体、およびその断片に対するレセプターに結合する化合物を含む組成物による代謝処置を含む方法であって、該方法は、そのような治療の必要がある個人に、有効量のグルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、または前記化合物のいずれかのアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導體、または変異体、ならびにその生物学的に活性な断片に対するレセプターに結合する化合物を含む組成物を投与することを特徴とする。

20

【0028】

上記目的ならびに他の各々を達成する方法および手段は、以下に続く本発明の詳細な記載から明白になるだろう。

【0029】

詳細な記載

本発明は、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、グルカゴン様ペプチド - 1、または前記化合物のいずれかのアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導體、または変異体およびその生物学的に活性な断片に対するレセプターに結合する化合物を用いる、心不整脈の予防および治療のための組成物の開発に関する。この発見の基礎を成す根拠の1つは、GLP - 1を含む本発明の化合物が、心細胞膜にわたり、電気化学グラジエントを維持するのに有効であり、それにより、不整脈が発症する可能性を減少させることである。

30

【0030】

心不整脈は、様々な要因が原因で発達し得る。例えば、不整脈は、虚血または再灌流に対して二次的に発達し得る。心筋は、不断の血流に大きく作用され、これは、有害な代謝生成物を洗い流しつつ、酸素および基質の細胞への送達を保障する。例えば、心筋血流の減少または停止から起こる虚血は、心筋代謝において迅速な変化を招く。これらの変化の程度は、虚血の重症度に大きく依存する。解剖学的および生理学的理由のため、心内膜内の収縮性筋細胞は最も弱い細胞である。虚血は動態過程である。迅速な再灌流と共に、心筋代謝の完全な回復が起こる；しかし虚血の継続は、2、3時間で、総組織壊死を招く。一般的に有利と考えられているが、再灌流は、酸化ストレスを含むいくつかのメカニズムによって組織損傷を引き起こし得、従って、収縮性の最終回復に影響を及ぼす。

40

【0031】

心筋血流の総停止は、心筋代謝において迅速な摂動を招く。2、3秒で、細胞質中に溶解したまたはミオグロビンに結合した酸素は消費され、酸化リン酸化およびミトコンドリアのATP生成を著しく阻害する。高エネルギーリン酸塩、主にクレアチンリン酸塩およびATPのレベルは減少され、無機リン酸塩およびアデノシンのようなアデニンヌクレオチドの分解生成物が累積する。

50

【0032】

脂肪分解における遊離脂肪酸の遊離は、血中カテコールアミンの増加によって、心筋虚血において刺激されるが、脂肪酸酸化およびトリカルボン酸サイクルは阻害される。これは、遊離脂肪酸 CoA - エステルの累積およびアデニンヌクレオチド転移酵素の阻害を招く。グリコーゲン分解および嫌氣的解糖が刺激され、乳酸塩および H^+ - イオンおよび細胞内アシドーシスの累積に繋がる。最後に、蛋白質、乳酸塩、および減少された形態の NADH は、解糖の阻害および解糖を介する嫌氣的エネルギー生成に繋がる。エネルギー依存性膜貫通制御は失われ、細胞内 K^+ および Mg^{2+} イオンは細胞の外に漏れ、細胞外 Na^+ および Ca^{2+} イオンは細胞に入る。電解質の再分配は、浸透圧変化および細胞浮腫に繋がる。

10

【0033】

虚血の間に起こる電解質変化のいくつかは、心不整脈の原因であり得ると考えられる。第1に、上記のように、虚血の間、細胞内 Na^+ は増加する。再灌流の間、これは、脱分極および低い細胞外 K^+ と組み合わせられた短い活動電位を招く。分散は、顕著であり、不整脈に有利である。

【0034】

第2に、収縮およびミトコンドリアの Ca^{2+} レベルは、虚血および再灌流の間、増加する。収縮 Ca^{2+} における増加は、多くのチャネル、担体、および酵素を活性化させ、他を調節し、これは、遅延後脱分極および不整脈を招く。

【0035】

さらに、虚血の間、両親媒性物質および脂肪酸は、SR およびミトコンドリアの原形質膜、ギャップ接合部、および細胞内膜に蓄積する。両親媒性物質および脂肪酸は、チャネル蛋白質によって、チャネル蛋白質を取り囲んでいる、または膜流動性を変化させるリン脂質によって、直接的に相互作用し得る。両親媒性物質は、 K^+ チャネルを介する外向き電流を同時に減少させることによって、静止電位にて、内向き電流を増加させる。脂肪酸は、外向き電流を活性化し、 K^+ / Ca^{2+} 交換器を刺激する。内向きおよび外向き電流の同時活性化は、 K^+ 喪失および Ca^{2+} 過剰負荷を好み、不整脈を発生させる状態を作り出す (Cameliet, 1999)。

20

【0036】

また、再灌流損傷は、再灌流不整脈として臨床的に現れ得ると考えられる。早い再灌流は、虚血組織の生存にとって絶対的な必要条件である。最終的に回復に必要であるが、再灌流は、しばしば、諸刃の剣であると考えられ、実際に、様々なメカニズムによって、組織損傷の悪化を招くことがある。虚血と同様に、再灌流は、 K^+ / Ca^{2+} 交換器の活性化を介する Ca^{2+} 過剰負荷と関連しており、それにより、心不整脈に有利な状態を作り出す。

30

【0037】

鬱血性心不全と関連した合併症は、ストレス高血糖症およびインスリン抵抗性を含む。遊離脂肪酸および減少したグルコース摂取の高循環レベルの組合せの結果として、脂肪酸酸化へのシフトがある。再び、これらの脂肪酸は、 K^+ チャネルを介して外向き電流を活性化し、 K^+ / Ca^{2+} 交換器を刺激することができる。内向きおよび外向き電流の同時活性化は、 K^+ 喪失および Ca^{2+} 過剰負荷を助け、それにより、不整脈の発生に有利な状態を作り出す。

40

【0038】

GLP-1 およびエキセンディンは、危険な高血糖症を誘発せずに、効果的に末端グルコース摂取を促進するグルコース依存性インスリントロピックペプチドである。さらに、それらは、インスリントロピック作用と無関係に、グルカゴン分泌を強く抑制し、それにより、実質的にインスリンによって達成され得るよりもより強力に (つまり、最大下に有効な同等の優勢なインスリン濃度のより大きい FFA 抑制)、血漿遊離脂肪酸 (FFA) レベルを強く減少させる。

【0039】

50

本発明者らは、本発明のGLP-1、エキセチン、および他の組成物が、心不整脈の予防および治療において効果的であり得ることを発見した。インスリン放出を強く刺激し、インスリン抵抗性を減少させるGLP-1の2つの能力が、この分子に、FAA代謝を減少させて、グルコース摂取および代謝を心筋へ促進させることによって、心不整脈を予防および治療する特異な能力を提供する。この点において、インクレチン、GLP-1、エキセチン、GLP-1レセプター、およびそのアゴニスト、アナログ、誘導体、および変異体を結合する化合物、ならびにその活性な断片は、心虚血、心虚血-再灌流、および/または鬱血性心不全患者において、不整脈を予防し治療するのに特に有効であり得る。

【0040】

10

本発明のGLP-1および他の組成物による治療は、患者において解糖を促進し、脂肪酸からグルコース酸化へとバランスをシフトし得る。これらの効果は、カリウムの喪失およびカルシウム過剰負荷を防ぎ、心不整脈のリスクを減少させる。

【0041】

また、本発明の組成物は、内因性インスリンの分泌を刺激することができ、従って、不整脈の代謝治療において、インスリン注入に付与された有益な作用の全てを達成するのに使用することができる。高用量GIK注入は、典型的には、25-33%グルコースおよび50-100Uインスリン/Lを含有するが、高用量のインスリンの安全な投与のための代謝的環境を供するに過ぎないことに対する、治療効果を達成するための高血糖症自体の導入についての要件は明らかでない。十分な血中グルコースレベルが、基質送達を可能にするのに必要であるようだが、これは必ずしも高血糖症の必要を示唆するのではなく、インスリンが、グルコース摂取の他に重要な効果を発揮するという事実を軽く見るべきではない。従って、GLP-1およびエキセチンを含む本発明の組成物の治療的注入は、インスリン放出を引き起こすために、血中グルコースを、わずかに上の生理学的レベルに維持するために、適度(例えば、5%)のグルコース投与を必要とすることがある。< 3.5 mMの血液レベルは、GLP-1およびエキセチンのインスリン刺激活性を無効にし、それにより、高血糖症の危険性に対して完全に保護するため、グルコースは安全対策として必須ではない。

20

【0042】

インスリン抵抗性(IR)は、2型糖尿病を患っている個人においてだけでなく、複数の全身性疾患に対する主な病原性要因として、ますます認識されている。多くの2型糖尿病患者は、インスリン抵抗性を現すが、多くのIRを有する個人は糖尿病を患っていない。重要な最近の洞察は、虚血-再灌流損傷および左室機能障害を含む心疾患の発達および重症度に対する独立したリスク要因であるという認識であった。IRは、急性および慢性の両方の重度心臓疾患と強く関連しており、これは、グルコースよりも燃料源としての脂肪酸の心臓によって高められた、かつ潜在的に不利な使用を招く。本発明のGLP-1、エキセチンおよび他の組成物の投与は、脂肪酸の燃料としての使用をグルコースへと逆転することができ、それにより、遊離脂肪酸を減らし、心不整脈の発達に有利な状況の発達を防ぐ。本発明のGLP-1、エキセチンおよび他の組成物の投与は、心室性不整脈の治療において特に有効であり得る。

30

40

【0043】

本発明のGLP-1、エキセチンおよび他の組成物の投与は、同時グルコース投与を必要とせずに、患者の大部分において有効であるべきである。しかしながら、対象のごく一部は、グルコースが十分なインスリン応答を引き出すことを必要とするかもしれない。加えて、グルコースを本発明の組成物と共投与する時、カリウムを投与して、細胞内区画におけるカリウムの過剰なシフトを正すことが必要かもしれない。

【0044】

本発明のGLP-1、エキセチンおよび他の組成物の使用に加えて、本発明の方法は、グルタチオン、メラトニン、ビタミンE、およびスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)のようなフリーラジカル捕捉剤または抗酸化剤を含み得る。そのような組合せにお

50

いて、再灌流障害リスクをさらに減らすことができる。

【0045】

本発明の組成物は、グルカゴン様ペプチド - 1、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、または前述の化合物のいずれかのアゴニスト、アナログ (好ましくはアゴニストアナログ)、誘導体、または変異体、ならびにその生物学的に活性な断片に対するレセプターに結合する化合物を含む。「アゴニスト」は、本明細書中に記載されるように、インクレチン、GLP - 1、またはエキセンディンの作用の少なくとも1つを模倣するいずれかの化合物を含む。

【0046】

「アナログ」は、好ましくは塩基分子と少なくとも50または55%のアミノ酸配列同一性を有し、より好ましくは塩基分子と少なくとも70%、80%、90%、または95%のアミノ酸配列同一性を有する、挿入、置換、延長、または欠失を含むか否かに拘わらず、塩基レセプター - 結合化合物、インクレチン、GLP - 1、またはエキセンディンのものから由来した配列を有するいずれかのペプチドを含む。そのようなアナログは、(非天然のアミノ酸またはD形態も含む) 保存的または非保存的アミノ酸置換を含み得、もしそれが「アゴニストアナログ」であれば、当該分野で知られる測定によって評価された時に、好ましくは塩基分子より良い効能、または塩基分子の5桁以内、より好ましくは4、3、2、または1桁の効能を有する塩基分子の少なくとも1つの特徴を呈する。

【0047】

「誘導体」は、分子内、分子に付着した、分子に結合した、あるいは分子と関連した化学的修飾を有するいずれかの塩基分子またはアナログを含む。そのような化学的修飾は、内部リンカー (例えば、スペーシングまたは構造誘導) または分子量促進分子 (例えば、ポリエチレングリコール (PEG)) のような付随分子、または組織標的分子を含み得る。そのような分子の例は当該分野で知られており、例えば、マレイミド基で修飾されたGLP - 1およびエキセンディンを含むインスリントロピックペプチドは、本明細書中に引用によって援用される米国特許第6,593,295号に記載されている。

【0048】

「変異体」は、当業者に知られているように、用語「アナログ」および「誘導体」に網羅されない塩基分子、アナログまたは変異体へのいずれかの修飾を含む。例えば、変異体は、選択された分子の代用形またはキメラを含み得る。小分子は、それらがGLP - 1またはエキセンディンに対するレセプターに結合する限り、本明細書において有用な化合物に含まれる。既知のGLP - 1レセプターに依存的でない薬理学に基づいて、それらは本発明において有用であるが、インクレチン、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、エキセンディン、またはアナログ、誘導体、または変異体として記載されるペプチド分子の全てが、GLP - 1に対するレセプターに結合するわけではない。これらの分子は、それでもなお、本明細書に記載される所望の生物学的活性を有し得る。本発明の範囲内に網羅される他の化合物は、本明細書中に引用によって援用される米国特許第6,569,832号; 同第6,528,486号; 同第6,514,500号; 同第6,458,924号; 同第6,451,987号; 同第6,451,974号; 同第6,268,343号に記載されているものを含む。

【0049】

用語が上記で使用されるように、塩基分子の例は、(しばしば、GLP - 1 [7 - 36] NH₂とも呼ばれる) グルカゴン様ペプチド - 1 [7 - 36] アミドとしても知られるGLP - 1、アミノ酸配列 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg-NH₂ (配列番号: 1) を有するプログルカゴン遺伝子の産物である。それは、主に消化管から血漿中に分泌され、膵臓および胃腸機能に関連した様々な生物学的効果を生む。

【0050】

本明細書中で使用するように、GLP - 1 [7 - 36] NH₂、「GLP - 1」の多くの機能は知られている (例えば、Orskov, et al., Diabetes, 42: 658-61, 1993; D'Ales

10

20

30

40

50

sio, et al., J. Clin. Invest., 97: 133-38, 1996, Williams B, et al., J Clin Endocrinol Metab 81(1) : 327-32, 1996 ; Wettergren A, et al., Dig Dis Sci 38 (4) : 665-73, 1993 ; Schjoldager BT, et al., Dig Dis Sci 34 (5) : 703-8, 1989 ; O'Halloran DJ, et al., J Endocrinol 126(1) : 169-73, 1990 ; Wettergren A, et al., Dig Dis Sci 38 (4) : 665-73, 1993)。また、カルボキシ末端でさらなるグリシン残基を有する GLP - 1 [7 - 37] は、ヒトにおいて、インスリン分泌を刺激する (Orskov, et al., Diabetes, 42: 658-61, 1993)。

【 0 0 5 1 】

本発明の組成物は GLP - 1 アゴニストアナログを含む。上記のように、「アゴニストアナログ」によって、GLP - 1 の少なくとも 1 つの効果を模倣する化合物を意味する。アゴニストアナログのこの定義は、GLP - 1 が特定の効果を引き起こすレセプターまたは複数のレセプターに結合する化合物を含むことができる。アゴニスト活性を有する特定の GLP - 1 アナログは、Glucagon-Like Insulinotropic Peptide Analogs, Compositions and Methods of Use と題された 1996 年 4 月 30 日に発行された Chen et al., 米国特許第 5, 512, 549 号に記載されている。アゴニスト活性を有する他の GLP - 1 アナログは、Biologically Active Fragments of Glucagon-Like Insulinotropic Peptide と題された 1996 年 11 月 12 日に発行された Johnson et al., 米国特許第 5, 574, 008 号に記載されている。アゴニスト活性を有するさらに他の GLP - 1 アナログは、GLP-1 Analogs Useful for Diabetes Treatment と題された 1996 年 8 月 13 日に発行された Buckley et al., 米国特許第 5, 545, 618 号に記載されている。全ての 3 つの言及された米国特許は、本明細書中に引用によって援用される。本発明は、組換えヒト GLP - 1 アナログ、および組換えさもなければ合成であるかに拘わらず、他の種から由来した GLP - 1 アナログの使用を含む。

【 0 0 5 2 】

特定の態様において、本発明の方法で使用される GLP - 1 アゴニストアナログは、本明細書中に引用によって援用される米国特許第 5, 118, 666 号に開示されるように、GLP - 1 (7 - 34) および GLP - 1 (7 - 35) であってもよく、ならびに本明細書中に引用によって援用される米国特許第 5, 120, 712 号に開示されるように GLP - 1 (7 - 37) であってもよい。また、WO 01 / 98331 記載のもののように、凝集する傾向が低い GLP - 1 アナログ；N - 末端切断を有する GLP - 1 アナログ、米国特許第 5, 574, 008 号；アシル基が結合した GLP - 1 アナログ、米国特許第 5, 512, 549 号；アミド化された GLP - 1 アナログ、WO 02 / 48192；および米国特許出願第 10 / 276772 号の GLP - 1 アナログも含まれ、これらの全ては引用によって援用される。

【 0 0 5 3 】

さらなるアナログは、引用によって援用される米国特許第 5, 981, 488 号の位置 8 における GLP - 1 アナログを含む。簡潔に言えば、アナログは、式 (X I)、 R_1 -X-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Y-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Z-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg- R_2 (配列番号：33)

[式中：

R_1 は、His、D - ヒスチジン、デスアミノヒスチジン、2 - アミノ - ヒスチジン、ベータ - ヒドロキシ - ヒスチジン、ホモヒスチジン、アルファ - フルオロメチル - ヒスチジン、およびアルファ - メチル - ヒスチジンよりなる群から選択され；

X は、Met、Asp、Lys、Thr、Leu、Asn、Gln、Phe、Val、および Tyr よりなる群から選択され

Y および Z は、独立して、Glu、Gln、Ala、Thr、Ser、および Gly よりなる群から選択され、ならびに；

R_2 は、 NH_2 、および Gly-OH よりなる群から選択され；但し、もし R_1 が His、X が Val、Y が Glu、および Z が Glu であるならば、 R_2 は NH_2 である]

のものまたはその医薬上許容される塩を含む。

10

20

30

40

50

【0054】

V8 - GLP - 1 および他の位置8アナログは、引用によって援用される米国特許第5,705,483号で見つけることができる。簡潔に言えば、アナログは、式(XII)、 R_1 -X-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Y-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Z-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg- R_2 (配列番号: 34)

[式中:

R_1 は、L-ヒスチジン、D-ヒスチジン、デスアミノヒスチジン、2-アミノ-ヒスチジン、ベータ-ヒドロキシ-ヒスチジン、ホモヒスチジン、アルファ-フルオロメチル-ヒスチジン、およびアルファ-メチル-ヒスチジンよりなる群から選択され;

Xは、Ala、Gly、Val、Thr、Ile、およびアルファ-メチル-Alaよりなる群から選択され;

Yは、Glu、Gln、Ala、Thr、Ser、およびGlyよりなる群から選択され;

Zは、Glu、Gln、Ala、Thr、Ser、およびGlyよりなる群から選択され;

R_2 は、 NH_2 、およびGly-OHよりなる群から選択され;但し、化合物が約6.0ないし約9.0の範囲の等電点を有し、さらに R_1 がHis、XがAla、YがGlu、およびZがGluである時、 R_2 は NH_2 でなければならない]

のものを含む。

【0055】

他の態様において、GLP-1アゴニストアナログは、例えば、Gln⁹-GLP-1(7-37)、D-Gln⁹-GLP-1(7-37)、アセチル-Lys⁹-GLP-1(7-37)、Thr¹⁶-Lys¹⁸-GLP-1(7-37)、およびLys¹⁸-GLP-1(7-37)のような当該分野で知られるGLP-1の変異体またはアナログである。GLP-1の誘導体は、また、本発明において考慮され、例えば、酸付加塩、カルボン酸塩、低級アルキルエステル、およびアミド(例えばW091/11457参照)を含む。一般的に、GLP-1の様々な形態は、インスリン分泌(インスリントロピック作用)およびcAMP形成を刺激することが分かっている(例えば、Mojsov, S., Int.J. Peptide Protein Research, 40: 333-343 (1992)参照)。

【0056】

さらに他の態様において、本発明は、一般式(I):

【0057】

【表1】

R_1 -Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Gly-Gln-Ala-Ala-Xaa₄₀-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg- R_3 (配列番号:2)

|
 R_2

【0058】

[式中、 R_1 は、4-イミダゾプロピオニル(デス-アミノ-ヒスチジル)、4-イミダゾアセチル、または4-イミダゾ-アルファ、アルファジメチル-アセチルよりなる群から選択され;

R_2 はC₆-C₁₀非分岐アシルよりなる群から選択されるか、あるいは存在せず;

R_3 は、Gly-OHまたはNH₂よりなる群から選択され;ならびに、

Xaa₄₀はLysまたはArgである]

のGLP-1アゴニストを考慮する。

【0059】

1つの具体例において、GLP-1アゴニストは、式I(配列番号:2)のペプチド部分のアミノ末端に結合したペプチドを介して、様々なR基を付加することから生起する天然に生じるGLP-1(7-37)である。所望により、本発明のさらなる化合物は、Lys34残基のイプシロンアミノ基をアシル化することによって、および位置26にて、制限されたアミノ酸置換をなすことによって、あるいはカルボキシ末端を改変すること

10

20

30

40

50

によって作成することもできる。

【0060】

上記式に関して、使用される命名図式は、GLP-1の加工された形態辺りで発展してきたものであることに注意すべきである。この図式において、既知のGLP-1(7-37)OHのアミノ末端は、番号7が割り当てられ、カルボキシ末端は番号37が割り当てられている。従って、式Iの最初のAla残基は、GLP-1(7-37)OHの残基8に対応する。同様に、式IのXaa₄₀は、GLP-1(7-37)OHの残基26に対応するなどのようになる。

【0061】

さらに他の態様において、本発明は、式(II)：

R₄-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Xaa₄₁-Gly-Arg-R₅(配列番号：3)

[式中、R₄は：

- a) H₂ N；
- b) H₂ N-Ser；
- c) H₂ N-Val-Ser；
- d) H₂ N-Asp-Val-Ser；
- e) H₂ N-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：4)；
- f) H₂ N-Thr-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：5)；
- g) H₂ N-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：6)；
- h) H₂ N-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：7)；
- i) H₂ N-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：8)；
- j) H₂ N-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：9)；または
- k) H₂ N-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser(配列番号：10)；

よりなる群から選択され、

Xaa₄₁は、LysまたはArgよりなる群から選択され；および、

ここに、R₅は、NH₂、OH、Gly-NH₂、またはGly-OHよりなる群から選択される]

の生物学的に活性なGLP-1断片を提供する。

【0062】

さらに他の態様において、本発明は、GLP-1(7-34)；(7-35)；(7-36)または(7-37)ヒトペプチドの修飾された形態またはそのC-末端アミド化形態を提供する。天然のペプチドは、アミノ酸配列(配列番号：11)：

【0063】

【表2】

7	10	15	20	25
H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F				
30				37
-I-A-W-L-V-K-(G)-(R)-(G)				

【0064】

[式中、(G)、(R)、および(G)は、示された鎖の長さに依存して存在するか、あるいは存在しない]を有する。修飾された形態は、天然の構造の1またはそれを超える改変を含有し、治療的使用に対して改善された能力を有する。修飾された形態がグルカゴンを超える効力を有して、血漿におけるインスリン分泌または高められた安定性を可能にするかのいずれかまたは両方である。

【0065】

高められたインスリン刺激特性を示す本発明のアナログは：

(a)位置26および/または34におけるリシンに代えての中性アミノ酸、アルギニン

10

20

30

40

50

、またはリシンのD形態、および/または位置36におけるアルギニンに代えての中性アミノ酸、リシン、またはアルギニンのD形態の置換；

(b) 位置31におけるトリプトファンに代えての酸化耐性アミノ酸の置換；

(c) 次のうちの少なくとも1つによる置換：

位置16におけるVに代えてのY；

位置18におけるSに代えてのK；

位置21におけるEに代えてのD；

位置22におけるGに代えてのS；

位置23におけるQに代えてのR；

位置24におけるAに代えてのR；および

位置26におけるKに代えてのQ；

(d) 次のうちの少なくとも1つを含む置換：

位置8におけるAに代えての代替小中性アミノ酸；

位置9におけるEに代えての代替酸性アミノ酸または中性アミノ酸；

位置10におけるGに代えての代替中性アミノ酸；および

位置15におけるDに代えての代替酸性アミノ酸；および

(e) 位置7におけるヒスチジンに代えての代替中性アミノ酸またはヒスチジンのDまたはN-アシル化もしくはアルキル化形態の置換よりなる群から選択された配列番号：11の少なくとも1つの修飾を有するこれまでの配列、またはそのC-末端アミドを有し得る

。

【0066】

修飾(a)、(b)、(d)および(e)に関して、置換されたアミノ酸は、例えばC[†]のように上付き文字†によって示されるように、D形態であってもよい。また、位置7で置換されたアミノ酸は、N-アシル化またはN-アルキル化形態であってもよい。

【0067】

もう1つの態様において、本発明は、劣化に対する高められた耐性が下記のように定義されるGLP-1(7-37)と比較して、血漿における高められた劣化耐性を示すペプチドに指向される。これらのアナログにおいて、GLP-1(7-34)ないしGLP-1(7-37)またはそれらのC-末端アミド化形態の上記の切形形態のいずれかは、

(a) 位置7におけるHに代えてのD-中性またはD-酸性アミノ酸の置換、または

(b) 位置8におけるAに代えてのD-アミノ酸の置換、または

(c) 両方、または

(d) 位置7におけるHに代えてのいずれかの天然に生じるアミノ酸のN-アシル化またはN-アルキル化形態の置換

によって修飾される。

【0068】

従って、劣化に対して耐性のある本発明のアナログは、(N-アシル(1-6C)AA)⁷GLP-1(7-37)および(N-アルキル(1-6C)AA)⁷GLP-1(7-37)を含み、ここにAAはリシル残基であり、一方または両方の窒素はアルキル化またはアシル化されていてもよい。AAはインスリン刺激活性の保持と一致したいずれかのアミノ酸を表す。

【0069】

配列番号：11の7および8位置におけるD-アミノ酸の置換に関して、いずれかの酸性または中性アミノ酸のD残基は、位置7で使用することができ、いずれかのアミノ酸のD残基は再びインスリン刺激活性と一致した、位置8で使用できる。位置7および8の一方または両方は、D-アミノ酸によって置換されていてもよく；また、位置7のD-アミノ酸は、上記のように、アシル化またはアルキル化されていてもよい。これらの修飾された形態は、GLP-1(7-37)に対してだけでなく、上記のより短い切断アナログにも適用することができる。

【0070】

10

20

30

40

50

特許請求される発明の実施において有用な他の修飾された G L P - 1、ならびにエキセンディンは、引用して援用される米国特許第 6, 528, 486 号で見出すことができる。

【0071】

先述のように、G L P - 1 アナログ、ならびにエキセンディンアナログは、G L P - 1 (7 - 36) アミド、エキセンディン - 4 またはエキセンディン - 3 と比較して、1 またはそれを超えるアミノ酸置換、付加、延長、または欠失を含有するペプチドであってもよい。1 つの具体例において、置換、欠失、または付加の数は、30 アミノ酸またはそれ未満、25 アミノ酸またはそれ未満、20 アミノ酸またはそれ未満、15 アミノ酸またはそれ未満、10 アミノ酸またはそれ未満、5 アミノ酸またはそれ未満またはこれらの量の間のいずれかの整数である。本発明の 1 つの態様において、置換は、1 またはそれを超える保存的置換を含む。「保存的」置換は、当該分野でよく知られるように、もう一方の生物学的に活性な同様の残基によるアミノ酸残基の置き換えを示す。保存的置換の例は、イソロイシン、バリン、ロイシン、またはメチオニンのような 1 つの疎水性残基のもう一方の疎水性残基に代えての置換、またはもう一方の極性残基に代えての 1 つの極性残基の置換、例えば、リシンに代えてのアルギニンの、アスパラギン酸に代えてのグルタミン酸の、あるいはアスパラギンに代えてのグルタミンの置換等を含む。

10

【0072】

さらに、G L P - 1 アナログは、化学的に誘導体化または改変された上記のペプチド、例えば、非天然アミノ酸残基 (例えば、タウリン、 β -および γ -アミノ酸残基および D - アミノ酸残基) を有する、アミド、エステルのような C - 末端官能基修飾、およびアシル化アミン、シッフ塩基のような C - 末端ケトン修飾および N - 末端官能基修飾を有する、または例えばアミノ酸ピログルタミン酸で見出される環化を有するペプチドを含むと理解される。エキセンディンアナログは、同様の修飾を有し得る。

20

【0073】

また、配列番号：1、12、および 14、ならびにその切形配列に対して、50% または 55% アミノ酸配列同一性、および好ましくは 70、80、90、または 95% アミノ酸配列同一性を有するペプチド配列も本発明に含まれる。本明細書において使用されるように、配列同一性とは、当該分野でよく知られた標準アルゴリズムを用いて、2 つの分子の間でなされる比較を指す。本発明に関する配列同一性を計算する好ましいアルゴリズムは、Smith-Waterman アルゴリズムであり、例えば、配列番号：1 [つまり、G L P - 1 (1 - 37)]、配列番号：12 または 14 [それぞれ、エキセンディン - 3 および 4] を参照配列として使用して、その長さにより、相同性のパーセンテージ同一性を定義することができる。いくつかのパラメータ値が、他よりもより生物学的に現実的な結果を与えることが分かっているが、マッチ、ミスマッチ、および挿入または欠失に対するパラメータ値の選択は任意である。Smith-Waterman アルゴリズムに対するパラメータ値の 1 つの好ましい組は、マッチ残基に対して 1 およびミスマッチ残基 (残基は単一のヌクレオチドまたは単一のアミノ酸のいずれかである) に対して $-1/3$ の値を使用する「最大同源性セグメント」アプローチに記載されている。Waterman, Bull. Math. Biol. 46; 473 (1984). 挿入および欠失 (i n d e l s)、 x は、 $x_k = 1 + 1/3 k$ [式中、 k は 40
所与のインサートまたは欠失における残基の数である] として重み付けされる。同文献。

30

40

【0074】

例えば、18 のアミノ酸置換および 3 つのアミノ酸の挿入を除き、配列番号：1 の 37 - アミノ酸残基配列に対して同一である配列は：

【数 1】

$$\left[\left((1 \times 37 \text{ マッチ}) - (1/3 \times 18 \text{ ミスマッチ}) - (1 + 3/3 \text{ i n d e l s}) \right) \right] / 37 = 78\% \text{ 「同一性」}$$

によって与えられるパーセント同一性を有するだろう。

【0075】

50

このアルゴリズムをいずれかのアミノ酸配列と使用して、配列相同性を決定することができる。

【0076】

GLP-1(7-36)アミドレセプターを介して活性を呈するグルカゴン様ペプチドのアゴニストが記載されている。EP 0708179 A2; Hjorth et al., J. Biol.Chem. 269; 30121 (1994); Siegel et al., Amer. Diabetes Assoc.57th Scientific Session, Boston (1997); Hareter et al., Amer. Diabetes Assoc.57th Scientific Session, Boston (1997); Adelhorst et al., J. Biol. Chem. 269,6275 (1994); Deacon et al., 16th International Diabetes Federation Congress Abstracts, Diabetologia Supplement (1997); Irwin et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94; 7915 (1997); Mojsov, Int. J. Peptide Protein Res. 40; 333 (1992). Goke & Byrne, Diabetic Medicine 13; 854 (1996)参照。最近の出版物は、クロゴケグモGLP-1およびSer² GLP-1を開示する。Holz & Hakner, Comp. Biochem. Physiol., Part B 121; 177 (1998)およびRitzel et al., J. Endocrinol 159; 93 (1998)参照。

【0077】

GLP-1レセプターは、例えば、インスリン生産臓器 - 細胞上で見受けられる細胞表面蛋白質であり; GLP-1(7-36)レセプターは当該分野で特徴付けられている。また、GLP-1およびエキセンディンが作用する位置にさらなるレセプターが存在すると考えられ、本発明が作用している効果を仲介し得る。化学物質またはペプチドが特定のGLP-1レセプターに結合するまたはそれを活性化させるかを決定する方法は、当業者知られている。例えば、米国特許第6,051,689号、同第5,846,747号、および同第5,670,360号は、GLP-1レセプター、ならびにそれを使用する方法を記載する。特許の内容は、引用して援用される。

【0078】

GLP-1アゴニストおよび/またはアナログの生物学的活性は、当業者によく知られているインビトロおよびインビボ動物モデルおよびヒト研究によって決定することができる。GLP-1生物学的活性は、標準的な方法によって、一般的に、例えばRINmSF細胞またはINS-1細胞のようなインスリノーマ細胞系統といった、その表面上にGLP-1レセプターを発現する適当な細胞を提供することを含むレセプター結合活性スクリーニング手順によって、決定することができる。Mojsov, Int. J. Peptide Protein Res. 40; 333 (1992)およびEP 0708179 A2参照。また、GLP-1レセプターを発現するように設計された細胞を使用することもできる。ラジオイムノアッセイ方法を用いてトレーサーの膜への特異的な結合を測定することに加えて、cAMP活性またはグルコース依存性インスリン生産もまた測定できる。1つの方法において、GLP-1レセプターをコードするポリヌクレオチドを使用して、細胞がGLP-1レセプター蛋白質を発現するように該細胞をトランスフェクトする。すなわち、例えば、これらの方法は、そのような細胞をスクリーニングすべき化合物と接触させ、そのような化合物がシグナルを発生する(つまり、レセプターを活性化させる)か否かを決定することによって、レセプターアゴニストについてのスクリーニングで使用することができる。他のスクリーニング技術は、例えばトランスフェクトされたCHO細胞といったGLP-1レセプターを発現する細胞の、レセプター活性化によって引き起こされた細胞外pHまたはイオン変化を測定するシステムにおける使用を含む。例えば、潜在的なアゴニストは、GLP-1蛋白質レセプターを発現する細胞と接触させてもよく、二次メッセンジャー応答(例えば、シグナル変換もしくはイオンまたはpH変化)を測定して、潜在的なアゴニストが効果的か否かを測定することができる。

【0079】

ポリクローナルおよびモノクローナル抗体を利用して、本明細書記載の方法における使用のために、GLP-1様ペプチドを検出、精製、および同定することができる。ABGA1178のような抗体は、無傷のGLP-1(1-37)またはN-末端-切形GLP-1(7-37)またはGLP-1(7-36)アミドを検出する。他の抗体は、前駆体

分子の C - 末端の端を検出し、これは、減算により、生物学的に活性な切形ペプチド（つまり、GLP - 1（7 - 37）アミド）の量を計算することを可能とする手順である。Orskov et al., Diabetes 42; 658 (1993); Orskov et al., J. Clin. Invest. 1991, 87; 415 (1991).

【0080】

ペプチドである、GLP - 1、そのアゴニスト、アナログ、誘導体、および生物学的に活性な断片は、固体状態化学的ペプチド合成によって作成することができる。また、そのようなペプチドは、例えば、Sambrook & Maniatis, Molecular Cloning, A Laboratory Manualに記載の標準的な手段を用いる慣用的な組換え技術によって作成することができる。本明細書において使用されるように「組換え」は、本明細書記載のように、遺伝子が、GLP - 1 ペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有するように遺伝子的に修飾された組換え（例えば、細菌または哺乳類）発現システムから由来することを意味する。

10

【0081】

ペプチドである、GLP - 1、そのアゴニスト、アナログ、誘導体、および生物学的に活性な断片は、天然に精製された産物、または合成化学手順の産物であってもよく、あるいは原核または真核宿主（例えば、培養液におけるまたはインピボの細菌、酵母、高等植物、昆虫、または哺乳類細胞）からの組換え技術によって生産されてもよい。組換え生成手順で使用される宿主に応じて、本発明のポリペプチドは、一般的には、グリコシル化されていないが、グリコシル化されてもよい。GLP - 1 ペプチドは、硫酸アンモニウムまたはエタノール沈殿、酸抽出、陰イオンまたは陽イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、およびレクチンクロマトグラフィーを含むが、これらに限定されるものではない方法によって、組換え細胞培養液から回収され精製され得る。高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）を、最終精製段階に使用することができる。

20

【0082】

本発明の他の組成物は、ドクトカゲで見受けられる天然に生じるエキセンディンペプチドを指すエキセンディンを含む。好ましいエキセンディンは、*Heloderma horridum*の唾液分泌に存在するエキセンディン - 3（配列番号：12）、*Heloderma suspectum*の唾液分泌に存在するペプチドであるエキセンディン - 4（配列番号：14）（Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 265: 20259-62, 1990 ; Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 267: 7402-05, 1992）、およびそれらのいずれかのアゴニスト、アナログ、誘導体、または変異体、ならびにその生物学的に活性な断片を含む。ドクトカゲの唾液分泌中に生じるエキセンディン - 4 は、アミド化ペプチドである。しかしながら、用語「エキセンディン」「エキセンディン - 3」、および「エキセンディン - 4」は、ペプチドのアミド化ペプチドおよびペプチドの酸形態の両方を指すことが理解されるべきである。同様に、GLP - 1への言及は、一般的に、アミド化7 - 36分子を指すが、非アミド化分子も含むように意図される。

30

【0083】

「エキセンディンアゴニスト」は、天然に生じるエキセンディンが効果を発揮するレセプターまたは複数のレセプターに結合することによって、エキセンディンのいずれかの効果を模倣する化合物を指す。この文脈におけるエキセンディン「アゴニスト活性」は、本明細書中に記載されるもののよう、エキセンディンの生物学的活性を有することを意味し；しかしアゴニストの活性は、天然のエキセンディンよりも強力でなくてもより強力であってもよいと理解される。

40

【0084】

エキセンディン - 4 は、39 - アミノ酸ポリペプチドである。特定の配列は、表1において比較される。

【0085】

【表 3】

表 1

- a. HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR(NH₂)
 b. HSDGTFTSDLSKQMBEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPS(NH₂)
 c. DLSKQMBEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPS(NH₂)
 d. HGEGTFTSDLSKQMBEEAVRLFIEWLKNNGPSSGAPPPS(NH₂)
 e. HSDATFTA EYSKLLAKLALQKYLE SILGSSTSPRPPSS
 f. HSDATFTA EYSKLLAKLALQKYLE SILGSSTSPRPPS
 g. HSDAIFTEEYSKLLAKLALQKYLASILGSRTSPPP(NH₂)
 h. HSDAIFTQQYSKLLAKLALQKYLASILGSRTSPPP(NH₂)

10

- a = GLP-1(7-36)(NH₂) [配列番号 : 1].
 b = エキセンディン3 (NH₂) [配列番号 : 12].
 c = エキセンディン4 (9-39)(NH₂) [配列番号 : 13]
 d = エキセンディン4 (NH₂) [配列番号 : 14].
 e = ヘロスペクチン I [配列番号 : 15].
 f = ヘロスペクチン II [配列番号 : 16].
 g = ヘロデルミン (NH₂) [配列番号 : 17].
 h = Q⁸, Q⁹ ヘロデルミン (NH₂) [配列番号 : 18].

20

【 0 0 8 6 】

様々な実験が、エキセンディン - 4 および GLP - 1 の生物学的活性を比較し、エキセンディン - 4 に対する特性のより好ましいスペクトルを示している。エキセンディン - 4 の単一皮下用量は、db / db (糖尿病の) および ob / ob (糖尿病で肥満の) マウスにおいて、40%までだけ、血糖値を下げた。Diabetic Fatty Zucker (ZDF) ラットにおいて、エキセンディン - 4 による5週間の治療は、HbA_{1c} (血糖値を評価するのに使用されるグリコシル化ヘモグロビンの測定) を、41%までだけ低下させた。また、インスリン感受性は、肥満のZDFラットにおける5週間の治療後、76%だけ改善された。また、グルコース不耐性の霊長類において、血糖値における用量依存性減少が観察された。

30

【 0 0 8 7 】

また、エキセンディン - 4 のインスリントロピック作用は、齧歯類で観察され、絶食していない Harlan Sprague Dawley (HSD) ラットにおいて、100%以上、グルコースに対するインスリン応答を改善し、絶食していない db / db マウスにおいて ~ 10 倍まで改善した。より高い処置前血糖値は、より大きいグルコース低下効果と関連していた。すなわち、エキセンディン - 4 の観察されたグルコース低下効果は、グルコース依存性で、もし動物が既に正常血糖であれば最小であるように見受けられる。GLP - 1 と比較したエキセンディン - 4 による分解研究は、エキセンディン - 4 が分解に対して比較的耐性があることを示す。

40

【 0 0 8 8 】

本明細書において使用されるように、用語「エキセンディンアゴニスト」は、上記のように、エキセンディンが効果を発揮するレセプターまたは複数のレセプターに結合するか、あるいはそれを活性化させるペプチド、ペプチドミメティクス、または他の化学的化合物であるかを問わず、そのようないずれの分子も含む。さらに、エキセンディンアゴニストは、インビトロアッセイにおいて、GLP - 1レセプター分子を結合し、とりわけ、

50

インスリン生成 細胞に対する二次メッセンジャー活性を誘発し得るインスリントロピック活性を有する分子を含み得る。

【0089】

エキセンディンの構造活性相関 (SAR) が、代謝に対する安定性、およびその物理的特徴の改良に関するエキセンディンの活性に関連し得る構造につき調査され、特にそれがペプチド安定性および代わりの送達系への服従に関係するため、様々なエキセンディンアゴニストペプチド化合物が発明されている。エキセンディンアゴニストは、1またはそれを超える天然または非天然に生じるアミノ酸が、もう1つの(複数の)アミノ酸によって付加、挿入、排除または置換されるアゴニスト活性を有するエキセンディンアナログを含む。好ましいエキセンディンアナログは、エキセンジン - 4 のペプチドアナログである。

10

【0090】

エキセンディンアナログは、本明細書において定義されるように、アゴニスト活性を有する生物学的に活性なエキセンディンアナログを発現するポリヌクレオチドによってコードされるペプチドを含む。例えば、エキセンディンアナログは、エキセンジン - 4 またはエキセンジン - 3 と比較して、1またはそれを超えるアミノ酸置換、延長、付加または欠失を含有するペプチドであってよい。1つの具体例において、置換、延長、欠失、または付加の数は、30アミノ酸またはそれ未満、25アミノ酸またはそれ未満、20アミノ酸またはそれ未満、15アミノ酸またはそれ未満、10アミノ酸またはそれ未満、5アミノ酸またはそれ未満またはこれらの量の間のいずれかの整数である。本発明の1つの態様において、置換は、1またはそれを超える保存的置換を含む。化学的に誘導体化されたまたは改変された化合物および配列番号：12および14に対して好ましいアミノ酸相同性を有するペプチドを含むエキセンディンアナログは、先に記載されており、特許請求される発明の範囲内であると考えられる。

20

【0091】

アゴニスト活性を有する新規のエキセンディンアナログは、1997年8月8日に出願された米国特許出願番号第60/055,404号の利益を主張する、1998年8月6日に出願された "Novel Exendin Agonist Compounds" と題された PCT 出願番号第 PCT / US 98 / 16387号に記載されており、これらの両方は、本明細書において、引用により援用される。

30

【0092】

アゴニスト活性を有する他の新規エキセンディンアナログは、1997年11月14日に出願された米国仮出願番号第60/065,442号の利益を主張する "Novel Exendin Agonist Compounds" と題された1998年11月13日に出願された PCT 出願番号題 PCT / US 98 / 24210号に記載されており、これらの両方は、引用により、本明細書中に援用される。

【0093】

アゴニスト活性を有するさらなる他の新規エキセンディンアナログは、1997年11月14日に出願された米国仮出願番号第60/066,029号の利益を主張する "Novel Exendin Agonist Compounds" と題された1998年11月13日に出願された PCT 出願番号第 PCT / US 98 / 24273号に記載されており、これらの両方は、引用により、本明細書中に援用される。

40

【0094】

アゴニスト活性を有するさらなる他のエキセンディンアナログは、1996年8月8日に出願された米国特許出願番号第08/694,954号の一部継続出願である、"Methods for Regulating Gastrointestinal Activity" と題された1997年8月8日に出願された PCT 出願番号第 PCT / US 97 / 14199号に記載されており、これらの両方は、引用により、本明細書中に援用される。

【0095】

アゴニスト活性を有するさらなる他のエキセンディンアナログは、1997年1月7日

50

に出願された米国仮出願番号第 60 / 034 , 905 号に対して優先権を主張する、"Use of Exendins and Agonists Thereof for the Reduction of Food Intake"と題された 1998 年 1 月 7 日に提出された PCT 出願番号第 PCT / US 98 / 00449 号に記載されており、これらの両方は、引用により、本明細書中に援用される。

【 0096 】

アゴニスト活性を有するエキセンディンアゴニストおよびエキセンディンアナログとしての活性は、例えば、引用された出願において引用により援用されたアッセイにおける活性によって示すことができる。エキセンディンまたはエキセンディンアゴニストの効果は、エキセンディンの効果を決定するための本明細書に記載された方法、または他の当該分野で知られるまたは同等の方法を用いて、同定、評価、またはスクリーニングすることができる。潜在的なエキセンディンアゴニスト化合物または候補エキセンディンアゴニスト化合物のためのスクリーニングアッセイは、上記のインビトロ GLP - 1 レセプターアッセイ / スクリーニング、内容が本明細書中に引用により援用される 1993 年 11 月 23 日に発行された米国特許第 5 , 264 , 372 号に記載のように、アミリンレセプター調製物を用いるアミリンレセプターアッセイ / スクリーニング、例えば、アデニルシクラーゼ活性の刺激に連結したカルシウムレセプターを含有する T47D および MCF7 乳癌細胞を用いる 1 またはそれを超えるカルシトニンレセプターアッセイ / スクリーニング、および / または例えば、SK - N - MC 細胞を用いる CGRP レセプターアッセイ / スクリーニングを含み得る。

【 0097 】

アゴニスト活性を有する特定の好ましいエキセンディンアナログは：

エキセンディン - 4 (1 - 30) [配列番号 : 19 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly] ;

エキセンディン - 4 (1 - 30) アミド [配列番号 : 20 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂] ;

エキセンディン - 4 (1 - 28) アミド [配列番号 : 21 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂] ;

¹⁴Leu ²⁵Phe エキセンディン - 4 アミド [配列番号 : 22 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂] ;

¹⁴Leu, ²⁵Phe エキセンディン - 4 (1 - 28) アミド [配列番号 : 23 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂] ; および

¹⁴Leu, ²²Ala, ²⁵Phe エキセンディン - 4 (1 - 28) アミド [配列番号 : 24 : His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂] を含む。

【 0098 】

また、式 (I I I - X) の化合物の医薬上許容される塩ならびに該化合物およびその塩を含む医薬組成物も、本発明の範囲内に含まれる。

【 0099 】

式 I I I

また、アゴニスト活性を有するエキセンディンアナログは、式 (I I I) [配列番号 : 25] :

【 0100 】

10

20

30

40

【表 4】

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

【 0 1 0 1 】

[式中

- Xaa₁ は、His、ArgまたはTyrであり；
 Xaa₂ は、Ser、Gly、AlaまたはThrであり；
 Xaa₃ は、AspまたはGluであり； 10
 Xaa₅ は、AlaまたはThrであり；
 Xaa₆ は、Ala、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；
 Xaa₇ は、ThrまたはSerであり；
 Xaa₈ は、Ala、SerまたはThr であり；
 Xaa₉ は、AspまたはGluであり；
 Xaa₁₀ は、Ala、Leu、Ile、Val、ペンチルグリシンまたはMetであり；
 Xaa₁₁ は、AlaまたはSerであり；
 Xaa₁₂ は、AlaまたはLysであり；
 Xaa₁₃ は、AlaまたはGln であり；
 Xaa₁₄ は、Ala、Leu、Ile、ペンチルグリシン、ValまたはMetであり； 20
 Xaa₁₅ は、AlaまたはGluであり；
 Xaa₁₆ は、AlaまたはGluであり；
 Xaa₁₇ は、AlaまたはGluであり；
 Xaa₁₉ は、AlaまたはValであり；
 Xaa₂₀ は、AlaまたはArgであり；
 Xaa₂₁ は、AlaまたはLeuであり；
 Xaa₂₂ は、Ala、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；
 Xaa₂₃ は、Ile、Val、Leu、ペンチルグリシン、tert-ブチルグリシンまたはMetであり；
 Xaa₂₄ は、Ala、GluまたはAspであり；
 Xaa₂₅ は、Ala、Trp、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり； 30
 Xaa₂₆ は、AlaまたはLeuであり；
 Xaa₂₇ は、AlaまたはLysであり；
 Xaa₂₈ は、AlaまたはAsnであり；
 Z₁ は -OH、
 -NH₂
 Gly-Z₂、
 Gly Gly-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、 40
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂または
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂であり；
 Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、3 Hyp、4 H
 yp、チオプロリン、N-アルキルグリシン、N-アルキルペンチルグリシンまたはN-
 アルキルアラニンであり；および
 Z₂ は -OHまたは-NH₂ であり；
 但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、X 50

aa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇およびXaa₂₈のうちの3つ以上がAlaではない]

の化合物を含む米国仮出願第60/065,442号に記載のものを含む。

【0102】

N - アルキルグリシン、N - アルキルペンチルグリシンおよびN - アルキルアラニンに対して好ましいN - アルキル基は、好ましくは1ないし約6の炭素原子、より好ましくは1ないし4の炭素原子を有する低級アルキル基を含む。

【0103】

好ましいエキセンディンアナログは、Xaa₁がHisまたはTyrであるものを含む。より好ましくは、Xaa₁はHisである。

10

【0104】

Xaa₂がGlyである化合物が好ましい。

【0105】

Xaa₁₄が、Leu、ペンチルグリシンまたはMetである化合物が好ましい。

【0106】

好ましい化合物は、Xaa₂₅がTrpまたはPheであるものである。

【0107】

好ましい化合物は、Xaa₆がPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₂がPheまたはナフチルアラニンであり、ならびにXaa₂₃がIleまたはValであるものである。

【0108】

Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈が、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンおよびN - アルキルアラニンから選択される化合物が好ましい。

20

【0109】

好ましくは、Z₁は-NH₂である。

【0110】

好ましくは、Z₂は-NH₂である。

【0111】

1つの態様によると、式(III) [式中、Xaa₁はHisまたはTyrであり、より好ましくはHisであり；Xaa₂はGlyであり；Xaa₆はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₄はLeu、ペンチルグリシンまたはMetであり；Xaa₂₂はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃はIleまたはValであり；Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN - アルキルアラニンから選択される]の化合物が好ましい。より好ましくは、Z₁は-NH₂である。

30

【0112】

特に好ましい態様によると、特に好ましい化合物は、式(III) [式中：Xaa₁は、HisまたはArgであり；Xaa₂は、GlyまたはAlaであり；Xaa₃は、AspまたはGluであり；Xaa₅は、AlaまたはThrであり；Xaa₆は、Ala、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₇は、ThrまたはSerであり；Xaa₈は、Ala、SerまたはThrであり；Xaa₉は、AspまたはGluであり；Xaa₁₀は、Ala、Leuまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₁は、AlaまたはSerであり；Xaa₁₂は、AlaまたはLysであり；Xaa₁₃は、AlaまたはGlnであり；Xaa₁₄は、Ala、Leuまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₅は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₆は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₇は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₉は、AlaまたはValであり；Xaa₂₀は、AlaまたはArgであり；Xaa₂₁は、AlaまたはLeuであり；Xaa₂₂は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃は、Ile、Valまたはtert-ブチルグリシンであり；Xaa₂₄は、Ala、GluまたはAspであり；Xaa₂₅は、Ala、TrpまたはPheであり；Xaa₂₆は、AlaまたはLeuであり；Xaa₂₇は、AlaまたはLysであり；Xaa₂₈は、AlaまたはAsnであり；Z₁は、-OH、-NH₂、Gly-Z₂、Gly Gly-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂であり；Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して

40

50

、Pro ホモプロリン、チオプロリンまたはN-メチルアラニンであり；ならびにZ₂は-OHまたは-NH₂であり；但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇およびXaa₂₈のうち3つ以上がAlaではない]のものを含む。特に好ましい化合物は、"Novel Exend in Agonist Compounds"と題された、1998年11月13日に出願されたPCT出願第PCT/US98/24210号に記載の、そこで化合物2-23で確認されるものを含む。

【0113】

特に好ましい態様によると、Xaa₁₄が、Leu、Ile、Valまたはペンチルグリシン、より好ましくはLeuまたはペンチルグリシンであり、およびXaa₂₅がPhe、Tyrまたはナフチルアラニン、より好ましくはPheまたはナフチルアラニンである化合物が提供される。これらの化合物は、インピトロおよびインピボの両方、ならびに化合物の合成の間、酸化的分解反応に対して、より感受性でないだろう。

10

【0114】

式IV

アゴニスト活性を有するエキセンディンアナログは、式(IV)[配列番号:26]:

【0115】

【表5】

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

20

【0116】

[式中:

Xaa₁は、His、Arg、Tyr、Ala、Norval、ValまたはNorleuであり；Xaa₂は、Ser、Gly、AlaまたはThrであり；Xaa₃は、Ala、AspまたはGluであり；Xaa₄は、Ala、Norval、Val、NorleuまたはGlyであり；Xaa₅は、AlaまたはThrであり；Xaa₆は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；Xaa₇は、ThrまたはSerであり；Xaa₈は、Ala、SerまたはThrであり；Xaa₉は、Ala、Norval、Val、Norleu、AspまたはGluであり；Xaa₁₀は、Ala、Leu、Ile、Val、ペンチルグリシンまたはMetであり；Xaa₁₁は、AlaまたはSerであり；Xaa₁₂は、AlaまたはLysであり；Xaa₁₃は、AlaまたはGlnであり；Xaa₁₄は、Ala、Leu、Ile、ペンチルグリシン、ValまたはMetであり；Xaa₁₅は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₆は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₇は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₉は、AlaまたはValであり；Xaa₂₀は、AlaまたはArgであり；Xaa₂₁は、AlaまたはLeuであり；Xaa₂₂は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃は、Ile、Val、Leu、ペンチルグリシン、tert-ブチルグリシンまたはMetであり；Xaa₂₄は、Ala、GluまたはAspであり；Xaa₂₅は、Ala、Trp、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₆は、AlaまたはLeuであり；Xaa₂₇は、AlaまたはLysであり；

30

40

50

Xaa₂₈は、AlaまたはAsnであり；

Z₁は-OH、

-NH₂、

Gly-Z₂、

Gly Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂または

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂であり；

Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、3Hyp、4Hyp、チオプロリン、N - アルキルグリシン、N - アルキルペンチルグリシンまたはN - アルキアラニンであり；ならびに

Z₂は-OHまたは-NH₂であり；

但し、Xaa₃、Xaa₄、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₉、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇およびXaa₂₈のうち3つ以上がAlaではなく；また、もしXaa₁が、His、ArgまたはTyrであれば、Xaa₃、Xaa₄およびXaa₉のうち少なくとも1つは、Alaである] の化合物を含む、米国仮出願第60 / 066,029号記載のものも含む。

10

20

30

40

50

【0117】

N - アルキルグリシン、N - アルキルペンチルグリシンおよびN - アルキアラニンのための好ましいN - アルキル基は、1ないし約6の炭素原子、より好ましくは1ないし4の炭素原子を有する低級アルキル基を含む。式(II)の適当な化合物は、"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に出願された出願番号第PCT / US98 / 24273号に記載の、実施例1 - 89(それぞれ"化合物1 - 89")において同定されたもの、ならびに実施例104および105において同定された対応する化合物を含む。

【0118】

好ましいそのようなエキセンディンアナログは、Xaa₁がHis、AlaまたはNorvalであるものを含む。より好ましくは、Xaa₁はHisまたはAlaである。最も好ましくはXaa₁はHisである。

【0119】

式(IV) [式中：Xaa₂は、Glyである] の化合物が好ましい。

【0120】

式(IV) [式中：Xaa₃は、Alaである] の化合物が好ましい。

【0121】

式(IV) [式中：Xaa₄は、Alaである] の化合物が好ましい。

【0122】

式(IV) [式中：Xaa₉は、Alaである] の化合物が好ましい。

【0123】

式(IV) [式中：Xaa₁₄は、Leu、ペンチルグリシンまたはMetである] の化合物が好ましい。

【0124】

式(IV)の好ましい化合物は、Xaa₂₅がTrpまたはPheであるものである。

【0125】

式(IV)の好ましい化合物は、Xaa₆がAla、Pheまたはナフチルアラニン；Xaa₂₂がPhe

またはナフチルアラニン；ならびにXaa₂₃がIleまたはValであるものである。

【0126】

式(IV) [式中、Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンおよびN-アルキルアラニンから選択される]の化合物が好ましい。

【0127】

好ましくは、Z₁は-NH₂である。

【0128】

好ましくは、Z₂は-NH₂である。

【0129】

1つの態様によると、式(IV) [式中、Xaa₁はAla、HisまたはTyr、より好ましくはAlaまたはHisであり；Xaa₂はAlaまたはGlyであり；Xaa₆はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₄はAla、Leu、ペンチルグリシンまたはMetであり；Xaa₂₂はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃はIleまたはValであり；Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN-アルキルアラニンから選択され；およびXaa₃₉はSerまたはTyr、より好ましくはSerである]の化合物が好ましい。より好ましくは、Z₁は-NH₂である。

【0130】

特に好ましい態様によると、特に好ましい化合物は、式(IV) [式中：Xaa₁はHisまたはAlaであり；Xaa₂はGlyまたはAlaであり；Xaa₃はAla、AspまたはGluであり；Xaa₄はAlaまたはGlyであり；Xaa₅はAlaまたはThrであり；Xaa₆はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₇はThrまたはSerであり；Xaa₈はAla、SerまたはThrであり；Xaa₉はAla、AspまたはGluであり；Xaa₁₀はAla、Leuまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₁はAlaまたはSerであり；Xaa₁₂はAlaまたはLysであり；Xaa₁₃はAlaまたはGlnであり；Xaa₁₄はAla、Leu、Metまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₅はAlaまたはGluであり；Xaa₁₆はAlaまたはGluであり；Xaa₁₇はAlaまたはGluであり；Xaa₁₉はAlaまたはValであり；Xaa₂₀はAlaまたはArgであり；Xaa₂₁はAlaまたはLeuであり；Xaa₂₂はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃はIle、Valまたはtert-ブチルグリシンであり；Xaa₂₄はAla、GluまたはAspであり；Xaa₂₅はAla、TrpまたはPheであり；Xaa₂₆はAlaまたはLeuであり；Xaa₂₇はAlaまたはLysであり；Xaa₂₈はAlaまたはAsnであり；Z₁は-OH、-NH₂、Gly-Z₂、Gly Gly-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂またはGly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂であり；Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN-メチルアラニンであり；ならびにZ₂は、-OHまたは-NH₂であり；但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇およびXaa₂₈のうち3つ以上がAlaではなく；また、但し、もしXaa₁がHis、ArgまたはTyrであるならば、Xaa₃、Xaa₄およびXaa₉のうち少なくとも1つはAlaである]のものを含む。式(IV)の特に好ましい化合物は、配列番号5-93のアミノ酸配列を有する、"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に出願された出願番号第PCT/US98/24273号に記載のものを含む。

【0131】

特に好ましい態様によると、式(IV) [式中、Xaa₁₄はAla、Leu、Ile、Valまたはペンチルグリシンであり、より好ましくは、Leuまたはペンチルグリシンであり、ならびにXaa₂₅はAla、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり、より好ましくは、Pheまたはナフチルアラニンである]の化合物が提供される。これらの化合物は、インピトロおよびインピボの両方、ならびに化合物の合成の間、酸化的分解反応に対してより感受性でなくなるだろう。

【0132】

式 V

また、例えば、それぞれ 28、29 または 30 アミノ酸残基の長さを有するペプチドを含まない化合物の属概念といった、様々な長さのペプチドを有する化合物のより狭い属概念も、本発明の範囲内のものである。加えて、本発明は、例えば式 (V) [配列番号 27] :

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉
 Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[式中:

- Xaa₁ は、His または Arg であり; 10
 Xaa₂ は、Gly または Ala であり;
 Xaa₃ は、Asp または Glu であり;
 Xaa₅ は、Ala または Thr であり;
 Xaa₆ は、Ala、Phe または ナフチルアラニン であり;
 Xaa₇ は、Thr または Ser であり;
 Xaa₈ は、Ala、Ser または Thr であり;
 Xaa₉ は、Asp または Glu であり;
 Xaa₁₀ は、Ala、Leu または ペンチルグリシン であり;
 Xaa₁₁ は、Ala または Ser であり;
 Xaa₁₂ は、Ala または Lys であり; 20
 Xaa₁₃ は、Ala または Gln であり;
 Xaa₁₄ は、Ala、Leu または ペンチルグリシン であり;
 Xaa₁₅ は、Ala または Glu であり;
 Xaa₁₆ は、Ala または Glu であり;
 Xaa₁₇ は、Ala または Glu であり;
 Xaa₁₉ は、Ala または Val であり;
 Xaa₂₀ は、Ala または Arg であり;
 Xaa₂₁ は、Ala または Leu であり;
 Xaa₂₂ は、Phe または ナフチルアラニン であり;
 Xaa₂₃ は、Ile、Val または tert-ブチルグリシン であり; 30
 Xaa₂₄ は、Ala、Glu または Asp であり;
 Xaa₂₅ は、Ala、Trp、または Phe であり;
 Xaa₂₆ は、Ala または Leu であり;
 Xaa₂₇ は、Ala または Lys であり;
 Xaa₂₈ は、Ala または Asn であり;
 Z₁ は、-OH、
 -NH₂、
 Gly-Z₂、
 Gly Gly -Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、 40
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ または
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ であり;
 Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇ および Xaa₃₈ は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリン
 および N-メチルイルアラニン から 選択され; ならびに
 Z₂ は、-OH または -NH₂ であり; 50

但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇およびXaa₂₈のうち3つ以上がAlaではない]の化合物;およびその医薬上許容される塩といった、特定のアミノ酸配列を有する"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に出願されたPCT出願番号第PCT/US98/24210号に記載の化合物のより狭い属概念を含む。

【0133】

式VI

加えて、本発明は、例えば、式[VI][配列番号28]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₅ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ 10

Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉

Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[式中:

Xaa₁は、HisまたはAlaであり;

Xaa₂は、GlyまたはAlaであり;

Xaa₃は、Ala、AspまたはGluであり;

Xaa₄は、AlaまたはGlyであり;

Xaa₅は、AlaまたはThrであり;

Xaa₆は、Pheまたはナフチルアラニンであり;

Xaa₇は、ThrまたはSerであり;

20

Xaa₈は、Ala、SerまたはThrであり;

Xaa₉は、Ala、AspまたはGluであり;

Xaa₁₀は、Ala、Leuまたはペンチルグリシンであり;

Xaa₁₁は、AlaまたはSerであり;

Xaa₁₂は、AlaまたはLysであり;

Xaa₁₃は、AlaまたはGlnであり;

Xaa₁₄は、Ala、Leu、Metまたはペンチルグリシンであり;

Xaa₁₅は、AlaまたはGluであり;

Xaa₁₆は、AlaまたはGluであり;

Xaa₁₇は、AlaまたはGluであり;

30

Xaa₁₉は、AlaまたはValであり;

Xaa₂₀は、AlaまたはArgであり;

Xaa₂₁は、AlaまたはLeuであり;

Xaa₂₂は、Pheまたはナフチルアラニンであり;

Xaa₂₃は、Ile、Valまたはtert-ブチルグリシンであり;

Xaa₂₄は、Ala、GluまたはAspであり;

Xaa₂₅は、Ala、TrpまたはPheであり;

Xaa₂₆は、AlaまたはLeuであり;

Xaa₂₇は、AlaまたはLysであり;

Xaa₂₈は、AlaまたはAsnであり;

40

Z₁は、-OH、

-NH₂、

Gly-Z₂、

Gly Gly-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、

50

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Ser-Z₂であり；

Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリン、またはN - メチルイルアラニンであり；ならびに

Z₂は、-OHまたは-NH₂であり；

但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇、およびXaa₂₈のうち3つ以内はAlaであり；ならびに、もしXaa₁が、His、ArgまたはTyrならば、Xaa₃、Xaa₄およびXaa₉のうち少なくとも1つは、Alaである] の化合物；およびその医薬上許容される塩と
10
といった特定のアミノ酸配列を有する "Novel Exendin Agonist Compounds" と題された 1998年11月13日に
出願された PCT 出願番号第 PCT / US 98 / 24273号に記載のペプチド化合物のより狭い属概念を含む。

【0134】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₁がHis、Ala、Norvalまたは4 - イミダゾプロピオニルであるものを含む。好ましくは、Xaa₁はHis、または4 - イミダゾプロピオニルまたはAla、より好ましくはHisまたは4 - イミダゾプロピオニルである。

【0135】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₂がGlyであるものを含む。

【0136】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₄がAlaであるものを含む。

【0137】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₉がAlaであるものを含む。

【0138】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₁₄がLeu、ペンチルグリシンまたはMetであるものを含む。

【0139】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₂₅がTrpまたはPheであるものを含む。

【0140】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₆がAla、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂
2がPheまたはナフチルアラニンであり；ならびにXaa₂₃がIleまたはValであるものを含む
30

【0141】

式(VI)の好ましい化合物は、Z₁が-NH₂であるものを含む。

【0142】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈が、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンおよびN - アルキルアラニンよりなる群から選択されるものを含む。

【0143】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₃₉がSerまたはTyr、好ましくはSerであるものを含む。
40

【0144】

式(VI)の好ましい化合物は、Z₂が-NH₂であるものを含む。

【0145】

式(VI)の好ましい化合物は、Z₁が-NH₂であるものを含む。

【0146】

式(VI)の好ましい化合物は、Xaa₂₁がLys-NH₂-R [式中、Rは、Lys、Arg、C1-C10直鎖または分岐アルカノイルである] であるものを含む。

【0147】

式(VI)の好ましい化合物は、X₁がLys Asn、Lys-NH₂-R Asn、またはLys-NH₂-R Al
50

a [式中、RはLys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルである] であるものを含む。
式 (V I) の好ましい化合物は、配列番号 9 5 - 1 1 0 から選択される "Novel Exendin A
gonist Compounds" と題された 1 9 9 8 年 1 1 月 1 3 日に出願された P C T 出願番号第 P
C T / U S 9 8 / 2 4 2 7 3 号記載のアミノ酸配列を有するものを含む。

【 0 1 4 8 】

式 V I I

また、式 (V I I) [配列番号 : 2 9] :

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀

Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀

Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ X₁ -Z₁ ;

10

[式中、

Xaa₁ は、His、ArgまたはTyrまたは4 - イミダゾプロピオニルであり ;

Xaa₂ は、Ser、Gly、AlaまたはThrであり ;

Xaa₃ は、AspまたはGluであり ;

Xaa₅ は、AlaまたはThrであり ;

Xaa₆ は、Ala、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり ;

Xaa₇ は、ThrまたはSerであり ;

Xaa₈ は、Ala、SerまたはThrであり ;

Xaa₉ は、AspまたはGluであり ;

Xaa₁₀ は、Ala、Leu、Ile、Val、ペンチルグリシンまたはMetであり ;

20

Xaa₁₁ は、AlaまたはSerであり ;

Xaa₁₂ は、AlaまたはLysであり ;

Xaa₁₃ は、AlaまたはGlnであり ;

Xaa₁₄ は、Ala、Leu、Ile、ペンチルグリシン、ValまたはMetであり ;

Xaa₁₅ は、AlaまたはGluであり ;

Xaa₁₆ は、AlaまたはGluであり ;

Xaa₁₇ は、AlaまたはGluであり ;

Xaa₁₉ は、AlaまたはValであり ;

Xaa₂₀ は、AlaまたはArgであり ;

Xaa₂₁ は、Ala、LeuまたはLys-NH -R [式中、Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アル
カノイルまたはシクロアルキルアルカノイルである] であり ;

30

Xaa₂₂ は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり ;

Xaa₂₃ は、Ile、Val、Leu、ペンチルグリシン、tert-ブチルグリシンまたはMetであり ;

Xaa₂₄ は、Ala、GluまたはAspであり ;

Xaa₂₅ は、Ala、Trp、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり ;

Xaa₂₆ は、AlaまたはLeuであり ;

X₁ は、Lys Asn、Asn Lys、Lys-NH -R Asn、Asn Lys-NH -R、Lys-NH -R Ala、Ala Lys-
NH -R (式中Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルまたはシクロアルキル
アルカノイルである) であり、

Z₁ は、-OH、

40

-NH₂、

Gly-Z₂、

Gly Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂または

50

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂であり；

Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、3Hyp、4Hyp、チオプロリン、N-アルキルグリシン、N-アルキルペンチルグリシンおよびN-アルキルアラニンでありよりなる群から選択され；ならびに

Z₂は、-OHまたは-NH₂であり；

但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、およびXaa₂₆の3つ以上がAlaではない]の化合物を含む"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に
出願されたPCT出願番号第PCT/US98/24210号記載の化合物が提供される。また、該化合物およびその塩を含む式(VII)の化合物の医薬上許容される塩および
医薬組成物も本発明の範囲内のものである。 10

【0149】

式(VII)の好ましいエキセンディンアナログは、Xaa₁がHis、Tyrまたは4-イミダゾプロピオニルであるものを含む。より好ましくは、Xaa₁はHisである。

【0150】

式(VII) [式中、Xaa₁は4-イミダゾプロピオニルである]の化合物が好ましい。

【0151】

式(VII) [式中、Xaa₂はGlyである]の化合物が好ましい。

【0152】

式(VII)の好ましい化合物は、Xaa₄がLeu、ペンチルグリシンまたはMetであるものである。 20

【0153】

式(VII)の好ましい化合物は、Xaa₂₅がTrpまたはPheであるものである。

【0154】

1つの態様によると、式(VII) [式中、Xaa₆はPheまたはナフチルアラニンであり；およびXaa₂₂はPheまたはナフチルアラニンであり；ならびにXaa₂₃はIleまたはValである]の化合物が好ましい。より好ましくは、Z₁は-NH₂である。1つの態様によると、式(VII) [式中、Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンおよびN-アルキルアラニンよりなる群から選択される]のそのような化合物が特に好ましい。より好ましくは、Z₂は-NH₂である。 30

【0155】

式(VII)の好ましい化合物は、X₁がLys Asn、Lys-NH₂-R Asn、またはLys-NH₂-R Ala [式中、Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルである]であるものを含む。式(VII)の好ましい化合物は、化合物番号62-69として同定された、"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に
出願されたPCT出願番号第PCT/US98/24210号記載の化合物を含む。

【0156】

好ましいそのようなエキセンディンアナログは、Xaa₁がHis、AlaまたはNorvalであるものを含む。より好ましくは、Xaa₁はHisまたはAlaである。最も好ましくは、Xaa₁はHisである。 40

【0157】

式(VII) [式中、Xaa₂はGlyである]の化合物が好ましい。

【0158】

式(VII) [式中、Xaa₃はAlaである]の化合物が好ましい。

【0159】

式(VII) [式中、Xaa₄がAlaである]の化合物が好ましい。

【0160】

式(VII) [式中、Xaa₉がAlaである]の化合物が好ましい。

【0161】

式(VII) [式中、Xaa₄は、Leu、ペンチルグリシンまたはMetである]の化合物が 50

好ましい。

【 0 1 6 2 】

式 (V I I) の好ましい化合物は、Xaa₂₅がTrpまたはPheであるものである。

【 0 1 6 3 】

式 (V I I) の好ましい化合物は、Xaa₆がAla、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₂がPheまたはナフチルアラニンであり；ならびにXaa₂₃がIleまたはValであるものである。

【 0 1 6 4 】

式 (V I I) [式中、Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンおよびN - アルキルアラニンから選択される] の化合物が好ましい。

10

【 0 1 6 5 】

好ましくは、Z₁は-NH₂である。

【 0 1 6 6 】

好ましくは、Z₂は-NH₂である。

【 0 1 6 7 】

1つの態様によると、式 (V I I) [式中、Xaa₁はAla、HisまたはTyr、より好ましくはAlaまたはHisであり；Xaa₂は、AlaまたはGlyであり；Xaa₆は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₄は、Ala、Leu、ペンチルグリシンまたはMetであり；Xaa₂₂は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃は、IleまたはValであり；Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN - アルキルアラニンから選択され；ならびにXaa₃₉は、SerまたはTyr、より好ましくはSerである] の化合物が好ましい。

20

【 0 1 6 8 】

特に好ましい態様によると、特に好ましい化合物は、式 (V I I) [式中：Xaa₁は、HisまたはAlaであり；Xaa₂は、GlyまたはAlaであり；Xaa₃は、Ala、AspまたはGluであり；Xaa₄は、AlaまたはGlyであり；Xaa₅は、AlaまたはThrであり；Xaa₆は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₇は、ThrまたはSerであり；Xaa₈は、Ala、SerまたはThrであり；Xaa₉は、Ala、AspまたはGluであり；Xaa₁₀は、Ala、Leuまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₁は、AlaまたはSerであり；Xaa₁₂は、AlaまたはLysであり；Xaa₁₃は、AlaまたはGlnであり；Xaa₁₄は、Ala、Leu、Metまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₅は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₆は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₇は、AlaまたはGluであり；Xaa₁₉は、AlaまたはValであり；Xaa₂₀は、AlaまたはArgであり；Xaa₂₁は、AlaまたはLeuであり；Xaa₂₂は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₃は、Ile、Valまたはtert-ブチルグリシンであり；Xaa₂₄は、Ala、GluまたはAspであり；Xaa₂₅は、Ala、TrpまたはPheであり；Xaa₂₆は、AlaまたはLeuであり；Xaa₂₇は、AlaまたはLysであり；Xaa₂₈は、AlaまたはAsnであり；Z₁は、-OH、-NH₂、Gly-Z₂、Gly Gly-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂、Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂またはGly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂であり；Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN - メチルアラニンであり；ならびにZ₂は、-OHまたは-NH₂であり；但し、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆、Xaa₂₇およびXaa₂₈のうち3つ以内はAlaであり；また、もしXaa₁が、His、ArgまたはTyrならば、Xaa₃、Xaa₄およびXaa₉のうち少なくとも1つは、Alaである] のものを含む。式 (V I I) の特に好ましい化合物は、配列番号 5 - 93として同定されたアミノ酸配列を有する "Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に出願されたPCT出願番号第PCT/US98/24210号記載のものを含む。

30

40

【 0 1 6 9 】

特に好ましい態様によると、式 (V I I) [式中、Xaa₁₄はAla、Leu、Ile、Valまたは

50

ペンチルグリシン、より好ましくはLeuまたはペンチルグリシンであり、Xaa25はAla、Phe、Tyrまたはナフチルアラニン、より好ましくはPheまたはナフチルアラニンである]の化合物が提供される。これらの化合物は、インビトロおよびインビボの両方、ならびに化合物の合成の間、酸化分解反応に対して、より感受性が低くなるだろう。

【 0 1 7 0 】

式 V I I I

また、式 (V I I I) [配列番号 3 0]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ X₁-Z₁ ;

10

[式中、

Xaa₁は、His、Arg、Tyr、Ala、Norval、Val、Norleuまたは4-イミダゾプロピオニルであり；

Xaa₂は、Ser、Gly、AlaまたはThrであり；

Xaa₃は、Ala、AspまたはGluであり；

Xaa₄は、Ala、Norval、Val、NorleuまたはGlyであり；

Xaa₅は、AlaまたはThrであり；

Xaa₆は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；

Xaa₇は、ThrまたはSerであり；

Xaa₈は、Ala、SerまたはThrであり；

20

Xaa₉は、Ala、Norval、Val、Norleu、AspまたはGluであり；

Xaa₁₀は、Ala、Leu、Ile、Val、ペンチルグリシンまたはMetであり；

Xaa₁₁は、AlaまたはSerであり；

Xaa₁₂は、AlaまたはLysであり；

Xaa₁₃は、AlaまたはGlnであり；

Xaa₁₄は、Ala、Leu、Ile、ペンチルグリシン、ValまたはMetであり；

Xaa₁₅は、AlaまたはGluであり；

Xaa₁₆は、AlaまたはGluであり；

Xaa₁₇は、AlaまたはGluであり；

Xaa₁₉は、AlaまたはValであり；

30

Xaa₂₀は、AlaまたはArgであり；

Xaa₂₁は、Ala、LeuまたはLys-NH -R (式中、Rは、Lys、Arg、C¹⁻¹⁰直鎖または分岐アルカノイルまたはシクロアレイル-アルカノイルである) であり；

Xaa₂₂は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；

Xaa₂₃は、Ile、Val、Leu、ペンチルグリシン、tert-ブチルグリシンまたはMetであり；

Xaa₂₄は、Ala、GluまたはAspであり；

Xaa₂₅は、Ala、Trp、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；

Xaa₂₆は、AlaまたはLeuであり；

X₁は、Lys Asn、Asn Lys、Lys-NH -R Asn、Asn Lys-NH -R、Lys-NH -R Ala、Ala Lys-NH -R (式中、Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルまたはシクロアルキルアルカノイルである) であり

40

Z₁は、-OH、

-NH₂、

Gly-Z₂、

Gly Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂、

50

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂、

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂または

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂であり；

Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈は、独立して、Pro、ホモプロリン、3Hyp、4Hyp、チオプロリン、N-アルキルグリシン、N-アルキルペンチルグリシンおよびN-アルキルアラニンよりなる群から選択され；ならびに

Z₂は、-OHまたは-NH₂であり；

但し、Xaa₃、Xaa₄、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₈、Xaa₉、Xaa₁₀、Xaa₁₁、Xaa₁₂、Xaa₁₃、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、Xaa₁₇、Xaa₁₉、Xaa₂₀、Xaa₂₁、Xaa₂₄、Xaa₂₅、Xaa₂₆のうちの3つ以内はAlaであり；また、もしXaa₁が、His、Arg、Tyr、または4-イミダゾプロピオニルならば、Xaa₃、Xaa₄およびXaa₉のうちの少なくとも1つはAlaである]の化合物を含む"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年11月13日に出願されたPCT出願番号第PCT/US98/24273号記載のペプチド化合物も提供される。

【0171】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₁がHis、Ala、Norvalまたは4-イミダゾプロピオニルであるものを含む。好ましくは、Xaa₁は、His、または4-イミダゾプロピオニルまたはAla、より好ましくは、Hisまたは4-イミダゾプロピオニルである。

【0172】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₂がGlyであるものを含む。

【0173】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₄がAlaであるものを含む。

【0174】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₉がAlaであるものを含む。

【0175】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₁₄がLeu、ペンチルグリシンまたはMetであるものを含む。

【0176】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₂₅がTrpまたはPheであるものを含む。

【0177】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₆がAla、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₂₂がPheまたはナフチルアラニンであり；およびXaa₂₃がIleまたはValであるものを含む。

【0178】

式(VIII)の好ましい化合物は、Z₁が-NH₂であるものを含む。

【0179】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₃₁、Xaa₃₆、Xaa₃₇およびXaa₃₈が、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンおよびN-アルキルアラニンよりなる群から選択されるものを含む。

【0180】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₃₉がSerまたはTyr、好ましくはSerであるものを含む。

【0181】

式(VIII)の好ましい化合物は、Z₂が-NH₂であるものを含む。

【0182】

式(VIII)の好ましい化合物は、Z₁が-NH₂であるものを含む。

【0183】

式(VIII)の好ましい化合物は、Xaa₂₁がLys-NH-R[式中、RはLys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルである]であるものを含む。

【0184】

10

20

30

40

50

式 (V I I I) の好ましい化合物は、 X_1 が Lys Asn、Lys-NH -R Asn、または Lys-NH -R Ala [式中、R は Lys、Arg、 C_1 - C_{10} 直鎖または分岐アルカノイルである] であるものを含む。

【 0 1 8 5 】

式 (V I I I) の好ましい化合物は、配列番号 9 5 - 1 1 0 として同定されたものから選択されるアミノ酸配列を有する "Novel Exendin Agonist Compounds" と題された 1 9 9 8 年 1 1 月 1 3 日に出願された P C T 出願番号第 P C T / U S 9 8 / 2 4 2 7 3 号記載のものを含む。

【 0 1 8 6 】

式 I X

本発明によると、特に有用な化合物は、式 (I X) [配列番号 3 1] :

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈
 Ser Lys Gln Xaa₉ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Leu Lys Asn Gly Gly Xaa₁₄
 Ser Ser Gly Ala Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈-Z

[式中 :

Xaa₁ は、His、Arg または Tyr であり ;

Xaa₂ は、Ser、Gly、Ala または Thr であり ;

Xaa₃ は、Asp または Glu であり ;

Xaa₄ は、Phe、Tyr または ナフタラニン であり ;

Xaa₅ は、Thr または Ser であり ;

Xaa₆ は、Ser または Thr であり ;

Xaa₇ は、Asp または Glu であり ;

Xaa₈ は、Leu、Ile、Val、ペンチルグリシン または Met であり ;

Xaa₉ は、Leu、Ile、ペンチルグリシン、Val または Met であり ;

Xaa₁₀ は、Phe、Tyr または ナフタラニン であり ;

Xaa₁₁ は、Ile、Val、Leu、ペンチルグリシン、tert-ブチルグリシン または Met であり ;

Xaa₁₂ は、Glu または Asp であり ; Xaa₁₃ は、Trp、Phe、Tyr、または ナフチルアラニン であり ;

Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆ および Xaa₁₇ は、独立して、Pro、ホモプロリン、3Hyp、4Hyp、チオプロリン、N - アルキルグリシン、N - アルキルペンチルグリシン または N - アルキルアラニン であり ;

Xaa₁₈ は、Ser、Thr または Tyr であり ; ならびに Z は、-OH または -NH₂ であり ;

但し、該化合物は配列番号 1 2 または 1 4 のいずれの式も有さない] の化合物を含む "Use of Exendins And Agonists Thereof For The Reduction of Food Intake" と題された 1 9 9 8 年 1 月 7 日に出願された米国特許出願番号第 0 9 / 0 0 3 , 8 6 9 号に記載のアゴニスト活性を有するエキセンディンアナログである。N - アルキルグリシン、N - アルキルペンチルグリシン および N - アルキルアラニン に好ましい N - アルキル基は、好ましくは 1 ないし 約 6 の炭素原子、より好ましくは 1 ないし 4 の炭素原子を有する低級アルキル基を含む。また、式 (I X) の化合物の医薬上許容される塩も、本発明において有用である。

【 0 1 8 7 】

好ましいエキセンディンアナログは、Xaa₁ が His または Tyr であるものを含む。より好ましくは、Xaa₁ は His である。

【 0 1 8 8 】

Xaa₂ が Gly である化合物が好ましい。

【 0 1 8 9 】

Xaa₉ が、Leu、ペンチルグリシン または Met である化合物が好ましい。

【 0 1 9 0 】

好ましい化合物は、Xaa₁₃ が Trp または Phe であるものを含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 1 】

また、Xaa₄がPheまたはナフタラニン；Xaa₁₁がIleまたはValであり、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆およびXaa₁₇が、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN-アルキルアラニンから選択される化合物が好ましい。好ましくは、N-アルキルアラニンは、1ないし約6の炭素原子のN-アルキル基を有する。

【 0 1 9 2 】

特に好ましい態様によると、Xaa₁₅、Xaa₁₆およびXaa₁₇は同一のアミノ酸残基である。

【 0 1 9 3 】

Xaa₁₈がSerまたはTyr、より好ましくはSerである化合物が好ましい。

【 0 1 9 4 】

好ましくは、Zは-NH₂である。

【 0 1 9 5 】

1つの態様によると、式(VII) [式中、Xaa₁は、HisまたはTyr、より好ましくはHisであり；Xaa₂は、Glyであり；Xaa₄は、Pheまたはナフタラニンであり；Xaa₉は、Leu、ペンチルグリシンまたはMetであり；Xaa₁₀は、Pheまたはナフタラニンであり；Xaa₁₁は、IleまたはValであり；Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆およびXaa₁₇は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN-アルキルアラニンから選択され；ならびにXaa₁₈は、SerまたはTyr、より好ましくはSerである]の化合物が好ましい。より好ましくは、Zは-NH₂である。

【 0 1 9 6 】

特に好ましい態様によると、特に好ましい化合物は、式(IX) [式中： Xaa₁は、HisまたはArgであり；Xaa₂は、Glyであり；Xaa₃は、AspまたはGluであり；Xaa₄は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₅は、ThrまたはSerであり；Xaa₆は、SerまたはThrであり；Xaa₇は、AspまたはGluであり；Xaa₈は、Leuまたはペンチルグリシンであり；Xaa₉は、Leuまたはペンチルグリシンであり；Xaa₁₀は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₁は、Ile、Valまたはt-ブチルチルグリシンであり；Xaa₁₂は、GluまたはAspであり；Xaa₁₃は、TrpまたはPheであり；Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆、およびXaa₁₇は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリン、またはN-メチルアラニンであり；Xaa₁₈は、SerまたはTyrであり；ならびにZは、-OHまたは-NH₂であり；但し、該化合物は配列番号7または9のいずれの式も有さない]のものを含む。より好ましくは、Zは、-NH₂である。

【 0 1 9 7 】

特に好ましい態様によると、Xaa₉がLeu、Ile、Valまたはペンチルグリシン、より好ましくはLeuまたはペンチルグリシンであり、Xaa₁₃がPhe、Tyrまたはナフチルアラニン、より好ましくはPheまたはナフチルアラニンである化合物が提供される。これらの化合物は、作用の有利な持続を呈し、インピトロおよびインピボの両方、ならびに化合物の合成の間、酸化的分解反応の影響を受けにくいと考えられている。

【 0 1 9 8 】

式X

また、式(X) [配列番号： 3 2]：

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈
 Ser Lys Gln Xaa₉ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Leu X₁ Gly Gly Xaa₁₄
 Ser Ser Gly Ala Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈-Z

[式中：

Xaa₁は、His、Arg、Tyrまたは4-イミダゾプロピオニルであり；

Xaa₂は、Ser、Gly、AlaまたはThrであり；

Xaa₃は、AspまたはGluであり；

Xaa₄は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；

Xaa₅は、ThrまたはSerであり；

Xaa₆は、SerまたはThrであり；

Xaa₇は、AspまたはGluであり；

10

20

30

40

50

Xaa₈は、Leu、Ile、Val、ペンチルグリシンまたはMetであり；
 Xaa₉は、Leu、Ile、ペンチルグリシン、ValまたはMetであり；
 Xaa₁₀は、Phe、Tyrまたはナフチルアラニンであり；
 Xaa₁₁は、Ile、Val、Leu、ペンチルグリシン、tert-ブチルグリシンまたはMetであり；
 Xaa₁₂は、GluまたはAspであり；
 Xaa₁₃は、Trp、Phe、Tyr、またはナフチルアラニンであり；X₁は、Lys Asn、Asn Lys、Lys-NH-R Asn、Asn Lys-NH-R（式中、Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルまたはシクロアルキルアルカノイルである）であり；
 Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆およびXaa₁₇は、独立して、Pro、ホモプロリン、3Hyp、4Hyp、チオプロリン、N-アルキルグリシン、N-アルキルペンチルグリシンまたはN-アルキアラニンであり；
 Xaa₁₈は、Ser、ThrまたはTyrであり；Zは、-OHまたは-NH₂であり；
 但し、該化合物は配列番号7または9いずれの式も有さない]の化合物を含む"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年8月6日に出願されたPCT出願番号第PCT/US98/16387号に記載の化合物も提供される。式(X)の適当な化合物は、配列番号37-40のアミノ酸配列を有する"Novel Exendin Agonist Compounds"と題された1998年8月6日に出願されたPCT出願番号第PCT/US98/16387号に記載の化合物を含む。

【0199】

式(X)の好ましいエキセンディンアナログは、Xaa₁が、His、Tyrまたは4-イミダゾプロピオニルであるものを含む。より好ましくは、Xaa₁はHisまたは4-イミダゾプロピオニルである。

【0200】

式(X) [式中、Xaa₂はGlyである]の化合物が好ましい。

【0201】

式(X) [式中、Xaa₉はLeu、ペンチルグリシンまたはMetである]の化合物が好ましい。

【0202】

式(X) [式中、Xaa₁₃はTrpまたはPheである]の化合物が好ましい。

【0203】

式(X) [式中、X₁は、Lys Asn、またはLys-NH-R Asn（式中、Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルである）である]の化合物が好ましい。

【0204】

また、式(X) [式中、Xaa₄はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₀はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₁はIleまたはValであり、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆およびXaa₁₇は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN-アルキルアラニンから選択される]の化合物が好ましい。特に好ましい態様によると、Xaa₁₈はSerまたはTyrである。Xaa₁₈がSerである化合物が好ましい。好ましくは、Zは-NH₂である。

【0205】

1つの好ましい態様によると、式(X) [式中、Xaa₄はPheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₀は、Pheまたはナフチルアラニンであり；Xaa₁₁は、IleまたはVal、X₁は、Lys Asn、またはLys-NH-R Asn（式中、Rは、Lys、Arg、C₁-C₁₀直鎖または分岐アルカノイルである）であり、Xaa₁₄、Xaa₁₅、Xaa₁₆およびXaa₁₇は、独立して、Pro、ホモプロリン、チオプロリンまたはN-アルキルアラニンから選択される]の化合物が好ましい。

【0206】

本明細書に記載されるペプチドであるエキセンディンアナログのようなエキセンディンおよびエキセンディンアゴニストは、例えば、本明細書中に引用によって援用されるEng, et al., J. Biol. Chem. 265:20259-62, 1990；およびEng, et al., J. Biol. Chem. 267:7402-05, 1992に記載のペプチド精製を介して調製することができる。別法として、ペプチドであるエキセンディンおよびエキセンディンアナログは、例えば、本明細書中に引

用によって援用されるRaufman, et al., J. Biol. Chem. 267:21432-37, 1992)に記載の、先に記載され、当該分野でよく知られている標準の固相ペプチド合成技術および好ましくは自動または半自動ペプチド合成器を用いる当業者に知られる方法によって調製することができる。

【0207】

また、ペプチドであるエキセンディンおよびエキセンディンアナログは、現在当該分野で知られる方法を用いる組換えDNA技術を用いて調製することができる。例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor (1989)参照。別法として、そのような化合物は、均一相ペプチド合成方法によって調製することができる。本発明において有用な非-ペプチド化合物は、当該分野で知られる方法によって調製可能である。例えば、リン酸塩含有アミノ酸およびそのようなアミノ酸を含有するペプチドは、当該分野で知られる方法によって調製することができる。例えば、Bartlett and Landen, Biorg. Chem. 14:356-377 (1986)参照。また、先に論議したように、GLP-1およびそのアゴニスト、アナログ、誘導體、変異体、および断片を作成および/または精製する方法を使用して、エキセンディン、そのアゴニスト、アナログ、誘導體、変異体、および断片を作成および/または精製することができる。

10

【0208】

本発明の組成物は、適当な医薬担体と併せて使用してもよい。そのような組成物は、治療上有効量のポリペプチド、および医薬上許容される担体または賦形剤を含む。本発明の組成物は、ヒトおよび他の動物対象を含む温血動物に対するいずれかの効果的な、医薬上許容される形態で、例えば、局所、洗浄、経口、坐剤、非経口、または注入可能な用量形態で、局所、バツカル、舌下、肺、または鼻噴霧または剤を送達するためのいずれかの他の有効な様式で、投与することができる。好ましくは、投与の経路は、剤の送達および/または局所化を最適化するように設計されるだろう。

20

【0209】

本発明の活性な組成物に加えて、医薬組成物は、活性化合物の医薬的に使用できる調製物への加工を促進させる適した賦形剤および助剤を含有し得る。経口用量形態は、錠剤、カプセル剤、顆粒、溶液、および懸濁液を網羅する。直腸投与可能な調製物は坐剤を含む。他の用量形態は、非経口または経口投与用の適当な溶液、およびバツカルまたは舌下投与可能な組成物を含む。

30

【0210】

本発明の医薬調製物は、当該分野でそれ自体よく知られた様式で製造される。例えば、医薬調製物は、慣用的な混合、顆粒化、溶解、および凍結乾燥プロセスの手段によって作成してもよい。使用されるプロセスは、最終的に、使用される活性成分の物理的特性によって決まるだろう。

【0211】

非経口投与用の適当な処方は、水溶性または水分散性形態における活性化合物の水溶液を含む。加えて、適当な油性注射懸濁液としての活性化合物の懸濁液を投与してもよい。適当な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪酸、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドを含む。水性注射懸濁液は、例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランを含めた、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。また、そのような組成物は、保存剤、湿潤剤、乳剤、および分散剤のようなアジュバントを含み得る。また、それらは、例えば、保菌フィルターを介する濾過によって、または組成物に滅菌剤を組み込むことによって滅菌されてもよい。また、それらは投与前に、滅菌水、生理食塩水、または他の注射媒体中に溶解または懸濁され得る滅菌固体組成物の形態で製造することができる。

40

【0212】

慣用的な担体との投与に加えて、活性成分は、携帯用の輸液ポンプのような、当業者に知られた様々な特別な送達薬物技術によって投与することができる。

【0213】

50

投与のためのさらなる処方は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Wiley Publishing (1990)に記載のように当該分野で知られた方法および量に従い作成することができ、その開示は、その全文において、本明細書中に引用によって援用される。

【0214】

本発明の組成物は、不整脈を予防しおよび/または活動性不整脈を治療するのに十分な量で、医薬上許容される担体と一緒に投与することができる。本発明の化合物は、高用量であっても、非常に低い毒性および非常に低い程度の副作用を有する。本発明の化合物の用量範囲は、不整脈の予防または治療に使用されるか、投与の経路、所望の用量スケジュール、患者の肉体的健康等のような多くの要因によって変動するだろう。

【0215】

次の範囲に制限するのではなく、説明としてのみ提供するが、本発明における使用のための例示的用量範囲は、選択された組成物によって、0.001 pmol/kgないし500 nmol/kg/日を含み得る。用量範囲の下限は、約0.001 pmol/kg、0.01 pmol/kg、0.1 pmol/kg、1 pmol/kg、10 pmol/kg、100 pmol/kgであり得る。用量範囲の上限は、約10 pmol/kg、100 pmol/kg、1 nmol/kg、10 nmol/kg、100 nmol/kg、250 nmol/kgまたは500 nmol/kgであり得る。所望の用量は、選択された活性組成物によって変動するだろう。また、所望の用量は、投与の経路および処方を含む他の要因によって決まるだろう。例えば、連続的注入ならびに大量投与および徐放性処方が考えられる。投与の経路は、筋肉内、静脈内、皮下、皮内、経皮、関節内、髄腔内等を含む。また、粘膜送達も考えられる。これらの経路は、経口、経鼻、舌下、直腸、肺およびバツカル経路を含むがこれらに限定されるものではなく、これらは、液体、半固体または固体形態のペプチドの投与を含み得る。

10

20

30

【0216】

静脈内(I.V.)による連続的注入のための例示的用量は、約0.1 pmol/kg/分ないし10 pmol/kg/分であってもよく、皮下(s.c.)による連続的注入に対しては、約0.1 pmol/kg/分ないし75 pmol/kg/分で、I.V.による単一注射(ボラス)に対しては、0.1 nmol/kgないし2.0 nmol/kgであり、s.c.に対しては約0.1 pmol/kg/分ないし100 nmol/kgであってもよい。前述の用量は、単一用量として投与されてもよく、あるいは投与のために、複数の用量に分けられてもよい。本発明のペプチドは、1日に1回ないし数回投与されてもよい。

【0217】

GLP-1ペプチドの投与の好ましい方法は、連続的投与を介してであってもよいが、上記の送達の他の形態も考えられる。しかしながら、例示的用量割合は、徐放性経皮、筋肉内、腹腔内、徐放性で注射された持続性薬剤、肺吸入法、ならびに静脈内、バツカル、パッチまたは他の徐放性送達方法によって送達されるGLP-1の約1ないし約10 pmol/kg/分の範囲内であり得る。本発明の分解耐性GLP-1アナログ、誘導体または変異体、エキセンディン、アナログ、誘導体または変異体、および他の分子は、持続的に送達される必要はないが、ボラスまたは徐放性用量に適しており、記載されるものよりずっと低い用量であってもよい。

40

【0218】

また、担体成分と適合性のある本発明の組成物以外の他の薬物を、医薬処方に配合してもよい。そのような薬物は、当業者によってすぐに確認でき、例えば、消炎剤、利尿剤、血管拡張剤等を含み得る。

【0219】

本発明では、本発明の組成物の上記の活性形態の使用が考えられるのみならず、当該化合物に代謝されるプロドラッグ(プロフォーム)およびその生物学的に活性な塩形態、ならびに同一の医薬効果を供する光学異性体も含む。

【0220】

50

また、本発明の組成物を、ペプチドの生物学的活性を高めるまたは長引かせるために、ペプチドのインピボ半減期を促進する当該分野で知られる剤と併せて使用することができる。例えば、分子または化学部位を、その投与の前に、本発明の組成物に共有結合させてもよい。別法として、促進剤を、組成物と同時に投与してもよい。なおさらに、剤は、組成物の投与と同時にまたは後で投与されてもよい本発明の組成物の酵素分解を阻害することが分かっている分子を含み得る。そのような分子は、例えば、経口的に、注射によって、または当該分野で知られるいずれかの他の手段によって投与され得る。

【0221】

本発明に従い、医薬上許容される担体と併せた本発明の組成物は、心不整脈の発生を予防するために、好ましくは、虚血事象後の最初の4時間以内に投与される。(効率的なインスリン分泌を維持するために)血糖値を ≥ 5 mMに維持することが必要ならば、本発明の組成物は、グルコース(5%)と共投与してもよい。同様に、膜 $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ の活性化が、 K^+ の細胞内空間へのシフトを招く限り、カリウム(K^+)の共投与が考えられる。

10

【0222】

再灌流に関して、本発明の組成物による治療は、同時に行われるか、あるいは、血栓または他の閉塞性物質によって閉塞された動脈内の流れを再確立する療法(例えば、血栓溶解療法)後、または血管形成術、冠状動脈バイパス接合、または冠動脈内ステントの設置のような介入後出来るだけ早く行われるべきである。治療はその後続くべきである。心臓手術の場合、治療は、好ましくは、手術前12ないし24時間、麻酔の開始から大動脈遮断までの手術の間、および手術後少なくとも72時間クランプを外した直後に開始するべきである。先に説明したように、フリーラジカル捕捉剤または抗酸化剤の共投与は、再灌流回復をさらに助けるだろう。

20

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月27日(2005.9.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

[2006514035000001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/40504
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 38/22; C07K 14/575 US CL : 514/12; 530/324 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/12; 530/324 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NIKOLAIDIS et al. GLP-1 improves myocardial performance in conscious dogs with pacing induced heart failure. Journal of the American College of Cardiology. February 2001, Vol. 37, No. 2, Supplement 1, abstract #886-5, page 218A.	1-17
X	US 6,284,725 B1 (COOLIDGE et al) 04 September 2001 (04.09.2001), column 2, full paragraph 1; column 4, full paragraphs 1-2; column 6, full paragraph 3; paragraph bridging columns 6-7; column 7, full paragraph 1; column 11, full paragraph 1.	1-3, 7-9, 17
Y		4-6, 10-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 15 September 2004 (15.09.2004)		Date of mailing of the international search report 07 OCT 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer David S Roman <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600

PCT/US03/40504

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0107206 A1 (COOLIDGE et al) 08 August 2002 (08.08.2002), paragraphs 0011, 0012, 0016, 0026, 0029, Table 1.	1-3, 7, 8, 17
--		-----
Y		4-6, 10-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/40504

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
APS, MEDLINE
search terms: GLP-1, exendin, arrhythmia, heart rate, ischemic

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7004 (2006.01)	A 6 1 K 31/7004	
A 6 1 K 33/14 (2006.01)	A 6 1 K 33/14	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
C 0 7 K 14/46 (2006.01)	C 0 7 K 14/46	Z N A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 デイビッド・アール・ハサウェイ

アメリカ合衆国 6 8 5 1 6 ネブラスカ州リンカーン、オクス・ホロー・ロード 6 2 0 1 番

(72) 発明者 アラン・ディ・バロン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ベイウィンド・ポイント 1 2 8 6 3 番

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA19 BA01 BA08 DB01 DB35 MA02 NA14 ZA36
 ZC03 ZC33 ZC35 ZC37 ZC75
 4C086 AA01 AA02 EA01 HA02 MA02 MA04 NA14 ZA36 ZC03 ZC33
 ZC35 ZC37 ZC75
 4H045 AA10 AA30 BA09 CA40 EA23