

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508820
(P2025-508820A)

(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/00	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54		4 C 0 8 4
A 6 1 K	38/16 (2006.01)	A 6 1 K	38/16		4 H 0 4 5
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04		
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全133頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願2024-550131(P2024-550131)	(71)出願人	524312052		
(86)(22)出願日	令和5年2月21日(2023.2.21)		コルテリア ファーマシューティカルズ		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月20日(2024.8.20)		フランス共和国, 7 5 0 0 8 パリ, 1		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/054317		2 8 ルー ラ ボエティ		
(87)国際公開番号	WO2023/161229	(74)代理人	100088904		
(87)国際公開日	令和5年8月31日(2023.8.31)		弁理士 庄司 隆		
(31)優先権主張番号	22158188.7	(74)代理人	100124453		
(32)優先日	令和4年2月23日(2022.2.23)		弁理士 資延 由利子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100135208		
(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	(74)代理人	弁理士 大杉 卓也		
	最終頁に続く	(74)代理人	100183656		
			弁理士 庄司 晃		
		(74)代理人	100224786		
			弁理士 大島 卓之		
		(74)代理人	100225015		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 C R F 2 受容体アゴニスト及び治療法におけるそれらの使用

(57)【要約】

本開示は、本明細書に開示される式 (I) のアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である化合物を提供する。化合物は、コルチコトロピン放出因子受容体2 (CRF2) のアゴニストとして作用し、治療法に、とりわけ心血管疾患、腎臓病、肥満、糖尿病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、心不全、悪液質及び肺高血圧症の治療又は予防に有用である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38 (I)

(式中、

X1は存在しないか又はイソロイシン (I) であり、L配置又はD配置のイソロイシンであり、

X2はバリン (V) であり、L配置又はD配置のバリンであり、

X3はロイシン (L) であり、

X4はセリン (S) であり、

X5はロイシン (L) であり、

X6はアスパラギン酸 (D) であり、

X7はバリン (V) 又はD-バリン (v) であり、

X8はプロリン (P) であり、

X9はイソロイシン (I) であり、

X10はリジン (K)、アラニン (A) 又はグリシン (G) であり、

X11はロイシン (L)、イソロイシン (I)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X12はリジン (K) であり、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基がアルブミン結合部分に共有結合しており (ここでは (K^{*}) と表記する)、

X13はリジン (K)、グルタミン (Q) 又はアラニン (A) であり、

X14はイソロイシン (I) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X15はロイシン (L)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X16はロイシン (L) であり、

X17はグルタミン酸 (E) 又はリジン (K) であり、

X18はグルタミン (Q) であり、

X19はグルタミン酸 (E) であり、

X20はリジン (K)、アルギニン (R) 又はアラニン (A) であり、

X21はグルタミン (Q) であり、

X22はリジン (K) 又はアラニン (A) であり、

X23はリジン (K)、アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X24はグルタミン (Q) であり、

X25はアルギニン (R)、アラニン (A)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X26はグルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X27はグルタミン (Q) であり、

X28はアラニン (A) であり、

X29はグルタミン酸 (E) であり、

X30はリジン (K) 又はトレオニン (T) であり、

X31はアスパラギン (N)、グルタミン (Q) 又はアラニン (A) であり、

X32は、リジン (K)、バリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、グルタミン酸 (E)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であり、

X33はグルタミン (Q) であり、
X34はイソロイシン (I) であり、
X35はロイシン (L) であり、
X36はアラニン (A) 又はグルタミン酸 (E) であり、
X37はグルタミン (Q) であり、
X38はバリン (V) であり、

ここで、X1がイソロイシンである場合、X7はD-バリンであり、X32は、バリン (V)、
トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、
ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (D
ap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-
ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノ
シクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) 又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx
) から選択され、前記イソロイシンは任意にN末端でアセチル化又はN-メチル化されてお
り、特に、X1がイソロイシンである場合、前記イソロイシンはN末端でアセチル化又はN
-メチル化されている) のアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能
な塩である化合物。

10

【請求項2】

X1が存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン
(I) であり、

20

X2がバリン (V) であり、X1が存在しない場合、前記バリンがN末端でアシル化又は
アルキル化されており、特に、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペ
ンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がア
シル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアシル化されており、

X7がD-バリン (v) であり、

X9がイソロイシン (I) であり、

X10がリジン (K) であり、

X11がロイシン (L) 又はアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であり、

X14がイソロイシン (I) であり、

X15がロイシン (L) であり、

X20がリジン (K) であり、

30

X23がリジン (K)、アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Ai
b) であり、

X25がアルギニン (R) であり、

X26がグルタミン酸 (E) であり、

X31がアスパラギン (N) であり、

X32がグルタミン酸 (E)、バリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Ai
b)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジ
ン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボ
ン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミ
ノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex
)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であり、特に、X32が2-アミノイ
ソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α
MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4
-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロ
ヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) から選
択され、より具体的には、X32が2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチ
ル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4
-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、
1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (C
pex) から選択され、

40

50

X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン (I) である場合、X7がD-バリンであり、X32がバリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

少なくとも、X10、X11、X13、X15、X20、X22、X23、X25、X31及びX32の少なくとも1つが、

アラニン (A) 又はグリシン (G) であるX10、

イソロイシン (I)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、より具体的にはアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX11、

グルタミン (Q) 又はアラニン (A) であるX13、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX15、

アルギニン (R) 又はアラニン (A) であるX20、

アラニン (A) であるX22、

アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX23、

アラニン (A)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、より具体的にはアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX25、

グルタミン (Q) 又はアラニン (A)、特にグルタミン (Q) であるX31、及び、

グルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) 又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であるX32、特に、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx) から選択されるX32、として選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

X1が、存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン (I) であり、

X2がバリン (V) であり、X1が存在しない場合、前記バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、特に、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアルキル化されており、

X7がD-バリン (v) であり、

X9がイソロイシン (I) であり、

X10がリジン (K) であり、

X11がロイシン (L) 又はアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であり、

X14がイソロイシン (I) であり、

X15がロイシン (L) であり、

X20がリジン (K) であり、

X23がリジン (K) であり、

X25がアルギニン (R) であり、

X26がグルタミン酸 (E) であり、

X31がアスパラギン（N）であり、

X32がグルタミン酸（E）、2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）であり、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン（I）である場合、X7はD-バリンであり、X32は、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）から選択され、特に、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン（I）である場合、X7はD-バリンであり、X32は2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）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】

X1が存在せず、

X2が、N-メチル、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基又はイソプロパノイル基から選択される基でN末端がアセチル化又はアルキル化されるバリン（V）であり、

X32が、グルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択され、特に、X32が、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）から選択され、より具体的には、X32が2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）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。

【請求項6】

前記化合物が式（I）のアミノ酸配列のペプチドであり、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、前記バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、特に、前記バリンはC1～20アルカノイルでN末端がアシル化されており、より具体的には、前記バリンはC1～10アルカノイルでN末端がアシル化されており、更に具体的には、前記バリンは、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、デカノイル、ドデカノイル又はテトラデカノイルから選択され、より具体的には、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物が式（I）のアミノ酸配列のペプチドであり、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、前記バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、かつX32が、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択され、特に、X32が、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）から選択され、より具体的には、X32が2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）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】

前記アルブミン結合部分が式 (II) :



(式中、

YはAEEA、{AEEA}₂、{AEEA}₃、Gly、{Gly}₂、{Gly}₃、N-MeGly、{N-MeGly}₂、{N-MeGly}₃であるか、又は存在せず、AEEAは[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]-アセチルを示し、

ZはgGlu、{gGlu}₂であるか、又は存在せず、かつ、

R¹は-(CH₂)_xCOOH又は-(CH₂)_xCH₃ (式中、xは10~22の整数である) である) の基である、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

前記アルブミン結合部分が、以下の基：

-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、及び、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

前記アルブミン結合部分が、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH及び-{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOHである、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、配列番号19、33、34、40、43、47、51、54、55、57、64、80、92、93、96、98、100、104、110、113、118、125、131、132、136、144、145、189、190、193、203、206、210、212、213、215、217、218、219、222、230、231、233、234、235、236、237、238、241、242、243のいずれか1つのペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 12】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体とを含む医薬組成物。

【請求項 13】

治療法に使用される、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

患者における心血管疾患、肥満、糖尿病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症を治療又は予防する方法に使用される、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項13に記載の医薬組成物。

10

【請求項 15】

コルチコトロピン放出因子受容体2（CRF2）のアゴニストとして使用される、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項13に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、コルチコトロピン放出因子受容体2（CRF2）のアゴニストである化合物、及び治療法における、とりわけ心血管疾患、肥満、糖尿病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、腎臓病、心不全及び肺高血圧症の治療又は予防におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

ウロコルチン（UCN）は、2型Gタンパク質共役受容体（GPCR）であるコルチコトロピン放出因子（CRF）受容体を介して作用する内因性ペプチドである。CRF受容体ファミリーは、CRHR1遺伝子によりコードされるCRF1受容体と、CRHR2遺伝子によりコードされるCRF2受容体とを含む。

【0003】

哺乳動物には、UCN1、UCN2及びUCN3の3つの既知の内因性ウロコルチンが存在する。配列相同性は高いものの、これらのペプチドのCRF1及びCRF2への結合は異なる。CRF1及びCRF2は、コルチコトロピン放出ホルモン（CRH）及びUCN1によって非選択的に活性化されるが、UCN2及びUCN3はCRF2選択的アゴニストである。特に、UCN2は、38個のアミノ酸のペプチドであり、CRF2受容体を選択的に活性化し、これには、既知のアイソフォームであるCRF2-アルファ（ α ）、-ベータ（ β ）及び-ガンマ（ γ ）が含まれる。

30

【0004】

ウロコルチン及びそれらの受容体は、様々なストレス及び病的状況に対する神経液性反応に関与している。特に、ウロコルチンは、前臨床実験心不全モデルと、心不全又は高血圧を伴う患者との両方で血行動態に良い効果をもたらす。ウロコルチン及びCRF受容体は、心臓、腎臓及び血管で発現し、CRF2は強く発現し、CRF1は発現するとしてもごく僅かである（非特許文献1を参照）。実験モデルにおいて、CRF2活性化を介して作用するウロコルチンは、血管抵抗の低下、腎機能の改善、及び心臓に対する変力作用及び弛緩作用を介して心血管機能を改善させることが示されている。臨床研究において、UCN2及びUCN3は、健康なボランティア及び心不全を伴う患者において直接的な血管弛緩作用を有することが示されているのに対し（非特許文献2を参照）、UCN2は、心不全を伴う患者において心拍出量を増加させ、また血管抵抗を低下させることも示されている（非特許文献3及び非特許文献4を参照）。UCN3の組換え酢酸塩は、慢性安定心不全を伴う患者を対象とした多施設研究において心拍出量を改善させ、血管抵抗を低下させることが示されている（非特許文献5を参照）。

40

【0005】

最近の研究では、マウスへのUCN2及び／又はUCN3遺伝子導入により、心臓機能だけ

50

でなく、グルコース処理も改善されることが実証されている（非特許文献6を参照）。さらに、ペグ化UCN2の皮下送達により、グルコース耐性を改善させ、骨格筋でのグルコースの取込みを増加させる一方で、体重を減らすことが示されている（非特許文献7を参照）。これらの所見は、ウロコルチンが、心血管疾患の治療だけでなく、糖尿病及び肥満等の疾患の治療にも有用である可能性があることを示唆している。

【0006】

それにもかかわらず、ウロコルチンの半減期が極めて短いことが、それらの治療用途における大きな制約となっている（非特許文献8を参照）。現在まで、ウロコルチンによる治療は、持続的な静脈内注入なしに持続させることができない。しかしながら、慢性糖尿病又は心不全の患者の管理には、長期にわたる自宅での自己投与に適した治療が必要である。

10

【0007】

このような制限を克服するために、ウロコルチンの様々な類似体が提案されている。例えば、特許文献1（Alsina-Fernandez、Eli Lilly and Company）及び特許文献2は、慢性腎臓病及びII型糖尿病等の疾患の治療において有用性を有するとされるUCN2の類似体を開示している。

【0008】

しかしながら、とりわけ心血管疾患、肥満及び糖尿病の治療及び予防において治療薬として有用な、改良されたCRF2受容体アゴニストが依然として必要とされている。特に、望ましい有効性、薬物動態特性（例えば、改善された半減期）及び／又は物理化学的特性（例えば、改善された安定性及び／又は溶解度）を有し、サルコペニア、腎臓病、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症への利用の可能性を拡大させる選択的CRF2アゴニストが求められている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2018013803号

【特許文献2】国際公開第2022038179号

【非特許文献】

【0010】

30

【非特許文献1】Waser et al., Peptides, 2006, 27, 3029-3038

【非特許文献2】Stirrat et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2016, 82, 974-982

【非特許文献3】Davis et al., Eur. Heart J., 2007, 28, 2589-2597

【非特許文献4】Chan et al., JACC: Heart Failure, 2013, 1, 433-441

【非特許文献5】Gheorghiade et al., Eur. J. Heart Fail., 2013, 15, 679-89

【非特許文献6】Giamouridis et al., JACC: Basic Translational Science, 2018, 3, 2

【非特許文献7】Borg et al., Diabetes, 2019, 1403-1414

【非特許文献8】Davies et al., JACC, 2007, 49, 461-471

【発明の概要】

40

【0011】

第一の態様において、本開示は、式（I）（配列番号1）：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38 (I)

（式中、

X1は存在しないか又はイソロイシン（I）であり、L配置又はD配置のイソロイシンであり、

X2はバリン（V）であり、L配置又はD配置のバリンであり、

X3はロイシン（L）であり、

50

X4はセリン (S) であり、
X5はロイシン (L) であり、
X6はアスパラギン酸 (D) であり、
X7はバリン (V) 又はD-バリン (v) であり、
X8はプロリン (P) であり、
X9はイソロイシン (I) であり、
X10はリジン (K)、アラニン (A) 又はグリシン (G)、特にリジン (K) であり、
X11はロイシン (L)、イソロイシン (I)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、
X12はリジン (K) であり、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基がアルブミン結合部分に共有結合しており (ここでは (K*) と表記する)、
X13はリジン (K)、グルタミン (Q) 又はアラニン (A)、特にリジン (K) 又はグルタミン (Q)、より具体的にはリジン (K) であり、
X14はイソロイシン (I) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、
X15はロイシン (L)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、
X16はロイシン (L) であり、
X17はグルタミン酸 (E) 又はリジン (K) であり、
X18はグルタミン (Q) であり、
X19はグルタミン酸 (E) であり、
X20はリジン (K)、アルギニン (R) 又はアラニン、特にリジン (K) 又はアルギニン (R) であり、
X21はグルタミン (Q) であり、
X22はリジン (K) 又はアラニン (A)、特にアラニン (A) であり、
X23はリジン (K)、アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にリジン (K)、アラニン (A)、又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、
X24はグルタミン (Q) であり、
X25はアルギニン (R)、アラニン (A)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルギニン (R)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、であり、
X26はグルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、
X27はグルタミン (Q) であり、
X28はアラニン (A) であり、
X29はグルタミン酸 (E) であり、
X30はリジン (K) 又はトレオニン (T) であり、
X31はアスパラギン (N)、グルタミン (Q) 又はアラニン (A) であり、
X32は、リジン (K)、バリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、グルタミン酸 (E)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であり、
X33はグルタミン (Q) であり、
X34はイソロイシン (I) であり、
X35はロイシン (L) であり、
X36はアラニン (A) 又はグルタミン酸 (E) であり、
X37はグルタミン (Q) であり、
X38はバリンであり、
ここで、X1がイソロイシンである場合、X7はD-バリンであり、X32は、バリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)

10

20

30

40

50

、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) 又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、前記イソロイシンは任意にN末端でアセチル化又はN-メチル化されている) のアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である化合物を提供する。

【0012】

本開示の第二の態様において、本開示の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体とを含む、医薬組成物を提供される。

【0013】

本明細書に開示される化合物及び医薬組成物は、治療法に有用であり、CRF2受容体のアゴニズムを介して様々な疾患の治療又は予防に使用に使用することができる。したがって、他の態様において、本開示は、治療法における、とりわけ心血管疾患、肥満、糖尿病、腎臓病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症の治療又は予防における化合物及び医薬組成物の使用に関する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本開示は、UCN2の誘導体であり、CRF2受容体アゴニストとして有用な化合物に関する。化合物は、CRF2受容体における望ましい活性及び選択性、並びに関連する動物モデルにおいて改善された薬物動態特性及び有益なin vivo効果を示す。さらに、化合物は、望ましい溶解度及び安定性等の望ましい物理化学的特性を示し、それらを皮下送達用の溶液製剤の優れた候補とする。化合物は、治療法に、とりわけ心血管疾患、腎臓病、肥満、糖尿病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症の治療又は予防に有用である。

【0015】

特許文献2に開示されるUCN2類似体の所望の特性、特に1日1回の投与を可能にする特性は、以下のデータから明らかのように、ペプチドの化学的安定性の鍵となることが示される32位での更なる修飾と組み合わせた場合に、上記UCN2様ペプチドのN末端修飾 (N-メチル化、好ましくはVal2でのアシル化又はN-メチル化によるアセチル化又はN末端切断) によって更に改善されることが見出された。好ましくは、これらのN末端修飾及び32位での修飾は、7位でD-バリンと更に組み合わせられ、等電点を7未満に下げる更なる変化によって、中性pHでのペプチドの溶解度が改善される。特に、配列の等電点が7に近い場合、塩基性アミノ酸が存在する1つ以上の位置、例えば特に10位、13位、20位、22位、23位及び25位に突然変異が導入され、a) 等電点を6未満に下げて、中性pHでの溶解度を改善させ、b) 同時に、塩基性アミノ酸を含むペプチドとともによく観察される偽アレルギー反応をもたらす望ましくないマスト細胞の脱顆粒効果を驚くほど低減させるという利点がある。

【0016】

化合物

本開示の化合物は、上記に挙げられる式 (I) のアミノ酸配列を含むペプチド、又は該ペプチドの薬学的に許容可能な塩である。

【0017】

本開示において、アミノ酸は、それらの名称、それらの一般に知られている3文字の記号、又はIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionにより推奨される1文字の記号によって言及される。他のアミノ酸の一般的に認められた3文字コード、例えば2-アミノイソ酪酸についてのAibも使用することができる。特に明記しない限り、本開示の化合物に使用されるアミノ酸は全てL-アミノ酸である。したがって、例えば、L-バリンは「バリン」、「V」又は「Val」と称されるのに対し、D-バリンはこれと明確に識別され、「v」又は「D-val」と表す場合がある。1文字の記号では、D-アミノ酸が小

10

20

30

40

50

文字で表され、例えばイソロイシンは「i」と称され、バリンは「v」と称され、セリンは「s」と称され、ロイシンは「l」等と称される。

【0018】

実施形態において、本発明は、

X1が存在しないか又はイソロイシン (I) であり、L配置又はD配置のイソロイシンであり、

X2がバリン (V) であり、L配置又はD配置のバリンであり、

X3がロイシン (L) であり、

X4がセリン (S) であり、

X5がロイシン (L) であり、

10

X6がアスパラギン酸 (D) であり、

X7がバリン (V) 又はD-バリン (v) であり、

X8がプロリン (P) であり、

X9がイソロイシン (I) であり、

X10がリジン (K) であり、

X11がロイシン (L)、イソロイシン (I)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X12がリジン (K) であり、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基がアルブミン結合部分に共有結合しており (K^*)、

20

X13がリジン (K) 又はグルタミン (Q) であり、

X14がイソロイシン (I) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X15がロイシン (L)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X16がロイシン (L) であり、

X17がグルタミン酸 (E) 又はリジン (K) であり、

X18がグルタミン (Q) であり、

X19がグルタミン酸 (E) であり、

X20がリジン (K) 又はアルギニン (R) であり、

X21がグルタミン (Q) であり、

30

X22がリジン (K) であり、

X23がリジン (K)、アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X24がグルタミン (Q) であり、

X25がアルギニン (R)、アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X26がグルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X27がグルタミン (Q) であり、

X28がアラニン (A) であり、

X29がグルタミン酸 (E) であり、

40

X30がリジン (K) 又はトレオニン (T) であり、

X31がアスパラギン (N)、グルタミン (Q) 又はアラニン (A) であり、

X32が、リジン (K)、バリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、

グルタミン酸 (E)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -

メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリ

ジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (Th

P)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボ

ン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であり、

X33がグルタミン (Q) であり、

X34がイソロイシン (I) であり、

50

X35がロイシン (L) であり、

X36がアラニン（A）又はグルタミン酸（E）であり、
X37がグルタミン（Q）であり、
X38がバリンであり、

ここで、X1がイソロイシンである場合、X7はD-バリンであり、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択され、上記イソロイシンは任意にN末端でアセチル化又はN-メチル化されており、特にN末端でアセチル化されている、上記の式（I）のアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である化合物を提供する。

10

【0019】

X1がイソロイシンであり、X7がD-バリンである場合のX32の選択に関する前述の条件は、本明細書に開示される種々の実施形態にわたって適用可能であるが、以下の独立した実施形態については適用されない。前述の条件の実施形態において、X1はN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシンである。前述の条件の特定の実施形態において、X1はN末端でアセチル化されたイソロイシンである。

【0020】

或る実施形態において、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、該バリンは、任意にN末端でアシル化又はアルキル化（例えばN-メチル化）されている。特にX1が存在しない場合、X2はバリンであり、該バリンはC1~20アルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的には、該バリンはC1~10アルカノイル基でN末端がアシル化されており、更に具体的には、該バリンは、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、デカノイル、ドデカノイル又はテトラデカノイルから選択され、より具体的には、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されている。

20

【0021】

特定の実施形態において、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、該バリンは（好ましくは本明細書で前述したアルカノイル基で）N末端がアシル化又はアルキル化されており、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、グルタミン酸（E）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択される。

30

【0022】

或る実施形態において、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、該バリンは（好ましくは本明細書で前述したアルカノイル基で）N末端がアシル化又はアルキル化されており、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択される。

40

【0023】

50

別の特定の実施形態において、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、該バリンはN末端がアルキル化されるか又はC1～20アルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的には、該バリンはC1～10アルカノイル基でN末端がアシル化されており、更に具体的には、該バリンは、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されており、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択される。

10

【0024】

或る実施形態において、X7はD-バリン（v）である。

【0025】

或る実施形態において、X11はアルファ-メチル-L-ロイシン（ α MeL）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）、特にアルファ-メチル-L-ロイシン（ α MeL）である。

【0026】

或る実施形態において、X15はアルファ-メチル-L-ロイシン（ α MeL）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）である。

20

【0027】

或る実施形態において、X23はアラニン（A）、グルタミン酸（E）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）である。

【0028】

或る実施形態において、X25はアルファ-メチル-L-ロイシン（ α MeL）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）、特にアルファ-メチル-L-ロイシン（ α MeL）である。

【0029】

或る実施形態において、X31はグルタミン（Q）である。

【0030】

或る実施形態において、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、グルタミン酸（E）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択され、特に、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択されるが、但し、X1がイソロイシンである場合、X7はD-バリンであり、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）、特に、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-L-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキ

30

40

50

サンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、上記イソロイシンは任意にN末端でアセチル化又はN-メチル化されている。

【0031】

より特定の実施形態において、X32は、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) から選択され、更に具体的には、X32は、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) から選択される。

10

【0032】

或る実施形態において、X38のアミノ酸残基はアミド化されている。

【0033】

独立した実施形態において、本発明は、X10、X11、X13、X15、X20、X22、X23、X25、X31及びX32の少なくとも1つが、

アラニン (A) 又はグリシン (G) であるX10、

イソロイシン (I)、アルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、より具体的にはアルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) であるX11、

20

グルタミン (Q) 又はアラニン (A) であるX13、

アルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX15、

アルギニン (R) 又はアラニン (A) であるX20、

アラニン (A) であるX22、

アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX23、

アラニン (A)、アルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、より具体的にはアルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) であるX25、

30

グルタミン (Q) 又はアラニン (A)、特にグルタミン (Q) であるX31、及び、

グルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) 又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であるX32、特に、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx) から選択されるX32、

40

として選択される、上記で定義された式 (I) のアミノ酸配列を含むペプチドを提供する。

【0034】

更に独立した実施形態において、X7はD-バリンであり、X38はアミド化されており、X11、X15、X23、X25、X31及びX32の少なくとも1つは、

アルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) であるX11、

アルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX15、

アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX23、

アルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルフ

50

α-メチル-ロイシン (α MeL) であるX25、

グルタミン (Q) であるX31、及び、

グルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、α-メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であるX32、特に、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、α-メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx) から選択されるX32、として選択される。

10

【0035】

別の独立した実施形態において、X1は、N-メチル化若しくはアセチル化されたイソロイシン (特にアセチル化イソロイシン) であるか、又は存在せず、存在しない場合、X2はアシル化バリンであり、X7はD-バリンであり、X38はアミド化されており、X11、X15、X23、X25、X31及びX32の少なくとも1つが、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX11、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX15、

アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX23、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX25、

グルタミン (Q) であるX31、及び、

グルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、α-メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であるX32、特に、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、α-メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx) から選択されるX32、として選択される。

20

30

【0036】

別の独立した実施形態において、X7はD-バリンであり、X38はアミド化されており、X32はグルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、α-メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、特に、X32は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、α-メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx) から選択され、X11、X15、X23、X25及びX31の少なくとも1つは、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX11、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX15、

アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX23、

40

50

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX25、及び、
グルタミン (Q) であるX31、
として選択される。

【0037】

別の独立した実施形態において、X1は、N-メチル化若しくはアセチル化されたイソロイシン (特にアセチル化イソロイシン) であるか、又は存在せず、存在しない場合、X2はアシル化バリンであり、X7はD-バリンであり、X38はアミド化されており、X32はグルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、特に、X32は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx) から選択され、X11、X15、X23、X25及びX31の少なくとも1つは、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX11、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX15、
アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であるX23、

アルファ-メチル-ロイシン (α MeL) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であるX25、及び、

グルタミン (Q) であるX31、

として選択される。

【0038】

或る実施形態において、

X1は存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン (I) であり、

X2はバリン (V) であり、X1が存在しない場合、該バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、特にエタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアシル化されており、

X7はD-バリン (v) であり、

X9はイソロイシン (I) であり、

X10はリジン (K) であり、

X11はロイシン (L) 又はアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であり、

X14はイソロイシン (I) であり、

X15はロイシン (L) であり、

X23はリジン (K)、アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

X25はアルギニン (R) であり、

X26はグルタミン酸 (E) であり、

X31はアスパラギン (N) であり、

X32はグルタミン酸 (E)、バリン (V)、トレオニン (T)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex)

、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であり、特にX32は2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) から選択され、より具体的には、X32は2-アミノ酪酸 (Abu)、ノルバリン (Nva)、 α -メチル-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) から選択される。

10

【0039】

或る実施形態において、

X1は、存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン (I) であり、

X2はバリン (V) であり、X1が存在しない場合、該バリンは、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノール、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアセチル化又はアシル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアシル化されており、

X3はロイシン (L) であり、

X4はセリン (S) であり、

20

X5はロイシン (L) であり、

X6はアスパラギン酸 (D) であり、

X7はバリン (V) 又はD-バリン (v)、特にD-バリン (v) であり、

X8はプロリン (P) であり、

X9はイソロイシン (I) であり、

X10はリジン (K) であり、

X11はロイシン (L) 又はアルファ-メチル-ロイシン (α MeL) であり、

X12は、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基が、アルブミン結合部分に共有結合しているリジン (K) (ここでは (K*)) とも表記する) であり、

X13はリジン (K) 又はグルタミン (Q)、特にリジン (K) であり、

30

X14はイソロイシン (I) であり、

X15はロイシン (L) であり、

X16はロイシン (L) 又はリジン (K)、特にロイシン (L) であり、

X17はグルタミン酸 (E) 又はアルギニン (R)、特にグルタミン酸 (E) であり、

X18はグルタミン (Q) であり、

X19はグルタミン酸 (E) であり、

X20はリジン (K) 又はアルギニン (R)、特にリジン (K) であり、

X21はグルタミン (Q) であり、

X22はリジン (K) であり、

X23はリジン (K)、アラニン (A)、グルタミン酸 (E) 又は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

40

X24はグルタミン (Q) であり、

X25はアルギニン (R) であり、

X26はグルタミン酸 (E) であり、

X27はグルタミン (Q) であり、

X28はアラニン (A) であり、

X29はグルタミン酸 (E) であり、

X30はトレオニン (T) 又はリジン (K)、特にトレオニン (T) であり、

X31はアスパラギン (N) であり、

X32は、リジン (K)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、グルタミン酸 (E)、アラニン (A)

50

)、2-アミノ酪酸 (Abu)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) であり、

X33はグルタミン (Q) であり、

X34はイソロイシン (I) であり、

X35はロイシン (L) であり、

X36はアラニン (A) 又はグルタミン酸 (E)、特にアラニン (A) であり、

X37はグルタミン (Q) であり、

X38はバリン (V) であり、

ここで、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン (I) である場合、X7はD-バリンであり、X32は、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、グルタミン酸 (E)、アラニン (A)、2-アミノ酪酸 (Abu)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、特に、X32は、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、 α -メチル-L-リジン (α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸 (Dap)、4-アミノ-L-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip)、4-アミノ-L-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸 (ThP)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、更に具体的には、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン (I) である場合、X32は2-アミノイソ酪酸 (Aib) であり、

アルブミン結合部分は、以下の基：

-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、

-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、

-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、

-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、

-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、及び、

-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

又は、それらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0040】

或る実施形態において、

X1は、存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン (I) であり、

X2はバリン (V) であり、X1が存在しない場合、該バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、特に、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアシル化されており、

X7はD-バリン (v) であり、

X9はイソロイシン (I) であり、

X10はリジン (K) であり、

X11はロイシン (L) 又はアルファ-メチル-L-ロイシン (α MeL) であり、

X14はイソロイシン (I) であり、

X15はロイシン (L) であり、

X23はリジン (K)、グルタミン酸 (E) 又はアラニン (A) であり、

X25はアルギニン (R) であり、

X26はグルタミン酸 (E) であり、

X31はアスパラギン (N) であり、

X32はグルタミン酸 (E)、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、又は4-アミノ-L-ピペリジン-4-

カルボン酸（4-Pip）であり、

ここで、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン（I）である場合、X32は2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）から選択される。

【0041】

或る実施形態において、

X1は存在せず、

X2は、N末端がメチル化される又はプロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基又はイソプロパノイル基から選択される基でアシル化されるバリン（V）であり、

X32は、グルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択される。

10

【0042】

或る実施形態において、

X1はN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン（I）であり、

X2はバリン（V）であり、

X7はD-バリン（v）であり、

20

X9はイソロイシン（I）であり、

X10はリジン（K）であり、

X11はロイシン（L）であり、

X14はイソロイシン（I）であり、

X15はロイシン（L）であり、

X23はリジン（K）、アラニン（A）、又は2-アミノイソ酪酸（Aib）であり、

X25はアルギニン（R）であり、

X26はグルタミン酸（E）であり、

X31はアスパラギン（N）であり、

X32はグルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）であり、特にX32は2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）から選択され、より具体的には、X32は2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）から選択される。

30

40

【0043】

或る実施形態において、

X1は存在しないか又はイソロイシン（I）であり、

X2はバリン（V）であり、

X7はD-バリン（v）であり、

X9はイソロイシン（I）であり、

50

X10はリジン（K）であり、

X11はロイシン（L）、 α -メチル-ロイシン（ α MeL）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）であり、特にX11はロイシン（L）又は α -メチル-ロイシン（ α MeL）であり、

X14はイソロイシン（I）又はグルタミン（Q）であり、特にX14はイソロイシン（I）であり、

X15はロイシン（L）であり、

X16はロイシン（L）であり、

X17はグルタミン酸（E）又はリジン（K）であり、特にX17はグルタミン酸（E）であり、

X23はリジン（K）、アラニン（A）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）であり、特にX23はリジン（K）であり、

X25はアルギニン（R）であり、

X26はグルタミン酸（E）であり、

X30はリジン（K）又はトレオニン（T）であり、特にX30はトレオニン（T）であり、

X31はアスパラギン（N）であり、

X32は、リジン（K）、グルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）であり、特に、X32は、リジン（K）から選択されるリジン、2-アミノイソ酪酸（Aib）、グルタミン酸（E）、2-アミノ酪酸（Abu）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）であり、

ここで、X1が存在しない場合、X2は、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基又はイソプロパノイル基から選択される基で任意にN末端がメチル化又はアシル化されており、

X1がイソロイシン（I）である場合、X32は、グルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）であり、特に、X32は、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）であり、より具体的には、X32は、2-アミノイソ酪酸（Aib）、グルタミン酸（E）、2-アミノ酪酸（Abu）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）であり、更に具体的には、X32は、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）である。

【0044】

上述のように、本開示の化合物は、式（I）のX12で示される位置に修飾リジン（K）残基を含み、アルブミン結合部分が、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基に共有結合している。

【0045】

本明細書で使用される「アルブミン結合部分」という用語は、共有結合又は非共有結合によってアルブミンに結合することができる部分を指す。実施形態において、アルブミン

10

20

30

40

50

結合部分は、非共有結合によってアルブミンに結合することができる。アルブミン結合部分は、脂肪酸、フタロシアニン、クマリン、フラボノイド、テトラサイクリン、ナフタレン、アリールカルボン酸、ヘテロアリールカルボン酸、脂質、アルキルアミン、環状又は直鎖テトラピロール及びそれらの有機金属化合物、ハロ置換芳香族誘導体、有機染料、並びにトリプトファン及びチロキシンの誘導体から選択される群を含んでいても、又はそれらからなるものであってもよい。

【0046】

特定の実施形態において、アルブミン結合部分は、直接結合又はリンカーのいずれかによってリジン側鎖のイプシロン-アミノ基に結合するC10～C24脂肪酸基を含む。本明細書で使用される「C10～C24脂肪酸」という用語は、10個～24個の炭素原子を有するカルボン酸を意味する。C10～C24脂肪酸は飽和一酸又は飽和二酸とすることができる。「飽和」とは、脂肪酸に炭素-炭素二重結合又は炭素-炭素三重結合が含まれていないことを意味する。

10

【0047】

飽和C10～C24脂肪酸の例としては、カプリン酸（デカン酸、C10一酸）、ラウリン酸（ドデカン酸、C12一酸）、ドデカン二酸（DDDA）（C12二酸）、ミリスチン酸（テトラデカン酸、C14一酸）、テトラデカン二酸（C14二酸）、ペンタデシル酸（ペンタデカン酸、C15一酸）、ペンタデカン二酸（C15二酸）、パルミチン酸（ヘキサデカン酸、C16一酸）、ヘキサデカン二酸（C16二酸）、マルガリン酸（ヘプタデカン酸、C17一酸）、ヘプタデカン二酸（C17二酸）、ステアリン酸（オクタデカン酸、C18一酸）、オクタデカン二酸（C18二酸）、ノナデシル酸（ノナデカン酸、C19一酸）、ノナデカン二酸（C19二酸）、アラカジン酸（エイコサン酸、C20一酸）、エイコサン二酸（C20二酸）、ヘンイコシル酸（ヘンイコサン酸、C21一酸）、ヘンイコサン二酸（C21二酸）、ベヘン酸（ドコサン酸、C22一酸）、ドコサン二酸（C22二酸）、トリコシル酸（トリコサン酸、C23一酸）、トリコサン二酸（C23二酸）、リグノセリン酸（テトラコサン酸、C24一酸）、及びテトラコサン二酸（C24二酸）が挙げられる。

20

【0048】

或る実施形態において、C10～C24脂肪酸基は、C12～C24脂肪酸、特にC12～C20脂肪酸、より具体的には、ラウリン酸（ドデカン酸、C12一酸）、ドデカン二酸（DDDA）（C12二酸）、ミリスチン酸（テトラデカン酸、C14一酸）、テトラデカン二酸（C14二酸）、パルミチン酸（ヘキサデカン酸、C16一酸）、ヘキサデカン二酸（C16二酸）、ステアリン酸（オクタデカン酸、C18一酸）、オクタデカン二酸（C18二酸）、アラカジン酸（エイコサン酸、C20一酸）及びエイコサン二酸（C20二酸）からなる群から選択される脂肪酸である。

30

【0049】

C10～C24脂肪酸は、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基に直接結合していてもよい。代替的には、C10～C24脂肪酸は、リンカーを介してリジン側鎖のイプシロン-アミノ基に結合していてもよい。リンカーは、[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル（本明細書では「AEEA」と称する）、グリシン（Gly）、N-メチルグリシン（N-MeGly）及びガンマーグルタミン酸（gGlu）から選択される1つ以上の基を含んでいてもよい。

40

【0050】

或る実施形態において、アルブミン結合部分は式（II）：



（式中、

YはAEEA、{AEEA}₂、{AEEA}₃、Gly、{Gly}₂、{Gly}₃、N-MeGly、{N-MeGly}₂、{N-MeGly}₃であるか、又は存在せず、

ZはgGlu、{gGlu}₂であるか、又は存在せず、かつ、

R¹は-(CH₂)_xCOOH又は-(CH₂)_xCH₃（式中、xは10～22の整数である）である）の基である。

【0051】

50

式 (II) のアルブミン結合部分の実施形態において、Yは{AEEA}又は{AEEA}₂であり、かつZはgGlu又は{gGlu}₂である。

【0052】

式 (II) のアルブミン結合部分の実施形態において、Yは存在せず、かつZはgGluである。

【0053】

式 (II) のアルブミン結合部分の実施形態において、Y及びZは両方とも存在しない。

【0054】

式 (II) のアルブミン結合部分の実施形態において、R¹は-(CH₂)_xCOOH（式中、xは12～18の整数である）である。

10

【0055】

式 (II) のアルブミン結合部分の実施形態において、Yは{AEEA}又は{AEEA}₂であり、ZはgGlu又は{gGlu}₂であり、R¹は-(CH₂)_xCOOH（式中、xは12～18の整数である）である。

【0056】

或る実施形態において、アルブミン結合部分は、以下の基：

-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、及び、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

20

30

40

から選択される。

【0057】

或る実施形態において、アルブミン結合部分は、以下の基：

-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、

50

-{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、及び、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

から選択される。

10

【0058】

或る実施形態において、アルブミン結合部分は、以下の基：

-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、及び、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

から選択される。

20

【0059】

或る実施形態において、アルブミン結合部分は、以下の基：

-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
 -gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、及び、
 -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

から選択される。

30

【0060】

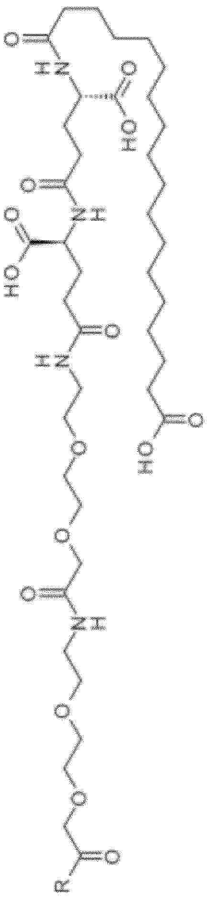
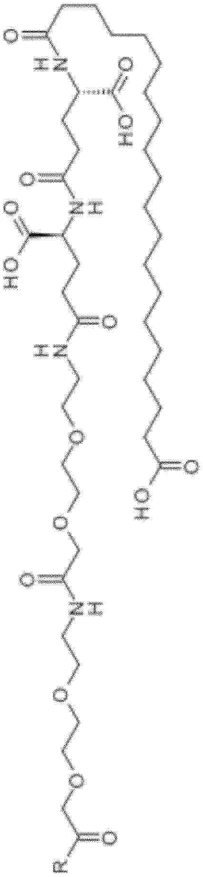
これらの基の幾つかの例の化学構造及びIUPAC名を以下の表1に示す。表中、Rは、X
12のリジン残基のイプシロンーアミノ基への各基の連結点を示す。

【0061】

表1

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
$-(\text{AEEA})_2\text{-}\{\text{gGlu}\}_2\text{-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$	 [2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[[[(4S)-4-carboxy-4-(17-carboxyheptadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-
$-(\text{AEEA})_2\text{-}\{\text{gGlu}\}_2\text{-C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$	 [2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-carboxy-4-[[[(4S)-4-carboxy-4-(19-carboxynonadecanoylamino)butanoyl]amino]butanoyl]amino]ethoxy]acetyl]amino]ethoxy]ethoxy]acetyl]-

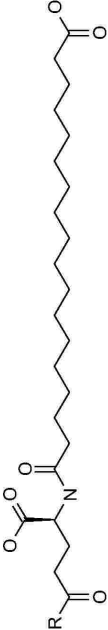
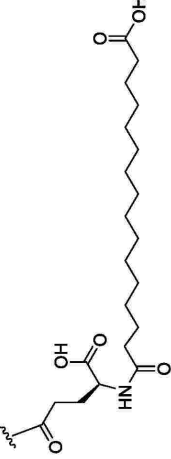
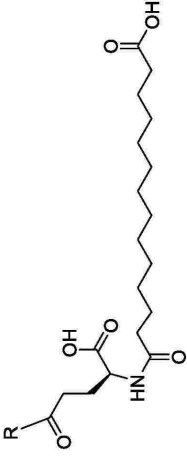
10

20

30

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
-Glu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	 18-[[[(1S)-1-carboxy-4-oxo-butyl]amino]-18-oxo-octadecanoic acid
-Glu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH	
-Glu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH	

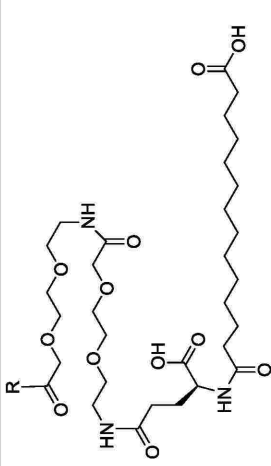
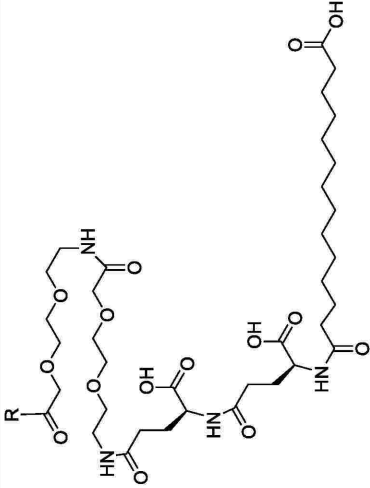
10

20

30

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH	
-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH	

10

20

30

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₀ COOH	
-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	
-(AEEA) ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	

10

20

30

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
$-(AEEA)_2-[gGlu]_2-C(O)(CH_2)_{16}COOH$	
$-AEEA-[gGlu]_2-C(O)(CH_2)_{16}COOH$	

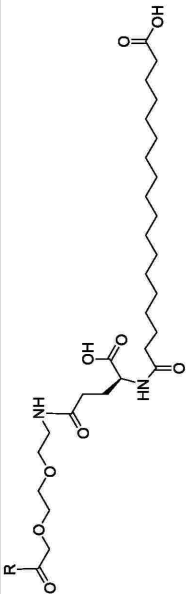
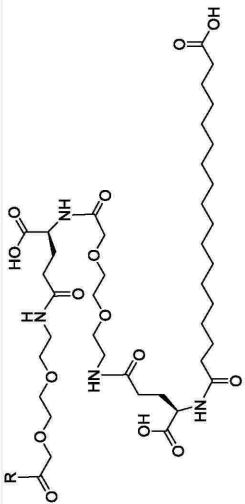
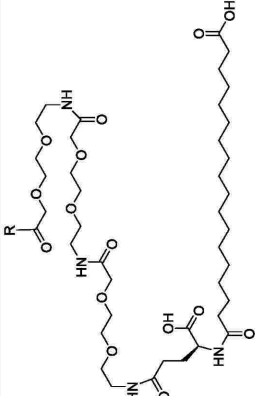
10

20

30

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
-AEEA-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	
-AEEA-gGlu-AEEA-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	
-(AEEA) ₃ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	

10

20

30

40

50

Group	Chemical structure / IUPAC name
-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH	
-AEEA-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH	
-(AEEA) ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH	

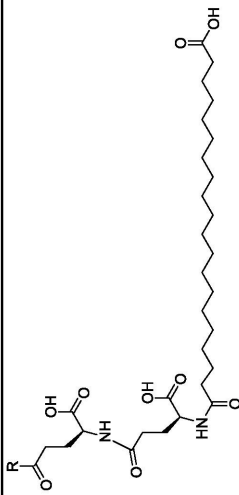
10

20

30

40

50

Chemical structure / IUPAC name	 The chemical structure shows a peptide chain with three amino acid residues. The first residue is an N-acyl-L-glutamate with an R group on the nitrogen. The second residue is an L-glutamate. The third residue is an L-glutamate with a long, straight-chain fatty acid side chain (18 carbons) attached to the gamma-carboxyl group. The side chain is represented as a zigzag line ending in a carboxylic acid group (COOH).
Group	$-\{gGlu\}_2-C(O)(CH_2)_{18}COOH$

【 0 0 6 2 】

或る実施形態において、アルブミン結合部分は、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH及び-{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOHからなる群から選択される。

【 0 0 6 3 】

特定の実施形態において、アルブミン結合部分は、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH及び-{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOHからなる群から選択される。

【0064】

別の特定の実施形態において、アルブミン結合部分は、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH及び-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHからなる群から選択される。

【0065】

或る実施形態において、化合物は、X1がイソロイシンであり、かつ該イソロイシンがN末端でアセチル化もN-メチル化もされていない比較用ペプチドを別にすれば、配列番号1~244のいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。

【0066】

或る実施形態において、化合物は、配列番号19、33、34、40、43、47、51、54、55、57、64、80、92、93、96、98、100、104、110、113、118、125、131、132、136、144、145、189、190、193、203、206、210、212、213、215、217、218、219、222、230、231、233、234、235、236、237、238、241、242、243のいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。

【0067】

或る実施形態において、化合物は、配列番号40、51、57、64、80、98、110、206、212、213、215、218、231、235、237、238、243のいずれか1つのアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。

【0068】

或る実施形態において、化合物は、任意にX1のアミノ酸残基がアセチル化されており、かつ任意にX38のアミノ酸残基がアミド化されている式(I)のアミノ酸配列のペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。

【0069】

或る実施形態において、化合物は式(I)のアミノ酸配列のペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩であり、ここで、

X1は存在せず、

X2はバリン(V)であり、該バリンがN末端でアシル化又はアルキル化されている場合、特に、C1~10アルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的にはエタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるC1~10アルカノイル基でN末端がアシル化されており、

X7はD-バリン(v)であり、

X9はイソロイシン(I)であり、

X10はリジン(K)であり、

X11はロイシン(L)又はアルファ-メチル-ロイシン(αMeL)であり、

X14はイソロイシン(I)であり、

X15はロイシン(L)であり、

X23はリジン(K)、グルタミン酸(E)、アラニン(A)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X25はアルギニン(R)であり、

X26はグルタミン酸(E)であり、

X31はアスパラギン(N)であり、

X32は、グルタミン酸(E)、バリン(V)、トレオニン(T)、2-アミノイソ酪酸(Aib)、アラニン(A)、2-アミノ酪酸(Abu)、ノルバリン(Nva)、α-メチル-リジン(αMeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸(Cpx)であり、

かつ任意にX38のアミノ酸残基がアミド化されている。

10

20

30

40

50

【0070】

或る実施形態において、化合物は式(1)のアミノ酸配列のペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩であり、ここで、

X1はN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン(I)であり、

X2はバリン(V)であり、

X7はD-バリン(v)であり、

X9はイソロイシン(I)であり、

X10はリジン(K)であり、

X11はロイシン(L)であり、

X14はイソロイシン(I)であり、

X15はロイシン(L)であり、

X23はリジン(K)、グルタミン酸(E)、アラニン(A)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X25はアルギニン(R)であり、

X26はグルタミン酸(E)であり、

X31はアスパラギン(N)であり、

X32は、グルタミン酸(E)、バリン(V)、トレオニン(T)、2-アミノイソ酪酸(Aib)、アラニン(A)、2-アミノ酪酸(ABu)、ノルバリン(Nva)、 α -メチル-リジン(α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸(Cpx)、特に、2-アミノイソ酪酸(Aib)、2-アミノ酪酸(ABu)、ノルバリン(Nva)、 α -メチル-リジン(α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸(Cpx)であり、

かつ任意にX38のアミノ酸残基がアミド化されている。

【0071】

或る実施形態において、化合物は、配列番号1~145若しくは配列番号152~244のいずれか1つのペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。これらのペプチドは以下の表2に列挙されており、ここでK^{*}はX12の修飾リジン残基を示し、Raはアルブミン結合部分を示し、Ac-はN末端がアセチル化されていることを示し、NMe-は、N末端がN-メチル化されていることを示し、プロパノイル-は、N末端がプロパノイル基でアルキル化されていることを示し、ブタノイル-は、N末端がブタノイル基でアルキル化されていることを示し、ペンタノイル-は、N末端がペンタノイル基でアルキル化されていることを示し、-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示す。

【0072】

本明細書で使用される場合、N末端でアセチル化されたペプチドは概して次のように表される：

10

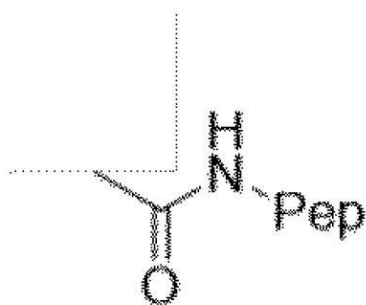
20

30

40

50

【化 1】



10

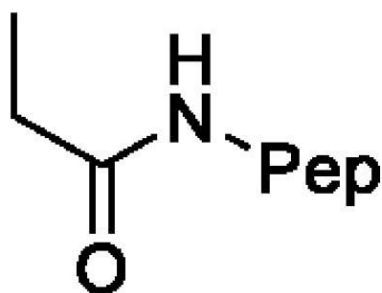
(式中、Pepはペプチド構造を指す)。

【0073】

本明細書で使用される場合、プロパノイル基でN末端がアシル化されたペプチドは概して次のように表される：

【化 2】

20



30

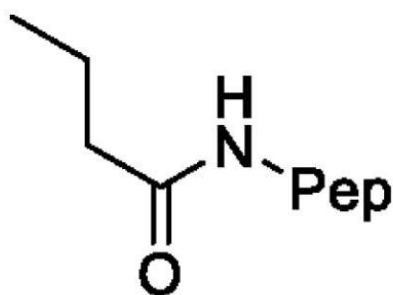
(式中、Pepはペプチド構造を指す)。

【0074】

本明細書で使用される場合、ブタノイル基でN末端がアシル化されたペプチドは概して次のように表される：

【化 3】

40



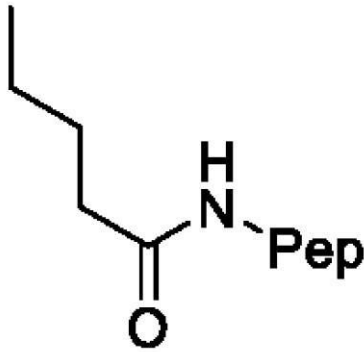
(式中、Pepはペプチド構造を指す)。

50

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される場合、プロパノイル基でN末端がアシル化されたペプチドは概して次のように表される：

【化 4】



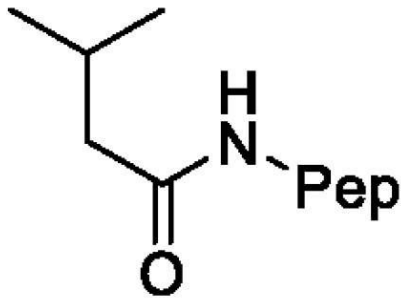
10

（式中、Pepはペプチド構造を指す）。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される場合、イソペンタノイル基でN末端がアシル化されたペプチドは概して次のように表される：

【化 5】



30

（式中、Pepはペプチド構造を指す）。

【 0 0 7 7 】

表 2

40

50

【表 2】

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
2 (comp)	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
3	Ac-VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
4	VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
5 (comp)	NMeIVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
6	Propanoyl-VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
7	Butanoyl-VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
8	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
9	Isopentanoyl-VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
10	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKNAibQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
11 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKQKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
12 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKAKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
13	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKNVQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
14	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKNTQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
15 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA ETNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
16	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKNAibQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
17 (comp)	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQA EKNEQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
18	Ac-IVLSLDvPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQA EKNVQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
19	Ac-IVLSLDVPIK α MeLK*QILLKQERQKKQREQA EKNAibQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
20	Ac-IVLSLDVPIK α MeLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
21	Ac-IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
22	Pentanoyl-VLSLDVPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNVQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
23	NMeIVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
24	NMeIVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNAQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
25	IVLSLDVPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
26	Ac-IVLSLDVPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
27	Ac-IVLSLDVPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNVQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
28	NMe-IVLSLDVPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNVQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
29	Pentanoyl-VLSLDVPIKLK*QAibLLKQERQKKQREQAEKNVQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
30	Ac-IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
31	NMe-IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
32	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
33	Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
34	VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
35	Propanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
36	Butanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
37	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
38	IVLSLDVPIK _α MeLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
39	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
40	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
41	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
42	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
43	Ac-IVLSLDVPIK _α MeLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
44	Ac-IVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
45	Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
46	Ac-VLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
47	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
48	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
49	Ac-IVLSLDVPIK _α MeLK*KILLEQEKKKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
50	Ac-IVLSLDvPIK α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
51	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
52	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNNvaQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
53	Ac-IVLSLDvPIK α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETDKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
54	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN α MeKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
55	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
56 (comp)	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
57	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
58	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNTThPQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
59	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNCChxQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
60	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpexQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
61	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpxQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
62	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETN4PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
63	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETN4PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
64	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
65	NMeIVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
66	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
67	NMeIVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
68	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
69	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNabuQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
70	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNDapQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
71	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
72	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
73	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNThPQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
74	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
75	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKAibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
76	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKAQREQAETN4PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
77	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKAibQREQAETN4PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
78	Propanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
79	Butanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
80	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)14COOH
81	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)14COOH
82	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
83	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
84	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
85 (comp)	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
86	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
87	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
88	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH
89	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2)12COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
90	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETN4PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
91	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKaibQREQAETN4PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
92	Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
93	VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
94	Propanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
95	Butanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
96	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
97	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
98	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
99	Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
100	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
101	Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
102	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
103	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
104	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNabvQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
105	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNNvaQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
106	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNaMeKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
107	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNDapQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
108	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
109	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
110	Ac-IVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
111	Ac-IVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
112	Ac-IVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
113	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
114	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
115	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
116 (comp)	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
117	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
118	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
119	NMeIVLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
120	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
121	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
122	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
123	Pentanoyl-VLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
124	Pentanoyl-VLSLDvPIK _α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
125	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
126	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
127	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
128	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
129	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
130 (comp)	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
131	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
132	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaIbQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
133	Ac-IVLSLDdvpIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNThPQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
134	Ac-IVLSLDdvpIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNCChxQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
135	Ac-IVLSLDdvpIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpexQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
136	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNCpxQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
137	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
138	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
139	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAbuQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
140	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNDapQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
141	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
142 (comp)	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNEQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
143	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNTThPQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
144	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
145	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKaibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
146 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -[gGlu] ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
147 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-[gGlu] ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
148 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
149 (comp)	IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
150 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
151 (comp)	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
152	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
153	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKaibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
154	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
155	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKaibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
156	Hexanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
157	Hexanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
158	Decanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
159	NMeVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
160	NMeVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
161	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
162	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
163	Ac-IVLSLDvPIALK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
164	Ac-IVLSLDvPIKLK*AILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
165	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
166	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQAKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
167	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQAEQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
168	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
169	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
170	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
171	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
172	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
173	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
174	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
175	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
176	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
177	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
178	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-(AEEA) ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
179	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-(AEEA) ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
180	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-(AEEA) ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
181	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-(AEEA) ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
182	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₀ COOH
183	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₀ COOH
184	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₀ COOH
185	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₀ COOH
186	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₀ COOH
187	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
188	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
189	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
190	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
191	Ac-IVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
192	NMeIVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
193	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
194	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
195	Pentanoyl-VLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
196	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH
197	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH2) ₁₆ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
198	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNTThpQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
199	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNTThpQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
200	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
201	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
202	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKaibQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
203	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
204	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
205	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
206	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
207	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
208	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
209	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
210	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNTThpQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
211	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
212	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
213	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
214	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
215	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
216	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
217	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
218	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
219	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
220	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKaibQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
221	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEQAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
222	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
223	Decanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
224	Dodecanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
225	Tetradecanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
226	Ac-IVLSLDvPIGLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
227	Ac-IVLSLDvPIGLK*KILLEQEKKKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
228	Pentanoyl-VLSLDvPIGLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
229	NMeIVLSLDvPIGLK*KILLEQEKKKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
230	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
231	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
232	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
233	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
234	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
235	Pentanoyl-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
236	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
237	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
238	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
239	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Amino acid sequence	R ^a
240	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
241	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQEREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
242	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQEREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
243	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
244	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKKQAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

【 0 0 7 8 】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号19）：

Ac-IVLSLDVPIKαMeLK*QILLKQERQKKQREQAEKNAibQILEQV-NH2

（式中、

12位のK残基（K*と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH2は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその

薬学的に許容可能な塩である。

【0079】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号33）：

Ac-VLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0080】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号34）：

VLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0081】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号40）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0082】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号43）：

Ac-IVLSLDVPIK^{αMeLK*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

40

【0083】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号47）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその

50

薬学的に許容可能な塩である。

【0084】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号51）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0085】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号54）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNαMeKQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0086】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号55）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0087】

或る比較実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号56）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

40

【0088】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号57）：

Ac-IVLSLDvPIK^{LK*}KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその

50

薬学的に許容可能な塩である。

【0089】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号64）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0090】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号80）：

ペンタノイル-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

ペンタノイル-は、N末端アミノ酸残基がペンタノイル基でアシル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0091】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号92）：

Ac-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0092】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号93）：

VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

40

【0093】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号96）：

ブタノイル-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

ブタノイル-は、N末端アミノ酸残基がブタノイル基でアシル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

50

【0094】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号100）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0095】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号104）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0096】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号110）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}MeLK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0097】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号113）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0098】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号118）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0099】

10

20

30

40

50

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号125）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0100】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号131）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAQREQAETN4PipQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0101】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号132）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAibQREQAETN4PipQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0102】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号136）：

Ac-IVLSLDdvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNCpxQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0103】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号144）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0104】

10

20

30

40

50

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号145）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0105】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号189）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0106】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号190）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0107】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号193）：

ペンタノイル-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

ペンタノイル-は、N末端アミノ酸残基がペンタノイル基でアシル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0108】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号203）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0109】

10

20

30

40

50

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号206）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*ILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0110】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号210）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*ILLEQEKQKKQREQAETNThpQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0111】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号212）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*ILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0112】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号213）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*ILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0113】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号215）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK*ILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0114】

10

20

30

40

50

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号217）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0115】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号218）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0116】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号219）：

ペンタノイル-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

ペンタノイル-は、N末端アミノ酸残基がペンタノイル基でアシル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0117】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号222）：

ペンタノイル-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

ペンタノイル-は、N末端アミノ酸残基がペンタノイル基でアシル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0118】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号230）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0119】

10

20

30

40

50

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号231）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0120】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号233）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0121】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号234）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0122】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号235）：

ペントノイル-VLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

11位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

ペントノイル-は、N末端アミノ酸残基がペントノイル基でアシル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0123】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号236）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0124】

10

20

30

40

50

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号237）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0125】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号238）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0126】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号241）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0127】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号242）：

NMeIVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

NMe-は、N末端アミノ酸残基がN-メチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0128】

或る実施形態において、化合物は、下記アミノ酸配列（配列番号243）：

Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK^{*}KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロンーアミノ基が-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOHに共有結合するように化学修飾されており、

-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示し、かつ、

Ac-は、N末端アミノ酸残基がアセチル化されていることを示す）のペプチド、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0129】

10

20

30

40

50

本開示の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で調製及び利用することができる。薬学的に許容可能な塩及びそれらの調製方法は当該技術分野においてよく知られている（例えば、Stahl, et al. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Second Revised Edition, Wiley-VCH, 2011、及びBerge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1を参照）。薬学的に許容可能な塩の例としては、トリフルオロ酢酸塩、ナトリウム塩、酢酸塩及び塩酸塩が挙げられる。

【0130】

化合物の合成

様々な方法を使用して、本開示の化合物を調製することができる。化合物は、溶液中又は固体支持体上で合成し、その後、単離及び精製することによって調製することができる。代替的には、ペプチドは、ペプチドをコードするDNA配列が導入された宿主細胞内の遺伝子発現によって調製することができる。遺伝子発現は、細胞系を使用せずに達成することもできる。方法を組み合わせて使用することもできる。

【0131】

特に、化合物は、適切な樹脂上における固相合成によって調製することができる。固相ペプチド合成は十分に確立された方法論である（例えば、Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984、及びAtherton and Sheppard, "Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford-IRL Press, New York, 1989を参照）。

【0132】

標準的な手動又は自動固相合成手順を使用して、化合物を調製することができる。自動ペプチド合成装置は、例えばApplied Biosystems (Foster City、カリフォルニア州) 及びProtein Technologies Inc. (Tucson、アリゾナ州) から市販されている。固相合成用の試薬は商用の供給元から容易に入手可能である。固相合成装置は、製造業者の指示に従って、妨害基 (interfering groups) のブロック、反応中のアミノ酸の保護、カップリング、脱保護、及び未反応のアミノ酸のキャッピングに使用することができる。

【0133】

固相合成は、カルボキシ末端を有するN末端を保護したアミノ酸を、切断可能なリンカーを保有する不活性固体支持体に結合させることによって開始することができる。固体支持体は、最初のアミノ酸のカップリングを可能にする任意のポリマー、例えば、(Fmoc戦略を使用する場合) 樹脂へのカルボキシ基 (又はRink樹脂の場合はカルボキサミド基) の連結が酸感受性である、トリチル樹脂、クロロトリチル樹脂、Wang樹脂又はRink樹脂とすることができる。支持体は、ペプチド合成中に α -アミノ基を脱保護するのに使用される条件下で安定なものでなければならない。

【0134】

N末端が保護された最初のアミノ酸が固体支持体にカップリングした後、例えばトリフルオロ酢酸 (TFA) 又はピペリジン等の試薬を使用してアミノ酸の α -アミノ保護基を除去する。次いで、適切なアミドカップリング試薬を使用して、ペプチド配列により表される順序で、残りの保護されたアミノ酸を順々にカップリングするか、又は予め生成したジペプチド、トリペプチド又はテトラペプチドとして付加する。カップリング試薬の例としては、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、ヘキサフルオロホスフェートベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム (HBTU)、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム (HATU)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、並びにそれらの組合せが挙げられる。典型的に、カップリングは、ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP) 又はジクロロメタン (DCM) 等の不活性溶媒中、室温で実施される。

【0135】

通常、アミノ酸の反応性側鎖基は適切なブロッキング基で保護されている。これらの保護基は、所望のペプチドが組み立てられた (assembled) 後に除去され、それらは同じ条件下で樹脂からの所望の生成物の切断と同時に除去され得る。保護基及びそれらの導入手順は当該技術分野においてよく知られている (例えば、Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., 1999, Wiley & Sonsを参照)。保護基の例としては、tert-ブチルオキシカルボニル (tBoc) 及びフルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。

【0136】

アルブミン結合部分は、X12で示される位置のリジン (K) 残基を選択的に官能化することによって導入することができる。したがって、リジン残基は、他の側鎖保護基がそのまま残るのに対し、選択的に除去することができる側鎖保護基を含み得るため、アルブミン結合部分によって脱保護されたリジン残基を選択的に官能化することができる。リジン側鎖のイプシロン-アミノ基へのアルブミン結合部分の結合は、アシル化反応又は当該技術分野で既知の他の適切な反応によって達成することができる。

10

【0137】

実例として、リジン残基は、1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)-3-メチルブチル (「ivDde」) 保護基で保護することができ、この保護基は、DMF中の4%ヒドラジン等の高度に求核性の塩基に対して不安定である (Chhabra et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1603を参照)。したがって、N末端アミノ基及び全ての側鎖官能基が酸に不安定な保護基で保護されている場合、高度に求核性の塩基を使用してivDde基を選択的に除去することができる。得られる遊離アミノ基は次いで、例えばアシル化によってアルブミン結合部分に結合させることができる。代替的には、リジン残基を、ジクロロメタン中の酢酸及びトリフルオロエタノール等の非常に弱い酸に不安定な(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル (「Mmt」) 保護基で保護してもよい (Dubowchik et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38(30), 5257を参照)。したがって、N末端アミノ基及び全ての側鎖官能基が強酸に対してのみ不安定な保護基で保護されている場合、例えば酢酸とトリフルオロエタノールとのジクロロメタン中の混合物 (例えば、1:2:7の比率) を使用して、Mmt基を選択的に除去することができる。得られる遊離アミノ基は次いで、例えばアシル化によってアルブミン結合部分に結合させることができる。

20

30

【0138】

代替的には、アルブミン結合部分を、ペプチド合成中、予め官能化した構成要素をカップリングパートナーとして使用することによりリジンとともに導入することができる。予め官能化した構成要素の例としては、Fmoc-L-Lys[gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₈-C(O)OtBu]-OH、Fmoc-L-Lys[gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₆-C(O)OtBu]-OH、Fmoc-L-Lys[gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₄-C(O)OtBu]-OH及びFmoc-L-Lys[{AEEA}₂-gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₆-C(O)OtBu]-OHが挙げられる。

【0139】

必要に応じて、ペプチド鎖のN末端を例えばアセチル化によって修飾してもよい。C末端アミドペプチドの合成に関して、Fmoc合成では、Rinkアミド4-メチルベンズヒドリルアミン (MBHA) 又はRinkアミドAMリンカーを組み込んだ樹脂が典型的に使用されるのに対し、tBoc合成ではMBHA樹脂が概して使用される。

40

【0140】

合成が完了したら、標準的な処理方法を使用して、ペプチドを固相支持体から切断し、同時に側鎖の脱保護を行う。これは、Kingのカクテル (King et al., Int. J. Peptide Protein Res., 1990, 36, 255-266) 又は当該技術分野で既知の同様の切断カクテルを使用して達成することができる。

【0141】

原料は、必要であればクロマトグラフィー (例えば分取RP-HPLC) によって精製することができる。粗ペプチドは典型的に、0.05%~0.1%トリフルオロ酢酸 (TFA) 中の水

50

ーアセトニトリル勾配を使用したC8又はC18カラムによるRP-HPLCを使用して精製される。ペプチドの純度は分析用RP-HPLCによって検証することができる。ペプチドの同一性は質量分析によって検証することができる。化合物は、凍結乾燥等の技法を使用して固体形態で（例えば乾燥粉末として）単離することもできる。

【0142】

本開示はまた、本化合物を合成するのに使用される中間化合物に関する。特に、本明細書に開示される式（I）のアミノ酸配列を含むペプチドである化合物が提供され、化合物中、残基X1～X11及びX13～X38は式（I）に関連して挙げられる意味を有し、X12はリジン（K）又はその塩である。上記化合物は、本開示の化合物の調製における中間体として使用することができ、アルブミン結合部分をX12のリジン側鎖のイプシロンーアミノ基に結合させることによって得ることができる。アルブミン結合部分の付加は、ペプチドが依然として固相に付着している間に実施してもよい。アルブミン結合部分を付加した後、ペプチドを樹脂から放出し、精製してもよい。

10

【0143】

本開示の化合物を調製するための特定のプロセスは以下の実施例に記載されている。記載される各径路の特定の合成工程は、化合物を調製するために、様々な方法で組み合わせることができる。試薬及び出発材料は容易に入手可能であるか、又は当該技術分野で既知の方法によって調製することができる。

【0144】

医薬組成物

また、本明細書には、本開示の化合物と薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬組成物が開示される。

20

【0145】

医薬組成物は、約0.1重量％～約99.9重量％の本開示の化合物と、約99.9重量％～約0.1重量％の1つ以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤とを含み得る。一例では、医薬組成物が、約5重量％～約75重量％の本開示の化合物を含み、残りは、適切な医薬用担体、希釈剤又は賦形剤である。医薬組成物を調製する方法は、当業者に知られているか、又は例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press等の文献から当業者に明らかである。

【0146】

或る実施形態において、医薬組成物は1つ以上の付加的な治療薬を更に含む。

30

【0147】

医薬組成物は、経口、吸入又は非経口経路、例えば皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内又は経皮投与による投与に適し得る。特に、医薬組成物は皮下投与に適し得る。或る実施形態において、医薬組成物は、ペン又は自動注射器による投与に適したすぐに使用できる組成物である。

【0148】

化合物は、とりわけ生理学的pH値の溶媒及びフェノール又はメタクレゾール等の抗菌防腐剤を含有する溶媒において、望ましい溶解度、化学的安定性及び／又は物理的安定性を示し得る。結果として、化合物は、溶液形態の医薬組成物における使用に特に適し得る。

40

【0149】

特定の実施形態において、医薬組成物は、溶媒と、溶媒中に溶解された、本開示の化合物と、フェノール及びメタクレゾールから選択される抗菌防腐剤とを含む溶液である。ここで、本開示の化合物は、少なくとも1 mg/ml、少なくとも5 mg/ml、少なくとも10 mg/ml又は少なくとも20 mg/mlの量で存在し、溶液は、25℃で測定されたpHが6～8（例えば、pH 7.0又はpH 7.4）である。

【0150】

治療法における使用

本開示の化合物は、治療法に有用であり、様々な疾患を治療又は予防するのに使用する

50

ことができる。したがって、他の態様において、本開示は、治療法における化合物の使用、及び有効量の本開示の化合物を患者に投与する治療方法に関する。本開示はまた、治療法に使用される薬品の製造のための化合物の使用に関する。化合物は、CRF2受容体のアゴニズムによって治療又は予防することができる疾患の治療法に特に有用である。

【0151】

本明細書で使用される「治療法」という用語は、患者における疾患の治療又は予防を指す。

【0152】

本明細書で使用される「治療する("treat"or"treating")」という用語には、患者の既存の疾患の進行又は重症度を禁止、抑制、遅延、停止又は逆転させることが含まれる。治療は、疾患を排除し、患者の疾患を阻止又は遅延し、患者の新たな疾患の発症を阻害又は遅延させ、現在罹患しているか又は以前罹患していた患者の症状及び／又は再発の頻度又は重症度を軽減し、及び／又は患者の寿命を延ばす、すなわち増加させることができる。特に、疾患の治療は、疾患又はその症状の治療、期間の短縮、改善、遅延、又は進行若しくは悪化の阻害をもたらし得る。

【0153】

本明細書で使用される「予防する("prevent"or"preventing")」という用語は、患者の疾患の発病又は疾患を阻害又は遅延させることを指す。

【0154】

本明細書で使用される「疾患」という用語は、細胞、組織又は臓器の正常な機能を損傷又は妨害するあらゆる状態又は障害を指す。

【0155】

本明細書で使用される「患者」という用語は、ヒト、マウス、モルモット、ラット、イヌ又はネコ等の哺乳動物を指す。特定の実施形態において、患者はヒト患者である。

【0156】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、患者に単回又は複数回投与した際に、患者に所望の効果をもたらす本開示の化合物の量又は用量を指す。有効量は、既知の技法の使用により及び類似の状況下で得られた結果を観察することにより担当診断医によって容易に決定することができる。患者に対する有効量を決定する際に、担当診断医は、これらに限定するものではないが、哺乳動物の種、そのサイズ、年齢及び健康全般；特定の疾患又は関与する疾患；疾患の重症度又は疾患の程度又は関与；個々の患者の反応；投与される特定の化合物；投与方式；投与される調剤薬の生物学的利用可能特性；選択される投与レジメン；併用薬の使用；並びに他の関連する状況を含む幾つかの要素を考慮する。

【0157】

本開示の化合物は、広い投与範囲にわたって有効とすることができる。例えば、単位投与量は、体重1 kg当たり約0.1 μg ～約50 mgの範囲内にあるものとするすることができる。例えば、経口投与の場合、単位投与量は約500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約50 mg/kgの範囲内にあるものとするすることができる。例えば皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内又は経皮投与による非経口投与経路の場合、単位投与量は、約0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲内にあるものとすることができ、投与経路としての吸入の場合、単位投与量は、約1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約1 mg/kgの範囲内、特に約30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲内にあるものとするすることができる。

【0158】

実施形態において、化合物は、1日1回の投与、週1回、2か月に1回又は月1回の投与により投与される。

【0159】

化合物は、1つ以上の付加的な治療薬と組み合わせて投与してもよい。本明細書で使用される「と組み合わせて」という用語は、本開示の化合物を、1つ以上の付加的な治療薬と同時に、連続して又は単一の複合製剤のいずれかで投与することを意味する。

【0160】

本開示の化合物は、経口により、又は非経口経路、例えば皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内若しくは経皮投与により、又は吸入により投与することができる。

【0161】

特定の実施形態において、化合物は皮下投与により投与される。化合物は、医師、看護師により投与されてもよく、又は注射装置を使用して自己投与してもよい。ゲージサイズ及び注射容量の量は熟練者によって決定されることが理解される。一実施形態において、注射容量の量は2 ml以下、例えば1 ml以下である。別の実施形態では、27以上、例えば29以上の針ゲージが使用される。投与は、自動注射器又は複数回送達装置を使用して遂行することができる。

【0162】

本開示の化合物は、CRF2受容体のアゴニズムにより治療又は予防することができる疾患の治療法に有用であり得る。

【0163】

化合物は、心血管疾患、肥満及び糖尿病の治療又は予防に特に有用である。したがって、本開示の実施形態は、患者における心血管疾患、肥満、糖尿病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症の治療又は予防における化合物の使用に関する。

【0164】

本開示はまた、患者における心血管疾患、肥満、糖尿病、腎臓病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症を治療又は予防する方法に関し、該方法は、有効量の本開示の化合物を患者に投与することを含む。さらに、本開示は、患者における心血管疾患、肥満、糖尿病、腎臓病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症を治療又は予防するための薬品の製造における化合物の使用に関する。

【0165】

本化合物を使用して治療又は予防することができる心血管疾患の例としては、心不全、高血圧、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、及び脳卒中が挙げられる。これらの状態における化合物の効果は、体重に対する効果の結果であるか、若しくは体重に対する効果に関連しているか、又は体重とは無関係である可能性がある。特定の実施形態において、化合物は、心不全を単独で、又は、これらに限定するものではないが、アンジオテンシン酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、アンジオテンシン受容体／ネプリライシン阻害剤（ARNi）、ベータブロッカー、鉱質コルチコイド拮抗薬、SGLT1阻害剤、SGLT2阻害剤、利尿剤を含む標準治療に加えて治療又は予防するのに使用される。

【0166】

化合物は、肥満、及び体重過多により引き起こされるか又は体重過多に特徴づけられる他の疾患、例えば肥満関連炎症、肥満関連サルコペニア、肥満関連胆嚢疾患及び肥満誘発性睡眠時無呼吸の治療又は予防にも有用であり得る。成人患者の場合、肥満は、ボディマス指数（BMI） 30 kg/m^2 以上と定義され得る。BMIは、成人の過体重及び肥満を分類するのに一般に使用される、身長に対する体重の単純な指数である。これは、キログラム単位の個人の体重をメートル単位の身長の二乗で除算した値として定義され、このため kg/m^2 単位で表される。化合物は、肥満の治療に有用な1つ以上の付加的な治療薬と組み合わせて投与してもよい。代替的又は付加的には、治療を食事療法及び運動と組み合わせて行ってもよい。

【0167】

化合物は、糖尿病、とりわけII型糖尿病の治療又は予防にも使用することができる。化合物は、単独で、又は糖尿病の治療に有用な1つ以上の付加的な治療薬、例えばメトホルミン、チアゾリジンジオン（TZD）、スルホニル尿素（SU）、ジペプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-IV）阻害剤、グルカゴン様ペプチド-1（GLP1）アゴニスト、及びナトリウムグルコース共輸送体（SGLT）阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて

10

20

30

40

50

投与してもよい。代替的又は付加的には、治療を食事療法及び運動と組み合わせて行ってもよい。化合物は、高血糖、Ⅰ型糖尿病及び耐糖能異常を治療又は予防するのにも使用することができる。

【0168】

化合物は、メタボリックシンドローム、腎臓病、変性疾患（例えば、神経変性疾患）又は吐き気若しくは嘔吐を伴う疾患等の他の疾患の治療又は予防にも有用であり得る。特に、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症の治療又は予防に、単独で又は標準治療に加えて有用であり得る。

【0169】

本発明は、以下の実施例によって更に説明されるが、これらの実施例は例示目的のみに提供される。これらの実施例は、いかなる意味においても、本開示の範囲又は内容を制限するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0170】

略語

本明細書の実施例及び他の箇所では、或る特定の略語が使用される：

「AA」はアミノ酸を指し、

「AEEA」は[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチルを指し、

「Aib」は2-アミノイソ酪酸を指し、

「AUC」は曲線下面積を指し、

「cAMP」は環状アデノシンーリン酸を指し、

「Boc」はtert-ブチルオキシカルボニルを指し、

「BOP」は（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを指し、

「BSA」はウシ血清アルブミンを指し、

「tBu」は第三級ブチルを指し、

「DCM」はジクロロメタンを指し、

「Dde」は1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-エチルを指し、

「IvDde」は1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-3-メチル-ブチルを指し、

「DIC」はN,N'-ジイソプロピルカルボジイミドを指し、

「DIPEA」はN,N'-ジイソプロピルエチルアミンを指し、

「DMEM」はダルベッコ改変イーグル培地を指し、

「DMF」はジメチルホルムアミドを指し、

「DMSO」はジメチルスルホキシドを指し、

「EDT」はエタンジチオールを指し、

「FA」は脂肪酸を指し、

「FBS」はウシ胎児血清を指し、

「Fmoc」はフルオレニルメチルオキシカルボニルを指し、

「gGlu」はガンマーグルタミン酸（ γ E）を指し、

「HATU」はO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを指し、

「HBSS」はハンクス平衡塩溶液を指し、

「HBTU」は2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを指し、

「HEPES」は2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸を指し、

「HOAt」は1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを指し、

「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを指し、

「HOSu」はN-ヒドロキシスクシンイミドを指し；、

「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを指し、

「hr」は時間を指し、
「HTRF」は均一時間分解蛍光を指し、
「IBMX」は3-イソブチル-1-メチルキサンチンを指し、
「i.v.」は静脈内を指し、
「kDa」はキロダルトンを指し、
「LC/MS」は液体クロマトグラフィー／質量分析を指し、
「Mmt」はモノメトキシトリチルを指し、
「MS」は質量分析を指し、
「OtBu」はO-tert-ブチルを指し、
「Palm」はパルミトイルを指し、
「Pbf」は2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニルを指し、
「PBS」はリン酸緩衝生理食塩水を指し、
「PK」は薬物動態を指し、
「RP-HPLC」は逆相高速液体クロマトグラフィーを指し、
「s.c.」は皮下を指し、
「SEM」は平均の標準誤差を指し、
「Stea」はステアシルを指し、
「TIPS」はトリイソプロピルシランを指し、
「TFA」はトリフルオロ酢酸を指し、
「Trt」はトリチルを指し、かつ、
「UV」は紫外線を指す。

10

20

【0171】

材料及び方法

実施例に記載した合成手順では、以下の出発材料及び方法を使用した。

【0172】

全てのペプチドアミドの合成には、Rink Amide AM Resin LL 0.29 mmol/g (4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂、Novabiochem) (100~200メッシュ)を使用した。

【0173】

Fmoc保護された天然アミノ酸は、Novabiochem、Iris Biotech、Bachem又はChem-Impex Internationalから購入した。合成には以下の標準アミノ酸を使用した：Fmoc-L-Ala-OH、Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-L-Asn(Trt)-OH、Fmoc-L-Asp(OMpe)-OH、Fmoc-L-Gln(Trt)-OH、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-L-Ile-OH、Fmoc-L-Leu-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-L-Pro-OH、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH、Fmoc-L-Thr(tBu)-OH、Fmoc-L-Val-OH。

30

【0174】

さらに、以下のアミノ酸は、Novabiochem、Iris Biotech、Bachem、Chem-Impex International、FluoroChem、GLBiochem、Alchem Pharmtech又はAurum Pharmatechから購入した：Fmoc-L-Lys(Dde)-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-D-Val-OH、Fmoc-D-Ile-OH、Fmoc-D-Leu-OH、Fmoc-D-Ser(tBu)-OH、Fmoc-N-メチル-L-Ile、Fmoc-L-Abu-OH、Fmoc-L-Asn(Me₂)-OH、Fmoc-L-HSer(Trt)-OH、N-Boc-4-(Fmoc-アミノ)ピペリジン-4-カルボン酸、Fmoc-L-Nva-OH、Fmoc-α-Me-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-α-Me-L-Leu-OH、Fmoc-L-Dap(Boc)-OH、Fmoc-4-アミノ-テトラヒドロピラン-4-カルボン酸、1-(Fmoc-アミノ)シクロヘキサカルボン酸、Fmoc-1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-(Fmoc-アミノ)シクロプロパンカルボン酸。

40

【0175】

以下の側鎖構成要素は、Iris Biotech、TCI、Merck、BLD pharmから入手した：Fmoc-AEEA-OH、Fmoc-L-Glu-OtBu、テトラデカン二酸 (HO-C(O)(CH₂)₁₂COOH)、16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸 (HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu)、

50

18-(Tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸 ($\text{HO}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOtBu}$)、イコサン二酸 ($\text{HO}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$)。

【0176】

プロピオン酸、酪酸、吉草酸、3-メチルブタン酸、tert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカーボネート及び無水酢酸は、TCl、FluoroChem、Fluka又はSigma-Aldrichから購入した。

【0177】

粗ペプチドは、C4カラムを備えた分取HPLC Watersシステムで精製した。詳細には、次のカラムを使用した：Reprosil (Dr. Maish) Gold C4 Prep、250x40 mm、120 Å、5 μm。

10

【0178】

アセトニトリル+0.1% TFA及び水+0.1% TFAを溶離液として使用した。生成物を含む分画を回収し、凍結乾燥して、典型的にはTFA塩として精製された生成物を得た。

【0179】

TFAからHClへのイオン交換は次のプロトコルで実施した：10当量のHCl 50 mMをペプチドに添加した。試料をH₂O/ACN 80:20溶液で希釈することにより、最終濃度1 mg/mlに達した。凍結乾燥後、ペプチドをH₂O/ACN 80:20に溶解し、再度凍結乾燥した。イオン交換の完全性は¹⁹F NMRで確認した。

【0180】

粗ペプチド及び精製ペプチドは、UV及び質量分析検出を伴う超高速液体クロマトグラフィー (UPLC-UV-MS) によって分析した。分析用UPLCは以下の方法の1つに従って実施した。

20

【0181】

方法A：

214 nmで検出

カラム：Acquity Waters BEH C4、300 Å、1.7 μm (2.1x100 mm)、45°C

溶媒：H₂O+0.1%TFA:ACN+0.1%TFA (流量0.4ml/分)

勾配：70:30 (0分) → 70:30 (1分) → 50:50 (5分) → 10:90 (5.2分) → 10:90 (5.5分) → 70:30 (5.7分) → 70:30 (6分)

質量分析装置：Waters SQ Detector (エレクトロスプレーイオン化、陽イオン検出モード)

30

【0182】

方法B：

214 nmで検出

カラム：Acquity Waters BEH C4、300 Å、1.7 μm (2.1x100 mm)、45°C

溶媒：H₂O+0.1%TFA:ACN+0.1%TFA (流量0.4ml/分)

勾配：65:35 (0分) → 65:35 (1分) → 45:55 (5分) → 10:90 (5.2分) → 10:90 (5.5分) → 65:35 (5.7分) → 65:35 (6分)

質量分析装置：Waters SQ Detector (エレクトロスプレーイオン化、陽イオン検出モード)

40

【0183】

実施例1：配列番号1～145の概略的な合成手順

全てのペプチド (配列番号1～145) の合成は、Liberty Blueマイクロ波合成装置 (CEM corp.) において標準的なFmoc段階的固相合成 (SPPS) によって実施した。アセンブリは、DIC/Oxyma活性化を伴い、0.1 mmolスケールにおいてRink amide AM Resin LL 0.29 mmol/gを使用して実施した。溶媒にはDMFを使用した。配列は、アルギニンと、アルファメチル化されたアミノ酸の後に導入されたアミノ酸 (ダブルカップリング) とを除き、シングルカップリングで組み立てた。修飾リジン側鎖については、Fmoc-L-Lys(Dde)-OHを12位に使用した。

【0184】

50

以下の状態を使用した：

標準的な脱保護：DMF中の20%ピペリジン、120秒2回、90℃

洗浄：DMF 4回。

標準的なシングルカップリング：5当量のAA 0.4 M／5当量のDIC 1M／5当量のOxyma 1M、120秒、90℃

洗浄：DMF 4回。

【0185】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、ペプチド配列に従って実施例2～9に報告するように修飾した。

【0186】

Lys12のDde基の除去は、ヒドラジーン-水和物2%を滴下し、樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄することによって達成した。

【0187】

Dde基の除去後、ペプチド配列側鎖誘導体化に従って実施例2～9に報告するように樹脂を処理した。

【0188】

樹脂からのペプチドの切断は、次の切断カクテルを使用して1.5時間～2.5時間実施した：TFA 87.5%、フェノール5%、水5%、TIPS 2.5%。合成に使用した樹脂は、C末端が樹脂から第一級アミドとして切断されるようなものであった。

【0189】

切断後の混合物を濾過によって回収し、粗ペプチドをメチルtert-ブチルエーテル中に沈殿させ、遠心分離し、上清を除去し、新しいジエチルエーテルをペプチドに加え、再度遠心分離し、これを2回繰り返した後、粗ペプチドを凍結乾燥した。

【0190】

ペプチドは分析用UPLCによって分析し、ESI+質量分析によって検証した。粗ペプチドは、従来の分取RP-HPLC精製手順によって精製した。

【0191】

実施例2：配列番号125のペプチドの合成

配列番号125の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g（4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂）（100～200メッシュ）を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

【0192】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、無水酢酸（樹脂の負荷量に対して10当量過剰、Sigma-Aldrich）と反応させ、混合物を室温で30分間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0193】

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

【0194】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を使用してLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%(v/v)ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

【0195】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による18-(Tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸（HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu）（樹脂の負荷量に対して5当

10

20

30

40

50

量過剰)を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。
【0196】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル/水勾配(0.1% TFAを含む)を使用して、Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch)、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

【0197】

実施例3: 配列番号9のペプチドの合成

配列番号9の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂)(100~200メッシュ)を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

10

【0198】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、DIC/HOAt方法による3-メチルブタン酸(樹脂の負荷量に対して4当量過剰、Sigma-Aldrich)と反応させ、混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0199】

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

20

【0200】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu(樹脂の負荷量に対して4当量過剰)を使用してLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%(v/v)ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

【0201】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu)(樹脂の負荷量に対して5当量過剰)を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。

30

【0202】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル/水勾配(0.1% TFAを含む)を使用して、Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch)、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

【0203】

実施例4: 配列番号7のペプチドの合成

40

配列番号7の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g(4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂)(100~200メッシュ)を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

【0204】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、DIC/HOAt方法による酪酸(樹脂の負荷量に対して4当量過剰、TCI)でアシル化させ、混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0205】

50

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

【0206】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を使用してLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

【0207】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸（HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu）（樹脂の負荷量に対して5当量過剰）を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。

【0208】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル／水勾配（0.1% TFAを含む）を使用して、Reposil Gold C4 Prep（Dr Maisch）、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

【0209】

実施例5：配列番号86のペプチドの合成

配列番号86の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g（4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂）（100~200メッシュ）を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

【0210】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、DIC/HOAt方法による吉草酸（樹脂の負荷量に対して4当量過剰、Sigma-Aldrich）でアシル化させ、混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0211】

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

【0212】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を使用してLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で2回5分間（各25 ml）処理することによって除去した。樹脂をNMP/DCM/NMP（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

【0213】

アルブミン結合部分の結合は、NMP中、DIC/HOAt方法によるテトラデカン二酸（HO-C(O)(CH₂)₁₂COOH）（樹脂の負荷量に対して5当量過剰）を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、NMP/DCM/NMP（各6/6/6回）で洗浄した。

【0214】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル／水勾配（0.1% TFAを含む）を使用して、Reposil Gold C4 Prep（Dr Maisch）、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

【0215】

実施例6：配列番号42のペプチドの合成

配列番号42の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g (4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂) (100~200メッシュ)を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

【0216】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、無水酢酸(樹脂の負荷量に対して10当量過剰、Sigma-Aldrich)と反応させ、混合物を室温で30分間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

10

【0217】

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

【0218】

Fmoc-AEEA-OH(樹脂の負荷量に対して4当量過剰)を、DMF中、DIC/HOAt方法でLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。AEEAのFmoc基は、樹脂を20%(v/v)ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

20

【0219】

DMF中、DIC/HOAt方法で、2つ目のFmoc-AEEA-OHを、脱保護したアミノ基に結合させた後、上記で報告したようにFmocから脱保護した。

【0220】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu(樹脂の負荷量に対して4当量過剰)を使用して脱保護したアミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%(v/v)ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

30

【0221】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸(HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu)(樹脂の負荷量に対して5当量過剰)を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF(各6/6/6回)で洗浄した。

【0222】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル/水勾配(0.1% TFAを含む)を使用して、Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch)、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

40

【0223】

実施例7：配列番号94のペプチドの合成

配列番号94の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g (4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂) (100~200メッシュ)を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

【0224】

50

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるプロピオン酸（樹脂の負荷量に対して4当量過剰、Sigma-Aldrich）でアシル化させ、混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0225】

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

【0226】

Fmoc-AEEA-OH（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を、DMF中、DIC/HOAt方法でLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。AEEAのFmoc基は、樹脂を20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

10

【0227】

DMF中、DIC/HOAt方法で、2つ目のFmoc-AEEA-OHを、脱保護したアミノ基に結合させた後、上記で報告したようにFmocから脱保護した。

【0228】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を使用して脱保護したアミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

20

【0229】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による18-(Tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸（HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu）（樹脂の負荷量に対して5当量過剰）を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。

【0230】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル／水勾配（0.1% TFAを含む）を使用して、Reprosil Gold C4 Prep（Dr Maisch）、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

30

【0231】

実施例8：配列番号146の比較用ペプチドcomp3の合成

下記ペプチド配列：

IVLSLDvPIK^{*}LK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH₂（配列番号146）

（式中、

12位のK残基（K^{*}と表記する）は、その側鎖のイプシロン-アミノ基が-{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOHに共有結合するように化学修飾されており、-NH₂は、C末端アミノ酸残基が第一級アミドとしてアミド化されていることを示す）を有する比較用化合物（comp3）は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g（4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂）（100~200メッシュ）を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

40

【0232】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、tert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカーボネート（樹脂の負荷量に対して10当量過剰、FluoroChem）を使用して保

50

護し、混合物を室温で30分間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0233】

Lys12のDde保護基は、実施例1に報告したように除去した。

【0234】

Fmoc-AEEA-OH（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を、DMF中、DIC/HOAt方法でLysのイプシロン-アミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。AEEAのFmoc基は、樹脂を20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

10

【0235】

DMF中、DIC/HOAt方法で、2つ目のFmoc-AEEA-OHを、脱保護したアミノ基に結合させた後、上記で報告したようにFmocから脱保護した。

【0236】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を使用して脱保護したアミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

20

【0237】

DMF中、DIC/HOAt方法で、2つ目のFmoc-L-Glu-OtBuを、脱保護したアミノ基に結合させた後、上記で報告したようにFmocから脱保護した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。

【0238】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸（HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu）（樹脂の負荷量に対して5当量過剰）を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。

30

【0239】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル／水勾配（0.1% TFAを含む）を使用して、Reposil Gold C4 Prep（Dr Maisch）、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

【0240】

実施例9：配列番号41のペプチドの合成

配列番号41の化合物は、実施例1に記載した手順に従って調製した。Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29 mmol/g（4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセトアミド-ノルロイシルアミノメチル樹脂）（100～200メッシュ）を使用した。自動化されたFmoc合成戦略をDIC/Oxyma活性化とともに適用した。12位には、固相合成プロトコルでFmoc-L-Lys(Dde)-OHを使用した。

40

【0241】

アセンブリの最後に、ペプチドのN末端を、DMF中、無水酢酸（樹脂の負荷量に対して10当量過剰、Sigma-Aldrich）と反応させ、混合物を室温で30分間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。

【0242】

Lys12の保護基は、実施例1に報告したように除去した。

50

【0243】

グルタミン酸のγ-カルボキシル末端を、DMF中、DIC/HOAt方法によるFmoc-L-Glu-OtBu（樹脂の負荷量に対して4当量過剰）を使用して脱保護したアミノ基に結合させた。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。グルタミン酸のFmoc基は、20%（v/v）ピペリジン/DMF溶液で3回3分間処理することによって除去した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。Fmoc脱保護の完了時にペプチド樹脂アリコートでKaiserテストを行ったところ、陽性であった。

【0244】

DMF中、DIC/HOAt方法で、2つ目のFmoc-L-Glu-OtBuを、脱保護したアミノ基に結合させた後、上記で報告したようにFmocから脱保護した。樹脂をDMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。

10

【0245】

アルブミン結合部分の結合は、DMF中、DIC/HOAt方法による16-(tert-ブトキシ)-16-オキソヘキサデカン酸（HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu）（樹脂の負荷量に対して5当量過剰）を使用して実施した。混合物を室温で1時間振盪させ、Kaiserテストによって反応をモニタリングした。樹脂を濾過し、DMF/DCM/DMF（各6/6/6回）で洗浄した。

【0246】

ペプチドは、実施例1に記載したように樹脂から切断した。粗生成物は、アセトニトリル／水勾配（0.1% TFAを含む）を使用して、Reprosil Gold C4 Prep（Dr Maisch）、250x40 mm、120 Å、5 μmによる分取RP-HPLCにより精製した。精製したペプチドは、実施例10に報告するようにLC/MSによって分析した。

20

【0247】

実施例10：更なるペプチドの合成

以下のペプチドは、実施例1～9に記載した手順に従って合成した。上記の比較用ペプチドcomp3に加えて、更に2つの比較用ペプチド、すなわち、それぞれ配列番号147のcomp1及び配列番号148のcomp2が含まれる。

【0248】

【表3】

30

SEQ ID NO.	Peptide	Amino acid sequence	R ^a
147	Comp1	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
148	Comp2	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
Table legend: K* = position of side chain derivatization; v = D-Valine; R ^a = side chain derivatization for K*; R* structures are reported in Figure 1			

表の凡例：K* = 側鎖誘導体化の位置、v = D-バリン、Ra = K*の側鎖誘導体化、R*構造は図1に報告する

【0249】

これらのペプチドの算出質量及び実測質量及び保持時間を、実施例2～9の化合物の質量及び保持時間とともに以下の表3に示す。

40

【0250】

表3

50

【表 4】

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
146	1271.0	1271.6	3.42	A
147	1311.3	1312.0	3.50	A
148	1343.6	1343.8	3.39	A
2	1249.3	1249.6	3.48	B
3	1221.0	1221.4	4.10	A
4	1210.6	1211.0	3.47	A
5	1242.2	1242.5	3.70	A
6	1224.5	1224.8	3.28	B
7	1228.0	1228.8	3.35	B
8	1231.5	1232.3	3.52	B
9	1231.5	1231.7	3.57	B
10	1228.0	1228.2	3.76	A
13	1231.5	1231.7	3.78	A
14	1232.0	1232.2	3.74	A
16	1238.5	1238.5	4.53	A
17	1249.5	1249.8	3.34	B
18	1235.0	1235.0	3.50	B
19	1242.0	1242.0	3.34	B
20	1235.0	1234.9	3.21	B
21	1238.6	1238.4	3.30	B
22	1217.2	1217.3	3.63	B
23	1238.5	1238.3	2.93	B
24	1235.0	1234.8	3.98	A
25	1300.5	1300.6	3.62	A

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
26	1311.1	1310.9	3.42	B
27	1314.6	1314.7	3.62	A
28	1307.6	1307.6	3.89	A
29	1296.8	1296.8	3.77	B
30	1318.1	1317.9	3.71	B
31	1311.1	1310.9	3.94	A
32	1300.3	1300.1	3.78	B
33	1192.9	1193.8	3.00	B
34	1182.4	1182.5	3.46	A
35	1196.4	1196.5	4.31	A
36	1200.0	1200.0	4.45	A
37	1203.5	1203.5	4.62	A
38	1203.4	1203.5	3.59	A
39	1210.7	1210.4	3.36	B
40	1210.5	1210.5	3.57	B
41	1242.7	1243.1	3.06	B
42	1283.0	1283.0	3.37	B
43	1214.0	1213.9	3.37	B
44	1214.0	1213.8	3.58	B
45	1182.2	1182.1	4.21	A
46	1185.9	1185.6	4.30	A
47	1207.0	1207.2	3.36	B
48	1214.0	1213.9	4.63	A
49	1217.5	1217.5	3.44	B
50	1217.5	1217.5	3.63	B
51	1210.5	1210.4	3.55	B
52	1214.0	1213.9	3.60	B
53	1225.0	1225.0	3.47	B
54	1224.7	1224.6	3.45	B
55	1210.7	1211.1	3.25	B
56	1221.5	1221.2	3.55	B
57	1220.7	1221.0	3.27	B
58	1221.0	1220.8	3.45	B
59	1220.5	1220.1	3.54	B
60	1217.0	1216.7	3.49	B
61	1210.0	1209.7	3.42	B
64	1203.5	1203.5	3.79	A

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
65	1207.0	1206.9	3.85	A
66	1207.0	1206.9	3.85	A
67	1210.5	1210.4	3.88	A
68	1200.0	1199.7	3.69	A
69	1203.4	1203.3	3.69	A
70	1203.7	1203.4	3.59	A
71	1214.4	1214.2	3.66	A
72	1213.7	1213.9	2.44	B
73	1213.9	1213.6	3.83	B
74	1189.2	1188.8	3.87	A
75	1192.7	1192.4	3.89	A
78	1185.7	1185.5	3.37	B
79	1189.2	1189.0	3.45	B
80	1192.7	1192.9	3.68	B
81	1196.2	1196.2	3.71	B
82	1203.4	1203.5	4.19	A
83	1203.4	1203.5	4.19	A
84	1213.7	1213.7	4.04	A
85	1214.5	1214.1	3.22	B
86	1185.7	1185.3	3.40	B
87	1196.4	1196.1	3.53	A
92	1272.5	1273.3	3.33	B
93	1262.0	1262.5	3.67	A
94	1276.0	1275.9	3.23	B
95	1279.6	1279.4	3.39	B
96	1283.0	1283.0	3.58	B
97	1290.0	1289.9	3.54	B
98	1290.1	1289.8	3.62	B
99	1261.8	1262.1	3.15	B
100	1286.5	1286.4	3.68	B
101	1258.3	1258.0	3.33	B
102	1293.6	1293.5	3.62	B
103	1293.6	1293.6	3.76	B
104	1290.0	1290.0	3.70	B
105	1293.6	1293.5	3.73	B
106	1304.3	1304.5	3.39	B
107	1290.3	1290.1	3.60	B

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
108	1301.0	1300.9	3.66	B
109	1300.3	1300.1	3.47	B
110	1293.5	1293.4	3.71	B
111	1297.1	1297.1	3.80	B
112	1290.0	1289.8	3.71	B
113	1279.5	1279.4	3.94	A
114	1283.0	1282.8	3.90	A
115	1283.3	1283.1	3.80	A
116	1294.0	1293.8	3.84	A
117	1293.3	1293.1	2.64	B
118	1283.0	1283.0	3.99	A
119	1286.6	1286.4	4.03	A
120	1272.3	1272.3	3.87	B
121	1275.8	1275.7	3.91	B
122	1268.8	1268.6	3.84	B
123	1275.8	1275.7	3.88	B
124	1279.3	1279.9	3.94	B
125	1217.5	1217.3	3.80	B
126	1214.0	1213.8	3.76	B
127	1217.5	1217.3	3.92	B
128	1217.7	1217.8	3.74	B
129	1227.7	1227.5	3.66	B
130	1228.5	1228.3	3.88	B
131	1228	1227.6	3.77	B
132	1227.5	1227.2	3.86	B
133	1224.0	1223.8	3.82	B
134	1217.0	1216.8	3.75	B
135	1210.4	1210.3	2.95	B
136	1207.0	1207.1	2.98	B
137	1210.5	1210.2	2.96	B
138	1210.7	1210.4	3.93	A
139	1220.7	1220.8	2.88	B
142	1221.5	1221.3	3.98	A
143	1220.9	1220.6	4.18	B
144	1196.1	1196.2	3.21	A
145	1199.7	1199.7	4.27	A
152	1206.4	1206.2	3.69	A

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
153	1209.9	1209.6	3.74	A
169	1199.4	1199.2	3.34	A
170	1202.9	1202.8	3.36	A
187	1213.4	1213	4.09	A
188	1216.9	1216.5	4.09	A
154	1199.4	1199.2	3.90	B
155	1202.9	1202.7	3.93	B
176	1182.2	1182.0	3.71	B
177	1185.7	1185.4	3.72	B
159	1175.2	1174.7	3.66	B
160	1185.4	1185	3.53	B
156	1196.2	1195.7	3.99	A
157	1206.4	1206	3.86	A
182	1196.4	1196.1	3.98	B
183	1206.7	1206.2	3.85	B
185	1178.7	1178.3	3.04	A
186	1189.4	1189.9	3.14	B
206	1224.4	1224.0	3.32	C
207	1234.7	1234.5	4.26	A
219	1206.7	1206.3	3.53	C
214	1217.4	1217.0	3.48	A
171	1276.0	1275.6	3.08	A
172	1286.3	1286.1	4.00	B
180	1258.2	1257.9	3.21	A
178	1269.0	1268.6	3.42	B
161	1196.1	1195.6	3.86	A
162	1199.7	1199.2	3.84	A
189	1203.2	1202.7	4.20	A
190	1206.7	1206.3	3.16	C
163	1196.2	1195.9	4.05	A
164	1196.2	1195.9	3.77	A
165	1196.2	1195.7	3.77	A
166	1196.1	1195.8	3.97	A
167	1189.1	1188.8	3.78	A
208	1223.9	1223.6	3.44	A
215	1206.7	1206.4	3.72	C
200	1272.2	1272.3	4.17	B

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
184	1195.9	1195.8	4.02	B
173	1275.5	1275.1	4.20	B
196	1289.5	1289.1	3.87	A
192	1192.6	1192.3	3.54	A
201	1272.3	1271.9	3.93	A
203	1253.8	1253.7	3.81	A
204	1322.3	1321.9	3.63	A
197	1279.2	1278.9	3.99	A
202	1261.4	1261.2	3.05	C
209	1213.7	1213.2	3.58	C
226	1206.7	1206.1	3.78	C
227	1216.9	1216.8	3.65	C
220	1195.9	1196.0	3.66	C
228	1188.9	1188.9	3.86	C
229	1199.7	1199.2	3.92	A
193	1199.7	1199.7	4.11	A
194	1188.9	1189.1	4.32	A
195	1181.9	1181.5	3.48	C
191	1199.7	1199.1	3.34	C
205	1286.0	1285.7	3.67	C
174	1308.1	1307.8	3.97	B
175	1318.3	1318.7	3.82	B
181	1290.3	1290.5	4.05	B
179	1301.1	1301.4	3.22	B
210	1234.9	1234.8	3.35	C
158	1210.0	1210.0	3.70	C
198	1300.6	1300.8	3.74	A
230	1260.7	1260.5	3.19	C
234	1243.0	1243.1	3.59	A
235	1242.9	1242.7	3.36	C
211	1210.2	1210.5	3.43	C
216	1203.2	1203.0	3.62	A
221	1192.4	1192.3	3.62	C
212	1210.2	1210.0	3.54	C
217	1203.2	1203.1	3.71	A
222	1192.5	1192.4	3.71	C
223	1224.2	1224.2	4.44	C

10

20

30

40

50

SEQ ID NO.	Calc. mass (M/4+H)+	Found mass (M/4+H)+	Retention Time (min)	Method
224	1231.3	1231.6	3.7	D
225	1238.3	1238.3	4.10	D
238	1297.1	1296.9	4.16	A
243	1256.8	1256.6	3.08	C
218	1217.7	1217.6	4	A
239	1279.3	1279.4	3.57	A
213	1224.7	1224.8	3.55	C
236	1297.3	1297.6	3.28	C
241	1257.0	1257.3	4.22	A
237	1290.3	1290.7	3.48	A
242	1250.0	1250.3	3.39	A
233	1254.0	1254.1	3.6	A
231	1261.0	1260.9	3.39	C
168	1210.7	1211.2	3.77	A
232	1246.5	1247.0	4.36	A
240	1282.8	1283.2	4.31	A
244	1242.5	1242.9	4.21	A

10

20

30

40

50

【0251】

実施例11：ヒトCRF2 α 受容体における活性の評価

ヒトコルチコトロピン放出因子2 α に対する化合物（CRF2 α 受容体）のアゴニズムを、ヒトCRF2 α 受容体を安定的に発現するTeloHEAC細胞の処理の際にcAMP調節を測定する機能アッセイによって決定した。

【0252】

化合物を100% DMSOに0.5 mMで溶解し、100% DMSOで連続希釈（1:2）して16段階に希釈した。その後、各希釈液20 nLを、音響式液滴射出装置を使用して384ウェルアッセイプレートに移した。5 μ Lの化合物緩衝液（1 $\times$ HBSS、20 mM HEPES）を各ウェルに添加した。

【0253】

使用前に、凍結細胞を37 $^{\circ}$ Cで迅速に解凍し、20 mLの細胞緩衝液（1 $\times$ HBSS、20 m

M HEPES) で洗浄した (900 rpmで5分)。IBMX 2mMを添加した細胞緩衝液に細胞を再懸濁し、細胞密度を2 M細胞/mlに調整した。

【0254】

5 μ Lの細胞 (最終細胞密度: 10000細胞/ウェル) を化合物含有384ウェルアッセイプレートに分注し、37°Cで30分間インキュベートした。

【0255】

Cisbio 62AM4PECキットを使用し製造業者の指示に従って、処理細胞中のcAMPレベルを決定した。最後に、プレートを室温で1時間インキュベートした後、665/620 nmの間の蛍光比を測定した。

【0256】

パーセント活性値 (E%) は、100 nMのウロコルチン2 (UCN2) を100%として設定することによって算出した。ウロコルチン2と比較して最大応答の50%活性化を引き起こす濃度 (EC50) を決定することによって、化合物のin vitro効力を定量した。

【0257】

代表的なEC50値を以下の表4に提示する。

【0258】

表4

10

20

30

40

50

【表 5】

SEQ ID No.	EC50 [nM]
149 (Comp Y)	0.44
150 (Comp Z)	0.25
151 (Comp X)	0.12
146 (Comp 1)	0.1
147 (Comp 2)	0.18
148 (Comp 3)	0.65
2 (Comp 4)	0.07
5 (Comp 5)	0.09
56 (Comp 10)	0.3
116 (comp 12)	0.37
130 (Comp 13)	0.08
142 (Comp 14)	0.07
4	0.44
8	0.14
3	0.16
6	0.09
9	0.16
7	0.06
10	0.17
13	0.15
14	0.26
92	2.3
93	5.08
33	0.47
34	1.61

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]
94	1.48
96	0.49
95	0.76
25	5.02
26	18.63
97	3.17
19	0.28
20	1.09
39	0.53
38	0.49
43	0.3
102	17.59
49	0.92
40	0.25
64	0.19
118	0.6
80	0.35
120	1.33
66	1.05
81	0.8
121	5.76
18	3.55
22	4.44
35	0.23
36	0.14
37	0.13
103	3.09
48	1.35
111	2.58
27	16.89
28	2.2
29	37.17
16	0.13
44	0.25
50	0.26
53	8.05
46	0.7
65	0.1
67	0.34

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]
110	0.3
125	0.15
119	1.62
123	0.7
124	0.38
45	0.96
100	0.41
104	0.47
105	0.87
113	0.35
122	0.67
30	0.29
31	0.23
32	1.04
42	3.08
41	1.85
106	0.35
107	1.43
108	1.14
54	0.12
55	0.42
51	0.12
52	0.17
17	0.21
21	0.34
47	0.09
57	0.39
78	0.73
79	0.38
99	6.07
112	0.28
101	1.74
98	0.55
109	1
68	0.05
71	0.21
72	0.14
126	0.05
127	0.08

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]
129	0.14
137	0.07
69	0.09
70	0.17
128	0.17
115	0.76
114	0.18
140	0.17
139	0.05
117	0.63
138	0.05
141	0.16
23	0.33
24	0.04
58	0.41
133	0.16
59	0.81
134	0.5
60	0.34
135	0.19
61	0.36
136	0.16
74	0.15
75	0.19
152	0.51
153	0.41
154	0.52
155	0.51
156	0.29
157	0.32
158	0.04)
159	2.97
160	2.08
161	0.32
162	0.49
163	0.3
164	2.43
165	0.64
166	0.77

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]
167	1.15
168	0.8
169	1.34
170	1.28
171	5.79
172	16.13
173	28.14
174	16.18
175	18.85
176	0.99
177	0.86
178	6.5
179	15.55
180	10.67
181	24.68
182	1.88
183	2.47
184	4.25
185	3.54
186	0.79
187	0.26
188	0.28
189	0.29
190	0.3
191	0.18
192	0.11
193	0.17
194	0.44
195	0.21
196	2.2
197	1.28
198	1.7
199	0.16
200	0.71
201	1.37
202	1.73
203	0.43
204	1.84
205	1.43

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]
206	0.11
207	0.12
208	0.15
209	0.22
210	0.21
211	0.15
212	0.11
213	0.22
214	0.12
215	0.12
216	0.05
217	0.09
218	0.11
219	0.16
220	0.27
221	0.18
222	0.14
223	0.08
224	0.07
225	0.09
226	0.18
227	0.2
228	0.19
229	0.11
230	0.16
231	0.28
232	0.12
233	0.12
234	0.09
235	0.16
236	0.54
237	0.41
238	0.11
239	0.11
240	0.22
241	0.56
242	0.22
243	0.13
244	0.28

10

20

30

40

【 0 2 5 9 】

実施例12：抗標的CFR1R受容体における活性の評価

抗標的CFR1R受容体における活性の評価は、TeloHEAC細胞株について記載したものと同様の手順を使用して行う。

【 0 2 6 0 】

CFR1R過剰発現CHO-K1細胞株クローン2はPerkinElmerから購入した。

【 0 2 6 1 】

細胞は、37℃/5% CO₂にて10cm皿において培地（F12（Hams）/10% FBS/400 μg/ml G418）中、ほぼコンフルエンスになるまで増殖させた。その段階で細胞を採取

50

し、G418を含まず、10% DMSOを含む培養培地中、1000万/mLに再懸濁した。1 mLのバイアルアリコートにイソプロパノール中で-80℃に徐々に凍結し、次いで液体窒素中に移して保存した。これらのバイアルを使用して、100%活性化を定義するために対照ウェルに使用した化合物（100 nMのサウバジン（Sauvagine））と、細胞密度（最終細胞密度：4000細胞/ウェル）とを除いて、先の段落で報告した手順に従って実験を行った。

【0262】

代表的なEC50値を以下の表5に提示する。

【0263】

表5

【表6】

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]	Emax (%)
149 (CompY)	>250	4
150 (CompZ)	>250	38
151 (CompX)	25.3	53
146 (Comp1)	100	27
147 (Comp2)	100	22
148 (Comp3)	100	13
2 (Comp 4)	95.41	63
5 (Comp 5)	157.6	48
56 (Comp 10)	>250	3
116 (Comp 12)	>250	0
130 (Comp 13)	>250	4
142 (Comp 14)	>250	3
4	>250	4
8	186.26	50
3	>250	27

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%)
6	166.13	56
9	28.24	77
7	101.16	59
10	>250	26
13	>250	24
14	>250	24
92	>250	5
93	>250	6
33	>250	13
34	>250	0
94	>250	0
96	>250	4
95	>250	5
25	>250	6
26	>250	1
97	>250	0
19	>250	6
20	>250	3
39	>250	2
38	>250	6
43	>250	1
102	>250	-5
49	>250	-3
40	>250	0
64	>250	4
118	>250	7
80	>250	10
120	>250	3
66	>250	4
81	>250	6
121	>250	6
18	>250	10
22	>250	3
35	>250	13
36	>250	22
37	>250	22
103	>250	3
48	>250	4

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
111	>250	-3
27	>250	7
28	>250	6
29	>250	6
16	185.15	47
44	>250	5
50	>250	9
53	>250	5
46	>250	6
65	>250	10
67	>250	8
110	>250	9
125	>250	18
119	>250	5
123	>250	14
124	>250	14
45	>250	5
100	>250	8
104	>250	5
105	>250	10
113	>250	6
122	>250	5
30	>250	15
31	>250	14
32	>250	5
42	>250	1
41	>250	7
106	>250	6
107	>250	0
108	>250	4
54	>250	20
55	>250	5
51	>250	9
52	>250	7
17	>250	12
21	>250	5
47	>250	10
57	>250	24

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
78	>250	7
79	>250	10
99	>250	0
112	>250	3
101	>250	0
98	>250	-2
109	>250	4
68	>250	8
71	>250	-4
72	>250	18
126	>250	20
127	>250	11
129	235.62	39
137	>250	9
69	>250	3
70	>250	0
128	>250	10
115	>250	4
114	>250	6
140	>250	14
139	>250	13
117	>250	3
138	>250	10
141	>250	32
23	>250	35
24	>250	37
58	>250	6
133	>250	11
59	>250	9
134	>250	10
60	>250	5
135	>250	15
61	>250	3
136	>250	5
74	>250	7
75	>250	3
152	>250	25
153	>250	22

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]	Emax (%)
154	>250	24
155	>250	26
156	>250	8
157	>250	30
158	98.7	54
159	>250	4
160	>250	2
161	>250	3
162	>250	0
163	189.69	53
164	>250	14
165	>250	14
166	>250	5
167	>250	7
168	>250	3
169	>250	13
170	>250	5
171	>250	0
172	>250	-6
173	>250	-1
174	>250	11
175	>250	5
176	>250	8
177	>250	10
178	>250	1
179	>250	-4
180	>250	2
181	>250	9
182	>250	1
183	>250	11
184	>250	3
185	>250	2
186	>250	2
187	195.24	37
188	>250	32
189	>250	9
190	>250	9

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]	Emax (%)
191	92.86	54
192	>250	19
193	>250	20
194	>250	10
195	*180.45	42
196	>250	9
197	>250	5
198	>250	8
199	>250	11
200	>250	2
201	>250	5
202	>250	8
203	>250	3
204	>250	-2
205	>250	1
206	224.24	42
207	61.36	65
208	83.93	63
209	>250	21
210	>250	35
211	39.91	73
212	228.55	41
213	>250	27
214	>250	34
215	>250	19
216	80.27	61
217	>250	33
218	>250	24
219	222.27	48
220	>250	32
221	22.53	79
222	196.44	50
223	152	58
224	39.53	66
225	73.42	70
226	42.15	82
227	1.74	97

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	EC50 [nM]	Emax (%I)
228	90.55	62
229	202.93	43
230	>250	30
231	>250	10
232	>250	13
233	>250	8
234	>250	15
235	>250	27
236	>250	7
237	>250	6
238	>250	12
239	>250	0
240	>250	4
241	>250	7
242	>250	6
243	>250	8
244	>250	8

10

20

30

40

50

【0264】

実施例13：ラットCRF2αにおける活性の評価

この研究で使用したA7R5ラット大動脈平滑筋細胞株はATCCから購入した。

【0265】

細胞は、37℃/5% CO₂にて10cm皿において培地（DMEM/10% FBS）中、ほぼコンフルエンスになるまで増殖させた。その段階で細胞を採取し、5% DMSOを含む培養培地中、1000万/mLに再懸濁した。1 mLのバイアルアリコートにイソプロパノール中で-80℃に徐々に凍結し、次いで液体窒素中に移して保存した。

【0266】

これらのバイアルを使用して、100%活性化を定義するために対照ウェルに使用した化合物（100 nMのサウバジン）と、細胞密度（最終細胞密度：5000細胞/ウェル）とを除いて、先の段落で報告した手順に従って実験を行った。

【0267】

比較用ペプチド11（表2中の配列番号85）と比較した代表的なEC50値を、以下の表6に提示する。

【0268】

表6

【表7】

SEQ ID	EC ₅₀ [nM]
	0 % HSA
85 (Comp 11)	1.01
40	0.59
144	0.06
145	0.05
86	0,68
87	0.32
206	0.06
189	0.15
215	0.04
230	0.11
234	0.05
235	0.17
212	0.08
217	0.06
222	0.18
238	0.09
243	0.09
218	0.13
213	0.45
236	2.81
241	3.52
237	0.63

10

20

30

40

50

SEQ ID	EC ₅₀ [nM]
	0 % HSA
242	0.40
233	0.37
231	1.32
168	3.23
232	0.40
240	2.30
244	1.77

10

20

【0269】

実施例14：本発明によるペプチドの溶解度、化学的安定性、異化安定性及びPK特性の評価

本発明によるペプチドの溶解度、化学的安定性、異化安定性及びPK特性への影響を、溶解度、化学的安定性、血漿及びSC抽出物の安定性、並びに薬物動態研究によって検討した。比較用ペプチドとして、以下のペプチド（表7）をアッセイに含めた。

【0270】

表7

【表8】

SEQ ID NO.	Comp Number	Amino acid sequence	R ^a
149	Comp Y	IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILEAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
150	Comp Z	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
151	Comp X	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

Legend: v= D-Valine; K* = position of side chain derivatization

30

汎用：v=D-バリン、K* = 側鎖誘導体化の位置

【0271】

40

in vitro血漿安定性

雄Sprague Dawleyラット及びヒトにおいてinvitro血漿代謝安定性を検討した。試験化合物を37℃で2時間、3 μMでインキュベートした。各時点（0時間、0.25時間、1時間及び2時間）で、150 μLのエタノール、0.1%ギ酸を50 μLの血漿アリコートに添加することによる一段階タンパク質沈殿法によって試料を分析用に準備した。試料をボルトックスで均一に混合し、次いで14000 rpmで15分間の遠心分離にかけた。上清（100 μL）を回収し、100 μLの水、0.1%ギ酸で希釈し、LC-HRMS（TripleTOF6600+、AB Sciex）で分析した。各試験化合物について、各時点での面積比を0時間の面積比と比較し、残存百分率に変換した。

【0272】

50

血漿安定性は初め、ADMEスクリーニングファネルに含まれるものであった。しかしながら、化合物は全て、ヒト、ラット及びミニブタ又はイヌの血漿で高い安定性を示した。代表的な例を幾つか提示する（表8）。良好な安定性の結果から、N末端保護基又はリンカーの違いが安定性に影響を与えなかったことが示される。

【0273】

代表的な化合物のヒト、ラット及びミニブタ又はイヌの血漿安定性データ：

【0274】

表8

【表9】

SEQ ID No.	Species	% remaining at 2 hours
118	Human PLM	91
	Rat PLM	128
	Minipig PLM	126
80	Human PLM	101
	Rat PLM	98
	Minipig PLM	104
110	Human PLM	97
	Rat PLM	95
	Minipig PLM	106
125	Human PLM	93
	Rat PLM	108
	Minipig PLM	110
56	Human PLM	102
	Rat PLM	94
	Minipig PLM	123
51	Human PLM	102
	Rat PLM	73
	Minipig PLM	97
57	Human PLM	104
	Rat PLM	96
	Minipig PLM	81
218	Human PLM	99
	Rat PLM	109
	Dog PLM	102
213	Human PLM	99
	Rat PLM	99
	Dog PLM	102
237	Human PLM	83
	Rat PLM	84
	Dog PLM	86

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	Species	% remaining at 2 hours
233	Human PLM	100
	Rat PLM	106
	Dog PLM	99

10

【0275】

in vitro皮下組織上清の安定性及び代謝物の同定

雄Sprague Dawleyラットにおいて皮下組織上清（SCts）のin vitro代謝安定性を検討した。試験化合物を37℃で2時間、3 mMでインキュベートした。各時点（0時間、0.25時間、1時間及び2時間）で、150 µLのエタノール、0.1%ギ酸を50 µLのSCtsアリコートに添加することによる一段階タンパク質沈殿法によって分析用に試料を調製した。試料をボルテックスで均一に混合し、次いで14000 rpmで15分間の遠心分離にかけた。上清（100 µL）を回収し、100 µLの水、0.1%ギ酸で希釈し、TripleTOF 6600+（Sciex）又はOrbitrap Q Exactive（Thermo）のいずれかを使用してLC-HRMSで分析した。各試験化合物について、各時点での面積比を0時間の面積比と比較し、残存百分率に変換した。

20

【0276】

SCts安定性の試料に関するソフトウェア支援によるinvitro代謝物の同定は、Metabolite Pilot（Sciex）又はBiopharma Finder（Thermo）のいずれかを使用して実施した。さらに、ラットに1 mg/kgでSC投与した後のCompYの血漿試料に対して、Metabolite Pilotを使用した代謝物の同定を実施した。

【0277】

代表的なSCts安定性データを表9に提示する。試験した比較用ペプチドの1つ目の類似体は、ラットSCtsにおける代謝安定性が不良であった（2時間で残存率5%未満）。Comp X及びComp Yのin vitroソフトスポットの同定、並びにComp Yのin vivo代謝物のIDにより、in vitro（ラット）及びin vivoの両方でN末端が主要な代謝ソフトスポットであることが特定された。

30

【0278】

N末端のIle1のアセチル化又はN-メチル化により、ラットSCts安定性が大幅に改善された（2時間で残存率50%超）。最後に、N末端の安定化により、ラットにおけるSC薬物動態プロファイルが改善された（以下の「薬物動態」セクションを参照）。試験した全ての化合物が、調査した全ての種（ヒト、ラット、ミニブタ及びイヌ）において良好なSCts安定性を示し、N末端修飾によりSCts安定性が改善されたことが確認された。その他、Lys12リンカー（gEC16OH、gEC20OH、PEG2-gE-C20OH及びPEG2-PEG2-gE-C20OH等）の化学的性質は、これらのペプチドの安定性に大きな影響を与えなかった。

40

【0279】

代表的なラットSCts安定性データ。

【0280】

表9

50

【表 1 0】

SEQ ID N	Species	% remaining at 2 h
149 (CompY)	Rat	4
151 (CompX)	Rat	0
40	Rat	79
110	Rat	77
125	Rat	79
98	Rat	74
199	Rat	83
136	Rat	78
144	Rat	74
145	Rat	76
82	Rat	82
187	Rat	82
188	Rat	77
206	Rat	73
219	Rat	71
214	Rat	72
161	Rat	59
189	Rat	67
190	Rat	95
165	Rat	72
215	Rat	84
203	Rat	65
193	Rat	56
210	Rat	72
234	Rat	68
235	Rat	66
121	Rat	77
217	Rat	76
222	Rat	62
223	Rat	79
218	Rat	71
213	Rat	74
236	Rat	75

10

20

30

40

50

SEQ ID N	Species	% remaining at 2 h
241	Rat	68
237	Rat	60
233	Rat	56
231	Rat	65
242	Rat	68

10

20

30

40

50

【0281】

溶解度及び化学的安定性

溶解度及び化学的安定性は、100 mMリン酸緩衝液（pH7.4）及び100 mM酢酸緩衝液（pH 4.5）で検討した。試験化合物の粉末を両方の緩衝液に10 mg/mLの目標濃度で溶解し、室温で1時間インキュベートした。2500 rcfで15分間の遠心分離後、上清100 µLを190 µLのインキュベーション緩衝液で希釈し、LC-UV（Acquity UPLC-DA D、Waters）で分析した。緩衝液試料中の試験化合物のピーク面積を、水：アセトニトリル1:1、0.1%ギ酸中に0.5 mg/mLで溶解した同じ化合物のピーク面積と比較することによって、溶解度を算出した。

【0282】

遠心分離した上清から、2つの追加の80 µLアリコート回収し、160 µLのインキュベーション緩衝液で希釈した。1つのアリコートは5℃で保存し、もう1つは40℃で保存した。14日又は28日後に試料をLC-UVで分析した。化学的安定性は、以下の式を使用して%損失として算出した：

化学的安定性（%損失として）＝〔（5℃での14日又は28日後の純度）－（40℃での28日後の純度）〕×100／（5℃での28日後の純度）

%純度＝〔（化合物のピーク面積）×100／（総ピーク面積）〕

【0283】

代表的な緩衝液安定性データを以下の表10に提示する。溶解度は両方のpHで概ね良好であり（データ未掲載）、殆どのペプチドが目標濃度（10 mg/mL）に近い値を示した。ペプチドはpH 4.5で良好な化学的安定性を示したが、pH 7.4では関連する分解が見られた。これはおそらくAsn31の異性化に関連するものである（高解像度質量分析により観察及び確認した）。この分解経路をブロック又は低減するために、Lys32の代わりにかさ高いアミノ酸を導入した。特に、Aib、Abu及び4-Pipの使用により、2週間後に純度の低下が観察されることなく、良好な化学的安定化が得られた。

【0284】

表10

【表 1 1】

SEQ ID No.	Buffer stability pH 7.4/4.5 % purity loss
149 (CompY)	17/-
92	16.8/0
93	19/0
33	18.8/0
34	4.5/0
96	nd/0
19	0/0
43	0/nd
40	0/nd
64	nd/0
118	0/0
80	0/nd
110	0/nd
125	0/nd
100	13.2/0
104	0/0
113	14.7/0
54	nd/0
55	73.5/28.9
51	0/0
47	9.0/0
57	0/0
98	0.0/0.0
137	Not Tested / Not Tested
141	Not Tested / Not Tested
199	0/Not Tested
135	Not Tested / Not Tested
136	24.3/0.0
144	0.0/Not Tested
145	0.0/Not Tested
82	0.0/Not Tested
187	0.0/0.0
188	0.0/0.0
206	0.0/0.0
219	-2.1/ Not Tested
214	0.0/0.0

10

20

30

40

50

SEQ ID No.	Buffer stability pH 7.4/4.5 % purity loss
161	0.6/Not Tested
189	0.0/Not Tested
190	0.0/Not Tested
165	0.0/Not Tested
215	0.0/Not Tested
203	0.0/0.0
193	0.0/Not Tested
210	0.0/0.0
234	-0.1/0.0
235	0.0/-1.6
212	0.3/Not Tested
217	1.8/Not Tested
222	0.0/Not Tested
223	-0.1/Not Tested
218	0.0/Not Tested
239	0.0/2.6
213	-0.1/Not Tested
236	3.8/Not Tested
241	2.0/Not Tested
237	0.0/Not Tested
242	0.0/Not Tested
233	0.0/Not Tested
231	0.0/Not Tested

10

20

30

40

【 0 2 8 5 】

薬物動態

UCN-2誘導体の薬物動態は、0.05、0.1、0.3又は1 mg/kgの皮下投与（SC）後の雄Sprague Dawleyラットにおいて検討した。ペプチドは、10 mMリン酸（pH 7.4）緩衝液＋グリセロール85%（2.3% v/v）溶液として配合した。200 µLのメタノール、0.1%トリフルオロ酢酸を個々の対象試料の50 µLのアリコートに添加することによる一段階タンパク質沈殿法によって、投与した動物から得られた血漿試料を分析用に準備した。試料をボルテックスで均一に混合し、次いで16000 rpmで15分間の遠心分離にかけた。上清（200 µL）をLC-MSMSで分析した。薬物動態パラメータは、確立され

50

た非コンパートメント法を使用して算出した。血漿濃度曲線下面積対時間（AUC）は、Watson LIMS（バージョン7.6）を使用し、上昇勾配では線形台形補間、及び下降勾配では対数台形補間を用いて求めた。最終の測定可能濃度から無限大までのAUC部分は、 C_t/kel の式から推定した。式中、 C_t は最終の測定可能濃度を表し、 kel は消失速度定数である。 kel は、片対数プロットの終端相での線形回帰によって濃度曲線対時間から決定した。

【0286】

化学的安定性データについて観察されたものと一致して、Ile-1のアセチル化又はN-メチル化によるN末端の安定化によってPK特性が改善されるか、又はIle-1がVal-2からアセチル化によって除去された場合、ラットでの半減期が最大8.6時間まで延びた（データ未掲載）。

10

【0287】

リジン-32をかさ高い残基（例えばAib、Abu又は4-Pip）に置換することで、異化安定性の面で更に改善が見られた。代表的なペプチドのデータを幾つか表11に提示する。Comp Yと比較して、遥かに低い用量で半減期が大幅に増大した。

【0288】

さらに、脂肪酸鎖が長いペプチドで一般的に観察されるアルブミン結合の強さに一貫して、C20-OH類似体は、C16-OH類似体及びC18-OH類似体と比較してSC半減期が長くなった。

20

【0289】

表11. Comp Yと比較した代表的なペプチドのラットPK結果

【表12】

SEQ ID N	Dose (mg/kg)	Route	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng*h/mL)
149 (Comp Y)	0.1	IV	4.3	-	-	2760
	1.0	SC	4	1045	2	14500
82	0.05	SC	1.4	64	0.75	221
199	0.05	SC	10.2	111	6	1625
187	0.05	SC	9.7	137	7	2100
188	0.05	SC	10.6	138	6	2270
189	0.05	IV	7.5	-	-	5035
190	0.05	SC	5.7	112	5	1930
203	0.05	IV	6.2	-	-	4865

30

40

50

SEQ ID N	Dose (mg/kg)	Route	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng*h/mL)
110	0.05	IV	4.8	-	-	3880
	0.1	SC	5	291	5	4430
98	0.05	SC	5.8	159	5	2710
144	0.05	SC	12.6	105	6	1710
145	0.05	IV	5.8	-	-	4105
	0.1	SC	NC	295	8	4202
118	0.05	IV	5.2	-	-	3900
	0.1	SC	5.2	225	8	3540
193	0.05	IV	4.9	-	-	2340
206	0.05	IV	8	-	-	8105
	0.1	SC	8	197	8	5770
210	0.05	IV	8.4	-	-	7785
212	0.025	IV	8	-	-	4840
	0.05	SC	8	154	14	4685
241	0.05	IV	15	-	-	6210
236	0.05	IV	15	-	-	8250
215	0.05	IV	8	-	-	7320
	0.1	SC	10	325	7	9410
234	0.025	IV	7	-	-	2705
	0.05	SC	7.5	95	6	2730
217	0.025	IV	8	-	-	4120
	0.05	SC	12	138	8	4035
218	0.05	IV	11	-	-	6735
	0.1	SC	NC	115	24	4125
242	0.05	IV	14	-	-	7970
233	0.05	IV	9	-	-	4880
237	0.05	IV	11	-	-	4160
219	0.05	IV	6	-	-	5325
	0.1	SC	15	156	8	4520
222	0.025	IV	7	-	-	3315
	0.05	SC	12	113	8	2890
235	0.025	IV	8	-	-	4510

SEQ ID N	Dose (mg/kg)	Route	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng*h/mL)
223	0.025	IV	2.8	-	-	1925
	0.05	SC	6.5	67	2	698

【 0 2 9 0 】

実施例 15：ヒト LAD2 細胞における本発明によるペプチドの脱顆粒能の評価

10

20

30

40

50

非アレルギー性（アナフィラクトイド）反応は、患者の状態を悪化させ、生命を脅かす可能性のある影響をもたらし得る急性の有害薬物反応である。主なメカニズムは、マスト細胞又は好塩基球を直接刺激し、ヒスタミン及びβ-ヘキソサミニダーゼ等のアナフィラキシーメディエーターを放出することである。McNeilらによる最近の研究（McNeil B D et al., Nature, 12, 519 (2015)）では、ヒトマスト細胞上の特定の膜受容体であるMrgprX2が、神経筋遮断薬及び昆虫毒、神経ペプチド及びペプチド治療薬を含む小分子薬物によって誘発される非アレルギー性反応で主要な役割を果たすことが報告されている。

【0291】

LAD2（Laboratory of Allergic Diseases 2）細胞は、MrgprX2受容体の機能的発現を含め、生物学的特性が初代ヒトマスト細胞と同一であるため、アナフィラキシー及びアナフィラクトイド反応の研究に一般に使用されるヒトマスト細胞株である。

【0292】

LAD2細胞は、KIT突然変異が検出されない侵襲性肥満細胞症を患う患者から単離したCD34+細胞に由来する（Kirshenbaum et al., Leukemia Res. 27, 677 (2003)）。LAD2細胞は、IgE受容体1型（FcεR1）を安定的に発現し、顆粒表現型を示し、初代ヒトマスト細胞よりも脱顆粒ペプチドに対して感応性が高いことが報告されている（Kulka et al., Immunology 123, 398 (2008)）。

【0293】

そのため、LAD2細胞株は、正常なヒトマスト細胞にかなり似ていると考えられる。LAD2細胞の脱顆粒は、β-ヘキソサミニダーゼ等のアナフィラキシーメディエーターの放出を通じて蛍光定量法で定量化する。

【0294】

ヒトLAD2細胞はNIHとのライセンス契約後に入手し、NIHの指示に従って培養した。

【0295】

LAD2細胞（96ウェルプレートでは20000細胞/ウェル、及び384ウェルプレートでは10000細胞/ウェル）を化合物とともに30分間インキュベートした。上清及び細胞溶解物中に放出したβ-ヘキソサミニダーゼは、蛍光発生基質4-メチルウンベリフェリル-N-アセチル-b-D-グルコサミニドを使用して定量化した。

【0296】

アッセイ当日、凍結乾燥ペプチドをDMSO及び／又はPBS（1×、pH 7.4）に溶解して、ストック溶液を得た。このストック溶液を使用して、アッセイの最終濃度が50、100又は300 μMから、0.1又は0.001 μMの範囲となるように、作業用連続希釈液を調製した。各ペプチドは生物学的複製物において試験した。化合物をDMSOに溶解した場合、アッセイの最終溶媒濃度は0.5%（v/v）であった。

【0297】

脱顆粒の百分率は、β-ヘキソサミニダーゼ放出の%でとして表され、上清の蛍光信号を、上清及び細胞ペレット（Triton X-100で溶解、最終1%）からの信号の合計で除算し、100を乗算することにより算出した。

【0298】

用量応答曲線は、トリトンで処理した細胞の総放出に対するβ-ヘキソサミニダーゼ放出の%（y軸）を、試験したペプチドの濃度（x軸）に対してプロットすることによって作成した。マスト細胞の脱顆粒（MCD）EC50値及び標準誤差は、XLfit5.5.0.5を使用して、次の式に基づいて算出した：

$$4 \text{パラメータシグモイドモデル: } f = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D))))$$

（式中、A=E_{min}、B=E_{max}、C=EC50及びD=傾きである）

【0299】

LAD2細胞で試験した全てのペプチドの最高濃度での効力（EC50）及びβ-ヘキソサミニダーゼ放出率%を以下の表12にまとめる。

【0300】

10

20

30

40

50

サブスタンスP及びイカチバントは陽性対照として、GLP-1は陰性対照としてそれぞれ含めた。また、先行技術のペプチドComp 10（配列番号56）、CompY（配列番号149）及びComp X（配列番号151）もこの研究に含めた。

【0301】

表12. Comp Y及びComp Xと比較した代表的なペプチドのMCDデータ。

【表13】

Cmpd	EC50 (μM)
Substance P	0.36

10

Cmpd	EC50 (μM)
Icatibant	16.44
SEQ ID NO.	
56 (comp)	38.5
149(comp)	50.4
151(comp)	32.9
118	>100
125	>100
145	>100
219	88.2
161	>50
162	>50
163	>100
165	>100
166	>100
167	>50
215	>100
234	49.2
212	>300
217	> 300
223	>300
238	36.7
243	>300
218	>300
213	>300
236	74.1
241	>300
237	>300
242	>300
233	>300
231	47.5
168	>300

20

30

40

【0302】

実施例16：血圧に対する効果の評価

50

収縮期血圧に対する化合物の効果は、0.1 mg/kg SCの投与量でSprague Dawleyラットのテレメトリ研究において求めた。

【0303】

ラットには、テレメトリデバイス（DSI（Saint-Paul、米国）、HD-S10、HD-S11又はHDS21）を事前に埋め込み、ビヒクル又は種々のペプチドで処置する前に最低2週間回復させた。血圧（BP）は、腹部大動脈に挿入したカテーテルを通じて記録した。デバイス本体は腹部に留置した。動物は、試験薬又はビヒクルの最初の投与前に少なくとも10日間、手術から回復させた。

【0304】

テレメトリ研究の慢性的に機器を装着したラットは、手術直後に個別に飼育した後、回復後は、機器を装着していない仲間とペアにして飼育した。

10

【0305】

処置前の1時間（基礎期間）、収縮期血圧を記録した。その後、試験化合物又はそのビヒクルの皮下投与を実施し、48時間まで信号を連続的に記録し、分析して、ベースラインからの変化率%として表した。

【0306】

代表的なデータを以下の表13に提示する。表中、「作用持続時間」は、BPに対する効果が依然として観察された最後の時点を示すものである（n=2匹の動物／ペプチド）。

【0307】

表13

20

【表14】

SEQ ID No	Systolic blood pressure (Mean)			
	% change from baseline			Duration of action (h)
	8h	12h	24h	
110	-19	-10	-6	20
100	-22	-12	-9	>24
118	-24	-17	-4	>24
113	-31	-24	-7	>24
203	-18	-11	2	23
125	-25	-16	1	22
189	-27	-25	-13	>24
145	-23	-21	-14	>24
144	-22	-17	1	23
193	-20	-12	-8	>24
194	-13	-3	18	19
233	1	-8	-11	>24
218	-13	-17	-16	>24
213	-10	-18	-13	>24

30

40

50

SEQ ID No	Systolic blood pressure (Mean)			
	% change from baseline			Duration of action (h)
	8h	12h	24h	
231	-3	-3	-12	>24
206	-12	-16	-13	>24
219	-10	-13	-10	>24
215	-12	-14	-16	>24
209	-18	-11	3	23
220	-17	-14	-11	>24
229	-12	-9	-5	>24
210	-13	-13	-6	>24
230	-15	-16	3	23
235	-8	-7	-12	>24
10	-24	-11	2	18
33	-22	-11	16	17
19	-21	0	10	11
43	-18	-1	13	12
40	-30	-18	7	23
64	-25	-13	3	23
55	-31	-23	0	23
56	-32	-23	-4	>24
51	-27	-19	-1	24
52	-28	-17	4	23
47	-14	-6	2	23
57	-34	-25	-2	>24
82	-33	-4	11	14
165	-30	-20	2	23
158	-11	-7	3	23

10

20

30

40

50

【0308】

本明細書に開示される全ての配列は表2に挙げられており、アルブミン結合部分を含む添付の配列リストも表2に示されている。このリストの内容は全て本明細書の一部をなす。

【0309】

本明細書で言及されている全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、引用することによってその全体が本明細書の一部をなす。さらに、与えられる材料、方法及び実施例は、例示に過ぎず、限定を意図するものではない。別途定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本開示はその詳細な説明と併せて記載されているが、上記の説明は添付の特許請求の範囲によって定められる本発明の範囲を例示

することを意図し、限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点及び修正は特許請求の範囲内である。

【配列表】

2025508820000001.xml

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年3月27日(2024.3.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38 (I)

(式中、

X1は存在しないか又はイソロイシン(I)であり、L配置又はD配置のイソロイシンであり、

X2はバリン(V)であり、L配置又はD配置のバリンであり、

X3はロイシン(L)であり、

X4はセリン(S)であり、

X5はロイシン(L)であり、

X6はアスパラギン酸(D)であり、

X7はバリン(V)又はD-バリン(v)であり、

X8はプロリン(P)であり、

X9はイソロイシン(I)であり、

X10はリジン(K)、アラニン(A)又はグリシン(G)であり、

X11はロイシン(L)、イソロイシン(I)、アルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X12はリジン(K)であり、リジン側鎖のイプシロン-アミノ基がアルブミン結合部分に共有結合しており(ここでは(K^{*})とも表記する)、

X13はリジン(K)、グルタミン(Q)又はアラニン(A)であり、

X14はイソロイシン(I)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X15はロイシン(L)、アルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X16はロイシン(L)であり、

X17はグルタミン酸(E)又はリジン(K)であり、

X18はグルタミン(Q)であり、

X19はグルタミン酸(E)であり、

X20はリジン(K)、アルギニン(R)又はアラニン(A)であり、

X21はグルタミン(Q)であり、

X22はリジン(K)又はアラニン(A)であり、

X23はリジン(K)、アラニン(A)、グルタミン酸(E)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X24はグルタミン(Q)であり、

X25はアルギニン(R)、アラニン(A)、アルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X26はグルタミン酸(E)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であり、

X27はグルタミン(Q)であり、

X28はアラニン(A)であり、

X29はグルタミン酸(E)であり、

X30はリジン(K)又はトレオニン(T)であり、

X31はアスパラギン（N）、グルタミン（Q）又はアラニン（A）であり、
X32は、リジン（K）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、
グルタミン酸（E）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）であり、

X33はグルタミン（Q）であり、

X34はイソロイシン（I）であり、

X35はロイシン（L）であり、

X36はアラニン（A）又はグルタミン酸（E）であり、

X37はグルタミン（Q）であり、

X38はバリン（V）であり、

ここで、X1がイソロイシンである場合、X7はD-バリンであり、X32は、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択され、前記イソロイシンは任意にN末端でアセチル化又はN-メチル化されており、特に、X1がイソロイシンである場合、前記イソロイシンはN末端でアセチル化又はN-メチル化されている）のアミノ酸配列を含むペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である化合物であって、前記化合物はCRF2受容体に対して活性および選択性を示す化合物。

【請求項2】

X1が存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン（I）であり、

X2がバリン（V）であり、X1が存在しない場合、前記バリンがN末端でアシル化又はアルキル化されており、特に、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアシル化されており、

X7がD-バリン（v）であり、

X9がイソロイシン（I）であり、

X10がリジン（K）であり、

X11がロイシン（L）又はアルファ-メチル-ロイシン（ α MeL）であり、

X14がイソロイシン（I）であり、

X15がロイシン（L）であり、

X20がリジン（K）であり、

X23がリジン（K）、アラニン（A）、グルタミン酸（E）又は2-アミノイソ酪酸（Aib）であり、

X25がアルギニン（R）であり、

X26がグルタミン酸（E）であり、

X31がアスパラギン（N）であり、

X32がグルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpex）、又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）であり、特に、X32が2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α

MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)から選択され、より具体的には、X32が2-アミノ酪酸(Abu)、ノルバリン(Nva)、 α -メチル-リジン(α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)から選択され、

X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン(I)である場合、X7がD-バリンであり、X32がバリン(V)、トレオニン(T)、2-アミノイソ酪酸(Aib)、アラニン(A)、2-アミノ酪酸(Abu)、ノルバリン(Nva)、 α -メチル-リジン(α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)、又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

少なくとも、X10、X11、X13、X15、X20、X22、X23、X25、X31及びX32の少なくとも1つが、

アラニン(A)又はグリシン(G)であるX10、

イソロイシン(I)、アルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)、より具体的にはアルファ-メチル-ロイシン(α MeL)であるX11、

20

グルタミン(Q)又はアラニン(A)であるX13、

アルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であるX15、

アルギニン(R)又はアラニン(A)であるX20、

アラニン(A)であるX22、

アラニン(A)、グルタミン酸(E)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)であるX23、

アラニン(A)、アルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)、特にアルファ-メチル-ロイシン(α MeL)又は2-アミノイソ酪酸(Aib)、より具体的にはアルファ-メチル-ロイシン(α MeL)であるX25、

30

グルタミン(Q)又はアラニン(A)、特にグルタミン(Q)であるX31、及び、

グルタミン酸(E)、2-アミノイソ酪酸(Aib)、アラニン(A)、2-アミノ酪酸(Abu)、ノルバリン(Nva)、 α -メチル-リジン(α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(Cpex)又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸(Cpx)であるX32、特に、2-アミノイソ酪酸(Aib)、2-アミノ酪酸(Abu)、 α -メチル-リジン(α MeK)、2,3-ジアミノプロピオン酸(Dap)、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸(4-Pip)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸(ThP)、及び1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Chx)から選択されるX32、

40

として選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

X1が、存在しないか、又はN末端でアセチル化若しくはN-メチル化されたイソロイシン(I)であり、

X2がバリン(V)であり、X1が存在しない場合、前記バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、特に、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されており、より具体的にはペンタノイル基でN末端がアルキル化されており、

X7がD-バリン(v)であり、

X9がイソロイシン(I)であり、

50

X10がリジン（K）であり、
X11がロイシン（L）又はアルファ-メチル-ロイシン（ α MeL）であり、
X14がイソロイシン（I）であり、
X15がロイシン（L）であり、
X20がリジン（K）であり、
X23がリジン（K）であり、
X25がアルギニン（R）であり、
X26がグルタミン酸（E）であり、
X31がアスパラギン（N）であり、

X32がグルタミン酸（E）、2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）であり、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン（I）である場合、X7はD-バリンであり、X32は、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）から選択され、特に、X1がN末端でアセチル化又はN-メチル化されたイソロイシン（I）である場合、X7はD-バリンであり、X32は2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）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。 10

【請求項5】

X1が存在せず、

X2が、N-メチル、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基又はイソプロパノイル基から選択される基でN末端がアセチル化又はアルキル化されるバリン（V）であり、 20

X32が、グルタミン酸（E）、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸（Chx）、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（Cpe x）又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸（Cpx）から選択され、特に、X32が、2-アミノイソ酪酸（Aib）、2-アミノ酪酸（Abu）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-酢酸（ThP）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）から選択され、より具体的には、X32が2-アミノイソ酪酸（Aib）又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）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。 30

【請求項6】

前記化合物が式（I）のアミノ酸配列のペプチドであり、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、前記バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、特に、前記バリンはC1～20アルカノイルでN末端がアシル化されており、より具体的には、前記バリンはC1～10アルカノイルでN末端がアシル化されており、更に具体的には、前記バリンは、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、デカノイル、ドデカノイル又はテトラデカノイルから選択され、より具体的には、エタノイル、メタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル又はヘプタノイルから選択されるアルカノイル基でN末端がアシル化されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項7】

前記化合物が式（I）のアミノ酸配列のペプチドであり、X1が存在しない場合、X2はバリンであり、L配置又はD配置のバリン、特にL配置のバリン（V）であり、前記バリンはN末端でアシル化又はアルキル化されており、かつX32が、バリン（V）、トレオニン（T）、2-アミノイソ酪酸（Aib）、アラニン（A）、2-アミノ酪酸（Abu）、ノルバリン（Nva）、 α -メチル-リジン（ α MeK）、2,3-ジアミノプロピオン酸（Dap）、4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸（4-Pip）、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4- 50

イルー酢酸 (ThP)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (Chx)、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Cpex) 又は1-アミノシクロプロパンカルボン酸 (Cpx) から選択され、特に、X32が、2-アミノイソ酪酸 (Aib)、2-アミノ酪酸 (Abu)、4-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルー酢酸 (ThP) 又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip) から選択され、より具体的には、X32が2-アミノイソ酪酸 (Aib) 又は4-アミノ-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-Pip) 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】

前記アルブミン結合部分が式 (II)：



10

(式中、

YはAEEA、{AEEA}₂、{AEEA}₃、Gly、{Gly}₂、{Gly}₃、N-MeGly、{N-MeGly}₂、{N-MeGly}₃であるか、又は存在せず、AEEAは[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]-アセチルを示し、

ZはgGlu、{gGlu}₂であるか、又は存在せず、かつ、

R¹は-(CH₂)_xCOOH又は-(CH₂)_xCH₃ (式中、xは10～22の整数である) である) の基である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

前記アルブミン結合部分が、以下の基：

- {AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
- {AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
- {AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
- {AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
- {AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
- {AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
- {AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
- {AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
- {AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
- {AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
- {AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
- {AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
- {AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
- {AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
- {AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
- gGlu-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
- gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
- gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
- gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、
- gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、
- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₀COOH、
- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₂COOH、
- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₄COOH、
- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOH、及び、
- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH、

20

30

40

から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

前記アルブミン結合部分が、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₂COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH、-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH及び-{AEEA}₂-{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₆COOHである、請求項8に記載の

50

化合物。

【請求項 1 1】

前記化合物が、配列番号19、33、34、40、43、47、51、54、55、57、64、80、92、93、96、98、100、104、110、113、118、125、131、132、136、144、145、189、190、193、203、206、210、212、213、215、217、218、219、222、230、231、233、234、235、236、237、238、241、242、243のいずれか1つのペプチド、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体とを含む医薬組成物。

10

【請求項 1 3】

治療法に使用される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

患者における心血管疾患、肥満、糖尿病、サルコペニア、特に肥満関連サルコペニア、悪液質、心不全及び肺高血圧症を治療又は予防する方法に使用される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

コルチコトロピン放出因子受容体2（CRF2）のアゴニストとして使用される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項12に記載の医薬組成物。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P3/10 C07K14/575 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) C07K 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, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	WO 2018/013803 A1 (LILLY CO ELI [US]) 18 January 2018 (2018-01-18) page 1 - page 3; claim -----	1-16		
Y	GRIECO PAOLO ET AL: "Natural and synthetic peptides in the cardiovascular diseases: An update on diagnostic and therapeutic potentials", ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, vol. 662, 24 December 2018 (2018-12-24), pages 15-32, XP085582620, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1016/J.ABB.2018.11.021 the whole document -----	1-16		
Y	WO 2019/140030 A1 (LILLY CO ELI [US]) 18 July 2019 (2019-07-18) paragraph [0010] - paragraph [0018] ----- -/--	1-16		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "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 </td> <td> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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 10 May 2023		Date of mailing of the international search report 19/05/2023		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luo, Xinmei		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/054317

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/047241 A2 (CONJUCHEM BIOTECHNOLOGIES INC; ULICH THOMAS R [CA] ET AL.) 24 April 2008 (2008-04-24) page 2 - page 8 -----	1-16
Y	COLIN G. STIRRAT ET AL: "Cardiovascular effects of urocortin 2 and urocortin 3 in patients with chronic heart failure : Cardiovascular effects of urocortin 2 and urocortin 3 in heart failure", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 82, no. 4, 28 July 2016 (2016-07-28), pages 974-982, XP055500910, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/bcp.13033 the whole document -----	1-16
X,P	WO 2022/038179 A1 (SANOFI SA [FR]) 24 February 2022 (2022-02-24) the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2023/054317

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:
- The sequence listing on the date of filing was not WIPO Standard ST.26 compliant, therefore not used for search purposes.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/054317

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018013803 A1	A1	18-01-2018	AU 2017295708 A1	20-12-2018
			BR 112018076693 A2	02-04-2019
			CA 3030965 A1	18-01-2018
			CL 2019000043 A1	07-06-2019
			CN 109475592 A	15-03-2019
			CO 2018014026 A2	18-01-2019
			CR 20190015 A	27-02-2019
			DO P2019000007 A	15-04-2019
			EC SP19003047 A	31-01-2019
			EP 3484495 A1	22-05-2019
			ES 2901477 T3	22-03-2022
			IL 264025 A	31-01-2019
			JP 2019525919 A	12-09-2019
			KR 20190017982 A	20-02-2019
			MA 45673 A	26-05-2021
			PE 20190470 A1	04-04-2019
			PH 12019500074 A1	29-07-2019
			SG 11201811737S A	30-01-2019
			SV 2019005808 A	04-04-2019
			TW 201811821 A	01-04-2018
			US 2018016318 A1	18-01-2018
			WO 2018013803 A1	18-01-2018

WO 2019140030	A1	18-07-2019	NONE	

WO 2008047241	A2	24-04-2008	EP 2114437 A2	11-11-2009
			US 2008167231 A1	10-07-2008
			WO 2008047241 A2	24-04-2008

WO 2022038179	A1	24-02-2022	AU 2021328673 A1	30-03-2023
			CA 3192032 A1	24-02-2022
			KR 20230051583 A	18-04-2023
			WO 2022038179 A1	24-02-2022

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 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	

,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,CO,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,IR,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,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON

2. トリトン

弁理士 中島 彩夏

(74)代理人 100231647

弁理士 千種 美也子

(72)発明者 ジャニャック, フィリップ

フランス共和国, 7 5 0 0 8 パリ, 1 2 8 ルー ラ ボエティ

(72)発明者 オゾー, マリーーロール

フランス共和国, 7 5 0 0 8 パリ, 1 2 8 ルー ラ ボエティ

(72)発明者 ロベルシ, ダニエラ

イタリア共和国, 0 0 0 7 1 ポメツィア, 6 0 0, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

(72)発明者 ビアンキ, エリサベッタ

イタリア共和国, 0 0 0 7 1 ポメツィア, 6 0 0, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

(72)発明者 トリッペピ, マルティナ

イタリア共和国, 0 0 0 7 1 ポメツィア, 6 0 0, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

(72)発明者 サントプレーテ, アレッシア

イタリア共和国, 0 0 0 7 1 ポメツィア, 6 0 0, ヴィア ポンティーナ ケーエム 3 0

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC41 DD44 DD49 DD52 DD59 DD60 EE41 EE59 FF70

4C084 AA02 BA01 BA19 CA59 NA13 NA14 ZA36 ZA42 ZA59 ZA70

ZC35 ZC41

4H045 AA10 AA30 BA19 BA50 EA23 EA28 FA33 FA51 GA25