

【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 07K 7/08 (2006.01)

C 07K 7/06 (2006.01)

C 07K 14/765 (2006.01)

A 61K 38/00 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

A 61P 9/04 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 9/12 (2006.01)

A 61P 9/06 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

A 61P 21/00 (2006.01)

A 61P 15/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

C 07K 19/00 (2006.01)

【F I】

C 07K 7/08 Z N A

C 07K 7/06

C 07K 14/765

A 61K 37/02

A 61K 45/00

A 61P 9/04

A 61P 11/00

A 61P 9/12

A 61P 9/06

A 61P 9/00

A 61P 9/10

A 61P 3/04

A 61P 21/00

A 61P 15/00

A 61P 43/00 1 2 3

A 61P 43/00 1 2 1

C 07K 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

I

[ 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、もしくは p E のいずれかであり、または X 1 は、C、c、h C、D - h C から選択され；ここで、C、c、h C、または D - h C の側鎖は、X 7 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 3 は、P であり、または X 3 は、C、c、h C、および D - h C から選択され；ここで、C、c、h C、または D - h C の側鎖は、X 7 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 4 は、R であり、または X 4 は、C、c、h C、および D - h C から選択され；ここで、C、c、h C、または D - h C の側鎖は、X 7 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、ここで、X 1、X 3、および X 4 の 1 つだけは、C、c、h C、および D - h C から選択される含硫アミノ酸であり、

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 1、X 3、または X 4 いずれかの 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 l e、N l e、M、または f であり、かつ、

X 12 は、存在しない、または P、f、a、D - N v a、もしくは D - A b u であり、

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；ここで、

N l e は、L - ノルロイシンであり、

D - N l e は、D - ノルロイシンであり、

D - h C は、D - ホモシステインであり、

h C は、L - ホモシステインであり、

N a l は、L - ナファタリン ( L-naphathaline ) であり、

D - N v a は、D - ノルバリンであり、

D - A b u は、D - 2 - アミノ酪酸であり、

p E 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 I I (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

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 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 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 <sub>2</sub>、- N H - M e、- N H - N H B n、または - N H - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 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 l e または D - N l 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 <sub>2</sub>
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 <sub>2</sub>
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)、または子癇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、アルドステロンシンターゼ阻害薬(ASI)、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 7 4】

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

I

## [ 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、もしくは p E のいずれかであり、または X 1 は、C、c、h C、D - h C から選択され；ここで、C、c、h C、または D - h C の側鎖は、X 7 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 3 は、P であり、または X 3 は、C、c、h C、および D - h C から選択され；ここで、C、c、h C、または D - h C の側鎖は、X 7 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、

X 4 は、R であり、または X 4 は、C、c、h C、および D - h C から選択され；ここで、C、c、h C、または D - h C の側鎖は、X 7 の側鎖とジスルフィド結合を形成し、ここで、X 1、X 3、および X 4 の 1 つだけは、C、c、h C、および D - h C から選択される含硫アミノ酸であり、

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 1、X 3、または X 4 いずれかの 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 l e、N l e、M、または f であり、かつ、

X 12 は、存在しない、または P、f、a、D - N v a、もしくは D - A b u であり、

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；ここで、

N l e は、L - ノルロイシンであり、

D - N l e は、D - ノルロイシンであり、

D - h C は、D - ホモシステインであり、

h C は、L - ホモシステインであり、

N a l は、L - ナファタリン ( L-naphathaline ) であり、

D - N v a は、D - ノルバリンであり、

D - A b u は、D - 2 - アミノ酪酸であり、

p E 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 I I：

【化 7 5】

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 1 0 は、P であり、または存在せず、

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

X 1 2 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 1 3 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、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 7 6】

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 1 0 は、P であり、または存在せず、

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

X 1 2 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 1 3 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、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、

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 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、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 ]

X 1 が p E 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 ]

X 1 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 - N H R 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 - C l - P h - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C ( O ) -、または P h - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> N H C ( 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 ]

X 13 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 ]

X 13 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 ]

X 12 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  $-C(O)-R_2$  のアミドであり、 $R_2$  が、 $-NH_2$ 、 $-NH-Me$ 、 $-NH-NHBn$ 、または  $-NH-(CH_2)_2-Ph$  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 ]

X 8 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 ]

X 9 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 ]

X 1 0 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 ]

X 1 1 が N 1 e または D - N 1 e 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 2 0】

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 <sub>2</sub>
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 <sub>2</sub>
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FcLALA 改変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 \* KGPM PF、C \* RPRLSC \* KGPM PF、およびQRC \* RLSC \* KGPM PF (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られた改変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。

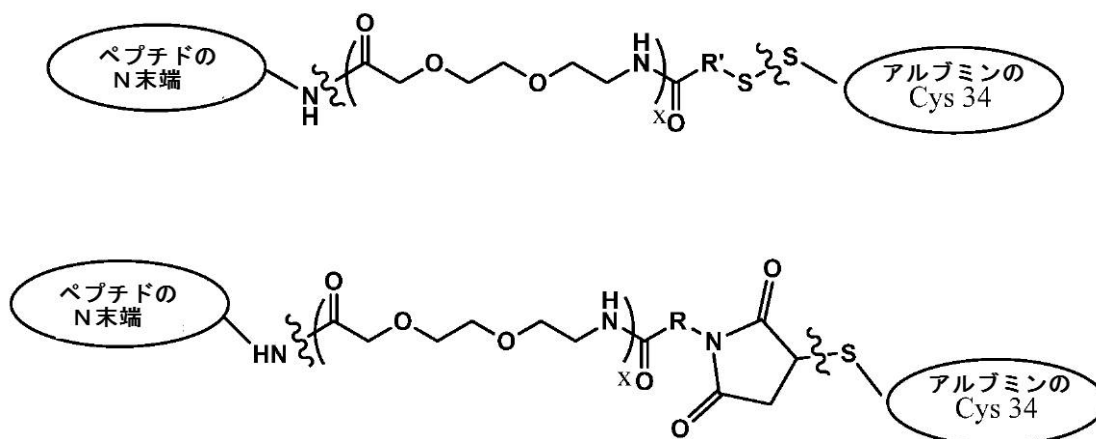
[ 25 ]

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 7 8】

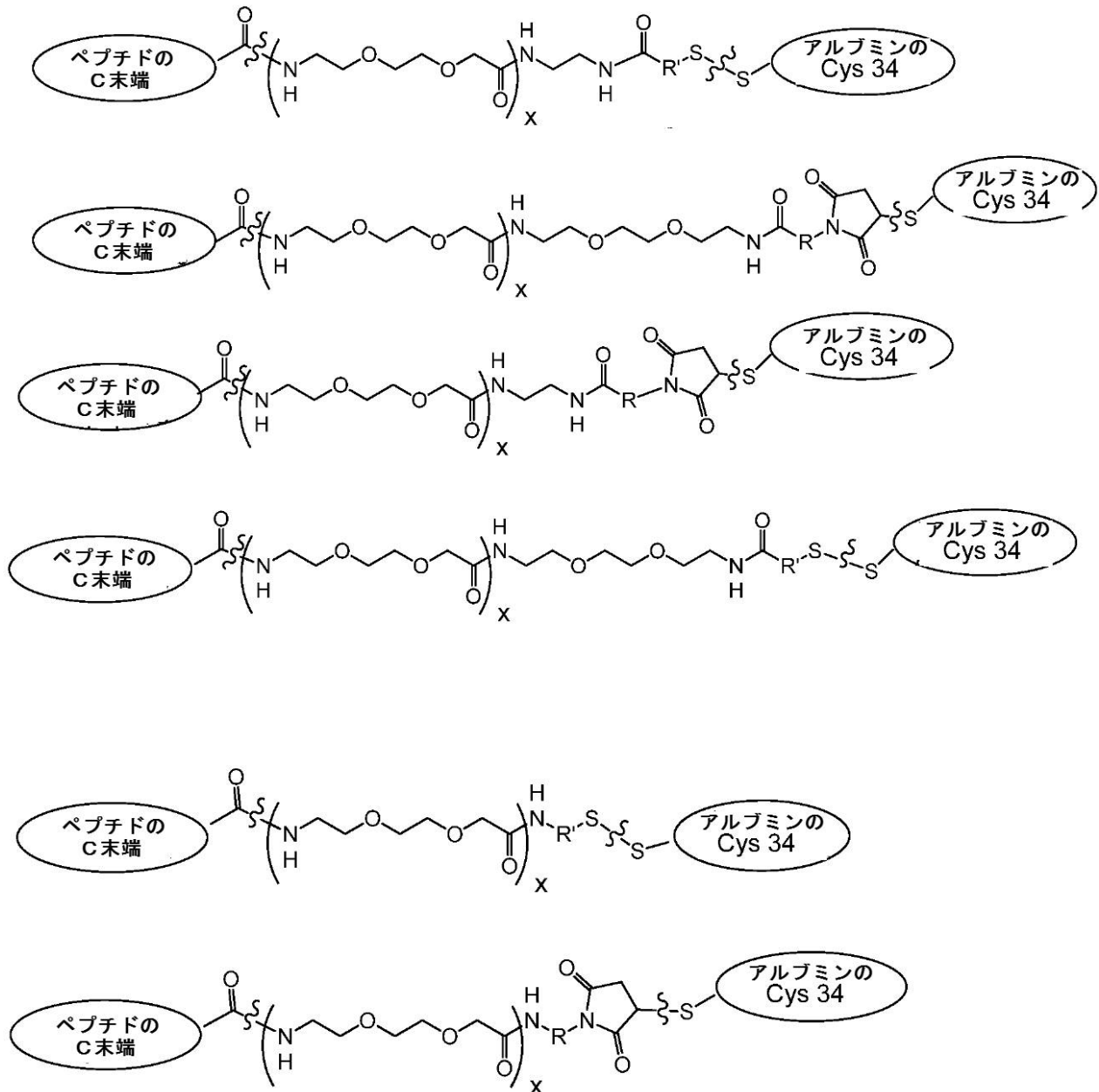


[ 式中、x は、1 ~ 20 であり、R は、線状もしくは分枝状アルキレン、シクロアルキル、ヘテロアリールのアリール、またはこれらの組合せであり、R' は、線状もしくは分枝状アルキレン、アリール、もしくはシクロアルキル、またはこれらの組合せである ] を介して化学的に連結される、上記 [ 25 ] に記載のバイオコンジュゲート。

[ 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 7 9】



[ 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 [ 19 ] または [ 20 ] に記載のバイオコンジュゲート。

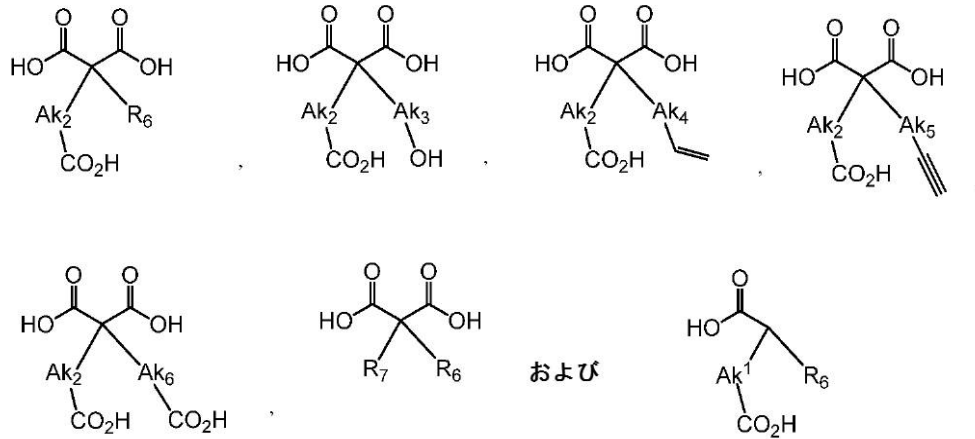
[ 28 ]

前記半減期延長性部分が脂肪酸である、上記 [ 19 ] に記載のバイオコンジュゲート。

[ 29 ]

前記脂肪酸が、

## 【化 8 0】

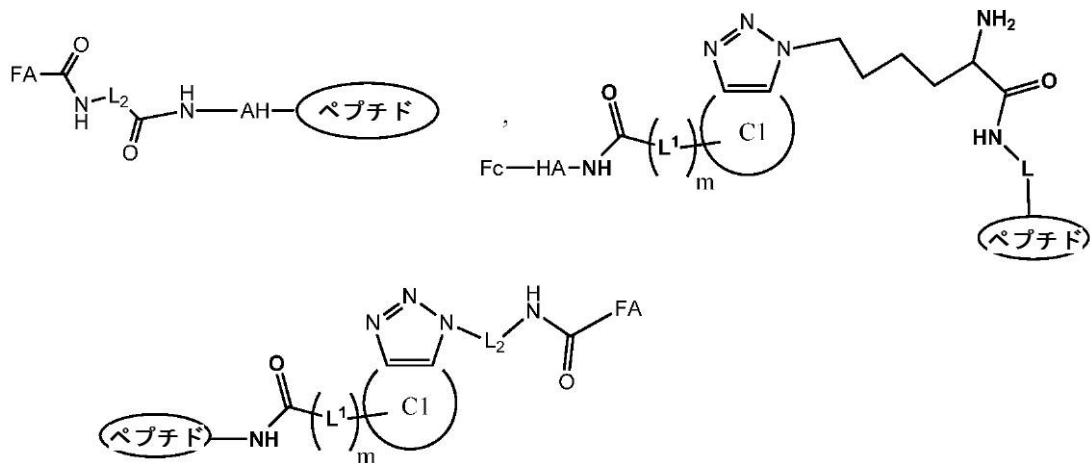


[ 式中、 $Ak^2$ 、 $Ak^3$ 、 $Ak^4$ 、 $Ak^5$ 、および  $Ak^6$  は、独立して、 $(C_{8 \sim 20})$  アルキレンであり、 $R^6$  および  $R^7$  は、独立して、 $(C_{8 \sim 20})$  アルキルである ] から選択される、上記 [ 2 8 ] に記載のバイオコンジュゲート。

## [ 3 0 ]

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、 $L^2$  は、リンカーであり、 $C^1$  は、フッ素で場合により置換されている単環式、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、 $L^1$  は、 $C^1 \sim C^{20}$  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 [ 1 9 ]、[ 2 8 ]、または [ 2 9 ] に記載のバイオコンジュゲート。

## [ 3 1 ]

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 [ 3 0 ] 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。

[ 3 2 ]

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、B r u g a d a 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 [ 3 1 ] に記載の方法。

[ 3 3 ]

医薬として使用するための、上記 [ 1 ] から [ 3 0 ] 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。

[ 3 4 ]

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 [ 3 0 ] 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。

[ 3 5 ]

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、B r u g a d a 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 [ 3 0 ] 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。

[ 3 6 ]

治療有効量の上記 [ 1 ] から [ 3 0 ] 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。

[ 3 7 ]

前記共薬剤が、イノトロープ、アドレナリン受容体遮断薬、H M G - C o A 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン I I 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、アルドステロンシンターゼ阻害薬 ( 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 [ 3 6 ] に記載の組合せ。

[ 3 8 ]

治療有効量の上記 [ 1 ] から [ 3 0 ] 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。