

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517672
(P2025-517672A)

(43)公表日 令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K	38/22	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	38/26 (2006.01)	A 6 1 K	38/26	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54	4 H 0 4 5	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全53頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-566410(P2024-566410)			(71)出願人	509091848
(86)(22)出願日	令和5年5月9日(2023.5.9)				ノヴォ ノルディスク アー／エス
(85)翻訳文提出日	令和6年11月8日(2024.11.8)				デンマーク、パウスヴェア ディーケー
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/062208				ー 2 8 8 0 , ノヴォ アレー 1
(87)国際公開番号	WO2023/217744			(74)代理人	100108453
(87)国際公開日	令和5年11月16日(2023.11.16)				弁理士 村山 靖彦
(31)優先権主張番号	22172545.0			(74)代理人	100188558
(32)優先日	令和4年5月10日(2022.5.10)				弁理士 飯田 雅人
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)			(74)代理人	100110364
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			(72)発明者	バベシュ・プレムジー
	最終頁に続く				デンマーク・ 2 8 8 0 ・ パウスヴェア・
				(72)発明者	ノヴォ・アレー・ 1
					イエスパー・エフ・ラウ
					デンマーク・ 2 8 8 0 ・ パウスヴェア・
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プロドラッグおよびその使用

(57)【要約】

本発明は、DKP系プロドラッグであって、そこから、セマグルチドなどの親薬剤が、インビボ条件下でプロドラッグの変換時に放出される、DKP系プロドラッグに関する。本発明はまた、DKP系プロドラッグの使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

 $X-Y-Z$ (式 I)

(式中、X がアミノ酸であり、

Y が、Thz および D-Thz から成る群から選択され、

Z が、GLP-1 ポリペプチドを含む) を含む化合物、

またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミド。

【請求項 2】

X が、Ala、Arg、Asn、Asp、His、Leu、Lys、D-Lys、Phe、Ser、Orn、および Dab から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

前記 GLP-1 ポリペプチドの N 末端アミノ基が、アミド結合を介して Y に連結している、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記 GLP-1 ポリペプチドの N 末端残基が、His である、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 GLP-1 ポリペプチドが、GLP-1 (7-37) (配列番号 1) と比較して最大 2 個のアミノ酸変化を有する GLP-1 類似体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 6】

Z が、セマグルチドである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

X が、置換基を担持するが、但し、X が置換基を担持する場合、X は、Lys、D-Lys、Dab、および Orn から成る群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記置換基が、遠位カルボン酸を有する親油性部分を含む、請求項 7 に記載の化合物。

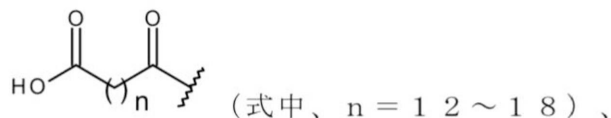
30

【請求項 9】

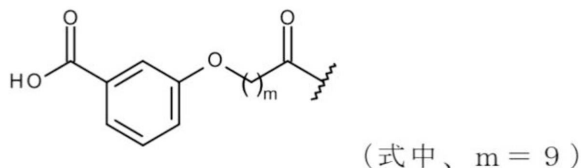
前記遠位カルボン酸を有する親油性部分が、化学式 1 または化学式 2 :

【化 1】

化学式 1 :



化学式 2 :



40

である、請求項 8 に記載の化合物。

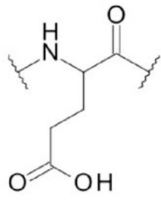
【請求項 10】

前記置換基が、化学式 3 および化学式 4 :

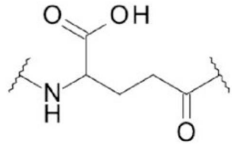
50

【化 2】

化学式 3 :



化学式 4 :



10

から成る群から選択される部分を含む、請求項 7 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

前記置換基が、式 I I :

A₅ - A₄ - A₃ - A₂ - A₁ - * (式 I I)

20

(式中、*が、Xとの結合点を提供し、

A₁が、化学式 3、化学式 4、化学式 5、化学式 6、および化学式 7 から成る群から選択されるか、または存在せず、

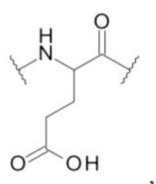
30

40

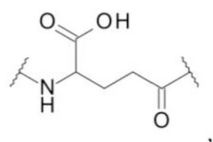
50

【化 3】

化学式 3 :

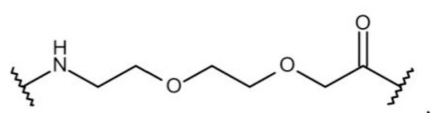


化学式 4 :

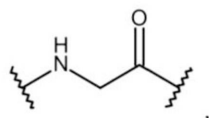


10

化学式 5 :

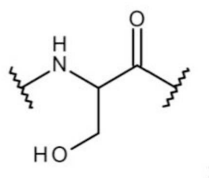


化学式 6 :



20

化学式 7 :

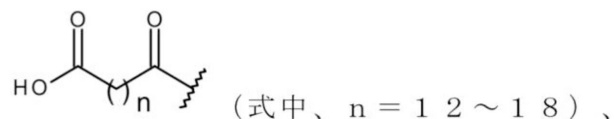


A₂ および A₃ の各々が、個々に、化学式 3、化学式 4、および化学式 5 から成る群から選択されるか、または存在せず、
 A₄ が、化学式 3 または化学式 4 であり、
 A₅ が、化学式 1 および化学式 2 :

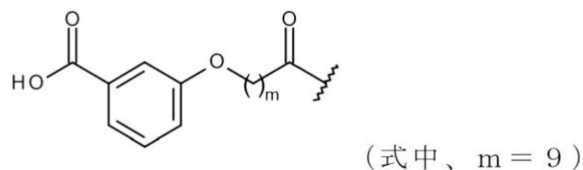
30

【化 4】

化学式 1 :



化学式 2 :



40

から成る群から選択される) のものである、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記残基 A₅、A₄、A₃、A₂、A₁ が、アミド結合を介して相互連結している、請

50

求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記化合物が、化学式 8、化学式 9、化学式 10、化学式 11、化学式 12、化学式 13、化学式 14、化学式 15、化学式 16、化学式 17、化学式 18、化学式 19、化学式 20、化学式 21、化学式 22、化学式 23、化学式 24、化学式 25、化学式 26、化学式 27、化学式 28、化学式 29、化学式 30、化学式 31、化学式 32、化学式 33、化学式 34、および化学式 35 から成る群から選択されるか、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

医薬として使用するための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

(i) 糖尿病、(ii) 肥満、(iii) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、(iv) 心血管疾患、(v) 神経変性障害、(vi) 慢性腎臓疾患 (CKD)、(vii) 糖尿病性腎臓疾患 (DKD)、(viii) 末梢動脈疾患 (PAD)、ならびに／または (ix) 心不全 (HF) の治療に使用するための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、DKP 系プロドラッグおよびその治療的使用に関する。

20

【0002】

配列表

本出願は、電子形式の配列表とともに提出される。配列表の内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

プロドラッグ技術は、特定の投薬頻度に好適な特性を有する化合物を生成するために使用され得る。ジケトピペラジン (DKP) 系プロドラッグは、以前に説明されている (例えば、非特許文献 1)。この技術は、2つのアミノ酸から成る部分が環化して 6 員環を形成し、それと同時に活性薬剤を放出する化学変換に基づく。

30

【0004】

特許文献 1 は、申し立てによると、ペプチドが、アミド結合連結を介したジペプチドの連結によって修飾されている、グルカゴンスーパーファミリーペプチドのプロドラッグ製剤を開示している。

【0005】

特許文献 2 は、申し立てによると、アミド結合を介して公知の薬剤と連結された非酵素的自己切断ジペプチド要素を開示している。

【0006】

特許文献 3 は、申し立てによると、脂肪族アミン含有薬剤のジペプチド系プロドラッグを開示している。

40

【0007】

特許文献 4 は、申し立てによると、ペプチドが、アミド結合連結を介したジペプチドの連結によって修飾されている、グルカゴンスーパーファミリーペプチドのプロドラッグ製剤を開示している。

【0008】

特許文献 5 は、申し立てによると、インスリン分泌性ペプチドのエステルプロドラッグを開示している。

【0009】

特許文献 6 は、申し立てによると、半減期が大幅に延長されたペプチド系プロドラッグを開示している。

50

【0010】

特許文献7は、申し立てによると、インスリンペプチドが、ジペプチドプロドラッグ要素のアミド結合連結によって修飾されている、インスリンおよびインスリン類似体のプロドラッグ製剤を開示している

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2010/071807番

【特許文献2】国際公開第2010/080605番

【特許文献3】国際公開第2011/089216番

【特許文献4】国際公開第2011/163012番

【特許文献5】国際公開第2013/127779番

【特許文献6】国際公開第2014/152460番

【特許文献7】国際公開第2016/049174番

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】 Arnab De, Richard D. DiMarchi, Investigation of the Feasibility of an Amide-based Prodrug Under Physiological Conditions, International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2008, Vol 14, 3, p p 255-262

【発明の概要】

【0013】

GLP-1受容体作動薬は、慢性疾患の治療に広く使用されている。現在利用可能な経口GLP-1受容体作動薬は、1日1回投与する必要がある。1日1回よりも少ない頻度で投薬する治療レジメンにより、患者の利便性の改善および患者の遵守の改善が得られる可能性があり、その結果、1日1回よりも少ない頻度で投薬するのに好適な経口GLP-1受容体作動薬の開発により、利用可能な治療選択肢の著しい改善が成されるであろう。プロドラッグ技術を用いて、薬剤を特定の投薬レジメン、例えば、週1回の投薬に好適なものにする様式で、薬剤の特性を最適化してもよい。本発明は、例えば、週1回の経口投薬など、望ましい特性を有するプロドラッグに関する。

【0014】

第1の態様では、本発明は、式I：X-Y-Z（式中、Zが、親薬剤であり、X-Yが、DKP形成部分である）のプロドラッグに関し、そのプロドラッグは、インビボ条件下で化学変換を受け、その結果、親薬剤がDKP形成部分から放出される。第2の態様では、本発明は、医薬として使用するためのプロドラッグに関する。1つの機能的態様では、本発明は、週1回の投薬に好適な変換半減期を有するプロドラッグを提供する。加えて、またはあるいは、別の機能的態様では、本発明は、週1回の投薬に好適な観察された終末相半減期を有するプロドラッグを提供する。加えて、またはあるいは、別の機能的態様では、本発明は、驚くほど高い経口バイオアベイラビリティを有するプロドラッグを提供する。本発明は、例示的な実施形態の開示から明らかとなるさらなる問題も解決し得る。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、ビーグル犬における経口投与後の本発明の化合物の用量補正血漿濃度（対時間）プロファイルである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

下文において、ギリシャ文字は、その記号または対応する書かれている名称、例えば、 α = アルファ、 β = ベータ、 γ = ガンマ、 δ = デルタ、 ϵ = イプシロン、 ω = オメガなど

10

20

30

40

50

によって表され得る。また、 μ のギリシャ文字は「u」で表されてもよく、例えば、 μ l は u l であり、 μ M は u M である。化学式または化学図中の記号*は、隣接する部分との結合点を示す。以下において、本明細書に別段の指示がない限り、単数形で提示される用語は複数の状況も含み、例えば、「化合物」について言及する場合、それが当該化合物の広範な定義内に含まれる全ての個々の変形物を包含することを理解されたい。

【0017】

本発明は、例えば、週1回の経口投薬など、望ましい特性を有するプロドラッグに関する。第1の態様では、本発明は、式 I : $X-Y-Z$ (式中、X が、アミノ酸であり、Y が、Thz および D-Thz から成る群から選択され、Z が、GLP-1 ポリペプチドを含む) を含むプロドラッグ、または当該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミドに関する。第2の態様では、本発明は、医薬として使用するための本発明のプロドラッグに関する。

10

【0018】

一般的な定義

本明細書で使用される「化合物」という用語は、分子実体を指し、したがって、「化合物」は、各化合物または化合物の群に対して定義される最小限の要素以外の異なる構造要素を有してもよい。化合物という用語は、「構築物」という用語と互換的に使用される。

「化合物」という用語は、本発明のプロドラッグを説明するために使用され得る。本発明の化合物は「化合物」と呼ばれてもよく、「化合物」という用語はまた、本明細書の薬学的に関連する形態を包含することを意味し、すなわち、本発明は、本明細書で定義される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、アミド、もしくはエステルに関する。

20

【0019】

本明細書で使用される「ポリペプチド」または「ポリペプチド配列」という用語は、アミド (またはペプチド) 結合を介して相互連結された一連の2つ以上のアミノ酸を含む化合物を指す。ポリペプチドという用語は、「ペプチド」という用語および「タンパク質」という用語と互換的に使用される。

【0020】

本明細書で使用される「類似体」という用語は、概して、参照アミノ酸配列と比較して1つ以上のアミノ酸変化を配列に有するポリペプチドを指す。当該アミノ酸変化は、アミノ酸付加、アミノ酸欠失、および／またはアミノ酸置換を含んでもよい。アミノ酸の置換、欠失、および／または付加は、「変異」とも呼ばれる場合がある。特定の実施形態では、類似体は、特定の変化を「含む」。他の特定の実施形態では、類似体は、特定の変化「から成る」または変化を「有する」。「含む (comprises)」または「含む (comprising)」という用語が、類似体におけるアミノ酸変化に関して使用される場合、当然のことながら、類似体は、その参照配列と比較して、さらなるアミノ酸変化を有し得る。「から成る」または「有する」という用語が、類似体におけるアミノ酸変化に関して使用される場合、当然のことながら、指定されたアミノ酸変異は、参照配列と比較して、類似体における唯一のアミノ酸変化である。

30

【0021】

「誘導体」という用語は、概して、1つ以上の置換基が、例えば、Lys の ϵ -アミノ基との結合を介して、ポリペプチドのアミノ酸配列と共有結合している化学修飾ポリペプチドを指す。一実施形態では、本発明の化合物は、長期化特性を有する1つ以上の置換基がポリペプチドのアミノ酸配列と共有結合するように修飾されている誘導体を含む。

40

【0022】

本明細書で使用される「配列同一性」という用語は、2つのアミノ酸配列 (例えば、ポリペプチド) がアライメントにおいて同じ位置に同じ残基を有する程度を指す。これは、単に「同一性」とも呼ばれ得る。配列同一性は、簡便に割合で表され、すなわち、2つの配列間の100個のアラインされた位置のうちの85個のアミノ酸が同一である場合、同一性の程度は85%である。本発明の目的では、2つのアミノ酸配列間の配列同一性は、単純な手書きおよび目測、ならびに／または Needleman-Wunsch アルゴリ

50

ズムに基づく「アライン」などの標準的なタンパク質もしくはペプチドアライメントプログラムを使用することによって決定される。このアルゴリズムは、Needleman, S. B. and Wunsch, C. D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453、およびMyers and W. Miller、「Optimal Alignments in Linear Space」CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4: 11-17によるアラインプログラムに記載されている。アライメントのために、デフォルトのスコアマトリックスBLOSUM62およびデフォルトの同一性マトリックスが使用されてもよく、ギャップにおける第1の残基に対するペナルティは-12、または好ましくは-10に設定されてもよく、ギャップにおける追加の残基に対するペナルティは-2、または好ましくは-0に設定されてもよい。

10

【0023】

アミノ酸

本明細書で使用される「アミノ酸」という用語は、任意のアミノ酸、すなわちタンパク質原性アミノ酸および非タンパク質原性アミノ酸の両方を指す。本明細書で使用される「タンパク質原性アミノ酸」という用語は、ヒトにおける遺伝子コードによってコードされる20個の標準アミノ酸を指す。本明細書で使用される「非タンパク質原性アミノ酸」という用語は、タンパク質原性アミノ酸とみなされない任意のアミノ酸を指す。概して、アミノ酸残基は、例えば、ポリペプチド配列との関連で、本明細書で使用される場合、それらの完全な名称、それらの1文字コード、および／またはそれらの3文字コードによって特定され得る。これらの3つの方法は、完全に同等であり、互換的に使用される。以下において、光学異性体が記載されていない本発明のペプチドの各アミノ酸は、(別段の指定がない限り) L異性体を意味すると理解されるべきである。本発明の化合物に組み込まれる非タンパク質原性アミノ酸の例を、表1に列記する。あるものがアミノ酸の「側鎖アミノ基」に結合すると言われる場合、これは、該アミノ酸の側鎖に位置するアミノ基に結合し、例えば、部分がLysまたはD-Lysの側鎖アミノ基に結合する場合、これは、ε-アミノ基に結合し、部分がOrnの側鎖アミノ基に結合する場合、これはδ-アミノ基に結合し、部分がDabの側鎖アミノ基に結合する場合、これはγ-アミノ基に結合することを理解されたい。

20

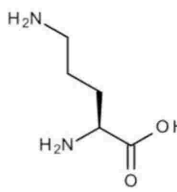
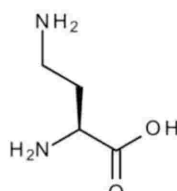
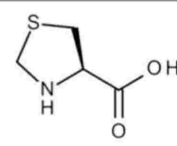
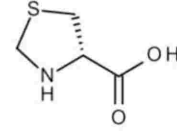
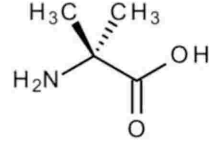
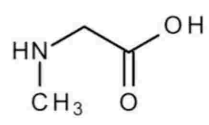
30

40

50

【表 1】

表 1：本発明の化合物に組み込まれる非タンパク質原性アミノ酸の非限定的な例

アミノ酸名称	アミノ酸省略名	構造
L-オルニチン	O r n	
(2S)-2,4-ジ アミノブタン酸	D a b	
(4R)-チアゾリジ ン-4-カルボン酸	T h z	
(4S)-チアゾリジ ン-4-カルボン酸	D-T h z	
2-アミノイソ酪酸	A i b	
サルコシン	S a r	

10

20

30

【0024】

GLP-1 ポリペプチド

本明細書で使用される「GLP-1 ポリペプチド」という用語は、GLP-1 受容体と結合することができる、および／または GLP-1 受容体を活性化することができるポリペプチドを指す。言い換えれば、GLP-1 ポリペプチドは、「GLP-1 活性」を有すると言われるポリペプチドである。GLP-1 ポリペプチドは、他のタイプの受容体と結合し得る、および／または受容体を活性化し得る、すなわち、ポリペプチドが GLP-1 受容体と結合する、および／または受容体を活性化する限り、それが関連し得る任意の他の受容体相互作用に関係なく、GLP-1 ポリペプチドとしてみなされる。GLP-1 受容体相互作用に関与するアミノ酸残基に加えて、GLP-1 ポリペプチドは、GLP-1 受容体相互作用に関与しないさらなるアミノ酸残基を含んでもよい。

40

【0025】

本明細書で使用される「GLP-1 受容体作動薬」という用語は、GLP-1 受容体と結合することができる、および／または GLP-1 受容体を活性化することができる化合物を指す。言い換えれば、GLP-1 受容体作動薬は「GLP-1 活性」を有すると言われる。GLP-1 受容体作動薬は、いずれのタイプの分子足場、例えば、低分子、ポリペプチド、および抗体、またはそれらの任意の組み合わせに基づいてもよい。GLP-1 受

50

容体作動薬は、G L P - 1 受容体を活性化することができる1つ以上の部分を含んでもよい。

【0026】

本明細書で使用される「G L P - 1 類似体」という用語は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (G L P - 1 (7-37)) の類似体 (またはバリエーション) を指す。ヒトG L P - 1 (7-37) のアミノ酸配列は、配列番号1として配列表に含まれる。G L P - 1 類似体のアミノ酸配列は、G L P - 1 (7-37) と比較して、1つ以上のアミノ酸変化を有する。当該アミノ酸変化は、アミノ酸付加、アミノ酸欠失、および／またはアミノ酸置換を含んでもよい。セマグルチドのアミノ酸配列は、G L P - 1 類似体の非限定的な例である。

10

【0027】

本明細書で使用される「G L P - 1 誘導体」という用語は、1つ以上の置換基が、G L P - 1 ポリペプチドと共有結合されている、化学的に修飾されたG L P - 1 ポリペプチドを指す。例えば、G L P - 1 誘導体は、1つ以上の置換基が共有結合している、G L P - 1 類似体である。G L P - 1 誘導体の非限定的な例は、セマグルチドである。

【0028】

一実施形態では、本発明の化合物は、G L P - 1 ポリペプチドを含む。一実施形態では、G L P - 1 ポリペプチドは、セマグルチドのアミノ酸配列である。一実施形態では、本発明の化合物は、G L P - 1 ポリペプチドを含み、G L P - 1 ポリペプチドは、G L P - 1 類似体であり、G L P - 1 類似体は、G L P - 1 (7-37) (配列番号1) と比較して、最大3個のアミノ酸変化を有する。一実施形態では、本発明の化合物は、G L P - 1 ポリペプチドを含み、G L P - 1 ポリペプチドは、G L P - 1 類似体であり、G L P - 1 類似体は、G L P - 1 (7-37) (配列番号1) と比較して、最大2個のアミノ酸変化を有する。一実施形態では、本発明の化合物は、G L P - 1 誘導体を含み、好ましい実施形態では、当該G L P - 1 誘導体は、セマグルチドである。

20

【0029】

置換基

本明細書で使用される「置換基」という用語は、例えば、G L P - 1 ポリペプチドまたはG L P - 1 ポリペプチドのジペプチド延長部、例えば、本発明の化合物に存在するジペプチド延長部と結合し、したがってD K P形成部分の一部を形成する、ポリペプチドと共有結合する部分を指す。置換基がポリペプチドまたはジペプチドと結合する場合、このポリペプチドまたはジペプチドは「置換」と言われる。置換基がポリペプチドまたはアミノ酸残基と共有結合する場合、当該ポリペプチドまたはアミノ酸は置換基を「担持する」と言われる。置換基は、一連の個別に定義された部分を含んでもよく、これらの部分は「置換要素」と呼ばれてもよい。

30

【0030】

置換基は、アルブミンと非共有結合を形成することができ、それにより、血流中での化合物の循環が促進され、したがって、融合化合物とアルブミンとの凝集体が化合物の遊離形態を放出するために緩徐にしか崩壊しないため、化合物が血流中に存在する時間を長期化する効果を有してもよく、したがって、置換基が、全体として、「アルブミン結合部分」とも呼ばれる場合があり、置換基が「長期化効果」を有すると言われてもよい。置換基は、アルブミン結合、ひいては長期化に特に関連する部分を含んでもよく、この部分は「プロトラクター」または「長期化部分」と呼ばれてもよい。置換基は、遠位カルボン酸を有する親油性部分であってもよい。

40

【0031】

置換基は、長期化部分とポリペプチドへの結合点との間の部分を含んでもよく、この部分は「リンカー」と呼ばれてもよい。リンカーは、いくつかの「リンカー要素」を含んでもよい。リンカー要素は、それらが分子の全体的な特性を改善するように、例えば、それらが経口バイオアベイラビリティ、変換半減期、または長期化効果を改善し、したがって、化合物の経口投与時の全体的な曝露プロファイルを改善するように選択され得る。

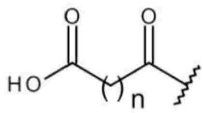
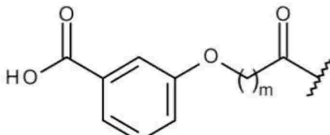
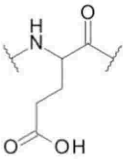
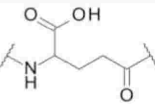
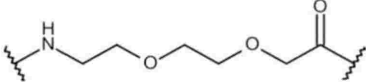
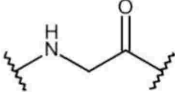
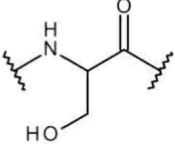
50

【0032】

長期化部分、リンカー、および他の構造要素を説明するために使用される命名法は、当該技術分野における通常通りであり、例えば、*—C O—*はカルボニルを指し、—C H 2—はメチレンを指し、—C O O Hはカルボン酸を指し、「—」は共有結合を指す。置換基要素の非限定的な例を表2に列挙する。

【表2】

表2：置換基要素の非限定的な例

参照	構造
化学式1	 (式中、n = 12 ~ 18)
化学式2	 (式中、m = 9)
化学式3	
化学式4	
化学式5	
化学式6	
化学式7	

【0033】

本明細書で使用される「親油性部分」という用語は、6 ~ 30個の炭素原子、好ましくは6個超 ~ 20個未満の炭素原子を有する脂肪族および／または環状炭化水素部分を含む部分を指す。親油性部分に関連して本明細書で使用される「遠位カルボン酸」という用語は、隣接する部分との親油性部分の結合点に対して親油性部分の最も遠い（末端）点に結合しているカルボン酸を指し、例えば、本発明の化合物では、遠位カルボン酸を有する親油性部分（例えば、化学式1および化学式2）は長期化部分であり、カルボン酸は、隣接するリンカー要素との親油性部分の結合点に対して親油性部分の最も遠い（末端）点に結合している（例えば、化学式3および化学式4）。遠位カルボン酸を有する親油性部分の非限定的な例は、化学式1および化学式2である。

【0034】

一実施形態では、本発明のプロドラッグは、ジペプチドプロドラッグ部分に結合した置換基を含む。本発明の一実施形態では、置換基は、長期化効果を有する。本発明の一実施

形態では、置換基は、遠位カルボン酸を有する親油性部分を含む。本発明の一実施形態では、遠位カルボン酸を有する親油性部分は、化学式 1 および化学式 2 から成る群から選択される。一実施形態では、化学式 1 の n は、12、14、16、または 18 である。一実施形態では、化学式 1 の n は、14 または 16 である。本発明の一実施形態では、置換基は、化学式 3 および化学式 4 から成る群から選択される部分を含む。本発明の一実施形態では、置換基は、式 I I : $A_5 - A_4 - A_3 - A_2 - A_1 - *$ (式 I I) のものである部分を含む。本発明の一実施形態では、 $*$ は、 X との結合点を寄付する。本発明の一実施形態では、 A_1 は、化学式 3、化学式 4、化学式 5、化学式 6、および化学式 7 から成る群から選択されるか、または存在しない。本発明の一実施形態では、 A_2 および A_3 の各々は、個々に、化学式 3、化学式 4、および化学式 5 から成る群から選択されるか、または存在しない。本発明の一実施形態では、 A_4 は、化学式 3 または化学式 4 である。本発明の一実施形態では、 A_5 は、化学式 1 および化学式 2 から成る群から選択される。本発明の一実施形態では、残基 A_5 、 A_4 、 A_3 、 A_2 、 A_1 は、アミド結合を介して相互連結されている。

10

【0035】

プロドラッグ

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、インビボでの酵素的または非酵素的化学プロセスによる化学変換を受けて、親薬剤の放出をもたらす化合物を指す。本明細書で使用される「親薬剤」という用語は、プロドラッグの変換時にプロドラッグから放出される薬理的に活性な化合物を指す。プロドラッグに関して本明細書で使用される「変換」という用語は、プロドラッグが酵素的または非酵素的様式で変換されて、親薬剤の放出をもたらすプロセスを指す。変換が起こる速度は、「変換半減期」によって定量化され得る。「変換半減期」は、変換の結果としてプロドラッグの濃度を半減させるのに必要な時間の長さである。「変換半減期」は、「プロドラッグから薬剤への変換半減期」または「プロドラッグから親薬剤への変換半減期」とも呼ばれる場合がある。

20

【0036】

インタクトなプロドラッグは、意図された薬理的活性をかなりの程度までは発揮せず、例えば、意図された薬理的活性を対象とする治療レジメンと不適合なものにする程度までは発揮しない。親薬剤が放出されると、親薬剤からプロドラッグの意図される治療に関連する薬理的活性が生じる。親薬剤がプロドラッグから放出される場合、これは、その「遊離形態」とであると言われる。プロドラッグは、末端ジペプチド系アミド延長部の分子内環化時に所望の変換を達成することができ、その際に、延長部が親薬剤から切断されて、親薬剤のその遊離形態での放出がもたらされる。かかる分子内環化は、例えば、ジケトピペラジン (DKP) 形成を介して、生理学的条件下で酵素非依存性プロセスとして起こり得る。DKP 形成を介して変換されるプロドラッグでは、変換時に親薬剤が放出される部分は、「DKP 形成部分」と呼ばれる。本発明のプロドラッグは、DKP 形成部分のジペプチド部分と親薬剤の脂肪族アミン基との間に一時的なアミド結合を有してもよい。変換半減期は、DKP 形成部分の構造的性質に影響され得る。例えば、望ましい変換半減期は、本出願で例示される DKP 形成部分のジペプチドを使用することによって得られてもよい。変換半減期は、DKP 形成部分が連結している親薬剤の脂肪族アミノ酸の構造的性質によって影響され得る。例えば、望ましい変換半減期は、本出願で例示される親薬剤の N 末端アミノ酸残基を使用することによって得られてもよい。DKP 形成部分は、親薬剤と結合したジペプチド系延長部であってもよい。DKP 形成部分は、ジペプチド以外の構造要素、例えば、ジペプチドと共有結合した置換基をさらに含んでもよい。DKP 形成部分は、不活性であっても、薬理的活性に関連していてもよい。本発明のプロドラッグの変換は、主に非酵素的様式で生じる。本発明の一態様では、本発明のプロドラッグは、DKP 形成部分を含む。

30

40

【0037】

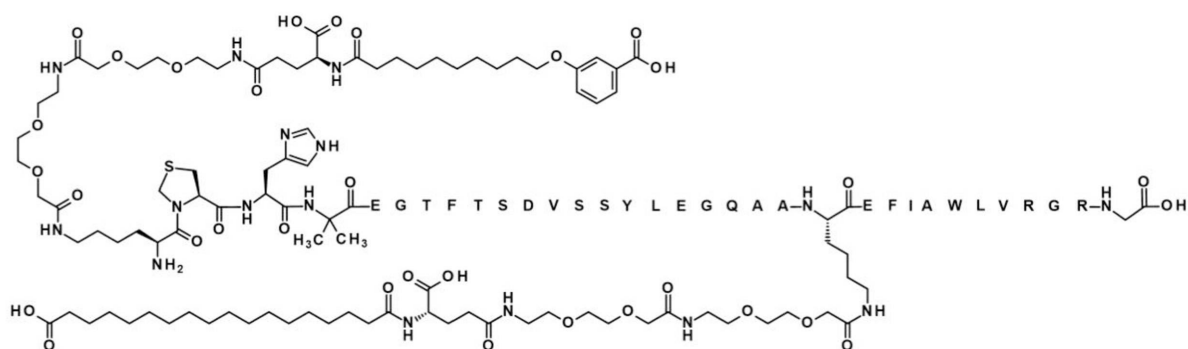
親薬剤として DKP 形成部分およびセマグルチドを含む本発明の化合物に使用される命名法の例を以下に提供する： $N\{\epsilon 26\} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [$

50

〔(4S)‐4‐カルボキシ‐4‐(17‐カルボキシヘプタデカ‐ノイルアミノ)ブタノイル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕‐N{ε}‐〔2‐〔2‐〔2‐〔〔2‐〔2‐〔2‐〔〔(4S)‐4‐カルボキシ‐4‐〔10‐(3‐カルボキシフェ‐ノキシ)デカノイルアミノ〕ブタノイル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕Lys‐Thz‐〔Aib8, Arg34〕‐GLP‐1‐(7‐37)‐ペプチド。この化合物において、DKP形成部分は、Lys残基およびThz残基を含む。部分「〔2‐〔2‐〔2‐〔〔2‐〔2‐〔2‐〔〔(4S)‐4‐カルボキシ‐4‐〔10‐(3‐カルボキシフェ‐ノキシ)デカノイルアミノ〕ブタノイル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕」は、DKP形成部分のLys残基のイブシロンアミノ基に結合する。親薬剤は、8位がAibで置換され、34位がArgで置換され、部分「〔2‐〔2‐〔2‐〔〔2‐〔2‐〔2‐〔〔(4S)‐4‐カルボキシ‐4‐(17‐カルボキシヘプタデカ‐ノイルアミノ)ブタノイル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕アミノ〕エトキシ〕エトキシ〕アセチル〕」が26位でLys残基のイブシロンアミノ基に結合したGLP‐1‐(7‐37)の類似体である。化合物の完全な構造を以下に示す。

10

【化1】



20

【0038】

一実施形態では、本発明の化合物は、プロドラッグ、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミドである。一実施形態では、本発明の化合物は、式I：X‐Y‐Z（式I）を含む。本発明の一実施形態では、Zは、親薬剤である。本発明の一実施形態では、X‐Yは、DKP形成部分である。本発明の一実施形態では、Xは、アミノ酸である。本発明の一実施形態では、Xは、Ala、Arg、Asn、Asp、His、Leu、Lys、D‐Lys、Phe、Ser、Orn、およびDabから成る群から選択される。本発明の一実施形態では、Xは、アミノ酸である。本発明の一実施形態では、Xは、Lys、D‐Lys、Orn、およびDabから成る群から選択される。本発明の一実施形態では、Xは、アミノ酸である。本発明の一実施形態では、Xは、Asp、Lys、およびD‐Lysから成る群から選択される。本発明の一実施形態では、Yは、ThzおよびD‐Thzから成る群から選択される。本発明の一実施形態では、Zは、GLP‐1ポリペプチドを含む。本発明の一実施形態では、GLP‐1ポリペプチドのN末端アミノ基は、アミド結合を介してYに連結している。本発明の一実施形態では、GLP‐1ポリペプチドのN末端残基は、Hisである。本発明の一実施形態では、GLP‐1ポリペプチドは、GLP‐1類似体である。本発明の一実施形態では、GLP‐1類似体は、GLP‐1(7‐37)(配列番号1)と比較して、最大3個のアミノ酸変化を有する。本発明の一実施形態では、GLP‐1類似体は、GLP‐1(7‐37)(配列番号1)と比較して、最大2個のアミノ酸変化を有する。本発明の一実施形態では、Zは、GLP‐1誘導体である。本発明の一実施形態では、Zは、セマグルチドである。一実施形態では、Xは、任意選択で置換基を担持するが、但し、Xが置換基を担持する場合、Xは、Lys、D‐Lys、Dab、およびOrnから成る群から選択される。一実施形態では、Xは、Lys、D‐Lys、Dab、およびOrnから成る群から選択され、Xは、置換基を

30

40

50

担持する。

【0039】

一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 8、化学式 9、化学式 10、化学式 11、化学式 12、化学式 13、化学式 14、化学式 15、化学式 16、化学式 17、化学式 18、化学式 19、化学式 20、化学式 21、化学式 22、化学式 23、化学式 24、化学式 25、化学式 26、化学式 27、化学式 28、化学式 29、化学式 30、化学式 31、化学式 32、化学式 33、化学式 34、および化学式 35 から成る群から選択されるか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミドである。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 8、化学式 9、化学式 10、化学式 11、化学式 12、化学式 13、化学式 14、化学式 15、化学式 16、化学式 17、化学式 18、化学式 19、化学式 20、化学式 21、化学式 22、および化学式 23 から成る群から選択されるか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミドである。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 8 である。

一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 9 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 10 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 11 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 12 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 13 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 14 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 15 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 16 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 17 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 18 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 19 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 20 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 21 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 22 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 23 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 24 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 25 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 26 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 27 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 28 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 29 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 30 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 31 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 32 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 33 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 34 である。一実施形態では、本発明の化合物は、化学式 35 である。

【0040】

セマグルチド

セマグルチドは、GLP-1 誘導体である。ヒト GLP-1 (7-37) と比較して、セマグルチドは、8 位に Aib、34 位に Arg、および 26 位に Lys の側鎖と共有結合した置換基を有する。セマグルチドのアミノ酸配列は、「[Aib8, Arg34] - GLP-1 - (7-37) - ペプチド」として配列表に含まれ、本明細書ではそのように記載され得る。セマグルチドのアミノ酸配列は、GLP-1 ポリペプチドである。セマグルチドのアミノ酸配列は、GLP-1 受容体作動薬である。セマグルチドのアミノ酸配列は、ヒト GLP-1 (7-37) と比較して、2つのアミノ酸変化を有する GLP-1 類似体である。セマグルチドのアミノ酸配列は、配列番号 2 として配列表に含まれる。

【0041】

セマグルチドの化学名は、 $N-\epsilon^{26}-[2-(2-\{2-[2-(2-\{2-[(S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカノイルアミノ)ブチリルアミノ]エトキシ\}エトキシ)アセチルアミノ]エトキシ\}エトキシ)アセチル][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)$ である。

【0042】

セマグルチドは以下の構造を有する。

10

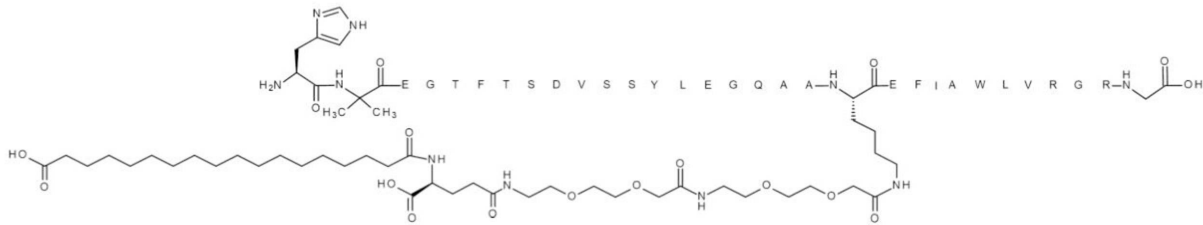
20

30

40

50

【化 2】



セマグルチドの開発は、Lau et al: 「Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide」, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 58, no. 18 (2015), p. 7370-7380に記載されている。セマグルチドは、2型糖尿病の治療にはOzempic（登録商標）およびRybelsus（登録商標）として、ならびに慢性的な体重管理の治療にはWegovy（登録商標）として市販されている。セマグルチドは、国際公開第2006/097537号に記載されるものなど、当業者に公知の方法を使用して調製され得る。

【0043】

セマグルチドは、ヒトにおいて約1週間の終末相半減期を有する。セマグルチドは、2型糖尿病を有する成人のための注射用処方薬であるOzempic（登録商標）の活性薬剤であり、食事および運動とともに血糖を改善することができる。Ozempic（登録商標）の投薬頻度は、週1回である。セマグルチドはまた、2型糖尿病を有する成人のための経口処方薬であるRybelsus（登録商標）の活性薬剤であり、食事および運動とともに血糖を改善することができる。Rybelsus（登録商標）は、1日1回、錠剤で経口的に投薬される。1日1回の経口投薬に代わる週1回の経口投薬による治療レジメンにより、改善された患者の利便性および患者の遵守が得られてもよい。セマグルチドの特性は、週1回の経口投薬には最適ではない。セマグルチドは、それが体内に吸収されると好適な速度でセマグルチドに変換される好適なプロドラッグとして投与される場合、週1回の経口投薬に適合性となり得る。かかるセマグルチドプロドラッグを設計することは、利用可能な治療選択肢の大幅な改善を構成するであろう。一実施形態では、本発明のプロドラッグの親薬剤は、セマグルチドである。

【0044】

機能特性

薬理学的に活性な化合物の治療的な使用は、例えば、薬物動態特性がその化合物の投与後に所望の曝露に到達するのに好適ではないため、好適ではない薬物動態特性によって妨げられ得る。プロドラッグ技術を使用して、薬物動態特性を改善する、例えば、週1回の経口投薬に好適なものにすることができる。プロドラッグの投与後の親薬剤の曝露レベルは、プロドラッグから薬剤への変換半減期に依存し、したがって、好適な変換半減期を得ることにより、化合物が特定の投薬レジメン（例えば、週1回の投与）に好適なものになり得る。プロドラッグの投与後の親薬剤の曝露レベルは、親薬剤の観察された終末相半減期に依存し、したがって、好適な終末相半減期を得ることにより、化合物が特定の投薬レジメン（例えば、週1回の投与）に好適なものになり得る。経口投与されるプロドラッグの好適性は、消化管での吸収後に全身循環に到達するそれらの能力に依存し、したがって、好適な経口バイオアベイラビリティを得ることにより、化合物が経口投与（例えば、週1回の経口投与）に好適なものになり得る。

【0045】

第1の機能的態様によれば、本発明の化合物は、例えば、ヒトにおける週1回の投与に好適な、望ましい変換半減期を有する。第2の機能的態様によれば、本発明の化合物は、例えば、ヒトにおける週1回の投与に好適な、親薬剤の望ましい観察された終末相半減期と関連する。第3の機能的態様によれば、本発明の化合物は、例えば、ヒトにおける経口

投与に好適な、望ましい経口バイオアベイラビリティを有する。

【0046】

変換半減期

プロドラッグから薬剤への変換が起こる速度は、変換半減期によって定量化され得る。本明細書で使用される「変換半減期」という用語は、変換の結果としてプロドラッグの濃度を半減させるのに必要な時間の長さを指す。ヒトにおける週1回の経口投薬が意図されるセマグルチドのプロドラッグに好適な変換半減期は、pH 7.4および37℃で、インビトロで測定した場合、3.0～21日である。ヒトにおける週1回の経口投薬が意図されるセマグルチドのプロドラッグに好ましい変換半減期は、pH 7.4および37℃で、インビトロで測定した場合、3.0～14日である。

10

【0047】

プロドラッグは、末端ジペプチド系アミド延長部の分子内環化時に所望の変換を達成することができ、その際に、延長部が親薬剤から切断されて、親薬剤のその遊離形態での放出がもたらされる。かかる分子内環化は、例えば、ジケトピペラジン（DKP）形成を介して、生理学的条件下で酵素非依存性プロセスとして起こり得る。DKP形成を介して変換されるプロドラッグでは、変換時に親薬剤が放出される部分は、DKP形成部分と呼ばれる。変換半減期は、とりわけ、DKP形成部分の性質に依存し、したがって、例えば、DKP形成部分の分子設計を用いて、変換半減期を改善して（例えば、それを週1回の経口投与に好適なものにして）、プロドラッグの特性をある特定の投薬レジメン（例えば、週1回の経口投与）に好適なものにすることができる。

20

【0048】

変換半減期は、例えばpH 7.4および37℃で、インビトロで測定することができる。プロドラッグから薬剤への変換半減期は、変換半減期を測定するための一般的な方法に記載されているように測定することができる。一実施形態では、本発明の化合物は、プロドラッグである。本発明の一実施形態では、プロドラッグは、プロドラッグから親薬剤への変換半減期が、pH 7.4および37℃で、インビトロで測定した場合、少なくとも3.0日である。本発明の一実施形態では、プロドラッグは、プロドラッグから親薬剤への変換半減期が、pH 7.4および37℃で、インビトロで測定した場合、3.0～21日、好ましくは3.0～14日である。

【0049】

観察された終末相半減期

多くの薬剤は、最初に急な勾配をたどり、その後に浅い勾配をたどる二相性の血漿配置曲線を呈する。浅い勾配をたどる相は、「終末相」と呼ばれてもよい。本明細書で使用される「終末相半減期」という用語は、化合物の血漿濃度が終末相中に半減するのに必要な時間を指す。遊離形態で投与された場合の薬剤の終末相半減期は、プロドラッグとして投与された場合、遊離形態での薬剤の連続放出がインビボでのプロドラッグの変換時に起こるため、プロドラッグとして投与された場合の薬剤の半減期とは異なる。したがって、プロドラッグは、薬剤がゆっくりと放出されるデポーとして作用する。プロドラッグとして投与される場合、親薬剤の終末相半減期は、「観察された終末相半減期」とも呼ばれる場合がある。プロドラッグに関して使用される場合、「観察された終末相半減期」という用語は、プロドラッグの変換時に放出される親薬剤の観察された終末相半減期を指すことを理解されたい。

30

40

【0050】

ヒトにおける週1回の経口投与に好適な観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、80時間超、または好ましくは90時間超、または最も好ましくは100時間超であってもよい。ヒトにおける週1回の経口投与に好適な観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、250時間未満、または好ましくは180時間未満であってもよい。ヒトにおける週1回の経口投与に好適な観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、90～250時間の範囲であってもよく、または好ましくは100～180時間の範囲であってもよい。

50

【0051】

観察された終末相半減期は、ミニブタで決定してもよい。観察された終末相半減期は、終末相半減期を測定するための一般的な方法に記載されているように測定することができる。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、80時間超である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、90時間超である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、100時間超である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、110時間超である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、120時間超である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、200時間未満である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、190時間未満である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、180時間未満である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、170時間未満である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、160時間未満である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、80～200時間である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、90～180時間である。本発明の一実施形態では、本発明のプロドラッグの観察された終末相半減期は、ミニブタで決定した場合、120～160時間である。

10

20

【0052】

経口バイオアベイラビリティ

薬理学的に活性な化合物による経口治療は、バイオアベイラビリティが乏しいため、妨げられる場合がある。「バイオアベイラビリティ」という用語は、投与後に全身循環に到達する化合物の能力を指し、投与時に全身循環に到達する化合物用量の分率度 (fractional extent) として定量化され得る。経口投与用の薬剤の経口吸収性が高い (すなわち、経口投与後に消化管からの吸収性が高い) ことが望ましく、これは、高い吸収性が、薬剤の意図される全身濃度に到達するのに必要な用量を減少させ、したがって、例えば、錠剤サイズを小さくし、製造コストを削減することができるためである。

30

【0053】

本明細書で使用される「経口バイオアベイラビリティ」という用語は、経口投与後に全身循環に到達する化合物の能力を指す。経口バイオアベイラビリティは、化合物が経口投与後に消化管に吸収される程度を反映する。言い換えれば、高い経口バイオアベイラビリティは、高い経口吸収性に関連する。薬剤の高い経口バイオアベイラビリティは、経口投与後の高い薬剤曝露に関連する。プロドラッグの高い経口バイオアベイラビリティは、プロドラッグの高い吸収と関連し、プロドラッグの親薬剤へのインビボ変換後に、親薬剤の高い曝露をもたらす。経口バイオアベイラビリティは、例えば国際公開第2019/149880号に記載されるように、ビーグル犬において吸収促進剤ナトリウムN-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリレート (SNAC) との配合物で測定され得る。

40

【0054】

経口バイオアベイラビリティは、経口バイオアベイラビリティを測定するための一般的な方法に記載されるように測定され得る。一実施形態では、本発明の化合物は、高い経口バイオアベイラビリティを有する。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、セマグルチドと同様である。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、セマグルチドに劣らない。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、少なくともセマグルチドと同程度に高い。一実施形

50

態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、ヒトにおける週1回の経口投薬に好適なものである。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において決定され、 $C_{max}/\text{用量} [kg/L]$ として測定される。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $C_{max}/\text{用量} [kg/L]$ として測定され、 $C_{max}/\text{用量} [kg/L]$ は、0.10超であり、好ましくは0.15超であり、好ましくは0.20超であり、好ましくは0.25超であり、および最も好ましくは0.30超である。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において決定され、 $AUC/\text{用量} [kg \times \text{時間}/L]$ として測定される。一実施形態では、本発明の化合物は、経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において決定され、 $AUC/\text{用量} [kg \times \text{時間}/L]$ として測定され、 $AUC/\text{用量} [kg \times \text{時間}/L]$ は、2.0超であり、好ましくは5.0超であり、好ましくは10.0超であり、好ましくは15.0超であり、および最も好ましくは20.0超である。

10

20

30

40

50

【0055】

GLP-1 活性

本明細書で使用される「GLP-1 活性」という用語は、GLP-1 受容体を活性化する化合物の能力を指す。したがって、GLP-1 活性は、「GLP-1 効力」とも呼ばれる場合がある。GLP-1 活性は、インビトロ効力、すなわち機能的 GLP-1 受容体アッセイにおける性能、より詳細には、クローン化ヒト GLP-1 受容体を発現する細胞株における cAMP 形成を刺激する能力として測定されてもよい。GLP-1 活性は、 EC_{50} 値として表すことができる。GLP-1 受容体と結合する化合物の能力も、GLP-1 活性の尺度として使用することができる。この場合、GLP-1 活性は「GLP-1 受容体親和性」と呼ばれてもよく、活性は IC_{50} 値として表されてもよい。GLP-1 活性を調査する方法は当該技術分野で公知であり、例えば、国際公開第2011/073328号、国際公開第2011/080102号、および国際公開第2012/062803号に記載されている。

【0056】

薬学的効能／医学的使用

本発明はまた、医薬として使用するための本発明の化合物に関する。本明細書で使用される「治療」という用語は、それを必要とする任意のヒト対象者の医学的治療を指す。治療は、予防的 (preventive)、予防的 (prophylactic)、緩和的、対症的、および／または治療的であり得る。当該治療のタイミングおよび目的は、対象者の健康状態に従って、個体によって異なり得る。

【0057】

一実施形態では、本発明の化合物は、(i) あらゆる形態の糖尿病、(ii) 肥満、(iii) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、(iv) 心血管疾患、(v) 神経変性障害、(vi) 慢性腎臓疾患 (CKD)、(vii) 糖尿病性腎臓疾患 (DKD)、(viii) 末梢動脈疾患 (PAD)、ならびに／または (ix) 心不全 (HF) の治療および／または予防のために使用されてもよい。

【0058】

一実施形態では、本発明は、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、および (ix) のうちの1つ以上を治療する方法に関し、それを必要とする患者に、有効量の本発明の化合物を、任意選択で1つ以上の追加の治療活性化合物と組み合わせられて投与することを含む。

【0059】

一実施形態では、本発明の化合物は、あらゆる形態の糖尿病、例えば、高血糖、2型糖尿病、耐糖能障害、1型糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、MODY (若年発症成人型糖尿病)、ならびに妊娠糖尿病の治療および／もしくは予防、または HbA1C の低減が治療目標である疾患のために使用される。一実施形態では、化合物は、心血管疾患、例え

ば、X症候群、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、冠動脈疾患、再灌流障害、脳卒中、脳虚血、早期心疾患もしくは早期心血管疾患、左心室肥大、冠動脈疾患、高血圧、本態性高血圧、急性高血圧緊急事態、心筋症、心機能不全、運動不耐性、急性および／もしくは慢性心不全、不整脈（arrhythmia）、不整脈（cardiac dysrhythmia）、失神（syncope）、狭心症、心臓バイパスおよび／もしくはステント再閉塞、間欠性跛行（閉塞性アテローム性動脈硬化症）、拡張機能障害、および／もしくは収縮機能障害；ならびに／または血圧の低減、例えば、収縮期血圧の低減の治療のために使用することができる。一実施形態では、化合物は、以下の臨床転帰のうちの1つ以上が治療目標である、脂質異常症および／または疾患の治療のために使用される：総血清脂質の低下；HDLの増加；スモールデンズLDLの低下；VLDLの低下；トリグリセリドの低下；コレステロールの低下；ヒトにおけるリポタンパク質a（Lp（a））の血漿レベルの低下；アポリポタンパク質A（apo（A））の生成の阻害。一実施形態では、化合物は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の治療に使用することができる。一実施形態では、本発明の化合物は、あらゆる形態のHF、例えば、低減した駆出率を伴う心不全（HF rEF）、中程度の駆出率を伴う心不全（HF m rEF）、および／または保持された駆出率を伴う心不全（HF pEF）の治療および／または予防のために使用される。

10

【0060】

一実施形態では、本発明の化合物は、以下の臨床転帰のうちの1つ以上が治療目標である肥満および／または摂食障害の治療のために使用される：食物摂取量の減少、エネルギー消費の増加、体重の減少、食欲の抑制、満腹感の誘導。一実施形態では、化合物は、神経変性障害の治療に使用される。

20

【0061】

本発明の化合物による治療は、例えば、心血管治療薬、抗糖尿病薬、および／または抗肥満薬から選択される、1つ以上の追加の薬理的に活性な物質と組み合わせることもできる。これらの薬理的に活性な物質の例は、変力物質、ベータアドレナリン受容体遮断剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、アンギオテンシンII受容体拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、エンドセリン拮抗剤、レニン阻害剤、利尿剤、アルドステロン受容体遮断剤、エンドセリン受容体遮断剤、アルドステロン合成酵素阻害剤、CETP阻害剤、リラキシン、PCSK9阻害剤、BNPおよびNEP阻害剤、GLP-1類似体、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、DPP-IV阻害剤、SGLT2阻害剤である。本発明の化合物による治療は、心臓外科手術と組み合わせることもできる。

30

【0062】

医薬組成物

本発明はまた、本発明の化合物を含む医薬組成物（医薬製剤とも呼ばれる）にも関する。一実施形態では、化合物を含む医薬組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0063】

本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、アミド、もしくはエステルと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物は、当該技術分野で公知のように調製され得る。

40

【0064】

「賦形剤」という用語は、活性治療成分以外の任意の成分を広く指す。賦形剤は、不活性物質、非活性物質、および／または医薬的に活性でない物質であってもよい。賦形剤は、例えば、担体、ビヒクル、希釈剤、錠剤補助剤などの様々な目的を果たし、ならびに／または活性物質の投与および／もしくは吸収を改善するように機能し得る。様々な賦形剤を伴った薬学的に活性な成分の製剤は、当該技術分野で公知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy（例えば、第19版（1995年）、およびいずれかのそれ以降の版）を参照されたい

50

。医薬組成物の追加の任意選択の成分には、例えば、湿潤剤、乳化剤、抗酸化剤、増量剤、金属イオン、油性賦形剤、タンパク質が含まれる。賦形剤の非限定的な例は、溶媒、希釈剤、緩衝剤、防腐剤、等張化剤、キレート剤、界面活性剤、および安定剤である。

【0065】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、いくつかの剤形、例えば、溶液、懸濁液、錠剤、およびカプセル剤であってもよい。好ましくは、本発明の化合物を含む医薬組成物は、経口投与に好適であり、例えば、好ましい実施形態では、本発明の化合物を含む医薬製剤は、例えば、国際公開第2019/149880号または国際公開第2019/215063号に記載されるように、化合物が吸収促進剤N-(8-[2-ヒドロキシベンゾイル]アミノ)カプリル酸ナトリウム(SNAC)と配合される錠剤の形態で調製される。

10

【0066】

好ましい実施形態では、本発明の化合物を含む医薬組成物は、化合物について示されるものと同じ薬学的効能のために使用される。

【0067】

製造プロセス

本発明の化合物(またはその断片)は、古典的なペプチド合成、例えば、t-BocもしくはFmoc化学または他の十分に確立された技法を使用する固相ペプチド合成によって調製することができ、例えば、Greene and Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 1999、Florencio Zaragoza Dorwald, 「Organic Synthesis on solid Phase», Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000、および「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis», Edited by W. C. Chan and P. D. White, Oxford University Press, 2000を参照されたい。加えて、または代替的に、化合物(またはその断片)は、全体または一部を組換え法、すなわち、類似体をコードするDNA配列を含み、かつペプチドの発現を可能にする条件下で適切な栄養培地中でペプチドを発現することができる宿主細胞を培養することによって、生成され得る。これらのペプチドの発現に好適な宿主細胞の非限定的な例は、Escherichia coli、Saccharomyces cerevisiae、および哺乳動物BHKまたはCHO細胞株である。コード化されていないアミノ酸を含む本発明のそれらの誘導体は、例えば、実験パートに記載するように生成してもよい。または、例えば、Hodgson et al: 「The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids», Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430を参照されたい。

20

30

【0068】

本発明の誘導体を調製する方法の特定の例は、実験パートに含める。

【0069】

実施形態のリスト

40

1. 式I:

X-Y-Z (式I)

(式中、Xがアミノ酸であり、

Yが、ThzおよびD-Thzから成る群から選択され、

Zが、GLP-1ポリペプチドを含む)を含む化合物、

またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミド。

2. Xが、Ala、Arg、Asn、Asp、His、Leu、Lys、D-Lys、Phe、Ser、Orn、およびDabから成る群から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

3. Xが、Lys、D-Lys、Orn、およびDabから成る群から選択される、

50

先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

４． X が、L y s、O r n、および D a b から成る群から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

５． G L P－１ポリペプチドの N 末端アミノ基が、アミド結合を介して Y に連結している、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

６． G L P－１ポリペプチドの N 末端残基が、H i s である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

７． G L P－１ポリペプチドが、G L P－１類似体である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

８． G L P－１ポリペプチドが、G L P－１類似体であり、G L P－１類似体が、G L P－１（７－３７）（配列番号１）と比較して、最大３個のアミノ酸変化を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

９． G L P－１ポリペプチドが、G L P－１類似体であり、G L P－１類似体が、G L P－１（７－３７）（配列番号１）と比較して、最大２個のアミノ酸変化を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１０． Z が、G L P－１誘導体である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１１． Z が、セマグルチドである、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１２． X が、アミド結合を介して Y に連結している、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１３． X が、任意選択で置換基を担持するが、但し、X が置換基を担持する場合、X は、L y s、D－L y s、D a b、および O r n から成る群から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１４． X が、置換基を担持するが、但し、X が置換基を担持する場合、X は、L y s、D－L y s、D a b、および O r n から成る群から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１５． X が、L y s、D－L y s、D a b、および O r n から成る群から選択され、X が、置換基を担持する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１６． 置換基が、イプシロン－アミノ基を介して L y s に、イプシロン－アミノ基を介して D－L y s に、ガンマ－アミノ基を介して D a b に、またはデルター－アミノ基を介して O r n に結合している、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１７． 置換基が、長期化効果を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１８． 置換基が、長期化部分を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

１９． 置換基が、X の側鎖アミノ基へのアミド結合を介して結合している、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

２０． 置換基が、遠位カルボン酸を有する親油性部分を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

２１． 置換基が、化学式 １ および化学式 ２ から成る群から選択される部分を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

２２． 化学式 １ の n が、１２、１４、１６、または １８ である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

２３． 化学式 １ の n が、１４または １６ である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

２４． 置換基が、化学式 ３ および化学式 ４ から成る群から選択される部分を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

２５． 置換基が、式 I I :

A₅－A₄－A₃－A₂－A₁－＊（式 I I）

（式中、＊が、X との結合点を寄付し、

A₁ が、化学式 ３、化学式 ４、化学式 ５、化学式 ６、および化学式 ７ から成る群から選択されるか、または存在せず、

A₂ および A₃ の各々が、個々に、化学式 ３、化学式 ４、および化学式 ５ から成る群か

10

20

30

40

50

ら選択されるか、または存在せず、

A₄が、化学式3または化学式4であり、

A₅が、化学式1および化学式2から成る群から選択される)のものである、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

26. 残基A₅、A₄、A₃、A₂、A₁が、アミド結合を介して相互連結している、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

27. 化合物が、化学式8、化学式9、化学式10、化学式11、化学式12、化学式13、化学式14、化学式15、化学式16、化学式17、化学式18、化学式19、化学式20、化学式21、化学式22、化学式23、化学式24、化学式25、化学式26、化学式27、化学式28、化学式29、化学式30、化学式31、化学式32、化学式33、化学式34、および化学式35から成る群から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミド。

10

28. 化合物が、化学式8、化学式9、化学式10、化学式11、化学式12、化学式13、化学式14、化学式15、化学式16、化学式17、化学式18、化学式19、化学式20、化学式21、化学式22、化学式23から成る群から選択される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、もしくはアミド。

29. 化合物が、プロドラッグであり、Zが、親薬剤である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

20

30. 化合物が、プロドラッグであり、X-Yが、DKP形成部分である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

31. 化合物が、プロドラッグであり、Zが、親薬剤であり、X-Yが、DKP形成部分である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

32. 化合物が、変換半減期を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

33. 化合物が、週1回の投薬に好適な変換半減期を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

34. 化合物が、長い変換半減期を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

35. 変換半減期が、37℃およびpH7.4で、インビトロで測定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

30

36. 変換半減期が、変換半減期を測定するための一般的な方法に記載されるように測定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

37. 変換半減期が、少なくとも3.0日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

38. 変換半減期が、少なくとも4.0日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

39. 変換半減期が、少なくとも5.0日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

40. 変換半減期が、少なくとも6.0日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

40

41. 変換半減期が、3.0～21日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

42. 変換半減期が、3.0～14日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

43. 変換半減期が、37℃およびpH7.4で測定され、変換半減期が、3.0～21日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

44. 変換半減期が、37℃およびpH7.4で測定され、変換半減期が、3.0～14日である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

45. 変換半減期が、プロドラッグから薬剤への変換半減期である、先行する実施形

50

態のいずれかに記載の化合物。

46. 親薬剤が、プロドラッグの投与時に観察された終末相半減期を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

47. 親薬剤が、プロドラッグの投与時に週1回の投薬に好適な観察された終末相半減期を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

48. 親薬剤が、プロドラッグの投与時に長い観察された終末相半減期を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

49. 観察された終末相半減期が、プロドラッグの投与時に、ヒトにおける週1回の経口投薬に好適である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

50. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、80時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。 10

51. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、90時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

52. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、100時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

53. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、110時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

54. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、120時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

55. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、200時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。 20

56. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、190時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

57. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、180時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

58. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、170時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

59. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、160時間超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

60. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、80～200時間である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。 30

61. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、90～180時間である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

62. ミニブタにおけるプロドラッグの投与時に決定した、親薬剤の観察された終末相半減期が、120～160時間である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

63. 化合物が、経口バイオアベイラビリティを有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

64. 化合物が、高い経口バイオアベイラビリティを有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

65. 化合物が、セマグルチドと同様の経口バイオアベイラビリティを有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。 40

66. 化合物が、セマグルチドのバイオアベイラビリティに劣らない経口バイオアベイラビリティを有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

67. 化合物が、少なくともセマグルチドと同程度に高い経口バイオアベイラビリティを有する、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

68. 経口バイオアベイラビリティが、ヒトにおける週1回の経口投薬に好適である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

69. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬で決定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

70. 経口バイオアベイラビリティが、3mgの化合物、300mgのN-(8-(50

2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ) カプリル酸ナトリウム (S N A C)、および 7.7 mg のステアリン酸マグネシウムを含む錠剤の投与時にビーグル犬で決定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

71. 経口バイオアベイラビリティが、 $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ として測定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

72. 経口バイオアベイラビリティが、 $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ として測定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

73. 経口バイオアベイラビリティが、経口バイオアベイラビリティを測定するための一般的な方法に記載されるように決定される、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

74. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ として測定され、 $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ が、0.10 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

75. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ として測定され、 $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ が、0.15 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

76. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ として測定され、 $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ が、0.20 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

77. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ として測定され、 $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ が、0.25 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

78. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ として測定され、 $C_{max} / \text{用量} [kg / L]$ が、0.30 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

79. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ として測定され、 $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ が、2.0 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

80. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ として測定され、 $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ が、5.0 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

81. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ として測定され、 $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ が、10.0 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

82. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ として測定され、 $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ が、15.0 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

83. 経口バイオアベイラビリティが、ビーグル犬において $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ として測定され、 $AUC / \text{用量} [kg * \text{時間} / L]$ が、20.0 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

84. セマグルチドが、

$N - \epsilon^{26} - [2 - (2 - \{2 - [2 - (2 - \{2 - [(S) - 4 - \text{カルボキシ} - 4 - (17 - \text{カルボキシヘプタデカノイルアミノ}) \text{プチリルアミノ}] \text{エトキシ}\} \text{エトキシ}) \text{アセチルアミノ}] \text{エトキシ}\} \text{エトキシ}) \text{アセチル}] [Aib8, Arg34] GLP-1 - (7-37)$ である、先行する実施形態のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

50

て、(i) 糖尿病、(ii) 肥満、(iii) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、(iv) 心血管疾患、(v) 神経変性障害、(vi) 慢性腎臓疾患 (CKD)、(vii) 糖尿病性腎臓疾患 (DKD)、(viii) 末梢動脈疾患 (PAD)、ならびに／または (ix) 心不全 (HF) から成る群から選択される疾患を治療するための、使用。

【実施例】

【0070】

この実験パートは、略語のリストから始まり、化合物を調製するための一般的な方法のセクションおよび曝露プロファイルに関連する特性を測定するための方法のセクションが続く。本発明を例証するために、いくつかの具体的な実施例をセクションの各々に組み込んでいる。全ての実施例化合物を本明細書に記載の一般的な方法に従って調製した。

10

【0071】

略語

Aib:	α -アミノイソ酪酸
Boc:	tert-ブチルオキシカルボニル
CAD:	荷電エアロゾル検出器
Dab:	2, 4-ジアミノブタン酸
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DCM:	ジクロロメタン
DIC:	ジイソプロピルカルボジイミド
DKP:	ジケトピペラジン
DMF:	ジメチルホルムアミド
D-PBS	ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水
DTT	ジチオスレイトール
EDTA:	エチレンジアミン四酢酸
Fmoc:	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
Ado	8-アミノ-3, 6-ジオキサオクタン酸
HFIP:	1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールまたはヘキサフルオロイソプロパノール
HPLC:	高速液体クロマトグラフィー
LC:	液体クロマトグラフィー
LCMS:	液体クロマトグラフィー質量分析
MeCN	アセトニトリル
MQ:	Milli-Q
MS:	質量分析
Mtt:	4-メチルトリチル
Orn:	オルニチン
OtBu:	tert-ブトキシ
Oxyrna	Pure (登録商標): シアノーヒドロキシイミノ-酢酸エチルエステル
Pbf:	2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
RP:	逆相
RP-HPLC:	逆相高速液体クロマトグラフィー
RT:	室温
Sar:	サルコシン
SEC:	サイズ排除クロマトグラフィー
SNAC:	ナトリウムN-(8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ)カプリレート
SPPS:	固相ペプチド合成
tBu:	tert-ブチル
TCEP:	トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン

20

30

40

50

T F A : トリフルオロ酢酸
T h z : チアゾリジン-4-カルボン酸
T I P S : トリイソプロピルシラン
T r t : トリフェニルメチル (トリチル)
U P L C : 超高速液体クロマトグラフィー
U V : 紫外線

【0072】

本発明の化合物を調製するための一般的な方法

一態様では、本発明の誘導体は、本明細書の実施例に記載されているように調製することができる。一態様では、本発明の誘導体は、当該技術分野で公知であるように調製することができ、すなわち、ペプチドの調製は、古典的なペプチド合成、例えば、BocもしくはFmoc化学または他の十分に確立された技法を使用する固相ペプチド合成によって生成することができ、例えば、Greene and Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons, 1999、Florencio Zaragoza Dorwald, 「Organic Synthesis on solid Phase», Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000、および「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis», W. C. Chan and P. D. White編, Oxford University Press, 2000を参照されたい。

10

20

【0073】

脂肪酸および特殊アミノ酸の構成ブロック

オクタデカン二酸モノ-tert-ブチルエステルの合成を、国際公開第2010/102886号(27~28頁)に記載されるように行った。C14、C16、およびC20二酸の対応するモノ-tert-ブチルエステルを適宜調製した。10-(3-tert-ブトキシカルボニルフェノキシ)デカン酸の合成を、国際公開第2011/080103号(131頁)で9-(4-tert-ブトキシカルボニルフェノキシ)ウンデカン酸について記載されているように行った。

【0074】

Fmoc-Aib-OH、Boc-Dab(Fmoc)-OH、Fmoc-Glu(OH)-OtBu、Boc-Lys(Fmoc)-OH、Boc-Orn(Fmoc)-OH、Fmoc-Thz-OH、Fmoc-D-Thz-OHは、Iris BiotechまたはSigma-Aldrichから入手可能であった。

30

【0075】

ペプチド合成

ペプチドの調製を、Protein TechnologiesからのPreludeまたはSymphony X Solid Phase Peptide Synthesizer上で、Fmoc系化学を使用するSPPSを用いて行った。本方法で使用したFmoc保護アミノ酸は、以下の標準的に推奨されるものである：例えば、Anaspec、Bachem、Iris BiotechまたはNovabiochemから支給された、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、およびFmoc-Lys(Mtt)-OH。

40

【0076】

最終骨格アミノ酸については、アルファ-Boc保護アミノ酸を使用した：例えば、Bachem、Novabiochem、Iris BiotechまたはSigma-Al

50

d r i c hから支給された、B o c - A r g (P b f) - O H、B o c - A s n (T r t) - O H、B o c - A s p (O t B u) - O H、B o c - H i s (T r t) - O H、B o c - L e u - O H、B o c - L y s (A c) - O H、B o c - L y s (B o c) - O H、B o c - D - L y s (B o c) - O H、B o c - P h e - O H、B o c - S e r (t B u) - O H。

【0077】

F m o c 保護グリシン (F m o c - G l y - W a n g) を予めロードしたW a n g 樹脂を使用した。その後のアミノ酸は、S P P S 原理に従って、P r e l u d e またはS y m p h o n y X ペプチドシンセサイザによる段階的な手順で導入した。

【0078】

F m o c 脱保護は、D M F 中の20%ピペリジンで2×10分間行った。N末端アミノ酸のアルファ位への置換基の導入は、標準的なF m o c 保護アミノ酸を使用して達成した。ペプチドカップリングは、D I C / O x y m a P u r e を使用して実施した。アミノ酸 / O x y m a P u r e 溶液 (3~4倍のモル過剰でのD M F 中の0.3 M / 0.3 M) を最初に樹脂に加えた。次いで、同じモル当量のD I C を加えた (D M F 中の0.6 M) 。カップリング時間は1.5時間であった。いくつかの事例では、カップリング時間を増加させるか、またはカップリング工程を繰り返して、十分なレベルのカップリングを達成した。その後のキャッピング工程を、D M F およびD I P E A 中の1 M 無水酢酸を用いて実施した。

【0079】

配列のN末端におけるリシンのイプシロン窒素での置換基の導入は、B o c - L y s (F m o c) - O H を使用して達成した。配列のN末端におけるオルニチンのデルタ窒素での置換基の導入は、B o c - O r n (F m o c) - O H を使用して達成した。配列のN末端における2, 4-ジアミノブタン酸のガンマ窒素での置換基の導入は、B o c - D a b (F m o c) - O H を使用して達成した。

【0080】

26位におけるリシンのイプシロン窒素での置換基の導入のために、F m o c - L y s (M t t) - O H を使用した。M t t 基をH F I P / D C M / T I P S (75:22.5:2.5) (2×20分) で処理することにより除去し、続いてD C M およびD M F で洗浄した後、置換基をL y s のイプシロン窒素に導入した。

【0081】

一般的な切断方法

ペプチドをT F A / T I P S / H 2 O / D T T (95:2:2:1) で2時間切断した後、溶液を冷ジエチルエーテルに排出し、遠心分離した。エーテルをデカントし、ペプチドをジエチルエーテルで2回洗浄した。

【0082】

誘導体の精製および定量のための一般的な方法

粗ペプチドをM Q 水中の50%酢酸に溶解し、C18シリカゲルを含むカラムでの逆相分取H P L C (W a t e r s D e l t a P r e p 4000) によって精製した。溶出は、0.1% T F A を含むM Q 水中でM e C N の勾配を増加させて実施した。関連する画分を、U P L C を使用して分析した。純粋な標的ペプチドを含む画分をプールした。得られた溶液を分析し (U P L C、L C M S)、ペプチド誘導体をC A D 特異的H P L C 検出器 (V a n q u i s h T h e r m o - F i s c h e r H P L C - C A D) を使用して定量した。生成物をガラスバイアルに分注した。バイアルをミリ細孔ガラスファイバー前置フィルタでキャップした。凍結乾燥により、誘導体のトリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

【表 3】

一般的なLCMSの方法

システム	LC-システム: Waters Acquity UPLC H Class カラム: Waters Acquity BEH、C-18、1.7 μ m、2.1mm $\times$ 50mm 検出器: Waters Xevo G2-XS QToF
検出器セットアップ	イオン化方法: ES スキャン範囲: 50~4000amu 操作モード: MS解像度モード 正/負: 正モード 電圧: キャピラリー 3.00kV サンプルコーン: 40V ソース: 80V 温度: ソース 150℃ 脱溶媒和: 500℃ スキャン時間: 0.500秒 インタースキャン遅延: 0.014秒
条件	線形勾配: 5%~95% B 勾配泳動時間: 4.0分 合計泳動時間: 7.0分 流量: 0.4mL/分 カラム温度: 40℃
溶離液	溶剤A: 99.90% MQ-水、0.1%ギ酸 溶剤B: 99.90%アセトニトリル、0.1%ギ酸 溶剤C: 99.90%MQ水 0.1%TFA 勾配: A 90~0%、B 5~95%、C 5%
結果	実測質量は、化合物の見出されたモノアイソトピック質量 ($(M+z)/z$) である。 計算質量は、化合物について計算されたモノアイソトピック質量 ($(M+z)/z$) である。

10

20

30

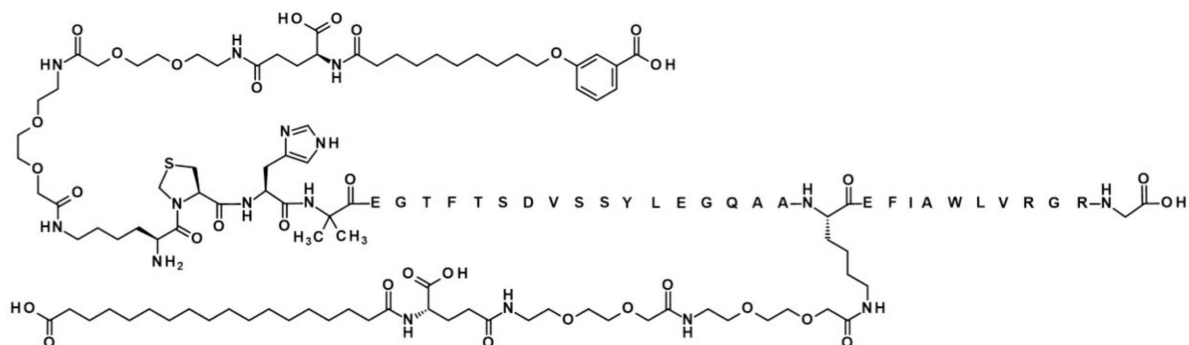
【0083】

実施例 1

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [10 - (3 - カルボキシフェ - ノキシ) デカノイルアミノ] ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] Lys - Thz - [Aib8, Arg34] - GLP - 1 - (7 - 37) - ペプチド

40

【化 4】



10

化学式 8、配列番号 3

L C M S

計算質量： $M/3 = 1688.85$ 、 $M/4 = 1266.89$ 、 $M/5 = 1013.71$ 実測質量： $M/3 = 1688.86$ 、 $M/4 = 1266.90$ 、 $M/5 = 1013.72$

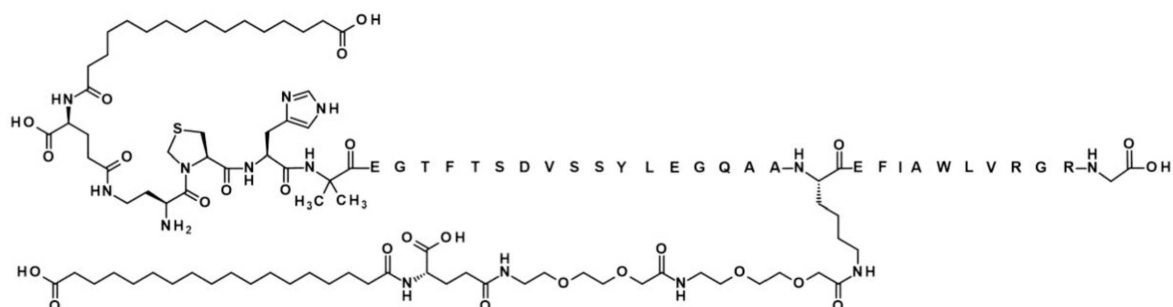
【0084】

実施例 2

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {γ} - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] D a b - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

20

【化 5】



30

化学式 9、配列番号 4

L C M S

計算質量： $M/2 = 2362.72$ 、 $M/3 = 1575.48$ 、 $M/4 = 1181.86$ 実測質量： $M/2 = 2362.71$ 、 $M/3 = 1575.48$ 、 $M/4 = 1181.87$

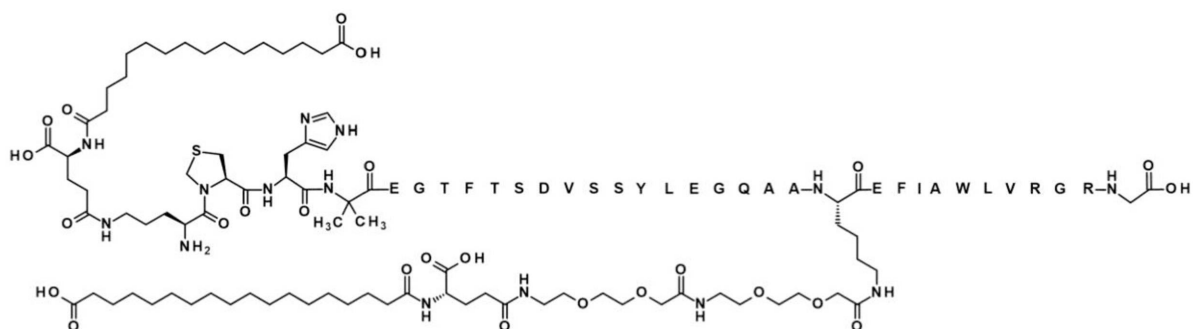
【0085】

実施例 3

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {δ} - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] O r n - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

40

【化 6】



10

化学式 10、配列番号 5

L C M S

計算質量： $M/2 = 2369.73$ 、 $M/3 = 1580.15$ 、 $M/4 = 1185.36$ 実測質量： $M/2 = 2369.70$ 、 $M/3 = 1580.15$ 、 $M/4 = 1185.37$

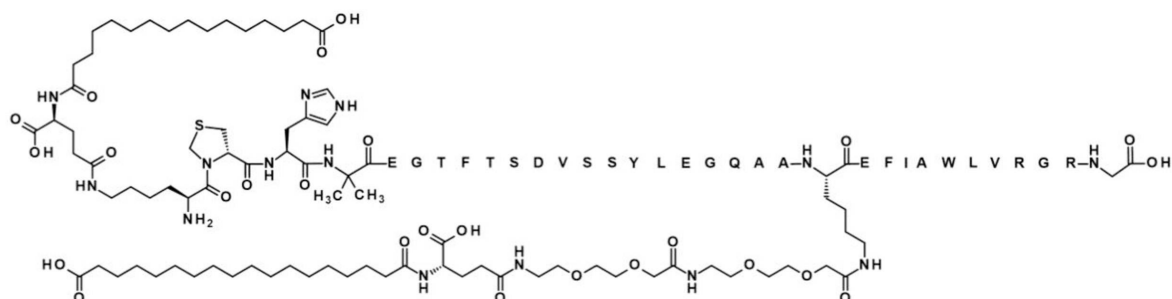
【0086】

実施例 4

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] L y s - D - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

20

【化 7】



30

化学式 11、配列番号 6

L C M S

計算質量： $M/3 = 1584.82$ 、 $M/4 = 1188.87$ 、 $M/5 = 951.29$ 実測質量： $M/3 = 1584.82$ 、 $M/4 = 1188.87$ 、 $M/5 = 951.29$

【0087】

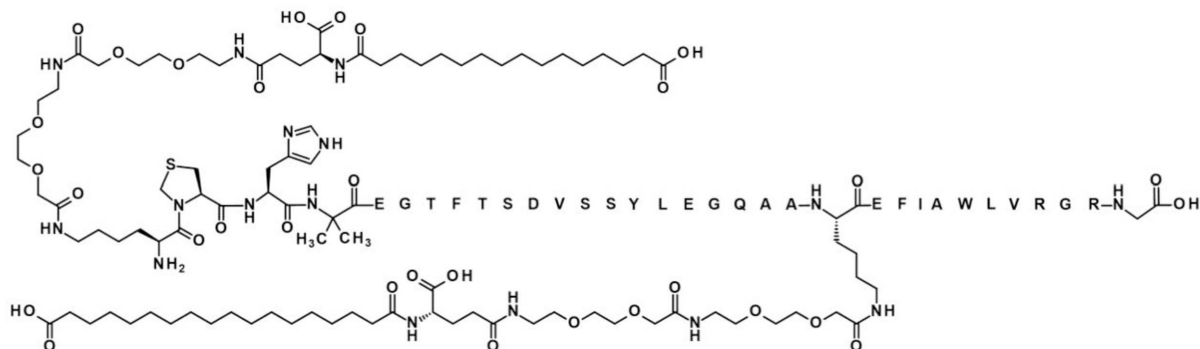
実施例 5

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (15 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] L y s - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

40

50

【化 8】



10

化学式 1 2、配列番号 7

L C M S

計算質量：M / 3 = 1 6 8 1 . 5 4、M / 4 = 1 2 6 1 . 4 0、M / 5 = 1 0 0 9 . 3 2

実測質量：M / 3 = 1 6 8 1 . 6 2、M / 4 = 1 2 6 1 . 4 6、M / 5 = 1 0 0 9 . 5 5

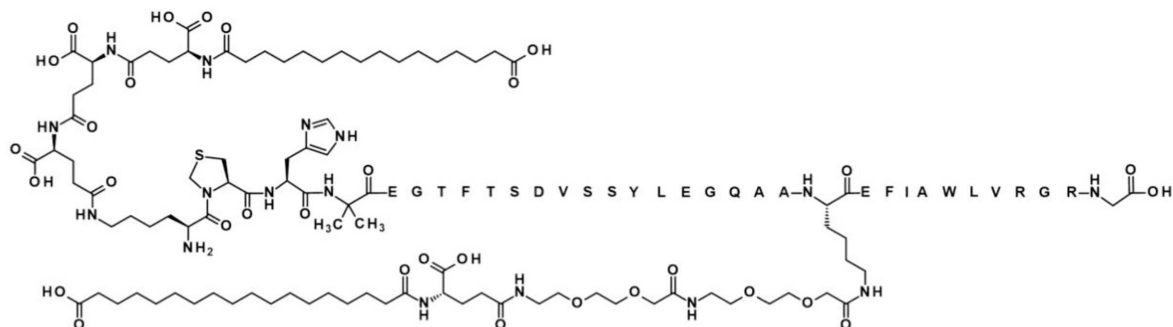
【 0 0 8 8 】

実施例 6

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 5 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] ブタノイル] L y s - T h z - [A i b 8 , A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

20

【化 9】



30

化学式 1 3、配列番号 8

L C M S

計算質量：M / 3 = 1 6 7 0 . 8 5、M / 4 = 1 2 5 3 . 3 9、M / 5 = 1 0 0 2 . 9 1

実測質量：M / 3 = 1 6 7 0 . 8 5、M / 4 = 1 2 5 3 . 4 0、M / 5 = 1 0 0 2 . 9 2

【 0 0 8 9 】

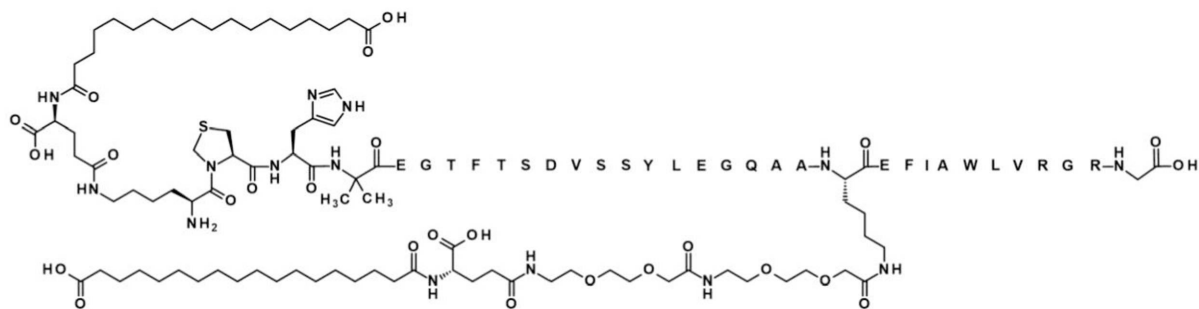
実施例 7

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 5 - カルボキシペンタデカノイルアミノ) ブタノイル] L y s - T h z - [A i b 8 , A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

40

50

【化 1 2】



10

化学式 1 6、配列番号 1 1

L C M S

計算質量： $M/3 = 1594.17$ 、 $M/4 = 1195.87$ 、 $M/5 = 956.90$ 実測質量： $M/3 = 1594.17$ 、 $M/4 = 1195.88$ 、 $M/5 = 956.91$

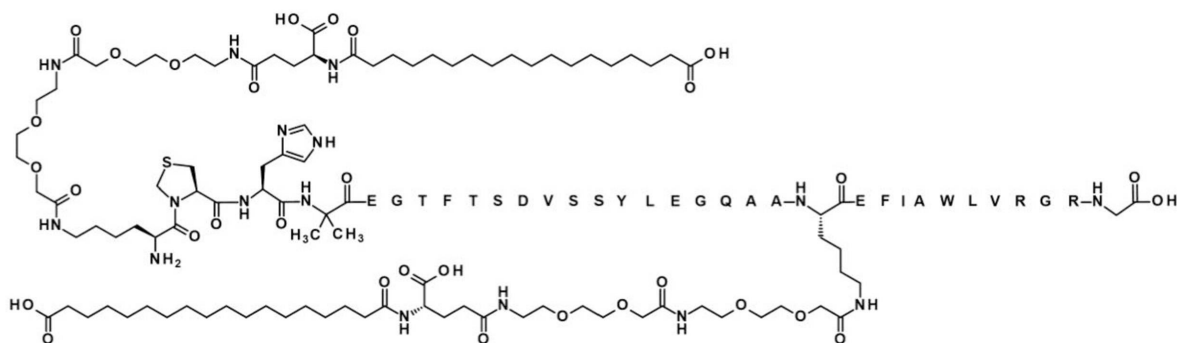
【0092】

実施例 1 0

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] L y s - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

20

【化 1 3】



30

化学式 1 7、配列番号 1 2

L C M S

計算質量： $M/3 = 1690.88$ 、 $M/4 = 1268.41$ 、 $M/5 = 1014.93$ 実測質量： $M/3 = 1690.92$ 、 $M/4 = 1268.43$ 、 $M/5 = 1014.94$

【0093】

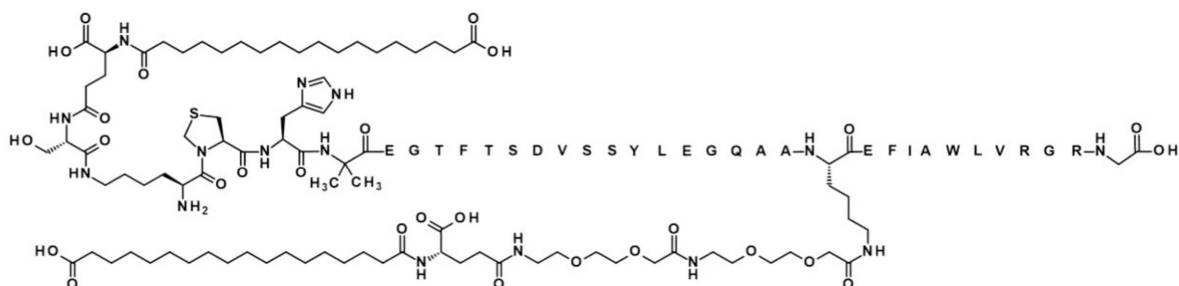
実施例 1 1

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [(2 S) - 2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] - 3 - ヒドロキシプロパノイル] L y s - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

40

50

【化 1 4】



10

化学式 1 8、配列番号 1 3

L C M S

計算質量： $M/3 = 1623.18$ 、 $M/4 = 1217.63$ 、 $M/5 = 974.31$ 実測質量： $M/3 = 1623.18$ 、 $M/4 = 1217.63$ 、 $M/5 = 974.32$

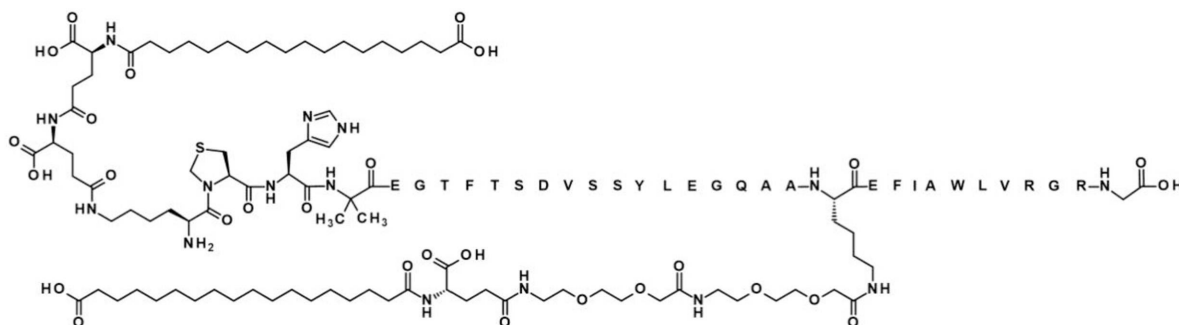
【0094】

実施例 1 2

N { $\epsilon 26$ } - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N { ϵ } - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] ブタノイル] Lys - Thz - [Aib8, Arg34] - GLP - 1 - (7 - 37) - ペプチド

20

【化 1 5】



30

化学式 1 9、配列番号 1 4

L C M S

計算質量： $M/3 = 1637.18$ 、 $M/4 = 1228.13$ 、 $M/5 = 982.71$ 実測質量： $M/3 = 1637.19$ 、 $M/4 = 1228.14$ 、 $M/5 = 982.72$

【0095】

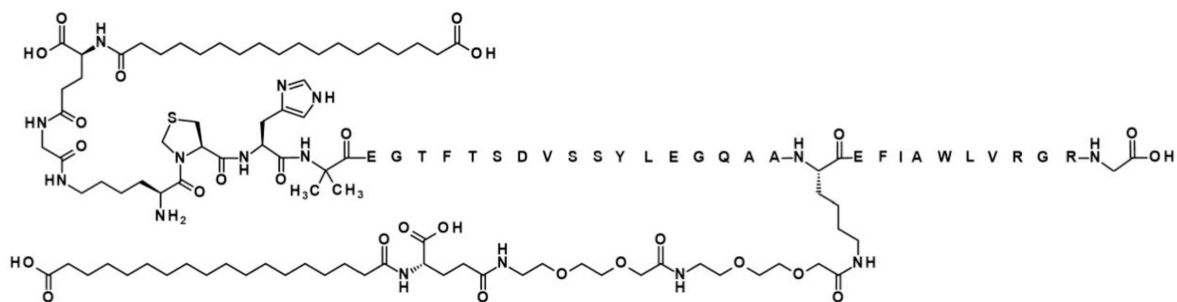
実施例 1 3

N { $\epsilon 26$ } - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N { ϵ } - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] アセチル] Lys - Thz - [Aib8, Arg34] - GLP - 1 - (7 - 37) - ペプチド

40

50

【化 1 6】



10

化学式 20、配列番号 15

L C M S

計算質量： $M/3 = 1613.17$ 、 $M/4 = 1210.13$ 、 $M/5 = 968.30$ 実測質量： $M/3 = 1613.18$ 、 $M/4 = 1210.13$ 、 $M/5 = 968.31$

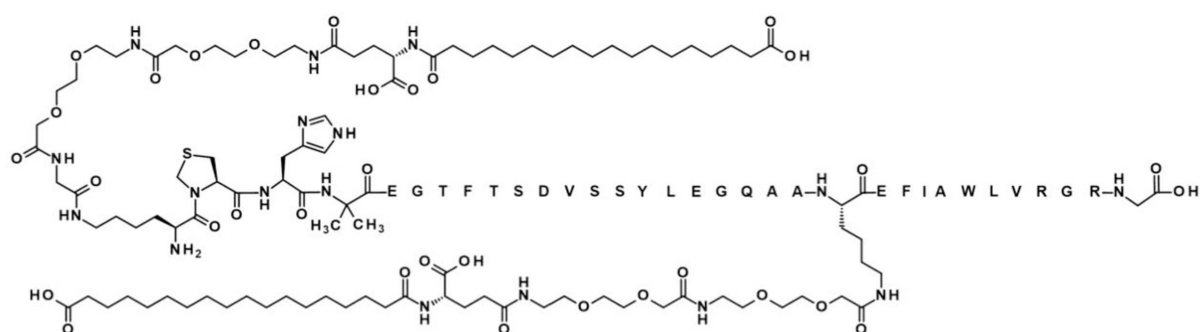
【0096】

実施例 14

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] アセチル] L y s - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

20

【化 1 7】



30

化学式 21、配列番号 16

L C M S

計算質量： $M/3 = 1709.89$ 、 $M/4 = 1282.67$ 、 $M/5 = 1026.33$ 実測質量： $M/3 = 1709.89$ 、 $M/4 = 1282.66$ 、 $M/5 = 1026.34$

【0097】

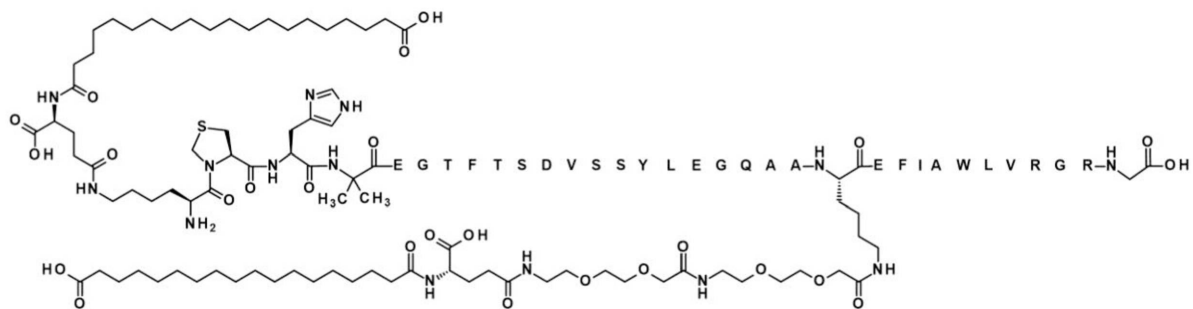
実施例 15

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (19 - カルボキシノナデカノイルアミノ) ブタノイル] L y s - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

40

50

【化 1 8】



10

化学式 2 2、配列番号 1 7

L C M S

計算質量： $M/3 = 1603.51$ 、 $M/4 = 1202.88$ 、 $M/5 = 962.51$ 実測質量： $M/3 = 1603.43$ 、 $M/4 = 1202.84$ 、 $M/5 = 962.48$

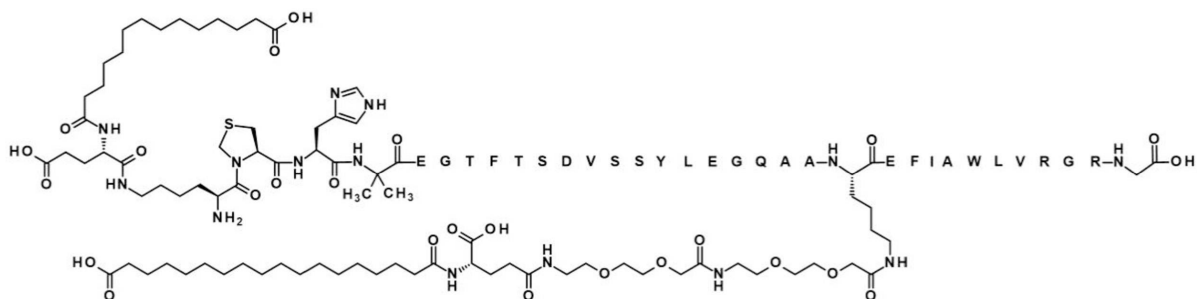
【0098】

実施例 1 6

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - ([(2 S) - 4 - カルボキシ - 2 - (13 - カルボキシトリデカノイルアミノ) ブタノイル] L y s - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

20

【化 1 9】



30

化学式 2 3、配列番号 1 8

L C M S

計算質量： $M/3 = 1575.48$ 、 $M/4 = 1181.86$ 、 $M/5 = 945.69$ 実測質量： $M/3 = 1575.40$ 、 $M/4 = 1181.82$ 、 $M/5 = 945.67$

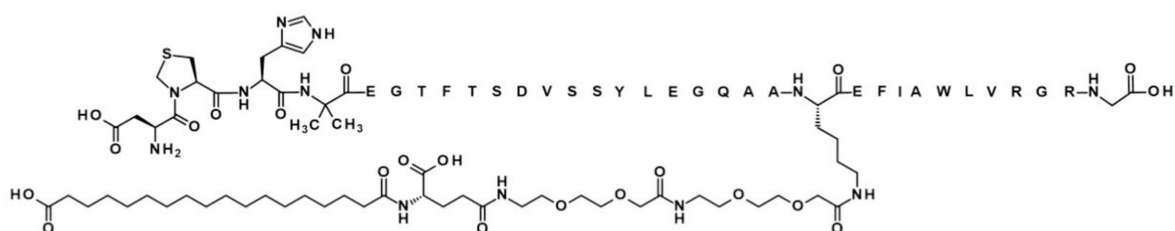
【0099】

実施例 1 7

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - A s p - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

40

【化 2 0】



化学式 2 4、配列番号 1 9

50

L C M S

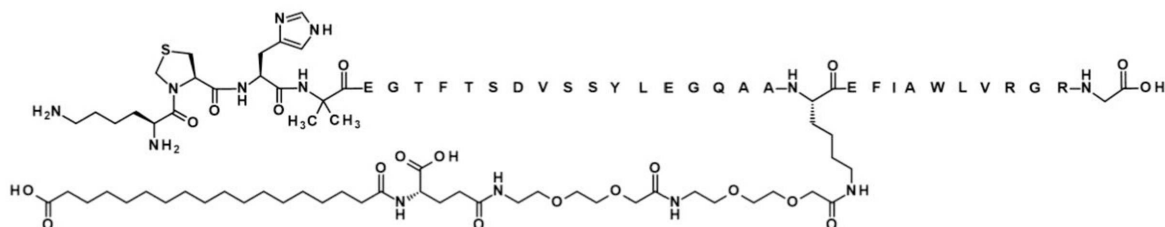
計算質量： $M/2 = 2171.58$ 、 $M/3 = 1448.05$ 、 $M/4 = 1086.29$

実測質量： $M/2 = 2171.56$ 、 $M/3 = 1448.06$ 、 $M/4 = 1086.30$
【0100】

実施例 18

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - L y s - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド
【化 2 1】

10



化学式 25、配列番号 20

L C M S

計算質量： $M/3 = 1452.41$ 、 $M/4 = 1089.55$ 、 $M/5 = 871.84$

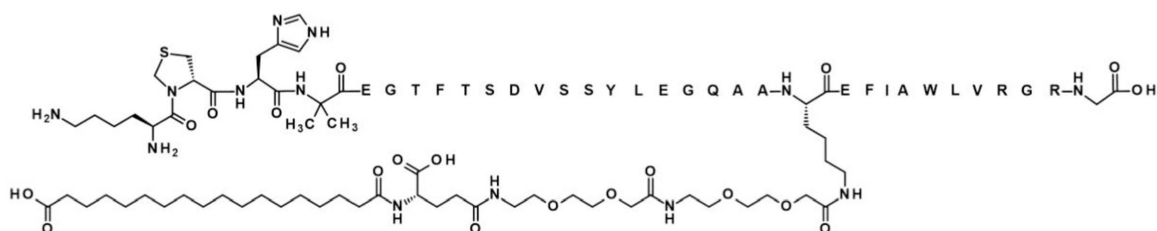
実測質量： $M/3 = 1452.34$ 、 $M/4 = 1089.53$ 、 $M/5 = 871.83$
【0101】

20

実施例 19

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - L y s - D - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド
【化 2 2】

30



化学式 26、配列番号 21

L C M S

計算質量： $M/3 = 1452.41$ 、 $M/4 = 1089.55$ 、 $M/5 = 871.84$

実測質量： $M/3 = 1452.34$ 、 $M/4 = 1089.53$ 、 $M/5 = 871.84$
【0102】

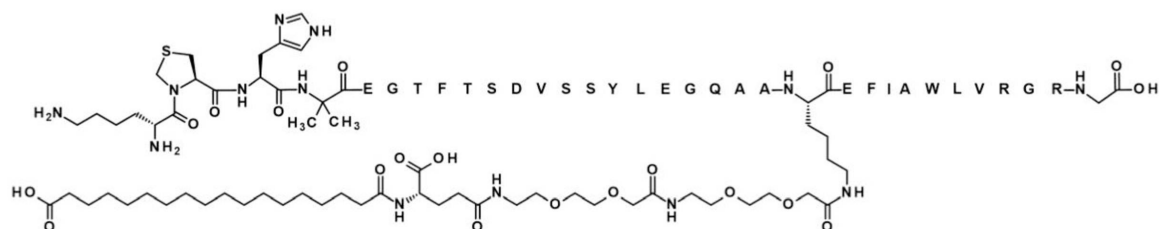
40

実施例 20

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - D - L y s - T h z - [A i b 8, A r g 34] - G L P - 1 - (7 - 37) - ペプチド

50

【化 2 3】



化学式 2 7、配列番号 2 2

L C M S

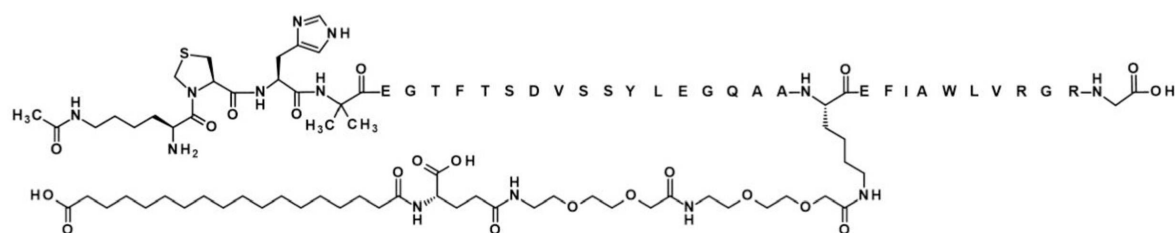
計算質量： $M/3=1452.41$ 、 $M/4=1089.55$ 、 $M/5=871.84$ 実測質量： $M/3=1452.34$ 、 $M/4=1089.53$ 、 $M/5=871.83$

【0103】

実施例 2 1

N { ϵ 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N { ϵ } - (アセチル) L y s - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

【化 2 4】



化学式 2 8、配列番号 2 3

L C M S

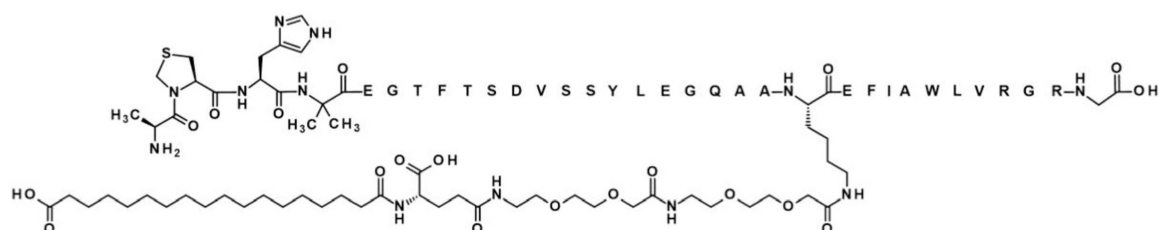
計算質量： $M/3=1466.41$ 、 $M/4=1100.06$ 、 $M/5=880.25$ 実測質量： $M/3=1466.34$ 、 $M/4=1100.02$ 、 $M/5=880.24$

【0104】

実施例 2 2

N { ϵ 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - A l a - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

【化 2 5】



化学式 2 9、配列番号 2 4

L C M S

計算質量： $M/3=1433.39$ 、 $M/4=1075.29$ 、 $M/5=860.43$ 実測質量： $M/3=1433.33$ 、 $M/4=1075.27$ 、 $M/5=860.42$

【0105】

実施例 2 3

10

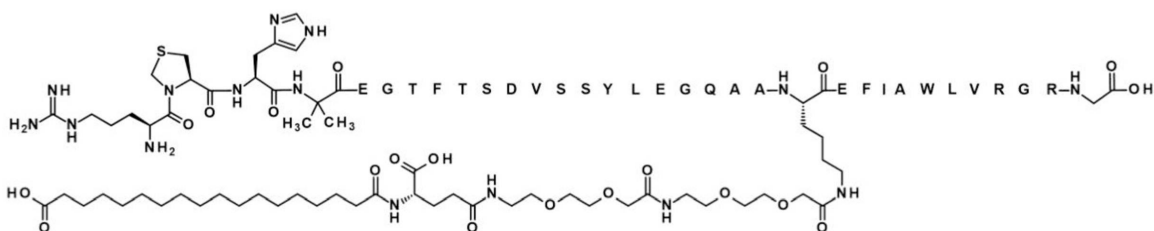
20

30

40

50

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - A r g - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド
【化 2 6】



10

化学式 30、配列番号 25

L C M S

計算質量：M / 3 = 1 4 6 1 . 7 4、M / 4 = 1 0 9 6 . 5 6、M / 5 = 8 7 7 . 4 5

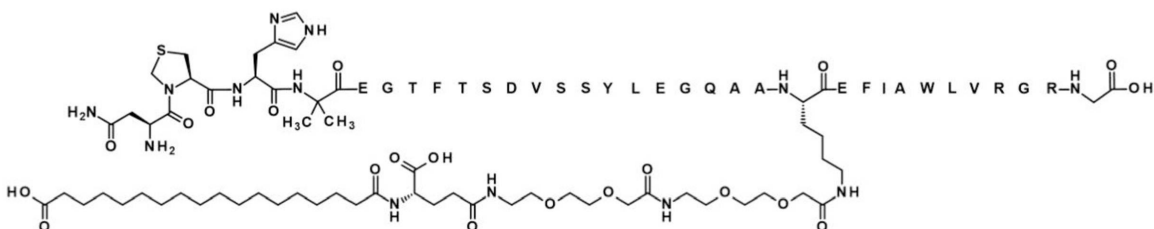
実測質量：M / 3 = 1 4 6 1 . 6 7、M / 4 = 1 0 9 6 . 5 2、M / 5 = 8 7 7 . 4 3

【0 1 0 6】

実施例 24

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - A s n - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド
【化 2 7】

20



30

化学式 31、配列番号 26

L C M S

計算質量：M / 3 = 1 4 4 7 . 7 2、M / 4 = 1 0 8 6 . 0 4、M / 5 = 8 6 9 . 0 3

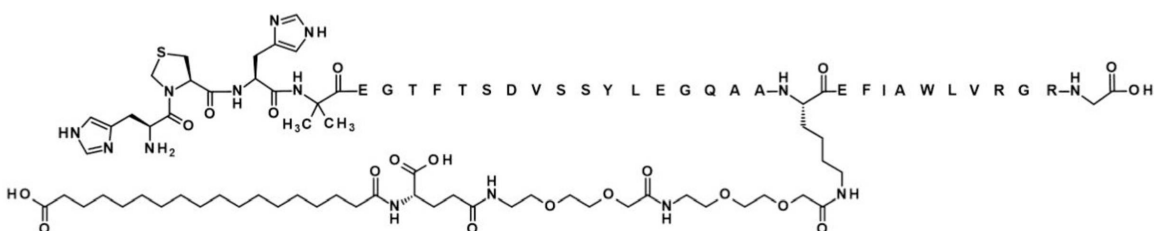
実測質量：M / 3 = 1 4 4 7 . 6 7、M / 4 = 1 0 8 6 . 0 2、M / 5 = 8 6 9 . 0 3

【0 1 0 7】

実施例 25

N {ε 2 6} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカ - ノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - H i s - T h z - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド
【化 2 8】

40



化学式 32、配列番号 27

L C M S

50

計算質量：M／3＝1455.39、M／4＝1091.80、M／5＝873.64

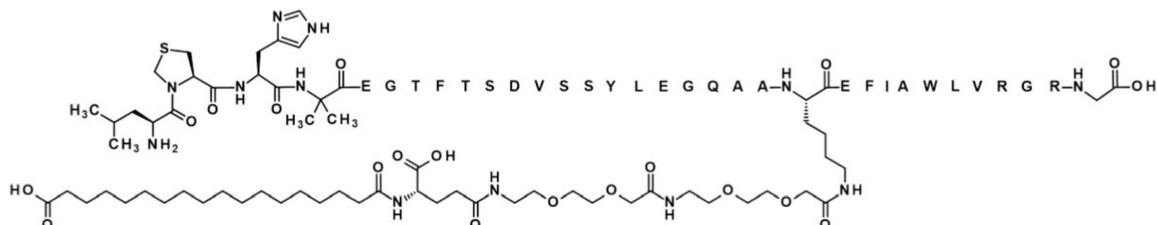
実測質量：M／3＝1455.32、M／4＝1091.77、M／5＝873.63

【0108】

実施例 26

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - Leu - Thz - [Aib8, Arg34] - GLP-1 - (7-37) - ペプチド
【化29】

10



化学式 33、配列番号 28

LCMS

計算質量：M／3＝1447.40、M／4＝1085.80、M／5＝868.84

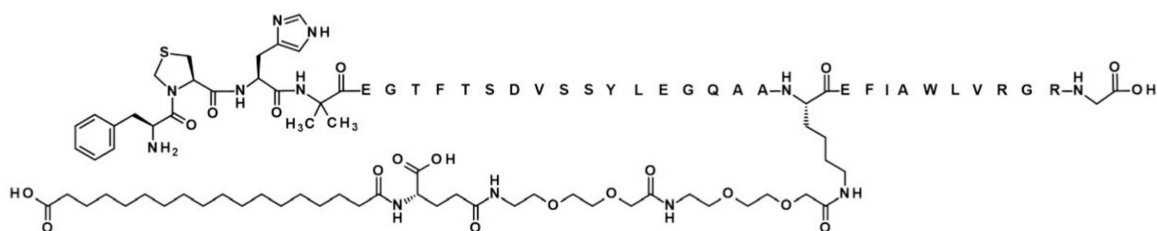
実測質量：M／3＝1447.34、M／4＝1085.77、M／5＝868.83

【0109】

実施例 27

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - Phe - Thz - [Aib8, Arg34] - GLP-1 - (7-37) - ペプチド
【化30】

20



30

化学式 34、配列番号 29

LCMS

計算質量：M／3＝1458.73、M／4＝1094.30、M／5＝875.64

実測質量：M／3＝1458.68、M／4＝1094.27、M／5＝875.63

【0110】

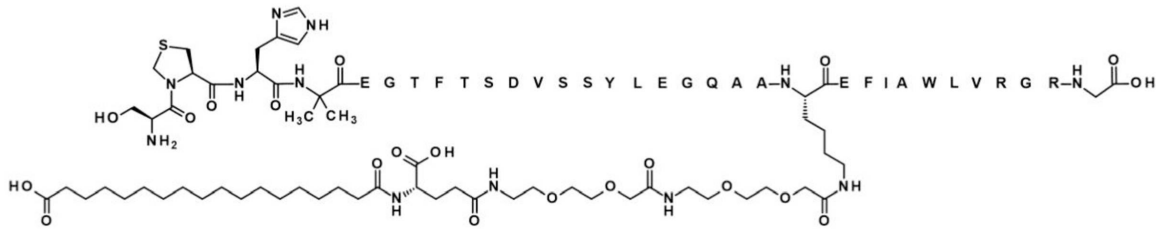
実施例 28

N {ε 26} - [2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - [[(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - Ser - Thz - [Aib8, Arg34] - GLP-1 - (7-37) - ペプチド

40

50

【化 3 1】



化学式 3 5、配列番号 3 0

L C M S

計算質量：M / 3 = 1 4 3 8 . 7 2、M / 4 = 1 0 7 9 . 2 9、M / 5 = 8 6 3 . 6 3

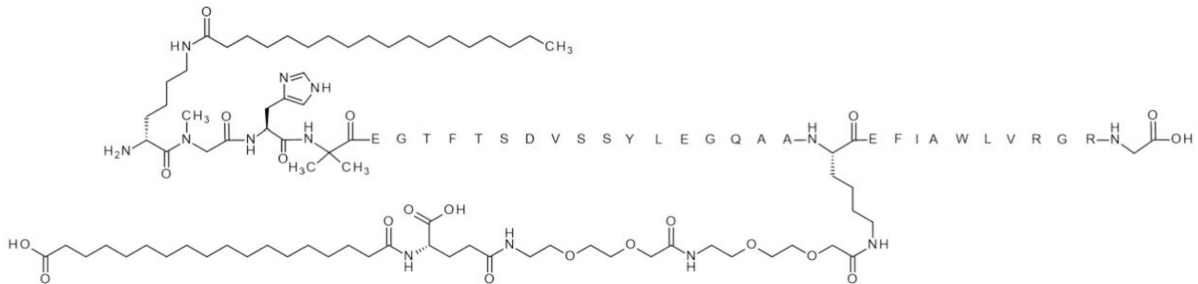
実測質量：M / 3 = 1 4 3 8 . 6 6、M / 4 = 1 0 7 9 . 2 7、M / 5 = 8 6 3 . 6 2

【0 1 1 1】

実施例 2 9 - 参照化合物

N {ε²⁶} - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカノイルアミノ) ブタノイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] アセチル] - N {ε} - (オクタデカノイル) D - L y s - S a r - [A i b 8, A r g 3 4] - G L P - 1 - (7 - 3 7) - ペプチド

【化 3 2】



化学式 3 6、配列番号 3 1

L C M S

計算質量：M / 3 = 1 5 2 6 . 5 0、M / 4 = 1 1 4 5 . 1 3、M / 5 = 9 1 6 . 3 0

実測質量：M / 3 = 1 5 2 6 . 7 6、M / 4 = 1 1 4 5 . 3 2、M / 5 = 9 1 6 . 4 6

【0 1 1 2】

変換半減期を測定するための一般的な方法

本発明のプロドラッグのプロドラッグから薬剤への変換半減期を調査するためにアッセイを行った。変換半減期を、37℃でのインキュベーション時に、pH 7.4で、インビトロで調査した。

【0 1 1 3】

ペプチドストック溶液を、凍結乾燥粉末をPBS緩衝液に200 μMの目標まで溶解することにより調製した。PBS緩衝液は、CaCl₂およびMgCl₂を有しないダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、pH = 7.4に調整したgibco 14190-094であった。ペプチドストック溶液のpHを、0.02M HClまたは0.02M NaOHで7.4に調整した。試料を、固定インサートを備えたAgilent HPLCバイアルに充填した。バイアルにキャップをし、蒸発を防止した。HPLCバイアルを37℃でインキュベートし、試料を2週間にわたる異なる時点で回収し、-80℃で急速凍結し、分析まで-20℃で保存した。

【0 1 1 4】

試料分析は、215 nmでのUV検出およびMS (UPLC-UV-MS) を組み合わせたUPLCを使用して行った。1 μlの試料を、1.7 μmの粒子サイズおよび55℃

に保持した、フロースルーニードル注入システムを備えた Waters Acquity UPLC、および Waters Acquity CSH C18 カラム (1*150 mm) に注入した。100 μl/分の流速は、溶媒 A として水中の 0.1% ギ酸および溶媒 B としてアセトニトリル中の 0.1% ギ酸を含む二成分溶媒マネージャポンプで供給された。勾配溶出は、0~4 分まで 15~32% の B を使用し、続いて 4~54 分まで 32~48% の B を使用して行った。

【0115】

プロドラッグの同一性は、MS によって確認し、215 nm での UV シグナルからのピーク純度、面積% は、時間に対する自然対数としてプロットし、勾配 (k) を使用して、第 1 次半減期

10

【数 1】

$$(T'_{1/2}) = T_{1/2} = \ln(2)/k$$

を計算した。

【0116】

実施例 30

本発明の化合物のプロドラッグから薬剤への変換半減期を、変換半減期を測定するための一般的な方法に記載されるように測定した。結果を表 3 に提示する。本発明の全ての化合物は、3.3 日以上の変換半減期を有した。本発明の化合物は、驚くほど高い変換半減期と関連した。

20

30

40

50

【表 4】

表 3：変換半減期

化合物	変換半減期 [日]
化学式 8	7. 3
化学式 9	3. 5
化学式 1 0	5. 6
化学式 1 1	3. 6
化学式 1 2	6. 8
化学式 1 3	7. 1
化学式 1 4	6. 2
化学式 1 5	6. 4
化学式 1 6	6. 1
化学式 1 7	7. 9
化学式 1 8	7. 0
化学式 1 9	5. 5
化学式 2 0	6. 7
化学式 2 1	7. 1
化学式 2 2	5. 0
化学式 2 3	6. 4
化学式 2 4	9. 8
化学式 2 5	9. 7
化学式 2 6	3. 7
化学式 2 7	8. 3
化学式 2 8	1 1. 1
化学式 2 9	1 1. 9
化学式 3 0	7. 8
化学式 3 1	3. 3
化学式 3 2	6. 3
化学式 3 3	9. 5
化学式 3 4	1 1. 2
化学式 3 5	9. 1
化学式 3 6 (参照化合物)	2. 5

10

20

30

【0 1 1 7】

終末相半減期を測定するための一般的な方法

アッセイを、その遊離形態で投与された薬剤の終末相半減期を調査するか、またはプロドラッグとして投与された薬剤（すなわち、親薬剤）の観察された終末相半減期を調査するために実施した。終末相半減期をミニブタで調査した。

【0 1 1 8】

3匹のGottingenミニブタ（約25kg）に2つの中央カテーテルを装備した。1つのカテーテルは、例えば、pH 7. 4、生理食塩水でフラッシュした、フォスフェート、プロピレングリコール、およびポリソルベートなどの好適な製剤で製剤化した、10nmol/kg（0.05ml/kg）の試験化合物をi.v.投薬するために使用した。投薬後、血液試料（0.8ml）を、所定の時点（0～3週間）で第2のカテーテルを介して採取した。試料を遠心分離し、0.2mlの血漿を生体分析に使用した。

40

【0 1 1 9】

生体分析を以下のように実施した：血漿試料をタンパク質沈殿によって破碎し、turbidimetric LCMSによって分析した。標準物質は、関連する種からのブランク血漿に試験化合物を、典型的には0.5～500nMの範囲でスパイクすることによって調製した。標準物質、血漿ブランク、および研究試料を、3体積のエタノールで沈殿させ、続いて4℃、6300rpmで30分間遠心分離した。より高いバックグラウンド干渉が観

50

察されたマトリックスでは、1：1の比率でアセトニトリルを用いた第2の沈殿を行った。上清を、1%ギ酸を含む水で1：2（または1：1）の比で希釈した。試料を、Cycloneターボフローカラム（TurboFlow Cyclone 0.5×50mm、Thermo Fischer Scientific）を室温で、Aeris Peptide 3.6μm XB-C18分析カラム（2.1×50mm、Phenomenex）を60℃で使用して、ターボフローLCMSによって分析した。移動相A（1%ギ酸および5%メタノール／アセトニトリル（50／50）を含むmilli-Q水から成る）および移動相B（1%ギ酸および5% milli-Q水を含むメタノール／アセトニトリル（50／50）から成る）を使用して、勾配溶出を使用した。QExactive Plus質量分析計を、単一イオンモニタリングモードで検出器として使用した。血漿試料中の濃度を計算するために、線形校正曲線（1／x²加重）を使用した。

10

【0120】

試験化合物の血漿濃度（対時間）プロファイルを評価し、標準的な薬物動態パラメータを、WinNonlin Phoenix 64（バージョン8.10、CERTARA）を使用した非区画化分析（NCA）により推定した。終末相半減期および／または観察された終末相半減期を、R²を最適化する最適なモデルを使用して推定した。モデルを、Phoenix 64（バージョン8.10、CERTARA）へのNMLEアドオンを使用して、データに適合するように構築した。

【0121】

実施例31

20

終末相半減期および／または観察された終末相半減期を、終末相半減期を測定するための一般的な方法に記載されるように測定した。遊離形態で投与されたセマグルチドの終末相半減期は、ミニブタで69時間であった。本発明の2つの化合物および参照化合物の観察された終末相半減期を表4に提示する。本発明の化合物の観察された（放出されたセマグルチドの）終末相半減期は、少なくとも100時間であった。本発明の化合物は、驚くほど高い観察された終末相半減期と関連付けられ、これは、本明細書で主張されるプロドラッグ技術の概念の証明を構成する。

【表5】

表4：ミニブタで観察された終末相半減期

化合物	観察された終末相半減期 [時間]
試験1	154
試験2	121
化学式36（参照化合物）	78

30

【0122】

経口バイオアベイラビリティを測定するための一般的な方法

このアッセイは、化合物の経口バイオアベイラビリティを測定するために実施した。アッセイにより、関連する薬物動態パラメータおよび血漿濃度曲線によって説明されるように、ビーグル犬における経口投与後の試験化合物の曝露を決定した。

【0123】

40

経口投与用の錠剤の調製：本明細書に記載のアッセイに使用した試験化合物を含有する錠剤は、即時放出SNAC系錠剤であった。試験化合物を中性ナトリウム塩（pH7～8）として噴霧乾燥した。乾式造粒を、Gerteis MINIPACTOR上でのローラー圧縮によって行った。3mgの試験化合物、300mgのナトリウムN-（8-（2-ヒドロキシベンゾイル）アミノ）カプリレート（SNAC）、および7.7mgのステアリン酸マグネシウムを含有する錠剤を、7.2×12mmのパンチを使用してKilian Style One上で生成した。

【0124】

経口投与後の吸収の決定：研究開始時の体重が約10～12kgで、1～5歳の8匹の雄のビーグル犬を使用した。ビーグル犬を囲い内に群別に収容し（12時間明：12時間

50

暗)、Royal Canin Medium Adult dog (Royal Canin Products, China Branch、またはBrogaarden A/S, Denmark)を個別かつ制限的に1日1回給餌した。運動および群の社交は、可能限りいつでも毎日許可された。イヌは、連続投薬間に好適なウォッシュアウト期間を伴って反復薬物動態研究のために使用した。最初の薬物動態研究の開始前に、適切な順応期間を与えた。全ての取り扱い、投薬、および採血を、訓練を受けた熟練したスタッフが行った。研究前に、イヌを一晩絶食させ、投薬後0～4時間絶食させた。さらに、投薬1時間前から投薬4時間後までイヌの水へのアクセスを制限したが、それ以外、全期間を通して水に自由にアクセスさせた。

【0125】

試験化合物を含有する錠剤を以下の様式で投与した：錠剤投与の10分前に、イヌに約3 nmol/kgの配列番号32を皮下投薬した。錠剤をイヌの口の奥に置いて、噛むのを防いだ。その後、口を閉じ、シリンジを用いて10 mLまたは50 mLの水道水を与えて、錠剤の嚥下を促進した。プロドラッグの完全な血漿濃度-時間吸収プロファイルを十分に網羅するために、投薬後336時間までの所定の時点で血液を採取した。各採血時点について、約1.2 mLの全血を1.5 mLのEDTAコーティングチューブに採取し、チューブを静かに回転させてEDTAで試料を混合させた。次いで、血液試料を、遠心分離(4分間、4℃、4000 rpm)するまで氷上で維持した。血漿をドライアイス上でマイクロチューブにピペットで移し、分析まで-20℃で維持した。血液試料を必要に応じて、例えば、前脚の橈側皮静脈のベンフロンから最初の2時間、次いで、残りの時点については頸静脈からシリンジで採取した(最初の数滴をベンフロンから排出させて、試料中のベンフロンからのヘパリン生理食塩水を防いだ)。

【0126】

生体分析を以下のように実施した：試験化合物の血漿濃度を、血漿タンパク質沈殿によってアッセイし、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)によって分析した。標準物質は、典型的には2～200 nMの範囲の最終濃度に到達するように、被分析物でブランクイヌ血漿をスパイクすることによって調製した。標準物質、血漿ブランク、または研究試料を、3体積のエタノールを加え、続いて4℃で1時間、4000 rpmで遠心分離することによって、タンパク質沈殿によりLC-MS用に調製した。上清を、1%のギ酸を含有する2体積のMilli-Q水で希釈した後、LC-MSシステムに注入した。使用したシステムは、Thermo ScientificからのOrbitrap Exploris 240質量分析計と連結させた、Thermo Scientific (Waltham, MA, USA)からのTranscend II Interface Module SRD3200システムであった。LCは、一次元捕捉カラムとしてCycloneカラム(CH-953288、Thermo Scientific)、および分析カラムとしてPoroshell 120 SB-C18 2.7 μm (2.1×50 mm、Agilent、Santa Clara, CA, USAから)を装備した。ロードポンプの移動相の組成は以下の通りである：移動相Aは、95%のmilli-Q水、2.5%のアセトニトリル、2.5%のメタノール、および0.1%のギ酸から成る。移動相Bは、47.5%のアセトニトリル、47.5%のメタノール、5%のmilli-Q水、および0.1%のギ酸から成る。目的の被分析物を、30%BでTurbo flowカラムから二次元分析カラムにロードした。勾配溶出を、0.25分で0%の移動相Bから70%の移動相Bへ、1.17分で70%の移動相Bから80%の移動相Bへ、次いで、1.17分で80%の移動相Bから95%の移動相Bへの傾斜勾配で、移動相A(95%のmilli-Q水、2.5%のアセトニトリル、2.5%のメタノール、および0.1%のギ酸)および移動相B(47.5%のアセトニトリル、47.5%のメタノール、5%のmilli-Q水、および0.1%のギ酸)を使用して溶出ポンプで実行した。Orbitrap Exploris 240は、並行反応モニタリング(PRM)スキャンモードを備えた陽イオン化モードで動作させた。血漿試料中の試験化合物濃度を計算して、最大血漿濃度(C_{max})を決定するために、線形校正曲線(1/×2

10

20

30

40

50

加重)を使用した。被分析物のための品質管理試料を含めた。標準物質および品質管理試料における公称濃度と計算された濃度との間の偏差は、15%を下回り、LLOQ試料は、20%を下回った。試験化合物の血漿濃度(対時間)プロファイルを評価し、標準的な薬物動態パラメータを、WinNonlin Phoenix 64(バージョン8.10、CERTARA)を使用した非区画化分析(NCA)により推定した。結果は、用量補正された血漿濃度(対時間)プロファイル、ならびに用量補正された最大血漿濃度(C_{max}/用量)および曲線下面積(AUC/用量)として報告した。

【0127】

実施例32

経口バイオアベイラビリティは、経口バイオアベイラビリティを測定するための一般的な方法に記載されるように決定した。本発明の2つの化合物および参照化合物の関連する薬物動態パラメータを表5に提示する。本発明の化合物は、驚くほど高いC_{max}/用量と関連した。本発明の2つの化合物および参照化合物の用量補正された血漿濃度(対時間)プロファイルを図1に提示する。本発明の化合物は、用量正規化された血漿濃度プロファイルによって決定して、驚くほど高い曝露と関連した。本発明の化合物は、驚くほど高い経口バイオアベイラビリティと関連した。

【表6】

表5：ビーグル犬における経口投与後の薬物動態パラメータ

化合物	C _{max} /用量[kg/L]	AUC/用量[kg*時間/L]
試験1	0.35	24.0
試験2	0.32	24.2
化学式36(参照化合物)	0.10	1.6

10

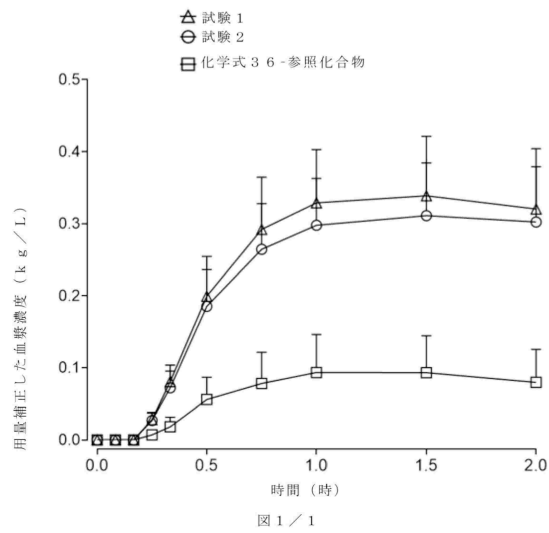
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【配列表】
202551767200001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K47/54 A61P3/10 A61K38/26**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/094461 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; NATARAJAN SESA IYER [US] ET AL.) 4 November 2004 (2004-11-04) table I; compound 246 page 13, line 5 - page 14, line 16 ----- -/--	1-3, 14, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2023

Date of mailing of the international search report

25/08/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bliem, Barbara

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062208

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE A ET AL: "Investigation of the Feasibility of an Amide-based Prodrug Under Physiological Conditions", INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH AND THERAPEUTICS, vol. 14, no. 3, 27 August 2008 (2008-08-27), pages 255-262, XP055097171, ISSN: 1573-3149, DOI: 10.1007/s10989-008-9141-4 cited in the application abstract figures 2,5 -----	1-15
A	WO 2011/089216 A1 (ASCENDIS PHARMA AS [DK]; RAU HARALD [DE]; LESMANN TORBEN [DE]) 28 July 2011 (2011-07-28) cited in the application examples 3,4 -----	1-15
A	SUAIFAN G ET AL: "Effects of steric bulk and stereochemistry on the rates of diketopiperazine formation from N-aminoacyl-2,2-dimethylthiazolidine-4-carboxamides (Dmt dipeptide amides)-a model for a new prodrug linker system", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 62, no. 48, 27 November 2006 (2006-11-27), pages 11245-11266, XP025002830, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2006.09.009 [retrieved on 2006-11-27] abstract pages 11249-11251, section "4. DKP formation studies" scheme 6 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2023/062208

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/EP2023/062208	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004094461	A2	04-11-2004	EP	1615653 A2	18-01-2006
			US	2004127423 A1	01-07-2004
			WO	2004094461 A2	04-11-2004

WO 2011089216	A1	28-07-2011	DK	2525830 T3	15-08-2016
			EP	2525830 A1	28-11-2012
			US	2013053301 A1	28-02-2013
			WO	2011089216 A1	28-07-2011

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)**A 6 1 P 1/16****A 6 1 P 9/00 (2006.01)****A 6 1 P 9/00****A 6 1 P 25/00 (2006.01)****A 6 1 P 25/00****A 6 1 P 13/12 (2006.01)****A 6 1 P 13/12****C 0 7 K 14/605 (2006.01)****C 0 7 K 14/605****Z N A**

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW
,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL
,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ノヴォ・アレー・1

(72)発明者

セシリー・ミア・ヨルゲンセン

デンマーク・2 8 8 0・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・1

(72)発明者

レナート・リッケ

デンマーク・2 8 8 0・バウスヴェア・ノヴォ・アレー・1

F ターム (参考)

4C076 AA94 CC01 CC11 CC17 CC21 CC41 CC42 EE59 FF31

4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA08 BA19 BA31 BA44 NA12 NA14

ZA01 ZA36 ZA70 ZA75 ZA81 ZC35

4H045 AA10 AA30 BA41 BA50 CA40 DA30 EA20 FA10 GA25