

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年8月31日(2017.8.31)

【公表番号】特表2016-532681(P2016-532681A)

【公表日】平成28年10月20日(2016.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2016-060

【出願番号】特願2016-529807(P2016-529807)

【国際特許分類】

C 07 K	7/08	(2006.01)
C 07 K	7/06	(2006.01)
C 07 K	14/765	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 P	9/04	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	9/06	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	7/08	Z N A
C 07 K	7/06	
C 07 K	14/765	
A 61 K	37/02	
A 61 K	45/00	
A 61 P	9/04	
A 61 P	11/00	
A 61 P	9/12	
A 61 P	9/06	
A 61 P	9/00	
A 61 P	9/10	
A 61 P	3/04	
A 61 P	21/00	
A 61 P	15/00	
A 61 P	43/00	1 2 3
A 61 P	43/00	1 2 1
C 07 K	19/00	

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月21日(2017.7.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式 I (配列番号1) を有する環状ポリペプチド：

【化0】

X1-R-X3-X4-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13

|

[式中、

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、存在しない、Q、A、もしくはpEのいずれかであり、またはX1は、C、c、hC、D-hCから選択され；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖は、X7の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X3は、Pであり、またはX3は、C、c、hC、およびD-hCから選択され；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖は、X7の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X4は、Rであり、またはX4は、C、c、hC、およびD-hCから選択され；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖は、X7の側鎖とジスルフィド結合を形成し、ここで、X1、X3、およびX4の1つだけは、C、c、hC、およびD-hCから選択される含硫アミノ酸であり、

X7は、C、c、hC、またはD-hCであり；かつ、X7の側鎖は、X1、X3、またはX4いずれかのC、c、hC、またはD-hCの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X8は、KまたはFであり、

X9は、G、A、aであり、または存在せず、

X10は、Pであり、または存在せず、

X11は、D-Nle、Nle、M、またはfであり、かつ、

X12は、存在しない、またはP、f、a、D-Nva、もしくはD-Abuであり、

X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、または(N-Me)F、F、f、a、y、およびNa1から選択され；ここで、

Nleは、L-ノルロイシンであり、

D-Nleは、D-ノルロイシンであり、

D-hCは、D-ホモシステインであり、

hCは、L-ホモシステインであり、

Na1は、L-ナファタリン(L-naphthaline)であり、

D-Nvaは、D-ノルバリンであり、

D-Abuは、D-2-アミノ酪酸であり、

pEは、L-ピログルタミン酸である]

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩、またはこれらと実質的に同等なポリペプチド。

【請求項2】

式II (配列番号2) :

【化1】

X1-R-P-X4-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13

II

[式中、

X 1 は、ポリペプチドの N 末端であり、かつ、存在しないか、または Q、A、および p E から選択されるかのいずれかであり、

X 4 は、C、c、h C、または D - h C であり、

X 7 は、C、c、h C、または D - h C であり；かつ、X 7 の側鎖は、X 4 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 8 は、K または F であり、

X 9 は、G、A、a であり、または存在せず、

X 10 は、P であり、または存在せず、

X 11 は、D - N l e、N l e、M、または f であり、かつ、

X 12 は、存在しないか、または P、f、a、D - N v a、および D - A b u から選択され、

X 13 は、C 末端であり、かつ、存在しないか、または F、(N - M e) F、f、a、y、および N a l から選択される]

を有する、請求項 1 に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 3】

式 I I I (配列番号 4) :

【化 2】

X1-R-P-R-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13



III

[式中、

X 1 は、ポリペプチドの N 末端であり、かつ、C、c、h C、および D - h C から選択され、

X 7 は、C、c、h C、または D - h C であり；ここで、X 7 の側鎖は、X 1 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 8 は、K または F であり、

X 9 は、G、A、a であり、または存在せず、

X 10 は、P であり、または存在せず、

X 11 は、D - N l e、N l e、M、または f であり、かつ、

X 12 は、存在しないか、または P、f、a、D - N v a、および D - A b u から選択され、

X 13 は、C 末端であり、かつ、存在しないか、または (N - M e) F、F、f、a、y、および N a l から選択される]

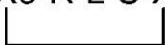
を有する、請求項 1 に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 4】

式 I V (配列番号 5) :

【化 3】

X1-R-X3-R-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13



IV

[式中、

X 1 は、ポリペプチドの N 末端であり、かつ、存在しない、Q、A、または p E のいず

れかであり、

X 3 は、 C、 c、 h C、 または D - h C であり；ここで、 C、 c、 h C、 または D - h C の側鎖、

X 7 は、 C、 c、 h C、 または D - h C であり；かつ、 X 7 の側鎖は、 X 3 の C、 c、 h C、 または D - h C の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 8 は、 K または F であり、

X 9 は、 G、 A、 a であり、または存在せず、

X 10 は、 P であり、または存在せず、

X 11 は、 D - N 1 e、 N 1 e、 M、 または f であり、かつ、

X 12 は、存在しないか、または P、 f、 a、 D - N v a、および D - A b u から選択され、

X 13 は、 C 末端であり、かつ、存在しないか、または (N - M e) F、 F、 f、 a、 y、および N a l から選択される】

を有する、請求項 1 に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 5】

X 1 が p E である、請求項 1、 2、 および 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 6】

X 13 が F または f である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 7】

X 13 が存在しない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 8】

X 12 が存在しない、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、およびエステル、もしくは塩。

【請求項 9】

C 末端がアミドである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドの塩。

【請求項 10】

C 末端が、式 - C (O) - R 2 のアミドであり、R 2 が、 - N H ₂、 - N H - M e、 - N H - N H B n、または - N H - (C H ₂) ₂ - P h である、請求項 9 に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドの塩。

【請求項 11】

X 8 が K である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 12】

X 9 が G である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 13】

X 10 が P である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 14】

X 11 が N 1 e または D - N 1 e である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項 15】

【表1】

Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NH(フェネチル)
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-(N-Me)F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NH ₂
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-Nal-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-hC*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-a-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NMe(フェネチル)
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-f-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-NH(フェネチル)
Ac-c*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-c*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-c*-R-P-R-L-S-c*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-c*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-(D-hC)*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-(D-hC)*-R-P-R-L-S-(D-hC)*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-(D-hC)*-R-P-R-L-S-(hC)*-K-G-P-f-a-f-OH
Ac-c-R-P-R-L-S-(hC)-K-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-F-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-a-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-A-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-NH ₂
pE-R-C*-R-L-S-(D-hC)*-K-G-P-f-a-f-OH
pE-R-c*-R-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-(D-abu)-f-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-(N-Me)F-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NH(フェネチル)
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-NH(フェネチル)
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-NH(フェネチル)
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-f-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-F-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
H-R-P-C*-L-S-C*-K-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-P-hC*-L-S-C*-K-G-P-f-a-f-OH
pE-R-P-c*-L-S-(D-hC)*-K-G-P-(D-Nle)-a-y-OH
pE-R-P-(D-hC)*-L-S-hC*-K-G-P-(D-Nle)-(D-Nva)-f-OH

[表において、「*」で印を付けた2つのアミノ酸は、ジスルフィドを形成しているアミノ酸を表す]

から選択される(出現する順に、それぞれ、配列番号19～57)、請求項1に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

【請求項16】

a. 請求項1から15のいずれか一項に記載のペプチドもしくはポリペプチド、またはそのアミド、エステル、もしくは塩と、

b. 半減期延長性部分と

を含むバイオコンジュゲートまたはその多量体であって、前記ペプチドまたはポリペプチドと半減期延長性部分は、場合によりリンカーを介して、共有結合によって連結または融合される、バイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項17】

前記半減期延長性部分が、IgG定常ドメインもしくはその断片またはヒト血清アルブミンである、請求項16に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

【請求項18】

医薬として使用するための、請求項1から17のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩、またはそのバイオコンジュゲート。

【請求項19】

APJ受容体のアゴニズムに反応を示す疾患または障害の治療または予防において使用するための、請求項1から17のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩、またはそのバイオコンジュゲート。

【請求項20】

急性非代償性心不全(ADHF)、慢性心不全、肺高血圧、心房細動、Brugada症候群、心室性頻拍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、再狭窄、虚血性心血管疾患、心筋症、心臓線維症、不整脈、水分貯留、糖尿病(妊娠糖尿病を含む)、肥満、末梢動脈疾患、脳血管発作、一過性脳虚血発作、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、熱傷(日焼けを含む)、または子癪前症の治療において使用するための、請求項1から17のいずれか一項に記載のポリペプチド、そのアミド、塩のエステル、またはそのバイオコンジュゲート。

【請求項21】

治療有効量の請求項1から17のいずれか一項に記載のポリペプチド、そのアミド、塩のエステル、またはそのバイオコンジュゲートと、1種または複数の治療活性のある共薬剤(co-agent)とを含む、組合せ。

【請求項22】

前記共薬剤が、イノトロープ、アドレナリン受容体遮断薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬(CCB)、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害薬、利尿薬、ApoA-I模倣薬、抗糖尿病薬、抗肥満薬、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロンシターゼ阻害薬(AASI)、CETP阻害薬、抗凝血薬、リラキシン、BNP(ネシリチド)、および/またはNEP阻害薬から選択される、請求項21に記載の組合せ。

【請求項23】

治療有効量の請求項1から17のいずれか一項に記載のポリペプチド、そのアミド、塩のエステル、またはそのバイオコンジュゲートと、1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0541

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0541】

こうして本発明の例示的な実施形態について述べてきたが、当業者は、内部の開示が例示的なものに過ぎないこと、ならびに本発明の範囲内で他の種々の代替形態、改造形態、および変更形態を案出してもよいことを留意すべきである。したがって、本発明は、本明細書で例示するような詳細な実施形態に限定されない。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

次式Iを有する環状ポリペプチド：

【化74】

X1-R-X3-X4-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13

|

[式中、]

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、存在しない、Q、A、もしくはpEのいずれかであり、またはX1は、C、c、hC、D-hCから選択され；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖は、X7の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X3は、Pであり、またはX3は、C、c、hC、およびD-hCから選択され；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖は、X7の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X4は、Rであり、またはX4は、C、c、hC、およびD-hCから選択され；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖は、X7の側鎖とジスルフィド結合を形成し、ここで、X1、X3、およびX4の1つだけは、C、c、hC、およびD-hCから選択される含硫アミノ酸であり、

X7は、C、c、hC、またはD-hCであり；かつ、X7の側鎖は、X1、X3、またはX4いずれかのC、c、hC、またはD-hCの側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X8は、KまたはFであり、

X9は、G、A、aであり、または存在せず、

X10は、Pであり、または存在せず、

X11は、D-Nle、Nle、M、またはfであり、かつ、

X12は、存在しない、またはP、f、a、D-Nva、もしくはD-Abuであり、

X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、または(N-Me)F、F、f、a、y、およびNa1から選択され；ここで、

Nleは、L-ノルロイシンであり、

D-Nleは、D-ノルロイシンであり、

D-hCは、D-ホモシステインであり、

hCは、L-ホモシステインであり、

Na1は、L-ナファタリン(L-naphthaline)であり、

D-Nvaは、D-ノルバリンであり、

D-Abuは、D-2-アミノ酪酸であり、

pEは、L-ピログルタミン酸である】

または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩、またはこれらと実質的に同等なポリペプチド。

[2]

式II：

【化75】

X1-R-P-X4-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13



II

[式中、]

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、存在しないか、またはQ、A、およびpEから選択されるかのいずれかであり、

X4は、C、c、hC、またはD-hCであり、

X7は、C、c、hC、またはD-hCであり；かつ、X7の側鎖は、X4の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X8は、KまたはFであり、

X9は、G、A、aであり、または存在せず、

X10は、Pであり、または存在せず、

X11は、D-Nle、Nle、M、またはfであり、かつ、

X12は、存在しないか、またはP、f、a、D-Nva、およびD-Abuから選択され、

X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、またはF、(N-Me)F、f、a、y、およびNalから選択される】

を有する、上記〔1〕に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[3]

式I I I :

【化76】

X1-R-P-R-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13



III

[式中、]

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、C、c、hC、およびD-hCから選択され、

X7は、C、c、hC、またはD-hCであり；ここで、X7の側鎖は、X1の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X8は、KまたはFであり、

X9は、G、A、aであり、または存在せず、

X10は、Pであり、または存在せず、

X11は、D-Nle、Nle、M、またはfであり、かつ、

X12は、存在しないか、またはP、f、a、D-Nva、およびD-Abuから選択され、

X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、または(N-Me)F、F、f、a、y、およびNalから選択される】

を有する、上記〔1〕に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[4]

式I V :

【化77】

X1-R-X3-R-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13



IV

[式中、

X1は、ポリペプチドのN末端であり、かつ、存在しない、Q、A、またはpEのいずれかであり、X3は、C、c、hC、またはD-hCであり；ここで、C、c、hC、またはD-hCの側鎖、X7は、C、c、hC、またはD-hCであり；かつ、X7の側鎖は、X3のC、c、hC、またはD-hCの側鎖とジスルフィド結合を形成し、X8は、KまたはFであり、X9は、G、A、aであり、または存在せず、X10は、Pであり、または存在せず、X11は、D-Nle、Nle、M、またはfであり、かつ、X12は、存在しないか、またはP、f、a、D-Nva、およびD-Abuから選択され、X13は、C末端であり、かつ、存在しないか、または(N-Me)F、F、f、a、y、およびNaIから選択される】を有する、上記[1]に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[5]

X1がpEである、上記[1]、[2]、および[4]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[6]

X1が存在しない、上記[1]、[2]、および[4]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[7]

N末端がアミドである、上記[1]から[4]および[6]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドの塩。

[8]

N末端が、式-NHRのアミドであり、Rが、アセチル、ベンゾイル、フェナシル、スクシニル、オクタノイル、4-フェニルブタノイル、4-C1-Ph-(CH₂)₃C(O)-、またはPh-CH₂CH₂NHC(O)-である、上記[7]に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドの塩。

[9]

X13がFまたはfである、上記[1]から[8]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[10]

X13が存在しない、上記[1]から[8]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[11]

X12が存在しない、上記[1]から[10]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、およびエステル、もしくは塩。

[12]

C末端がアミドである、上記[1]から[11]のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドの塩。

[1 3]

C末端が、式 - C (O) - R₂ のアミドであり、R₂ が、- NH₂、- NH - Me、- NH - NHBrn、または - NH - (CH₂)₂ - Ph である、上記 [1 2] に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドの塩。

[1 4]

X₈ が K である、上記 [1] から [1 3] のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 5]

X₉ が G である、上記 [1] から [1 4] のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 6]

X₁₀ が P である、上記 [1] から [1 5] のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 7]

X₁₁ が Nle または D - Nle である、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[1 8]

【表20】

Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NH(フェネチル)
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-(N-Me)F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NH ₂
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-Nal-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-hC*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-a-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NMe(フェネチル)
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-f-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-NH(フェネチル)
Ac-c*-R-P-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-c*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-c*-R-P-R-L-S-c*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-C*-R-P-R-L-S-c*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-(D-hC)*-R-P-R-L-S-hC*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-(D-hC)*-R-P-R-L-S-(D-hC)*-K-G-P-Nle-P-F-OH
Ac-(D-hC)*-R-P-R-L-S-(hC)*-K-G-P-f-a-f-OH
Ac-c-R-P-R-L-S-(hC)-K-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-F-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-a-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-A-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-C*-R-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-NH ₂
pE-R-C*-R-L-S-(D-hC)*-K-G-P-f-a-f-OH
pE-R-c*-R-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-(D-abu)-f-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-F-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-(N-Me)F-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-P-NH(フェネチル)
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-Nle-NH(フェネチル)
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-NH(フェネチル)
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-K-G-P-(D-Nle)-f-OH
pE-R-P-C*-L-S-C*-F-G-P-(D-Nle)-a-f-OH
H-R-P-C*-L-S-C*-K-(D-Nle)-a-f-OH
pE-R-P-hC*-L-S-C*-K-G-P-f-a-f-OH
pE-R-P-c*-L-S-(D-hC)*-K-G-P-(D-Nle)-a-y-OH
pE-R-P-(D-hC)*-L-S-hC*-K-G-P-(D-Nle)-(D-Nva)-f-OH

[表において、「*」で印を付けた2つのアミノ酸は、ジスルフィドを形成しているアミノ酸を表す]

から選択される、上記[1]に記載のポリペプチド、または前記ポリペプチドのアミド、エステル、もしくは塩。

[19]

a. 上記[1]から[18]のいずれか一項に記載のペプチドもしくはポリペプチド、またはそのアミド、エステル、もしくは塩と、

b. 半減期延長性部分と

を含むバイオコンジュゲートまたはその多量体であって、前記ペプチドまたはポリペプチドと半減期延長性部分は、場合によりリンカーを介して、共有結合によって連結または融合される、バイオコンジュゲートまたはその多量体。

[20]

前記半減期延長性部分が、IgG定常ドメインもしくはその断片またはヒト血清アルブミンである、上記[19]に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[21]

前記半減期延長性部分が、LALA変異(L234A, L235A)を有するFcLA
LA改变Fc断片である、上記[19]または[20]に記載のバイオコンジュゲート。

[22]

前記半減期延長性部分が、式I、II、III、またはIVのポリペプチドに、リンカーを介して融合されるFcドメインであり、ここで、前記リンカーは、次式：

- [GGGGS]n -

を有し、nは、1、2または3であるか、または前記リンカーは、GSまたはGGであり、前記の式I、II、III、またはIVのポリペプチドは、自然に存在するアミノ酸を含む、上記[21]に記載のバイオコンジュゲート。

[23]

前記ポリペプチドが、QRPC*LSC*KGPMF、C*RPRLSC*KGPM
PF、およびQRC*RLSC*KGPMF(ここで「*」で印を付けた2つのアミノ酸は、その側鎖を介してジスルフィド結合またはアミド結合を形成しているアミノ酸を表す)から選択される式Iのポリペプチドである、上記[22]に記載のバイオコンジュゲート。

[24]

前記半減期延長性部分が、C末端リシンが欠失している、またはアラニンで置き換えた改変Fcドメインである、上記[22]または[23]に記載のバイオコンジュゲート。

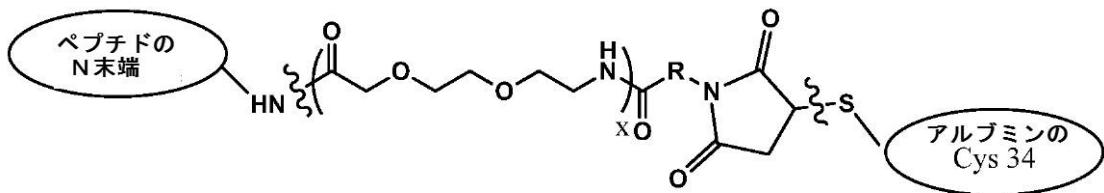
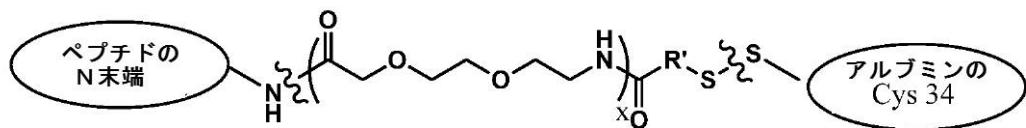
[25]

前記半減期延長性部分がヒト血清アルブミンである、上記[19]または[20]に記載のバイオコンジュゲートまたはその多量体。

[26]

前記ヒト血清アルブミンが、式I～IVのいずれか1つのポリペプチドのN末端に、次式のリンカー：

【化78】

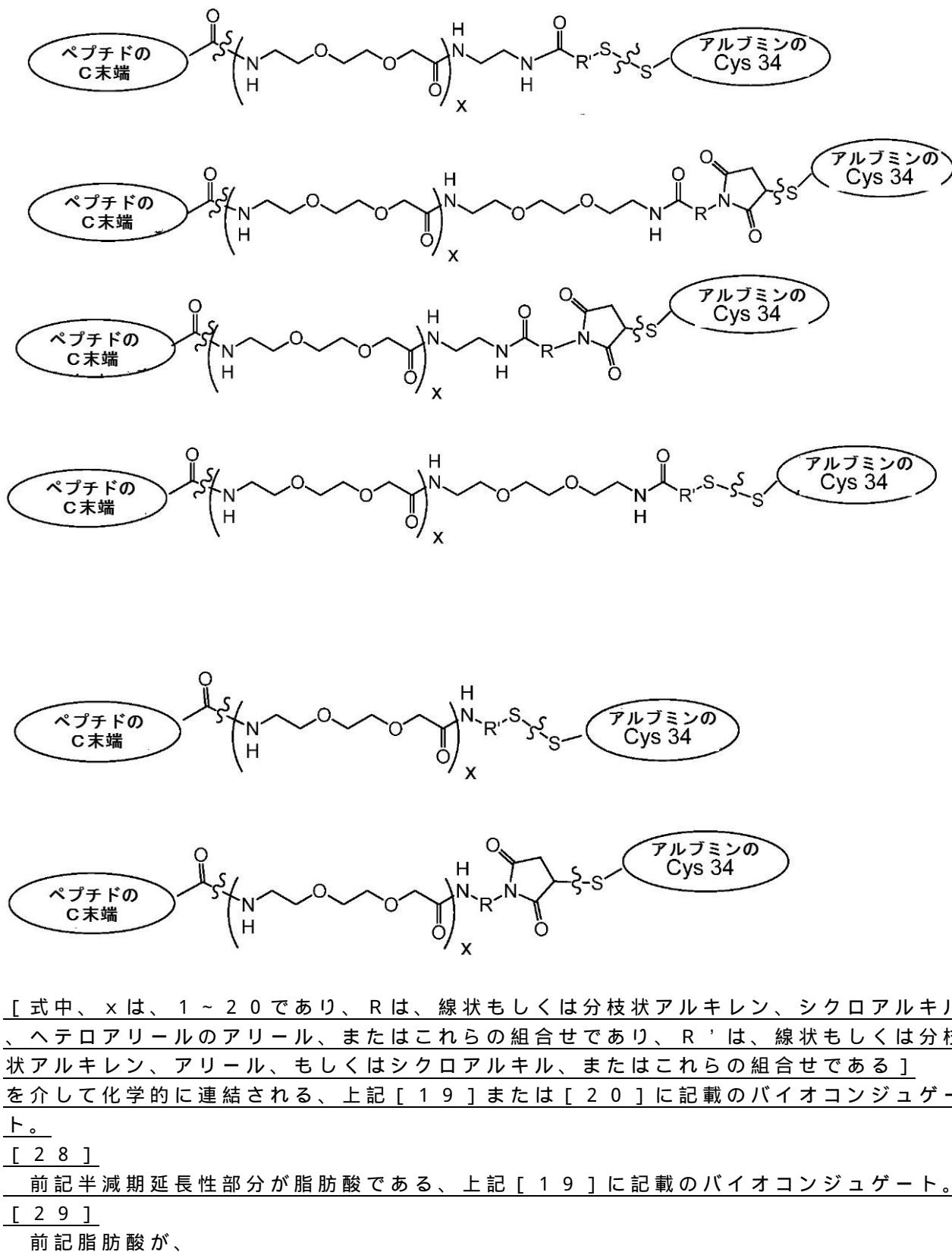


[式中、xは、1～20であり、Rは、線状もしくは分枝状アルキレン、シクロアルキル、ヘテロアリールのアリール、またはこれらの組合せであり、R'は、線状もしくは分枝状アルキレン、アリール、もしくはシクロアルキル、またはこれらの組合せである]を介して化学的に連結される、上記[25]に記載のバイオコンジュゲート。

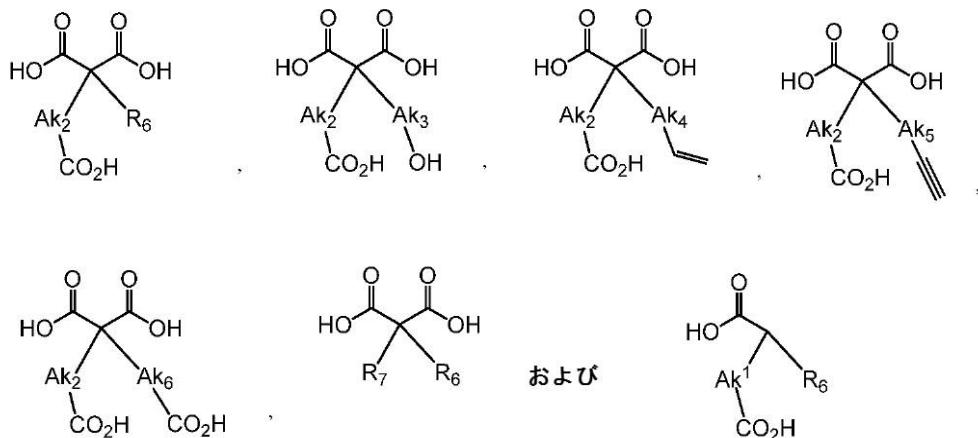
[27]

前記ヒト血清アルブミンが、式I～IVのいずれか1つのポリペプチドのC末端に、次式のリンカー：

【化79】



【化 8 0】

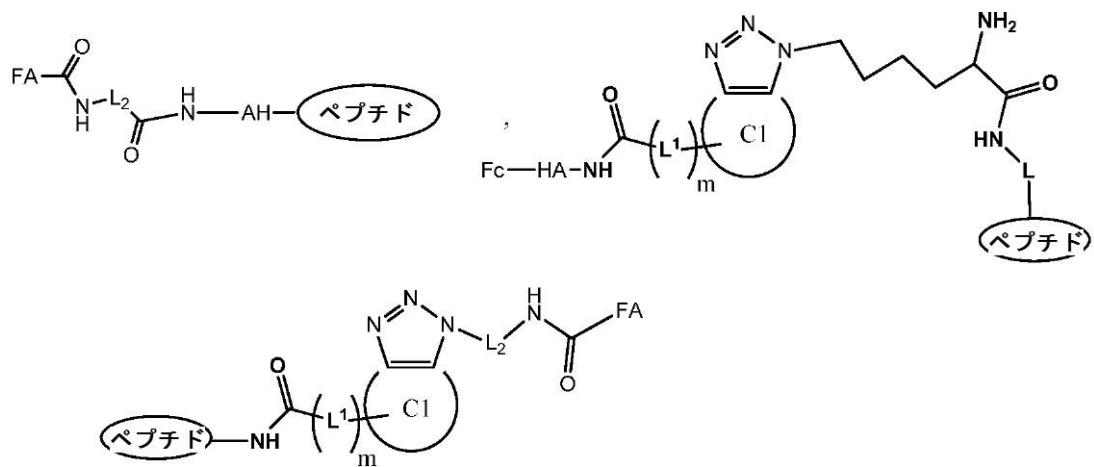


[式中、 Ak^2 、 Ak^3 、 Ak^4 、 Ak^5 、および Ak^6 は、独立して、(C₈~₂₀)アルキレンであり、 R^6 および R^7 は、独立して、(C₈~₂₀)アルキルである]から選択される、上記[28]に記載のバイオコンジュゲート。

[30]

次式：

【化 8 1】



または



[式中、ペプチドは、ペプチドのN末端であり、nは、1、2または3であり、mは、0または1であり、Aは、アラニンであり、Hは、ヒスチジンであり、L₂は、リンカーであり、C₁は、フッ素で場合により置換されている单環式、二環式、または三環式の炭素環系またはヘテロ環系であり、L¹は、C₁~C₂₀アルキレンリンカーであり、ここで、アルキレン鎖は、オキソ(=O)で場合により置換されており、かつ、ここで1個または複数の炭素は、OまたはNHで置き換えられる]を有する、上記[19]、[28]、または[29]に記載のバイオコンジュゲート。

[31]

その必要のある対象において、APJ受容体のアゴニズムに反応を示す疾患または障害

を治療または予防する方法であって、

治療有効量の上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩、またはそのバイオコンジュゲートを前記対象に投与する工程を含む、方法。

[32]

前記疾患または障害が、急性非代償性心不全（A D H F）、慢性心不全、肺高血圧、心房細動、Brugada症候群、心室性頻拍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、再狭窄、虚血性心血管疾患、心筋症、心臓線維症、不整脈、水分貯留、糖尿病（妊娠糖尿病を含む）、肥満、末梢動脈疾患、脳血管発作、一過性脳虚血発作、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、熱傷（日焼けを含む）、および子癇前症から選択される、上記 [31] に記載の方法。

[33]

医薬として使用するための、上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩、またはそのバイオコンジュゲート。

[34]

A P J受容体のアゴニズムに反応を示す疾患または障害の治療または予防において使用するための、上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載のポリペプチドまたはそのアミド、エステル、もしくは塩、またはそのバイオコンジュゲート。

[35]

急性非代償性心不全（A D H F）、慢性心不全、肺高血圧、心房細動、Brugada症候群、心室性頻拍、アテローム性動脈硬化症、高血圧、再狭窄、虚血性心血管疾患、心筋症、心臓線維症、不整脈、水分貯留、糖尿病（妊娠糖尿病を含む）、肥満、末梢動脈疾患、脳血管発作、一過性脳虚血発作、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、熱傷（日焼けを含む）、または子癇前症の治療において使用するための、上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載のポリペプチド、そのアミド、塩のエステル、またはそのバイオコンジュゲート。

[36]

治療有効量の上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載のポリペプチド、そのアミド、塩のエステル、またはそのバイオコンジュゲートと、1種または複数の治療活性のある共薬剤（co-agent）とを含む、組合せ。

[37]

前記共薬剤が、イノトロープ、アドレナリン受容体遮断薬、HMG-C o A還元酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素（A C E）阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬（C C B）、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害薬、利尿薬、A p o A - I模倣薬、抗糖尿病薬、抗肥満薬、アルドステロン受容体遮断薬、エンドセリン受容体遮断薬、アルドステロンシルバーゼ阻害薬（A S I）、C E T P阻害薬、抗凝血薬、リラキシン、B N P（ネシリチド）、および／またはN E P阻害薬から選択される、上記 [36] に記載の組合せ。

[38]

治療有効量の上記 [1] から [30] のいずれか一項に記載のポリペプチド、そのアミド、塩のエステル、またはそのバイオコンジュゲートと、1種または複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。