

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7675648号
(P7675648)

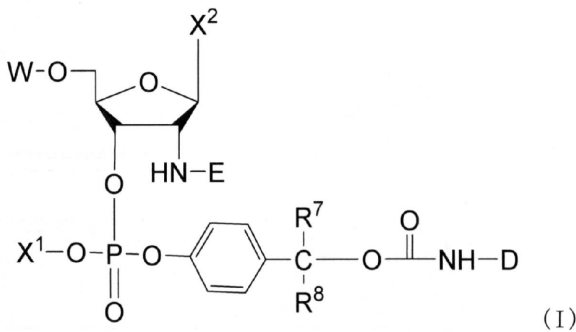
(45)発行日 令和7年5月13日(2025.5.13)

(24)登録日 令和7年5月1日(2025.5.1)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 K	14/605 (2006.01)	C 0 7 K	14/605	Z N A
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	
請求項の数 16 (全159頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-513792(P2021-513792)	(73)特許権者	519300563	
(86)(22)出願日	令和1年9月12日(2019.9.12)		キアベグ ファーマシューティカルズ ア	
(65)公表番号	特表2021-535920(P2021-535920		クチエボラグ	
	A)		スウェーデン王国 7 5 4 5 0 ウプサ	
(43)公表日	令和3年12月23日(2021.12.23)		ラ, ヴァーディングス アレー 3 2 B	
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/057715	(74)代理人	100092783	
(87)国際公開番号	WO2020/053815		弁理士 小林 浩	
(87)国際公開日	令和2年3月19日(2020.3.19)	(74)代理人	100120134	
審査請求日	令和4年9月9日(2022.9.9)		弁理士 大森 規雄	
(31)優先権主張番号	62/730,341	(74)代理人	100194423	
(32)優先日	平成30年9月12日(2018.9.12)		弁理士 植竹 友紀子	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	クファトコフスキ, マレク	
(31)優先権主張番号	62/730,935		スウェーデン王国 7 5 6 4 5 ウプサ	
(32)優先日	平成30年9月13日(2018.9.13)	(72)発明者	ラ, メランベージェン 7 A	
	最終頁に続く		サンド, クリスチャン	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 放出可能な G L P − 1 コンジュゲート

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式 (I) の化合物、
【化 1 A】



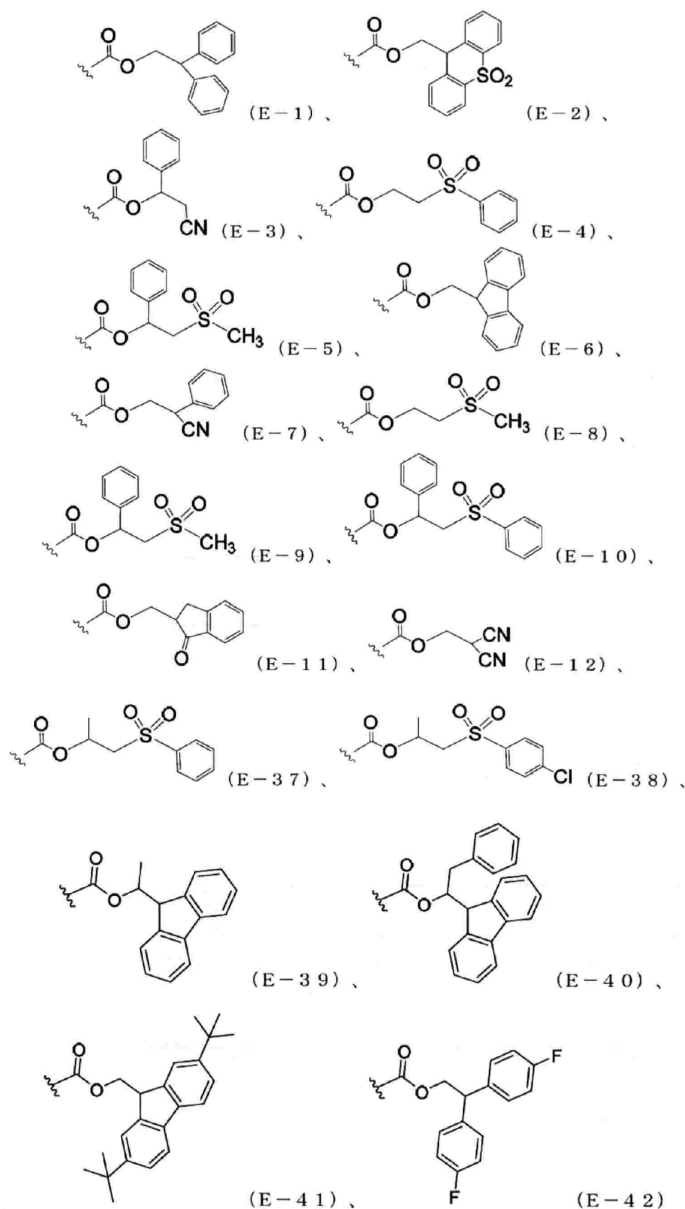
またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
X¹が、ポリエチレングリコールであり、
X²が、核酸塩基であり、
Wが、H、アシル基、および保護基からなる群から選択され、
Dが、G L P − 1 ポリペプチドまたはその類似体であり、前記 G L P − 1 ポリペプチド
またはその類似体は、リラグルチド又はその断片であり、前記断片が、配列番号 4 , 5 ,

6 または 7 のアミノ酸配列を有し、

R^7 および R^8 が、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択され、

E が、以下の式 (E-1) ~ (E-12) および (E-37) ~ (E-42) のうちのいずれか 1 つの切断可能な部分であり、

【化 10】



式中、式 (E-1) ~ (E-12) 、 (E-37) または (E-39) ~ (E-41) のフェニル環のうちのいずれか 1 つは、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{1-10} アルコキシ、OH、 NO_2 、CN、ハロゲン、およびアシルから選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意に置換される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記ポリエチレングリコールが、直鎖状である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ポリエチレングリコールが、分岐状である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記ポリエチレングリコールが、以下の構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

10

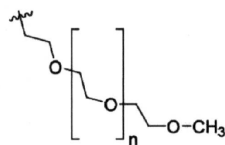
20

30

40

50

【化 6】



(式中、 n が、 $1 \sim 1,000$ の整数である)

【請求項 5】

R^7 および R^8 が、独立して、H およびメチルから選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 6】

前記核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルからなる群から選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

E が、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

20

E が、酸性 pH または生理学的 pH で非酵素的に切断可能である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

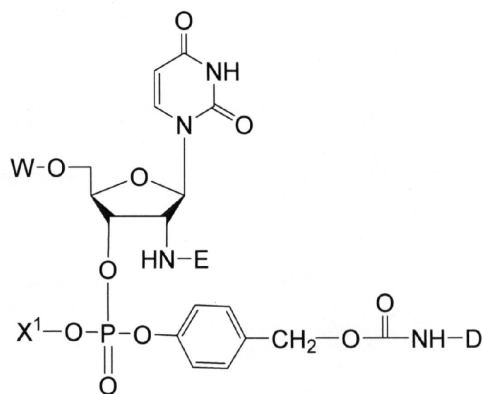
【請求項 9】

前記 GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体が、リラグルチドである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記式 (I) の化合物が、以下の式を有するか、

【化 12 A】



(I-4)

30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、置換基は、請求項 1 に記載のものと同義である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

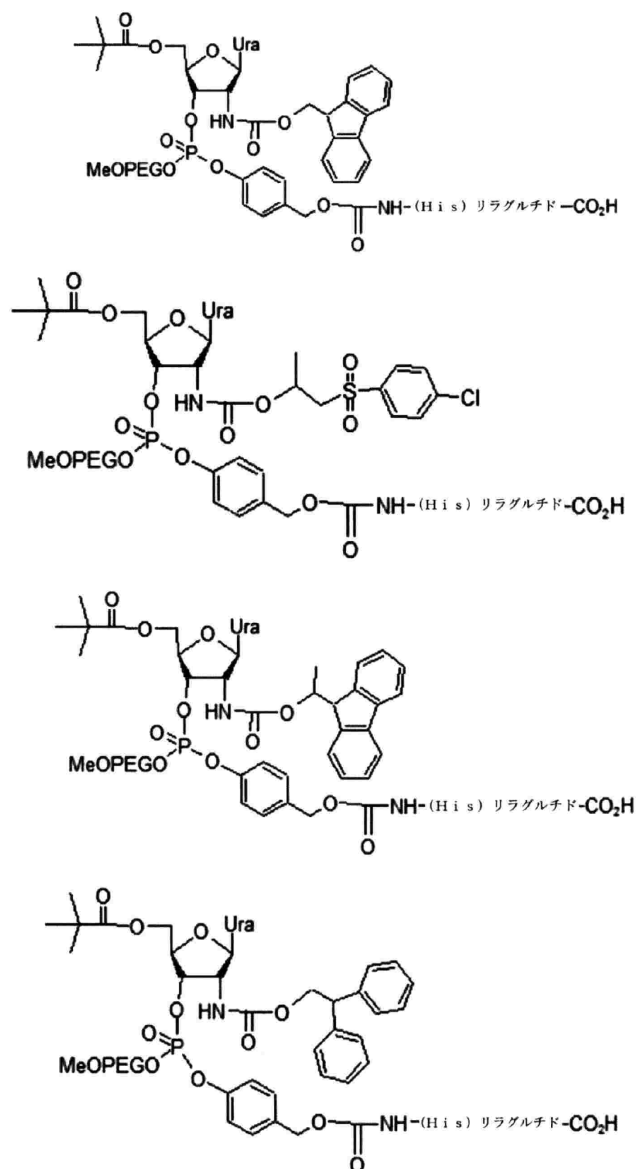
【請求項 11】

前記式 (I) の化合物が、

40

50

【化 1 5 A】



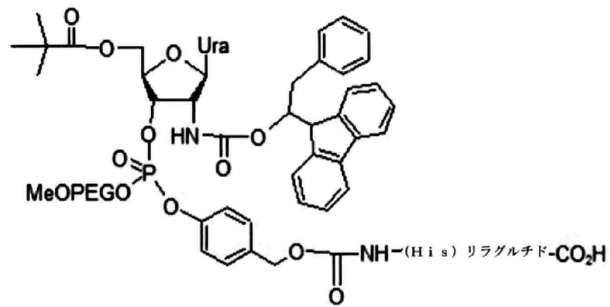
10

20

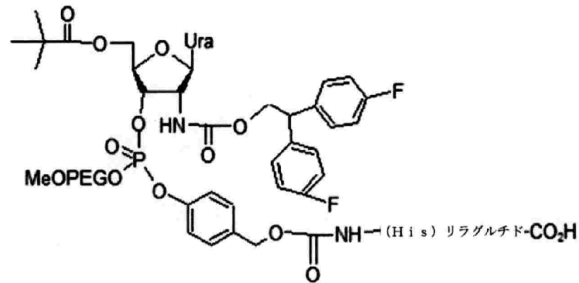
30

40

50

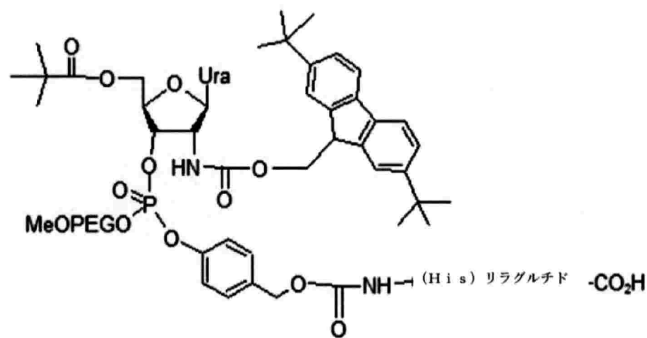


10



および

20



30

またはその薬学的に許容される塩から選択され、式中、リラグルチドは、リラグルチドであり、Uraはウラシルであり、Meはメチルであり、PEGはポリエチレングリコールである、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

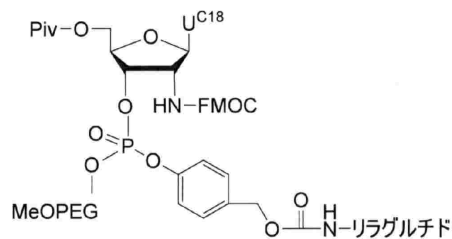
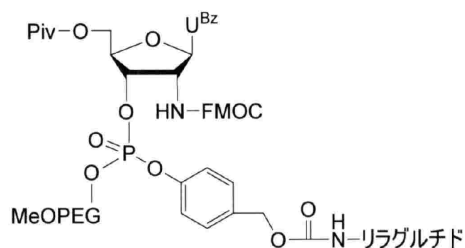
【請求項12】

前記化合物が、

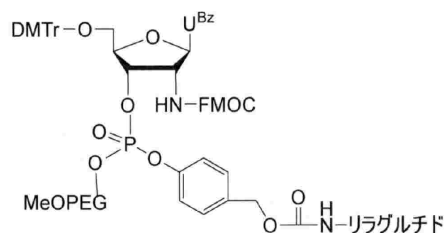
40

50

【化 2 3 A】

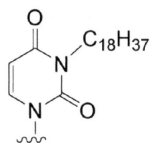


および



またはその薬学的に許容される塩から選択され、式中、リラグルチドは、リラグルチドであり、U^{Bz}は、3-ベンゾイルウラシルであり、U^{C18}は

【化 1 0 0】



であり、Pivは、ピバロイルであり、DMTrは、ジメトキシトリチルであり、Meはメチルであり、PEGはポリエチレングリコールであり、FMOCは1-フルオレニルエトキシカルボニルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

治療を必要とする対象において糖尿病および肥満から選択される疾患または状態を治療するための薬学的組成物であって、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

以下の式を有する、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、

10

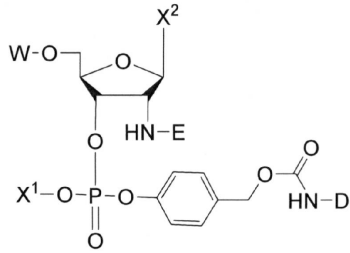
20

30

40

50

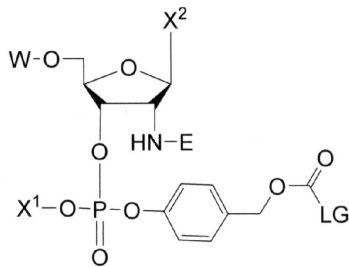
【化 2 6】



10

またはその薬学的に許容される塩を作製する方法であって、前記方法が、
 (i) 以下の式の化合物を、

【化 2 7】



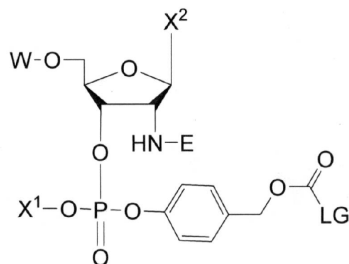
20

式 H_2N-D で表される、GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体と、反応させることを含み、式中、LG は、脱離基であり、LG 以外の置換基は請求項 1 に記載のものと同義である、方法。

【請求項 15】

前記以下の式の化合物が、

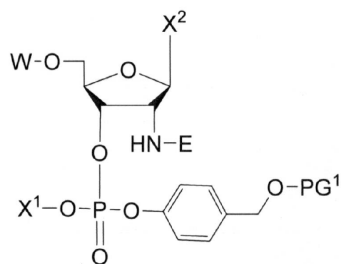
【化 2 8】



30

(i) 以下の式の化合物を脱保護して、
 【化 2 9】

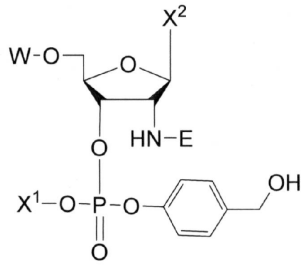
40



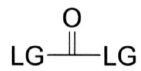
以下の式の化合物を得ることと、

50

【化 3 0】



(i i) ステップ (i) で得られた前記化合物を、式：
【化 1 0 1】

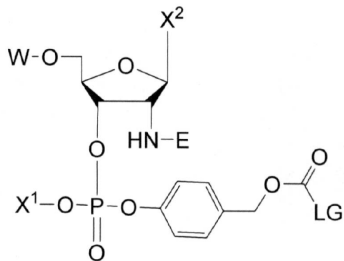


に表される、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含み、式中、 PG^1 は、保護基であり、 PG^1 以外の置換基は請求項 1 4 に記載のものと同義である、方法、によって得られる、請求項 1 4 に記載の方法。

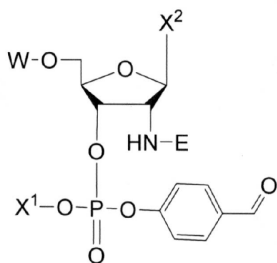
【請求項 1 6】

前記以下の式の化合物が、

【化 3 1】



(i) 以下の式の化合物を還元して、
【化 3 2】



以下の式の化合物を得ることと、

10

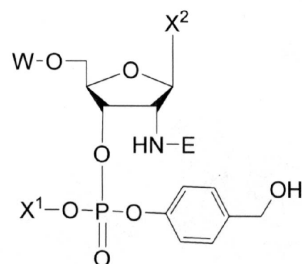
20

30

40

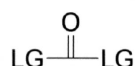
50

【化 3 2】



(i i) ステップ (i) で得られた前記化合物を、式：

【化 1 0 1】



に表される、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られ、式中の置換基は請求項 1 4 に記載のものと同義である、請求項 1 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

優先権の主張

本出願は、2018年9月12日に出願された米国仮特許出願第62／730,341号、2018年9月13日に出願された米国仮特許出願第62／730,935号、および2018年11月27日に出願された米国仮特許出願第62／771,972号の優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本文書は、脂肪族ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）に直接的または間接的に結合したグルカゴン様ペプチド（glucagon-like peptide、GLP）、例えば、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）ポリペプチドまたはその類似体（例えば、GLP-1類似体）のコンジュゲートに関し、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体は、インビボでコンジュゲートから放出され得る。このようなコンジュゲートは、本明細書では「放出可能なGLP-1コンジュゲート」と呼ばれる。本文書は、このような放出可能なGLP-1コンジュゲートを作製および使用するための方法および材料をさらに含む。

【背景技術】

【0 0 0 3】

世界保健機関は、糖尿病を患っていた成人が、1980年の1.08億人と比較して、2014年では4億人超と推定した（1）。これらの人の90%が2型糖尿病を患っている。これは、人口増加に関連しているだけではなく、年齢で標準化された糖尿病人口で、成人の4.7%から8.5%に増加した。これの多くは、中国およびインドを含む発展途上国での富の増加に関連しており、体重の増加および心血管疾患などの他の医学的問題にもつながる糖尿病を引き起こす食事（例えば、糖分の多い飲み物の消費）に費やされている。心血管合併症は、これらの人々の罹患率および死亡率の主要な原因である（2）。この疾患やその合併症と戦うためには、糖尿病の新しい治療が必要である。

【0 0 0 4】

一般に、糖尿病およびインスリン治療は、体重の増加に関連し得るが、グルカゴン様ペプチド1受容体（GLP-1R）アゴニストは、しばしば、体重の減少に関連している。これにより、体重の増加の治療、ならびに糖尿病の治療にGLP-1Rアゴニストを使用することへの関心が高まった。少なくとも1つのGLP-1Rアゴニスト（リラグルチド

）が、2型糖尿病および肥満の両方の治療について承認されている。世界の人口のほぼ3分の1（20億人以上）が、肥満または著しく太りすぎとみなされ得る（7）。2016年には、3億4千万人を超える小児および青少年（5～19歳）が太りすぎまたは肥満であった（7）。肥満は、しばしば食事改善により治療することができるが、いくつかの急性状態は、急速に糖尿病および重篤な疾患につながる危険性があり、医薬支援治療から利益を得ることができる。

【0005】

タンパク質の薬物動態特性は、特定のポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）へのそれらのコンジュゲーションによって制御され得る（Fee and Van Alstine, Chemical Engineering Science, 61: 924-934 (2006)）。生物学的に活性な分子のPEG化に対するいくつかのアプローチが記載されている。しかしながら、場合によっては、PEG（親水性ポリマー）が存在すると、著しくコンジュゲートの「表面積」を「ブロック」し、溶解性などのコンジュゲート特性を著しく阻害する（Fee and Van Alstine, Bioconjugate Chemistry, 2004 (15), 1304-1313）。これは、悪影響を及ぼし、PEG化から生じる循環寿命の任意の増加、非特異的タンパク質分解の減少、または他の増強された特性を相殺し得る。グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）に関する一例は、Lee et al., Bioconjugate Chem., 2006 (16), 377-382に記載されている。この例では、著者らは、ポリペプチドのアミノ末端の反応性アミノ基を介して（天然タンパク質分解が生じ、そのようなタンパク質分解のPEG阻害が有益である）および様々なリジン残基を介して、PEG2000をGLP-1に共有結合させることができる。PEG-リジン修飾GLP-1コンジュゲートは、天然GLP-1と同様のインスリン分泌性活性を有したが、PEG-アミノ末端修飾GLP-1コンジュゲートは、減少した効力を示した。そのような放出可能なコンジュゲートを設計、調製、および使用するための方法が、本明細書で提供される。

【発明の概要】

【0006】

脂肪族ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール、PEG）に間接的に（例えば、連結部分を介して）結合したグルカゴン様ペプチド（glucagon-like peptide, GLP）、例えば、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）ポリペプチドまたはその類似体（例えば、GLP-1類似体）のコンジュゲートが、本明細書に提供され、GLPポリペプチドまたはその類似体は、インビボでコンジュゲートから放出され得る。いくつかの実施形態では、GLPポリペプチドまたはその類似体は、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体である。このようなコンジュゲートは、本明細書では「放出可能なGLP-1コンジュゲート」と呼ばれる。本文書は、このような放出可能なGLPコンジュゲートを作製および使用するための方法および材料をさらに含む。

【0007】

本明細書で提供される放出可能なコンジュゲートは、リボヌクレオシドの3'ホスホトリエステル基が遊離近傍2'ヒドロキシル部分の存在下で不安定であり、3'ホスホトリエステル基の2'ヒドロキシル部分の分子内求核攻撃後に分解し得るという発見に基づいている。その後の分解反応は、攻撃する求核試薬およびリン原子によって制御され、近傍の配置が最も反応性が高い種であり、類似体のアラビノ幾何配置は、実際には非反応であると考えられている。本明細書で提供されるコンジュゲートは、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体上の以前から存在するリンカーおよびポリマー系の痕跡がほとんどないか全くない、PEGまたは類似の親水性ポリマー含有コンジュゲートからのGLP-1ポリペプチドまたはその類似体の放出を有利に提供する。このような例の1つを、スキーム1に以下のとおりに示す。

スキーム1

10

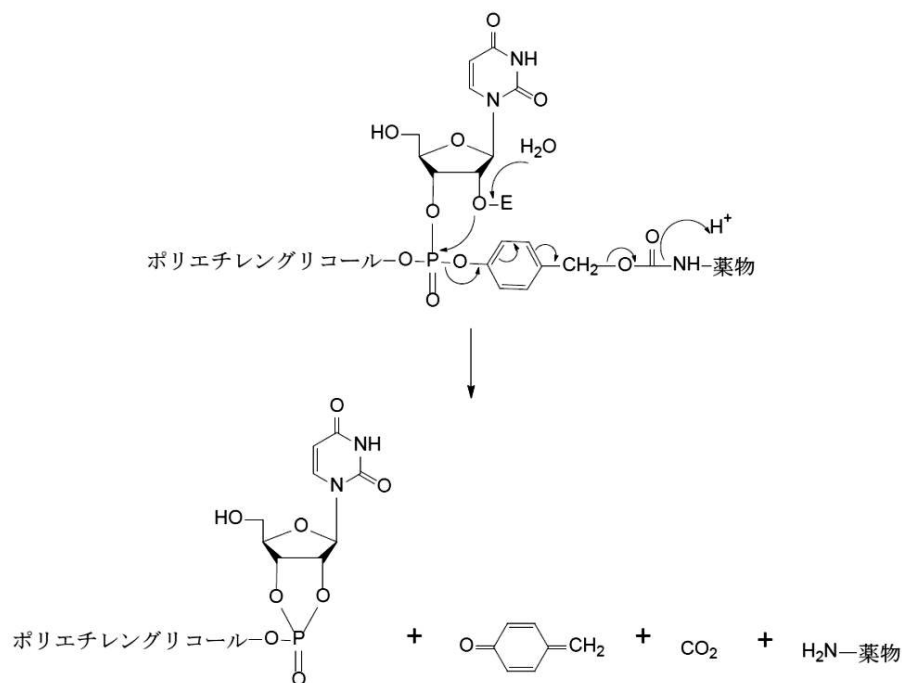
20

30

40

50

【化 1】



10

20

【0008】

この例では、トリガー部分であるE基の切断により、環状ホスホトリエステル、キノンメチド、二酸化炭素 (CO₂)、およびGLP-1ポリペプチドまたはその類似体の形成につながるリン原子上の遊離ヒドロキシルの求核攻撃をもたらす。環状ホスホトリエステルは、生理学的pHでさらに加水分解して、5員環の開環および両方の異性体ホスホジエステルの形成をもたらす。キノンメチドはまた、生理学的pHでさらに加水分解（例えば、水と反応）して、4-（ヒドロキシメチル）-フェノールを形成し得る。

【0009】

このようなシステムは、薬物を放出するための代替的なコンジュゲートに勝るいくつかの利点を提供する。例えば、このシステムは、改変可能であり、切断は、上で例示したように、トリガー部分である「E」の同一性に基づいて変更することができる。例えば、Eは、酵素に不安定な基、酸に不安定な官能性、またはpHに不安定な官能基（例えば、塩基に不安定）を含有し得る。さらに、E基は、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）に直接結合されていないため、あらゆるコンジュゲートごとに各Eを大幅に変更する必要性が回避され、任意のE部分の基本形態（非誘導体化）が、本明細書に記載されるコンジュゲートに付加され得る。加えて、非置換トリガー群の使用は、インビボでの遊離の生物学的に活性な分子のプロドラッグの分解および遊離の動態をよりよく制御する可能性を示す。最後に、本明細書で提供される放出可能なコンジュゲートは、実質的な合成の自由度を示す。例えば、上記のスキーム1を見ると、リンカー部分の3'ヒドロキシルへのホスホトリエステルの導入に加えて、2'ヒドロキシルへの選択的に導入されたE部分を有する必要はない。実際、反対の配置は同様に振る舞い、両方の位置異性体が、単独でまたは組み合わせて、放出可能なコンジュゲートとして好適かつ有用である。

30

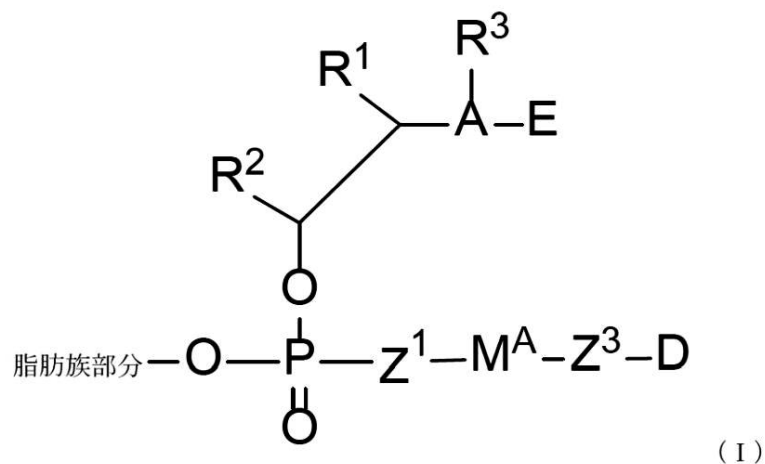
40

【0010】

式(I)の化合物

50

【化2】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
脂肪族部分が、ポリマー、 R^P 、ならびに

ポリマー— L — $(CH_2)_m$ —およびポリマー— L — $(CH_2-CH_2-O)_p$ — $(CH_2)_m$ —から選択される基から選択され、

R^P が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル— O — $(CH_2-CH_2-O)_p$ — $(CH_2)_m$ —、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、

20

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1～10の整数であり、

D が、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基を含み、

Z^1 が、 O 、 S 、および $N(R^N)$ から選択され、

Z^3 が、 O および $N(R^N)$ から選択されるか、または Z^3 が存在せず、

A が、 O または N であり、 A が O である場合、 R^3 が存在せず、

R^N が、 H および任意に置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

R^3 が、 H および C_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは

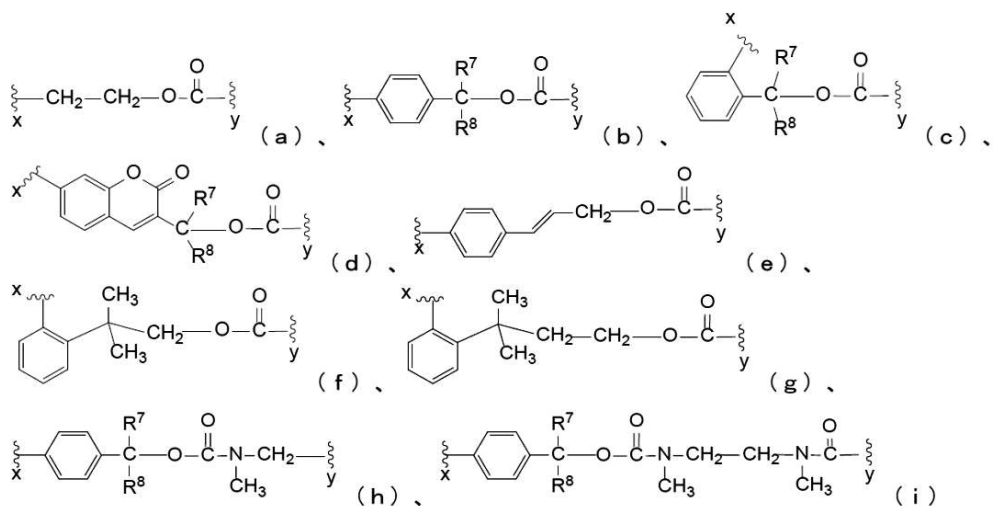
30

R^3 および R^1 が、 A および R^1 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された4～7員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは

R^3 および R^2 が、 A 、 R^1 が結合している炭素原子、および R^2 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された4～8員の脂肪族複素環式環を形成し、

M^A が、式(a)～(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、

【化3】



40

50

式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示し、 R^1 および R^2 が、独立して、水素、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された 5～14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいは、 R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換された 4～7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C_{6-10} アリール、または任意に置換された 5～14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に結合して、リボース環系を形成し、

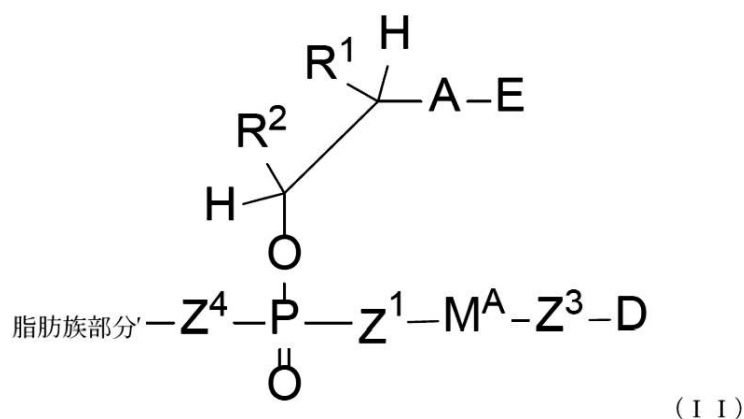
R^7 および R^8 が、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択され、

E が、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供される。

【0011】

また、式 (I I) の化合物、

【化 4】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

脂肪族部分が、ポリマー、 R^P 、ならびに

ポリマー-L-(CH_2) $_m$ -およびポリマー-L-(CH_2-CH_2-O) $_p$ -(CH_2) $_m$ -から選択される基から選択され、

R^P が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル-O-(CH_2-CH_2-O) $_p$ -(CH_2) $_m$ -、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1～10の整数であり、

D が、生物学的に活性な薬物の残基を含み、

Z^1 が、O、S、および N (R^N) から選択され、

Z^3 が、O および N (R^N) から選択されるか、または Z^3 が存在せず、

Z^4 が、O および S から選択され、

A が、O および N (R^N) から選択され、

R^N が、H および任意に置換された C_{1-4} アルキルから選択され、

M^A が、以下から選択されるジラジカルであり、

i. 式 (a) ～ (i) のうちのいずれか 1 つを有する自壊性基：

10

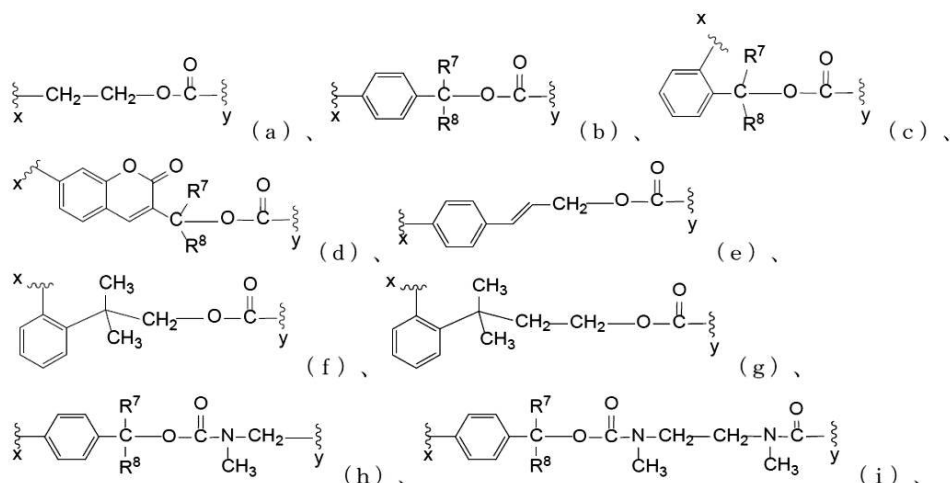
20

30

40

50

【化5】

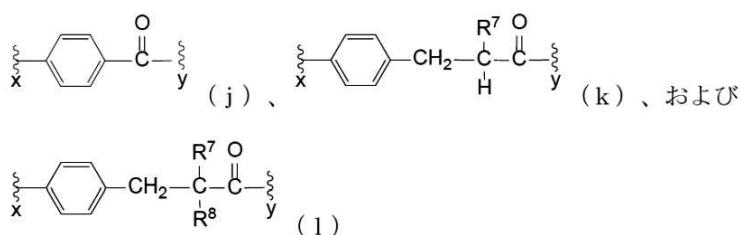


10

ならびに

i i . 式 (j) ~ (l) のうちのいずれか 1 つから選択される安定したジラジカル :

【化6】



20

式中、x が、Z¹ への結合点を示し、y が、Z³ への結合点を示し、

R¹ および R² が、独立して、水素、任意に置換された C₁ - 6 アルキル、任意に置換された C₆ - 10 アリール、および任意に置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

30

あるいは、R¹ および R² が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C₃ - 7 シクロアルキル環、任意に置換された 4 ~ 7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C₆ - 10 アリール、または任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、R¹ および R² が一緒に結合して、リボース環系を形成し、

R⁷ および R⁸ は、独立して、H、C₁ - 6 アルキル、アミノ、(C₁ - 6 アルキル) アミノ、ジ - (C₁ - 6 アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、E が、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩も、本明細書で提供される。

【0012】

40

式 (I) または式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物が、本明細書にさらに提供される。

【0013】

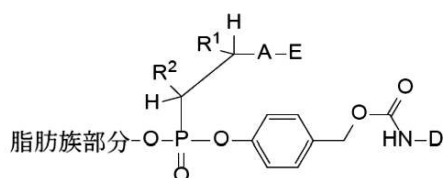
本開示はまた、治療を必要とする対象における疾患または状態を治療する方法を提供し、本方法は、対象に治療有効量の式 (I) または式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは本明細書に記載の薬学的組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、糖尿病および肥満から選択される。

【0014】

本開示はまた、以下の式の化合物、

50

【化 7】



またはその薬学的に許容される塩を作製する方法も提供し、式中、脂肪族部分、 R^1 、 R^2 、 A 、 E 、および D が、本明細書に記載される。

【0015】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本出願が関係する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。方法および材料は、本出願で使用するために本明細書に記載されており、当該技術分野で知られている他の好適な方法および材料も使用することができる。材料、方法、および実施例は、単なる例示であり、限定することを意図するものではない。本明細書に記載されるすべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、およびその他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。矛盾が生じた場合、定義を含む本明細書が制御するものとする。

【0016】

本出願の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】タンパク質分解酵素ジペプチジルペプチダーゼIV DPP-IVで消化した後のリラグルチドの観察されたアイソフォームを示す表である。

【図2】37℃で10mMの Na_2HPO_4 pH7.6中の50mU/mLのDPP-IVで15時間消化した後の、2.67μMのリラグルチドおよび化合物7のスペクトルを示す。

【図3】37℃およびpH7.4で、DPP-IVで96時間消化した後の、試料リラグルチド中のフルサイズのリラグルチドおよびリラグルチド断片の抽出イオンクロマトグラム(EIC)トレースの例示的なデータを示す。

【図4】37℃で、10mMの Na_2HPO_4 pH7.4中の50mU/mL DPP-IVで消化した後の、リラグルチドおよび化合物7について任意の単位で示されるリラグルチドの濃度の折れ線グラフである。

【図5】37℃で10mMの Na_2HPO_4 pH7.4中の50mU/mLのDPP-IVで消化した後の、リラグルチドについて任意の単位で示されるリラグルチド断片の濃度の折れ線グラフである。

【図6】37℃で10mMの Na_2HPO_4 pH7.4中の50mU/mL DPP-IVで消化した後の、化合物7について任意の単位で示されるリラグルチド断片の濃度の折れ線グラフである。

【図7】37℃で10mMの Na_2HPO_4 pH7.4中の50mU/mL DPP-IVで消化した後の、リラグルチドおよび化合物7について任意の単位で示される観察されたすべてのリラグルチド断片の合計の濃度の折れ線グラフである。

【図8】GLP-1類似体の非限定的な例を提供する。

【図9】示された量のリラグルチド(配列番号3)および化合物7について検出されたリラグルチドの生物学的活性の量をプロットするグラフである。

【図10】示された時間にわたるラット血漿中でのインキュベーションによって、化合物7から放出されるリラグルチドの生物学的活性の量をプロットするグラフである。

【図11】リラグルチド(配列番号3、群1)または化合物7(群2)を投与されたラッ

トから、示された時間に収集されたプールされた試料中に検出されたリラグルチドの量 (ng/mL) をプロットするグラフを含有する。

【図12】リラグルチド（配列番号3、群1）または化合物7（群2）を投与されたラットから、示された時間に収集された試料中に検出された活性リラグルチドの量 (nmol/L) をプロットするグラフを含有する。各々の半減期が提供されている。

【発明を実施するための形態】

【0018】

定義

「 C_{n-m} アルキル」という用語は、直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど）および分岐鎖アルキル基（例えば、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチルなど）を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格中に12個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖では C_{1-12} ；分岐鎖では C_{3-12} ）。例えば、 C_{1-12} という用語は、1~12個の炭素原子を含有するアルキル基を含む。

【0019】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキレン」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、 $n \sim m$ 個の炭素を有する二価アルキル連結基を示す。アルキレン基の例としては、エタン-1,1-ジイル、エタン-1,2-ジイル、プロパン-1,1-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ブタン-1,3-ジイル、ブタン-1,2-ジイル、2-メチルプロパン-1,3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキレン部分は、2~6、2~4、2~3、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を含有する。

【0020】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルケニル」は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有し、 $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を示す。アルケニル基の例としては、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、sec-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、2~6、2~4、または2~3個の炭素原子を含有する。「 C_{n-m} アルケニレン」という用語は、二価アルケニル連結基を指す。

【0021】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルコキシ」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、式-O-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素を有する。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、 n -ブトキシおよびtert-ブトキシ）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

【0022】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、式-NH（アルキル）の基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の例としては、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ（例えば、N-（ n -プロピル）アミノおよびN-イソプロピルアミノ）、N-ブチルアミノ（例えば、N-（ n -ブチル）アミノおよびN-（tert-ブチル）アミノ）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

本明細書で使用される場合、「ジ（ C_{n-m} -アルキル）アミノ」という用語は、式- N （アルキル）₂の基を指し、式中、2つのアルキル基は、それぞれ独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1~6、1~4、または1~3個の炭素原子を有する。

【0024】

本明細書で使用される場合、「チオ」という用語は、式SHの基を指す。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を指す。

【0026】

本明細書で使用される場合、「カルボキシ」または「カルボキシル」という用語は、-C(O)OH基を指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを指す。いくつかの実施形態では、ハロは、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、ハロは、FまたはClである。

【0028】

nが整数である「n員(n-membered)」という用語は、典型的には、環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数を説明する。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリール環の一例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリール環の一例であり、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンは、10員シクロアルキル基の一例である。

【0029】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環化アルキルおよび／またはアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環または多環(例えば、2、3、または4個の縮合環を有する)基およびスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィド(例えば、C(O)またはC(S))によって任意に置換することができる。シクロアルキルの定義には、非芳香族環状炭化水素に縮合された(すなわち、これと共通した結合を有する)1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含有するシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合され得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の環形成原子を有することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～12員の単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃₋₇単環式シクロアルキルである。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル(norpinylyl)、ノルカルニル(norcarnylyl)、シクロオクチル、シクロオクテニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、またはシクロオクテニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、1または2個のベンゼン環と縮合されたシクロオクテニル環である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～8員または3～7員の単環式シクロアルキル基(例えば、C₃₋₈またはC₃₋₇シクロアルキル)である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、8～12員の二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、8～16員の二環式または三環式シクロアルキル(例えば、C₈₋₁₆シクロアルキル)である。

【0030】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素、および窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分中の任意の環形成Nは、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する5～10員の単環式または二環式ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する5～6員の単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員または6員のヘテロアリール環である。5員のヘテロアリール環は、5個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は、N、O、およびSから独立して選択される。例示的な5員ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、および1, 3, 4-オキサジアゾリルである。6員のヘテロアリール環は、6個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は、N、O、およびSから独立して選択される。例示的な6員ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、およびピリダジニルである。「ヘテロアリーレン」という用語は、二価のヘテロアリール連結基を指す。

【0031】

「芳香族」という用語は、芳香族特性を有する（すなわち、 $(4n+2)$ 非局在化 π （パイ）電子を有し、 n は整数である）1つ以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を指す。

【0032】

「脂肪族」という用語は、炭素原子およびヘテロ原子が開鎖を形成し、芳香族特性を有する多価不飽和環を含有しない有機化合物（ポリマーを含む）を指す。脂肪族化合物は、線状または環状、飽和または不飽和、直鎖または分岐状であり得る。

【0033】

本明細書で使用される場合、「ポリマー」という用語は、複数の繰り返しサブユニットを含有する巨大分子を指す。

【0034】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）であり得る芳香族炭化水素基を指す。「 C_{n-m} アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが含まれる。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～約20個の炭素原子、6～約15個の炭素原子、または6～約10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルである。「アリーレン」という用語は、二価のアリール連結基を指す。

【0035】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」または「脂肪族複素環」は、O、N、またはSから選択される1個以上の環形成ヘテロ原子を有する非芳香族単環式または多環式複素環を指す。単環式4、5、6、7、8、9、または10員のヘテロシクロアルキル基が、ヘテロシクロアルキルに含まれる。ヘテロシクロアルキル基はまた、スピロ環も含み得る。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジン-2-オン、1, 3-イソキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロプラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンザザペンなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィド基（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂など）で任意に置換され得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキ

10

20

30

40

50

ル基は、0～2個の二重結合を含有する。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環に縮合された（すなわち、これと共通した結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体なども含まれる。縮合芳香環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化された環員を有する単環式4～6員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化された環員を有する単環式または二環式4～10員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、8～12員のヘテロシクロアルキル（例えば、二環式ヘテロシクロアルキル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、8～16員のヘテロシクロアルキル（例えば、二環式または三環式ヘテロシクロアルキル）である。いくつかの実施形態では、8～12員の二環式ヘテロシクロアルキルは、8～12員の縮合ヘテロシクロアルキルアリアル基または8～12員の縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、9～12員の二環式ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、9～10員の二環式ヘテロシクロアルキルは、9～10員の縮合ヘテロシクロアルキルアリアル基または9～10員の縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル基である。「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、二価のヘテロシクロアルキル連結基を指す。

10

20

【0036】

本明細書で使用される場合、互換的に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を指す。

【0037】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医により求められている、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を誘発する、活性化合物または医薬品の量を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、1) 疾患を阻止する：例えば、疾患、状態、もしくは障害の病態または総体症状を経験しているまたは示している個体において疾患、状態、もしくは障害を阻止する（すなわち、病態および／または総体症状のさらなる発症を停止させる）、ならびに／あるいは2) 疾患を寛解させる：例えば、疾患、状態、もしくは障害の病態または総体症状を経験しているまたは示している個体において疾患、状態、障害、もしくは症状を寛解させる（すなわち、病態および／または総体症状を逆転させる）ことを指す。

30

【0039】

「保護基 (protecting group)」および「保護基 (protective group)」という用語は、化学選択性を得るために、または1つ以上のその後の化学反応において分解を低減させるために、官能基を可逆的に化学的に修飾する部分を指す。好適な保護基は、当技術分野でよく知られている（例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999を参照されたい。参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

40

【0040】

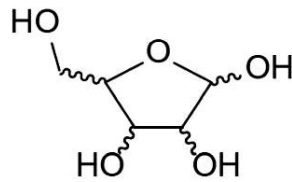
本明細書で使用される、「脱離基」という用語は、化学反応において、結合電子とともに安定な種として置き換えられる分子または分子断片（例えば、アニオン）を指す。脱離基の例としては、アリアルスルホニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基、例えば、メシレートまたはトシレート基が挙げられる。一般的なアニオン性脱離基としては、Cl⁻、Br⁻、I⁻などのハロゲン化物も挙げられる。

50

【0041】

本明細書で使用される場合、「リボース環系」という用語は、例えば、下記一般構造を有する、任意で置換されたりボフラノース、アラビノフラノース、キシロフラノース、またはリキソフラノース環系を指す。

【化8】



10

【0042】

いくつかの実施形態では、リボース環系は、以下の構造を有する任意に置換されたりボヌクレオシドの一部を含む。

【化9】

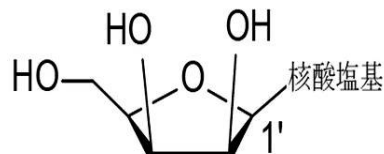


20

【0043】

他の実施形態では、リボース環系は、以下の構造を有する任意に置換されたりキソヌクレオシドの一部を含む。

【化10】

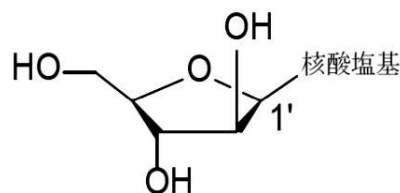


30

【0044】

いくつかの実施形態では、リボース環系は、以下の構造を有する任意に置換されたアラビノヌクレオシドの一部を含む。

【化11】



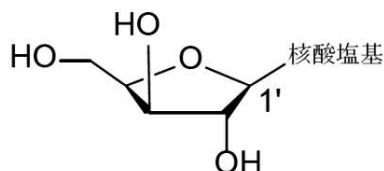
40

【0045】

いくつかの実施形態では、リボース環系は、以下の構造を有する任意に置換されたキシロヌクレオシドの一部を含む。

50

【化 12】



【0046】

いくつかの実施形態では、リボヌクレオシド、アラビノヌクレオシド、キシロヌクレオシド、またはリキソヌクレオシドの核酸塩基は、1'位でリボース／リキソース環に共有結合したアデニン、シトシン、グアニン、チミン、またはウラシルである。

【0047】

本明細書で使用される場合、「自壊的」という用語は、化合物またはコンジュゲートの2つの基間で安定な結合形成を提供するが、活性化（例えば、求核攻撃）で不安定になり、部分または残基の迅速な切断および2つの基の分離につながる、部分または残基を指す。自壊性基の化学は、例えば、Alouane, A. et al., “Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications”, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 7492-7509、および Kolakowski, R. V. et al., “The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates”, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 7948-7951に記載されている。

【0048】

本明細書で使用される場合、「任意に置換された」という用語は、指定された原子、通常、炭素、酸素、または窒素原子上の1つ以上の水素が指定された置換基で置き換えられ得る基（例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アルキレン基、アリール基、ヘテロアリール基など）を指し、但し、指定された原子の標準原子価を超えないこと、置換により安定な化合物が得られることを条件とする。置換基が、ケトまたはオキソ（すなわち、=O）である場合、その原子上の2つの水素が置き換えられる。1つ以上の置換基は、C₁-6アルキル、C₁-4ハロアルキル、C₃-7シクロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₆-10アリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、置換された5~14員ヘテロアリール、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)NR^aR^a、N₃、NHR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、NR^aS(O)₂R^a、S(O)₂R^a、およびS(O)₂NR^aR^aから独立して選択することができ、式中、各R^aは、H、C₁-6アルキル、C₃-7シクロアルキル、C₆-10アリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、置換された5~14員ヘテロアリール、C₁-4ハロアルキル、C₂-6アルケニル、およびC₂-6アルキニルから独立して選択される。

【0049】

いくつかの実施形態では、1つ以上の任意の置換基は、C₁-6アルキル、C₁-4ハロアルキル、OH、NO₂、CN、およびアセチルから選択される。

【0050】

いくつかの実施形態では、任意の置換基は、SHである。

【0051】

いくつかの実施形態では、任意の置換基は、アジド（N₃）である。

【0052】

10

20

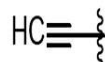
30

40

50

いくつかの実施形態では、任意の置換基は、以下の式の基である。

【化 1 3】

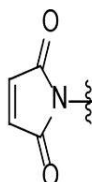


【0053】

10

いくつかの実施形態では、任意の置換基は、以下の式のマレイミドである。

【化 1 4】



【0054】

20

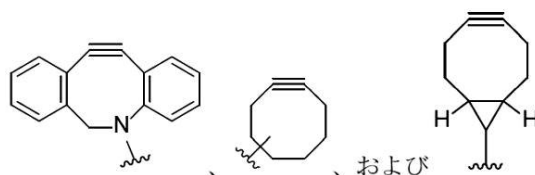
いくつかの実施形態では、任意の置換基は、シクロオクチンであり、例えば、ジベンゾシクロオクチン (DBCO)、ジフルオロベンゾシクロオクチン (DIFBO)、ビアリールアザシクロオクチノン (BARAC)、ジベンゾシクロオクチン (DIBO)、ニフッ素化シクロオクチン (DIFO)、一フッ素化シクロオクチン (MOFO)、ジメトキシアザシクロオクチン (DIMAC)、またはアリールなしの (aryl-less) オクチン (ALO) であり、その各々が、1、2、3、4、または5つの、本明細書で記載される任意の置換基で任意に置換される。

【0055】

いくつかの実施形態では、任意の置換基は、以下からなる群から選択されるシクロオクチンである。

30

【化 1 5】



【0056】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、実験誤差による変動を説明することを意味する。本明細書で使用される場合、単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」および「その (the)」は文脈で明確に別記されない限り、複数の指示対象を含む。

40

【0057】

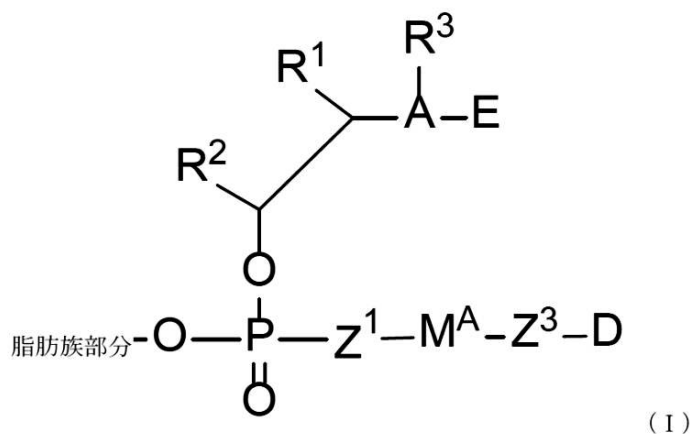
化合物

式 (I) の化合物

一般的な一態様では、本出願は、式 (I) の化合物、

50

【化 16】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

脂肪族部分が、ポリマー、 R^P 、ならびに

ポリマー— $L - (CH_2)_m$ —およびポリマー— $L - (CH_2 - CH_2 - O)_p - (CH_2)_m$ —から選択される基から選択され、

R^P が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル— $O - (CH_2 - CH_2 - O)_p - (CH_2)_m$ —、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、

20

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1～10の整数であり、

D が、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基を含み、

Z^1 が、O、S、および $N(R^N)$ から選択され、

Z^3 が、Oおよび $N(R^N)$ から選択されるか、または Z^3 が存在せず、

A が、OまたはNであり、 A がOである場合、 R^3 が存在せず、

R^N が、Hおよび任意に置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

R^3 が、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは

30

R^3 および R^1 が、 A および R^1 が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された4～7員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは

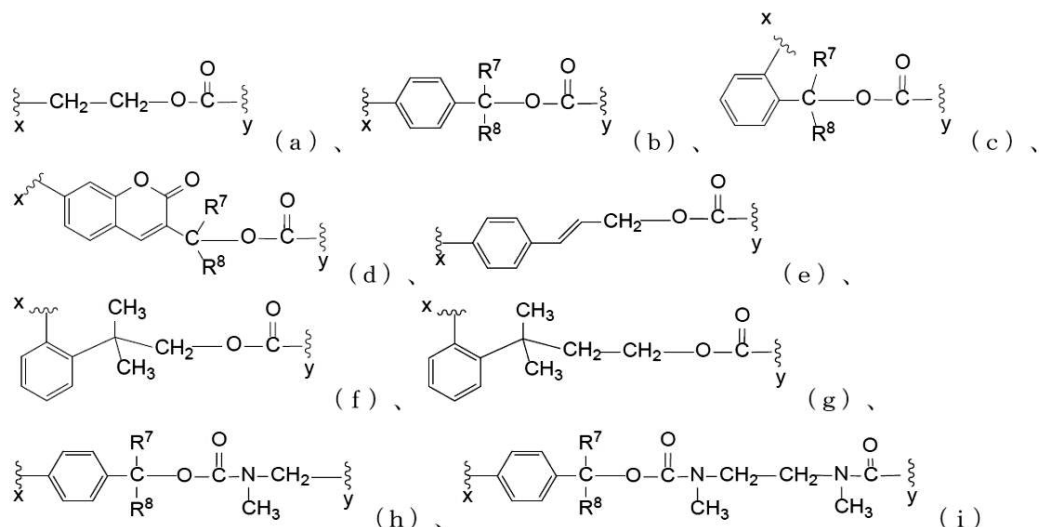
R^3 および R^2 が、 A 、 R^1 が結合している炭素原子、および R^2 が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された4～8員の脂肪族複素環式環を形成し、

M^A が、式(a)～(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、

40

50

【化 17】



10

式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示し、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された 5～14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

20

あるいは、 R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換された 4～7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C_{6-10} アリール、または任意に置換された 5～14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に結合して、リボース環系を形成し、

R^7 および R^8 が、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択され、

E が、切断可能な部分である。

【0058】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 R^P 、L、m、p、D、 Z^1 、 Z^3 、A、 R^N 、M、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、および E は、式 (I) の化合物について本明細書に記載されるとおりであり、 R^3 は、H および C_{1-6} アルキルから選択されるか、または

30

R^3 および R^1 が、A および R^1 が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された 4～7 員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは

R^3 および R^2 が、A、 R^1 が結合している炭素原子、および R^2 が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された 4～8 員の脂肪族複素環式環を形成する。

【0059】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、N である。他の実施形態では、A は、O である。

【0060】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A は、 NR^3 である。

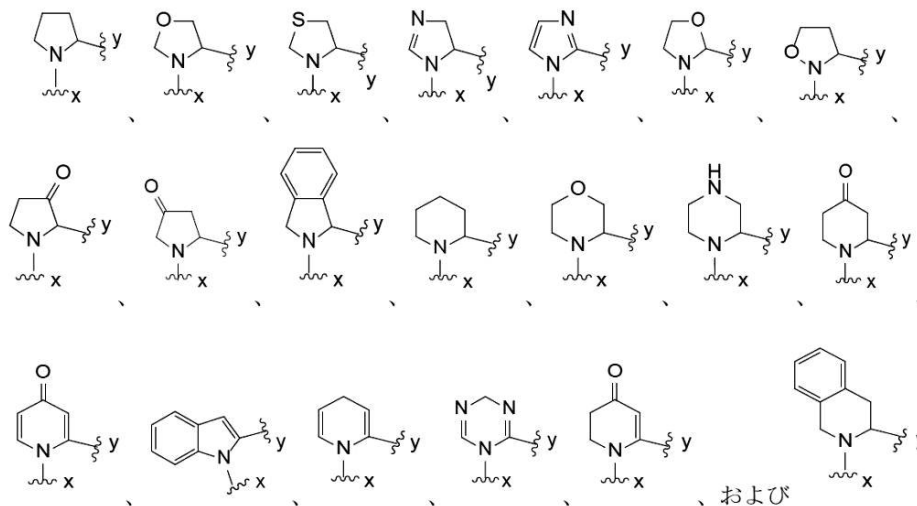
40

【0061】

式 (I) のいくつかの実施形態では、A が、 NR^3 である場合、 R^3 および R^1 は、A および R^1 が結合している炭素原子と一緒にあって、任意に置換された 4～7 員の脂肪族複素環式環を形成する。これらの実施形態のいくつかの態様では、4～7 員の脂肪族複素環式環は、以下からなる群から選択され、

50

【化 18】



10

式中、 x が、 E への結合点を示し、 y が、 R^1 が結合している炭素原子への結合点を示す。

【0062】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 A が NR^3 である場合、 R^3 および R^2 は、 A 、 R^1 が結合している炭素原子、および R^2 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された 4～8 員の脂肪族複素環式環を形成する。

20

【0063】

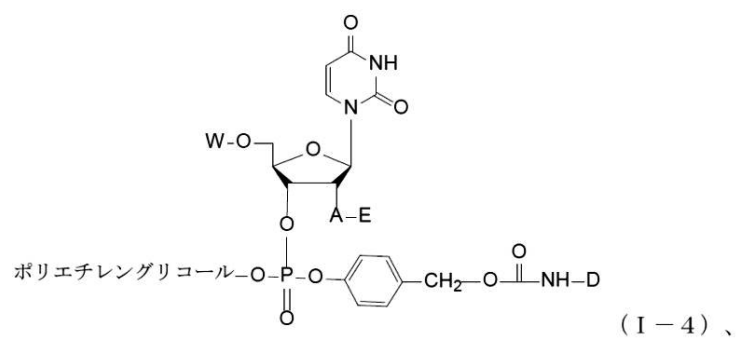
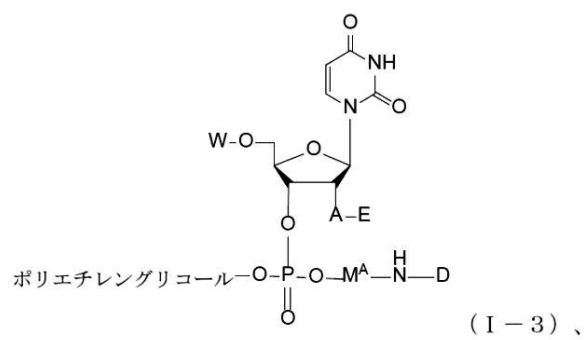
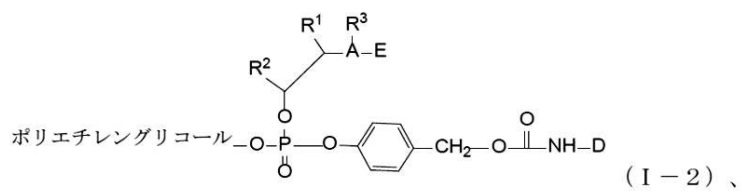
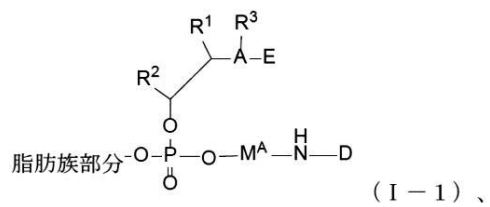
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式のうちのいずれか 1 つを有するか、

30

40

50

【化 19】



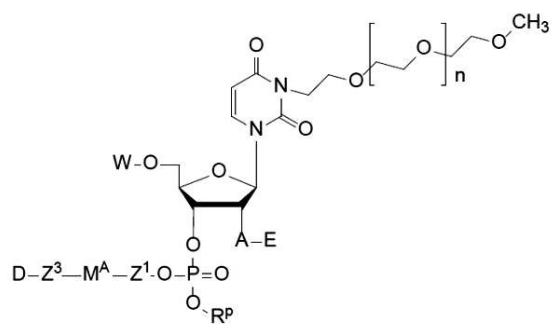
10

20

30

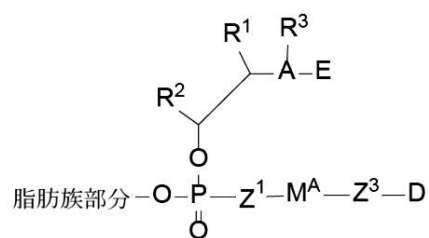
40

50



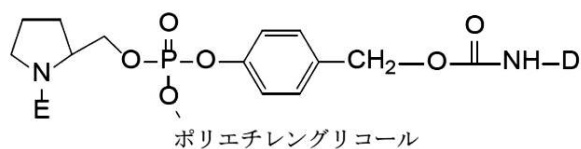
(I-5)、

10

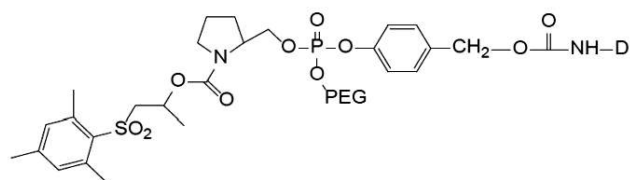


(I-6)、

20

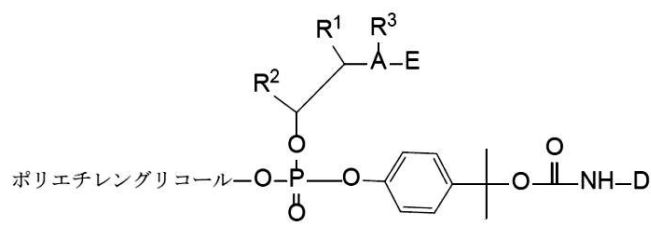


(I-7)、



(I-8)、および

30



(I-9)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0064】

40

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、本明細書に記載される式(II)の化合物のうちのいずれか1つである。

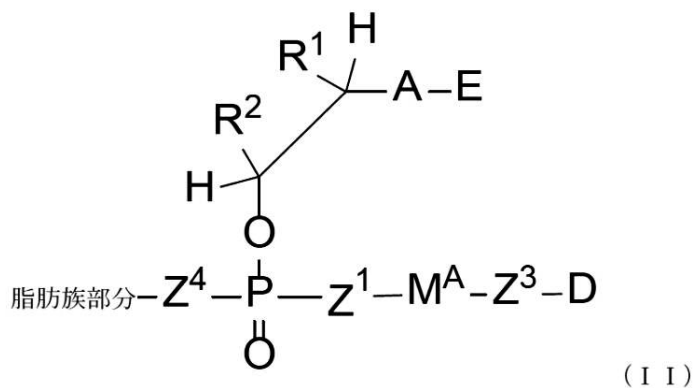
【0065】

式(II)の化合物

一般的な一態様では、本出願は、式(II)の化合物、

50

【化 20】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

脂肪族部分が、ポリマー、 R^P 、ならびに

ポリマー— $L-(CH_2)_m$ —およびポリマー— $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —から選択される基から選択され、

R^P が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル— $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、

20

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1～10の整数であり、

D が、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基を含み、

Z^1 が、 O 、 S 、および $N(R^N)$ から選択され、

Z^3 が、 O および $N(R^N)$ から選択されるか、または Z^3 が存在せず、

Z^4 が、 O および S から選択され、

A が、 O および $N(R^N)$ から選択され、

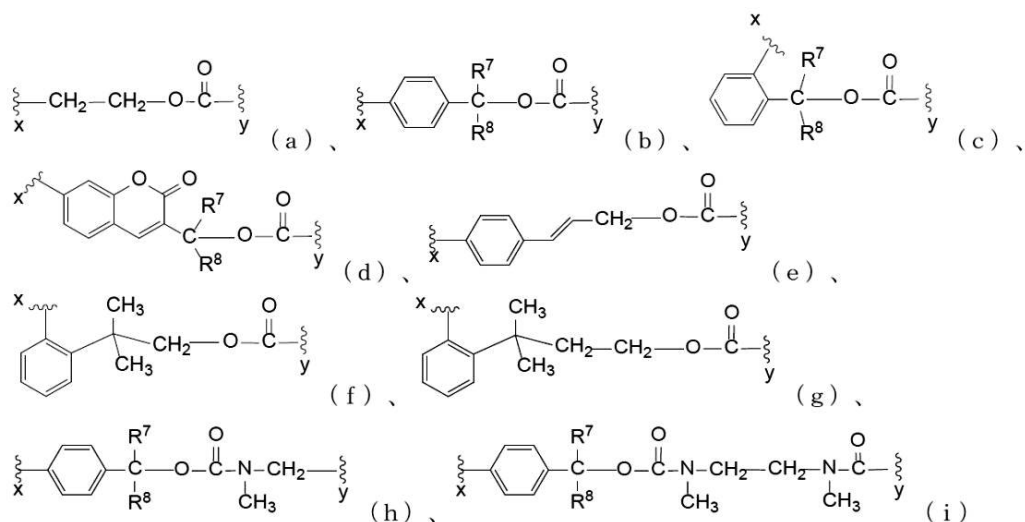
R^N が、 H および任意に置換された C_{1-4} アルキルから選択され、

M^A が、以下から選択されるジラジカルであり、

a) 式(a)～(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基：

30

【化 21】



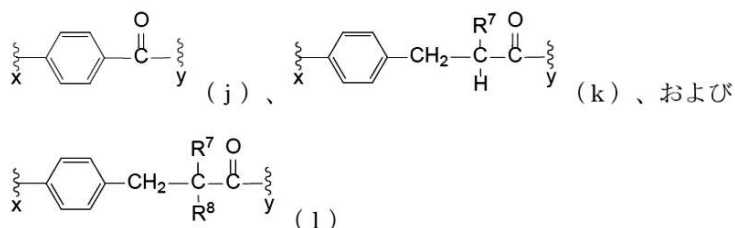
40

式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示し、ならびに

b) 式(j)～(l)のうちのいずれか1つから選択される安定したジラジカル：

50

【化 2 2】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示し、

10

R^1 および R^2 が、独立して、水素、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された 5 ～ 14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいは、 R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換された 4 ～ 7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C_{6-10} アリール、または任意に置換された 5 ～ 14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に結合して、リボース環系を形成し、

R^7 および R^8 は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、アミノ、(C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、

20

E が、切断可能な部分である。

【0066】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分は、ポリマー、 R^P 、および式ポリマー- $L-(CH_2)_m$ -の基から選択され、 R^P は、任意に置換された C_{1-6} アルキルおよび任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、 m は、1 ～ 10 の整数である。

【0067】

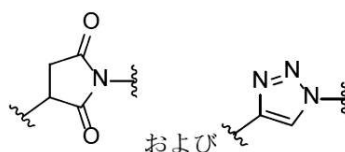
式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 D は、本明細書に記載される GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体のうちのいずれか 1 つの残基を含む (例えば、 D は、リラグルチドの残基を含む)。式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 D は、本明細書に記載される GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体のうちのいずれか 1 つの残基である (例えば、 D は、リラグルチドの残基である)。

30

【0068】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分は、式：ポリマー- $L-(CH_2)_m$ -の基である。これらの実施形態のいくつかの態様では、 L は、ヘテロシクロアキレンまたはヘテロアリーレンを含む連結基である。例えば、 L は、スクシンイミドまたはトリアゾールを含む連結基である。いくつかの実施形態では、 L は、以下の式のうちのいずれか 1 つの連結基であり、

【化 2 3】



40

式中、

【化 2 4】



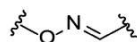
50

が、ポリマーまたは CH_2 基への連結基の結合点を示す。

【0069】

いくつかの実施形態では、連結基 L は、以下の式の連結基であり、

【化25】



式中、

【化26】



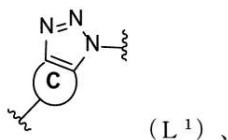
10

が、ポリマーまたは CH_2 基への連結基の結合点を示す。

【0070】

いくつかの実施形態では、 L は、式 (L^1) の基を含み、

【化27】



20

式中、環 C が、任意に置換された C_{8-16} シクロアルキルおよび任意に置換された 8～16 員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

【化28】



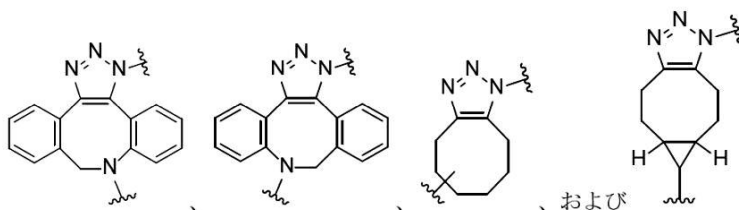
が、ポリマーまたは CH_2 基への連結基の結合点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、 C_{8-16} シクロアルキルは、任意に 1 または 2 個のベンゼン環と縮合しているシクロオクテニルである。これらの実施形態の他の態様では、 C_{8-16} シクロアルキルは、ハロゲン、 OH 、 C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} アルコキシから選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で任意に置換されたシクロオクテニルである。例えば、シクロオクテニルは、1 個もしくは 2 個のフルオロ、または 1 個もしくは 2 個のメトキシ基で置換され得る。

30

【0071】

いくつかの実施形態では、式 (L^1) の基は、以下の式のうちのいずれか 1 つから選択される。

【化29】



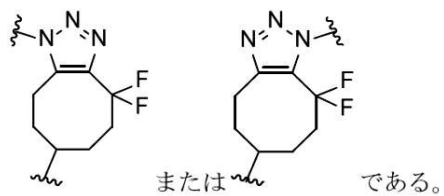
40

【0072】

いくつかの実施形態では、式 (L^1) の基は、

50

【化 3 0】

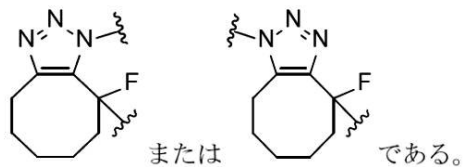


【0 0 7 3】

いくつかの実施形態では、式 (L¹) の基は、

10

【化 3 1】

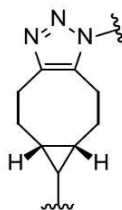


【0 0 7 4】

いくつかの実施形態では、式 (L¹) の基は、

20

【化 3 2】



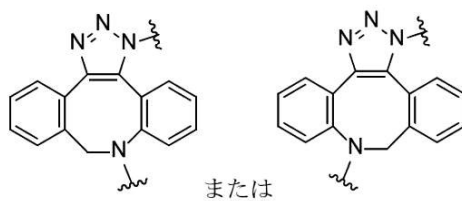
である。

【0 0 7 5】

30

いくつかの実施形態では、式 (L¹) の基は、

【化 3 3】



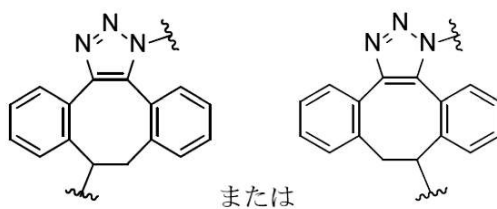
である。

40

【0 0 7 6】

いくつかの実施形態では、式 (L¹) の基は、

【化 3 4】



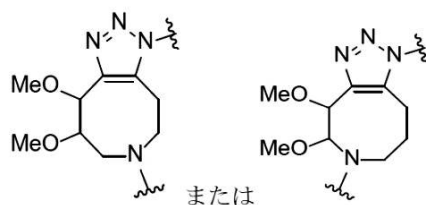
50

である。

【0077】

いくつかの実施形態では、式 (L¹) の基は、

【化35】



10

である。

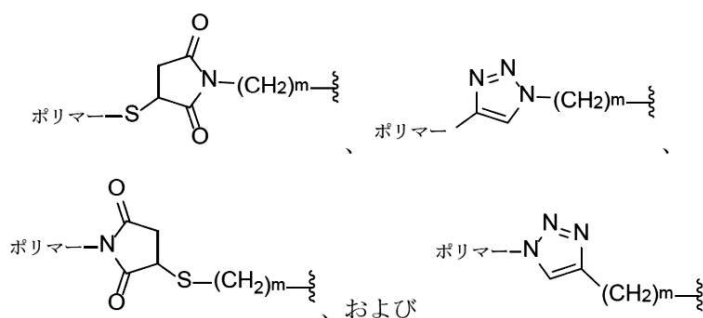
【0078】

いくつかの実施形態では、mは、1～6の整数である。例えば、mは、1、2、3、4、5、または6である。いくつかの実施形態では、mは、1～4の整数である。

【0079】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は、以下の式のうちのいずれか1つである。

【化36】

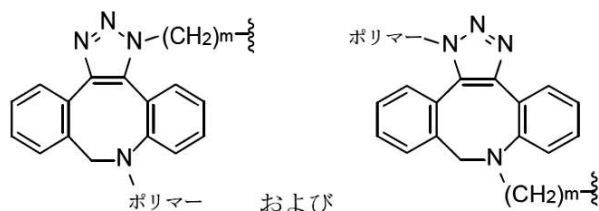


20

【0080】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は、以下の式のうちのいずれか1つである。

【化37】



30

【0081】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分は、ポリマー（例えば、本明細書に記載のポリマーのうちのいずれか1つ）である。脂肪族部分のポリマーは、ポリ（アルキレングリコール）、ポリ（オキシエチル化ポリオール）、ポリ（オレフィンアルコール）、ポリ（α-ヒドロキシ酸）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリオキサゾリン、またはそれらのコポリマーから選択され得る。いくつかの実施形態では、脂肪族部分のポリマーは、ポリエチレングリコールである。例えば、脂肪族部分は、直鎖状ポリエチレングリコールまたは分岐状ポリエチレングリコールを含む。

【0082】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分は、R^Pである。い

40

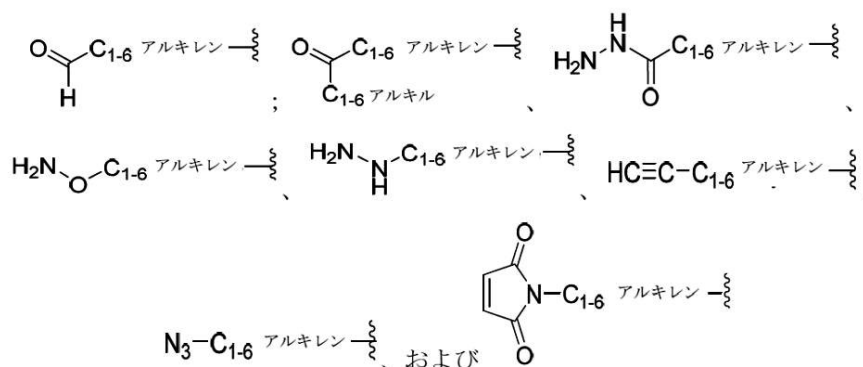
50

くつかの実施形態では、 R^P は、任意に置換された C_{1-6} アルキルまたは任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。例えば、 R^P は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、および C_{3-7} シクロアルキルから選択される。脂肪族部分が R^P である場合、脂肪族部分は、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、アミル、またはヘキシル）であり得る。例えば、脂肪族部分は、シアノエチルであり得る。いくつかの実施形態では、脂肪族部分は、2-シアノエチルであり得る。他の実施形態では、脂肪族部分は、 C_{3-7} シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、 R^P は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^P は、シアノエチルである。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、 R^P は、以下の式のうちのいずれか1つの基から選択される。

【化 3 8】



【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、 R^P は、以下の式のうちのいずれか 1 つの基から選択される。

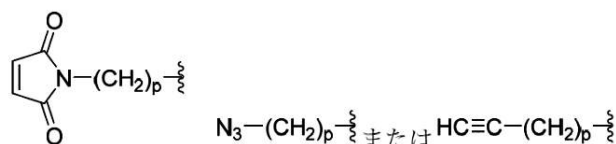
【化 3 9】



【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、 R^P は、以下の式の置換された C_{1-6} アルキルであり、

【化 4 0】

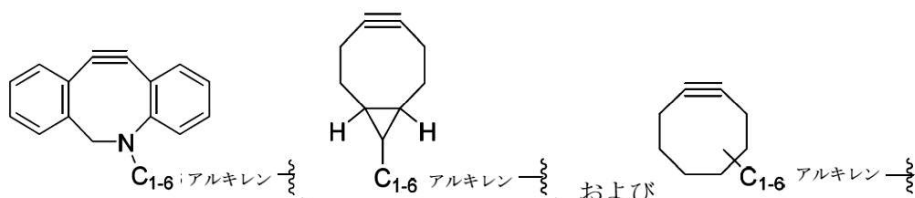


式中、 p は、1～6の整数である。例えば、 p は、1、2、3、4、5、または6である。いくつかの実施形態では、 p は、1～4の整数である。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、 R^P は、以下の式のうちのいずれか1つから選択される。

【化 4 1】

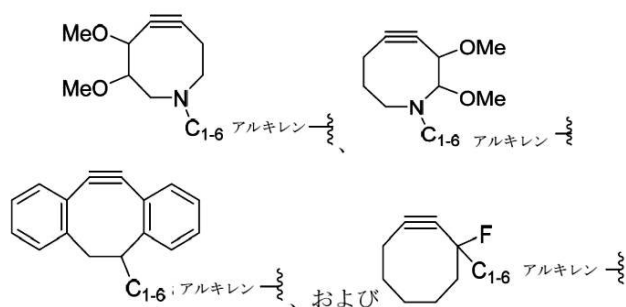


【0087】

10

いくつかの実施形態では、R^Pは、以下の式のうちのいずれか1つから選択される。

【化 4 2】

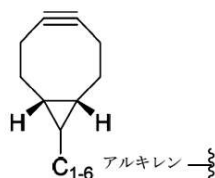


20

【0088】

いくつかの実施形態では、R^Pは、

【化 4 3】



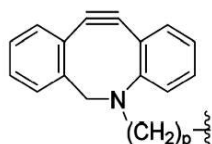
30

である。

【0089】

いくつかの実施形態では、R^Pは、

【化 4 4】



40

であり、

式中、pは、1～6の整数である。

【0090】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Z¹は、O、S、およびN(R^N)から選択される。いくつかの実施形態では、Z¹はOである。いくつかの実施形態では、Z¹は、NHである。いくつかの実施形態では、Z¹は、N(C₁₋₆アルキル)である。いくつかの実施形態では、Z¹は、Sである。

【0091】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Z³は、OおよびN(R^N)から選択される。いくつかの実施形態では、Z³は存在しない。いくつかの実施形態では、

50

Z^3 はOである。いくつかの実施形態では、 Z^3 は、NHである。いくつかの実施形態では、 Z^3 は、N(C₁₋₆アルキル)である。

【0092】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 Z^1 は、Oであり、 Z^3 は、NHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、NHであり、 Z^3 は、Oである。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、Oであり、 Z^3 は存在しない。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、Oであり、 Z^3 は、Oである。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、NHであり、 Z^3 は、NHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、NHであり、 Z^3 は存在しない。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、Sであり、 Z^3 は、Oである。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、Sであり、 Z^3 は、NHである。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、Sであり、 Z^3 は存在しない。

10

【0093】

式(I)のいくつかの実施形態では、 Z^4 は、Oである。式(I)の他の実施形態では、 Z^4 は、Sである。

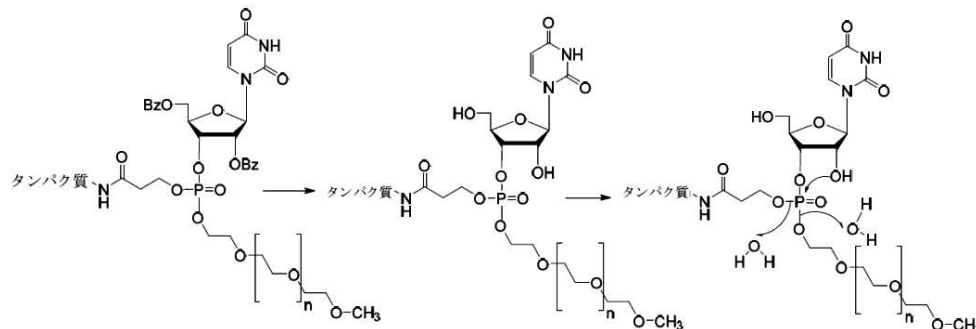
【0094】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 M^A はジラジカルであり、単独でまたは Z^1 と一緒に、式(I)または式(II)中のリン原子に対する求核攻撃時に、 M^A (Z^3-D と一緒に)は、本明細書に記載の脂肪族部分のうちのいずれか1つよりも良好な脱離基を作成することを特徴とする。例えば、以下のスキーム2に示すように、リボース単位の2'ヒドロキシル基によるリン原子に対する求核攻撃時に、2-ヒドロキシプロピオネートおよびポリエチレングリコール断片の両方が同等に良好な脱離基を作成し、求核置換反応は非選択的である。

20

スキーム2

【化45】



30

【0095】

対照的に、本明細書に記載される式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 $-Z^1-M^A-$ 断片を含む基は、脂肪族部分よりも良好な脱離基であり(例えば、ポリエチレングリコール)、それにより、スキーム2と比較して同様の条件下で、リボース単位の2'ヒドロキシル基によるリン原子に対する求核攻撃時に、ポリエチレングリコール断片は、依然としてリン原子に共有結合しており、 $-Z^1-M^A-$ 断片を含む基が選択的に切断される。

40

【0096】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 M^A はジラジカルであり、単独でまたは Z^1 と一緒に、式(I)または式(II)におけるリン原子に対する求核攻撃時に、 M^A (Z^3-D と一緒に)がポリエチレングリコールよりも良好な脱離基を作成することを特徴とする。いくつかの実施形態では、式 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ によって表される $Z^1-M^A-Z^3-D$ 部分の共役酸は、式(I)もしくは式(II)の化合物にコンジュゲートされた脂肪族部分の共役酸よりも低いpKa値を有する。いくつかの実施形態では、 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ 基は、ポリエチレングリコールまたはアルコールよりも低いpKa値

50

を有する。これらの実施形態のいくつかの態様では、 Z^1 は、酸素であり、 M^A は、芳香族部分を含む（例えば、 M^A はフェニレンを含む）。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、窒素であり、 M^A は、芳香族部分を含み（例えば、 M^A はフェニレンを含み）、式 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ の化合物の共役塩基は、 M^A の芳香環への Z^1 の窒素原子上の孤立電子対の非局在化のため、本明細書に記載の脂肪族部分のうちのいずれか1つよりも良好な脱離基である。

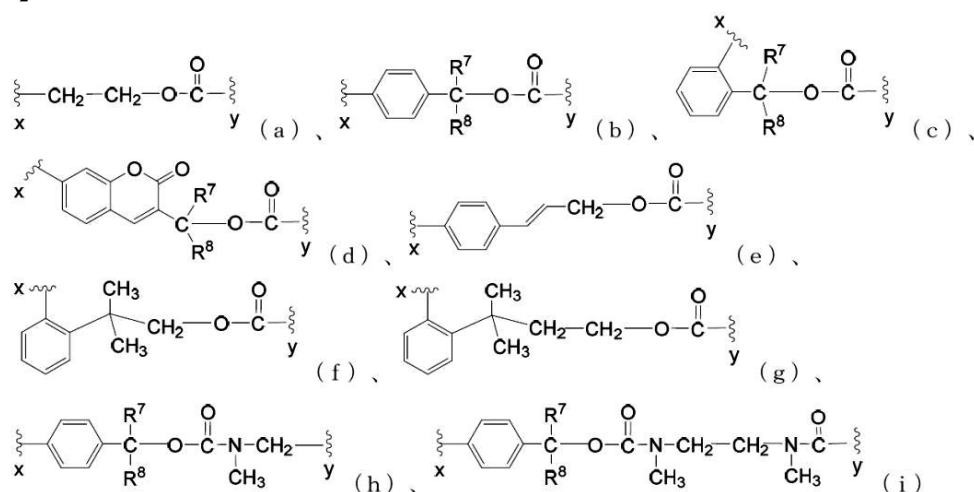
【0097】

いくつかの実施形態では、式（I）または式（II）の化合物は、単一の犠牲官能基を含む。式（I）または式（II）のいくつかの実施形態では、 M^A は、自壊性基である。いくつかの実施形態では、 M^A は、例えば、Alouane, A. et al., “Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications”, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 7492 – 7509に記載されている自壊性基のうちのいずれか1つである。他の実施形態では、 M^A は、例えば、Kolakowski, R. et al., “The Methylene Alkoxy Carbamate Self-Immolative Unit: Utilization for the Targeted Delivery of Alcohol-Containing Payloads with Antibody-Drug Conjugates”, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55 (28), 7948 – 7951に記載されている自壊性基のうちのいずれか1つである。

【0098】

いくつかの実施形態では、 M^A は、式（a）～（i）のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、

【化46】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。

【0099】

式（I）または式（II）のいくつかの実施形態では、自壊性基は、 $P-Z^1$ 結合の切断が分解反応のカスケード（例えば、本明細書に記載の加水分解カスケード）を生成し、最終的に、

i) Z^3 が存在する場合の化合物 HZ^3-D の共役塩基の放出、または
ii) Z^3 が存在しない場合の化合物 $HO-(C=O)-D$ の共役塩基の放出をもたらすことを特徴とする。

【0100】

いくつかの実施形態では、式 HZ^3-D の化合物の共役塩基は、式 $-Z^3-D$ の部分である。いくつかの実施形態では、式 $HO-(C=O)-D$ の化合物の共役塩基は、式 $-O-(C=O)-D$ の部分である。

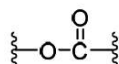
【0101】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 Z^3 が存在し(例えば、 Z^3 は、OまたはNHであり)、 M^A は、自壊性基である。いくつかの実施形態では、自壊性基は、 $P-Z^1$ 結合の切断が分解反応のカスケードを生成し、最終的には、化合物 HZ^3-D の共役塩基の放出をもたらすことを特徴とする。

【0102】

これらの実施形態のいくつかの態様では、 $P-Z^1$ 結合の切断は、 $Z^1=M^A$ 、 CO_2 、および化合物 HZ^3-D の共役塩基の形成をもたらす、式中、 M^A は、以下の式の部分を欠いている自壊性基(例えば、式(a)～(g)のうちのいずれかの自壊性基)の断片である。

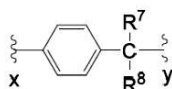
【化47】



【0103】

一例では、 M^A は、式(b)の自壊性基であり、 M^A は、以下の式の断片であり、

【化48】

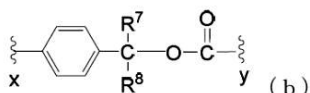


式中、xが、 Z^1 への結合点を示し、yが、 Z^3 への結合点を示す。

【0104】

一例では、 M^A は、式(b)の自壊性基であり、 M^A は、以下の式の断片であり、

【化49】

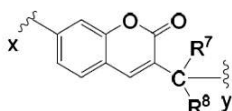


式中、xが、 Z^1 への結合点を示し、yが、 Z^3 への結合点を示す。

【0105】

一例では、 M^A は、式(d)の自壊性基であり、 M^A は、以下の式の断片であり、

【化50】



式中、xが、 Z^1 への結合点を示し、yが、 Z^3 への結合点を示す。

【0106】

いくつかの実施形態では、 Z^1 が、 M^A である化合物において、 Z^1 と M^A との間の第2の結合は、 Z^1 と、 M^A 基の原子のうちのいずれか1つを接続する。例えば、 M^A が、式(a)の自壊性基である場合、 Z^1 および M^A との間の第2の結合は、分解反応前に、 Z^1 と、 Z^1 に対して位置βにあった式(a)の炭素原子を接続する。

10

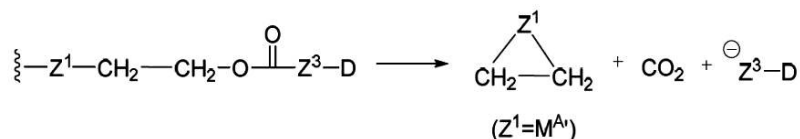
20

30

40

50

【化 5 1】

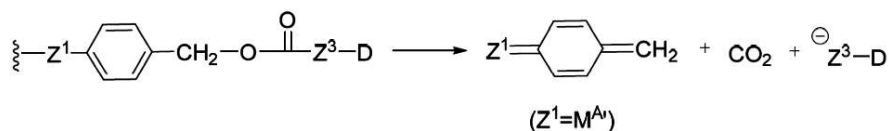


【 0 1 0 7 】

Z¹が、M^Aである化合物の別の例では、M^Aが式(b-1)の自壊性基である場合、Z¹とM^Aとの間の第2の結合は、Z¹と、Z¹が結合されているM^Aの炭素原子を接続し、M^Aの残りの結合は、非局在化されている。

10

【化 5 2】

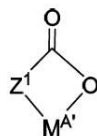


【 0 1 0 8 】

上記の実施形態の他の態様では、 $P-Z^1$ 結合の切断は、化合物 HZ^3-D および以下の式の化合物の共役塩基の形成をもたらす。

20

【化 5 3】



【 0 1 0 9 】

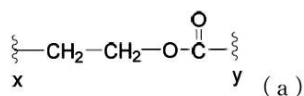
式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 Z^3 が存在せず、 M^A は、自壊性基である。いくつかの実施形態では、自壊性基は、 $P-Z^1$ 結合の切断が分解反応の力スケードを生成し、最終的に、化合物 $HO-(C=O)-D$ の共役塩基の放出をもたらすことを特徴とする。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $P-Z^1$ 結合の切断は、 $Z^1=M^A$ (本明細書に記載のような) および化合物 $HO-(O=C)-D$ の共役塩基の形成をもたらす。

30

【 0 1 1 0 】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 Z^1 は、S であり、 M^A は、以下の式 (a) の自壊性基であり、

【化 5 4】



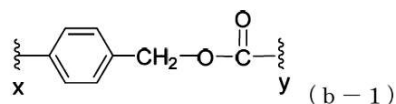
40

式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。

【 0 1 1 1 】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、式 (b) の自壊性基は、以下の式 (b-1) を有し、

【化 5 5】



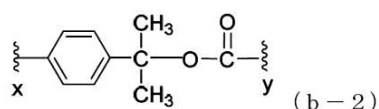
式中、x が、Z¹ への結合点を示し、y が、Z³ への結合点を示す。

【0 1 1 2】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、式 (b) の自壊性基は、以下の式 (b-2) を有し、

10

【化 5 6】



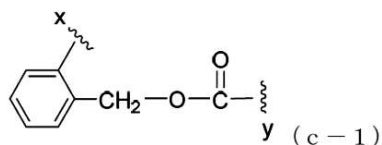
式中、x が、Z¹ への結合点を示し、y が、Z³ への結合点を示す。

【0 1 1 3】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、式 (c) の自壊性基は、以下の式 (c-1) を有し、

20

【化 5 7】



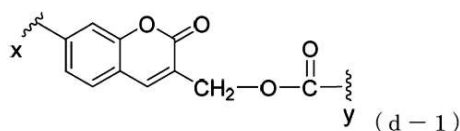
式中、x が、Z¹ への結合点を示し、y が、Z³ への結合点を示す。

【0 1 1 4】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、式 (d) の自壊性基は、以下の式 (d-1) を有し、

30

【化 5 8】



式中、x が、Z¹ への結合点を示し、y が、Z³ への結合点を示す。

【0 1 1 5】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、Z¹ は、O または NH であり、M^A は、式 (b) ~ (i) のうちのいずれか 1 つの自壊性基である。いくつかの実施形態では、Z¹ は、O または NH であり、Z³ が存在せず、M^A は、式 (b) ~ (i) のうちのいずれか 1 つの自壊性基である。

40

【0 1 1 6】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、Z¹ は、O または NH であり、Z³ が存在せず、M^A は、式 (b) の自壊性基であり、式中、R⁷ および R⁸ は、それぞれ、C₁₋₆ アルキルであるか、または式 (b-2) である。

【0 1 1 7】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、Z¹ は、O であり、Z³ が NH であるか、存在せず、M^A は、式 (b) の自壊性基であり、式中、R⁷ および R⁸ は、それ

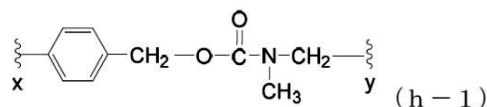
50

それ、Hであるか、または式 (b-1) である。

【 0 1 1 8 】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 Z^1 は、0 であり、 Z^3 は、0 であり、 M^A は、以下の式 (h-1) の自壊性基であり、

【化 5 9】

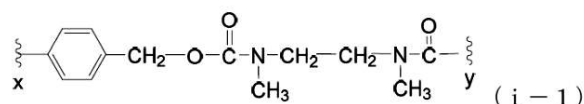


式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。

【 0 1 1 9 】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 Z^1 は、O であり、 Z^3 は、O であり、 M^A は、以下の式 (i-1) の自壊性基であり、

【化 6 0】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。

【 0 1 2 0 】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 Z^1 は、NH であり、 Z^3 は、O であり、 M^A は、式 (h-1) の自壊性基である。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、NH であり、 Z^3 は、O であり、 M^A は、式 (i-1) の自壊性基である。

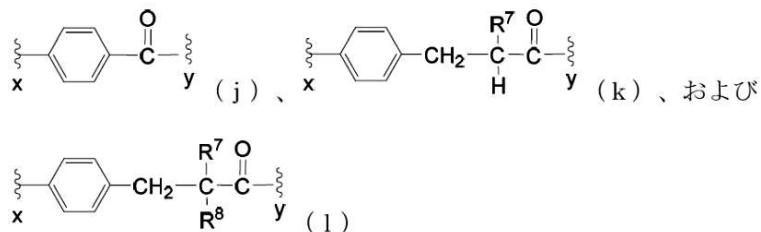
【 0 1 2 1 】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 M^A は、安定したジラジカルである。例えば、安定したジラジカルは、自壊性基ではない（例えば、式 (I) 中のリン原子に対する求核攻撃時に、安定したジラジカルは、 Z^1-M^A 結合または M^A-Z^3 結合の切断をもたらさない）。いくつかの実施形態では、安定したジラジカルは、 $P-Z^1$ 結合の切断が、式 $HZ^1-M^A-Z^3-D$ の化合物の共役塩基を生成し、これは、安定であり、分解反応を受けないことを特徴とする。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、 M^A は、式 (j) ~ (l) のうちのいずれか1つを有する安定したジラジカルであり、

【化 6 1】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、 Z^1 および Z^3 は、独立して、 O または NH である（例えば、 Z^1 は、 O であり、 Z^3 は、 NH である）。いくつかの実施形態では、 M^A が、式 (j) の安定したジラジカルである場合、 Z^1 は、 O である。いくつかの実施形態では、 M^A が、式 (

10

20

30

40

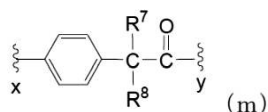
50

j) の安定したジラジカルである場合、 Z^1 は、NH である。

【0123】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 M^A は、以下の式 (m) を有する安定したジラジカルであり、

【化62】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、 Z^1 および Z^3 は、独立して、O または NH である（例えば、 Z^1 は、O であり、 Z^3 は、NH である）。いくつかの実施形態では、 M^A が、式 (m) の安定したジラジカルである場合、 Z^1 は、O であり、 R^7 および R^8 は、それぞれ、水素である。

【0124】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、アミノ、(C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択される（例えば、アミノ基の保護基は、例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999 に記載されるアミノ保護基のうちのいずれか1つから選択され得る）。いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、独立して、H、メチル、アミノ、およびアシルアミノから選択される。式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、独立して、H およびメチルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、それぞれ、水素である。

【0125】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、 R^8 は、H である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、 R^7 は、H である。

【0126】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^8 は、H であり、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチル）である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、H であり、 R^8 は、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチル）である。いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は両方とも、H である。いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は両方とも、 C_{1-6} アルキルである。別の例では、 R^7 および R^8 は両方とも、メチルである。別の例では、 R^7 は、メチルであり、 R^8 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は両方とも、 C_{3-7} シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）である。

【0127】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、H またはアシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、またはブチルアミノ）である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、アミノまたはアセチルアミノである。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アミノまたはアセチルアミノである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、アセチルアミノであり、 R^8 は、H である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、H である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、H である。

【0128】

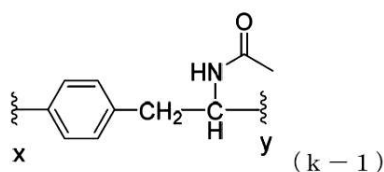
式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 M^A は、式 (b)、(c)、ま

たは (d) のうちのいずれか 1 つの自壊性基であり、 R^7 および R^8 は、両方とも、 C_{1-6} アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、または *tert*-ブチル) である。いくつかの実施形態では、 M^A は、式 (k) または式 (l) の安定したジラジカルであり、 R^7 および R^8 は、独立して、H またはアシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、またはブチルアミノ (*butyramino*)) から選択される。

【0129】

式 (I) のいくつかの実施形態では、式 (k) の安定したジラジカルは、以下の式 (k-1) を有し、

【化 63】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示す。

【0130】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された 5～14 員のヘテロアリールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ、水素である。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、化学結合を形成する (すなわち、炭素-炭素二重結合は、 R^1 が結合している炭素と R^2 が結合している炭素原子との間に形成される)。

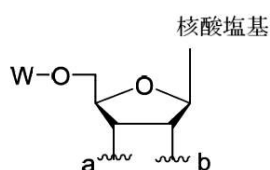
【0131】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換された 4～7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C_{6-10} アリール、または任意に置換された 5～14 員のヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、 C_{3-7} シクロアルキル環 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル) を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、4～7 員の脂肪族複素環式環 (例えば、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロピラン) を形成する。

【0132】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に結合して、リボース環系 (例えば、アデノシン、グアノシン、5-メチルウリジン、ウリジン、5-メチルシチジン、シチジン、イノシン、キサントシン、およびワイブトシン、これらの各々は、本明細書に記載されるように置換されている) を形成する。いくつかの実施形態では、リボヌクレオシドは、ウリジンである。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、以下の式のリボース環系を形成し、

【化 64】



式中、 a が O への結合点を示し、 b が A への結合点を示すか、または a が A への結合点を示し、 b が O への結合点を示すかのいずれかであり、 W が、H、アシル基、保護基 (例えば、アシル以外の保護基) からなる群から選択される。いかなる理論によっても拘束され

10

20

30

40

50

ることなく、本明細書に記載されるリボフラノース類似体と比較した場合、リキソフラノースベースのヌクレオチドは、同様の反応性を有すると考えられている。

【0133】

同様に、一例では、5'-OHが3炭素離れていても、ホスホトリエステルへの分子内攻撃に関与し得ると仮定することが可能である。これは、本明細書に記載される典型的な2炭素距離相互作用よりも要求が厳しいが、このリキソ異性体は、3'-OHの配向を逆にすることによって反応を促進し得る。したがって、2'-デオキシ、3'-キシロヌクレオチドは、切断可能な単位で使用するための、上記のリボヌクレオチドリボース足場に対して好適な代替物である。

【0134】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然の核酸塩基からなる群から選択される。

【0135】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、核酸塩基は、その化学的に保護された形態(例えば、ベンゾイルまたは脂肪アシル)で提供され得る。

【0136】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、核酸塩基は、ウラシルである。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、5-メチルシトシン、プソイドウリジン、ジヒドロウリジン、イノシン、7-メチルグアノシン、ヒポキサンチン、およびキサンチンからなる群から選択される。

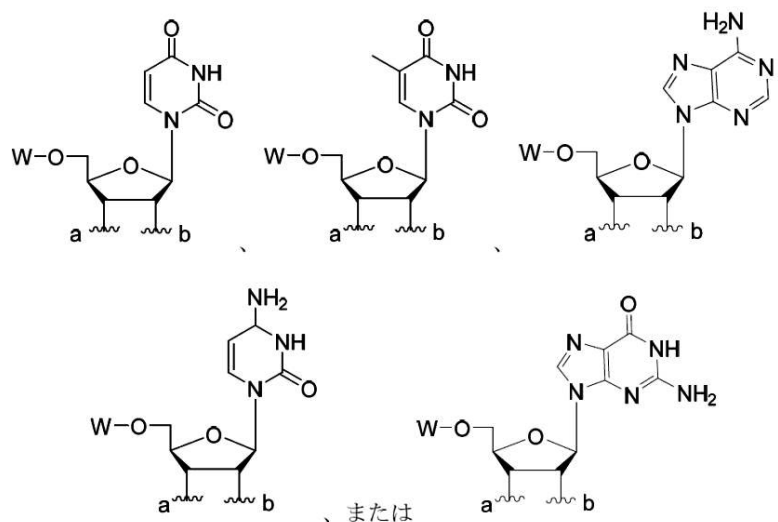
【0137】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、核酸塩基は、蛍光基(例えば、伝統的なフルオロフォア)を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、またはウラシルの蛍光類似体である。

【0138】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、以下の式のうちのいずれか1つのリボース環系を形成し、

【化65】

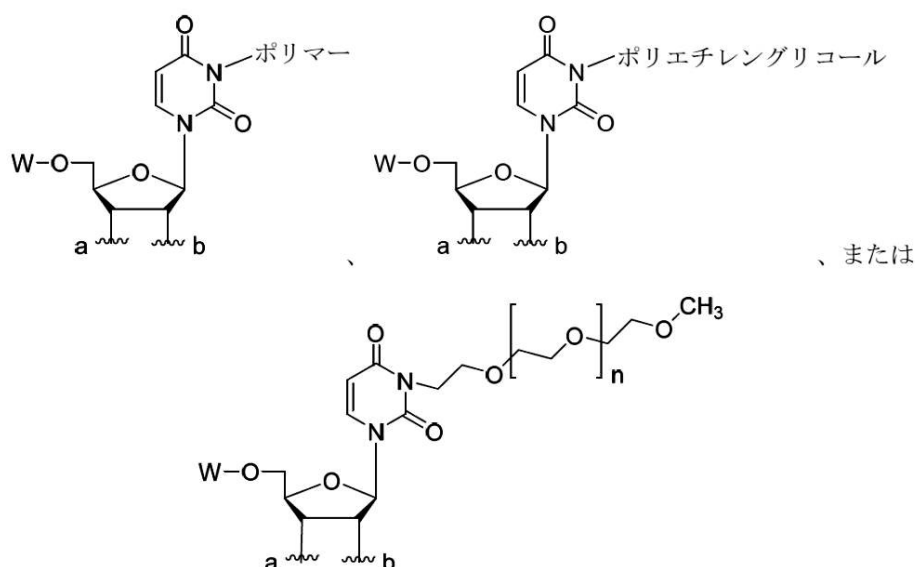


式中、aがOへの結合点を示し、bがAへの結合点を示すか、またはaがAへの結合点を示し、bがOへの結合点を示すかのいずれかであり、Wが、H、アシル基、保護基(例えば、アシル以外の保護基)からなる群から選択される。

【0139】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、以

下の式のうちのいずれか1つのリボース環系を形成し、
【化66】



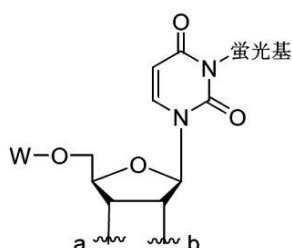
10

式中、aがOへの結合点を示し、bがAへの結合点を示すか、またはaがAへの結合点を示し、bがOへの結合点を示すかのいずれかであり、Wが、H、アシル基、保護基（例えば、アシル以外の保護基）からなる群から選択される。

20

【0140】

式（I）または式（II）のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、一緒に、以下の式のリボース環系を形成し、
【化67】



30

式中、aがOへの結合点を示し、bがAへの結合点を示すか、またはaがAへの結合点を示し、bがOへの結合点を示すかのいずれかであり、Wが、H、アシル基、保護基（例えば、アシル以外の保護基）からなる群から選択される。上記の実施形態のいくつかの態様では、脂肪族部分は、 R^P である。例えば、 R^P は、 C_{1-6} アルキル（例えば、エチルまたはイソプロピル）である。別の例では、 R^P は、シアノエチルである。上記の実施形態の他の態様では、脂肪族部分は、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）である。上記の実施形態の他の態様では、脂肪族部分は、式：ポリマー-L- $(CH_2)_m$ -の基である。

40

【0141】

式（I）または式（II）のいくつかの実施形態では、Wは、保護基である。例えば、Wは、ヒドロキシル保護基、例えば、メトキシメチルエーテル（MOM）、ベンジルオキシメチルエーテル（BOM）、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル（PMB）、トリチルエーテル、シリルエーテル（例えば、TMS、TIPS）、または例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006)（参照によりその全体が本明細書に組

50

み込まれる)に記載される、ヒドロキシル保護基のうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、Wは、 ϵ -ブチルジメチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、トリフェニルシリル、ギ酸塩、メトキシメチルカーボネート、 ϵ -ブチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート、N-フェニルカルバメート、4,4'-ジメトキシトリチル、モノメトキシトリチル、トリチル、およびピクシルからなる群から選択されるアルコール保護基である。

【0142】

いくつかの実施形態では、Wは、水素である。

【0143】

いくつかの実施形態では、Wは、アシル基である。

【0144】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Wは、本明細書に記載のアシル基のうちのいずれか1つである(例えば、Wは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリリル、ピバロイル、およびベンゾイルから選択されるアシル基である)。いくつかの実施形態では、Wは、ピバロイルまたはベンゾイルである。いくつかの実施形態では、WおよびEは、同じである(例えば、WおよびEは、それぞれ、アシル基である)。いくつかの実施形態では、Wは、アシル基であり、Eは、アシル基以外の切断可能な基である。いくつかの実施形態では、アシル基は、インビボで存在する多数の加水分解酵素のうちのいずれか1つの存在下で加水分解可能である。

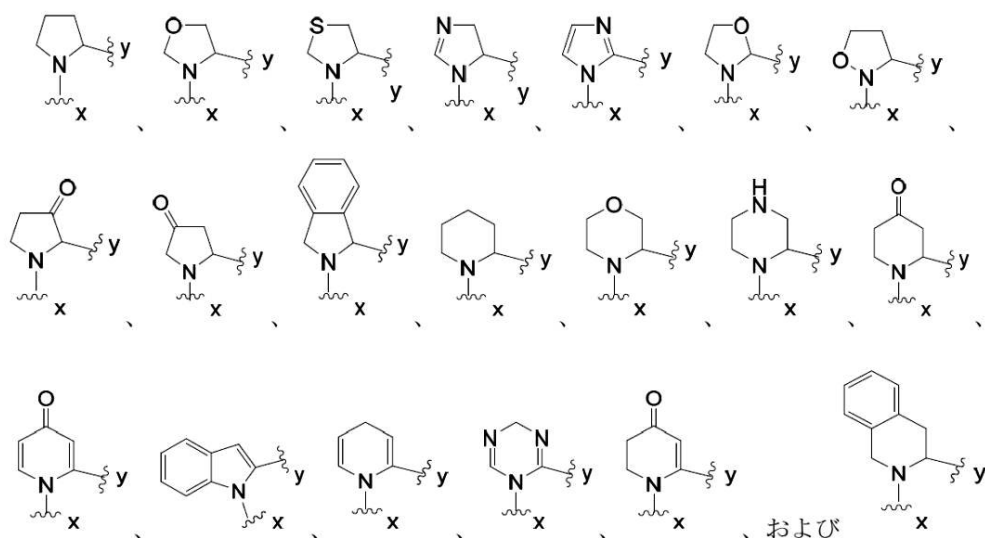
【0145】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Aは、OおよびN(R^N)から選択される。いくつかの実施形態では、Aは、Oである。いくつかの実施形態では、Aは、N(R^N)である。いくつかの実施形態では、Aは、NHである。いくつかの実施形態では、Aは、N(C₁₋₆アルキル)である。いくつかの実施形態では、Aは、N(CH₃)である。いくつかの実施形態では、Aは、N(CH₂CH₃)である。

【0146】

いくつかの実施形態では、AがN(R^N)である場合、R^NおよびR¹は、AおよびR¹が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された4~7員の脂肪族複素環式環を形成する。これらの実施形態のいくつかの態様では、4~7員の脂肪族複素環式環は、以下からなる群から選択され、

【化68】



式中、xが、Eへの結合点を示し、yが、R¹が結合している炭素原子への結合点を示す。

【0147】

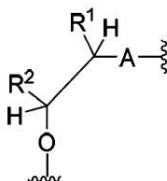
いくつかの実施形態では、R^NおよびR²は、A、R¹が結合している炭素原子、および

R^2 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された4～8員の脂肪族複素環式環を形成する。

【0148】

いくつかの実施形態では、Aが、Nを含むとき、以下の部分は、

【化69】



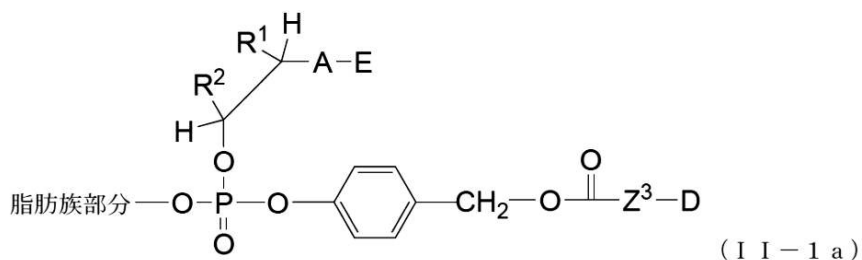
10

セリンもしくはその誘導体ではない2-アミノアルコール、スレオニンもしくはその誘導体、またはシス-アミノインダノールもしくはその誘導体である。いくつかの実施形態では、2-アミノアルコールは、アミノエタノールではない。

【0149】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-1a)を有するか、

【化70】



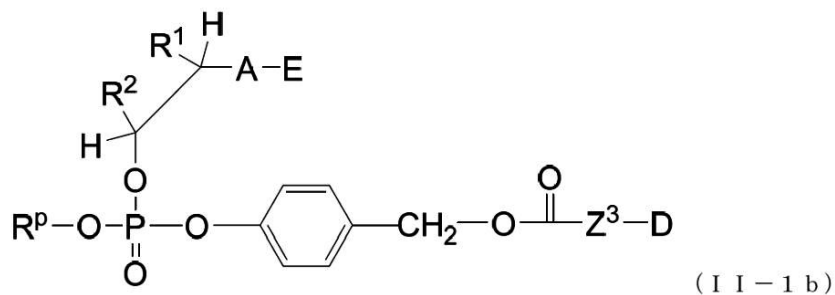
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0150】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-1b)を有するか、

【化71】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

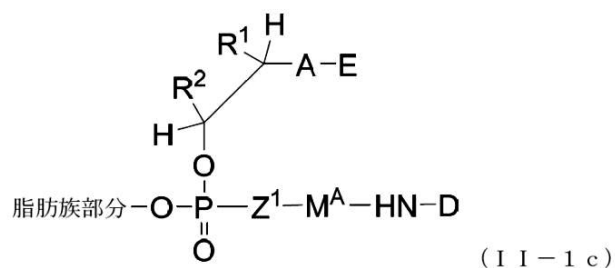
【0151】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-1c)を有するか、

40

50

【化 7 2】



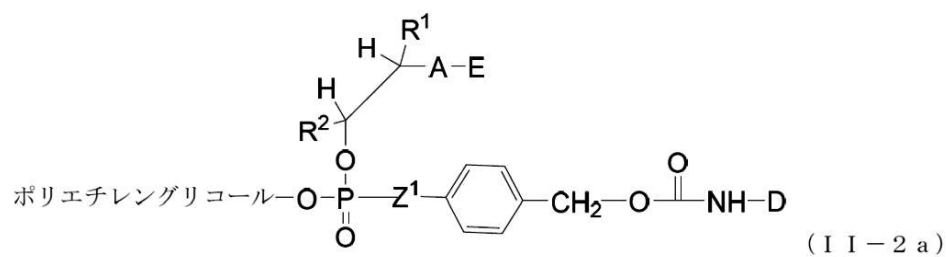
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-2a) を有するか、

【化 7 3】



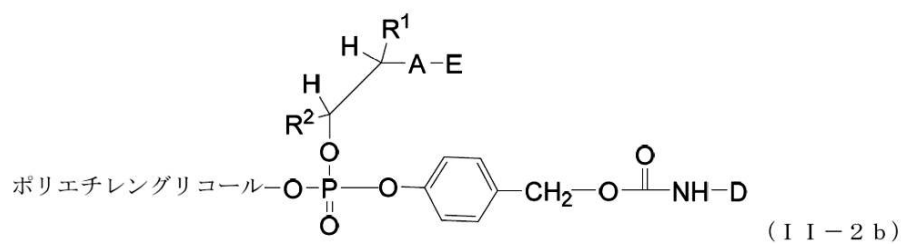
20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0153】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-2b) を有するか、

【化 7 4】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

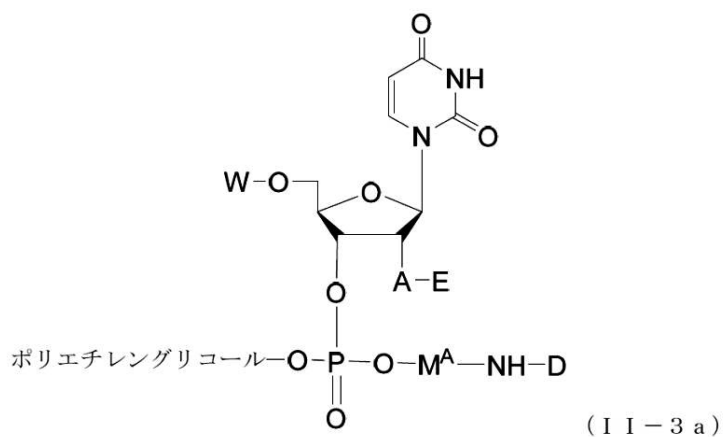
【0154】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-3a) を有するか、

40

50

【化 7 5】

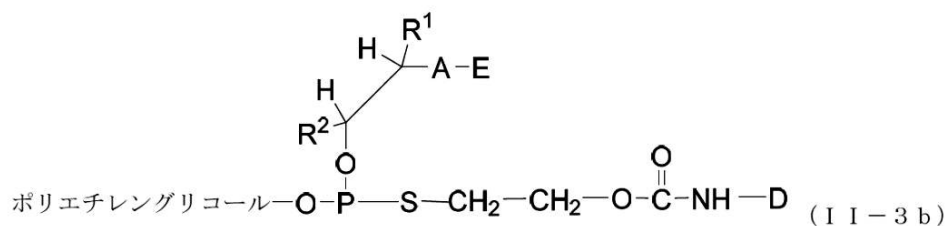


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0155】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-3b) を有するか、
【化 7 6】

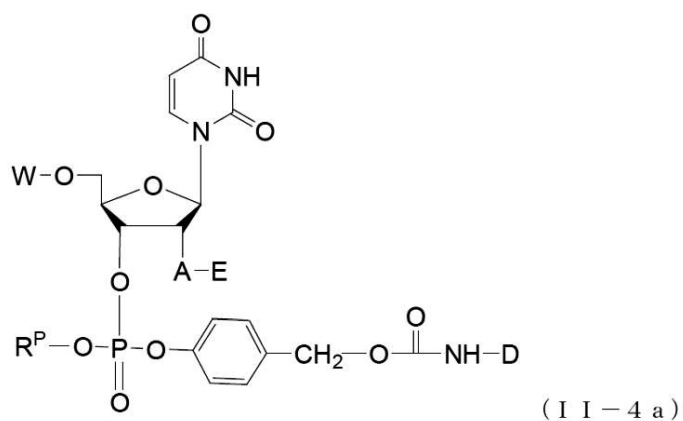


20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0156】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-4a) を有するか、
【化 7 7】



40

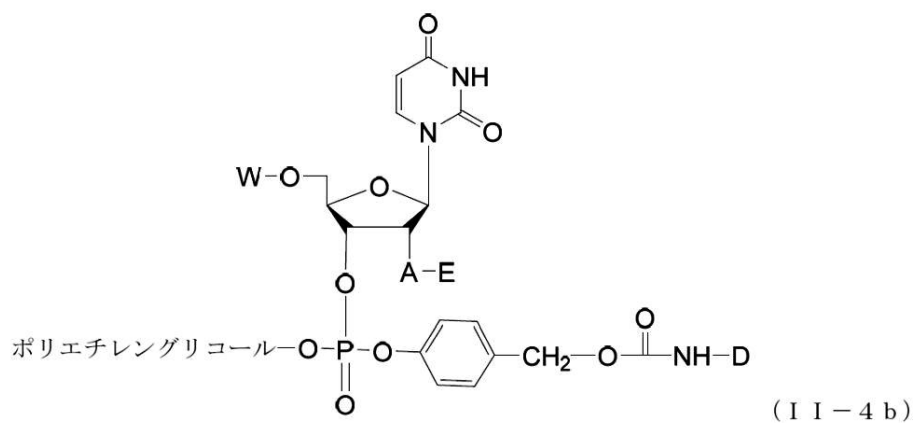
またはその薬学的に許容される塩である。

【0157】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-4b) を有するか、

50

【化 7 8】



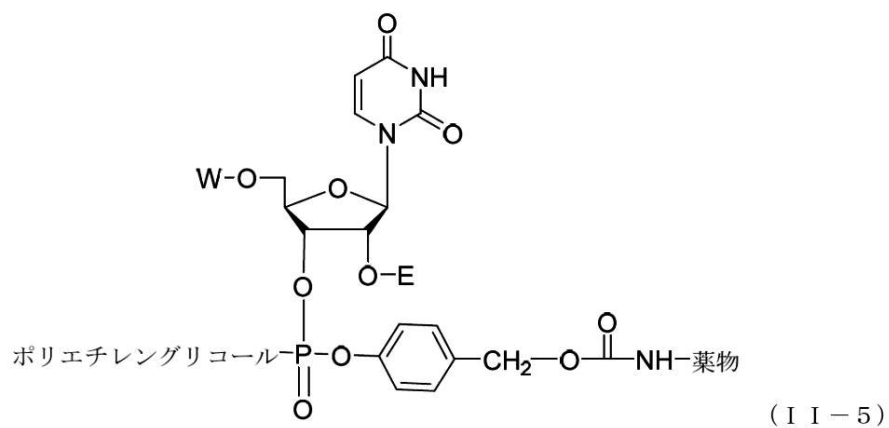
10

またはその薬学的に許容される塩である。

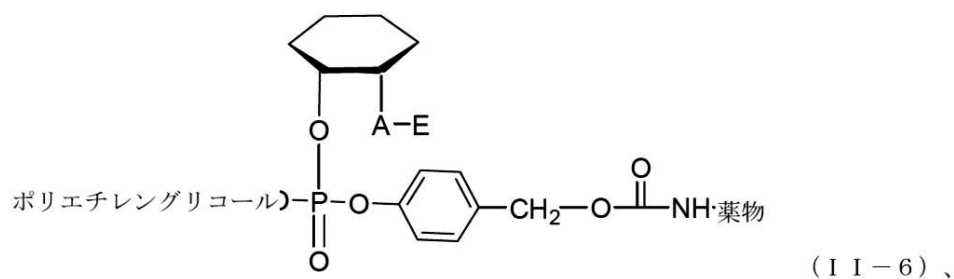
【0158】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、以下の式(II-5)～(II-7)のうちのいずれか1つを有するか、

【化 7 9】

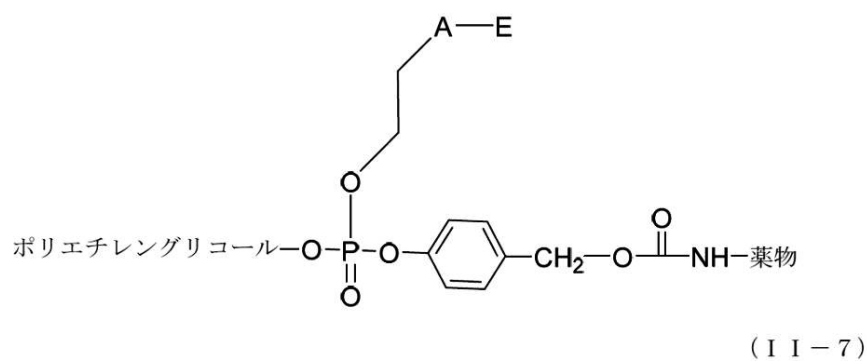


20



30

および



40

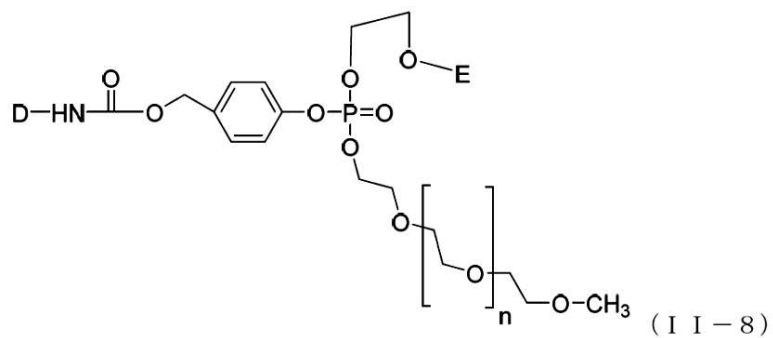
であって、(II-7)について、Aが、Oである化合物、

50

またはその薬学的に許容される塩である。

【0159】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-8)を有するか、
【化80】

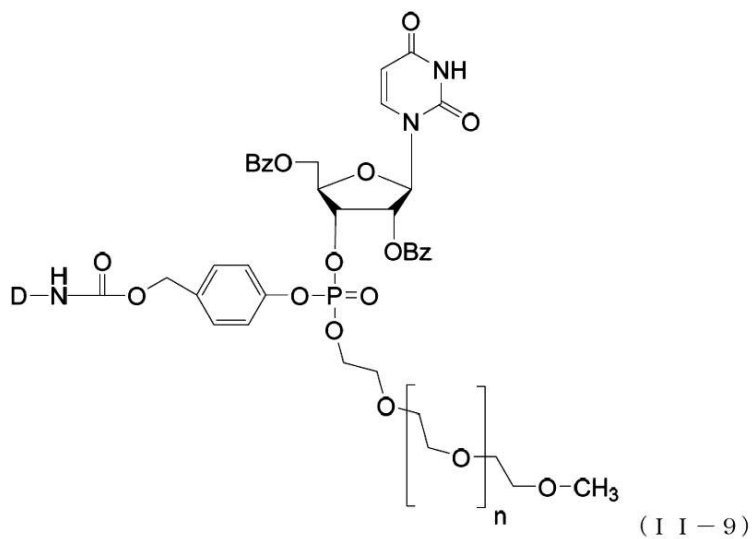


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0160】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-9)を有するか、
【化81】



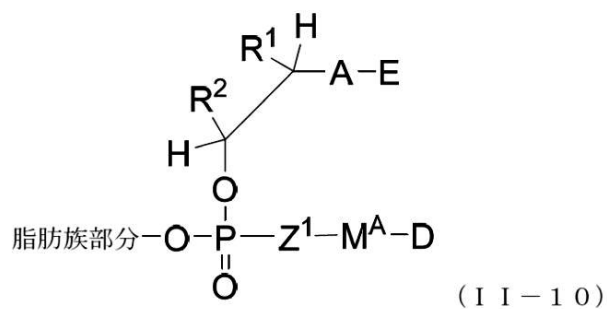
20

30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0161】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-10)を有するか、
【化82】



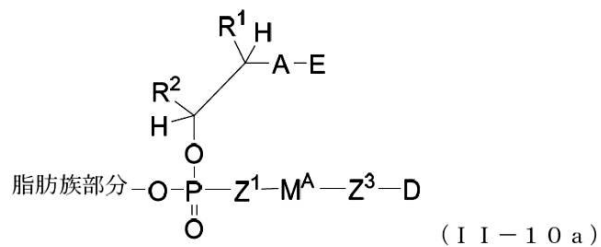
40

またはその薬学的に許容される塩である。

50

【0162】

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物は、式（II-10a）を有するか、
【化83】

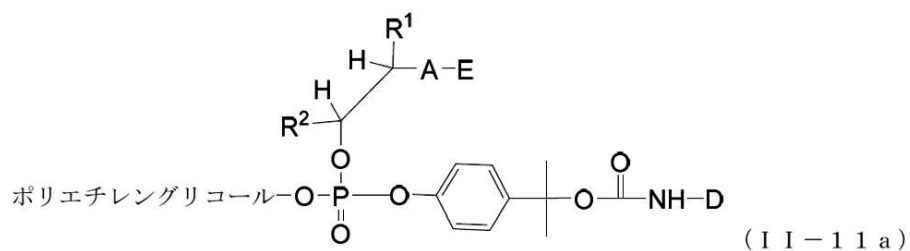


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0163】

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物は、式（II-11a）を有するか、
【化84】

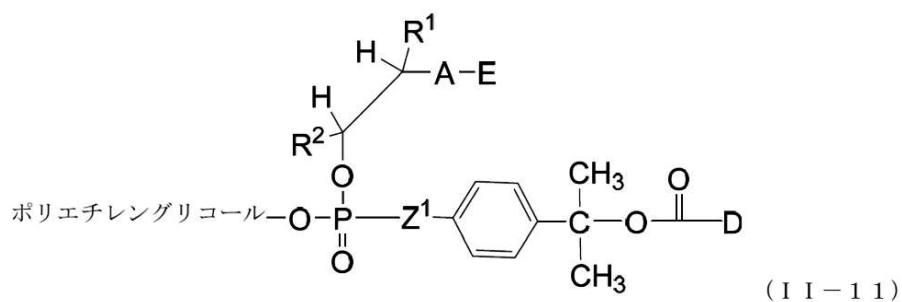


20

またはその薬学的に許容される塩である。

【0164】

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物は、式（II-11）を有するか、
【化85】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

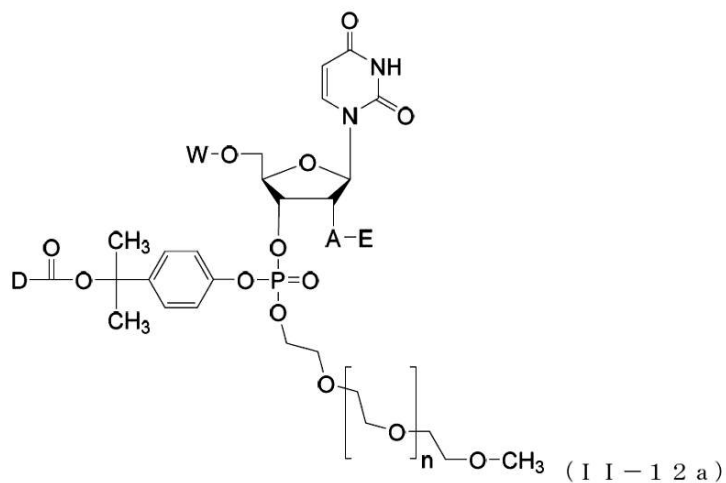
【0165】

いくつかの実施形態では、式（II）の化合物は、式（II-12a）を有するか、

40

50

【化 8 6】

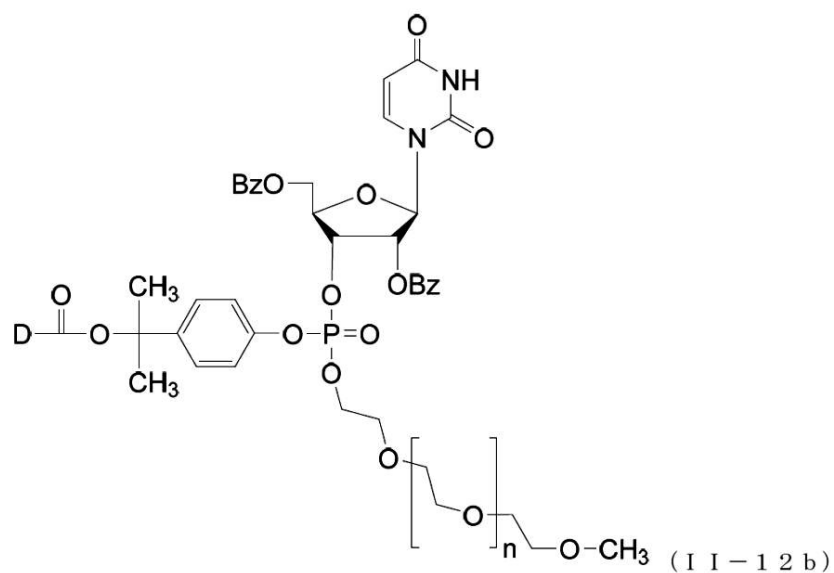


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0166】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-12b) を有するか、
【化 8 7】



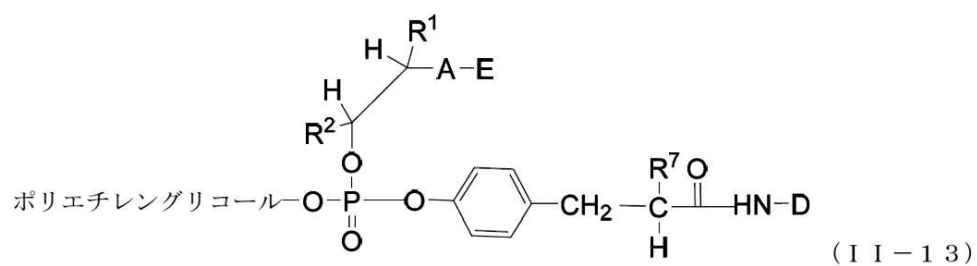
20

30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0167】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-13) を有するか、
【化 8 8】



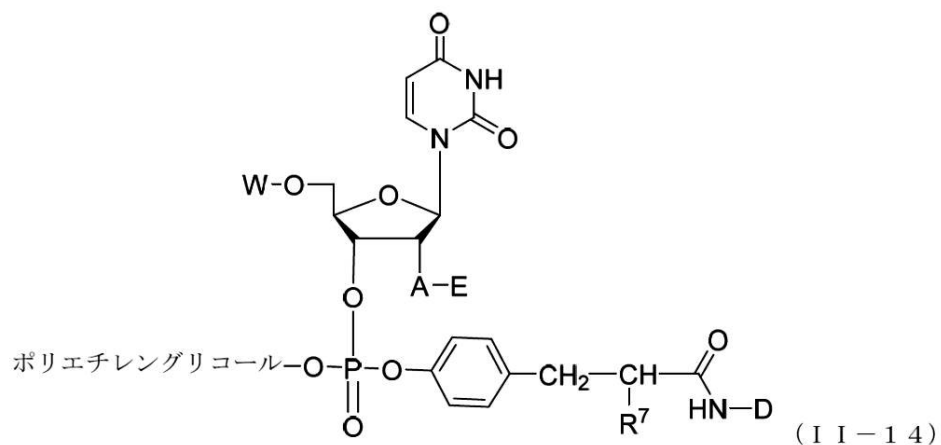
40

またはその薬学的に許容される塩である。

50

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I - 1 4) を有するか、
【化 8 9 】

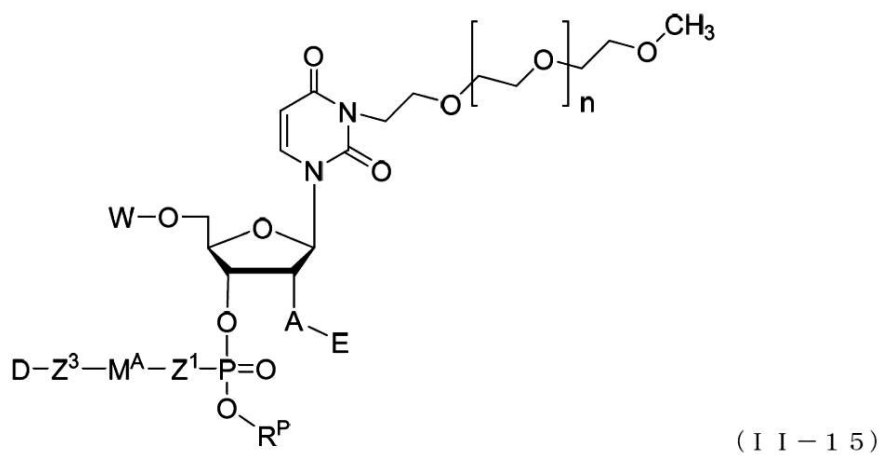


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I - 1 5) を有するか、
【化 9 0 】



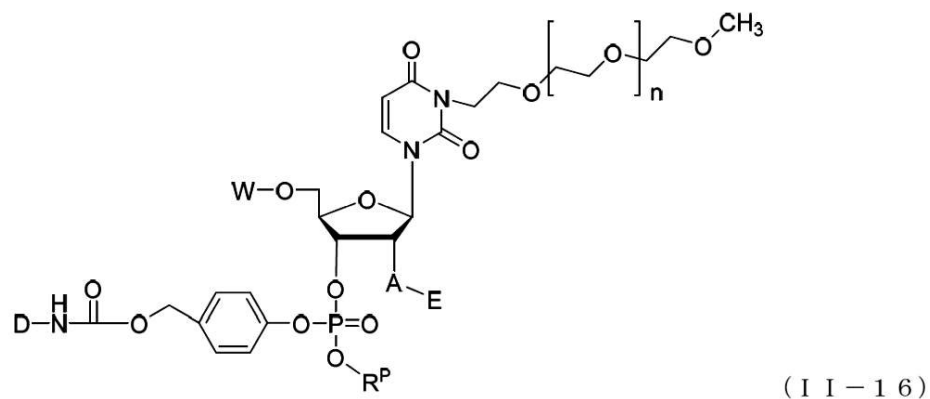
20

30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I - 1 6) を有するか、
【化 9 1 】



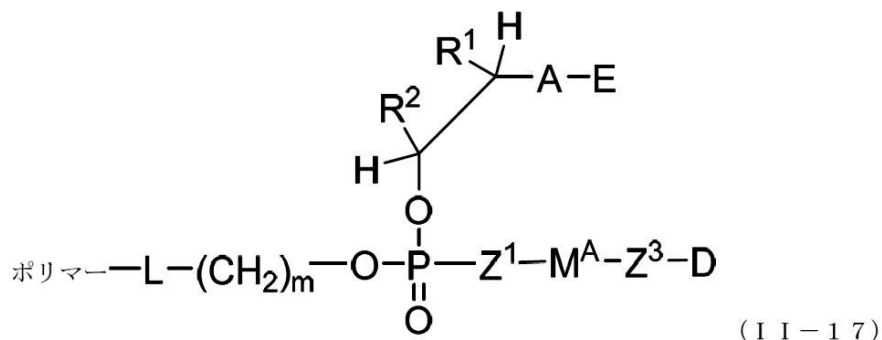
40

50

またはその薬学的に許容される塩である。これらの実施形態のいくつかの態様では、 R^P は、任意に置換された C_{1-6} アルキル（例えば、イソプロピルまたはシアノエチル）である。

【0171】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-17) を有するか、
【化92】

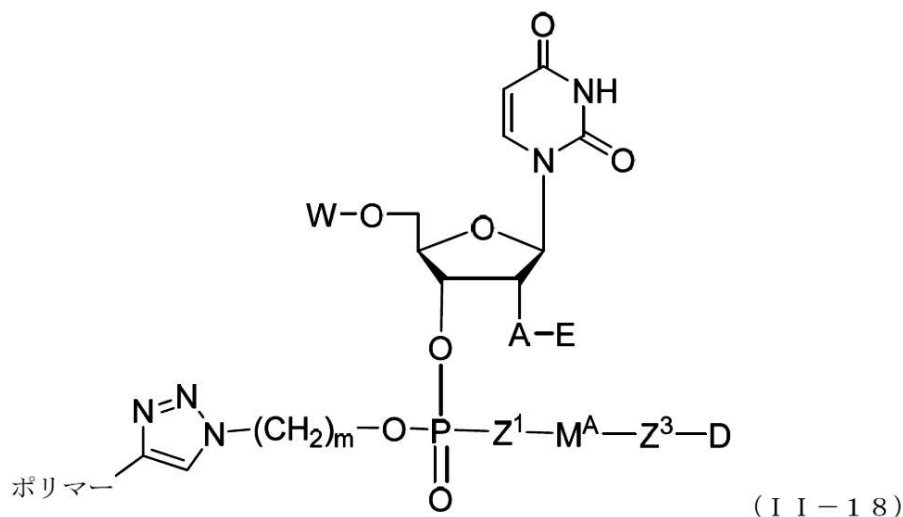


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【0172】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-18) を有するか、
【化93】



30

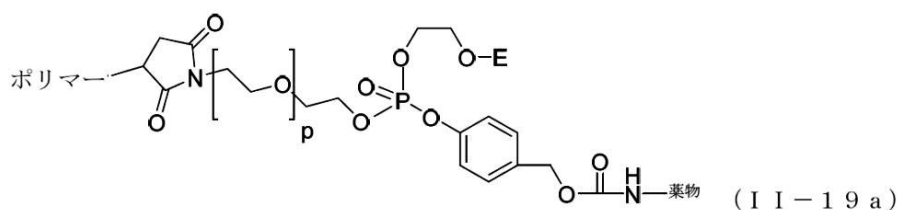
またはその薬学的に許容される塩である。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^N は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^N は、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）である。

【0174】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-19a) を有するか、
【化94】



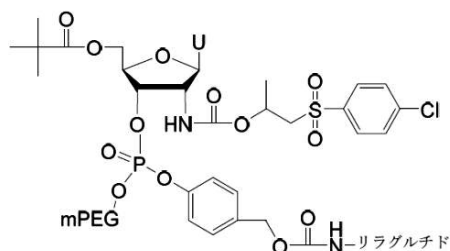
40

またはその薬学的に許容される塩である。

50

【0175】

いくつかの実施形態では、式（I）または式（II）の化合物は、以下ではない化合物、
【化95】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、Uは、ウラシルである。

【0176】

切断可能なE基

式（I）または式（II）のいくつかの実施形態では、Eは、切断時に、遊離AH基（式中、Hは水素である）を遊離する切断可能な部分である。切断可能な部分Eは、例えば、

1）以下の酵素のうちのいずれか1つによって切断可能なE部分、

【0177】

a) エステラーゼ

20

すべてのエステル、炭酸塩、メチルオキシエステルは、エステラーゼ酵素によって加水分解することができる。酵素反応におけるこれらの官能基の反応性は、異なる電子供与基を含有するエステル官能基のカルボン酸成分を選択することによって、または立体的に障害のあるエステルを作製することによって調節することができる。エステルの酸成分およびアルコール成分の両方が立体的に障害を生じ得る。

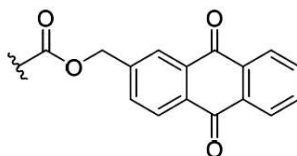
【0178】

b) レダクターゼ

メチルージチオエーテル、メチルアジド基、および2-オキシメチレンアントラキノンカーボネート（MAQC）は、レダクターゼ酵素によって両方とも切断することができる切断可能な部分Eの例である。例えば、レダクターゼによって切断可能な部分Eは、メチルアジド基であるか、または部分Eは、以下の式のものであり得る。

30

【化96】



【0179】

c) グリコシダーゼ

40

A-Eが、式（I）または式（II）の化合物の残りとグリコシド結合を形成する糖残基で置換されたヘテロ原子を表す場合、インビボでのグリコシダーゼの作用は、Eを切断し、遊離のA-Hを遊離することができる。

【0180】

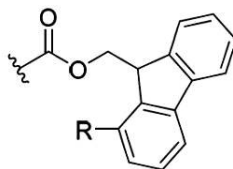
2）β脱離機構（例えば、β脱離トリガー）を介して、塩基によって、しかし生理学的pHで切断可能な部分E。

【0181】

a) 例えば、部分Eは、以下の式を有するフルオレニルメチルカルバミド型トリガーであり得、

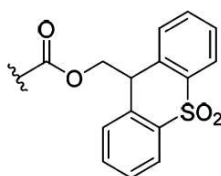
50

【化 9 7】



式中、Rは、H、C₁–₁₀アルキル、OH、NO₂、CN、ハロゲン、およびアセチルから選択される。電子求引性置換基Rの導入は、遊離AHのβ脱離および遊離の速度を増加させ得る。別の例では、以下の部分Eは、電子求引性–SO₂–基を有する。

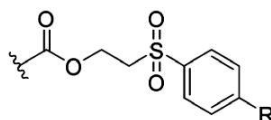
【化 9 8】



【0 1 8 2】

b) 置換β–フェニルスルホニルエチルカルバメートおよびカーボネート：

【化 9 9】



式中、Rは、H、C₁–₁₀アルキル、OH、NO₂、CN、ハロゲン、およびアセチルから選択される。これらの官能基は、約pH7.4でβ脱離機構を介して切断され、このプロセスの速度は、フェニル環上の置換基Rによって制御され得る。

【0 1 8 3】

いくつかの実施形態では、Eは、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である。いくつかの実施形態では、Eは、エステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシド、ヒドロラーゼ、およびグリコシルトランスフェラーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である。

【0 1 8 4】

3) 酸で切断可能な部分。

任意の酸で切断可能なアルコール保護基を、切断可能な部分Eとして使用することができる。例えば、アセタール、オルト–エステル、およびフェニル置換エーテルを使用することができる。そのような切断可能な部分の例には、THF、MTHP、またはMDMPなどの保護基、およびメトキシイソプロピルアセタールまたはメトキシシクロヘキセニルアセタールなどのより不安定なアセタールが含まれる。酸性環境で切断されるこのタイプの切断可能な部分Eの他の例には、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、およびピクシル基が含まれる。

【0 1 8 5】

いくつかの実施形態では、Eは、生体チオールによって切断可能であるジチオ基を含有する。式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、部分Eは、グルタチオンによって切断可能である。

【0 1 8 6】

10

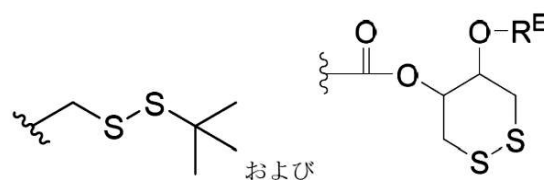
20

30

40

50

いくつかの実施形態では、E は、以下の式のいずれか 1 つの基であり、
【化 100】

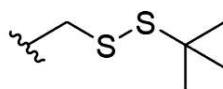


式中、 R^E が、 C_{1-6} アルキルおよびベンジルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^E は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^E は、ベンジルである。

【0187】

いくつかの実施形態では、A は、O であり、E は、以下の式の基である。

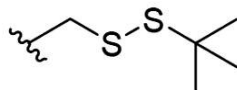
【化 101】



【0188】

これらの実施形態のいくつかの態様では、A は、NH であり、E は、以下の式の基である。

【化 102】



【0189】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、E は、エステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、およびグリコシダーゼまたはグリコシルトランスフェラーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である。他の実施形態では、E は、酸性または生理学的 pH において非酵素的に切断可能である。いくつかの実施形態では、E が、アシル基、O-メチルアシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、または炭酸エステルである。これらの実施形態のいくつかでは、A は、O である。他の実施形態では、A は、NH である。

【0190】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、アシル基は、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、シアノアセチル、モノメチルマロネート、モノエチルマロネート、メトキシアセチル、エトキシアセチル、tert-ブトキシアセチル、フェノキシアセチル、tert-ブチルフェノキシアセチル、グリコレート、アセチルグリコレート、プロピオネート、2-クロロプロピオネート、3-クロロプロピオネート、2-シアノプロピオネート、3-シアノプロピオネート、N-アセチルグリシネート、N-トリフルオロアセチルグリシネート、N-アセチルアラニレート、N-トリフルオロアセチルアラニレート、N-アセチルフェニルアラニレート、N-トリフルオロアセチルフェニルアラニレート、N-アセチルバリニレート、N-トリフルオロアセチルバリニレート、N-アセチルバリニル-シトルニルレート (citrunyllate)、N-トリフルオロアセチルバリニル-シトルニルレート、ブチレート、イソブチレート、ピバロエート、レプリネート、モノメチルオキサレート、モノエチルオキサレート、モノメチルスクシネート、モノエチルスクシネート、ヒドロキシブチレート、アセトキシブチレート、アセチルブチレート、ヘキサノエート、パルミテート、ステア

レート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、ジクロロベンゾエート、ペンタクロロベンゾエート、シアノベンゾエート、アミノベンゾエート、アセトアミノベンゾエート、モノメチルフタレート、モノエチルフタレート、メトキシベンゾエート、トリメトキシベンゾエート、トリフルオロメチルベンゾエート、ジメチルアミノベンゾエート、およびメチルスルホニルベンゾエートからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Eは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリリル、ピバロイル、およびベンゾイルから選択されるアシル基である。

【0191】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、エステラーゼ酵素によって切断可能である。例えば、Eは、アシル基(例えば、本明細書に記載のアシル基のうちのいずれか)、炭酸エステル、またはO-メチルアシルエステルである。

10

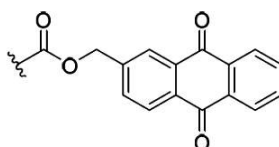
【0192】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、レダクターゼによって切断可能である。

【0193】

これらの実施形態のいくつかの態様では、Aは、Oであり、Eは、以下の式の基である。

【化103】

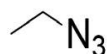


20

【0194】

これらの実施形態のいくつかの態様では、Aは、NHであり、Eは、以下の式の基である。

【化104】

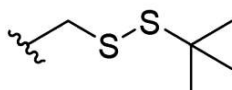


【0195】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、グルタチオンによって切断可能である。これらの実施形態のいくつかの態様では、Aは、NHである。これらの実施形態の他の態様では、Eは、以下の式の部分である。

30

【化105】



【0196】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、グリコシダーゼによって切断可能である。これらの実施形態のいくつかの態様では、Eは、糖(例えば、グルコース、ガラクトース、またはマンノース)の残基である。

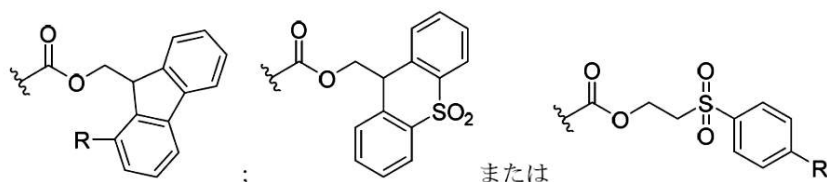
40

【0197】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、β脱離機構を介して、生理学的pHで切断可能である。例えば、Eは、以下の式のうちのいずれか1つの基から選択され、

50

【化 106】



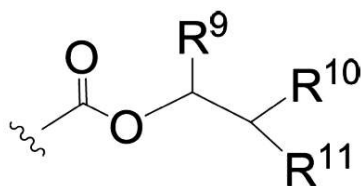
式中、Rは、H、C₁–₁₀アルキル、OH、NO₂、CN、ハロゲン、およびアセチルから選択される。生理学的pHで切断可能な部分の別の例では、Eは、アシル基（例えば、

10

【0198】

β脱離機構を介して生理学的pHで切断可能な部分の別の例では、Aは、NR^NまたはNR³であり、Eは、以下の式の切断可能な部分である。

【化 107】



20

式中、

R⁹が、H、任意に置換されたC₆–₁₀アリールおよび任意に置換されたC₁–₆アルキルから選択され、

R¹⁰およびR¹¹が、それぞれ独立して、H、CN、NO₂、COR¹²、SOR¹²またはSO₂R¹²、任意に置換されたC₁–₆アルキル、任意に置換されたC₆–₁₀アリール、および任意に置換された5～14員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは

R¹⁰およびR¹¹が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つ以上の任意に置換されたC₆–₁₀アリール環と縮合した任意に置換されたC₃–₇シクロアルキル環を形成し、

30

R¹²が、任意に置換されたC₁–₆アルキルおよび任意に置換されたC₆–₁₀アリールから選択され、これらの実施形態のいくつかの態様では、Aは、NHであり、R⁹は、Hおよび任意に置換されたC₆–₁₀アリールから選択される。

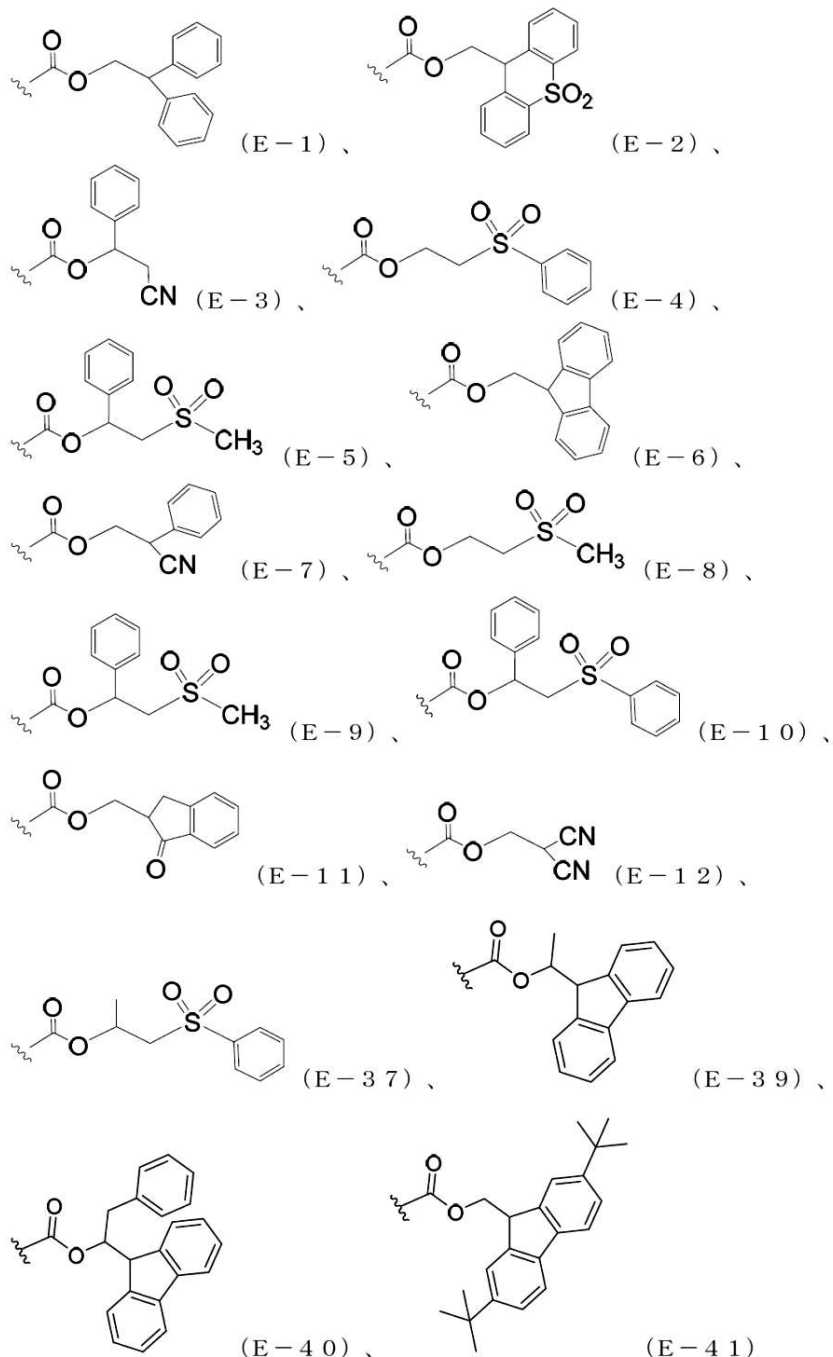
【0199】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、以下の式(E-1)～(E-12)、(E-37)および(E-39)～(E-41)のうちのいずれか1つの切断可能な部分であり、

40

50

【化 108】



式中、式 (E-1) ~ (E-12)、(E-37) および (E-39) ~ (E-41) のフェニル環のうちのいずれか1つは、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、OH、NO₂、CN、ハロゲン、およびアシルから選択される1、2、3、4、または5つの置換基で任意に置換されている。これらの実施形態のいくつかの態様では、Eは、式 (E-1) ~ (E-12) のうちのいずれか1つの切断可能な部分である。いくつかの実施形態では、式 (E-1) ~ (E-12)、(E-37)、および (E-39) ~ (E-41) のフェニル環上の置換基は、切断可能な基の安定性および不安定性を改変する。一実施例では、切断可能な部分Eは、以下の式を有するフルオレニルメチルカルバミド型であり得る。

10

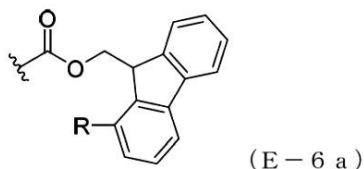
20

30

40

50

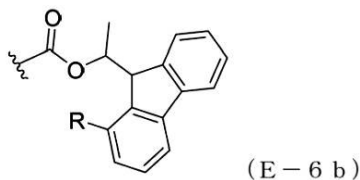
【化 1 0 9】



【0 2 0 0】

一実施例では、切断可能な部分 E は、以下の式を有するフルオレニルメチルカルバミド型であり得る。

【化 1 1 0】



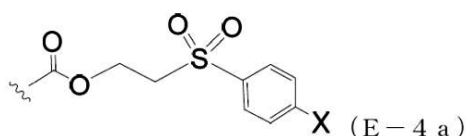
【0 2 0 1】

例えば、シアノ、ハロゲン、ニトロ、スルホニル、またはアシルなどの電子求引性置換基 R の導入は、遊離 A H の β 脱離および遊離の速度を増加させることができる。対照的に、例えば、C₁ - 6 アルキルまたはシリルなどの電子供与置換基 R の導入は、β 脱離に対して部分 E を安定化させることができる。

【0 2 0 2】

置換 β - フェニルスルホニルエチルカルバメートおよびカーボネート、例えば (4 - X - フェニル) スルホニルエトキシカルボニル (P S E C または X P S E C) 基は、これらの有用な部分の例である。

【化 1 1 1】

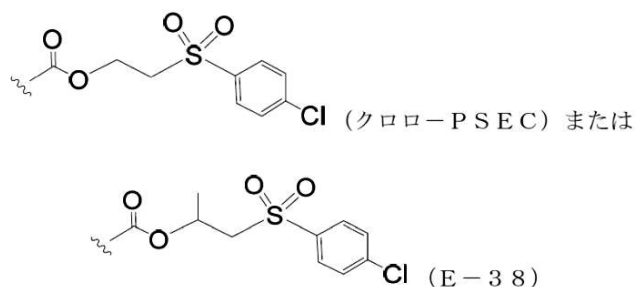


式中、置換基 X は、H、C₁ - 10 アルキル、C₁ - 10 ハロアルキル、C₁ - 10 アルコキシ、OH、NO₂、CN、ハロゲン、およびアシルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、X は、H、Cl、およびメトキシから選択される。

【0 2 0 3】

いくつかの実施形態では、P S E C 基は、以下の式の基である。

【化 1 1 2】

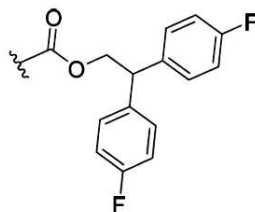


【0 2 0 4】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、式 (E-1) ~ (E-12)、(E-37)、または (E-39) ~ (E-41) のフェニル環のうちのいずれか 1 つは

、F、Cl、CN、アセチル、NO₂、およびCF₃から選択される1、2、3、または個の置換基で任意に置換される。例えば、(E-1)は、式(E-42)をもたらすようにFで置換され得る。

【化113】



10

【0205】

式(I)および式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、(E-38)ではない。

【0206】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、Eは、酸性pHで切断可能である。例えば、Eが、アセタール、オルトエステル、および置換トリフェニルメチルエーテルから選択される部分である。酸性pHで切断可能な部分Eのさらなる例では、Eが、テトラヒドロフラン、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、1,5-ジカルボ-メトキシペンタニル、メトキシイソプロピルアセタール、メトキシシクロヘキサニルアセタール、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、およびピクシルから選択され得る。

20

【0207】

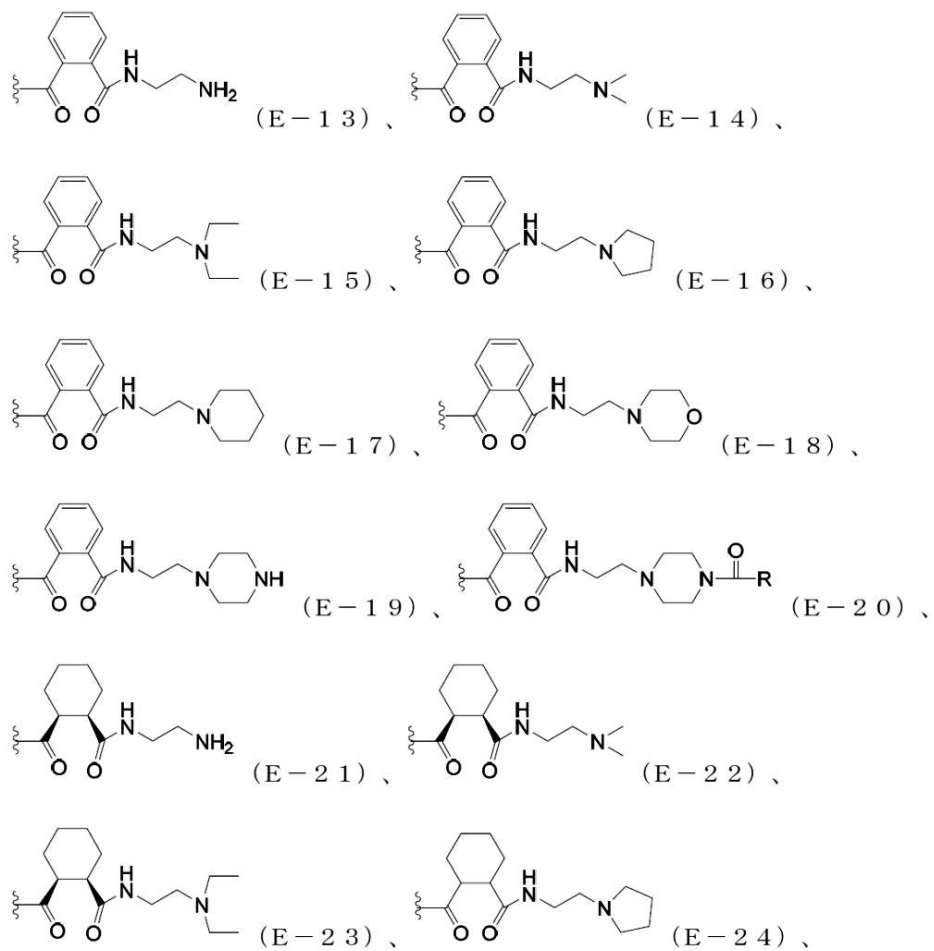
式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、部分Eは、β脱離機構を介して、生理学的pHで塩基によって切断可能であるか、またはE基の最も塩基性のアミノ基の脱プロトン化から始まる自己触媒様式で切断可能である。一例では、かかるE部分は、オリゴアミド(例えば、ジアミドまたはトリアミド)である。これらの実施形態のいくつかの態様では、Aは、窒素である(例えば、AがNHである)。例えば、Eは、米国特許公開第US2015/0057221号、米国特許公開第US2014/0249093号、米国特許第8,377,917号、米国特許第8,906,847号、米国特許第9,173,953号、または米国特許第9,062,094号に記載されているオリゴアミドのうちのいずれか1つであり、これらはすべて、参照により本明細書に組み込まれる。一実施形態では、Eは、以下の式(E-13)～(E-36)のうちのいずれか1つから選択される切断可能な部分であり、

30

40

50

【化 1 1 4】



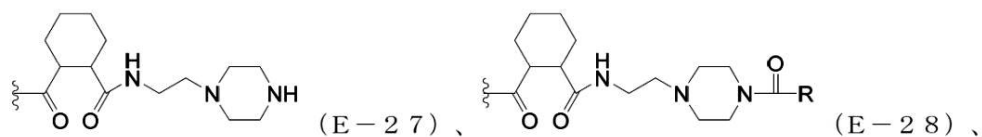
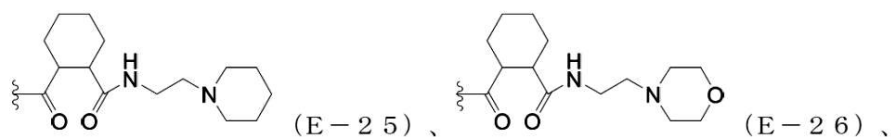
10

20

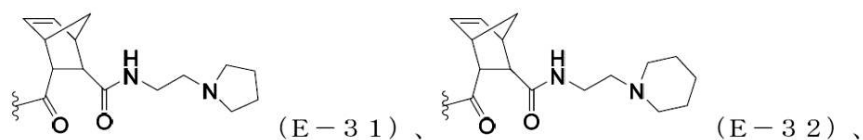
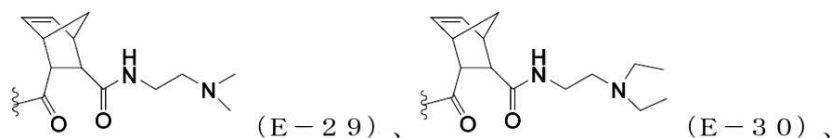
30

40

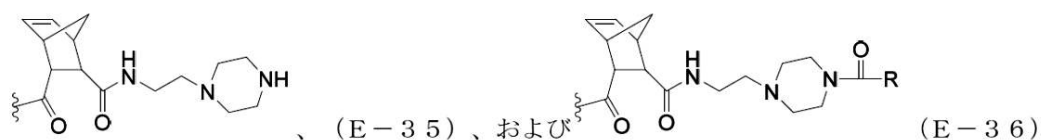
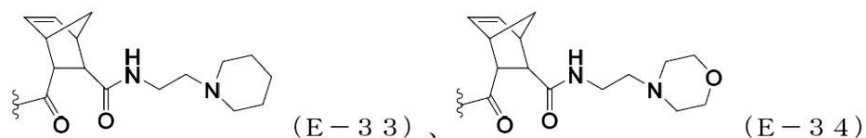
50



10



20



式中、Rは、本明細書に記載されるとおりである。

30

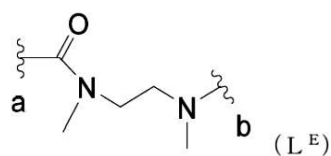
【0208】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、例えば、β脱離機構を介して、生理学的pHで切断可能な部分Eは、例えば、米国特許第9,387,245号または米国特許第8,754,190号に記載されるβ脱離部分のうちのいずれか1つであり、これらの両方は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0209】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、部分Eは、以下の式(L^E)の基を使用してAに結合され、

【化115】

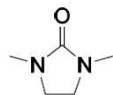


40

式中、aがAへの結合点を示し、bがEへの結合点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、Aは、Oである。これらの実施形態の他の態様では、部分Eの切断時に、式L^Eの基は分解反応を経て、CO₂および以下の式の化合物を得、

50

【化 1 1 6】



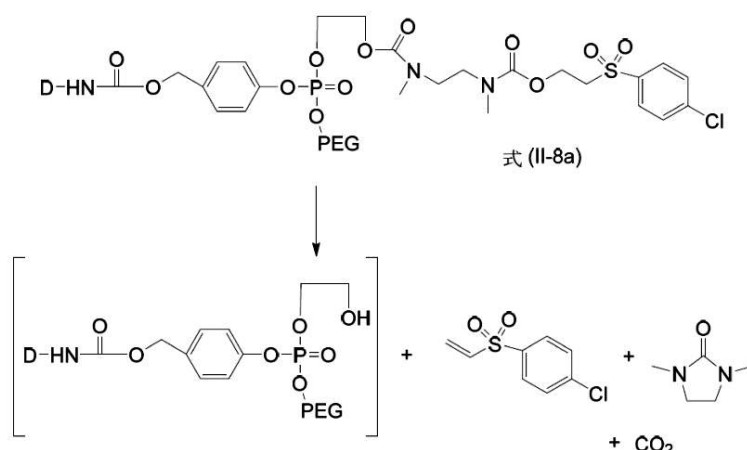
したがって、遊離 A^- 基を遊離し、式 (I) または式 (II) の化合物のリン原子に対して求核攻撃を受け得る。 A^- 基はまた、求核攻撃の前に基 AH を得るためにプロトン化され得る。

【0 2 1 0】

一実施例では、式 (II-8a) の化合物では、クロロ-PSEC 切断可能部分 E は、式 L^E の基を使用して A に結合される。化合物 (II-8a) 中のクロロ-PSEC 部分が、 β 脱離機構を介して非酵素的に切断されるとき、結果として生じる部分 L^E の分解は、例えば、スキーム 3 に示すように生じ得る。

スキーム 3

【化 1 1 7】



【0 2 1 1】

いくつかの実施形態では、開裂可能な部分 (E-1) ~ (E-36) のうちのいずれか 1 つは、式 (L^E) の部分を使用して A に結合され得る。

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、E 部分は、酵素触媒作用を介して、生理学的 pH での β 脱離機構を通して切断されてもよく、または酸性 pH で加水分解されてもよい。例えば、式 (I) または式 (II) の化合物が生理学的 pH で酵素条件に供される場合、化合物中の E 基は、どの反応が所与の条件下で速度論的に好ましいかに応じて、酵素によって切断され得るか、または β 脱離によって切断され得るか、あるいはその両方であり得る。別の例では、式 (I) または式 (II) の化合物が酸性 pH で酵素条件に供される場合、化合物中の E 基は、酵素加水分解反応および酸加水分解反応の活性化エネルギーの差に応じて、酵素によって切断され得るか、または加水分解によって切断され得るか、あるいはその両方であり得る。

【0 2 1 3】

GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、D は、本明細書に記載のグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) ポリペプチドまたはその類似体のうちのいずれか 1 つの残基を含む。式 (I) または式 (II) における GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体の残基は、「D」または「薬物」として示されてもよく、これらの記号は本明細書で互換的に使用される。

【0 2 1 4】

式 (I) または式 (II) のいくつかの実施形態では、 HZ^3- は、ポリペプチド骨格

内のアミノ酸（例えば、リジン）の側鎖のアミノ基またはヒドロキシル基を表してもよく、Dは、残りのポリペプチド骨格を表す。例えば、 HZ^3- は、リジンの ϵ -アミノ基であり得る。別の例では、 HZ^3- は、セリンのOH-基であり得る。

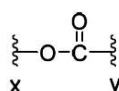
【0215】

式(I)または式(II)のいくつかの実施形態では、 HZ^3- は、ポリペプチド骨格の末端のアミノ基またはヒドロキシル基（例えば、ヒスチジンの末端アミン）を表してもよく、Dは、残りのポリペプチド骨格を表す。例えば、 HZ^3- は、N末端アミノ酸（例えば、ヒスチジン）のN末端アミン基であり得る。別の例では、 HZ^3- は、ポリペプチドの末端アミノ酸のC末端カルボン酸のOH-基であり得る。

【0216】

式(I)または式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、 Z^3 が存在しない場合、コンジュゲートされて式(I)または式(II)の化合物を形成する前、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体は、式 H_2N-D の化合物として記載され得る。この例では、式(a)～(g)のうちのいずれか1つの自壊性基 M^A 中の以下の式の部分は、

【化118】



薬物がコンジュゲートされて式(I)または式(II)の化合物を形成した後の薬物の部分を表す。この部分において、xは、自壊性基の M^A （本明細書に記載のとおり）への結合点、またはコンジュゲート前の薬物 H_2N-D のHへの結合点を表し、yは、Dへの結合点を表す。

【0217】

式(I)または式(II)の化合物のいくつかの実施形態では、 Z^3 が存在しない場合、コンジュゲートされて式(I)または式(II)の化合物を形成する前、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体が、式 H_2N-D の化合物として記載され得る。この場合、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体が式 H_2N-D を有する場合、部分 H_2N- は、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の末端アミン基を表し、Dは、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基を含む。

【0218】

一例において、本明細書に記載される式(I)または式(II)の化合物を形成するためにコンジュゲートされる前に、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体は、式 HZ^3D の化合物として記載され得、 HZ^3- は、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の反応性アミノ基またはヒドロキシル基を表し（ Z^3 がそれぞれ、窒素または酸素である場合）、Dは、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基を含む。一例において、本明細書に記載される式(I)または式(II)の化合物を形成するためにコンジュゲートされる前に、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体は、式 HZ^3D の化合物として記載され得、 HZ^3- は、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の反応性アミノ基またはヒドロキシル基を表し（ Z^3 がそれぞれ、窒素または酸素である場合）、Dは、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基である。

【0219】

GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の非限定的な例としては、
GLP-1(1-37)：
HDEFERHAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVKGR G (配列番号1)
GLP-1(7-37)：
HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFIAWLVKGR G (配列番号2)
ここで、この配列は、GLP-1(1-37)ポリペプチド配列のアミノ酸7-37に対応する。

【0220】

リラグルチド（VICTOZA（登録商標）、K26リラグルチド）は、リジン残基からのグルタミルスペーサーを介してC16脂肪酸鎖（パルミチン酸）を有するGLP-1ポリペプチド類似体であり、以下のように表される。

HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK（γ-Glu-パルミトイル）EFI A W L V R G R G（配列番号3）

ここで、この配列は、GLP-1（1-37）ポリペプチド配列のアミノ酸7-37の類似体である。

【0221】

リラグルチド断片1：

HAEGTFTSDV SSYLEGQAAK EFI A W L V R G R G（配列番号4）

リラグルチド断片2：

EGTFTSDV SSYLEGQAAK EFI A W L V R G R G（配列番号5）

リラグルチド断片3：

TSDV SSYLEGQAAK EFI A W L V R G R G（配列番号6）

リラグルチド断片4：

AK EFI A W L V R G R G（配列番号7）

【0222】

デュラグルチド（Dulaglutide）（LY2189265、TRULICITY（登録商標））は、2つの同一のジスルフィド結合鎖からなる分子であり、各々が、低分子ペプチドリンカーによって修飾ヒト免疫グロブリンG4（IgG4）重鎖断片（Fc）に共有結合したヒトGLP-1の類似体配列を含有する。

【0223】

GLP-1類似体配列は、以下のように表される。

HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFI A W L V K G G G（配列番号8）

【0224】

免疫グロブリン配列は、以下のように表される。

ESK YGPPCPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIAVEW ESNGQPENNY KTT PPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG（配列番号9）

【0225】

低分子ペプチドリンカーは、以下のように表される。

GGGGSGGGG SGGGGSA（配列番号10）

【0226】

デュラグルチドの1つのモノマー（LY2189265、TRULICITY（登録商標））の完全長配列は、以下のように表される。

HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFI A W L V K G G GGGGGSGGGG SGGGGSAESK YGPPCPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYP SDIAVEW ESNGQPENNY KTT PPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG（配列番号11）＊

＊ジスルフィド架橋の位置：

10

20

30

40

50

55-55' 58-58' 90-150 90'-150' 196-254 196'-254'

【0227】

エキセナチド (Exenatide) (BYETTA (登録商標)、BYDUREON、Exendin-4) およびエキセナチドLAR (GLP-1部分は同じ)。

HGEGTFTSDL SKQMEEEEAVR LFI EW LKNGG PSSGAPPPS (配列番号12)

【0228】

タスポグルチド (Taspoglutide)

HXEGTFTSDV SSYLEGQA AK EFIAWL VKXR (配列番号13)

ここで、Xは、2-メチルアラニンである。

【0229】

リキシセナチド (Lixisenatide) (LYXUMIA (登録商標))

HGEGTFTSDL SKQMEEEEAVR LFI EW LKNGG PSSGAPPS KK KKKK (配列番号14)

式中、Tはスレオニンであり、Iはイソロイシンである

【0230】

アルビグルチド (Albiglutide) (TANZEUM (登録商標)) は、17個のジスルフィド架橋を有する645個のタンパク質原性アミノ酸からなるポリペプチドである。アミノ酸1~30および31~60は、修飾ヒトGLP-1の2つのコピーを構成する。

【0231】

GLP1断片は、以下により表される。

HGEGTFTSDV SSYLEGQA AK EFIAWL VKGR (配列番号15)

【0232】

アルビグルチドの完全長配列は以下のように表される。

HGEGTFTSDV SSYLEGQA AK EFIAWL VKGR HGEGTFTSDV SSYLEGQA AK EFIAWL VKGR DAHKSEVAHR FKDLG EENFK ALVLI AFAQY LQQCP FEDHV KLVNEVTEFA KT CVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFH DN EETFLKKYLY EIARRHPYFY APELLFFAKR YKAAF TECCQ AADKAACLLP KLDEL RDEGK ASSAKQRLKC AS LQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLT K VHTECCHGDL LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKEC CE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA DLPSLAADFV ESKDV CKNYA EAKDVFLGMF LY EYARRHPD YSVVLLRLA KT YETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSR NL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE DYLSVV LNQL CVLHE KTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK EFNAETFTFH ADICTLSE KE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD FAAFV EKCKK ADDKETCFAE EGKKLV AASQ AALGL (配列番号16)

【0233】

セマグルチド (Semaglutide) (OZEMPIC (登録商標))

H-Aib-EGTFTSDV SSYLEGQA AK (AEEAc-AEAc-γ-Glu-17-カルボキシヘプタデカノイル) EFIAWLVRGR G (配列番号17)

ここで、Aibはα-アミノイソ酪酸である。

【0234】

10

20

30

40

50

GLP-1類似体の選択の図を、図8に提供する。また、Dods, R. L. and Donnelly, D. Bioscience Reports 36 (1) e2085 (Jan. 15, 2016)、およびLi, Y et al. Reviews in Neurosciences 27 (7): 689-711 (2016)も参照されたい。

【0235】

いくつかの実施形態では、グルカゴン様ペプチド2 (GLP-2) またはその類似体は、本明細書に記載のGLP-1ポリペプチドおよびその類似体の代わりに使用することができる。GLP-2ポリペプチドおよびその類似体の非限定的な例としては、以下が挙げられる。

GLP-2

HADGSFSDEM NTILDNLAAAR DFINWLIQTK ITD (配列番号18)

【0236】

テデュグルチド (Teduglutide) (GATTEX (登録商標))

HGDGSFSDEM NTILDNLAAAR DFINWLIQTK ITD (配列番号19)

【0237】

FE203799

HGDGSFSDENle [d-Phe] TILDLLAARDFINWLIQTKITD (配列番号20)

グレパグルチド (ZP1848)

HGEGTFSSEL ATILDALAAAR DFIAWLIATK ITD-KKKKKK (配列番号21)

【0238】

エルシグルチド (ZP1846)

HGEGSFSSELSTILDALAAARDFIAWLIATKITDKKKKK (配列番号22)

【0239】

上記の配列のいずれかは、上記の配列のいずれかに対して少なくとも80%の配列同一性を有するポリペプチドにおいて存在し得る。例えば、本明細書に提供される化合物は、列挙された配列と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%の配列同一性を有するポリペプチドを含み得る。例えば、Dは、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基を含み、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体は、本明細書で提供されるGLP-1ポリペプチドまたはその類似体に対して、少なくとも80%の配列同一性（例えば、少なくとも85%、少なくとも88%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%）を有する。

【0240】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、30~100アミノ酸長である。例えば、31~100アミノ酸長、35~100アミノ酸長、40~100アミノ酸長、50~100アミノ酸長、60~100アミノ酸長、70~100アミノ酸長、80~100アミノ酸長、90~100アミノ酸長、30~90アミノ酸長、30~80アミノ酸長、30~70アミノ酸長、30~60アミノ酸長、30~50アミノ酸長、30~40アミノ酸長、40~60アミノ酸長、50~70アミノ酸長、31~41アミノ酸長、または31~50アミノ酸長である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、50アミノ酸長未満である。例えば、45アミノ酸長未満、40アミノ酸長未満、または35アミノ酸長未満である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、30~300アミノ酸長である。例えば、31~300アミノ酸長、50~300アミノ酸長、80~300アミノ酸長、90~300アミノ酸長、100~300アミノ酸長、150~300アミノ酸、または

10

20

30

40

50

200～300アミノ酸長。

【0241】

特定の核酸またはアミノ酸配列と、特定の配列識別番号により参照される配列との間のパーセント配列同一性は、以下のように決定される。まず、BLASTNバージョン2.0.14およびBLASTPバージョン2.0.14を含有するBLASTZのスタンドアロンバージョンからのBLAST2配列(B12seq)プログラムを使用して、核酸またはアミノ酸配列を、特定の配列識別番号に記載される配列と比較する。このスタンドアロンバージョンのBLASTZは、fr.com/blastまたはncbi.nlm.nih.govで、オンラインで入手することができる。B12seqプログラムの使用方法については、BLASTZに付属のreadmeファイルに見出すことができる。B12seqは、BLASTNまたはBLASTPアルゴリズムのいずれかを使用して、2つの配列間の比較を行う。BLASTNは、核酸配列を比較するために使用され、一方、BLASTPは、アミノ酸配列を比較するために使用される。2つの核酸配列を比較するために、以下のようなオプションを設定する。-iは、比較される第1の核酸配列を含有するファイル(例えば、C:¥seq1.txt)に設定され、-jは、比較される第2の核酸配列を含有するファイル(例えば、C:¥seq2.txt)に設定され、-pは、blastnに設定され、-oは、任意の所望のファイル名(例えば、C:¥output.txt)に設定され、-qは-1に設定され、-rは2に設定され、他のすべてのオプションは、デフォルト設定のままである。例えば、以下のコマンドを使用して、2つの配列間の比較を含有する出力ファイルを生成することができる。C:¥B12seq-i c:¥seq1.txt-j c:¥seq2.txt-p blastn-o c:¥output.txt-q -1-r 2。2つのアミノ酸配列を比較するために、B12配列のオプションを以下のように設定する。-iは、比較される第1のアミノ酸配列を含有するファイル(例えば、C:¥seq1.txt)に設定され、-jは、比較される第2のアミノ酸配列を含有するファイル(例えば、C:¥seq2.txt)に設定され、-pは、blastpに設定され、-oは、任意の所望のファイル名(例えば、C:¥output.txt)に設定され、他のすべてのオプションは、デフォルト設定のままである。例えば、以下のコマンドを使用して、2つのアミノ酸配列間の比較を含有する出力ファイルを生成することができる。C:¥B12seq-i c:¥seq1.txt-j c:¥seq2.txt-p blastp-o c:¥output.txt。2つの比較された配列が相同性を共有する場合、指定された出力ファイルは、これらの相同性領域を整列配列として提示する。2つの比較配列が相同性を共有しない場合、指定された出力ファイルは整列配列を提示しない。

【0242】

整列すると、一致する数は、同一のヌクレオチドまたはアミノ酸残基が両方の配列に存在する位置の数を数えることによって決定される。配列同一性パーセントは、一致の数を、識別された配列(例えば、配列番号1)に示される配列の長さ、または繋がった長さ(例えば、識別された配列に示される配列からの100個の連続するヌクレオチドまたはアミノ酸残基)のいずれかで除算し、続いて、得られた値に100を乗算することによって決定される。例えば、配列番号1に示される配列と整列した場合、25個の一致を有するアミノ酸配列は、配列番号1に示される配列と95.6%同一である(すなわち、 $25 / 31 \times 100 = 80.6$)。パーセント配列同一性値は、最も近い10分の1に四捨五入されることに留意されたい。例えば、75.11、75.12、75.13、および75.14は、75.1に切り捨てられ、75.15、75.16、7.17、75.18、および7.19は、7.2に切り上げられる。また、長さ値は常に整数であることに留意されたい。

【0243】

本明細書に提供される類似体は、例えば、1つ以上のアミノ酸の置換、欠失、または挿入を有するポリペプチドバリエーションを含む。いくつかの実施形態では、バリエーションは、少なくとも1つのアミノ酸の置換、欠失、または挿入を有する。いくつかの実施形態では、

バリエーションは、少なくとも2つのアミノ酸の置換、欠失、または挿入を有する。いくつかの実施形態では、バリエーションは、少なくとも3つのアミノ酸の置換、欠失、または挿入を有する。本明細書で提供される類似体は、断片を含む。本明細書で使用される場合、ポリペプチドに適用される「断片」は、通常、長さが少なくとも10残基、より典型的には少なくとも20残基、好ましくは少なくとも30残基（例えば、50残基）であるが、インタクト配列の全長未満である。類似体（例えば、バリエーションおよび断片）は、当業者に既知の方法によって、例えば、天然または組換えタンパク質の酵素消化によって、定義された断片をコードする発現ベクターを使用する組換えDNA技術によって、または化学合成によって生成することができる。

【0244】

いくつかの実施形態では、配列番号1～配列番号22のものを含むGLP-1ポリペプチドまたはその類似体は、遊離型、非コンジュゲート型のポリペプチドと比較して、式(I)または式(II)のような脂肪族部分（例えば、PEG）にコンジュゲートされる場合、生物学的に不活性であるか、または生物学的にほんの弱い活性である。ポリペプチドは、式(I)または式(II)の化合物の脂肪族部分（例えば、PEG部分）から放出された後、それらの生物学的活性を取り戻すことができる。例えば、式(I)または式(II)の化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト）内でプロドラッグとして機能する能力を有し、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体が式(I)または式(II)の脂肪族部分（例えば、PEG部分）から放出されるまでは、非コンジュゲートのGLP-1ポリペプチドまたはその類似体と比較して、不活性のままである。いくつかの場合では、図9に示すように、化合物7（ポリペプチドであるリラグルチドがPEG部分にコンジュゲートされている）は、リラグルチドが化合物7の脂肪族部分（例えば、PEG部分）から放出されるまで、非コンジュゲートのリラグルチドと比較して不活性のままである（実施例11の結果および考察を参照されたい）。

【0245】

ポリマー

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は、ポリマーであり得る。本明細書に記載されるように、ポリマーは、分岐状または直鎖状であり得る。例えば、ポリマーは、2～100の末端（例えば、2～80、2～75、2～60、2～50、2～40、2～35、2～25、2～10、2～5、4～20、5～25、10～50、25～75、3～6、5～15の末端）を有し得る。いくつかの実施形態では、ポリマーは、2～5、4～6、5～6、または3～6の末端を有し得る。いくつかの実施形態では、ポリマーは、直鎖状であり、したがって2つの末端を有する。いくつかの実施形態では、ポリマーの一方の末端は、本明細書で提供される式のうちのいずれか1つの構造に共有結合される。

【0246】

ポリマーは、例えば、ポリ（アルキレングリコール）、ポリ（オキシエチル化ポリオール）、ポリ（オレフィンアルコール）、ポリ（β-ヒドロキシ酸）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリオキサゾリン、またはそれらのコポリマーであり得る。ポリアルキレングリコールは、直鎖状または分岐状の高分子ポリエーテルポリオールを含む。このようなポリアルキレングリコールには、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、およびそれらの誘導体が含まれるが、これらに限定されない。他の例示的な実施形態は、例えば、Shearwater Corporationのカatalog「生物医学的用途のためのポリエチレングリコールおよび誘導体」（2001）などの商業的供給業者カatalogに記載されている。

【0247】

いくつかの実施形態では、そのような高分子ポリエーテルポリオールは、約0.1 kDa～約100 kDaの平均分子量を有する。例えば、そのような高分子ポリエーテルポリオールには、約500 Da～約100,000 Da以上が含まれるが、これらに限定されない。ポリマーの分子量は、約500 Da～約100,000 Daであってよい。例えば、本明細書で使用されるポリマーは、約100,000 Da、95,000 Da、90,

000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、1,000Da、900Da、800Da、700Da、600Da、および500Daの分子量を有し得る。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約500Da～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約500Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約1,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約5,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約10,000Da～約40,000Daである。

【0248】

いくつかの実施形態では、ポリマーは、直鎖状または分岐状ポリ（エチレングリコール）である。

【0249】

いくつかの実施形態では、ポリ（エチレングリコール）分子は、直鎖状ポリマーである。直鎖状PEGは、一方の末端でアルキル化（例えば、メチル化またはエチル化）することができるが、それらは、非誘導体化ヒドロキシル形態の遊離末端を使用して、本明細書に開示される式のうちのいずれか1つのコンジュゲートに組み込むことができる。直鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約100,000Daであってよい。例えば、本明細書で使用される直鎖PEGは、約100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、および1,000Daの分子量を有し得る。いくつかの実施形態では、直鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、直鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、直鎖PEGの分子量は、約5,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、直鎖PEGの分子量は、約5,000Da～約20,000Daである。

【0250】

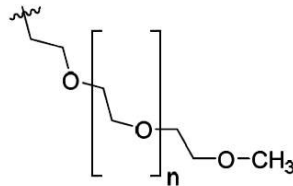
いくつかの実施形態では、ポリ（エチレングリコール）分子は、分岐状ポリマーである。例えば、分岐状PEGは、PEGが合成された方法に応じて、V字型またはT字型であり得る。分岐鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約100,000Daであってよい。例えば、本明細書で使用される分岐鎖PEGは、約100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、および1,000Daの分子量を有し得る。いくつかの実施形態では、分岐鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、分岐鎖PEGの分子量は、約1,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、分岐鎖PEGの分子量は、約5,000Da～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、分岐鎖PEGの分子量は、約5,000Da～約20,000Daである。

【0251】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコール（直鎖状または分岐状）は、約 500 Da～約 40,000 Da、約 1,000 Da～約 30,000 Da、約 1,000 Da～約 20,000 Da、約 5,000 Da～約 20,000 Da の平均分子量を有する。
【0252】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）は、以下の構造式を有する。

【化119】



10

【0253】

いくつかの実施形態では、 n は、1～1,000、1～800、1～300、または 1～100 の整数である。いくつかの実施形態では、 n は、10、20、50、100、200、250、300、500、600、および 1000 から選択される。

【0254】

好適なポリマーのさらなる例は、例えば、Chen, S. et al. Polymer 51 (2010) 5283–5293に見出すことができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0255】

例示的な化合物

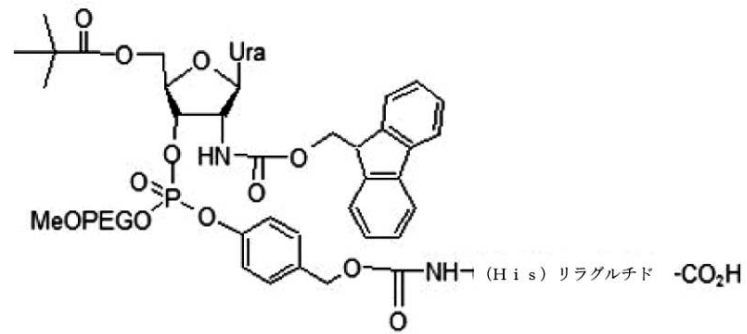
本明細書で提供される化合物の非限定的な例としては、

30

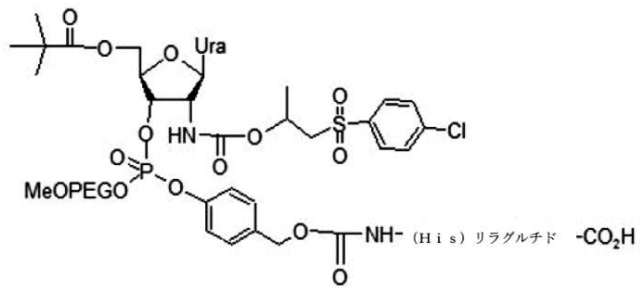
40

50

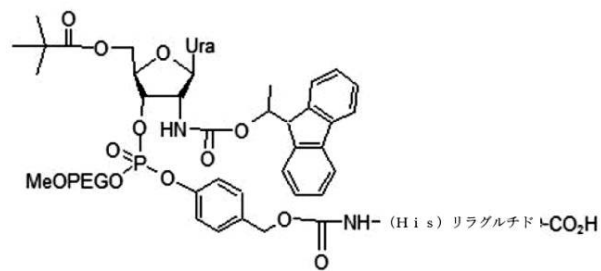
【化 1 2 0】



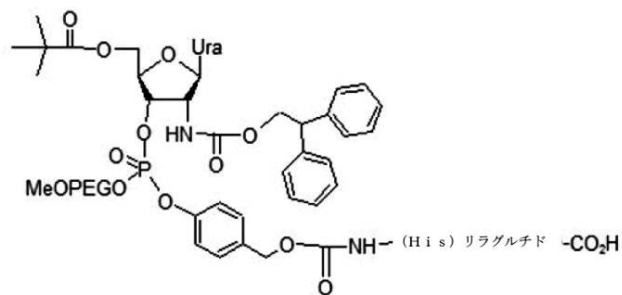
10



20

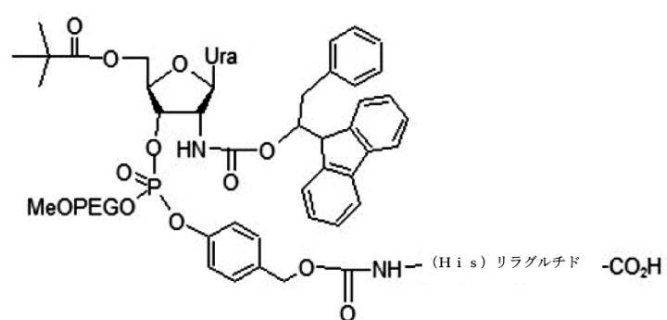


30

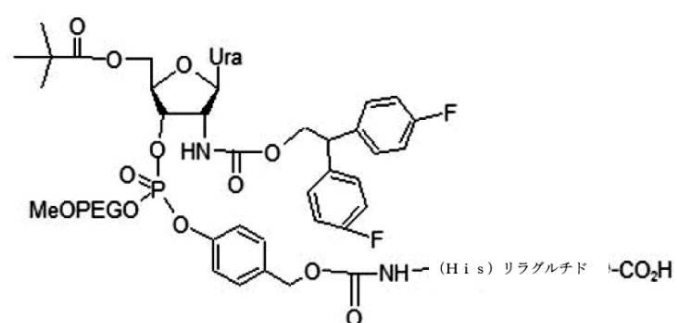


40

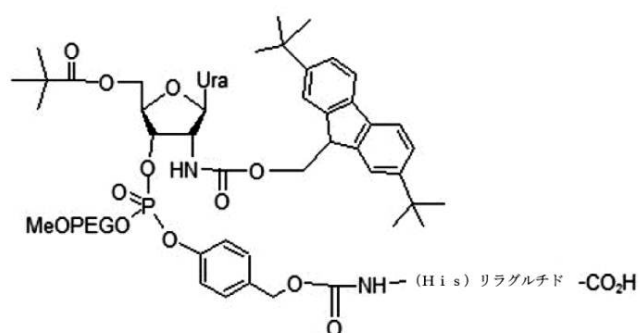
50



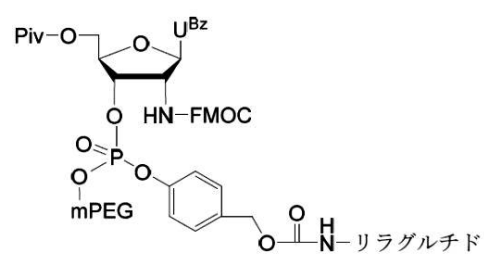
10



20

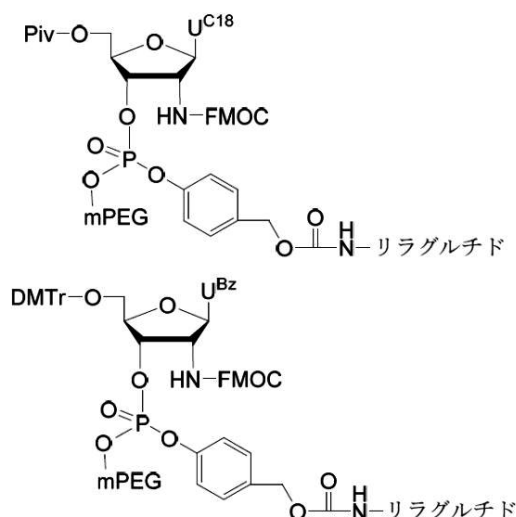


30



40

50



10

またはその薬学的に許容される塩が含まれ、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基であり、Uraは、ウラシルである。

【0256】

20

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物の塩は、アミノ官能基などの化合物の酸性基と塩基性基との間、またはカルボキシル官能基などの化合物の塩基性基および酸性基との間に形成される。別の実施形態によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【0257】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物の薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸、例えば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、パラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラプロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、および酢酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。したがって、そのような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1，4-ジオエート、ヘキシン-1，6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、および他の塩が挙げられる。一実施形態では、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸で形成されたもの、とりわけ、マレイン酸などの有機酸と形成されるものが挙げられる。

30

40

【0258】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物の薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される塩基としては、ナトリウム、

50

カリウム、およびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、非置換またはヒドロキシル置換モノー、ジー、またはトリアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機アミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；N，N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンなどのモノー、ビスー、またはトリスー（2-OH-(C1-C6)-アルキルアミン）；モルホリン；チオモルホリン；またはトリ（2-ヒドロキシエチル）アミン；N-メチル-D-グルカミン；モルホリン；チオモルホリン；ピペリジン；ピロリジン；および、アルギニン、リジンなどのアミノ酸、などが挙げられる。

10

【0259】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩は、実質的に単離される。

【0260】

いくつかの実施形態では、本出願は、本明細書に記載のプロセスのうちのいずれか1つによって調製される、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0261】

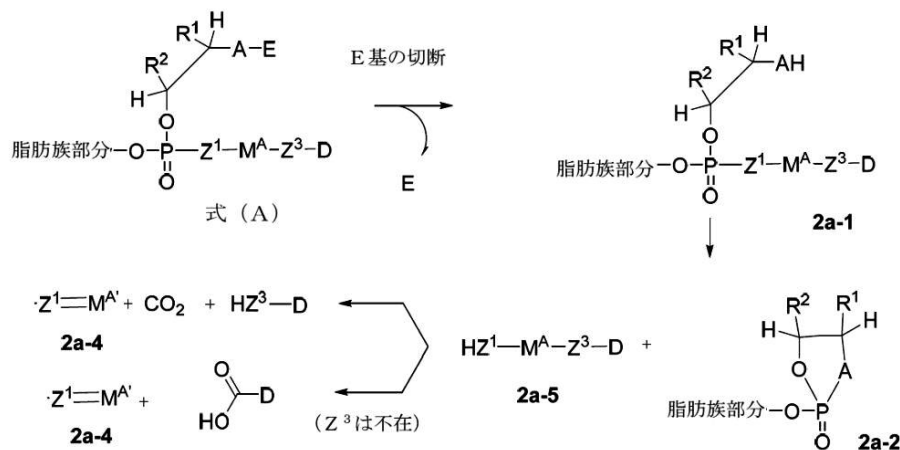
加水分解カスケード

本明細書で提供されるコンジュゲートは、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の放出を有利に提供する。いくつかの実施形態では、薬物の放出は、生理学的条件下で生じる。いくつかの実施形態では、化合物は、1つ以上の化学結合の選択的切断を受ける。いかなる特定の理論によっても拘束されることなく、コンジュゲートは、以下のスキームに記載される機構のうちのいずれか1つに従って、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の放出を提供し得ると考えられている。

20

スキーム4

【化121】



30

40

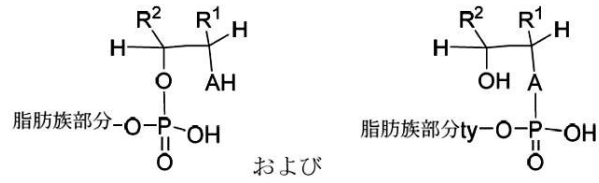
【0262】

式（I）または式（II）の化合物は、スキーム4に記載されるように、加水分解カスケードを受け、生物学的に活性な薬物 HZ³-D または HO-(C=O)-D を放出し得る。スキーム4を参照すると、式（I）または式（II）の化合物が本明細書に記載の生理学的 pH、酸性 pH、または酵素条件に供される場合、部分 E が選択的に切断され、反応性求核基-AH（例えば、-OH）を含む化合物 2a-1 を残し、次に、リン原子と反応して、環状化合物 2a-2 および自壊性基 M^A を含む化合物 2a-5 の形成につながる。化合物 2a-5 中の自壊性基の分解は、基 M^A および生物学的に活性な薬物 HZ³-D または HO-(C=O)-D を含む化合物 2a-4 の形成をもたらす。環状ホスホトリエ

50

ステル 2 a - 2 は、生理学的 pH でさらに加水分解して、5 員環の開環および両方の異性体ホスホジエステルの形成をもたらす得る。

【化 1 2 2】



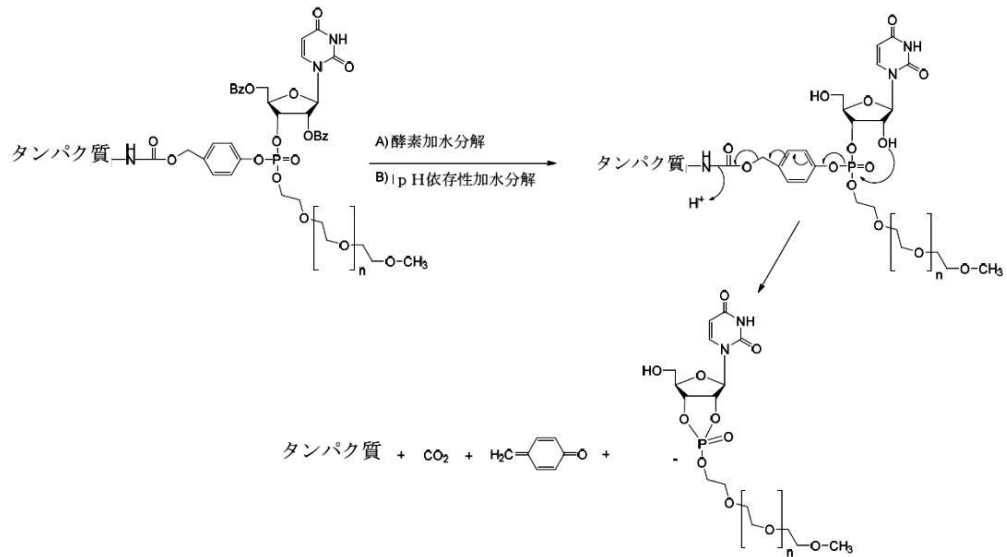
10

【0 2 6 3】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I) の化合物は、スキーム 5 に記載されるように、加水分解カスケードを受け、生物学的に活性な薬物を放出し得る。

スキーム 5

【化 1 2 3】



20

30

【0 2 6 4】

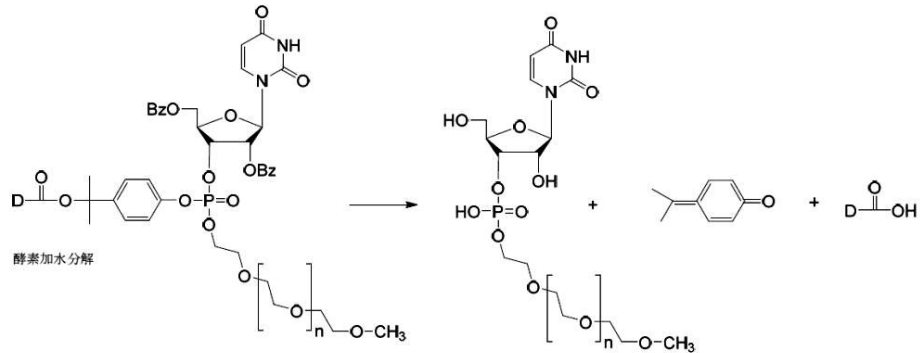
いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I) の化合物は、スキーム 6 に記載されるように、加水分解カスケードを受け、GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体を放出し得る。

スキーム 6

40

50

【化 1 2 4】



10

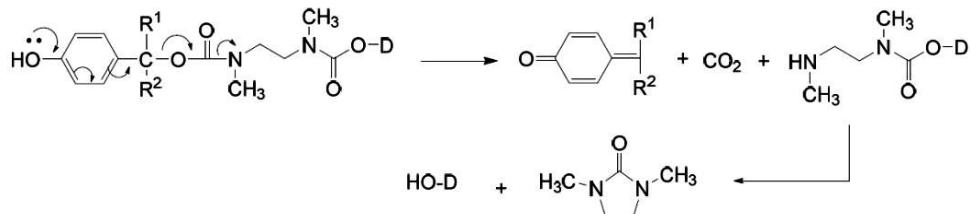
- 1) これは、Z¹およびZ²が酸素であり、Z³が存在しない場合を表す。
- 2) D上に存在する官能基は、カルボキシルである。
- 3) したがって形成される第二級または第三級エステルは、ベンゾイルよりも加水分解に対して実質的に安定であり、放出動態は、Bzの加水分解の動態に依存する。

【0 2 6 5】

いくつかの実施形態では、M^Aが式(I)であるか、または式(II)が式(i)の基である場合、放出カスケードは、スキーム7に示される機構に従って生じ得る。

スキーム7

【化 1 2 5】



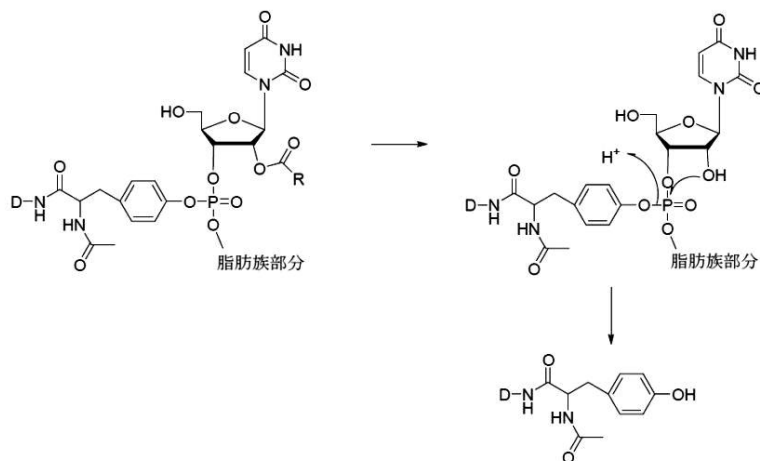
20

【0 2 6 6】

いくつかの実施形態では、M^Aが、式(I)であり、式(l)の安定したジラジカルである場合、放出カスケードは、スキーム8に示される機構に従って生じ得る。

スキーム8

【化 1 2 6】



40

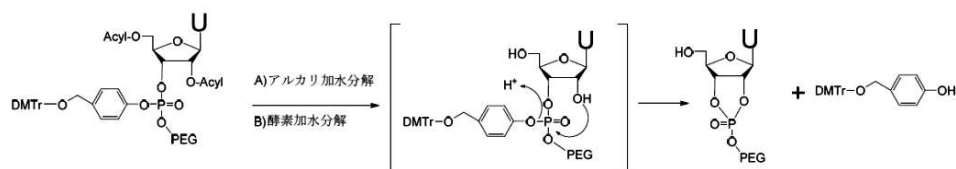
【0 2 6 7】

切断反応比の研究のための例示的な方法

切断可能なアシル基を含有するコンジュゲートからの生物学的に活性な薬物の放出の程度を研究するための例示的な方法を、以下のスキームに示す。スキームに示される化合物のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、Uは、任意に置換されたウラシルである。

50

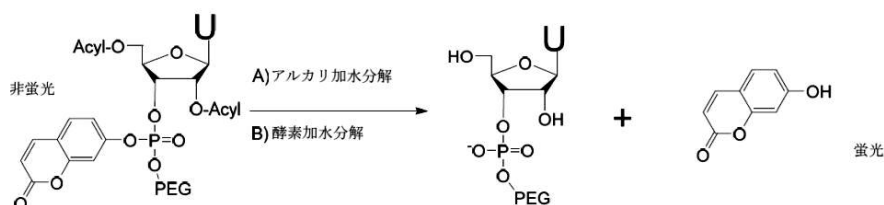
スキーム 9
【化 1 2 7】



【0 2 6 8】

スキーム 9 を参照すると、ホスホリエステルの切断に続いて、逆相 (R P) H P L C 分離および遊離した D M T r -ヒドロキシベンジルアルコールの定量化が行われる。

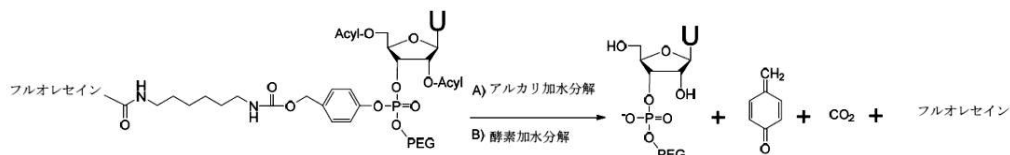
スキーム 1 0
【化 1 2 8】



【0 2 6 9】

スキーム 1 0 を参照すると、放出反応の進行は、発生するウンベリフェロン蛍光を観察することによって監視することができる。

スキーム 1 1
【化 1 2 9】



【0 2 7 0】

スキーム 1 1 を参照すると、高 MW 出発材料からの蛍光の消失および低 MW 生成物の形成は、蛍光検出を伴うゲル浸透クロマトグラフィーを使用して監視され得る。

【0 2 7 1】

作製方法

式 (I) または式 (I I) の化合物

本明細書に提供される化合物は、P C T / I B 2 0 1 8 / 0 5 1 5 7 9 (W O 2 0 1 8 / 1 6 3 1 3 1) に記載されている方法と同様の方法を使用して調製することができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 2 7 2】

本開示の式 (I) または式 (I I) の化合物を調製するための例示的な合成方法を、以下に記載する。

スキーム 1 2

10

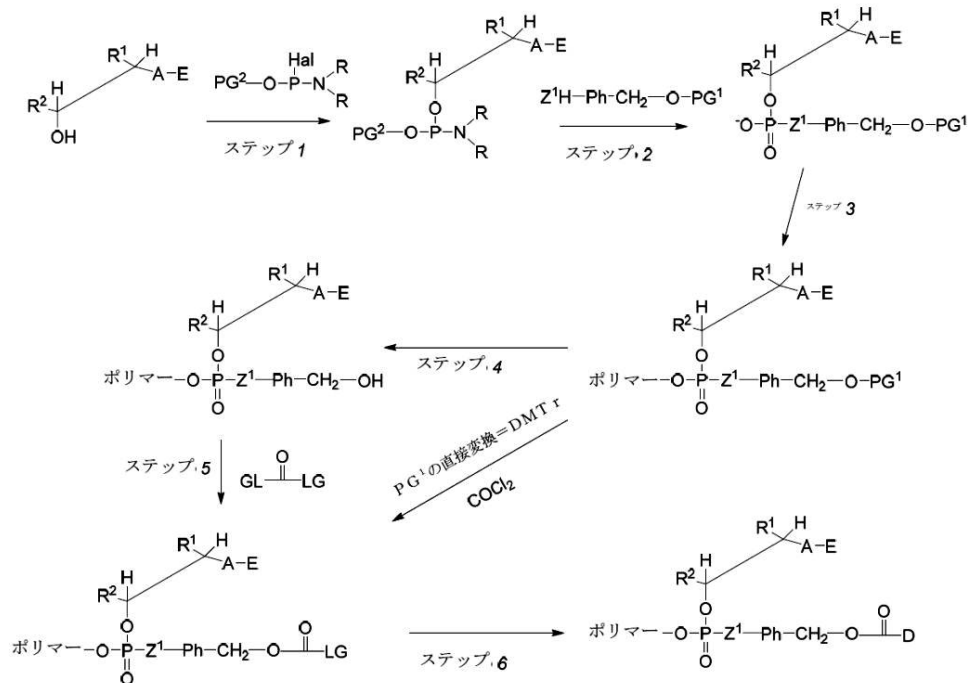
20

30

40

50

【化 1 3 0】



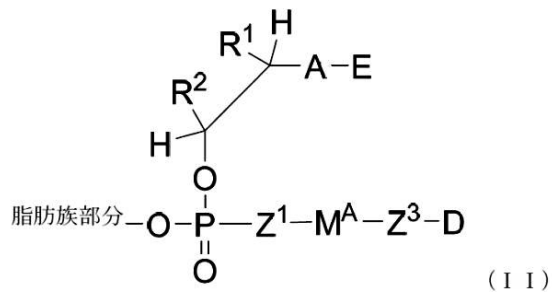
10

20

【 0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、本出願は、式 (I I) の化合物、

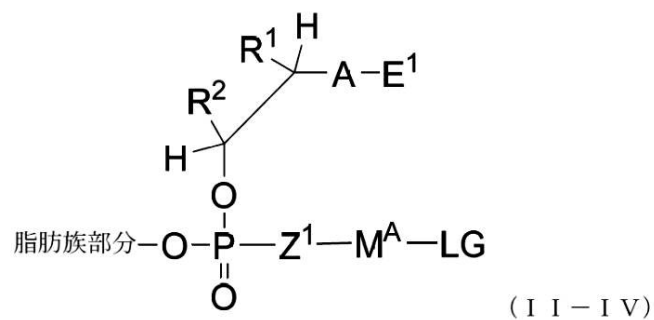
【化 1 3 1】



30

またはその薬学的に許容される塩を作製する方法を提供し、
式 (I I - I V) の化合物を、

【化 1 3 2】



40

式 H Z³ - D の生物学的に活性な薬物と反応させることを含み、
式中、R¹、R²、Z¹、Z³、D、A、A、E、E¹、LG、および脂肪族部分は、本
明細書に記載のとおりである。

【 0 2 7 4】

50

いくつかの実施形態では、反応は、水性溶媒中で行われる。

【0275】

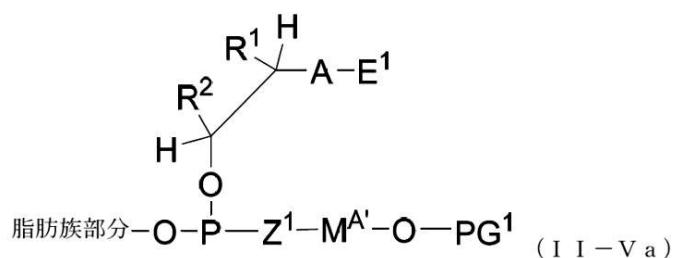
いくつかの実施形態では、反応は、0.1～0.5 Mのリン酸緩衝液、HEPES（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニエタンスルホン酸）または炭酸緩衝液中で行われる。いくつかの実施形態では、反応は、約7.2～約8.5のpHで、約0℃～ほぼ室温で、約30分～約12時間行われる。いくつかの実施形態では、反応は、周囲温度で行われる。

【0276】

いくつかの実施形態では、式（II-V）の化合物は、

i) 式（II-Va）の化合物を脱保護して、

【化133】

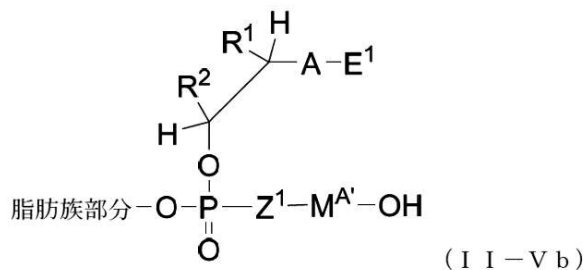


10

20

式（II-Vb）の化合物を得ることと、

【化134】



30

ii) 式（II-Vb）の化合物を、脱離基を含む化合物と反応させて、式（II-IV）の化合物を調製することと、を含む方法によって調製される。

【0277】

いくつかの実施形態では、脱保護は、式（II-Va）の化合物を酸で処理することを含む。

【0278】

いくつかの実施形態では、脱離基を含む化合物は、活性化カーボネートである。例えば、活性化カーボネートは、本明細書に記載される式（Vc）または式（Vd）を有する。

【化135】



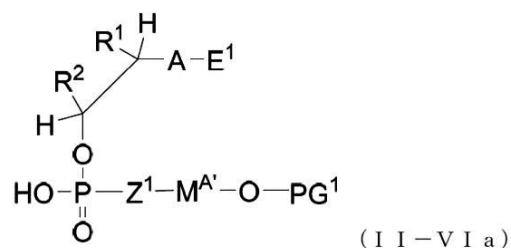
40

【0279】

いくつかの実施形態では、式（II-Va）の化合物は、式（II-VIa）の化合物を、

50

【化 1 3 6】



反応性ヒドロキシル基を含む脂肪族部分（例えば、ポリマー）と反応させることを含む方法によって調製される。

10

【0 2 8 0】

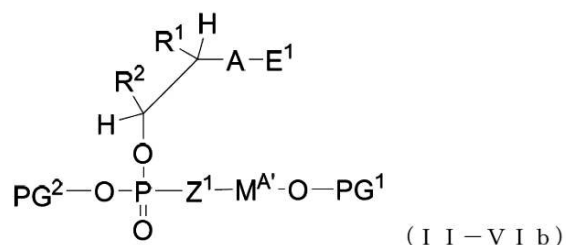
いくつかの実施形態では、反応は、活性化試薬（例えば、化学量論的にホスフェートと反応して混合酸無水物を形成し、次に、例えば、メチルイミダゾリドに変換され、最終的にポリマーのOH基と反応する試薬）の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、活性化試薬は、メシレンスルホニルクロリド、メシレンスルホニルニトロトリアゾール（MSNT）またはトシルクロリドである。

【0 2 8 1】

いくつかの実施形態では、式（I I-V I a）の化合物は、式（I I-V I b）の化合物を脱保護することによって調製される。

20

【化 1 3 7】



【0 2 8 2】

いくつかの実施形態では、脱保護は、ホスフェート保護基PG¹が選択的に除去されて、式（I I-V I a）の化合物が得られるように行われる。

30

【0 2 8 3】

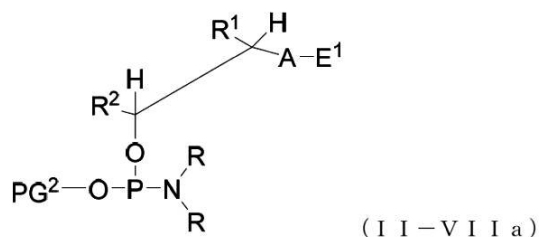
いくつかの実施形態では、脱保護は、塩基の存在下で行われる。いくつかの実施形態では、塩基は、ジイソプロピルエチルアミン、または1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン（DBU）もしくはトリエチルアミンである。

【0 2 8 4】

いくつかの実施形態では、式（I I-V I b）の化合物は、式（I I-V I I a）の化合物を、

【化 1 3 8】

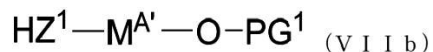
40



式（I I-V I I b）の化合物と反応させることを含む方法によって調製され、

50

【化 1 3 9】



式中、各 R は、独立して、C₁ - C₆ アルキルであるか、または 2 つの R 基が、それらが結合している N とともに 5 員環または 6 員環を形成する。いくつかの実施形態では、各 R は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、2 つの R 基は、一緒にモルホリン環を形成する。

【0 2 8 5】

いくつかの実施形態では、反応は、活性化試薬の存在下で行われる。例えば、活性化試薬は、テトラゾール、2-エチルチオテトラゾール、2-ベジルチオテトラゾール、4,5-ジシアノイミダゾール、活性化剤 42 (a c t i v a t o r 42)、塩酸ピリジニウム、およびトリフルオロ酢酸ピリジニウムからなる群から選択される。

10

【0 2 8 6】

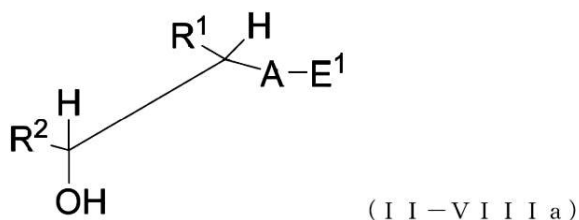
いくつかの実施形態では、この反応のステップ 2 は、酸化試薬の存在下で行われる。例えば、酸化試薬は、リン原子を、酸化状態 P⁺3 から酸化状態 P⁺5 に酸化する。酸化剤の例としては、ヨウ素、過酸化水素、t-ブチル過酸化水素、または過酸化アセトンが挙げられる。

【0 2 8 7】

いくつかの実施形態では、式 (I I - V I I a) の化合物は、式 (I I - V I I I a) の化合物を、

20

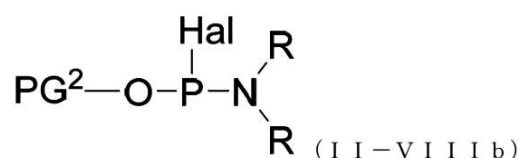
【化 1 4 0】



式 (V I I I b) の化合物と反応させることを含む方法によって調製され、

30

【化 1 4 1】



式中、Hal は、ハロゲン原子 (例えば、Cl、Br または I) であり、R は、本明細書に記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、Hal は、Cl である。

【0 2 8 8】

いくつかの実施形態では、反応は、塩基の存在下で行われる。

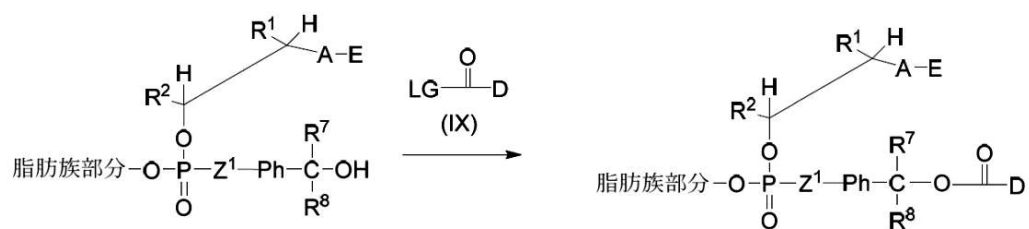
40

【0 2 8 9】

いくつかの実施形態では、Z³ が存在しない場合、式 (I I) の化合物は、例えば、スキーム 13 に従って、式 (I I - V b) の化合物から調製され得る。

スキーム 13

【化 1 4 2】

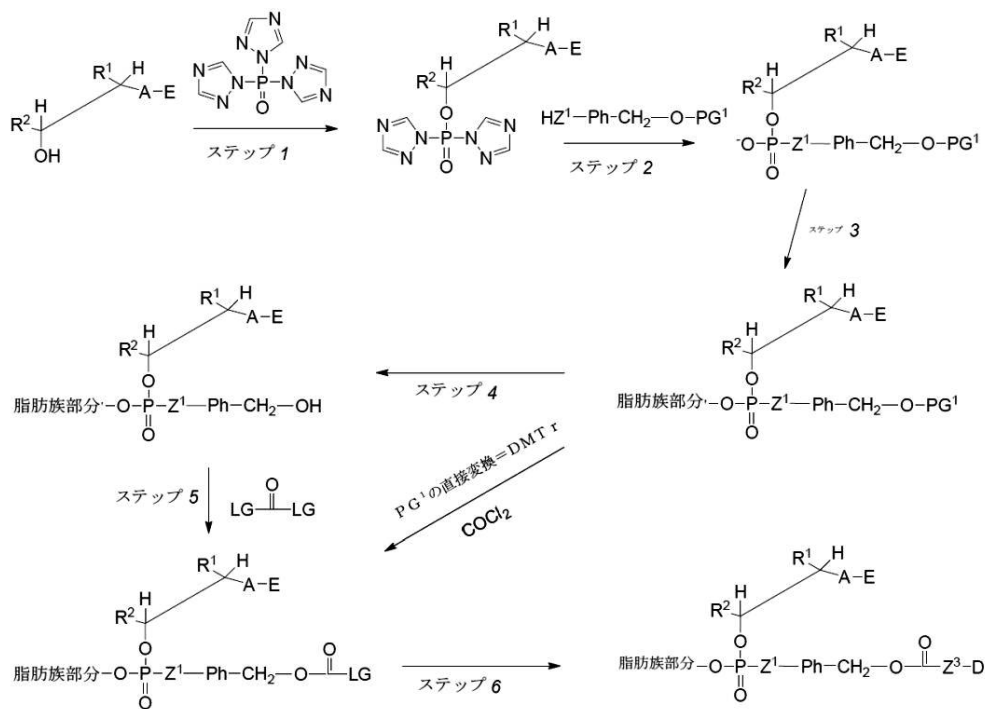


【0 2 9 0】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は、スキーム 1 4 に記載されるように調製され得る。

スキーム 1 4

【化 1 4 3】



【0 2 9 1】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は、スキーム 1 5 に記載されるように調製され得る。

スキーム 1 5

10

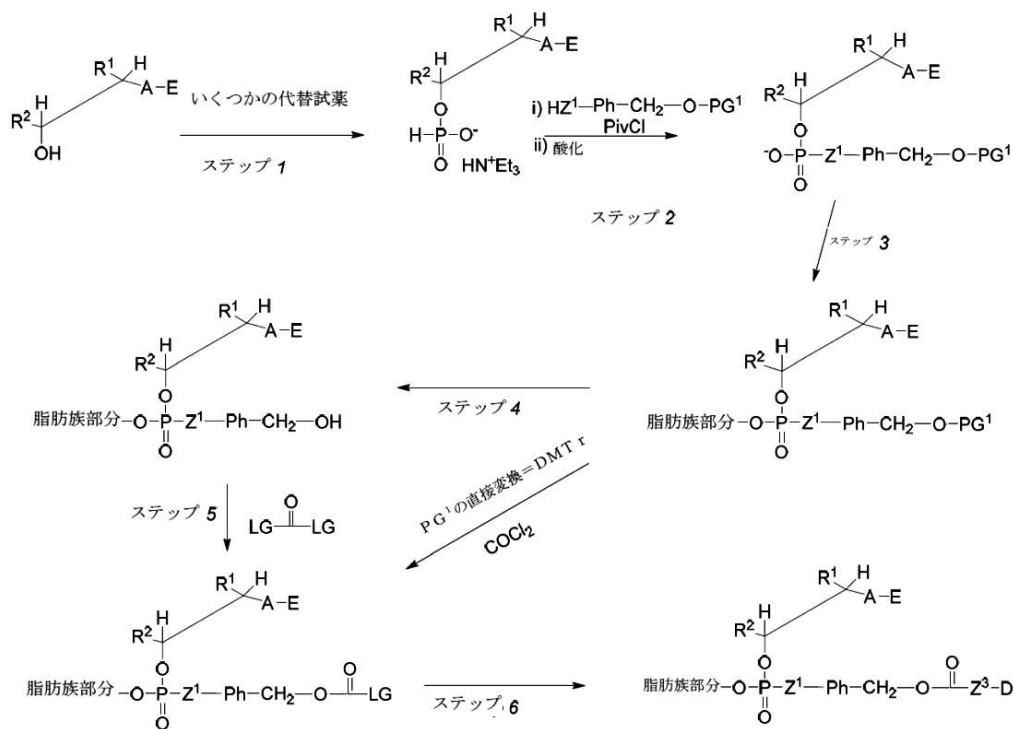
20

30

40

50

【化 1 4 4】

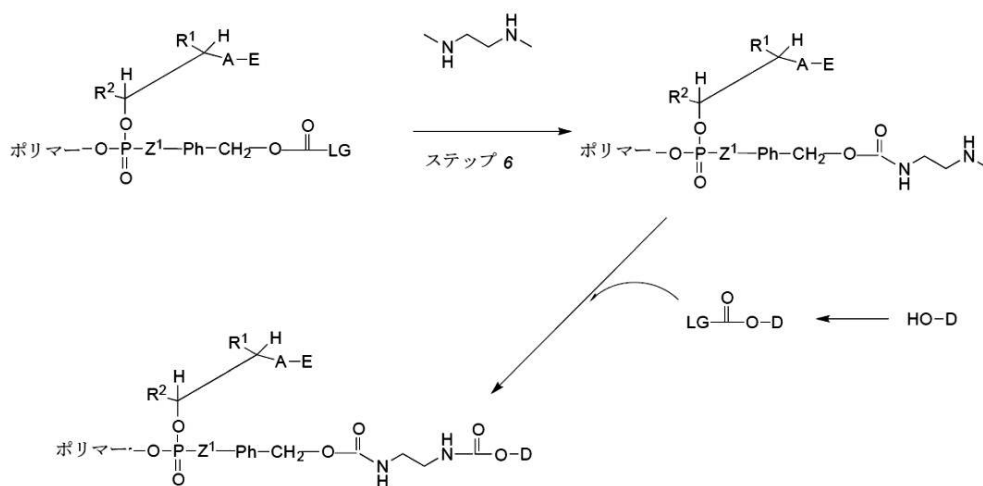


【0 2 9 2】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物は、スキーム 1 6 に記載されるように調製され得る。

スキーム 1 6

【化 1 4 5】

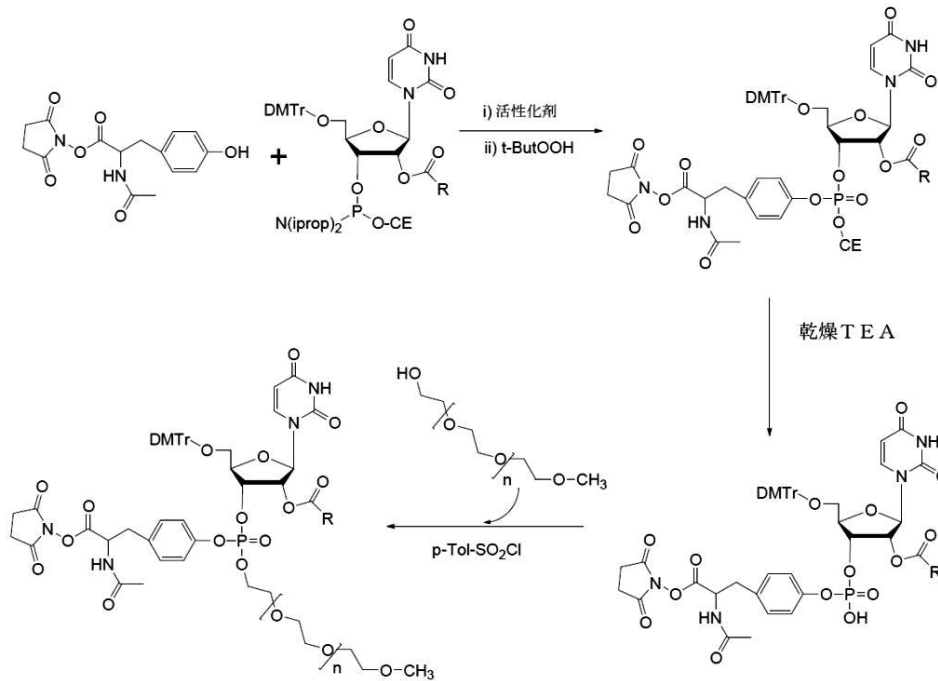


【0 2 9 3】

いくつかの実施形態では、M^Aが、式 (k-1) の安定したジラジカルである場合、式 (I I) の化合物は、スキーム 1 7 に記載されるように調製され得る。

スキーム 1 7

【化 1 4 6】



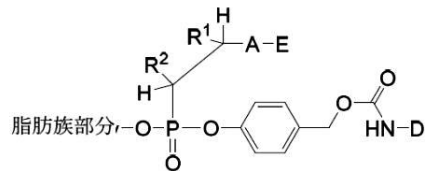
10

20

【 0 2 9 4】

いくつかの実施形態では、本文書は、以下の式

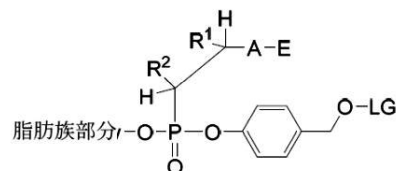
【化 1 4 7】



を有する式 (I) または (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を作製する方法を提供し、式中、脂肪族部分、R¹、R²、A、E、および D は、本明細書に記載されているとおりであり、本方法は、

以下の式の化合物

【化 1 4 8】



30

40

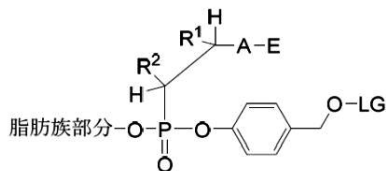
(式中、LG は、本明細書に記載される脱離基である) を、式 HZ³-D の GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体と反応させることを含む。

【 0 2 9 5】

いくつかの実施形態では、以下の式の化合物は、

50

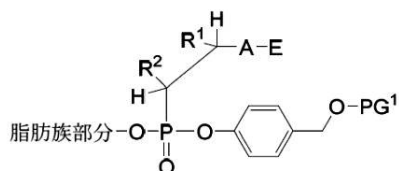
【化 1 4 9】



(i) 以下の式の化合物を脱保護して（式中、 PG^1 は、本明細書に記載される保護基である）、

【化 1 5 0】

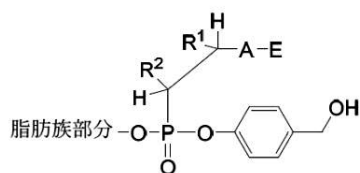
10



以下の式の化合物を得ることと、

【化 1 5 1】

20



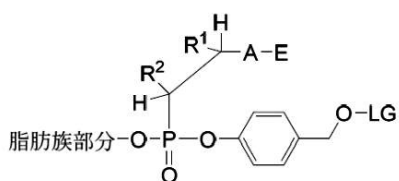
(II) ステップ (i) で得られた化合物を、本明細書に記載される脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法によって得られる。

【0 2 9 6】

いくつかの実施形態では、以下の式の化合物は、

【化 1 5 2】

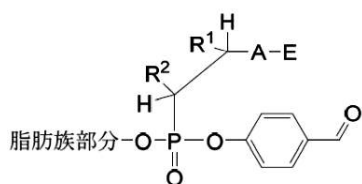
30



(i) 以下の式の化合物を還元して、

【化 1 5 3】

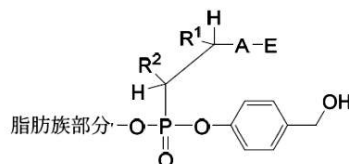
40



以下の式の化合物を得ることと、

50

【化 1 5 4】



(II) ステップ (i) で得られた化合物を、本明細書に記載される脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法によって得られる。ステップ (i) の還元を行うための試薬の好適な例としては、限定されないが、 NaBH_4 および LiAlH_4 が挙げられる。

10

【0297】

出発材料、中間体、および生成物の好適な合成方法は、文献を参照することによって特定することができ、参照元としては、*Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107* (Elsevier, 1963-2012)、*Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1-49* (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012)、Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis, Vols. 1-48* (2001-2010)、Katritzky et al. (Ed.) ; *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004)、Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed.* (Wiley, 2007)、Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991) が挙げられる。

20

【0298】

本明細書で提供される化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含み得る。保護基の化学は、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.*, Wiley & Sons, Inc., New York (2006) に見出され得る。ヌクレオシドおよびヌクレオチドに関連する化学および保護基の戦略は、Piet Herdewijnによって編集された *Methods in Molecular Biology-Oligonucleotide Synthesis* (Humana Press Inc. 2005) および Sudhir Agrawalによって編集された *Protocols for oligonucleotide conjugate* (Humana Press Inc. 1994) にも見出され得る。好適な出発材料および中間体は、様々な商業的供給源から容易に入手可能である。

30

【0299】

本開示の化合物の使用方法
疾患または状態の治療方法

40

いくつかの実施形態では、本開示は、哺乳動物（例えば、そのような治療を必要とするヒト）の疾患、障害、または状態を治療するための方法を提供し、哺乳動物に、本明細書に開示される式 (I) または式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む薬学的組成物を、投与するステップを含む。

【0300】

例えば、本開示の化合物は、対象に本明細書に記載される GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体を投与することによって有益に治療される疾患または状態の治療に有用である。

【0301】

50

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、例えば、対象の食欲を制御または抑制することによって、対象による食物摂取の減少に有用である。

【0302】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、肥満である。

【0303】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、糖尿病であり、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、手術誘発性糖尿病、および化学誘発性糖尿病、ならびに成人（LADAまたは1.5型糖尿病）における潜在性自己免疫性糖尿病を含む。

【0304】

併用療法

本明細書に記載される疾患、障害または状態の治療のために、1つ以上の追加の薬剤または治療方法を、本明細書に記載されるコンジュゲートのうちのいずれか1つと組み合わせて使用することができる。薬剤は、単一剤形で本化合物と組み合わせることができるか、または薬剤は、別個の剤形として同時にまたは順次投与することができる。

【0305】

本開示の化合物と組み合わせて使用するために企図される好適な追加の薬剤は、本明細書に記載のGLP-1ポリペプチドまたはその類似体のうちのいずれか1つを含むことができる。

【0306】

追加の薬剤の非限定的な例としては、インスリン（例えば、速効型インスリン（数分以内に効き、2～4時間持続する）；通常作用型インスリンまたは短時間作用型インスリン（30分以内に効き、3～6時間持続する）；中間作用型インスリン（1～2時間以内に効き、最大18時間持続する）；長時間作用型インスリン（1～2時間以内に効き、24時間を超える）；超長時間作用型インスリン（1～2時間以内に効き、42時間持続する））；AFREZZA（登録商標）（吸入型インスリン）；TRESIBA（登録商標）（インスリンデグルデクおよびインスリンアスパルトの注入）；RYZODEG（登録商標）70/30（インスリンデグルデクおよびインスリンアスパルト注射）；LEVEMIR（登録商標）（インスリンデテミル）；LANTUS（インスリングルルギン）；BYETTA（登録商標）（エキセナチド；エキセンデン-4）；VICTOZA（登録商標）（リラグルチド）；SAXENDA（登録商標）（リラグルチド）；ALBIGLUPTIDE（登録商標）（タンズム、エペルザン）；TRULICITY（登録商標）（デュラグルチド）；OZEMPIC（登録商標）（セマグルチド）；クロルプロバミド（Diabinese（登録商標））、グリメピリド（Amaryl（登録商標））、グリピジド（Glucotrol（登録商標））、グリブリド（Diabeta（登録商標））、Glynase（登録商標）、ナテグリニド（Starlix（登録商標））、およびレパグリニド（Prandin（登録商標））を含む膵臓によるインスリン産生を増加させる薬物；アカルボース（Precose（登録商標））、ミグリトール（Glyset（登録商標））などの腸による糖吸収を減少させる薬物；ピオグリタゾン（Actos（登録商標））およびロシグリタゾン（Avandia（登録商標））などの体のインスリン使用方法を改善する薬物；メトホルミン（Glucophage（登録商標））などの肝臓による糖産生を減少させ、インスリン抵抗性を改善する薬物；アログリプチン（Nesina（登録商標））、デュラグルチド（Trulicity（登録商標））、リナグリプチン（Tradjenta（登録商標））、エキセナチド（Byetta（登録商標））、Bydureon（登録商標）、リラグルチド（Victoza（登録商標））、リキシセナチド（Adlyxin（登録商標））、サキサグリプチン（Onglyza（登録商標））、シタグリプチン（Januvia（登録商標））、およびセマグルチド（Ozempic（登録商標））を含む膵臓によるインスリン産生を増加させ、その血中レベルおよび／または肝臓からの糖産生を低減させる薬物；カナグリフロジン（Invokana（登録商標））、ダパグリフロジン（Farxiga（登録商標））、およびエンパグリフロジン（Jardiance（登録商標））を含む腎臓によるグルコースの再吸

10

20

30

40

50

収を遮断し、尿中のグルコース排泄を増加させる薬物で、ナトリウム・グルコース共輸送体2（SGLT2）阻害剤；プラムリニチド（Symlin（登録商標））；エンパグリフロジン／リナグリプチン（Glyxambi（登録商標））；オルリスタット（XENICAL（登録商標））；ロルカセリン（BELVIQ（登録商標））；フェンテルミン・トピラマート（QSYMIA（登録商標））；ナルトレキソーン・ブプロピオン（CONTRAVE（登録商標））フェンテルミン；ベンズフェタミン；ジエチルプロピオン；およびフェンジメトラジンが挙げられる。

【0307】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、本明細書で提供される2つ以上の化合物を組み合わせて含み得る。例えば、2つの化合物は、異なる放出プロファイル（例えば、より長いT₁/2およびより短いT₁/2）を有し得る。

10

【0308】

これらの薬剤のほとんどの安全かつ効果的な投与方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの薬剤の投与については、“Physicians’ Desk Reference”（PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載されており、その開示は、その全体が本明細書に記載されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【0309】

薬学的組成物および製剤

20

本出願はまた、有効量の本明細書に開示される式（I）または式（II）のうちのいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物も提供する。担体（複数可）は、製剤の他の成分と適合し、薬学的に許容可能な担体の場合、薬剤中で使用される量ではそのレシピエントに有害ではないという意味で「許容される」。

【0310】

本出願の薬学的組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝剤（リン酸など）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質（硫酸プロタミンなど）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0311】

組成物または剤形は、本明細書に記載される式（I）または式（II）の化合物を0.005%～100%の範囲で含有してもよく、残りは、好適な薬学的に許容される賦形剤から構成される。企図される組成物は、本明細書に提供される式（I）または式（II）の化合物の0.001%～100%を含有してもよく、一実施形態では、0.1～95%、別の実施形態では、75～85%、さらなる実施形態では、20～80%含有してもよく、残りは、本明細書に記載される任意の薬学的に許容される賦形剤、またはこれらの賦形剤の任意の組み合わせから構成され得る。

40

【0312】

投与経路および剤形

本出願の薬学的組成物には、任意の許容される投与経路に好適なものが含まれる。許容される投与経路としては、限定されないが、口腔内、皮膚内、子宮頸管内、副鼻腔内、気管内、経腸、硬膜外、間質内、腹腔内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠動脈内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、鼻腔内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、副鼻腔内、脊髄

50

内、滑液内、精巣内、髄内、髄腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮、硬膜外、直腸、呼吸器（吸入）、皮下、舌下、粘膜下、外用、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および腔内が挙げられる。

【0313】

本明細書に記載される組成物および製剤は、便宜上、単位剤形、例えば、錠剤、徐放性カプセル、およびリポソームで提供され得、薬学の分野でよく知られた任意の方法で調製され得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000) を参照されたい。そのような調製方法は、投与される分子と会合させて、1つ以上の補助的な成分を構成する担体などの成分をもたすステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体、リポソーム、または細かく分割された固体担体、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を形成することによって調製される。

【0314】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式 (I) または式 (II) の化合物は、経口投与される。経口投与に好適な本出願の組成物は、それぞれ所定量（例えば、有効量）の活性成分を含有するカプセル、サシェ、顆粒または錠剤などの別個の単位、粉末または顆粒、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液、水中油液体エマルジョン、油中水液体エマルジョン、リポソーム中への充填、あるいはポーラスなどとして提示されてもよい。軟ゼラチンカプセルは、そのような懸濁液を含有するのに有用であり得、化合物の吸収速度を有益に増加させ得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ならびにケイ酸およびデンプンが挙げられる。他の許容される賦形剤としては、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸塩、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの潤滑剤が挙げられる。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液を経口投与する場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望により、特定の甘味剤および／または香味剤および／または着色剤を添加してもよい。経口投与に好適な組成物には、香味ベースの成分、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントを含むロゼンジ、ならびにゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むパスティルが含まれる。

【0315】

非経口投与に適した組成物には、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、および製剤を対象レシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る、水性および非水無菌の注射溶液または注入溶液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌の懸濁液が含まれる。製剤は、単回投与または複数回投与容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアル中で提供することができ、無菌液体担体、例えば注射用水、生理食塩水または5%デキストロース溶液を、使用直前に添加することのみが必要とされるフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒、および錠剤から調製されてもよい。注射溶液は、例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、当技術分野で知られている技術に従い、好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、製剤化され得る。無菌注射可能調製物はまた、無毒性の非経口的

に許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、無菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。採用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌、固定油が、従来、溶媒または懸濁媒として使用されている。このために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油が使用され得る。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製において、天然の薬学的に許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油であるため、とりわけ、それらのポリオキシエチル化バージョンで、有用である。これらの油剤または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤も含有し得る。

【0316】

本出願の薬学的組成物は、直腸投与について、座薬の形態で投与され得る。これらの組成物は、本出願の化合物を、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤と、混合することによって調製することができる。このような材料には、カカオバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0317】

本出願の薬学的組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。かかる組成物は、医薬製剤の分野でよく知られている技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当該技術分野で既知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。例えば、米国特許第6, 803, 031号を参照されたい。鼻腔内投与のための追加の製剤および方法は、Ilium, L., J Pharm Pharmacol, 56:3-17, 2004 and Ilium, L., Eur J Pharm Sci 11:1-18, 2000.に見出される。

【0318】

本開示の局所組成物は、エアゾールスプレー、クリーム、エマルジョン、固体、液体、分散体、フォーム、油、ゲル、ヒドロゲル、ローション、ムース、軟膏、粉末、パッチ、ポマード、溶液、ポンプスプレー、スティック、タレット、石鹸の形態で、あるいは局所投与および／または化粧品およびスキンケア製剤の分野で一般的に使用される他の形態で調製および使用することができる。局所組成物は、エマルジョンの形態であり得る。本出願の薬学的組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合に特に有用である。いくつかの実施形態では、局所組成物は、本明細書に開示される式(I)または式(II)の化合物と、1つ以上の追加の成分、担体、賦形剤、または希釈剤の組み合わせを含み、限定されないが、吸収剤、抗刺激剤、抗ニキビ剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤／顔料、皮膚軟化剤(保湿剤)、乳化剤、皮膜形成剤／保持剤、芳香剤、リーブオンスクラブ剤、処方薬、防腐剤、スクラブ剤、シリコン、皮膚同一性剤／修復剤、スリップ剤、日焼け止め活性剤、界面活性剤／洗剤、洗浄剤、浸透促進剤、および増粘剤が含まれる。

【0319】

本出願の化合物は、プロステシス、人工弁、血管グラフト、ステント、またはカテーテルなどの植込み型医療デバイスをコーティングするために、組成物に組み込まれ得る。好適なコーティングおよびコーティングされた移植可能なデバイスの一般的な調製は、当該技術分野で既知であり、米国特許第6, 099, 562号、同第5, 886, 026号、および同第5, 304, 121号に例示されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、任意で、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはそれらの組み合わせの好適なトップコートによってさらに覆われて、組成物中に制御放出特性を付与し得る。侵襲性デバイスのためのコーティングは、それらの用語が本明細書で使用されているため、薬学的に許容される担体、アジュバント、

10

20

30

40

50

またはビヒクルの定義内で含まれるべきである。

【0320】

別の実施形態によれば、本出願は、本出願の化合物または本出願の化合物を含む組成物を含浸または含有する埋め込み型薬物放出デバイスを提供し、それにより当該化合物が当該デバイスから放出され、治療的に活性である。

【0321】

投与量およびレジメン

本出願の薬学的組成物において、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物は、有効量（例えば、治療有効量）で存在する。

【0322】

有効な用量は、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、被験体の性別、年齢、および全体的な健康状態、賦形剤使用、他の治療的処置との共使用の可能性、例えば他の作用物質の使用および治療する医師の判断によって変動し得る。

【0323】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（I）または式（II）の化合物の有効量は、例えば、約0.001mg/Kg～約500mg/Kg（例えば、約0.001mg/Kg～約200mg/Kg；約0.01mg/Kg～約200mg/Kg；約0.01mg/Kg～約150mg/Kg；約0.01mg/Kg～約100mg/Kg；約0.01mg/Kg～約50mg/Kg；約0.01mg/Kg～約10mg/Kg；約0.01mg/Kg～約5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約1mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約200mg/Kg；約0.1mg/Kg～約150mg/Kg；約0.1mg/Kg～約100mg/Kg；約0.1mg/Kg～約50mg/Kg；約0.1mg/Kg～約10mg/Kg；約0.1mg/Kg～約5mg/Kg；約0.1mg/Kg～約1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg）の範囲とすることができる。

【0324】

前述の投与量は、毎日（例えば、単回用量としてまたは2回以上に分けた用量として、例えば、1日1回、1日2回、1日3回）または毎日ではなく（例えば、一日おき、2日ごと、3日ごと、週1回、週2回、2週間に1回、1カ月に1回）投与することができる。

【0325】

キット

本発明はまた、例えば、本明細書で言及された障害、疾患、および状態の治療において有用な医薬品キットを含み、これは、治療的有效量の、本開示の化合物を含む薬学的組成物を含有する1つ以上の容器を含む。そのようなキットは、所望であれば、1つ以上の、様々な従来の医薬品キット構成要素、例えば、例として1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の器、などをさらに含むことができる。挿入物またはラベルのいずれかとしての、投与される成分の量、投与のためのガイドライン、および/または成分を混合するためのガイドラインを示す説明書もまた、キット内に含めることができる。

【実施例】

【0326】

特に断らない限り、すべての試薬は、既知の商業的サプライヤーから入手した。特に断らない限り、標準的な実験室および分析手順を採用した。

【0327】

実施例1—FMOC系リラグルチドコンジュゲートの合成

10

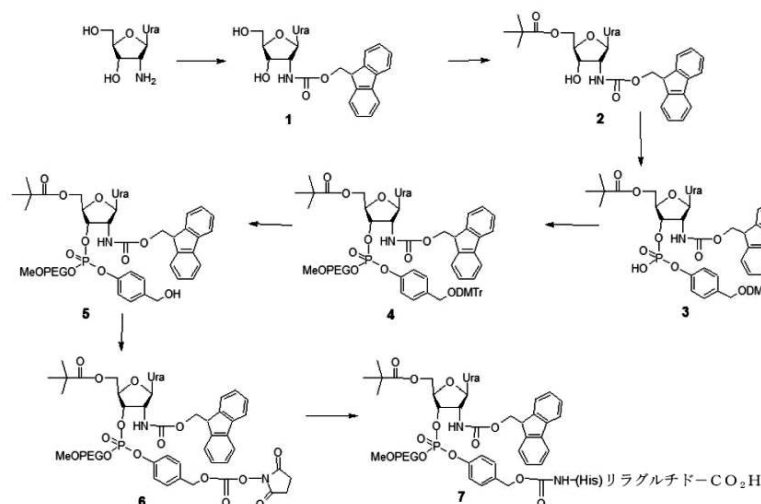
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

ステップ1．FMOCClをアミノウリジンと反応させてカルバメート1を得る方法

2'-アミノウリジン（1mol当量）を水（10mL/mol）に溶解し、1MのNaHCO₃水溶液（3mol当量）と約20%のジオキサンとの混合物を添加し、混合物を0℃まで冷却した。クロロギ酸フルオレニルメチル（2mol当量）を、乾燥ジオキサンに溶解し、冷却溶液に滴加した。反応混合物の溶解度は、ジオキサンの添加によって調整した。1時間攪拌した後、クロロギ酸（1mol当量）を添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。冷却を止め、反応混合物水溶液を、10%のMeOH/DCMで3回抽出した。有機相を、蒸発させて乾燥させた。残渣を、MeOH-DCM勾配（2～4～6%）を使用して、シリカゲル60Aを通してクロマトグラフィーにかけて、2'-N-（フルオレニルメチルカルバモイル）ウリジン（2'-N-（FMOCC）ウリジン）を白色固体として単離した（収率65～75%）。

20

【0328】

ステップ2．ウリジン2'-N-カルバメート1を5'-O-ピバロイル化して、5'-O-ピバロイルウリジン-2'-N-カルバメート2を得るための方法

30

化合物1（1mol当量）を、乾燥ピリジンと共蒸発することによって乾燥させ、残渣を乾燥ピリジン（2.5mL/mol）に溶解し、0℃に冷却した。塩化ピバロイル（1.2mol当量）を、ジクロロメタン（2.5mL/mol）に溶解し、ピリジン溶液にゆっくり添加した。完全に添加した後、混合物を、室温で15時間攪拌した（一晚）。反応をMeOHでクエンチし、数分後、混合物を、0.2Mリン酸（pH7.0）とジクロロメタンとの間で分配した。油性残渣を、DCM/MeOH（0～2～3～4%のMeOH/DCM、生成物は3～4%のMeOHに来る）の勾配を使用して、有機相のクロマトグラフィー蒸発およびシリカゲル60Aを介したトルエンとの共蒸発により、白色発泡体の形態の生成物2を得た（収率70～80%）。

【0329】

40

ステップ3．ホスホジエステル化合物3の調製方法

4-（4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル）フェノールの調製

Iyer, R. P. et al. Tetrahedron Letters, 2001, 42, 3669-3672に公開されている方法と同様の方法を使用して、化合物3を生成した。簡潔には、4-ヒドロキシベンジルアルコール（1mol当量）を、乾燥ピリジン（10mL/mol）に溶解した。4,4'-ジメトキシトリチルクロリド（1.1mol当量）を、乾燥DCM（約5mL/mol）に溶解し、この溶液を、攪拌しながら、滴下漏斗からピリジン溶液に滴加した。完全に添加した後、反応溶液を、室温で少なくとも16時間攪拌した。

【0330】

50

ワークアップおよび精製：MeOHを添加することによって反応をクエンチし、しばらく攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をDCMに溶解し、有機相を飽和NaHCO₃水溶液で抽出した。水相を、DCMでさらに2回抽出した。合わせたDCM相を、蒸発させ、残渣を、トルエンと共蒸発させた。残渣を、酢酸エチル(EtAc)／石油エーテル(PetEt)(20～30～50%のEtAc／PetEt+0.1%のピリジン、30～50%のEtAcで溶出)の勾配を使用して、シリカゲル60Aを通してクロマトグラフィーにかけて、生成物のフェノールを高収率で得た。¹H-NMR, 500MHz (CDCl₃): 7.51–6.80 (m, 17H), 4.61 (br, s, 1H) OH, 4.07 (br s, 2H) CH₂, 3.78 (s, 6H) 2 x OMe.

【0331】

ホスホジエステル化合物3のトリエチルアンモニウム塩。

乾燥MeCN溶液(7mL/mmol)中の(4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)フェノール(1.0mol当量)+乾燥ピリジン(3.5mL/mmol)を、窒素下で、激しく攪拌した乾燥MeCN中の亜リン酸トリストリアゾリド(1.1mol当量)の0.2M溶液に、ゆっくりと滴加した。得られた溶液を、窒素下で、室温で約1時間～1時間半攪拌した。

【0332】

乾燥MeCN(9mL/mmol)中の化合物2(0.95mol当量)の溶液を、混合物に滴加し、新たに得られた混合物を、室温で約2時間攪拌した。反応を、1Mの炭酸水素トリエチルアンモニウム(約8mL/mmolスケール)でクエンチし、混合物を、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残りの濃縮物を1Mの炭酸水素トリエチルアンモニウムに注ぎ、DCMで3回抽出した。溶液を、蒸発させた。残渣を、DCM/EtOH(0-4-8-10-15-20%のEtOH/DCM+0.1%のピリジン、生成物を8～15%のEtOHで溶出)の勾配を使用して、シリカゲル60Aを通してクロマトグラフィーにかけて、O-アリール-O-アルキルホスホジエステル3をトリエチルアンモニウム塩として得た(収率50～65%)。

【0333】

ステップ4. MeOPEGホストリエステル化合物4の調製方法

ホスホジエステル3(1mol当量)、mPEG-OH(3mol当量)、およびN-メチルイミダゾール(24mol当量)を、乾燥MeCNに溶解し、蒸発乾燥させた。残渣を、乾燥MeCNを用いて、もう1回共蒸発させ、5mL/mmol未満のMeCN(半粘性)まで濃縮した。粘性溶液を旋回させながら、1-メシチレンスルホニルクロリド(12mol当量)の濃縮MeCN溶液(1.25mL/mmol)を滴加した。添加後、室温で66～72時間、溶液を丸ボトル内で回転させた(フラスコ壁の内側のすべての材料が反応に関与することを確認するため。振盪装置を使用することもできる)。

【0334】

反応混合物を、MeOHでクエンチし、混合物を、ロータリーエバポレーターで蒸発乾燥させた。残渣を、イソプロパノールから再結晶化した(約13mL/gのPEGを使用した。混合物を55℃に保ち、固体材料を溶解させ、PEG化材料を室温に冷却すると結晶化した)。固体質量をP3またはP4ガラス焼結フィルター上で再結晶化し、冷却イソプロパノールで洗浄し、最終的にジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた。

【0335】

粗固体をC₁₈RP-HPLCによって分析し、リエステル生成物4の存在を検証した。主なUV-Vis副生成物は、生成物のリエステル4よりも短いR_tを有したメシチレンスルホニル化mPEGであった。mPEGのすべての遊離ヒドロキシルがリン酸化またはスルホニル化のいずれかによって消費されたと信じる理由がある。有機化学者が利用可能なC₁₈RP-HPLCカラムのサイズに応じて、以下の溶媒混合物および勾配を用いて、リエステル4を副生成物からバッチで分離することができる：

試料希釈剤：水中20%のMeCN

緩衝液A：0.1Mの酢酸トリエチルアンモニウム／水中5%のMeCN。

10

20

30

40

50

緩衝液 B : 100% の MeCN

勾配 : 60 分間かけて 30 ~ 60 % の B

監視 : 270 nm

【0336】

収集した画分をプールし、蒸発乾燥させ、残渣を、高真空下で数時間保持した。粘着性の残渣 (収率 45 ~ 55 %) をステップ 5 で使用した。

【0337】

ステップ 5 . MeOPEG ホスホトリエステルヒドロキシルブロック化合物 5 の調製方法
4 - (4, 4' - ジメトキシトリチルオキシメチル) フェニルホスホトリエステル化合物 4 (1 mol 当量) を、80 % の酢酸に溶解し (約 350 mL / mmol)、溶液を、室温で 2 時間保持した。揮発性物質を、蒸発させ、残渣を、トルエンと共蒸発させた。残渣を、ステップ 4 に記載されるように、イソプロパノールから再結晶化して、O - アルキル - O - (mpegy l) - O - [(4 - ヒドロキシメチル) フェニル] ホスホトリエステル 5 を得て、次のステップ 6 で直接使用した。

【0338】

ステップ 6 . MeOPEG ホスホトリエステル NHS カーボネート化合物 6 の調製方法
上記のヒドロキシルブロック (1 mol 当量) を、乾燥 DCM (140 μ L / μ mol) に溶解し、次いで、15 重量 % のホスゲン (190 mol 当量) を添加し、溶液を、室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。揮発性物質を、蒸発させ、残渣を、トルエンと数回共蒸発させた。

【0339】

粗クロロギ酸 (1 mol 当量) を、乾燥 THF (6 mL / mmol) および乾燥 DCM (1.2 mL / mmol) に溶解した。次いで、N - ヒドロキシスクシンイミド (75 mol 当量) を添加し、続いて乾燥ピリジン (100 mol 当量) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を、蒸発乾燥させ、残渣を、トルエンと共蒸発させ (少なくとも 3 回)、次いで残渣を、ジエチルエーテルを用いて粉碎し、上清を、デカントし、固体を、真空下で乾燥させた。これにより、O - アルキル - O - mPEGyl - O - [4 - (NHS - カボニルオキシメチル) フェニル] ホスホトリエステル 6 が得られた。C18 RP - HPLC 分析は、生成物 6 に対応する 1 つの広範で均質なピークを示した。クロマトグラムの最初の別の単一のピークは、過剰の NHS であった。

試料希釈剤 : 水中 20 % の MeCN

緩衝液 A : 0.1 % の TFA / 水中 5 % の MeCN。

緩衝液 B : MeCN 中 0.1 % の TFA

勾配 : 60 分間かけて 30 ~ 60 % の B (カラムサイズ 250 x 10 mm の場合)

監視 : 270 nm (平行チャネルの場合、254 nm も)

【0340】

ステップ 7 . 放出性 MeOPEG - リラグルチドコンジュゲート 7 (mPEG - リラグルチド) の調製方法

リラグルチド (1 mg、0.27 μ mol、配列番号 3) を、2 mL のプラスチックスクリーキャップバイアル中の 0.3 M の HEPES 緩衝液 (pH 7.4、400 μ L) および MeCN (20 μ L) に溶解した。次いで、固体化合物 6 (24 mg、0.81 μ mol) を添加し、固体を、時折超音波処理によって溶解し (1 回あたり 1 ~ 2 秒、約 3 ~ 4 回)、溶液を室温で 2 時間 ~ 2 時間半攪拌した。

【0341】

ワークアップ : 反応混合物を、脱イオン水 (または蒸留水) で 1 mL に希釈し、80 % の AcOH (pH 3 ~ 4) で酸性化することによってクエンチした。必要に応じて、溶液を、HPLC カラムに注入する前に、0.45 μ m のディスクフィルタを通して濾過した。ステップ 6 のようにカラム (RP 250 x 10 mm) および勾配システムを使用して、コンジュゲートを 50 ~ 55 分の領域の広いピークとして特定した。未反応のリラグルチドは、60 分あたりで溶出した。他のすべての成分は、45 分よりも早く溶出した。

【0342】

生成物画分を、回収し、プールし、蒸発させた。次いで、ガラス状の残渣を、少量の20%のMeCN／水に溶解し、凍結乾燥した(94 nmol、35%)。

【0343】

以下の実験では、pH 8におけるT1／2は、約11時間であると計算され、pH 7.4では44時間に交換される(因数4X)。約1mgのコンジュゲートを、水中20%のMeCNの体積の水に溶解した。適切な量のアジドチミジン(AZT)を内部標準として添加し、pH 8.0で0.3MのTRIS緩衝液の体積を添加することによって加水分解を開始した。次いで、反応混合物を、37℃で維持した。30μLのアリコートで採取し、20μLの1M AcOHの添加によって酸性化した後、HPLCに注入した。

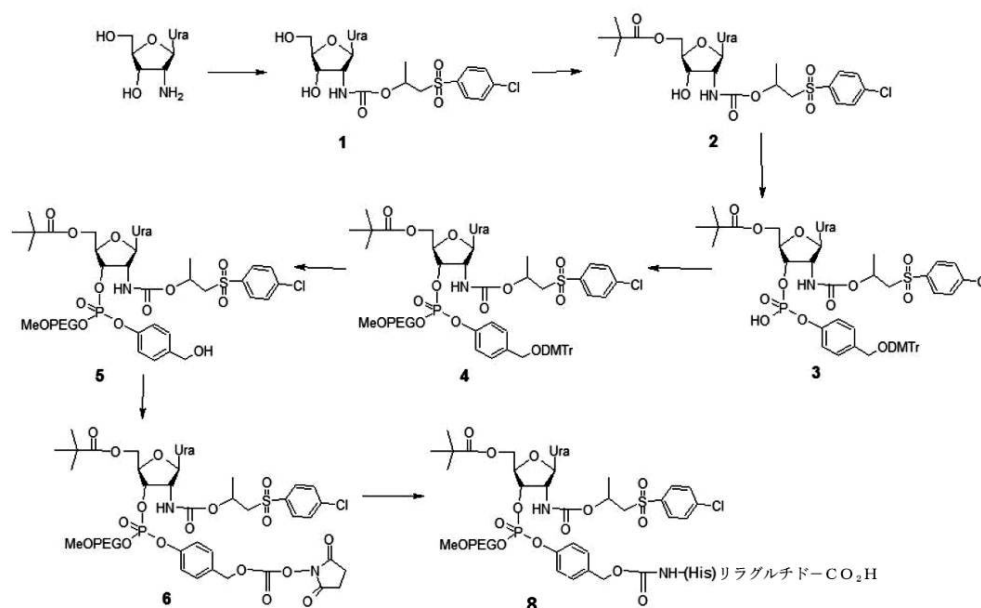
10

【0344】

実施例2－CPSECベースのリラグルチドのコンジュゲート8

実施例1に記載の方法と同様の方法を使用して、CPSECベースのリラグルチドのコンジュゲート8を調製した。

【化156】



20

30

【0345】

pH 8、37℃のTris緩衝液において、化合物8は、約2.5時間のpHで誘起されたT1／2を有する(実施例1に記載される方法で測定)。

【0346】

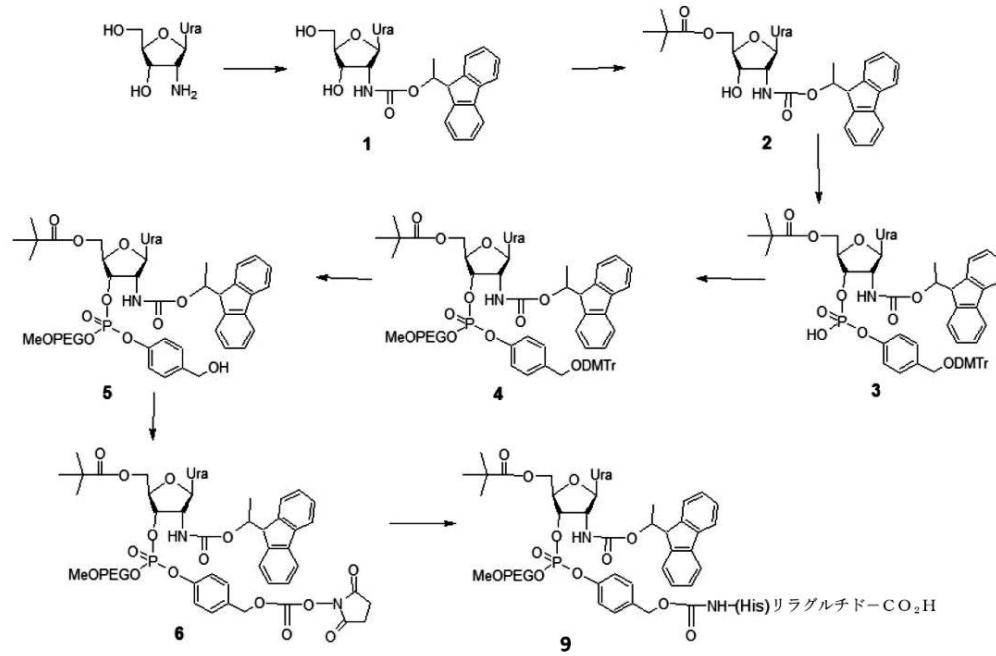
実施例3－FMOC誘導体(1-フルオレニルエトキシカルボニル)ベースのリラグルチドのコンジュゲート9

40

実施例1に記載の方法と同様の方法を使用して、FMOC誘導体(1-フルオレニルエトキシカルボニル)ベースのリラグルチドのコンジュゲート9を調製した。

50

【化 1 5 7】



10

20

【0 3 4 7】

pH 7.4、37℃のTris緩衝液において、化合物9は、約36日間のpHで誘起されたT₁/2を有すると推定される。この推定は、化合物1（FEC基）の加水分解（試験器1に概説されるプロセス）に基づいている。これにより、pH 8でT₁/2が得られ、1ヶ月（27日）に近いことが判明した。因数4（因数4X）を掛けると、pH 7.4では、4ヶ月（2560時間）になる。以前の実験では、1のようなアミノウリジン化合物のT₁/2と最終コンジュゲートのT₁/2との間におよその因数3Xが存在することが観察されているので（これはおそらく、ホスホリエステル基の影響によるものである）、2560時間/3 = 854時間（36日）になる。

【0 3 4 8】

実施例4—DPECベースのリラグルチドのコンジュゲート10

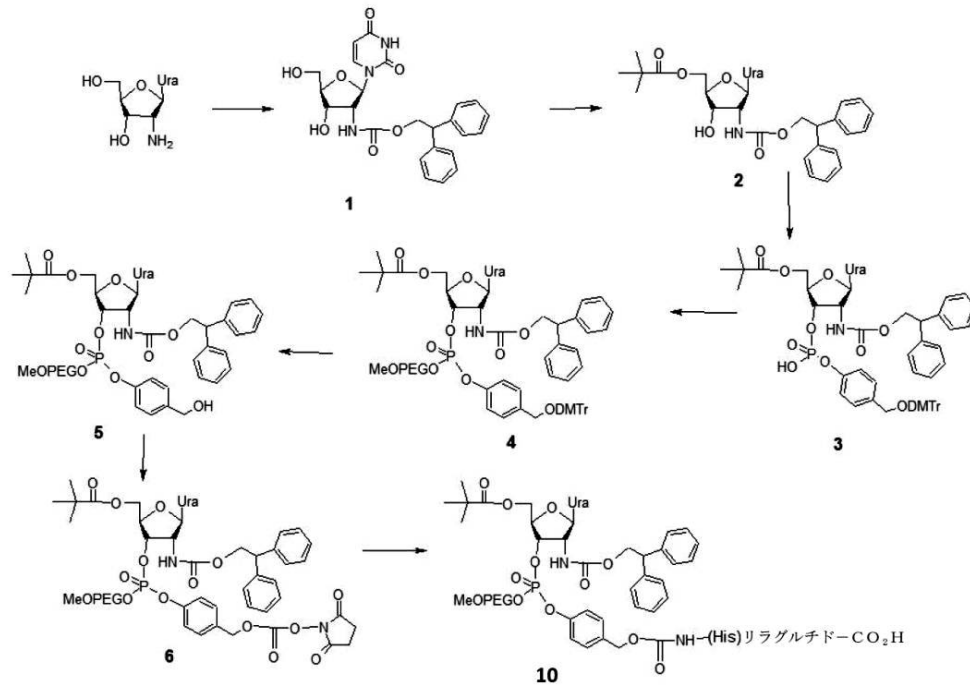
実施例1に記載の方法と同様の方法を使用して、DPECベースのリラグルチドのコンジュゲート10を調製した。

30

40

50

【化 1 5 8】



【 0 3 4 9】

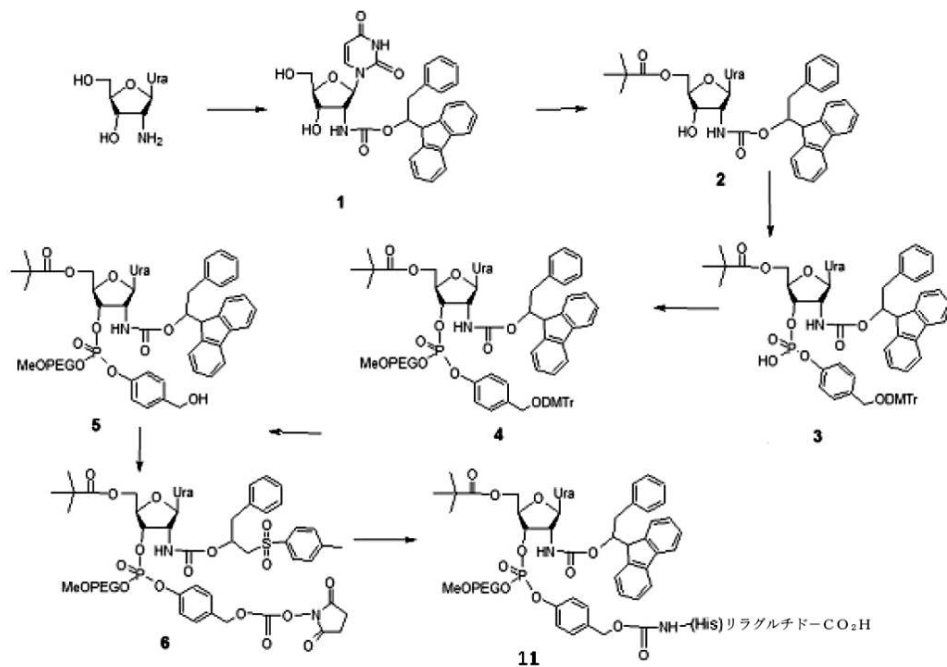
化合物 1 の加水分解により、pH 8 で 12 日間の T 1 / 2 が得られ、実施例 3 に詳述される計算に基づいて、pH 7.4 では、化合物 10 について 16 日間の推定 T 1 / 2 が得られた。

【 0 3 5 0】

実施例 5 - F P E C (フルオレニルフェニルエトキシカルボニル) ベースのリラグルチドのコンジュゲート 11

実施例 1 に記載の方法と同様の方法を使用して、F P E C (フルオレニルフェニルエトキシカルボニル) ベースのリラグルチドのコンジュゲート 11 を調製した。

【化 1 5 9】

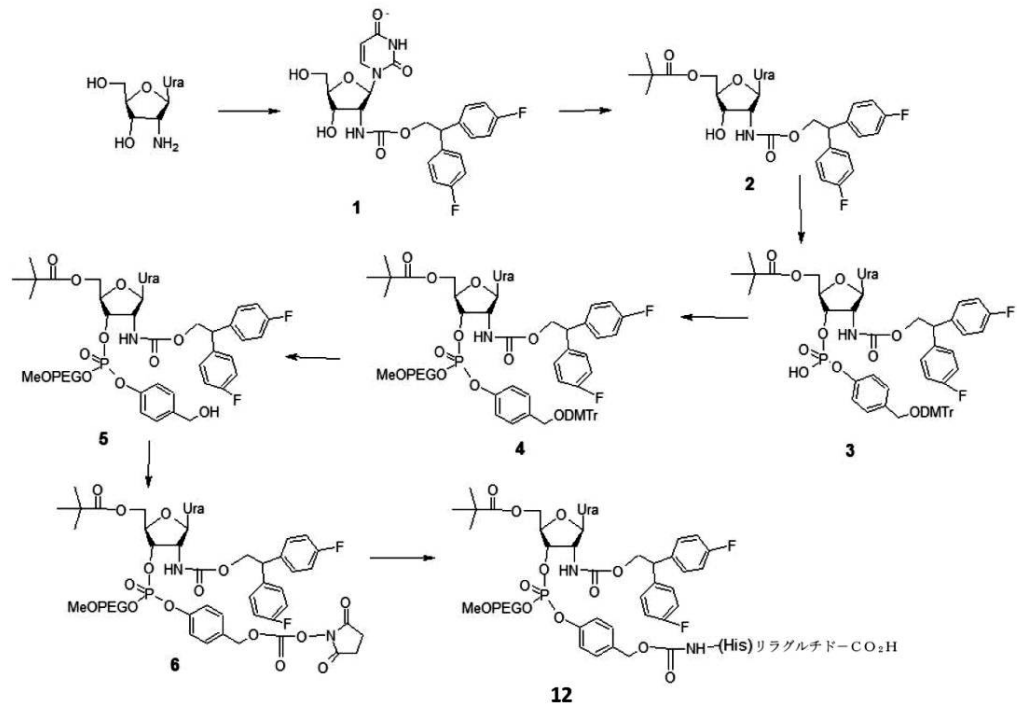


【0351】

実施例6—DFDPECベースのリラグルチドのコンジュゲート12

実施例1に記載の方法と同様の方法を使用して、DFDPECベースのリラグルチドのコンジュゲート12を調製した。

【化160】

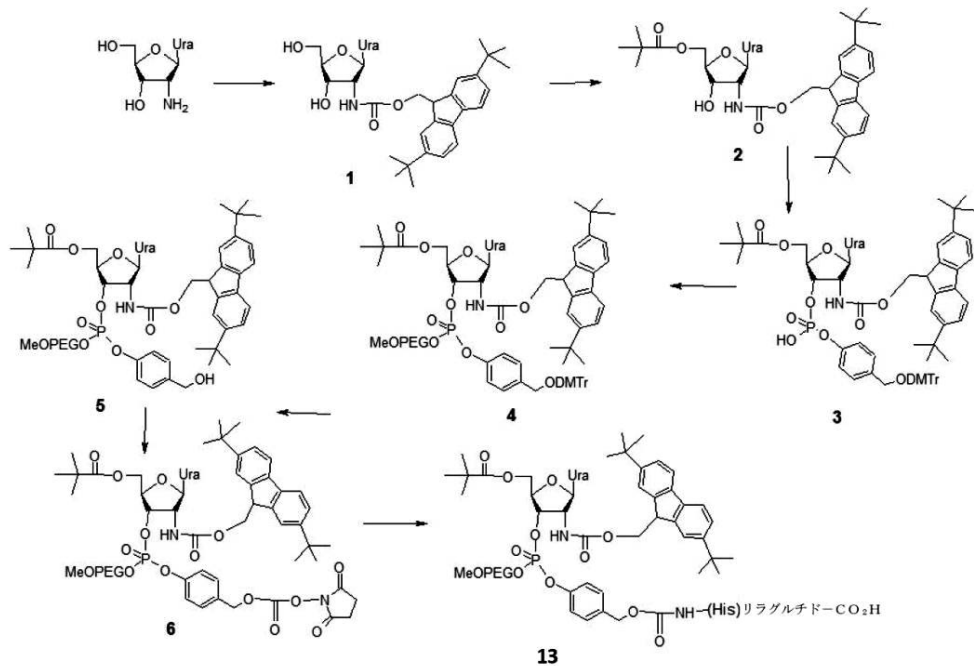


【0352】

実施例7—DTBFMOCベースのリラグルチドのコンジュゲート13

実施例1に記載される方法と同様の方法を使用して、DTBFMOCベースのリラグルチドのコンジュゲート13を調製した。

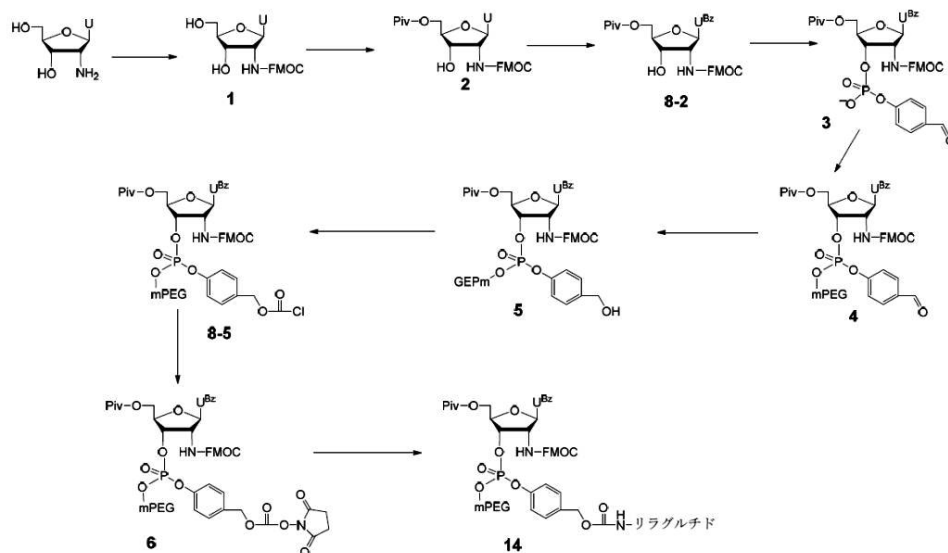
【化161】



【0353】

実施例 8 – PEG 試薬の合成のためのホスホジクロリデートの方法論を使用したリラグルトドのコンジュゲートの調製

【化 162】



ステップ 1～2。ステップ 1 および 2 は、実施例 1 と同様の方法および手順に従って行われる。

【0354】

ステップ 3. N3-ベンゾイル化 5'-O-ピバロイルウリジン-2'-N-カルバメート 8-2 の調製方法。

化合物 2 (1 当量) を、乾燥ピリジン (7 mL / mmol) に溶解した。クロロトリメチルシラン (TMS-Cl, 3 当量) を、室温でピリジン溶液に添加し、混合物を、室温で 1 時間攪拌した。次に、塩化ベンゾイル (2 当量) を添加し、混合物を、2 日間攪拌した。反応混合物を、メタノールでクエンチし、15 分後、それをロータリーエバポレーターで濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンとの間で分配した。有機相の蒸発後、残渣の油を、トルエンと共蒸発させ、微量のピリジンを除去した。残渣を 80% の AcOH (10 mL / mmol) に溶解し、シリルエーテルを切断するために 10 分間攪拌し、続いて、ロータリーエバポレーターで蒸発乾燥させ、トルエンと共蒸発させた。残渣を、DCM 中の MeOH の勾配 (0～2～4%) を用いて、シリカゲル 60 A を通してクロマトグラフィーにかけて、白色固体としての生成物 8～2 を得た。単離収率は、通常約 80% であった。

【0355】

ステップ 4. ホスホジエステル化合物 3 のトリエチルアンモニウム塩の調製方法。

4-ホルミルフェニルホスホジクロリデート (2 当量) の溶液を、Engberts, J. B. F. N. et al. Langmuir 1996, 12, 5773-5780 に従って調製し、蒸留せずに粗製物を使用し、乾燥 MeCN (1 mL / mmol) に溶解し、乾燥ピリジンに溶解した化合物 8-2 (1 当量) (4 mL / mmol) に滴加した。得られた混合物を、室温で約 2 時間攪拌した。反応を、1 M の炭酸水素トリエチルアンモニウムでクエンチし、DCM で 3 回抽出した。有機相を、蒸発させ、トルエンとの共蒸発によって乾燥させ、残渣を、DCM / MeOH (0-2-4-6-8% の MeOH / DCM + 0.1% のピリジン) の勾配を用いたシリカゲル 60 A を通してクロマトグラフィーにかけた。生成物を 4～6% の MeOH で溶出して、トリエチルアンモニウム塩として O-アリール-O-アルキルホスホジエステル 3 を得た (単離収率 50～65%)。

【0356】

ステップ 5. MeOPEG ホスホトリエステルアルデヒド 4 の調製方法

ホスホジエステル 3 (1 当量)、事前に乾燥させた mPEG-OH (3 当量)、および

N-メチルイミダゾール（24当量）を、乾燥MeCNに溶解し、蒸発乾燥させた。残渣を、乾燥MeCNともう一度共蒸発させ、半粘性のMeCN溶液に濃縮した。この溶液に、最小量の乾燥MeCN中の1-メシチレンスルホニルクロリド（12当量）の溶液を、一度に添加した。添加後、丸底フラスコ中の反応混合物を、室温で16時間振盪した。

【0357】

反応混合物を、MeOHでクエンチし、ロータリーエバポレーターで濃縮乾燥した。残渣をイソプロパノール（40mL／3gmPEG）から再結晶化した。混合物を、55℃で加熱して、固体物質を溶解させた。PEG化材料は、室温に冷却すると結晶化した。結晶化した材料を、ガラス焼結フィルター上で濾過し、冷イソプロパノールで洗浄し、続いてジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させた（収率は、通常、反応で使用するmPEG-OHの量に近い）。

【0358】

粗固体をC₁₈RP-HPLCによって分析し、ホスホトリエステル生成物4の存在を検証した。生成物は、通常、クロマトグラムで最大のピークとして現れ、すべてのPEG含有材料に典型的な特徴的な広さを有する。粗材料を、次のステップに直接用いた。水と接触すると水和物に変換されるリスクがあるため、このステップでは精製しなかった。

【0359】

ステップ6. MeOPEGホスホトリエステルヒドロキシブロック化合物5の調製方法。

粗製アルデヒドホスホトリエステル4（3.5g、0.059mmol）を、MeCN（15mL）に溶解し、溶液を、攪拌しながら、ガラスビーカー内の水（70mL）に注いだ。pH計からのガラスロッドは、得られた溶液に浸漬したままにした。次いで、直ちに、NaBH₄（5当量）を、スパチュラで少しずつ添加し、pHの上昇を監視した。ガス発生も始まった。完全に添加した後、pHは、数分以内に約8.9に達した。このとき、1Mのクエン酸を滴加して、pHを、約6.5～6.6に低下させた。

【0360】

得られた透明な溶液を、消泡剤としてn-ブタノールを少し添加して、蒸発させた。残渣をMeCNに溶解し、5分間攪拌し、細かい懸濁液をセライトを通して濾過した。次いで、透明な濾液を蒸発させ、30%のアセトニトリル／水溶液中に溶解させた。

【0361】

分取RP-HPLC（Lichrospher 100 RP-18）は、以下の溶媒混合物および勾配を使用して、トリエステル5を副生成物から分離した。

緩衝液A：5%のMeCN／水中0.1Mの酢酸トリエチルアンモニウム。

緩衝液B：100%のMeCN

勾配：60分間かけて30～60%のB

監視：270nm

【0362】

収集した画分を一緒にプールし、蒸発乾燥させ、残渣を高真空下で数時間保持した。純粋な化合物5の粘性残渣および残留酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液を、温イソプロパノール（55℃）に溶解し、化合物5を、白色固体として冷却すると結晶化した。収率は60%であった。

【0363】

ステップ7～9.

化合物5のNHSカーボネート誘導体6への変換、およびそのリラグリチドとのコンジュゲーションによる最終コンジュゲート14の生成は、実施例1で提示された適切なステップと同様に進行した。0.3MのHEPES緩衝液を含有する最終コンジュゲーション混合物を水（10×）で希釈し、20mMのリン酸緩衝液（pH7.0）中で平衡化した陰イオン交換カラム（OptioBio 40Q 10x100-Bio-Works, Uppsala Sweden）にかけた。分離は、アイソクラティック条件で開始し、緩衝液A-20mMのリン酸緩衝液pH7.0を使用して行った。これを、緩衝液Aから緩衝液B（20mMのリン酸緩衝液pH7.0+1.0MのNaCl）への直線勾配に従っ

10

20

30

40

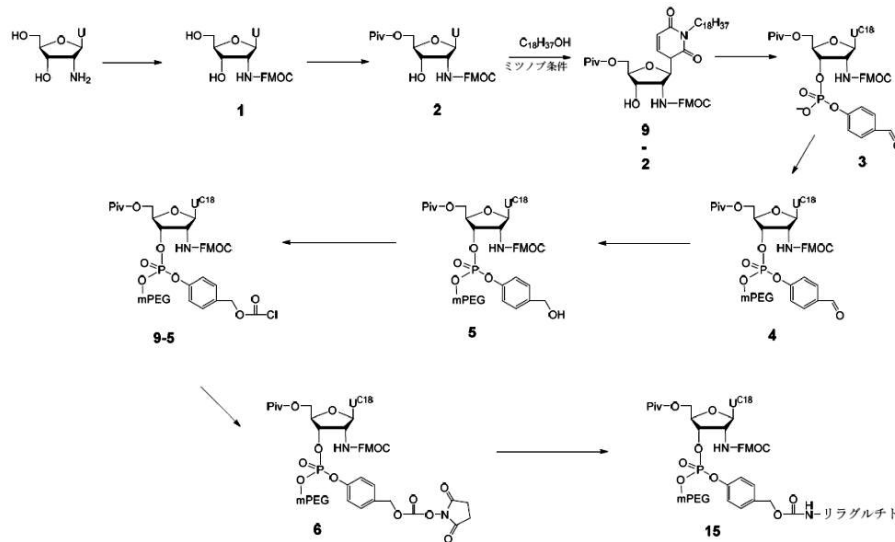
50

て、無荷電の過剰な PEG 化試薬が溶出するまで 15 分間続けた。リラグルチドのコンジュゲートを表す画分 B を収集し、ロータリーエバポレーターでの蒸発によって 10 倍濃縮し、1 M の酢酸の添加によって pH 5 に酸性化した。この材料を、0.14 M の NaCl を含有する 0.01 M のリン酸緩衝液 (pH 7.4) を使用して、Superdex 200 Increase 10/300 SEC カラムで、室温下 0.5 mL/分の流速で操作しながら、さらに精製した。最大 2.5 mL の試料を、ピーク分解能を実質的に低下させることなく、注入した。純粋なコンジュゲートを含有する収集した画分を、2 体積の 0.3 M のクエン酸緩衝液 (pH 4) を添加することによって保存した。純粋なリラグルチド-SEC 分離中に得られた PEG コンジュゲート 14。同じシステムで、遊離リラグルチドは、29 分の保持時間を示した。

【0364】

実施例 9 - ウラシルの親油性保護を有するリラグルチドコンジュゲートの調製。

【化 163】

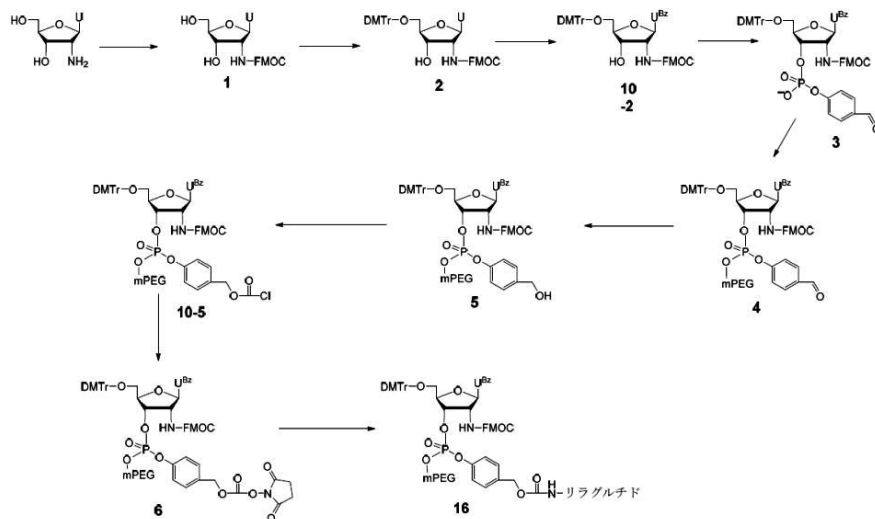


実施例 8 に記載の方法および手順と同様の方法および手順に従って、コンジュゲート 15 を得た。

【0365】

実施例 10 - 疎水性 5' - DMT r 基を有するリラグルチドのコンジュゲートの調製。

【化 164】



実施例 8 に記載される方法および手順と同様の方法および手順に従って、コンジュゲート 16 を得た。

【0366】

実施例11－化合物7のタンパク質分解安定性および生物学的活性

プロテアーゼであるジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) の存在下でのリラグルチドおよび化合物7のタンパク質分解安定性の分析を、LC-ESI-MSによって分析した。

【0367】

リラグルチド (配列番号3) を、10mMの Na_2HPO_4 (pH7.4) に溶解し、10mg/mLの濃度にした。化合物7を、50mMの酢酸アンモニウム緩衝液 (pH4.5) に溶解し、10mg/mLの濃度にした。

【0368】

両方の試料を10mMの Na_2HPO_4 (pH7.4) で希釈して、2.67 μM のタンパク質濃度にし、50mU/mLのDPP-IV (ブタ腎臓、Merck) の存在下、37℃で消化した。試料を2、10、24、34、48、72、および96時間後に9-5採取した。反応を停止するために、57 μL の試料を3 μL の10%のTFAで酸性化し、測定を行うまで-20℃で保管した。

【0369】

試料を、逆相カラム (MAbPac RP 4 μm 2.1 $\times$ 100mm、Thermo Scientific) を使用して、LaChrom Ultra HPLCシステム (VWR) で分離した。溶出液は、水中0.1%のFAおよびアセトニトリル中0.1%のFAであった。質量分析は、micrOTOF-QII (Bruker Daltonik) を用いて行った。

【0370】

記録されたLC-ESI-MSスペクトルを、リラグルチドの理論質量に基づいて、内部再較正した。図1に示される化合物について、抽出イオンクロマトグラム (EIC) を生成した。EICで観察された化合物を統合し、強度を382.86m/zで観察された化合物 (不明、ブランク測定では観察されなかったが、消化物には特異的である) に対して正規化した。各化合物の相対強度を任意の単位で示す。

【0371】

DPP-IVによるリラグルチドおよび化合物7の消化により、異なるリラグルチド断片 (図1) : リラグルチドAA9-37 (EGTFTSDV SSYLEGQAAK E F IAWLVRGR G (配列番号5))、リラグルチドAA13-37 (TSDV SSYLEGQAAK E F IAWLVRGR G (配列番号6))、およびリラグルチドAA25-37 (AK E F IAWLVRGR G (配列番号7)) が生成された。図2は、37℃で15時間、50mU/mLのDPP-IVを用いて、pH7.6で行った消化の第1の試験実行の結果を示す。ここでは、既に、リラグルチドAA9-37およびリラグルチドAA13-37の2つのリラグルチド断片が観察された。この試料では、第3の断片 (リラグルチドAA25-37) はまだ観察されなかった。最終実験では、pHを7.4に低下させて、化合物7からのPEG化の放出を減少させた。

【0372】

リラグルチドおよび化合物7のタンパク質分解安定性をLC-ESI-MSにより測定した。図3は、pH7.4、37℃で、DPP-IVで96時間消化した後の、試料中のフルサイズのリラグルチドおよびリラグルチド断片の抽出イオンクロマトグラム (EIC) のトレースの例示的なデータを示す。EICで観察されたピークは、統合され、正規化され、任意の単位で報告された。

【0373】

図4は、2つの試料について、DPP-IVで消化した後の非PEG化リラグルチドの濃度を示す。以下のことが観察された。

- ・リラグルチドは、約25～35時間の半減期を示した。

- ・化合物7は、最初の34時間に非PEG化リラグルチドの増加を示し、わずかにアルカリ性のpHによるPEG化の放出によって生成される。

・34時間後、化合物7の試料中の放出されたリラグルチドは、最初の34時間のリラグルチドと比較して、濃度の低下が緩やかであった。これは、37℃でのインキュベーション後の酵素活性の低下によるものと部分的に説明され得るが、未修飾リラグルチドの対照研究では、有意な酵素活性が依然として存在していたはずであることを示す。したがって、これらの結果は、PEG-リラグルチドのタンパク質分解の切断が減少したことを示すように見える。

・これらの結果は、リラグルチドと比較して、化合物7のタンパク質分解安定性が高らかに高いことを示す。

【0374】

図5は、DPP-IVによるリラグルチドの消化後のリラグルチド断片の濃度を示す。明らかに、リラグルチドは、最初にリラグルチドAA9-37およびリラグルチドAA13-37に消化された。その後、消化中に、最初の2つのリラグルチド断片の消化から、第3のリラグルチド断片（リラグルチドAA25-37）が生成され、25-35時間後に減少を示した。

【0375】

図6は、DPP-IVによる化合物7の消化後のリラグルチド断片の濃度を示す。ここでは、DPP-IVによる消化によって、主にリラグルチドAA9-37が生成された。この観察は、化合物7がリラグルチドとは異なって消化されたことを示唆している。ここでは、リラグルチドAA13-37およびリラグルチドAA25-37の生成が著しく減少した。

【0376】

図7は、リラグルチドおよび化合物7をDPP-IVで消化した後のすべての検出されたリラグルチド断片の合計の濃度を示す（表1および2も参照されたい）。34時間後の試料リラグルチド中の消化生成物の明らかな減少は、リラグルチド断片が、本方法によって検出されなかったより小さい断片にさらに消化されていることに起因する可能性が最も高い。化合物7のより高いタンパク質分解安定性は、最初の24時間に非常に有意である。24時間後、リラグルチドは、化合物7の等モル試料よりも約5倍多い消化生成物を示す。96時間後、化合物7は、より高い濃度の観察された消化生成物を示す。これは、試料のリラグルチドが、本方法によって分析されないより小さな断片にさらに消化された事実による可能性が最も高い。消化生成物の実際の濃度は、試料のリラグルチドが最も有意に高かったと考えられる。これは、図4に示されるように、リラグルチドは、96時間後、より少ない完全長のリラグルチドを示した事実によって裏付けられた。

表1 37℃で10mMの Na_2HPO_4 (pH 7.4) 中の50mU/mLのDPP-IVで消化した後の、リラグルチド（配列番号3、PQ001-2018-001）および化合物7（PEG-リラグルチド、PQ001-2018-003）の任意の単位におけるリラグルチドの濃度および観察されたすべてのリラグルチド断片の合計。

【表1】

時間 [時間]	リラグルチド (PQ001-2018-001)についての フルサイズの リラグルチド の濃度[AU]	PEG-リラグル チド(PQ001- 2018-0030)につ いてのフルサ イズのリラグ ルチドの濃度 [AU]	リラグルチド (PQ001-2018- 001)についての 全リラグルチ ド断片の濃度 [AU]	PEG-リラグル チド(PQ001- 2018-003)につ いての全リラ グルチド断片 の濃度 [AU]
2	13.40	0.34	0.44	0.00
10	10.70	2.51	1.17	0.00
24	7.64	7.56	1.95	0.40
34	5.58	14.52	2.14	1.09
48	3.96	12.28	1.72	1.05
72	2.56	11.06	1.90	1.50
96	1.41	10.79	1.67	2.55

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2 37℃で10mMのNa₂HPO₄ pH7、4中の50mU/mLのDPP-IVで消化した後の、リラグルチド（配列番号3、PQ001-2018-001）および化合物7（PEG-リラグルチド、PQ001-2018-003）の任意の単位におけるリラグルチド断片の濃度。

時間 [時間]	リラグルチド (PQ001-2018-001)につ いてのリラグルチ ド AA9-37 の濃度 [AU]	リラグルチド(PQ001-2018-003)につ いてのリラグルチド AA9-37の 濃度[AU]	リラグルチド(PQ001-2018-001)につ いてのリラグルチド AA13-37の 濃度[AU]	PEG-リラグルチド (PQ001-2018-003)につ いてのリラグルチド AA13-37の 濃度[AU]	リラグルチド(PQ001-2018-001)につ いてのリラグルチド AA25-37の 濃度[AU]	PEG-リラグルチド (PQ001-2018-003)につ いてのリラグルチド AA25-37の 濃度[AU]
2	0.21	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00
10	0.65	0.00	0.52	0.00	0.00	0.00
24	0.88	0.40	0.85	0.00	0.21	0.00
34	0.85	0.69	1.09	0.39	0.20	0.00
48	0.85	1.05	0.67	0.00	0.20	0.00
72	0.79	1.50	0.69	0.00	0.42	0.00
96	0.68	2.55	0.50	0.00	0.49	0.00

【0377】

化合物7のタンパク質分解安定性は、リラグルチドの安定性よりも有意に高かった。24時間後、リラグルチドは、化合物7の等モル試料よりも約5倍多い消化生成物を示した。時間が経つにつれて、化合物7は、PEG化の喪失を示し、結果として、消化生成物の生成も増加した。しかしながら、96時間後、化合物7は、記載の条件下で、依然として約7～8倍より多いリラグルチドを示した。

【0378】

別の実験では、リラグルチド（配列番号3）および化合物7をペプシンでインビトロで成功裏に消化され、MALDI-TOF-MSを用いた質量分析によって分析された。ペプシンで消化された化合物7のスペクトルを、無傷の化合物7およびペプシンで消化されたリラグルチド（配列番号3）と比較した。これらの比較から、リラグルチドのN末端は、化合物7のPEG化部位であることが決定された。また、化合物7のN末端ペプチドについての強度が有意に低いことから、N末端がPEG化によって保護されていることが確認された。

【0379】

要約すると、化合物7は、標準的な脂肪アシル修飾（例えば、γ-Glu-パルミトイルリラグルチド修飾、配列番号3）を有するリラグルチドのコンジュゲートと比較して、リラグルチドの増加したタンパク質分解安定性およびより長い半減期を提供する。γ-Glu-脂肪アシル修飾とは対照的に、化合物7中のPEG化部位がリラグルチドの正常な血漿タンパク質分解部位の近傍にあるため、化合物7は機構的に異なる血漿分解（タンパク質分解）を示し、それ以外の場合、任意の他の形態のリラグルチドにおけるタンパク質分解から「保護」または「遮蔽」されない。実際、化合物7がポリペプチドの増大したタンパク質分解安定性を提供するために、γ-Gluアシル尾部修飾は必要ではない（ただし、アシル修飾GLPポリペプチドは、本開示のコンジュゲートにおいて依然として使用され得る）。アシル尾部を含まないGLPポリペプチド（例えば、リラグルチド）は、コンジュゲートから放出された後、その天然形態であり、これは、有利には、親水性の増加、より良好な溶解性、および脂肪アシル修飾に関連する副作用の低減につながる。したが

って、本明細書で提供されるコンジュゲートは、G L Pの天然（「バイオベター（b i o b e t t e r）」）形態を放出することができる。

【0380】

加えて、化合物7をR P - H P L Cによって分析すると、純度が約97%であると決定された。

【0381】

別の実験では、細胞ベースの生物活性アッセイ（c A M P H u n t e r（商標）L i r a g l u t i d e B i o a s s a y K i t、D i s c o v e r X）を使用して、様々な量のリラグルチド（配列番号3）および化合物7の生物学的活性を評価した。リラグルチドの量が増加（配列番号3）すると、生物学的活性の増加が検出されたが、化合物7は、量が増加しても、化合物7の生物学的活性は低いままであった（図9）。別の実験では、化合物7を、ラットの血漿中で、37℃（pH7.4）で0、6、24、48、および76時間インキュベートした。各時点後、材料を、細胞ベースの生物活性アッセイ（c A M P H u n t e r（商標）L i r a g l u t i d e B i o a s s a y K i t、D i s c o v e r X）を使用して、化合物7から放出されたいずれのリラグルチドの生物活性について試験した。化合物7から放出される生物学的に活性なリラグルチドを検出した（図10）。これらの結果は、化合物7が、哺乳動物（例えば、ヒト）内でプロドラッグとして機能する能力を有し、リラグルチドが化合物7のP E G化部分から放出されるまで、リラグルチド（配列番号3）と比較して不活性のままであることを実証する。

【0382】

実施例12-化合物7のインビボ性能

リラグルチド（配列番号3）のストック溶液は、リラグルチドを、10mMのN a₂H P O₄（pH7.4）に10mg/mLの濃度に溶解させることによって調製した。化合物7のストック溶液は、化合物7を、50mMの酢酸アンモニウム（N H₄A c）緩衝液（pH4.5）中に10mg/mLの濃度に溶解させることによって調製した。動物に投与する前に、ストック溶液をP B S（pH7.4）に溶解して、最終濃度（5.8nmol/kg）にした。

【0383】

6匹のS p r a g u e D a w l e yラットの2群をそれぞれ使用した。第1の群（群1）は、リラグルチド（配列番号3）を受け、5.8nmol/kgの用量で、1mL/kgの体積で静脈内投与された。第2の群（群2）は、化合物7を受け、5.8nmol/kgの用量で、1mL/kgの体積で静脈内投与された。すべての注射は、15秒間にわたる尾静脈ボーラス注射であった。

【0384】

血液試料を舌下静脈からE D T Aプレコートバイアルに採取した。200μLの血液を含有する8つの血液試料を、48時間にわたって（投与前、0.08、1、3、6、24、30、および48時間）、各ラットから採取した。試料を4500gで5分間遠心分離し、100μLの血漿を新しい1.5mLバイアルに移した。0.5Mの固定体積の酢酸アンモニウムを添加して、血漿のpHを5.5にした。酸性化後、試料を分析するまで、-80℃で保存した。両方の群からの血漿中のリラグルチドのレベルは、高感度G L P - 1 E L I S Aキット（M e r c k E Z G L P H S - 3 5 K）を使用して決定し、一方、試料中の活性リラグルチドの量は、細胞ベースの生物活性アッセイを使用して測定した。

【0385】

群1の各時点についてプールされた試料でE L I S Aによって測定されたリラグルチドの量を、群2の各時点のプールされた試料でE L I S Aによって測定された総リラグルチドおよび遊離リラグルチドの量と比較して、プロットした（図11）。同様に、群1について活性アッセイによって個々の試料で測定された活性リラグルチド（nmol/L）の濃度を、群2について測定されたものと比較した（図12）。これらの結果は、化合物7がリラグルチド（配列番号3）よりも安定しており、リラグルチド（配列番号3）よりも長い半減期を有し（化合物7では7.3時間、対して非P E G化リラグルチドでは2.9

時間)、プロドラッグのように機能し得ることを実証する。これらの結果はまた、化合物 7 から放出されるリラグルチドの生物学的活性を確認し、化合物 7 が、2 型糖尿病患者において週 1 回の治療として使用することができることを実証する。

【0386】

まとめると、本明細書に提供される結果は、本明細書に記載される PEG に結合した薬物（例えば、リラグルチド）が、薬物が PEG から放出されるまで、ほとんどまたは全く生物学的活性を有さないプロドラッグに製剤化され得ることを実証する。これは、投与間隔中の血漿濃度の変動が低いため、薬物治療におけるより低い有害な副作用を可能にすることができる。また、本明細書に提供される結果は、薬物（例えば、リラグルチド）が本明細書に記載されるように PEG に連結されて、ジペプチジルペプチダーゼ I V (DPP-IV) などの酵素による分解に対する薬物の安定性を増加させることができることを実証する。加えて、本明細書に提供される結果は、薬物（例えば、リラグルチド）が、完全な生物学的活性を有する薬物の制御された放出を提供するために、本明細書に記載されるように PEG に連結され得ることを実証する。本明細書で提供されるリンカーは、投与された薬物の所望の放出時間または所望の半減期の選択を可能にすることができる。

【0387】

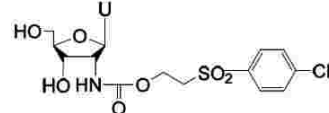
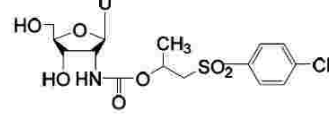
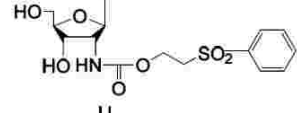
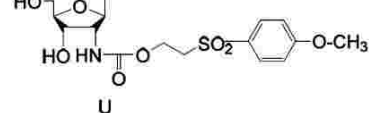
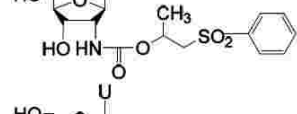
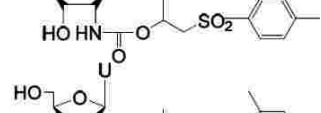
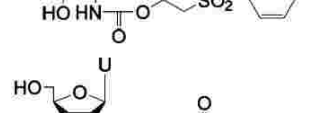
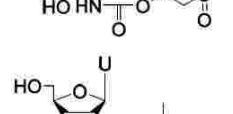
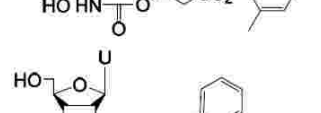
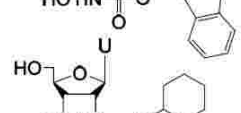
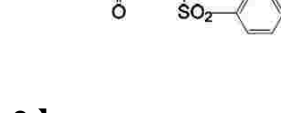
実施例 13. 様々な切断可能な基の評価

ホスホトリエステル結合の多段階切断および遊離薬物の放出は、官能基 E の加水分解から始まる。これは通常、速度制限ステップであり、すべての後続のステップがはるかに速いためである。この例では、実施例 15 で提示されるように、異なる β 脱離保護基の 2'-アミノウリジンおよびクロロホルメートから得られたカルバメートをアセトニトリルに溶解し、かかる溶液 200 μ L を、0.3 M の TRIS 緩衝液 (PBS) pH 8.0 (1.8 mL) に添加した。これに続いて、HPLC 内部標準参照物質として使用される 3'-アジドチミジンをすぐに添加し、試料を 37°C でインキュベートした。異なる時点で回収されたこの混合物の試料を分析し、開始のカルバメートの消失および 2'-アミノウリジンの形成を監視した。pH 8.0 で得られた結果を、単純に 4 倍にすることによって、pH 7.4 (生理学的条件) について再計算することができる (すなわち、OH 濃度の減少)。

【0388】

これらの研究の結果を以下の表に提示する。

【化 1 6 5】

	p H 8. 0 での $T_{1/2}$	p H 7. 4 での $T_{1/2}$
	1.6 時間	6.4 時間 (計算値)
	2.4 時間	9.6 時間 (計算値)
	3.2 時間	12.8 時間 (計算値)
	3.3 時間	13 時間 (計算値)
	8.0 時間	32 時間 (計算値)
	12.5 時間	48 時間 (実測値)
	---	50 時間 (実測値)
	---	56 時間 (実測値)
	19 時間	77 時間 (実測値)
	7.3 日	29 日 (計算値)
	安定	安定

【 0 3 8 9】

特定の実施形態

いくつかの実施形態では、本文書は、第 1 ～ 1 2 6 項に記載されるように、式 (I) および式 (II) の化合物、ならびにこれらの化合物を使用する薬学的組成物および方法を提供する。

【 0 3 9 0】

第 1 項式 (I) の化合物、

10

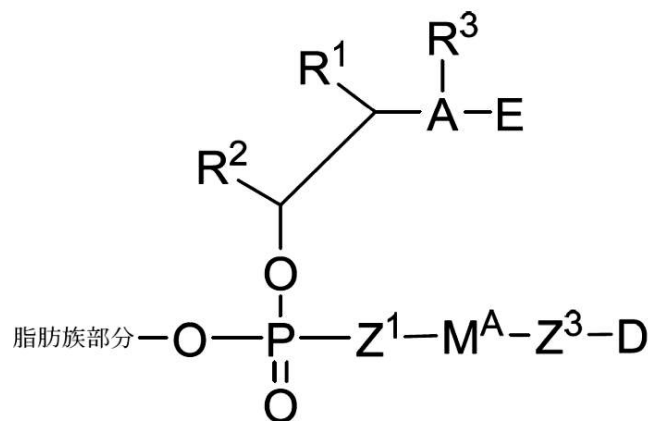
20

30

40

50

【化 1 6 6】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

脂肪族部分が、ポリマー、 R^{P} 、ならびに

ポリマー $\text{---L---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$ およびポリマー $\text{---L---(CH}_2\text{---CH}_2\text{---O)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$ から選択される基から選択され、

R^{P} が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル $\text{---O---(CH}_2\text{---CH}_2\text{---O)}_p\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$ 、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1~10の整数であり、

D が、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基であり、

Z^1 が、 O 、 S 、および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択され、

Z^3 が、 O および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択されるか、または Z^3 が存在せず、

A が、 O または N であり、 A が O である場合、 R^3 が存在せず、

R^{N} が、 H および任意に置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

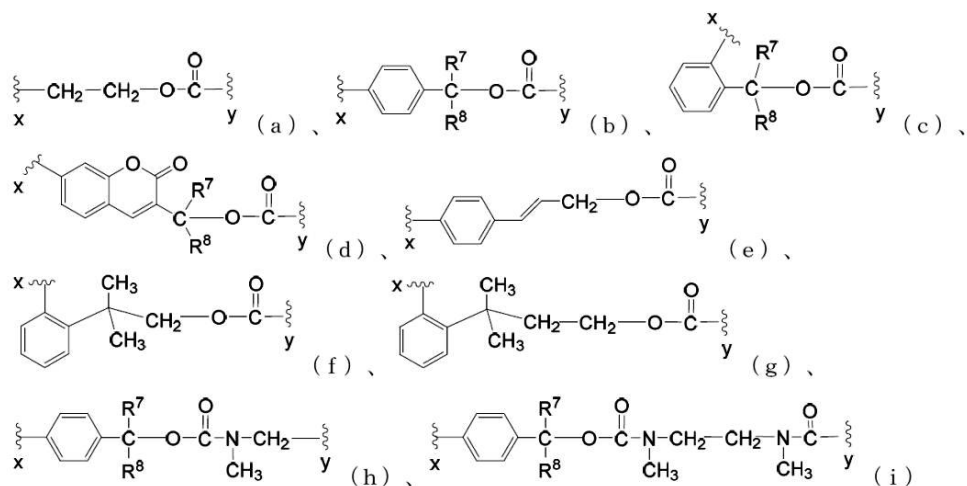
R^3 が、 H および C_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは

R^3 および R^1 が、 A および R^1 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された4~7員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは

R^3 および R^2 が、 A 、 R^1 が結合している炭素原子、および R^2 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された4~8員の脂肪族複素環式環を形成し、

M^{A} が、式(a)~(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、

【化 1 6 7】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示し、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換され

た C_{6-10} アリール、および任意に置換された 5 ～ 14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

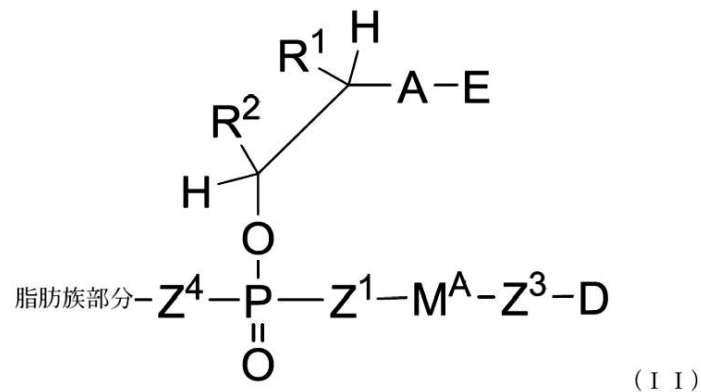
あるいは、 R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換された 4 ～ 7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C_{6-10} アリール、または任意に置換された 5 ～ 14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に結合して、リボース環系を形成し、 R^7 および R^8 が、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択され、E が、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0391】

第2項式 (II) の化合物、

【化168】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

脂肪族部分が、ポリマー、 R^P 、ならびに

ポリマー-L-(CH_2)_m-およびポリマー-L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-から選択される基から選択され、

R^P が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル-O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m-、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、

L が、連結基であり、

m および p が、それぞれ独立して、1 ～ 10 の整数であり、

D が、生物学的に活性な薬物の残基であり、

Z^1 が、O、S、および N (R^N) から選択され、

Z^3 が、O および N (R^N) から選択されるか、または Z^3 が存在せず、

Z^4 が、O および S から選択され、

A が、O および N (R^N) から選択され、

R^N が、H および任意に置換された C_{1-4} アルキルから選択され、

M^A が、以下から選択されるジラジカルであり、

i. 式 (a) ～ (i) のうちのいずれか 1 つを有する自壊性基：

10

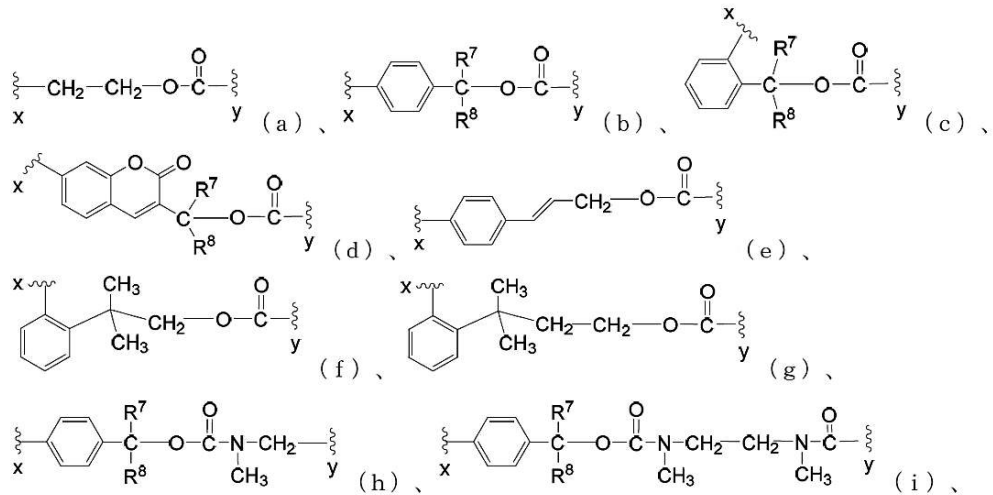
20

30

40

50

【化 1 6 9】

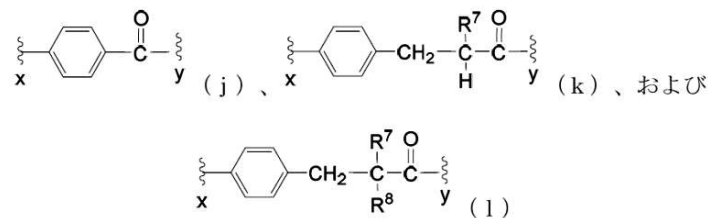


10

ならびに

i i . 式 (j) ~ (l) のうちのいずれか 1 つから選択される安定したジラジカル：

【化 1 7 0】



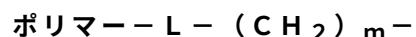
20

式中、x が、Z¹ への結合点を示し、y が、Z³ への結合点を示し、R¹ および R² が、独立して、水素、任意に置換された C₁ - 6 アルキル、任意に置換された C₆ - 10 アリール、および任意に置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、

30

あるいは、R¹ および R² が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C₃ - 7 シクロアルキル環、任意に置換された 4 ~ 7 員の脂肪族複素環式環、任意に置換された C₆ - 10 アリール、または任意に置換された 5 ~ 14 員のヘテロアリールを形成するか、あるいは、R¹ および R² が一緒に結合して、リボース環系を形成し、R⁷ および R⁸ は、独立して、H、C₁ - 6 アルキル、アミノ、(C₁ - 6 アルキル) アミノ、ジ - (C₁ - 6 アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、E が、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0 3 9 2】

第 3 項脂肪族部分が、ポリマー、R^P、および以下の式の基から選択され、R^P が、任意に置換された C₁ - 6 アルキルおよび任意に置換された C₃ - 7 シクロアルキルから選択され、m が、1 ~ 10 の整数である、第 1 ~ 2 項のいずれか一項に記載の化合物。

40

【0 3 9 3】

第 4 項脂肪族部分が、式：ポリマー - L - (CH₂)_m - の基である、第 1 ~ 3 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 3 9 4】

第 5 項 L が、ヘテロシクロアキレンまたはヘテロアリーレンを含む連結基である、第 1

50

～ 4 項のいずれか一項に記載の化合物。

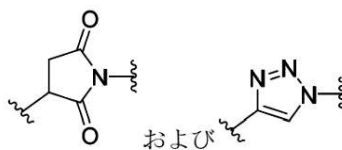
【 0 3 9 5 】

第 6 項 L が、スクシンイミドまたはトリアゾールを含む連結基である、第 1 ～ 5 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 3 9 6 】

第 7 項 L が、以下の式のうちのいずれか 1 つの連結基であり、

【 化 1 7 1 】



10

式中、

【 化 1 7 2 】

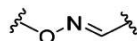


が、ポリマーまたは C H₂ 基への連結基の結合点を示す、第 1 ～ 6 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 3 9 7 】

第 8 項連結基 L が、以下の式の連結基であり、

【 化 1 7 3 】



20

式中、

【 化 1 7 4 】

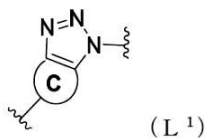


が、ポリマーまたは C H₂ 基への連結基の結合点を示す、第 1 ～ 7 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 3 9 8 】

第 9 項連結基 L が、式 (L¹) の基を含み、

【 化 1 7 5 】



30

式中、環 C が、任意に置換された C₈₋₁₆ シクロアルキルおよび任意に置換された 8 ～ 16 員のヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

【 化 1 7 6 】



が、ポリマーまたは C H₂ 基への連結基の結合点を示す、第 1 ～ 8 項のいずれか一項に記載の化合物。

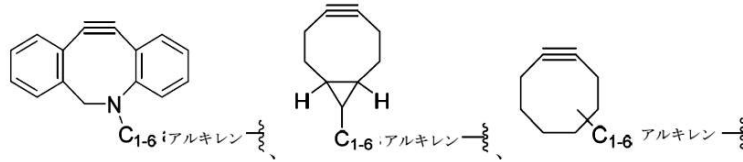
【 0 3 9 9 】

第 10 項式 (L¹) の基が、以下の式のうちのいずれか 1 つから選択される、第 1 ～ 9 項のいずれか一項に記載の化合物。

40

50

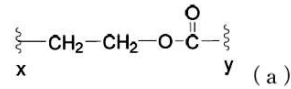
【化 1 8 1】



【 0 4 2 5】

第 3 6 項 Z^1 が、S であり、 M^A が、式 (a) の自壊性基であり、

【化 1 8 2】



式中、x が、 Z^1 への結合点を示し、y が、 Z^3 への結合点を示す、第 1 ～ 3 5 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 2 6】

第 3 7 項 R^7 および R^8 が、独立して、H およびメチルから選択される、第 1 ～ 3 6 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 2 7】

第 3 8 項 R^1 および R^2 が、それぞれ、水素である、第 1 ～ 3 7 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 2 8】

第 3 9 項 R^1 および R^2 が、一緒に、 C_{3-7} シクロアルキル環を形成する、第 1 ～ 3 8 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 2 9】

第 4 0 項 C_{3-7} シクロアルキル環が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群から選択される、第 1 ～ 3 9 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 0】

第 4 1 項 R^1 および R^2 が、一緒に、4 ～ 7 員の脂肪族複素環式環を形成する、第 1 ～ 4 0 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 1】

第 4 2 項 4 ～ 7 員の脂肪族複素環式環が、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロピランからなる群から選択される、第 1 ～ 4 1 項のいずれか一項に記載の化合物。

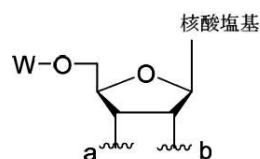
【 0 4 3 2】

第 4 3 項 R^1 および R^2 が、一緒に、リボヌクレオシドのリボース環系を形成する、第 1 ～ 4 2 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 3】

第 4 4 項 R^1 および R^2 が、一緒に、以下の式のリボース環系を形成し、

【化 1 8 3】



式中、a が、O への結合点を示し、b が、A への結合点を示すか、a が、A への結合点を示し、b が、O への結合点を示すかのいずれかであり、W が、H、アシル基、および保護

10

20

30

40

50

基からなる群から選択される、第 1 ～ 4 3 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 4 】

第 4 5 項核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然の核酸塩基からなる群から選択される、第 1 ～ 4 4 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 5 】

第 4 6 項核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルからなる群から選択される、第 1 ～ 4 5 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 6 】

第 4 7 項核酸塩基が、5-メチルシトシン、プソイドウリジン、ジヒドロウリジン、イノシン、7-メチルグアノシン、ヒポキサンチン、およびキサンチンからなる群より選択される、第 1 ～ 4 6 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 7 】

第 4 8 項核酸塩基が、蛍光基を含む、第 1 ～ 4 7 項のいずれか一項に記載の化合物。

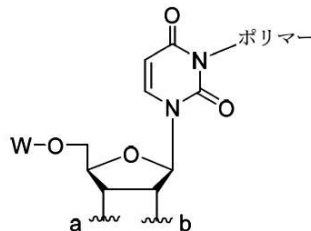
【 0 4 3 8 】

第 4 9 項核酸塩基が、ポリマーを含む、第 1 ～ 4 8 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 3 9 】

第 5 0 項 R^1 および R^2 が、一緒に、以下の式のリボース環系を形成する、第 1 ～ 4 9 項のいずれか一項に記載の化合物。

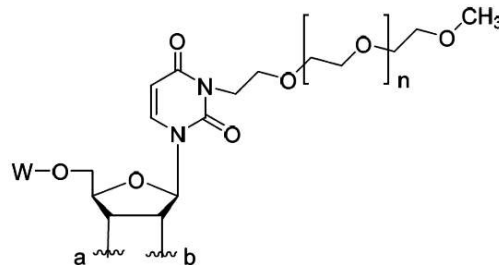
【 化 1 8 4 】



【 0 4 4 0 】

第 5 1 項 R^1 および R^2 が、一緒に、以下の式のリボース環系を形成する、第 1 ～ 5 0 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 化 1 8 5 】



【 0 4 4 1 】

第 5 2 項 A が、O である、第 1 ～ 5 1 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 4 2 】

第 5 3 項 A が、 NR^3 である、第 1 ～ 5 2 項のいずれか一項に記載の化合物。

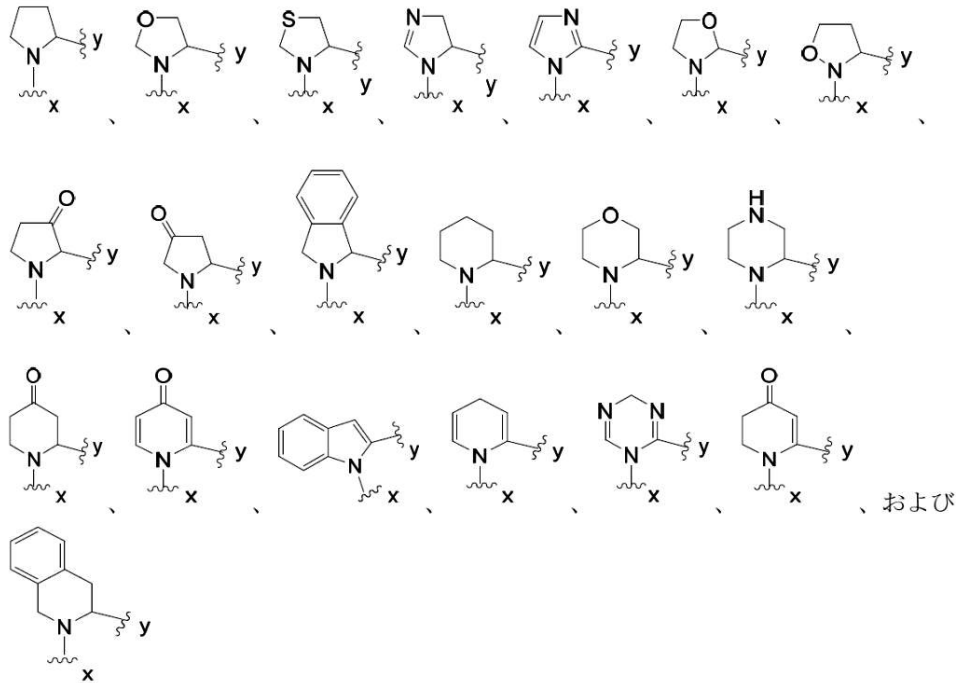
【 0 4 4 3 】

第 5 4 項 R^3 および R^1 が、A および R^1 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された 4 ～ 7 員の脂肪族複素環式環を形成する、第 1 ～ 5 3 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 4 4 】

第 5 5 項 4 ～ 7 員の脂肪族複素環式環が、以下からなる群から選択され、

【化 1 8 6】



10

20

式中、 x が、 E への結合点を示し、 y が、 R^1 が結合している炭素原子への結合点を示す、第 1 ～ 5 4 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 4 5】

第 5 6 項 R^3 および R^2 が、 A 、 R^1 が結合している炭素原子、および R^2 が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換された 4 ～ 8 員の脂肪族複素環式環を形成する、第 1 ～ 5 5 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 4 6】

第 5 7 項 A が、 NH である、第 1 ～ 5 6 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 4 7】

第 5 8 項 A が、 N (C_{1-6} アルキル) である、第 1 ～ 5 7 項のいずれか一項に記載の化合物。

30

【0 4 4 8】

第 5 9 項 E が、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、第 1 ～ 5 8 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 4 9】

第 6 0 項 E が、エステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシド、ヒドロラーゼ、およびグリコシルトランスフェラーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、第 1 ～ 5 9 項のいずれか一項に記載の化合物。

40

【0 4 5 0】

第 6 1 項 E が、酸性 pH または生理学的 pH で非酵素的に切断可能である、第 1 ～ 6 0 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 1】

第 6 2 項 E が、アシル基、 O -メチルアシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、または炭酸エステルである、第 1 ～ 6 1 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 2】

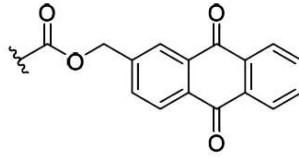
第 6 3 項 E が、レダクターゼ酵素によって切断可能である、第 1 ～ 6 2 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 3】

50

第 6 4 項 A が、O であり、E が、以下の式の基である、第 1 ～ 6 3 項のいずれか一項に記載の化合物。

【化 1 8 7】



【0 4 5 4】

第 6 5 項 E が、生体チオールによって切断可能であるジチオ基を含有する、第 1 ～ 6 4 項のいずれか一項に記載の化合物。

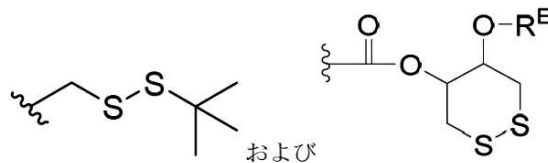
【0 4 5 5】

第 6 6 項 E が、グルタチオンによって切断可能である、第 1 ～ 6 5 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 6】

第 6 7 項 E が、以下の式のうちのいずれか 1 つの基であり、

【化 1 8 8】

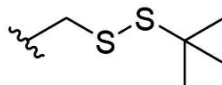


式中、R^E が、C₁ - 6 アルキルおよびベンジルからなる群から選択される、第 1 ～ 6 6 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 7】

第 6 8 項 A が、O であり、E が、以下の式の基である、第 1 ～ 6 7 項のいずれか一項に記載の化合物。

【化 1 8 9】



【0 4 5 8】

第 6 9 項 E が、グリコシドヒドロラーゼ酵素によって切断可能である、第 1 ～ 6 8 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 5 9】

第 7 0 項 E が、グルコース、ガラクトース、マンノース、およびグルクロン酸から選択される糖の残基である、第 1 ～ 6 9 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 6 0】

第 7 1 項 E が、エステラーゼ酵素によって切断可能である、第 1 ～ 7 0 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 6 1】

第 7 2 項 E が、アシル基、炭酸エステル、および O - メチルーアシルエステルから選択される、第 1 ～ 7 1 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 6 2】

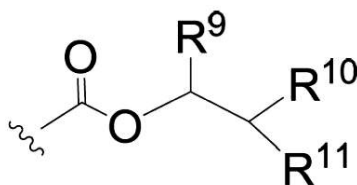
第 7 3 項 E が、生理学的 pH で加水分解によって切断可能である、第 1 ～ 7 2 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0 4 6 3】

第 7 4 項 E が、アシル基である、第 1 ～ 7 3 項のいずれか一項に記載の化合物。

【0464】

第75項Aが、 NR^{N} または NR^3 であり、Eが、以下の式の切断可能な部分であり、
【化190】



式中、

R^9 が、H、任意に置換された C_{6-10} アリールおよび任意に置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{10} および R^{11} が、それぞれ独立して、H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} または SO_2R^{12} 、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された5～14員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^{10} および R^{11} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つ以上の任意に置換された C_{6-10} アリール環と縮合した任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環を形成し、

R^{12} が、任意に置換された C_{1-6} アルキルおよび任意に置換された C_{6-10} アリールから選択され、第1～74項のいずれか一項に記載の化合物。

【0465】

第76項Aが、NHであり、 R^9 が、Hおよび任意に置換された C_{6-10} アリールから選択される、第1～75項のいずれか一項に記載の化合物。

【0466】

第77項Eが、以下の式(E-1)～(E-12)および(E-37)～(E-42)のうちのいずれか1つの切断可能な部分であり、

10

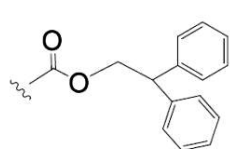
20

30

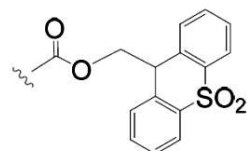
40

50

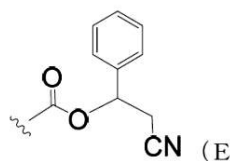
【化 191】



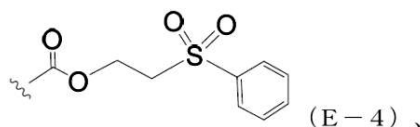
(E-1)、



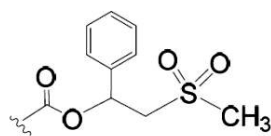
(E-2)、



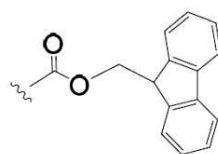
(E-3)、



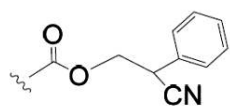
(E-4)、



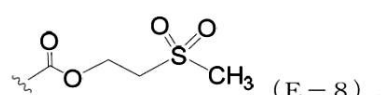
(E-5)、



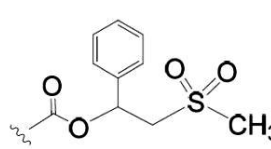
(E-6)、



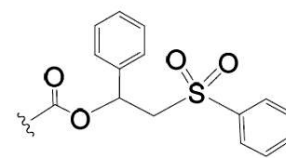
(E-7)、



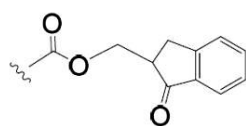
(E-8)、



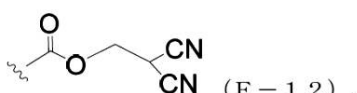
(E-9)、



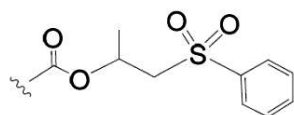
(E-10)、



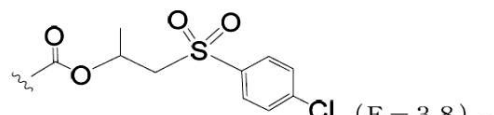
(E-11)、



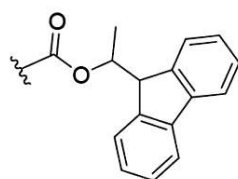
(E-12)、



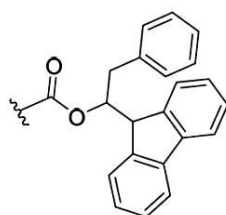
(E-37)、



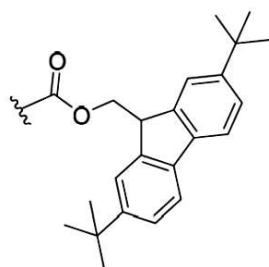
(E-38)、



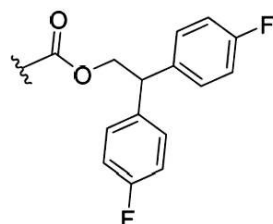
(E-39)、



(E-40)、



(E-41)、



(E-42)

式中、式 (E-1) ~ (E-12)、(E-37)、または (E-39) ~ (E-41) のフェニル環のうちのいずれか1つは、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、OH、NO₂、CN、ハロゲン、およびアシルから選択される1、2

10

20

30

40

50

、3、4、または5個の置換基で任意に置換される、第1～76項のいずれか一項に記載の化合物。

【0467】

第78項Eが、式(E-1)～(E-12)、(E-37)、または(E-39)～(E-41)のうちのいずれか1つの切断可能な部分である、第1～77項のいずれか一項に記載の化合物。

【0468】

第79項式(E-1)～(E-12)、(E-37)、または(E-39)～(E-41)のフェニル環のうちのいずれか1つが、F、Cl、CN、アセチル、NO₂、およびCF₃から選択される1、2、3、または4個の置換基で任意に置換される、第1～78項のいずれか一項に記載の化合物。

10

【0469】

第80項Eが、以下の式(E-13)～(E-36)のうちのいずれか1つの基であり、

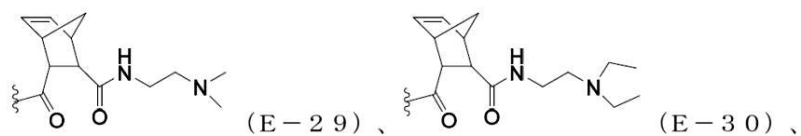
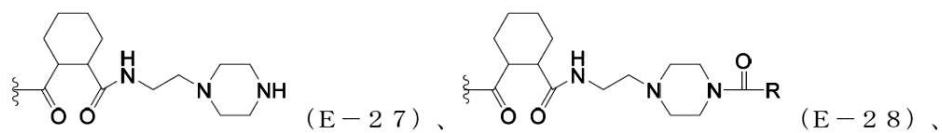
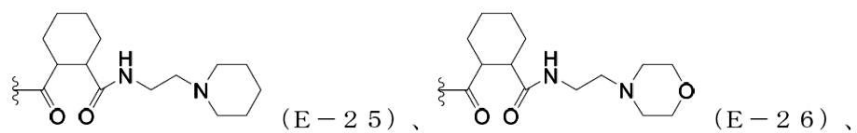
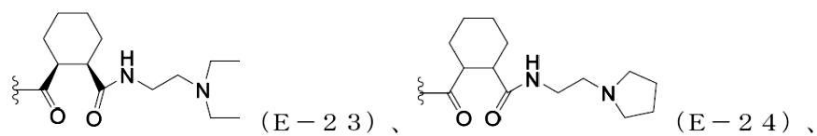
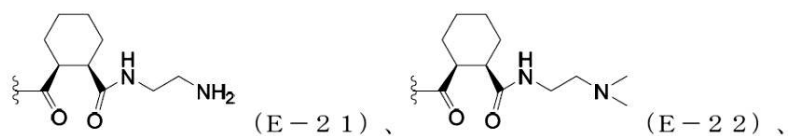
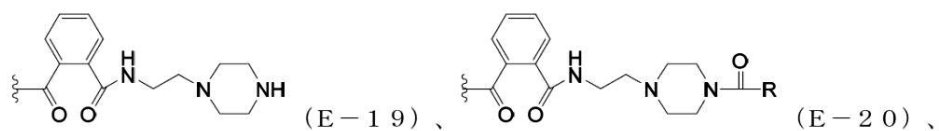
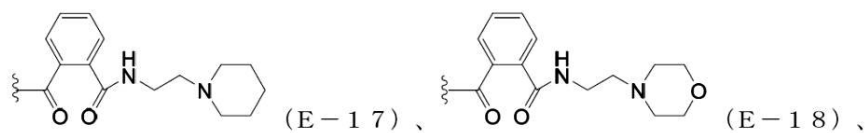
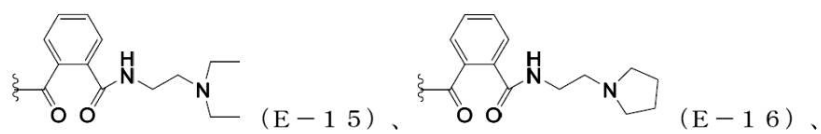
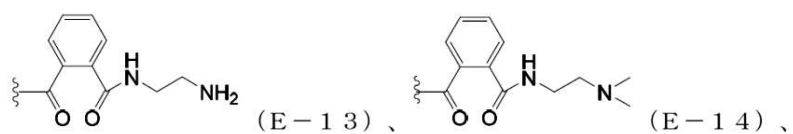
20

30

40

50

【化 1 9 2】



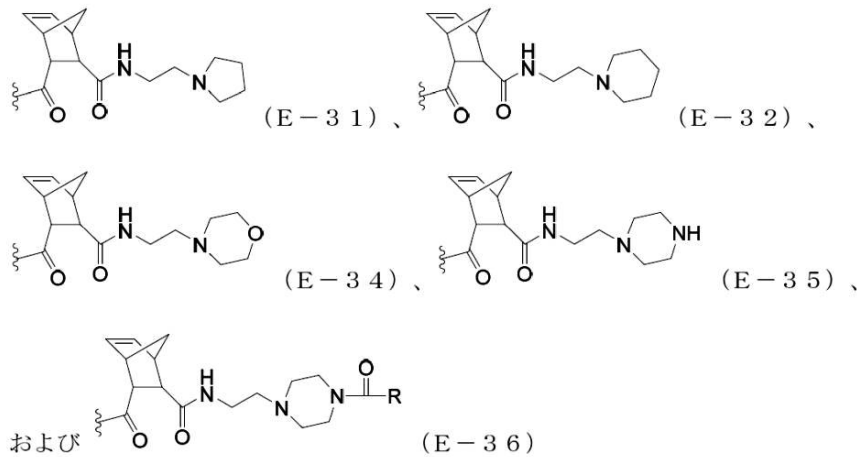
10

20

30

40

50



10

式中、Rは、C₁ - 6 アルキルである、第1～79項のいずれか一項に記載の化合物。

【0470】

第81項Eが、酸性pHで切断可能である、第1～80項のいずれか一項に記載の化合物。

20

【0471】

第82項Eが、アセタール、オルトエステル、および置換トリフェニルメチルエーテルから選択される基である、第1～81項のいずれか一項に記載の化合物。

【0472】

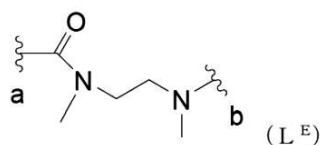
第83項Eが、テトラヒドロフラニル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、1,5-ジカルボメトキシペンタニル、メトキシイソプロピルアセタール、メトキシシクロヘキセニルアセタール、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、およびピクシルから選択される、第1～82項のいずれか一項に記載の化合物。

【0473】

第84項切断可能な部分Eが、式(L^E)の基を使用してAに結合しており、

30

【化193】



式中、aが、Aへの結合点を示し、bが、Eへの結合点を示す、第1～83項のいずれか一項に記載の化合物。

【0474】

第85項Dが、GLP-1ポリペプチドの残基である、第1～84項のいずれか一項に記載の化合物。

40

【0475】

第86項Dが、GLP-1ポリペプチド類似体の残基である、第1～85項のいずれか一項に記載の化合物。

【0476】

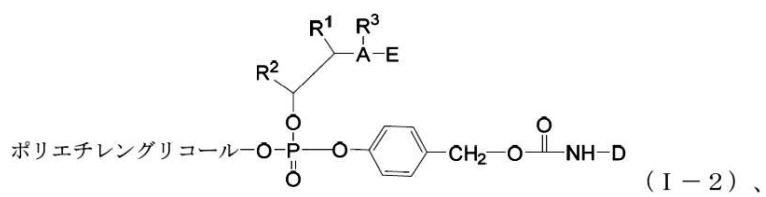
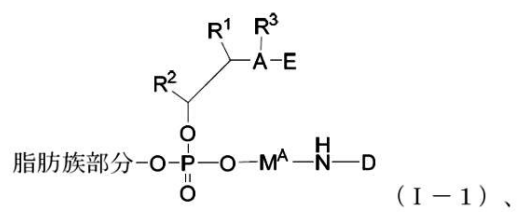
第87項GLP-1ポリペプチド類似体が、リラグルチドである、第1～86項のいずれか一項に記載の化合物。

【0477】

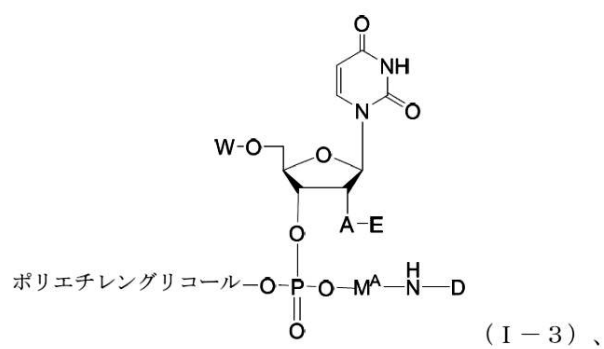
第88項式(I)の化合物が、以下の式のうちのいずれか1つを有するか、

50

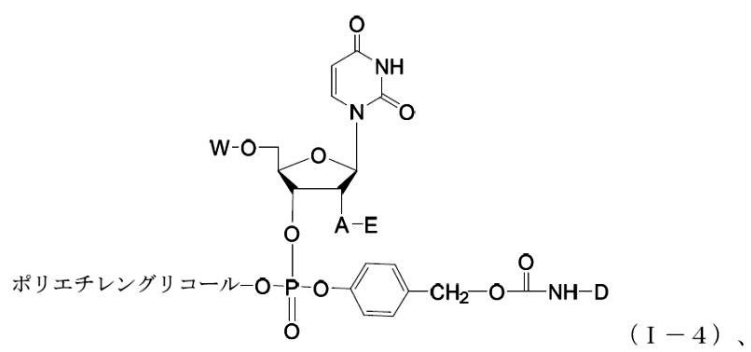
【化 1 9 4】



10



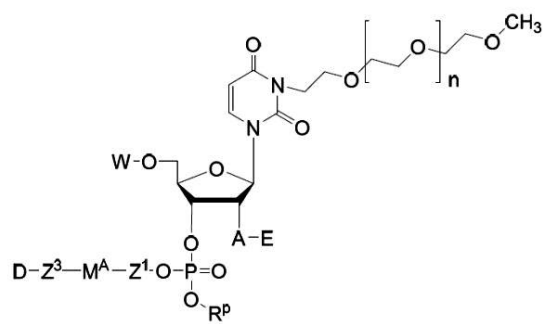
20



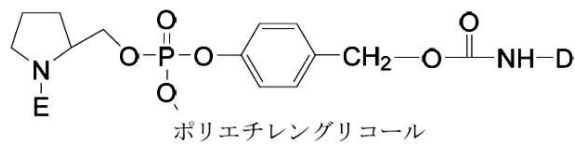
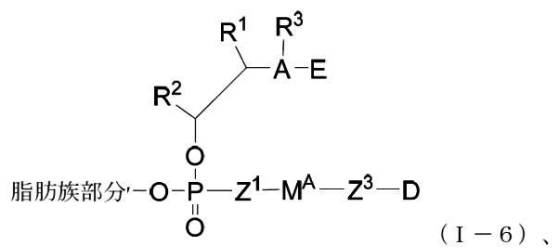
30

40

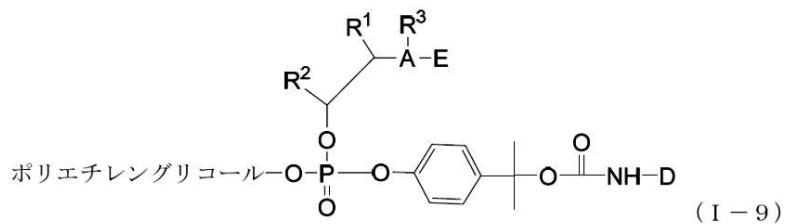
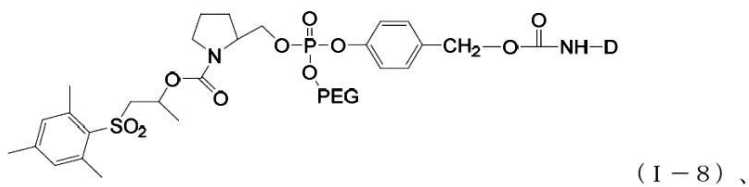
50



10



20



30

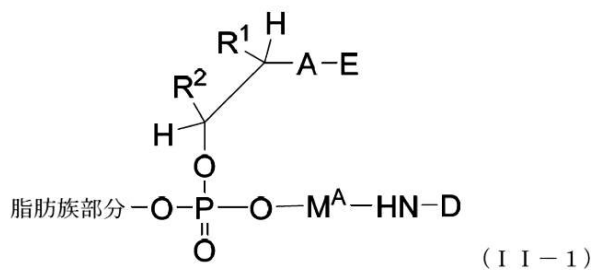
またはその薬学的に許容される塩である、第 1 ～ 87 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 4 7 8 】

第 89 項式 (I I) の化合物が、式 (I I - 1) を有する、第 2 ～ 87 項のいずれか一項に記載の化合物、

【 化 1 9 5 】

40



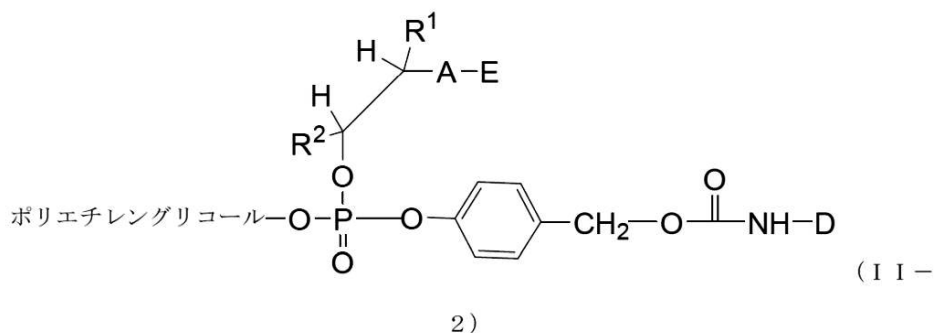
50

またはその薬学的に許容される塩。

【0479】

第90項式(II)の化合物が、式(II-2)を有する、第1～89項のいずれか一項に記載の化合物、

【化196】

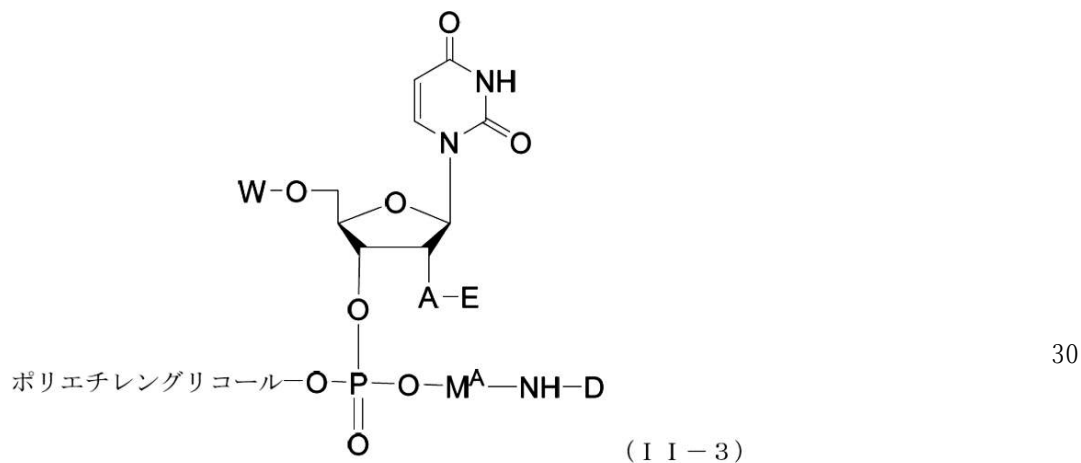


またはその薬学的に許容される塩。

【0480】

第91項式(II)の化合物が、式(II-3)を有する、第1～90項のいずれか一項に記載の化合物、

【化197】

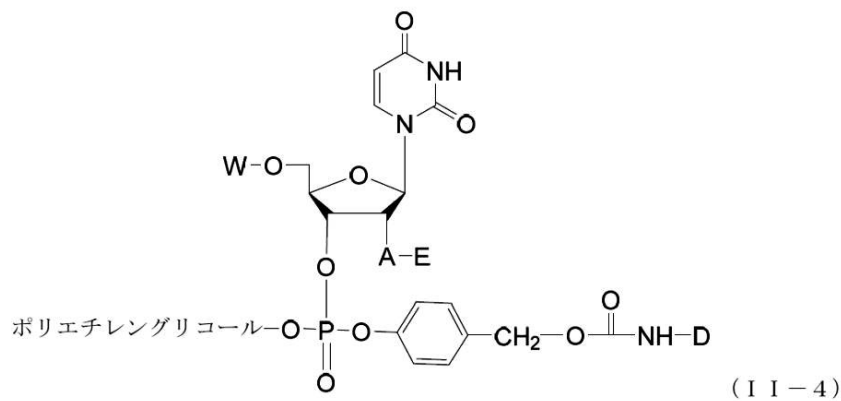


またはその薬学的に許容される塩。

【0481】

第92項式(II)の化合物が、式(II-4)を有する、第1～91項のいずれか一項に記載の化合物、

【化198】

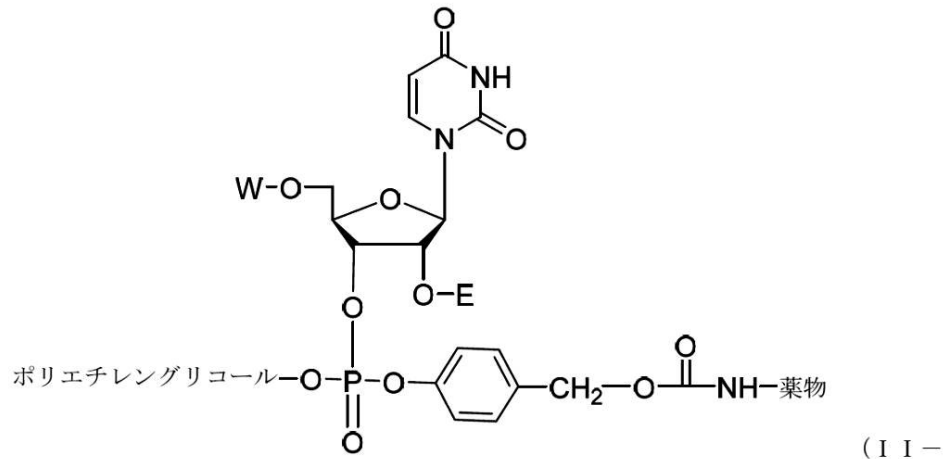


またはその薬学的に許容される塩。

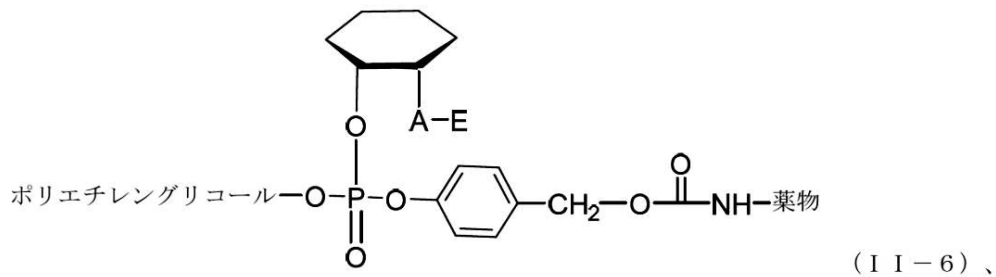
【0482】

第93項式(II)の化合物が、以下の式(II-5)～(II-7)のうちのいずれか1つを有する、第1～92項のいずれか一項に記載の化合物、

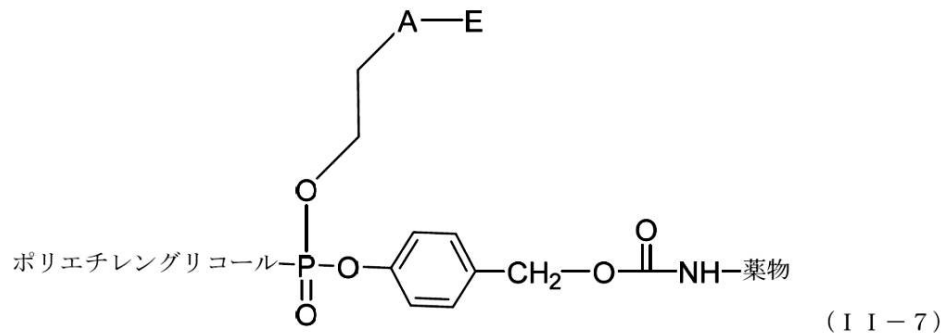
【化199】



5)、



および



またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、化合物が式II-7を有する場合、Aが、Oである、化合物またはその塩。

【0483】

第94項式(II)の化合物が、式(II-8)を有する、第1～93項のいずれか一項に記載の化合物、

10

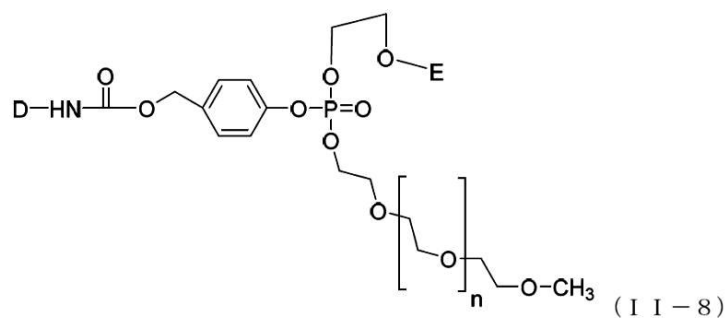
20

30

40

50

【化 2 0 0】



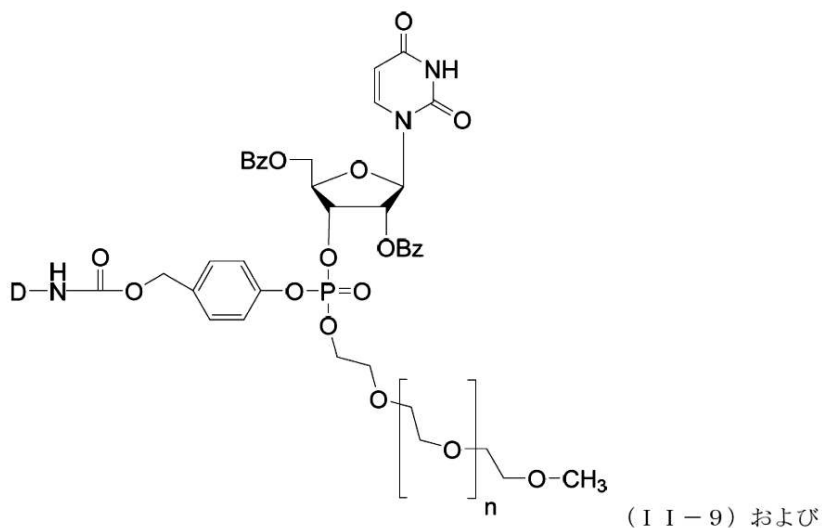
10

またはその薬学的に許容される塩。

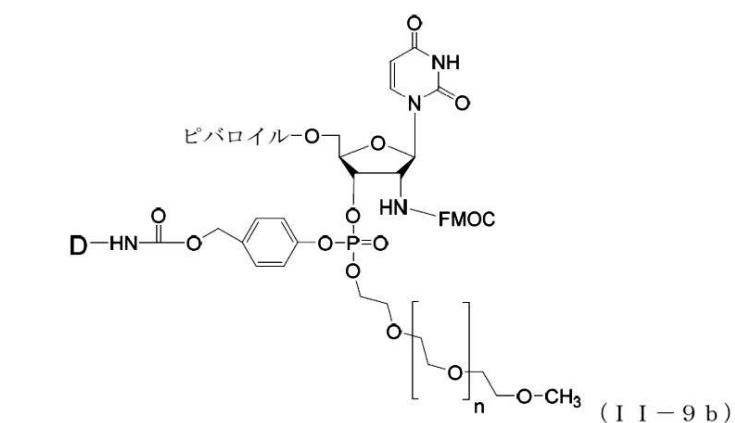
【 0 4 8 4】

第 9 5 項式 (I I) の化合物が、以下の式のうちのいずれか 1 つを有する、第 1 ~ 9 4 項のいずれか一項に記載の化合物、

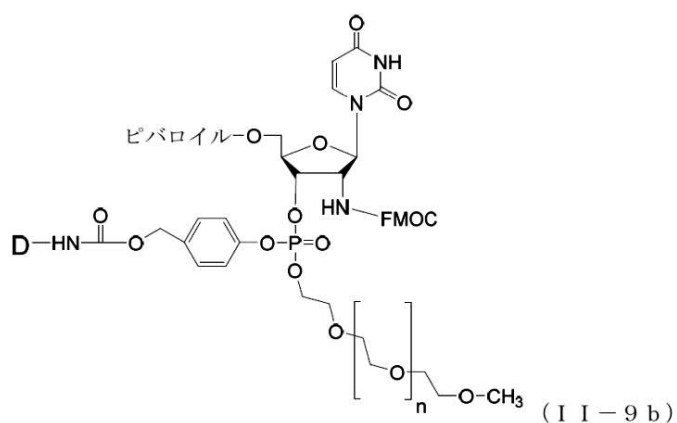
【化 2 0 1】



20



30



40

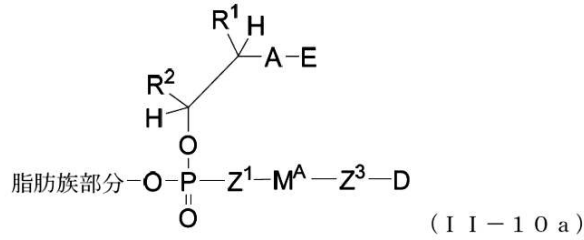
またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 5】

第 9 6 項式 (I I) の化合物が、式 (I I - 1 0 a) を有する、第 1 ~ 9 5 項のいずれか一項に記載の化合物、

50

【化 2 0 2】



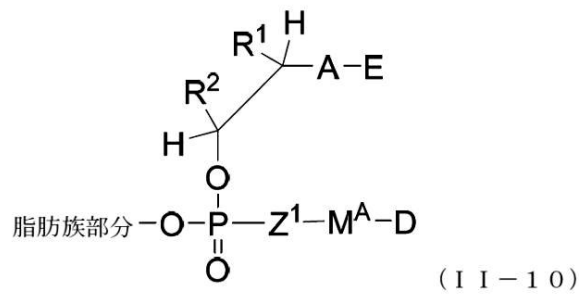
またはその薬学的に許容される塩。

10

【 0 4 8 6】

第 9 7 項式 (I I) の化合物が、式 (I I - 1 0) を有する、第 1 ~ 9 6 項のいずれか一項に記載の化合物、

【化 2 0 3】



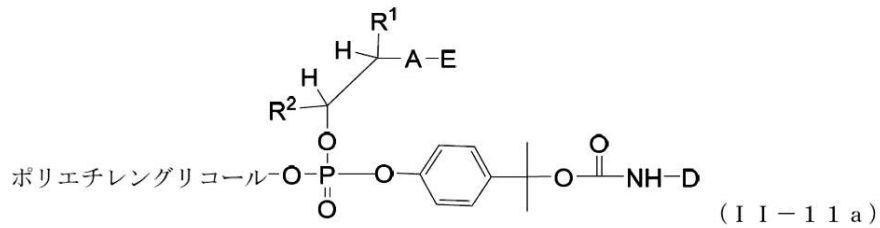
20

またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 7】

第 9 8 項式 (I I) の化合物が、式 (I I - 1 1 a) を有する、第 1 ~ 9 7 項のいずれか一項に記載の化合物、

【化 2 0 4】



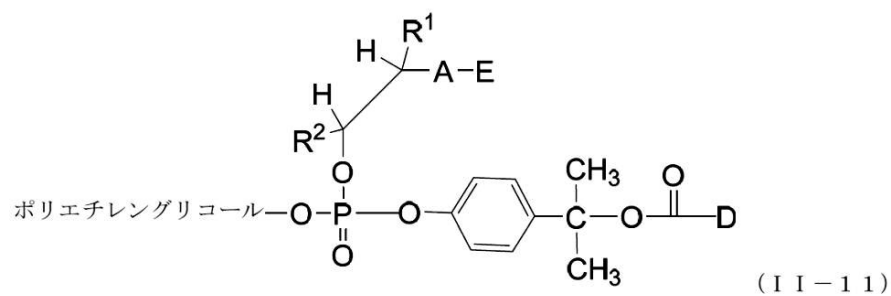
30

またはその薬学的に許容される塩。

【 0 4 8 8】

第 9 9 項式 (I I) の化合物が、式 (I I - 1 1) を有する、第 1 ~ 9 8 項のいずれか一項に記載の化合物、

【化 2 0 5】



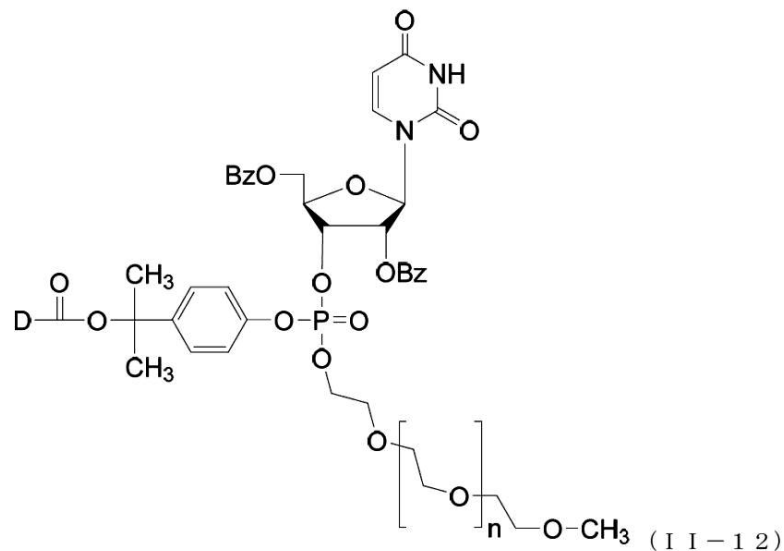
50

またはその薬学的に許容される塩。

【0489】

第100項式(II)の化合物が、式(II-12)を有する、第1～99項のいずれか一項に記載の化合物、

【化206】

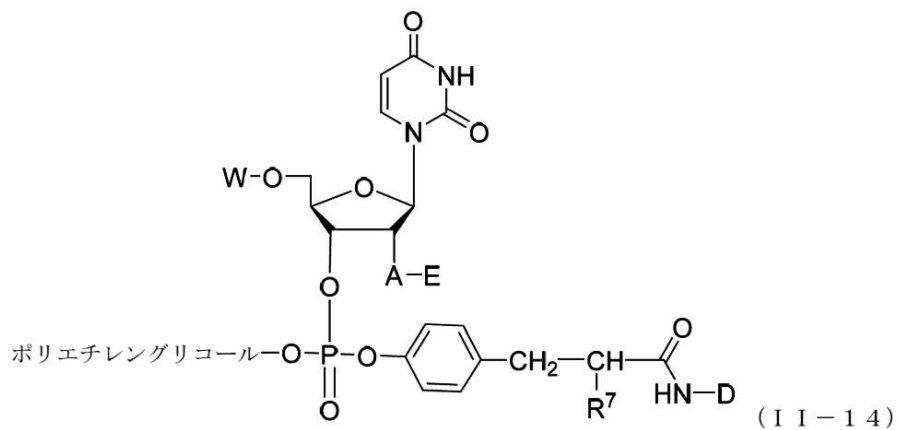


またはその薬学的に許容される塩。

【0490】

第101項式(II)の化合物が、式(II-14)を有する、第1～100項のいずれか一項に記載の化合物、

【化207】



またはその薬学的に許容される塩。

【0491】

第102項式(II)の化合物が、式(II-15)を有する、第1～101項のいずれか一項に記載の化合物、

10

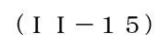
20

30

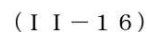
40

50

10

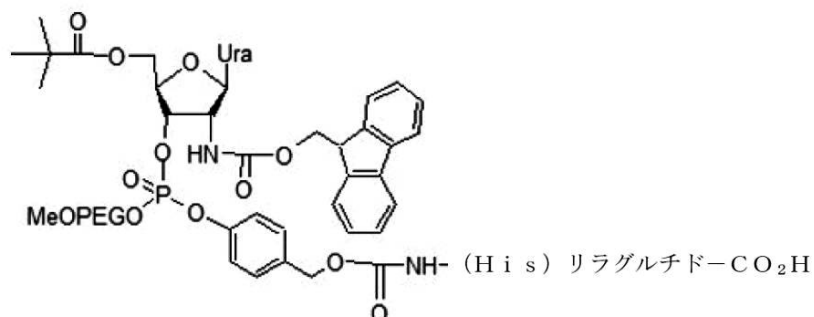


【化 2 0 9】



第 107 項式 (I) の化合物が、

【化 2 1 0】



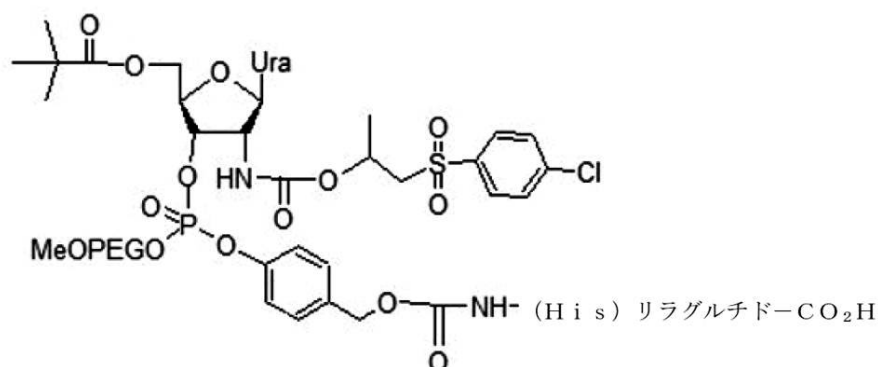
10

である、第1～106項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

【 0 4 9 7 】

第 108 項式 (I) の化合物が、

【化 2 1 1】



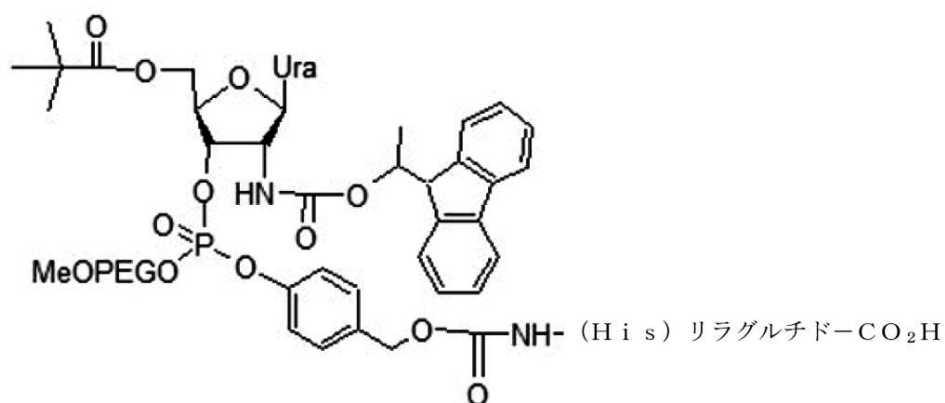
20

である、第1～107項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

【 0 4 9 8 】

第 109 項式 (I) の化合物が、

【化 2 1 2】



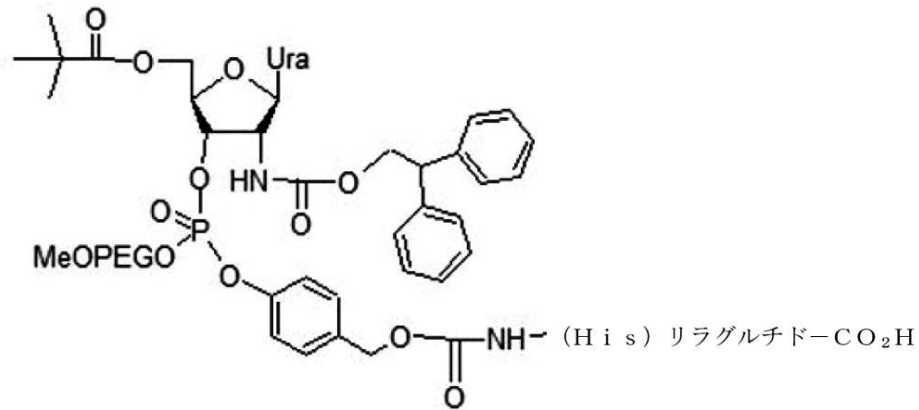
40

である、第1～108項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

【 0 4 9 9 】

第 110 項式 (I) の化合物が、

【化 2 1 3】



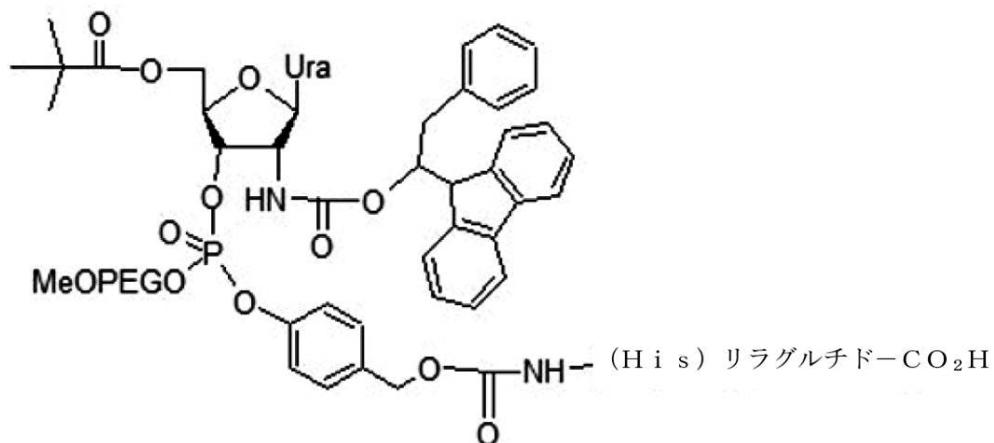
10

である、第 1 ～ 1 0 9 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

【 0 5 0 0】

第 1 1 1 項式 (I) の化合物が、

【化 2 1 4】



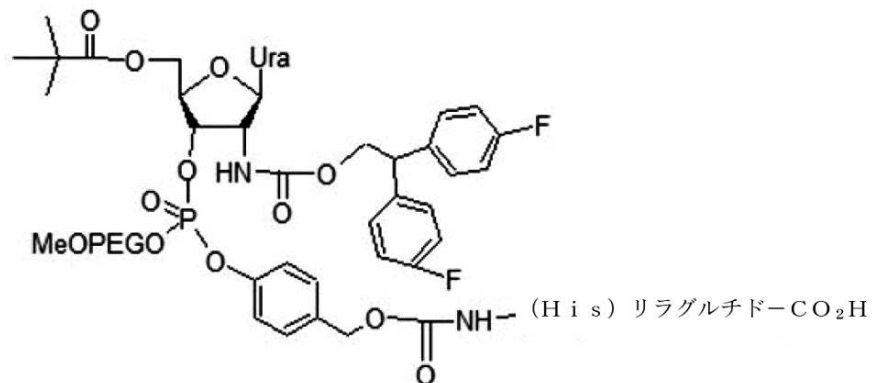
20

である、第 1 ～ 1 1 0 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

【 0 5 0 1】

第 1 1 2 項式 (I) の化合物が、

【化 2 1 5】



40

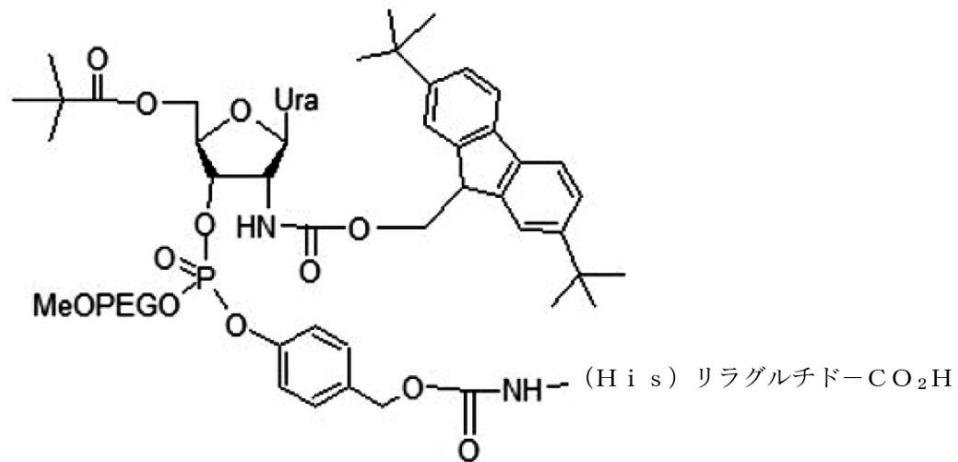
である、第 1 ～ 1 1 1 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

50

【 0 5 0 2 】

第 1 1 3 項式 (I) の化合物が、

【 化 2 1 6 】



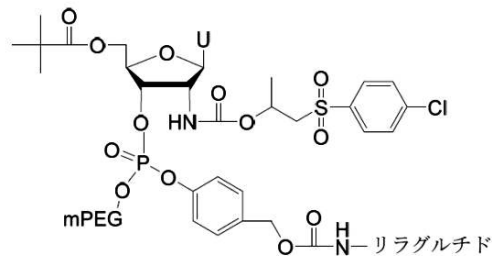
10

である、第 1 ～ 1 1 2 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、リラグルチドは、リラグルチドの残基である、化合物またはその塩。

【 0 5 0 3 】

第 1 1 4 項化合物が、

【 化 2 1 7 】



20

ではない、第 1 ～ 1 1 3 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、Uが、ウラシルである、化合物またはその塩。

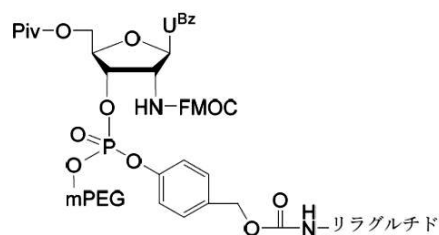
【 0 5 0 4 】

第 1 1 5 項 E が、(E - 3 8) ではない、第 1 ～ 1 1 4 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 5 0 5 】

第 1 1 6 項化合物が、

【 化 2 1 8 】



30

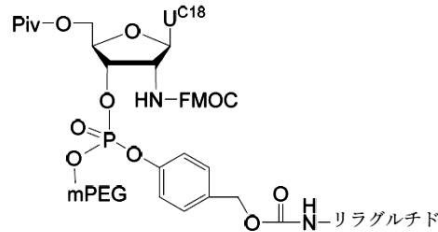
である、第 1 ～ 1 1 5 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 0 6 】

第 1 1 7 項化合物が、

50

【化 2 1 9】

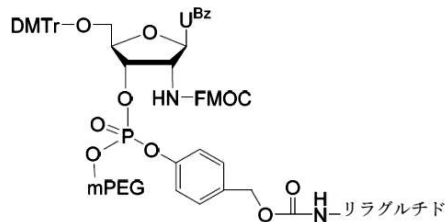


である、第 1 ～ 1 1 6 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 0 7】

第 1 1 8 項化合物が、

【化 2 2 0】



である、第 1 ～ 1 1 7 項のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 5 0 8】

第 1 1 9 項薬物（例えば、リラグルチド、GLP-1 ポリペプチド、またはその類似体）が、式（I）または式（II）の化合物にコンジュゲートした場合、遊離非コンジュゲート形態の薬物と比較して、不活性であるか、または生物学的活性が弱く、薬物が式（I）または式（II）の化合物から放出された後、その生物学的活性を回復する、第 1 ～ 1 1 8 項のいずれか一項に記載の化合物。

【 0 5 0 9】

第 1 2 0 項第 1 ～ 1 1 9 項のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【 0 5 1 0】

第 1 2 1 項治療を必要とする対象における疾患または状態を治療する方法であって、対象に、治療有効量の、第 1 ～ 1 2 0 項のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは第 1 1 6 項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

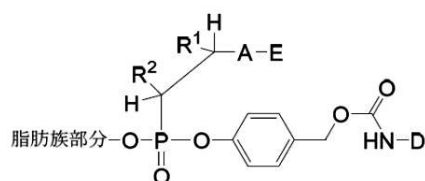
【 0 5 1 1】

第 1 2 2 項疾患または状態が、糖尿病および肥満から選択される、第 1 1 7 項に記載の方法。

【 0 5 1 2】

第 1 2 3 項以下の式を有する、第 1 ～ 1 2 2 項のいずれか一項に記載の化合物、

【化 2 2 1】



またはその薬学的に許容される塩を作製する方法であって、方法が、
（i）以下の式の化合物（式中、LG は脱離基である）を、

10

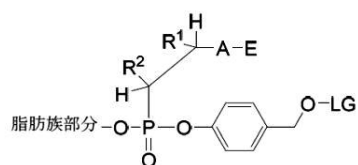
20

30

40

50

【化 2 2 2】

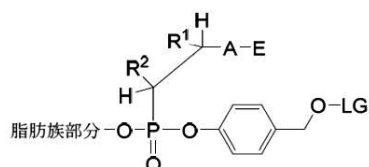


式 H Z ³ - D の G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体と、反応させることを含む、方法。

【 0 5 1 3】

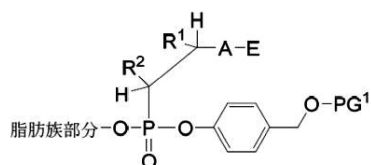
第 1 2 4 項以下の式の化合物が、

【化 2 2 3】



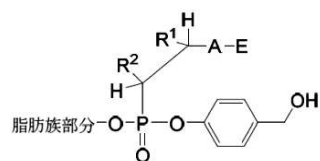
(i) 以下の式の化合物 (式中、 P G ¹ は保護基である) を脱保護して、

【化 2 2 4】



以下の式の化合物を得ることと、

【化 2 2 5】

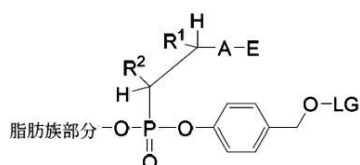


(I I) ステップ (i) で得られた化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、第 1 2 3 項に記載の方法。

【 0 5 1 4】

第 1 2 5 項以下の式の化合物が、

【化 2 2 6】



(i) 以下の式の化合物を還元して、

10

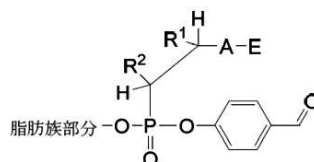
20

30

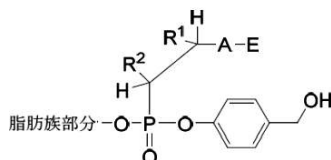
40

50

【化 2 2 7】



以下の式の化合物を得ることと、
【化 2 2 8】



10

(II) ステップ (i) で得られた化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、第 1 2 4 項に記載の方法。

【0 5 1 5】

第 1 2 6 項 D が、リラグルチドの残基である、第 1 ~ 1 2 5 項のいずれか一項に記載の方法。

20

【0 5 1 6】

他の実施形態

本出願についてその詳細な説明とともに記載してきたが、前述の記載は例示であり、本出願の範囲を制限しないことが意図され、本出願の範囲は添付の特許請求の範囲により規定されることが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は、下記の特許請求の範囲内にある。

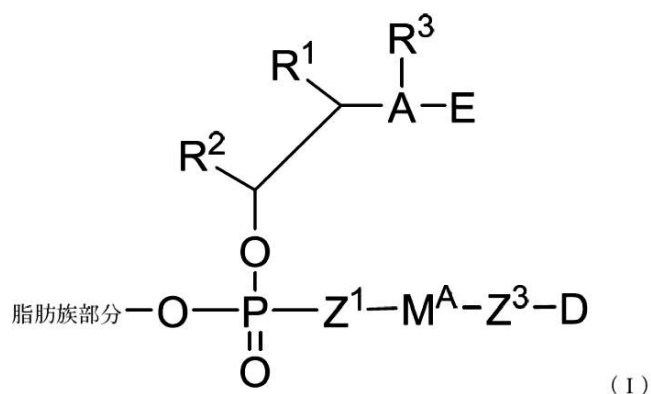
本発明は次の実施態様を含む。

〔請求項 1〕

式 (I) の化合物、

【化 1】

30



40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

前記脂肪酸部分が、ポリマー、R^P、ならびに

ポリマー-L-(CH₂)_m-およびポリマー-L-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-から選択される基から選択され、

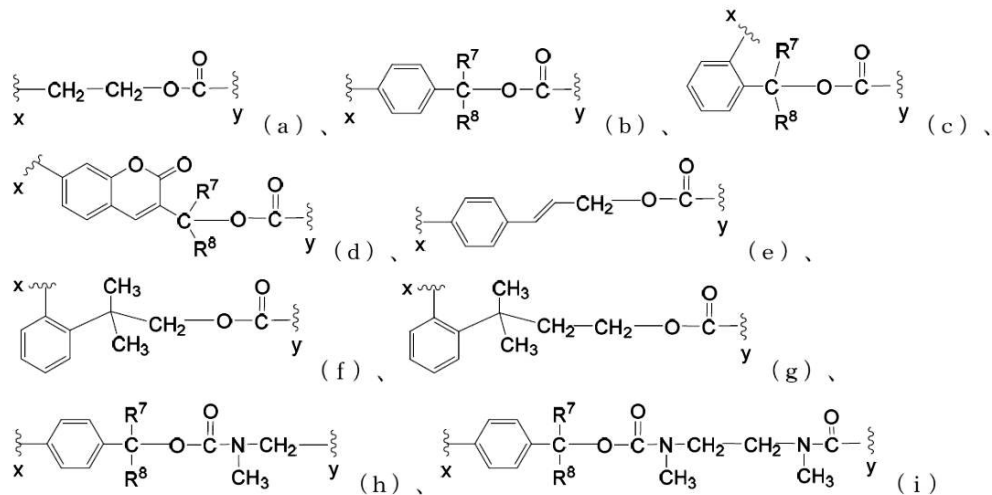
R^Pが、任意に置換された C₁-6 アルキル、任意に置換された C₁-3 アルキル-O-(CH₂-CH₂-O)_p-(CH₂)_m-、および任意に置換された C₃-7 シクロアルキルから選択され、

L が、連結基であり、

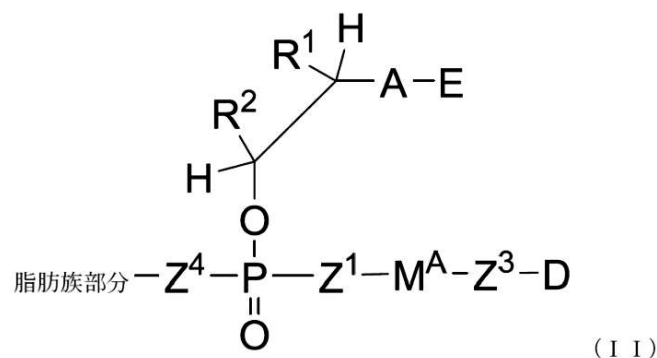
m および p が、それぞれ独立して、1 ~ 10 の整数であり、

50

Dが、GLP-1ポリペプチドまたはその類似体の残基であり、
Z¹が、O、S、およびN(R^N)から選択され、
Z³が、OおよびN(R^N)から選択されるか、またはZ³が存在せず、
Aが、OまたはNであり、AがOである場合、R³が存在せず、
R^Nが、Hおよび任意に置換されたC₁₋₆アルキルから選択され、
R³が、HおよびC₁₋₆アルキルから選択されるか、あるいは
R³およびR¹が、AおよびR¹が結合している炭素原子と一緒に、任意に置換さ
れた4～7員の脂肪族複素環式環を形成するか、あるいは
R³およびR²が、A、R¹が結合している炭素原子、およびR²が結合している炭素原
子と一緒に、任意に置換された4～8員の脂肪族複素環式環を形成し、
M^Aが、式(a)～(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基であり、
 【化2】



式中、xが、Z¹への結合点を示し、yが、Z³への結合点を示し、
R¹およびR²が、独立して、水素、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換さ
れたC₆₋₁₀アリール、および任意に置換された5～14員ヘテロアリールからなる群か
ら選択されるか、
あるいは、R¹およびR²が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に
置換されたC₃₋₇シクロアルキル環、任意に置換された4～7員の脂肪族複素環式環、任
意に置換されたC₆₋₁₀アリール、または任意に置換された5～14員のヘテロアリール
を形成するか、
あるいは、R¹およびR²と一緒に結合して、リボース環系を形成し、
R⁷およびR⁸が、独立して、HおよびC₁₋₆アルキルから選択され、
Eが、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。
 【請求項2】
式(II)の化合物、
 【化3】



10

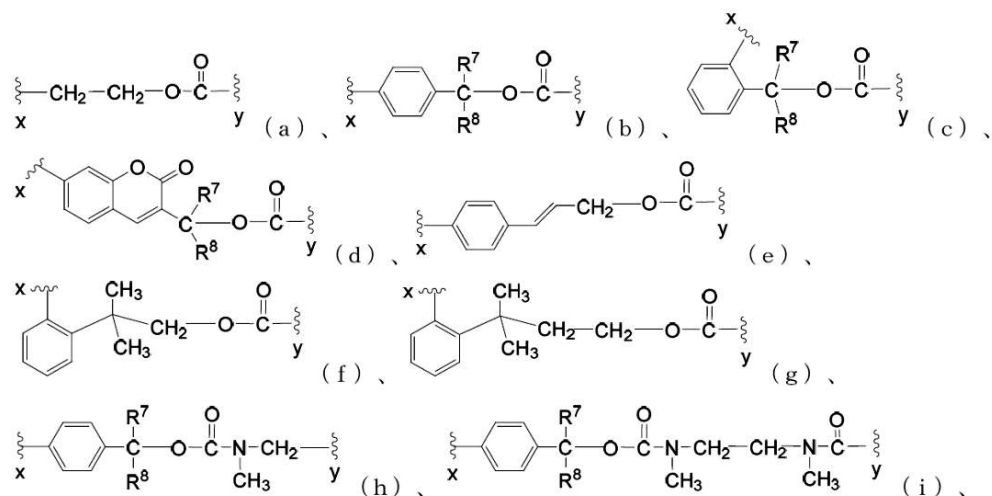
20

30

40

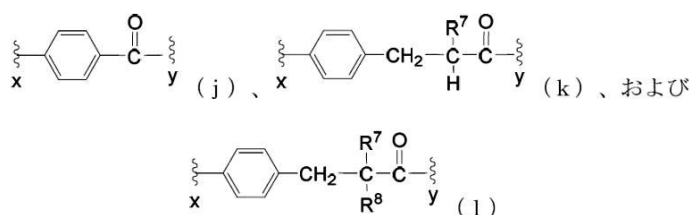
50

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
前記脂肪族部分が、ポリマー、 R^P 、ならびに
ポリマー— L — $(CH_2)_m$ —およびポリマー— L — $(CH_2-CH_2-O)_p$ — $(CH_2)_m$ —から選択される基から選択され、
 R^P が、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-3} アルキル— O — $(CH_2-CH_2-O)_p$ — $(CH_2)_m$ —、および任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルから選択され、
 L が、連結基であり、
 m および p が、それぞれ独立して、1～10の整数であり、
 D が、生物学的に活性な薬物の残基であり、
 Z^1 が、 O 、 S 、および $N(R^N)$ から選択され、
 Z^3 が、 O および $N(R^N)$ から選択されるか、または Z^3 が存在せず、
 Z^4 が、 O および S から選択され、
 A が、 O および $N(R^N)$ から選択され、
 R^N が、 H および任意に置換された C_{1-4} アルキルから選択され、
 M^A が、以下から選択されるジラジカルであり、
a) 式(a)～(i)のうちのいずれか1つを有する自壊性基：
 【化4】



ならびに

b) 式(j)～(l)のうちのいずれか1つから選択される安定したジラジカル：
 【化5】



式中、 x が、 Z^1 への結合点を示し、 y が、 Z^3 への結合点を示し、
 R^1 および R^2 が、独立して、水素、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された5～14員ヘテロアリールからなる群から選択されるか、
あるいは、 R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒に結合して、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環、任意に置換された4～7員の脂肪族複素環式環、任

意に置換された C_{6-10} アリール、または任意に置換された 5 ～ 14 員のヘテロアリールを形成するか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒に結合して、リボース環系を形成し、
 R^7 および R^8 は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、アミノ、(C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、

E が、切断可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔請求項 3〕

前記脂肪族部分が、ポリマーである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

〔請求項 4〕

前記ポリマーが、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(オキシエチル化ポリオール)、ポリ(オレフィンアルコール)、ポリ(α -ヒドロキシ酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリオキサゾリン、およびそれらのコポリマーからなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 5〕

前記ポリマーが、ポリエチレングリコールである、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 6〕

前記ポリエチレングリコールが、直鎖状である、請求項 5 に記載の化合物。

〔請求項 7〕

前記ポリエチレングリコールが、分岐状である、請求項 5 に記載の化合物。

〔請求項 8〕

前記ポリエチレングリコールが、約 500 Da ～ 約 40,000 Da の平均分子量を有する、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 9〕

前記ポリエチレングリコールが、約 1,000 Da ～ 約 30,000 Da の平均分子量を有する、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 10〕

前記ポリエチレングリコールが、約 1,000 Da ～ 約 20,000 Da の平均分子量を有する、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

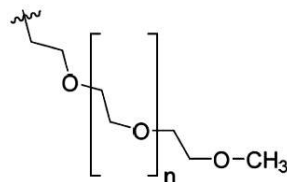
〔請求項 11〕

前記ポリエチレングリコールが、約 5,000 Da ～ 約 20,000 Da の平均分子量を有する、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 12〕

前記ポリエチレングリコールが、以下の構造式を有する、請求項 5 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

〔化 6〕



〔請求項 13〕

n が、1 ～ 1,000 の整数である、請求項 12 に記載の化合物。

〔請求項 14〕

n が、1 ～ 800 の整数である、請求項 12 に記載の化合物。

〔請求項 15〕

n が、1 ～ 300 の整数である、請求項 12 に記載の化合物。

〔請求項 16〕

n が、1 ～ 100 の整数である、請求項 12 に記載の化合物。

〔請求項 17〕

n が、10、20、50、100、200、250、300、500、600、および 1000 から選択される、請求項 12 に記載の化合物。

〔請求項 18〕

R⁷ および R⁸ が、独立して、H およびメチルから選択される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

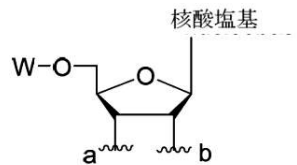
〔請求項 19〕

R¹ および R² が、一緒に、リボヌクレオシドのリボース環系を形成する、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 20〕

R¹ および R² が、一緒に、以下の式のリボース環系を形成し、

〔化 7〕



式中、a が O への結合点を示し、b が A への結合点を示すか、a が A への結合点を示し、b が O への結合点を示すかのいずれかであり、W が、H、アシル基、および保護基からなる群から選択される、請求項 19 に記載の化合物。

〔請求項 21〕

前記核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然の核酸塩基からなる群から選択される、請求項 20 に記載の化合物。

〔請求項 22〕

前記核酸塩基が、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、およびウラシルからなる群から選択される、請求項 20 に記載の化合物。

〔請求項 23〕

A が、O である、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 24〕

A が、NR³ である、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 25〕

A が、NH である、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 26〕

A が、N (C₁₋₆ アルキル) である、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 27〕

E が、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 28〕

E が、エステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシド、ヒドロラーゼ、およびグリコシルトランスフェラーゼからなる群から選択される酵素によって切断可能である、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 29〕

E が、酸性 pH または生理学的 pH で非酵素的に切断可能である、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 30〕

E が、アシル基、O-メチル-アシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、

10

20

30

40

50

または炭酸エステルである、請求項 28 または請求項 29 に記載の化合物。

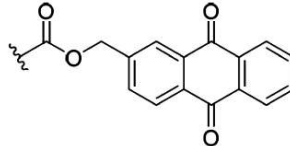
〔請求項 31〕

E が、レダクターゼ酵素によって切断可能である、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 32〕

A が、O であり、E が、以下の式の基である、請求項 31 に記載の化合物。

〔化 8〕



10

〔請求項 33〕

E が、グリコシドヒドロラーゼ酵素によって切断可能である、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 34〕

E が、グルコース、ガラクトース、マンノース、およびグルクロン酸から選択される糖の残基である、請求項 33 に記載の化合物。

〔請求項 35〕

E が、エステラーゼ酵素によって切断可能である、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 36〕

E が、アシル基、炭酸エステル、および O-メチル-アシルエステルから選択される、請求項 35 に記載の化合物。

〔請求項 37〕

E が、生理学的 pH で加水分解によって切断可能である、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 38〕

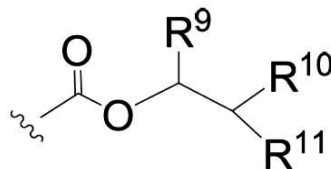
E が、アシル基である、請求項 37 に記載の化合物。

30

〔請求項 39〕

A が、 NR^{N} または NR^3 であり、E が、以下の式の切断可能な部分であり、

〔化 9〕



式中、

40

R^9 が、H、任意に置換された C_{6-10} アリールおよび任意に置換された C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{10} および R^{11} が、それぞれ独立して、H、CN、 NO_2 、 COR^{12} 、 SOR^{12} または SO_2R^{12} 、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{6-10} アリール、および任意に置換された 5～14 員のヘテロアリールから選択されるか、あるいは R^{10} および R^{11} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つ以上の任意に置換された C_{6-10} アリール環と縮合した任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル環を形成し、

R^{12} が、任意に置換された C_{1-6} アルキルおよび任意に置換された C_{6-10} アリールから選択される、請求項 38 に記載の化合物。

50

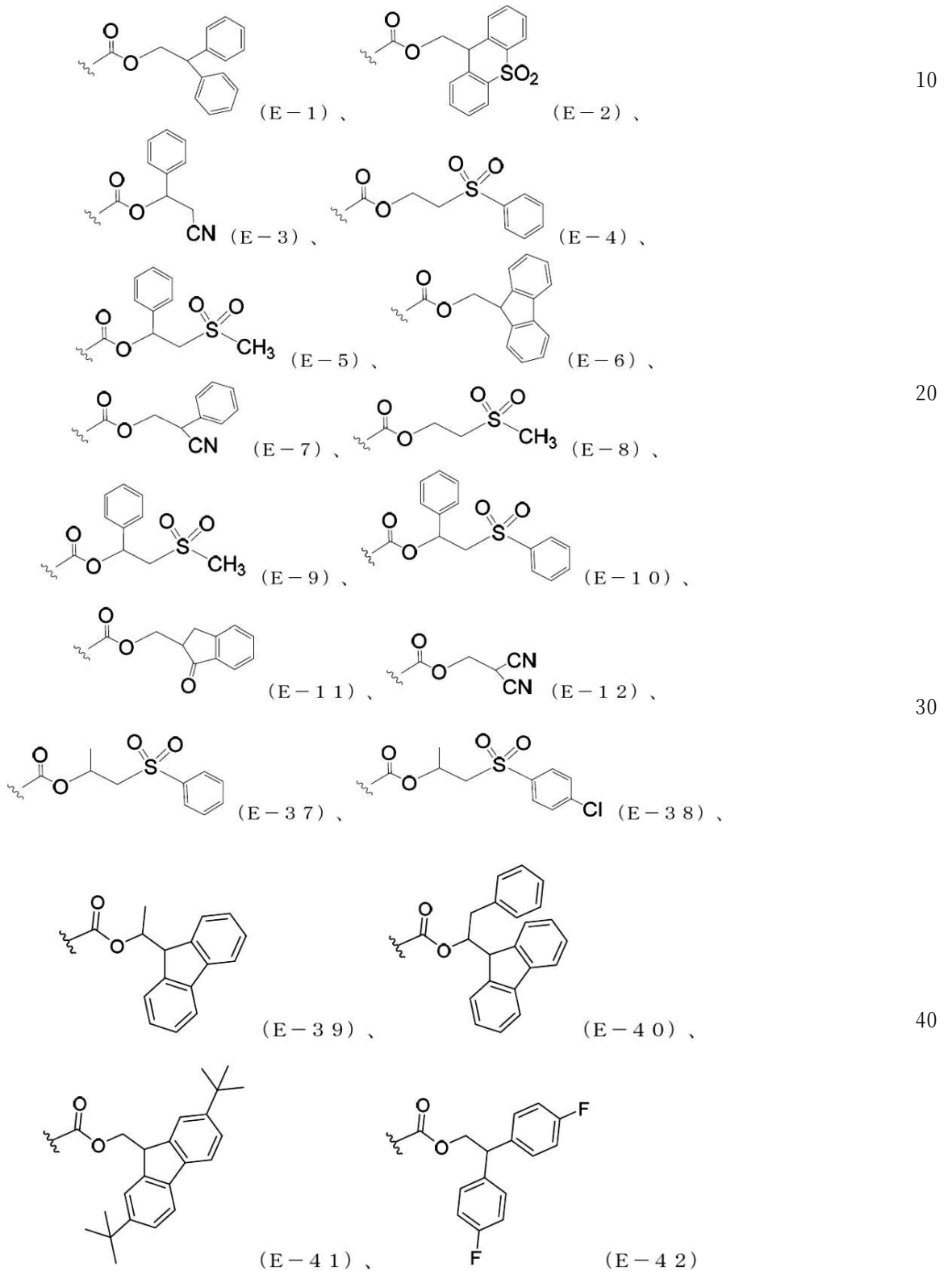
〔請求項 40〕

A が、NH であり、R⁹ が、H および任意に置換された C₆₋₁₀ アリールから選択される、請求項 39 に記載の化合物。

〔請求項 41〕

E が、以下の式 (E-1) ~ (E-12) および (E-37) ~ (E-42) のうちのいずれか 1 つの切断可能な部分であり、

【化 10】



式中、式(E-1)～(E-12)、(E-37)または(E-39)～(E-41)のフェニル環のうちのいずれか1つは、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{1-10} アルコキシ、OH、 NO_2 、CN、ハロゲン、およびアシルから選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換される、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項42]

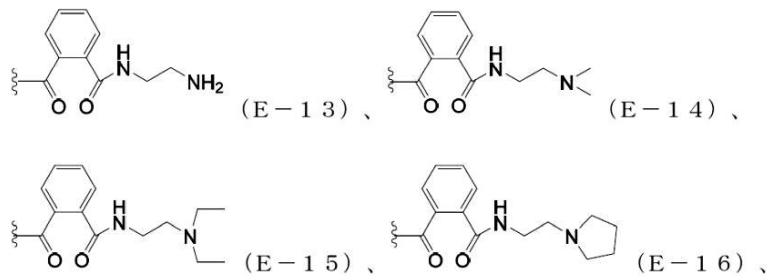
Eが、以下の式(E-1)～(E-12)、(E-37)、または(E-39)～(E-41)のうちのいずれか1つの切断可能な部分である、請求項41に記載の化合物。

[請求項43]

式(E-1)～(E-12)、(E-37)、または(E-39)～(E-41)の前記フェニル環のうちのいずれか1つが、F、Cl、CN、アセチル、 NO_2 、および CF_3 から選択される1、2、3、または4個の置換基で任意に置換される、請求項42に記載の化合物。

[請求項44]

Eが、以下の式(E-13)～(E-36)のうちのいずれか1つの基であり、
【化11】



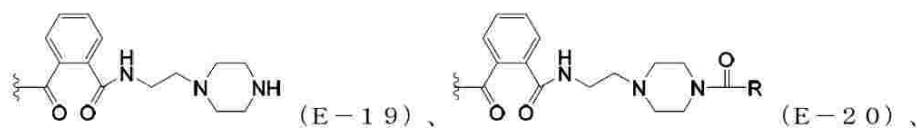
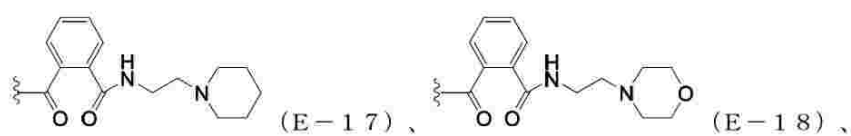
10

20

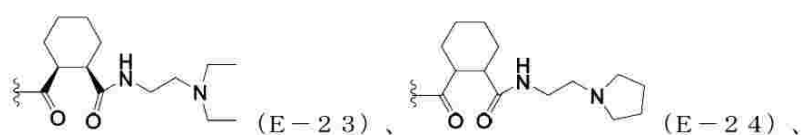
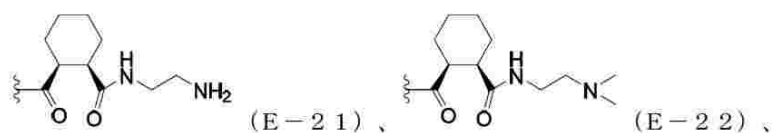
30

40

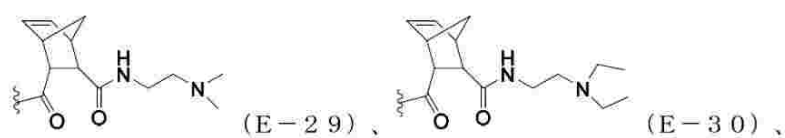
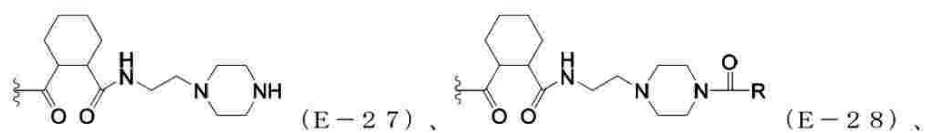
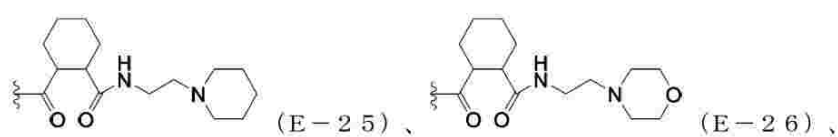
50



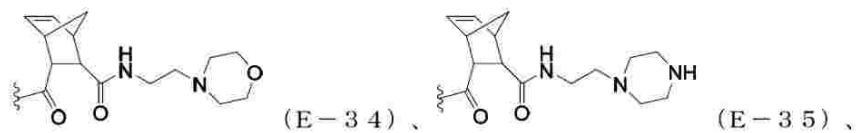
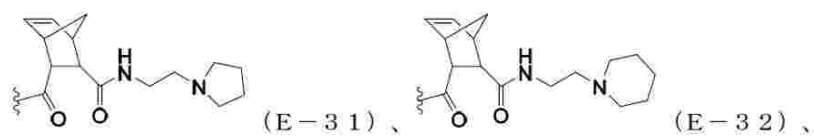
10



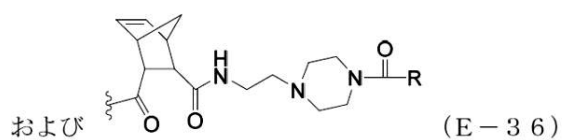
20



30



40



式中、Rは、C₁ - 6アルキルである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。
 [請求項45]

50

D が、G L P - 1 ポリペプチドの残基である、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 4 6〕

D が、G L P - 1 ポリペプチド類似体の残基である、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

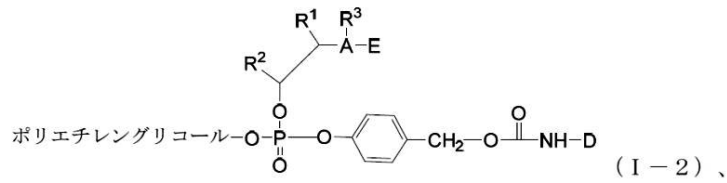
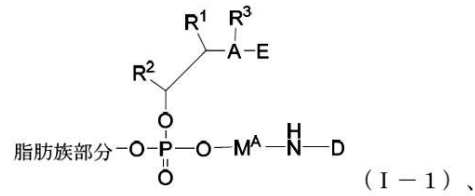
〔請求項 4 7〕

前記 G L P - 1 ポリペプチド類似体が、リラグルチドである、請求項 4 6 に記載の化合物。

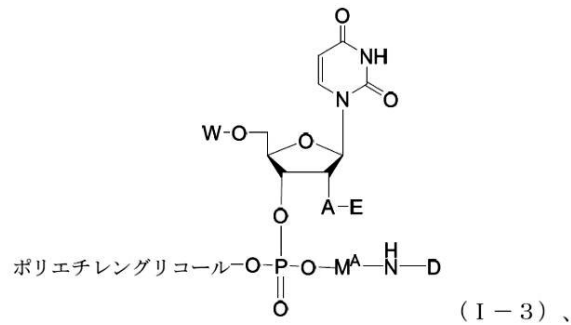
〔請求項 4 8〕

前記式 (I) の化合物が、以下の式のうちのいずれか 1 つを有するか、
〔化 1 2〕

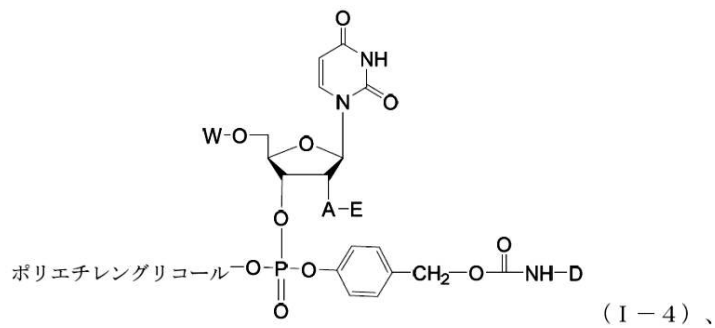
10



20

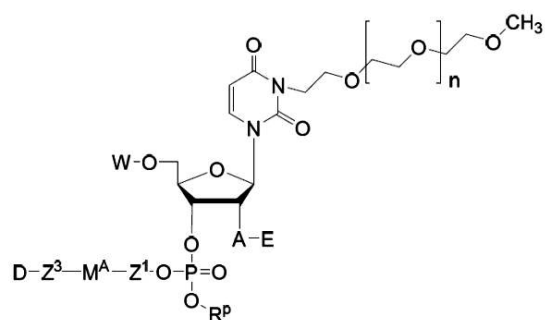


30



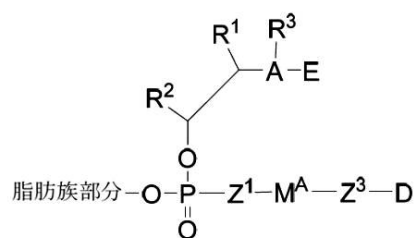
40

50

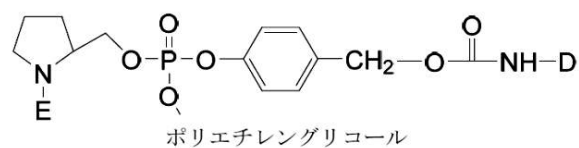


(I-5)、

10

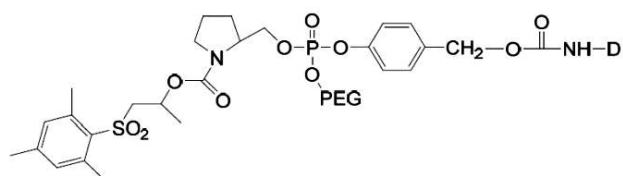


(I-6)、

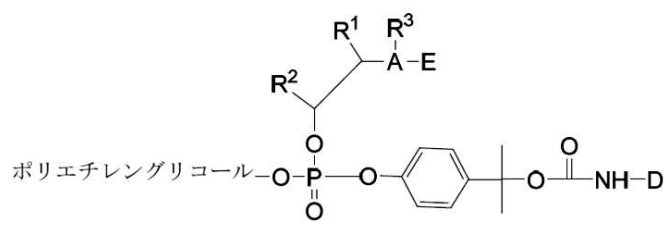


(I-7)、

20



(I-8)、



(I-9)

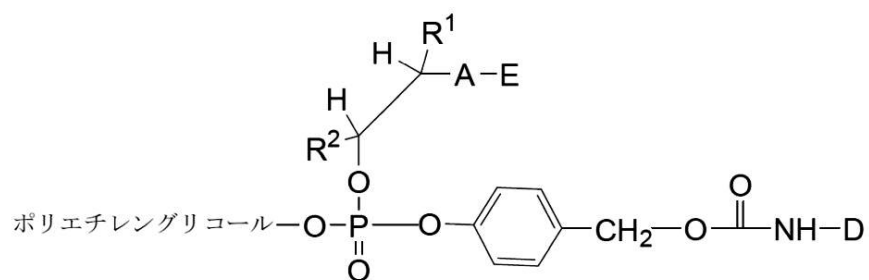
30

またはその薬学的に許容される塩である、請求項1および2～47のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項49】

前記式(II)の化合物が、式(II-2)を有するか、

【化13】



(II-2)

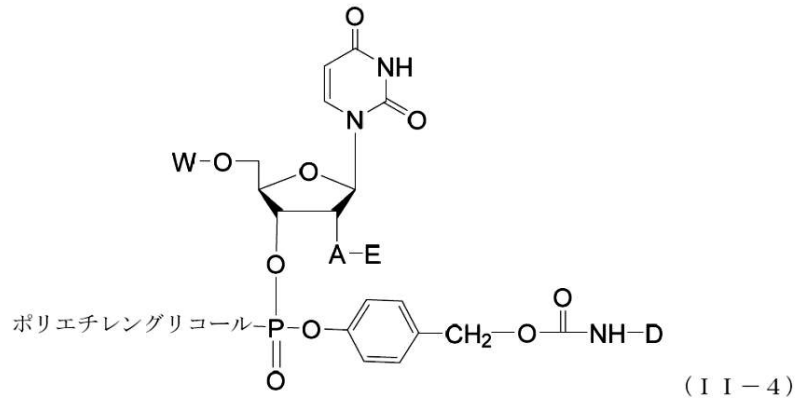
40

50

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 5 0〕

前記式 (I I) の化合物が、式 (I I - 4) を有するか、
【化 1 4】

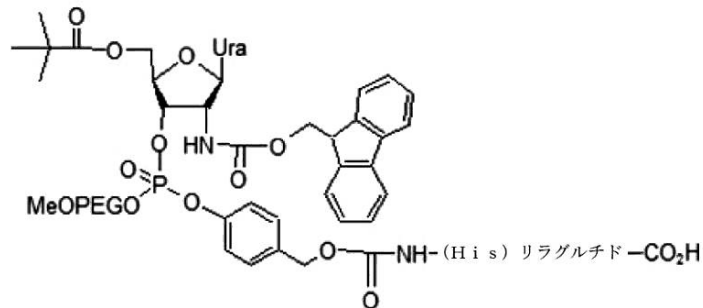


10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 5 1〕

前記式 (I) の化合物が、以下であるか、
【化 1 5】

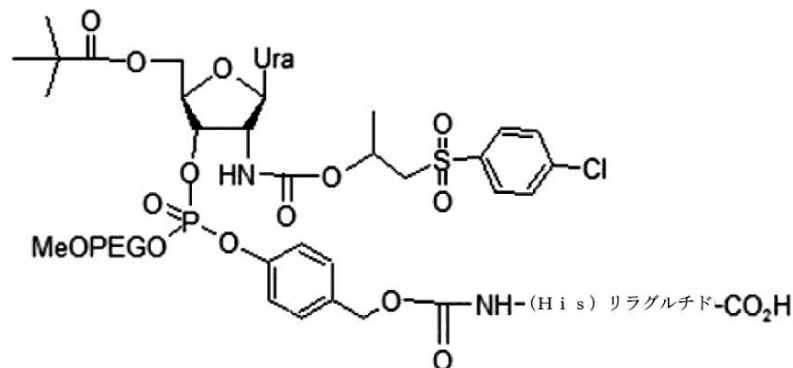


30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 5 2〕

前記式 (I) の化合物が、以下であるか、
【化 1 6】

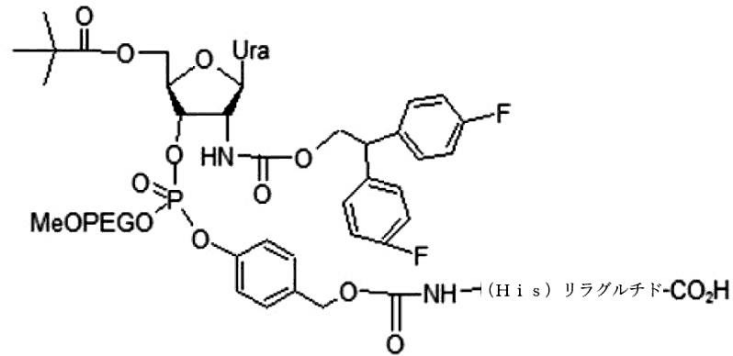


40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【化 2 0】



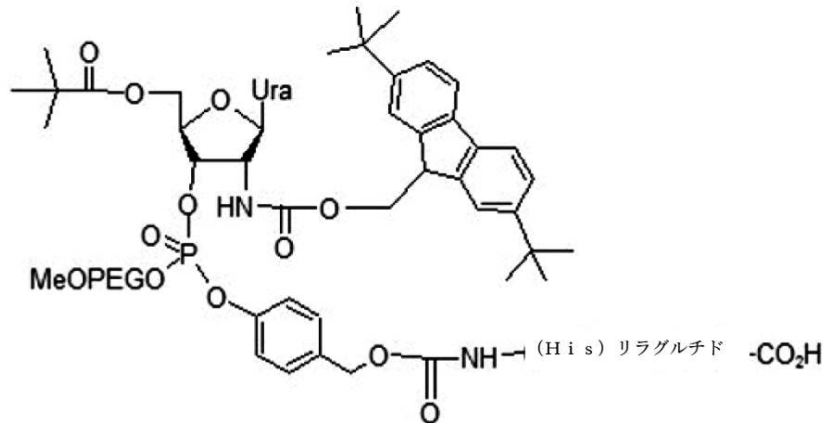
10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3～47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

前記式 (I) の化合物が、以下であるか、

【化 2 1】



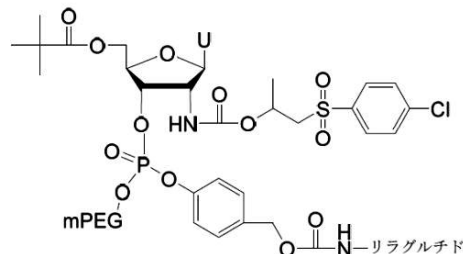
20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、リラグルジドは、リラグルジドの残基である、請求項 1 および 3～47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

前記化合物が、以下、

【化 2 2】



40

またはその薬学的に許容される塩ではなく、式中、U は、ウラシルである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 59】

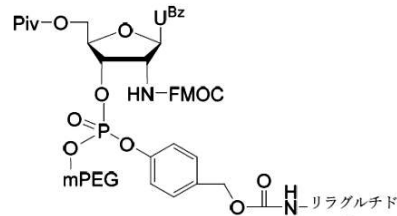
E が、(E-38) ではない、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 60】

前記化合物が、以下の式を有するか、

50

【化 2 3】

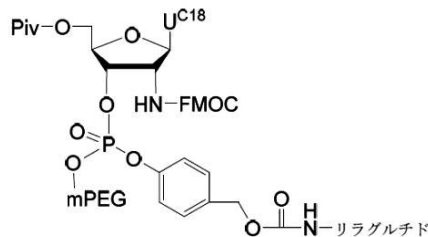


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 3 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

前記化合物が、以下の式を有するか、

【化 2 4】

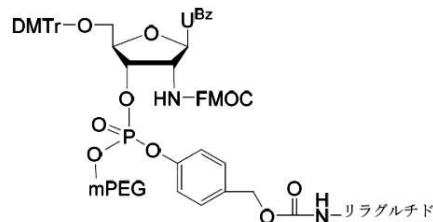


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 3 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

前記化合物が、以下の式を有するか、

【化 2 5】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 および 3 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 3】

前記式 (I) の GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体が、前記式 (I) の化合物にコンジュゲートされた場合、遊離非コンジュゲート形態の前記式 (I) の GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体と比較して、不活性であるか、または生物学的活性が弱く、前記式 (I) の GLP-1 ポリペプチドまたはその類似体が式 (I) の化合物から放出された後に、その生物学的活性を回復する、請求項 1 および 3 ～ 6 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 4】

請求項 1 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 6 5】

治療を必要とする対象における疾患または状態を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、請求項 1 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項 6 4 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 6 6】

10

20

30

40

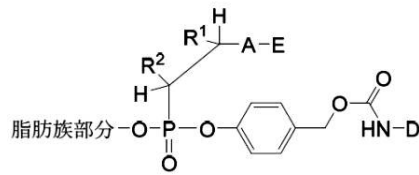
50

前記疾患または状態が、糖尿病および肥満から選択される、請求項 6 5 に記載の方法。

〔請求項 6 7〕

以下の式を有する、請求項 1 および 3 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、

【化 2 6】

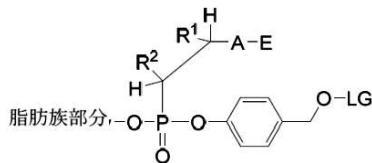


10

またはその薬学的に許容される塩を作製する方法であって、前記方法が、

(i) 以下の式の化合物（式中、LG は、脱離基である）を、

【化 2 7】

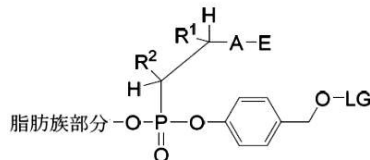


前記式 H Z³ - D の G L P - 1 ポリペプチドまたはその類似体と、反応させることを含む、方法。

〔請求項 6 8〕

前記以下の式の化合物が、

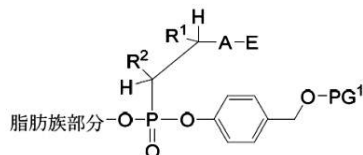
【化 2 8】



20

(i) 以下の式の化合物（式中、P G¹ は、保護基である）を脱保護して、

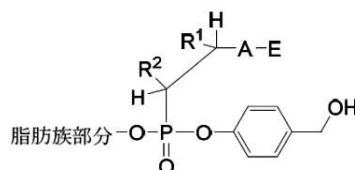
【化 2 9】



30

以下の式の化合物を得ることと、

【化 3 0】



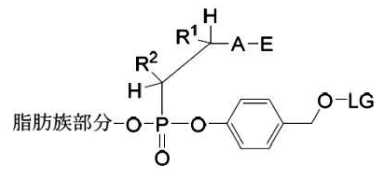
40

(ii) ステップ (i) で得られた前記化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、請求項 6 7 に記載の方法。

〔請求項 6 9〕

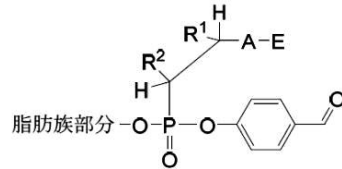
50

前記以下の式の化合物が、
【化 3 1】



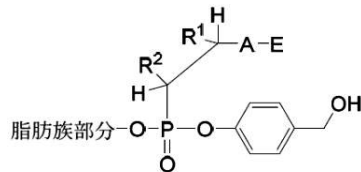
(i) 以下の式の化合物を還元して、
【化 3 2】

10



以下の式の化合物を得ることと、
【化 3 2】

20



(i i) ステップ (i) で得られた前記化合物を、脱離基を含む化合物と反応させることと、を含む方法、によって得られる、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

D が、リラグルチドの残基である、請求項 6 7 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

40

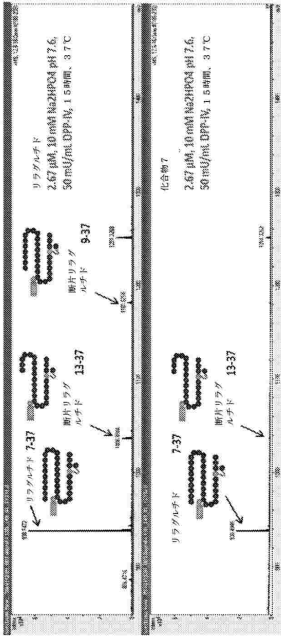
50

【図面】

【図 1】

化合物	理論モノアイソトピック質量 [Da]	構造
フルサイズのラグルチド, AA7-37	3748.946	
ラグルチド断片, AA9-37 (AA 7~8 の切断)	3540.850	
ラグルチド断片, AA13-37 (AA 7~12 の切断)	3106.670	
ラグルチド断片, AA25-37 (AA 7~24 の切断)	1869.124	

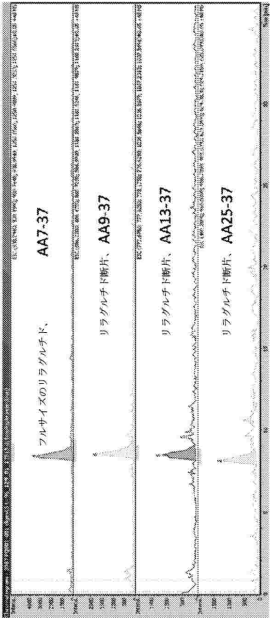
【図 2】



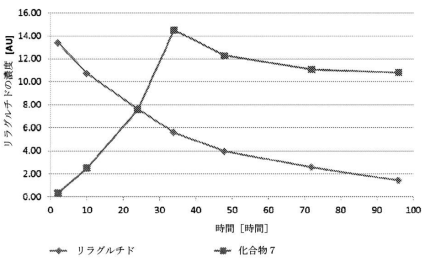
10

20

【図 3】



【図 4】

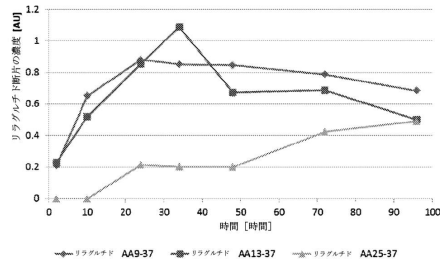


30

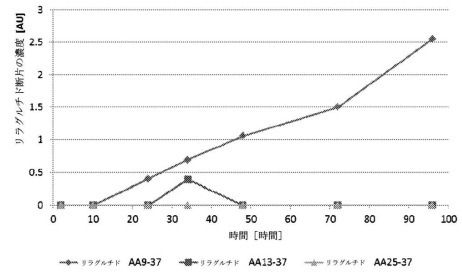
40

50

【図 5】

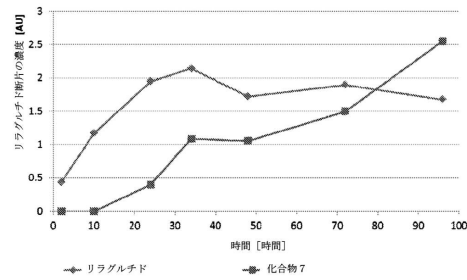


【図 6】

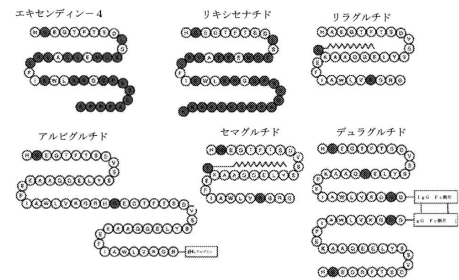


10

【図 7】

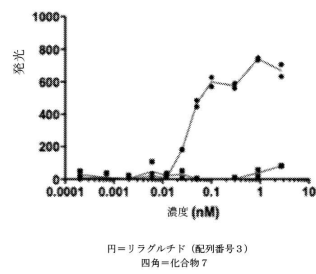


【図 8】

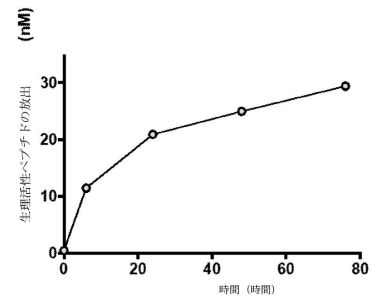


20

【図 9】



【図 10】

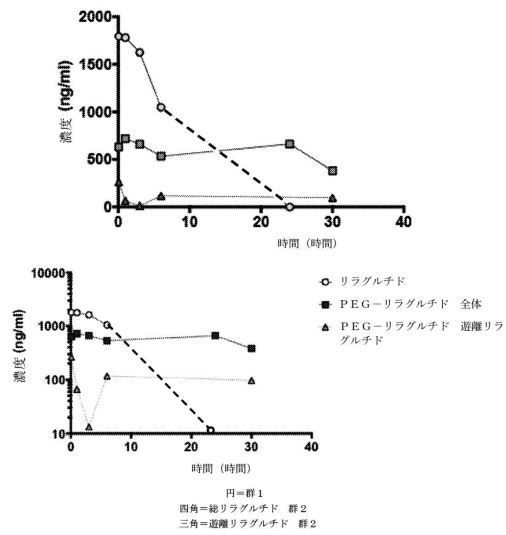


30

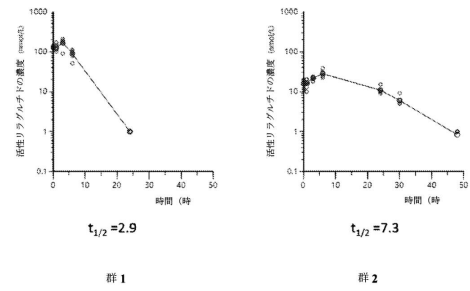
40

50

【図 1 1】



【図 1 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/32 (2006.01)
A 6 1 K 38/26 (2006.01)
C 0 7 H 19/167 (2006.01)
C 0 7 H 19/067 (2006.01)

A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 38/26
C 0 7 H 19/167
C 0 7 H 19/067

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/771,972

(32)優先日 平成30年11月27日(2018.11.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

スウェーデン王国 1 4 3 4 3 ヴァルビー, モガーズベージェン 1 9

審査官 齊藤 貴子

(56)参考文献 国際公開第2018/161131 (WO, A1)

国際公開第2007/075534 (WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K

A 6 1 P

A 6 1 K

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