

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-500895

(P2023-500895A)

(43)公表日 令和5年1月11日(2023.1.11)

(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 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	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全127頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-526028(P2022-526028)	(71)出願人	503385923		
(86)(22)出願日	令和2年11月9日(2020.11.9)		ベーリンガー インゲルハイム インター		
(85)翻訳文提出日	令和4年5月6日(2022.5.6)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/081513		シュレンクテル ハフツング		
(87)国際公開番号	WO2021/094259		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル		
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)		ハイム アム ライン ピンガー シュトラ		
(31)優先権主張番号	19208394.7		ーセ 1 7 3		
(32)優先日	令和1年11月11日(2019.11.11)	(74)代理人	100094569		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 田中 伸一郎		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100103610		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(弁理士 吉 田 和彦		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100109070		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 須田 洋之		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100119013		
	最終頁に続く		弁理士 山崎 一夫		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 N P Y 2 受容体アゴニスト

(57)【要約】

本発明は、4位におけるアラニン、7位におけるリジン、C末端としてのQ R Y、および半減期延長基を有する、P Y Yアナログに関する。本発明のアナログは、p H 6および7周辺において可溶性である。本発明はまた、そのようなP Y Yアナログを含む医薬組成物、およびアナログの医薬的使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

h P Y Y (3 - 3 6) のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を含む、P Y Y アナログであって、前記アナログが、

i) h P Y Y (3 - 3 6) の 4 位に対応する位置におけるアラニン、

i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 7 位に対応する位置におけるリジン、

i i i) その C 末端における配列 Q R Y

を含み、

半減期延長基が、前記 7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または 6 位、10 位、11 位、14 位、17 位、21 位、22 位、もしくは 30 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または 14 位もしくは 30 位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に、結合している、

P Y Y アナログ。

10

【請求項 2】

h P Y Y (3 - 3 6) の 9 位に対応する位置におけるグルタミン酸、および / または

h P Y Y (3 - 3 6) の 20 位に対応する位置におけるチロシン、および / または

h P Y Y (3 - 3 6) の 25 位に対応する位置におけるアルギニン、および / または

h P Y Y (3 - 3 6) の 30 位に対応する位置におけるトリプトファン、および / または

h P Y Y (3 - 3 6) の 31 位に対応する位置におけるロイシン、および / または

h P Y Y (3 - 3 6) の 32 位に対応する位置におけるスレオニン、および / または

h P Y Y (3 - 3 6) の 33 位に対応する位置におけるアルギニンもしくはリジン

を含む、請求項 1 に記載の P Y Y アナログ。

20

【請求項 3】

前記 P Y Y アナログが、式：

$$R^1 - Z - R^2$$

を有する化合物であり、式中、 R^1 が、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル - C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキル - C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^2 が、OH または NHR^3 であり、 R^3 が、水素または C_{1-3} アルキルであり、

Z が、下記式 I のアミノ酸配列：

30

A l a - X 5 - X 6 - L y s - X 8 - X 9 - X 10 - X 11 - X 12 - X 13 - X 14 -

X 15 - X 16 - X 17 - X 18 - X 19 - T y r - X 21 - X 22 - X 23 - X 24 -

A r g - X 26 - X 27 - X 28 - X 29 - X 30 - X 31 - X 32 - A r g - G l n -

A r g - T y r (I)

を含むペプチドであり、

式中、

X 5 が、P r o および H y p からなる群から選択され、

X 6 が、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 8 が、A l a、I l e、P r o、T h r、V a l、および H y p からなる群から選択され、

40

X 9 が、G l u、G l y、G l n、および P r o からなる群から選択され、

X 10 が、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 11 が、A l a、A s p、G l u、および P r o からなる群から選択され、

X 12 が、A l a、G l y、S e r、T h r、および V a l からなる群から選択され、

X 13 が、A l a、G l u、S e r、G l n、T h r、および P r o からなる群から選択され、

X 14 が、A l a、G l u、G l y、P r o、および H y p からなる群から選択され、

X 15 が、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、

X 16 が、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、

X 17 が、A l a、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、

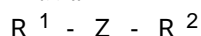
50

X 1 8 が、G l u および G l n からなる群から選択され、
 X 1 9 が、A l a、G l u、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、
 X 2 1 が、A l a、G l u、G l n、および T y r からなる群から選択され、
 X 2 2 が、I l e、S e r、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 2 3 が、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、
 X 2 4 が、A l a、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 2 6 が、A l a、H i s、および L y s からなる群から選択され、
 X 2 7 が、G l n および T y r からなる群から選択され、
 X 2 8 が、H i s、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 2 9 が、A s n、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 3 0 が、A l a、H i s、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 3 1 が、A l a、I l e、L e u、および T h r からなる群から選択され、
 X 3 2 が、G l n、L e u、および T h r からなる群から選択され、
 X 5、X 6、X 8 ~ X 1 9、X 2 1 ~ X 2 4、および X 2 6 ~ X 3 2 のうちの 1 ~ 3 個の
 アミノ酸は存在しなくてもよく、
 半減期延長基が、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している、
 請求項 1 に記載の P Y Y アナログ。

10

【請求項 4】

前記 P Y Y アナログが、式：



20

を有する化合物であり、式中、 R^1 が、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_6$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 が、OH または NHR^3 であり、式中、 R^3 が、水素または C_{1-3} アルキルであり、
 Z が、下記式 I I I のアミノ酸配列：

A l a - P r o - X 6 - L y s - P r o - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 - X 1 7 - X 1 8 - X 1 9 - T y r - X 2 1 - V a l - X 2 3 - L e u - A r g - H i s - T y r - T y r - A s n - T r p - L e u - T h r - A r g - G l n - A r g - T y r (I I I)

であり、

30

式中、

X 6 が、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 9 が、G l u および G l y からなる群から選択され、
 X 1 0 が、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 1 1 が、A l a、A s p、G l u、および P r o からなる群から選択され、
 X 1 2 が、A l a および S e r からなる群から選択され、
 X 1 3 が、A l a、G l u、S e r、T h r、および P r o からなる群から選択され、
 X 1 4 が、A l a、G l u、および P r o からなる群から選択され、
 X 1 5 が、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 1 6 が、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 1 7 が、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 1 8 が、G l u および G l n からなる群から選択され、
 X 1 9 が、A l a、G l u、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、
 X 2 1 が、G l u および T y r からなる群から選択され、
 X 2 3 が、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、
 半減期延長基が、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している、
 請求項 1 に記載の P Y Y アナログ。

40

【請求項 5】

前記 P Y Y アナログが、式：



50

を有する化合物であり、式中、 R^1 が、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、または C_{1-6} アルキルであり、 R^2 が、 OH または NHR^3 であり、式中、 R^3 が、水素または C_{1-3} アルキルであり、 Z が、表 1 から選択されるアミノ酸配列である、請求項 1 に記載の PYY アナログ。

【請求項 6】

X_6 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{13} 、および X_{23} からの少なくとも 2 つのアミノ酸が、 Asp および Glu からなる群から選択される、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 7】

X_6 、 X_{10} 、および X_{15} のうちの 1 つのみが、 Ala である、請求項 3 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

10

【請求項 8】

前記半減期延長基が、親油性置換基 X およびリンカー U からなり、前記リンカー U がアミノ酸側鎖に結合しており、前記 X が前記 U に結合している、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 9】

X が、15 - カルボキシ - ペンタデカノイル、17 - カルボキシ - ヘプタデカノイル ($C_{18}DA$)、および 19 - カルボキシ - ノナデカノイルからなる群から選択され、 U が、 Gly 、 Glu 、 $-Glu$ 、 $-Lys$ 、 Ser 、および OEG からなる群から独立して選択される 1 つ、2 つ、または 3 つのサブ部分からなる、請求項 8 に記載の PYY アナログ。

20

【請求項 10】

化合物 1 ~ 化合物 244 からなる群から選択される化合物である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 11】

塩の形態、好ましくは、薬学的に許容される塩の形態である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 12】

$hNPYY2R$ に対する結合親和性 (K_i) が、100 nM 未満である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

30

【請求項 13】

前記 PYY アナログの可溶性が、pH 6 において 1.0 mg/ml より大きい、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの PYY アナログと、1 つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

医学的処置の方法において使用するための、例えば、過剰体重または過剰な体重増加と関連するかまたはそれによって引き起こされる状態または疾患の処置において使用するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

40

【請求項 16】

前記使用が、肥満または肥満関連状態、例えば、2 型糖尿病、高血圧症、脂質異常症、睡眠時無呼吸症、および心臓血管疾患の処置のためのものである、請求項 15 に記載の使用のための請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 17】

前記使用が、アテローム形成性脂質異常症、脂肪肝、NAFLD、NASH、腎不全、またはアテローム性動脈硬化症の処置のためのものである、請求項 15 に記載の使用のための請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の PYY アナログ。

【請求項 18】

50

前記 P Y Y アナログが、糖尿病、肥満、脂質異常症、または高血圧症の処置のための薬剤と一緒に併用療法の一部として投与される、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の処置のための請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の P Y Y アナログ。

【請求項 19】

前記 P Y Y アナログが、肥満の処置のための薬剤と一緒に併用療法の一部として投与され、前記肥満のための薬剤が、G I P または G L P - 1 受容体アゴニスト (G L P - 1 または G L P - 1 アナログを含む)、エキセンジン - 4 またはエキセンジン - 4 アナログ、リラグルチド、セマグルチド、デュラグルチド、もしくはアルビグルチドを含む任意の他の G L P - 1 受容体アゴニスト、またはグルカゴン - G L P - 1 二重アゴニスト、G L P - 1 / G I P 二重アゴニスト、または G L P - 1 / G I P / グルカゴン三重アゴニスト、またはアミリン受容体アゴニストである、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の処置のための請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の P Y Y アナログ。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、神経ペプチド Y 2 (N P Y 2) 受容体アゴニストである P Y Y アナログ、ならびに様々な疾患、状態、または障害の処置および / または予防、例えば、過剰食物摂取、過剰体重、肥満、代謝疾患、および過剰体重もしくは肥満に関連する他の状態もしくは障害、例えば、糖尿病および心臓血管疾患の処置および / または予防におけるその医学的使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

過剰体重および肥満は、健康に対する危険性を示す異常または過剰な体脂肪蓄積として定義される。これに関して、過剰体重および肥満は、2 型糖尿病、心臓血管疾患、およびがんを含む、いくつかの慢性疾患の主要な危険因子である。W H O によると、過剰体重および肥満は、もはや高所得国に限定される問題とは考えられず、現在では、低所得および中間所得国において劇的に増えている。W H O の G l o b a l H e a l t h O b s e r v a t o r y は、2016 年、18 歳以上の女性および男性のうち 39 % が過剰体重であり、男性の 11 % および女性の 15 % が肥満であることを示している。

30

【0003】

長年の取り組みにも関わらず、過剰体重および肥満の患者数は依然として増えている。過剰体重および肥満の患者の第 1 選択肢の治療法は食餌および運動を含むが、十分に有効でないことが多い。第 2 選択肢の処置は肥満外科手術および薬物療法である。利用可能な薬理的処置は有効性および / または安全性が欠如していると見られ、米国および欧州において、限られた数の承認された治療法しか利用可能でない。

したがって、より有効かつ安全な処置選択肢に対して、依然として高い医学的必要性が存在する。

N P Y (神経ペプチド Y、配列番号 1 - ヒト配列)、P Y Y (ペプチド Y Y、配列番号 2 - ヒト配列)、および P P (膵臓ポリペプチド、配列番号 3 - ヒト配列) は、天然に分泌される相同な 36 アミノ酸の C 末端アミド化ペプチドであり、P P フォールドファミリーのペプチドに属する。

40

h P Y Y (3 - 36) の配列 :

I l e L y s P r o G l u A l a P r o G l y G l u A s p A l a S
e r P r o G l u G l u L e u A s n A r g T y r T y r A l a S e
r L e u A r g H i s T y r L e u A s n L e u V a l T h r A r g
G l n A r g T y r (配列番号 4)

【0004】

P Y Y は、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P I V) によって P Y Y (3 - 36) へと切断される。P Y Y (3 - 36) は、P Y Y (1 - 36) と比較して、神経ペプチド Y 1、Y 4、および Y 5 受容体よりも神経ペプチド Y 2 受容体に対して増加した選択性

50

を呈するが、一部の Y 1 および Y 5 親和性は保持される。P Y Y または P Y Y (3 - 3 6) は、神経ペプチド Y 2 受容体の活性化を介して摂食抑制作用を示すと考えられている (Inhibition of Food Intake in Obese Subjects by Peptide YY₃₋₃₆, N Engl J Med 2003;349;941-8)。

しかしながら、P Y Y およびさらには P Y Y (3 - 3 6) も、体内での半減期が短く、望ましくない化学的または物理的特性、例えば、低い安定性を示す。さらに、薬理学的作用、例えば、体重減少剤としてのその有効性は限定されていると見られる。

国際公開第 W O 2 0 1 4 / 1 7 8 0 1 8 号は、P Y Y アナログ、およびマウスにおいて食物摂取を低減させるそれらの能力を開示している。

国際公開第 W O 2 0 1 1 / 0 3 3 0 6 8 号および同第 W O 2 0 1 1 / 0 5 8 1 6 5 号は、長時間作用型 Y 2 受容体アゴニストを開示している。 10

国際公開第 W O 2 0 1 5 / 0 7 1 3 5 5 号、同第 W O 2 0 1 6 / 1 9 8 6 8 2 号、および同第 W O 2 0 2 0 / 0 9 2 1 9 1 号は、選択的 Y 2 受容体アゴニストである P Y Y 化合物に関する。同文献内で延長部分とも称されている共有結合的に結合した置換基または改変基を含む P Y Y 化合物が開示されている。

【 0 0 0 5 】

当該技術分野において、N P Y 2 受容体に対して選択的に作用するさらなる (長時間作用型) P Y Y アナログに対する必要性が存在する。例えば、P Y Y アナログの可溶性をさらに増加させること、好ましくは、p H 7 および / または p H 6 周辺における可溶性を増加させることが望ましいであろう。これは、即時使用可能な適用のための製剤化の選択肢を増やし、可能性として、有効性を改善するために他の (ペプチド) 治療薬と組み合わせることを可能にするであろう。 20

本発明の P Y Y アナログは、一般に、p H 6 および p H 7 周辺で可溶性であることが、見出されている。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

第 1 の態様において、本発明は、P Y Y アナログであって、
i) h P Y Y (3 - 3 6) の 4 位に対応する位置におけるアラニン、
i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 7 位に対応する位置におけるリジン、
i i i) その C 末端における配列 Q R Y
を含み、
半減期延長基が、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または 6 位、1 0 位、1 1 位、1 4 位、1 7 位、2 1 位、2 2 位、もしくは 3 0 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または 1 4 位もしくは 3 0 位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に、結合している、
P Y Y アナログを提供する。 30

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態において、P Y Y アナログは、
i) h P Y Y (3 - 3 6) の 4 位に対応する位置におけるアラニン、
i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 7 位に対応する位置におけるリジン、
i i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 9 位に対応する位置におけるグルタミン酸、
i v) h P Y Y (3 - 3 6) の 2 0 位に対応する位置におけるチロシン、
v) h P Y Y (3 - 3 6) の 3 0 位に対応する位置におけるトリプトファン、
v i) h P Y Y (3 - 3 6) の 3 1 位に対応する位置におけるロイシン、
v i i) その C 末端における配列 R Q R Y
を含み、
半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または 6 位、1 0 位、1 1 位、1 4 位、1 7 位、2 1 位、もしくは 2 2 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または 1 4 位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に、結合している。 40 50

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、

- i) h P Y Y (3 - 3 6) の 4 位に対応する位置におけるアラニン、
- i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 7 位に対応する位置におけるリジン、
- i i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 9 位に対応する位置におけるグルタミン酸、
- i v) h P Y Y (3 - 3 6) の 2 0 位に対応する位置におけるチロシン、
- v) その C 末端における配列 W L T R Q R Y

を含み、

半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または 6 位、1 0 位、1 1 位、1 4 位、1 7 位、2 1 位、もしくは 2 2 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、
または 1 4 位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に結合している。

10

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、上述の実施形態のうちの 1 つによるものであり、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している半減期延長基を有する。

【 0 0 0 9 】

本発明のいくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、式：



を有する化合物であり、式中、 R^1 は、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_6$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキルであり、
 R^2 は、OHまたは NHR^3 であり、式中、 R^3 は、水素または C_{1-3} アルキルであり、
Zは、下記式 I I I のアミノ酸配列：

A l a - P r o - X 6 - L y s - P r o - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 - X 1 7 - X 1 8 - X 1 9 - T y r - X 2 1 - V a l - X 2 3 - L e u - A r g - H i s - T y r - T y r - A s n - T r p - L e u - T h r - A r g - G l n - A r g - T y r (I I I)

であり、

式中、

- X 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 - X 9 は、G l u および G l y からなる群から選択され、
 - X 1 0 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 - X 1 1 は、A l a、A s p、G l u、および P r o からなる群から選択され、
 - X 1 2 は、A l a および S e r からなる群から選択され、
 - X 1 3 は、A l a、G l u、S e r、T h r、および P r o からなる群から選択され、
 - X 1 4 は、A l a、G l u、および P r o からなる群から選択され、
 - X 1 5 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 - X 1 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 - X 1 7 は、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 - X 1 8 は、G l u および G l n からなる群から選択され、
 - X 1 9 は、A l a、G l u、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、
 - X 2 1 は、G l u および T y r からなる群から選択され、
 - X 2 3 は、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、
- 半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している。

30

40

いくつかの実施形態において、半減期延長基は、親油性置換基 X およびリンカー U からなり、前記リンカー U はアミノ酸側鎖に結合しており、前記 X は U に結合しており、前記リンカー U は、1 つ、2 つ、または 3 つのサブ部分 (U 1、U 2、U 3) からなる。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態において、前記親油性置換基 X は、1 5 - カルボキシ - ペンタデカノイル、1 7 - カルボキシ - ヘプタデカノイル (C 1 8 D A)、および 1 9 - カルボキシ

50

- ノナデカノイルからなる群から選択され、前記リンカー U は、G l y、G l u、 - G l u、 - L y s、S e r、および O E G からなる群から独立して選択されるか、または - G l u および O E G からなる群から独立して選択される、1 つ、2 つ、または 3 つのサブ部分からなる。

いくつかの実施形態において、P Y Y アナログは本明細書に記載される化合物 1 ~ 2 4 から選択される。

いくつかの実施形態において、P Y Y アナログは、塩の形態、好ましくは、薬学的に許容される塩の形態である。

本発明は、さらに、本明細書に記載される P Y Y アナログを含む組成物を提供する。

本発明は、さらに、医学的処置の方法において使用するため、例えば、肥満および様々な肥満関連状態、疾患、または障害、例えば、2 型糖尿病、N A F L D、または N A S H の処置において使用するための、P Y Y アナログを提供する。

本発明は、体重増加の処置、阻止、もしくは低減、体重減少の促進、および / または過剰体重の低減の方法において使用するための、本発明の P Y Y アナログを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

用語、定義、および慣例

本明細書において具体的に定義されていない用語には、本開示および文脈を考慮して当業者によって通常与えられる意味が与えられるものとする。しかしながら、本明細書において使用される場合、そうでないことが示されない限り、以下の用語は示されている意味を有し、以下の慣例に従う。

本明細書全体を通じて、P Y Y アナログのアミノ酸位置は、上記に示される配列を有する天然のヒト P Y Y における対応する位置に従って番号付けされている。

【0012】

P Y Y アナログ

P Y Y アナログは、h P Y Y (3 - 3 6) のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を含むペプチドである。換言すると、P Y Y アナログは、構造が P Y Y に関連しており、h P Y Y (3 - 3 6) と比較して、1 つまたは複数のアミノ酸残基が改変されているペプチドである。可能性のある改変は、特定の位置におけるアミノ酸の置換、挿入、または欠失である。本発明の P Y Y アナログは、h N P Y 2 受容体に対するある特定の結合親和性 (K i) を保持しているペプチドに関する。

「P Y Y アナログ」という用語は、ペプチド自体、ならびにイオン化状態にあるペプチド (例えば、そのアミノ酸の 1 つまたは複数の側鎖が、イオン化、すなわち、(脱)プロトン化されている場合) を含む。

「P Y Y アナログ」という用語はまた、半減期延長基がペプチドの 1 つまたは複数のアミノ酸に結合しているペプチドも指し得る。そのような場合には、アミノ酸の側鎖は共有結合的に結合した半減期延長基を有する。

【0013】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、問題の塩が投与される患者または対象に対して有害ではない塩を指すことが意図される。それは、好適には、例えば、酸付加塩および塩基性塩から選択される塩であり得る。本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親アナログまたは化合物が、その酸または塩基の塩を作製することによって改変されている、開示されるアナログまたは化合物の誘導体を指す。酸付加塩の例としては、塩化物塩、クエン酸塩、および酢酸塩が挙げられる。塩基性塩の例としては、カチオンが、アルカリ金属カチオン、例えば、ナトリウムもしくはカリウムイオン、アルカリ土類金属カチオン、例えば、カルシウムもしくはマグネシウムイオン、ならびに置換アンモニウムイオン、例えば、N (R ¹) (R ²) (R ³) (R ⁴) ⁺ タイプのイオン (式中、R ¹、R ²、R ³、および R ⁴ は、独立して、典型的に、水素または置換されていてよい C ₁₋₆ - アルキルを指す) から選択される塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の他の例は、"Remington ' s Pharmaceutical Science

10

20

30

40

50

s", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (およびその新しい版)、"Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, and in J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977) に記載されている。

「アゴニスト」という用語は、本発明の文脈において用いられる場合、問題の受容体型の活性化を、典型的にはそれ結合すること(すなわち、リガンドとして)によって行う物質を指す。

本明細書に記載される本発明のそれぞれの実施形態は、単独で用いられてもよく、または本発明の1つもしくは複数の他の実施形態と組み合わせて用いられてもよい。

10

【0014】

本明細書全体を通じて、天然に存在するアミノ酸は、その完全な名称(例えば、アラニン、アルギニンなど)で参照されない限り、その従来の三文字または一文字の略語(例えば、アラニンについてはAlaまたはA、アルギニンについてはArgまたはRなど)で示される。

別途示されない限り、問題のアミノ酸のL-異性体形態への参照がなされる。

【0015】

追加の略語は、以下の通りである：

Hyp：4-ヒドロキシプロリン、例えば、(2S, 4R)-4-ヒドロキシプロリン[(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリンとも示される]

20

-Glu：-グルタミン酸[gGluとも示される]

【0016】

「C_{1-n}-アルキル」という用語は、nが、2、3、4、5、または6から選択される整数である場合、単独または別のラジカルとの組合せで、1～n個のC原子を有する非環式、飽和、分枝状または直鎖状の炭化水素ラジカルを指す。例えば、C₁₋₅-アルキルという用語は、ラジカルH₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、およびH₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-を包含する。

30

「C_{3-n}-シクロアルキル」という用語は、nが、4～nの整数である場合、単独または別のラジカルとの組合せで、3～n個のC原子を有する環式、飽和、非分枝状炭化水素ラジカルを指す。例えば、C₃₋₆-シクロアルキルという用語には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。

「C(O)」または「C(=O)」は、カルボニル基を指す。

【0017】

化合物の命名法

例として、

40

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PGEDASPEELQRYYSLSLRHYYNALTRQRY-NH₂

(式中、iValは、3-メチルブタノイル(-C(O)CH₂CH(CH₃)₂)を表し、

C18DAは、17-カルボキシヘプタデカノイルを表し、

gGluは、そのアミノ基を介してC18DAに接続され、その-カルボキシ基を介してOEG1に接続された、L-グルタミンを表し、

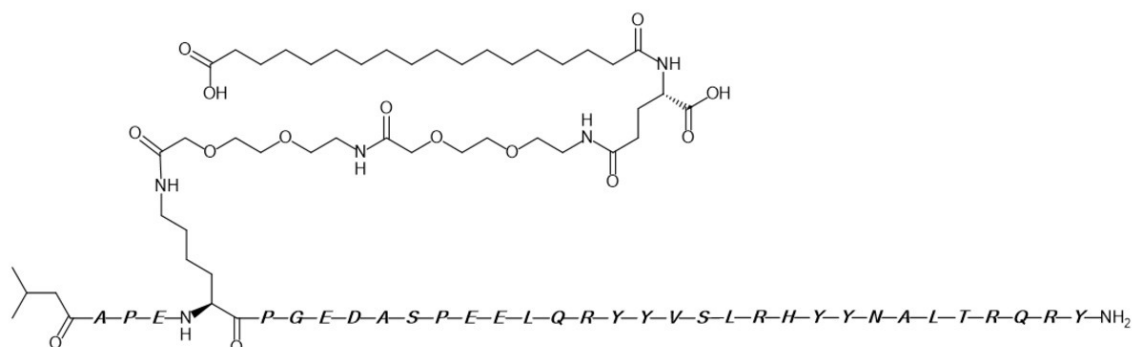
OEG1は、そのアミノ基を介してgGluに接続され、そのカルボキシ基を介してOEG2に接続された、2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチルを表し、

OEG2は、そのアミノ基を介してOEG1に接続され、そのカルボキシ基を介してリジ

50

は、以下の構造の P Y Y アナログを完全に定義する。

【化 1】



10

あるいは、同じ化合物を以下の様式で定義することができる：

20

本文脈において用いられる「処置」という用語およびその文法上の変化形（例えば、「処置される」、「処置すること」、「処置する」）は、有益または所望される臨床結果を得るためのアプローチを指す。本発明の目的について、有益または所望される臨床結果としては、検出可能か検出不可能かに関わらず、症状の緩和、疾患の程度の減弱、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しないこと）、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患状態の軽減または緩和、ならびに寛解（部分的か全体的かに関わらない）が挙げられるが、これらに限定されない。「処置」はまた、処置を受けていない場合に予測される生存期間と比べて生存期間を延長させることも意味し得る。処置を必要とする対象（例えば、ヒト）は、したがって、問題の疾患または障害に既に罹患している対象であり得る。「処置」という用語は、処置しない場合と比べた病的状態または症状（例えば、体重増加または高血糖）の重症度の増加の阻止または低減を含み、必ずしも、関連する疾患、障害、または状態の完全な停止を示すことを意味するものではない。

30

本文脈において用いられる「予防」という用語およびその文法上の変化形（例えば、「予防される」、「予防すること」、「予防する」）は、状態、疾患、または障害の発達を妨害もしくは予防するため、またはその病因を変化させるためのアプローチを指す。したがって、「予防」は、防止的（prophylactic）または予防的（preventive）措置を指し得る。本発明の目的について、有益または所望される臨床結果としては、検出可能か検出不可能かに関わらず、疾患の症状、進行、または発達の予防または遅延が挙げられるが、これらに限定されない。「予防」を必要とする対象（例えば、ヒト）は、問題の疾患または障害にまだ罹患していない対象であり得る。「予防」という用語は、処置しない場合と比べて疾患の発症を阻止または遅延することを含み、必ずしも、関連する疾患、障害、または状態の永続的な予防を示すことを意味するものではない。

40

半減期延長基

50

ンカー（U）とを含むかまたはそれらからなり、リンカーU（存在する場合）の一方の末端はPYYアナログのアミノ酸に結合し、他方の末端は親油性置換基に接続されている（-U-X）。

いずれの特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、そのような親油性置換基（および他のクラスの半減期延長部分）は、血流中のアルブミンおよび他の血漿成分に結合し、それによって本発明の化合物を腎臓浸潤ならびに酵素分解から保護し、したがって、可能性として、インビボにおいて化合物の半減期を増強させると考えられる。親油性置換基はまた、NPY2受容体に対する、またはNPY受容体ファミリーの他の受容体に対するアゴニストとしての化合物の効力をモジュレートし得る。

【0023】

10

親油性置換基Xは、エステル、エーテル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、アミン、トリアゾール、またはスルホンアミドを介してリンカーUに結合する。したがって、好ましくは、親油性置換基Xは、エステル、スルホニルエステル、チオエステル、トリアゾール、アミド、アミン、またはスルホンアミドの一部を形成するアシル基、スルホニル基、アルキン、アジド、N原子、O原子、またはS原子を含むことが、理解されるであろう。好ましくは、親油性置換基Xにおけるアシル基、またはOもしくはN原子は、リンカーUとともにアミドまたはエステルの一部を形成する。

半減期延長基（存在する場合、そのリンカーU）は、エステル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、アミン、またはスルホンアミドを介してPYYアナログのアミノ酸残基に結合する。したがって、好ましくは、半減期延長基（存在する場合、そのリンカーU）は、エステル、スルホニルエステル、チオエステル、アミド、アミン、またはスルホンアミドの一部を形成するアシル基、スルホニル基、N原子、O原子、またはS原子を含むことが、理解されるであろう。好ましくは、リンカーUにおけるアシル基、またはOもしくはN原子は、アミノ酸残基とともにアミドまたはエステルの一部を形成する。

20

【0024】

親油性置換基Xは、10～24個のC原子、例えば、14～22個のC原子、例えば、16～20個のC原子を有する炭化水素鎖を含み得る。好ましくは、それは、少なくとも14個のC原子を有し、好ましくは、20個またはそれ以下のC原子を有する。例えば、炭化水素鎖は、14個、15個、16個、17個、18個、19個、または20個の炭素原子を含み得る。炭化水素鎖は直鎖状または分枝状であってもよく、飽和または不飽和であってもよい。さらに、炭化水素鎖は、炭化水素鎖の末端に、官能基、例えば、カルボン酸基、スルホン酸基、またはテトラゾール基を含み得る。上記の考察から、炭化水素鎖が、好ましくは、PYYアナログのアミノ酸残基またはリンカーUへの結合の一部を形成する部分、例えば、アシル基、スルホニル基、N原子、O原子、またはS原子で置換されることもまた、理解されるであろう。

30

【0025】

最も好ましくは、炭化水素鎖は、アシル基（例えば、リンカーUへの結合のため）で置換され、したがって、炭化水素鎖は、アルカノイル基、例えば、ドデカノイル、2-ブチルオクタノイル、テトラデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、またはエイコサノイル基の一部であり得る。一方の末端においてアシル基で置換されたこれらの炭化水素鎖は、さらに、鎖の他方の末端においてカルボン酸基で官能化されていてもよい。官能化された炭化水素鎖（例えば、親油性置換基X）の例は、15-カルボキシ-ペンタデカノイル、17-カルボキシ-ヘプタデカノイル、および19-カルボキシ-ノナデカノイルである。

40

【0026】

ある特定の実施形態において、リンカー部分Uは、それ自体が1つ、2つ、3つ、またはそれ以上の連結されたサブ部分（U¹、U²、U³など）を含み得る。これらの実施形態のうちのいくつかにおいて、リンカーは、それぞれが独立して任意の天然に存在するかまたは天然に存在しないアミノ酸の残基である1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、または3つ）の連結されたアミノ酸残基を含み得る。例えば、リンカーは、1つ、2つ、また

50

は3つの連結されたアミノ酸残基を含み得、そのそれぞれは、独立して、Gly、Pro、Ala、Val、Leu、Ile、Cys、Phe、Tyr、His、Lys、Arg、Gln、Asn、-Glu、-Glu、-Lys、Asp、-Asp、Ser、Thr、Aib、AEA(2-(2-アミノエトキシ)酢酸)、EEEE A(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸)、H₂N-dPEG(4)-COOH(15-アミノ-4,7,10,13-テトラオキサ-ペンタデカン酸)、H₂N-dPEG(6)-COOH(1-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンイコサン-21-酸)、H₂N-dPEG(12)-COOH(1-アミノ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-ドデカオキサノナトリアコンタン-39-酸)、OEG-OEG(2-[2-(2-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセトアミド}エトキシ)エトキシ]酢酸)、H-Ebes(3-(2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル)カルバモイル)プロパン酸)、H-DOOA-DIG-OH(2-[(3-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}カルバモイル)メトキシ]酢酸)、H-TTD-DIG-OH(2-[(3-{2-[2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ]エトキシ}プロピル)カルバモイル]メトキシ}酢酸)、H-TTDS-OH(3-[(3-{2-[2-(3-アミノプロボキシ)エトキシ]エトキシ}プロピル)-カルバモイル]プロパン酸)、または8Ado(すなわち、8-アミノ-3,6-ジオキサオクタノイル、本明細書においてOEGとも称される)の残基であり得る。

10

20

【0027】

-Glu、-Lys、および-Aspへの言及は、側鎖のカルボキシルまたはアミン官能基を介して結合に関与するアミノ酸の残基を指す。したがって、-Gluおよび-Aspは、それらのアルファアミノおよび側鎖カルボキシル基を介して結合に関与し、一方で、-Lysは、そのカルボキシルおよび側鎖アミノ基を介して関与する。本発明の文脈において、-Glu、gGlu、およびisoGluは互換的に使用される。

【0028】

ある特定の実施形態において、リンカーUは、Ala、Glu、-Glu、Gly、-Lys、Ser、OEG、およびOEG-OEGからなる群から選択される1つ、2つ、または3つの、独立して選択されるサブ部分(U¹、U²、U³)を含むか、またはそれからなる。

30

-Glu、-Glu-Glu、-Glu-OEG、OEG-OEG、-Glu-Glu-OEGまたは-Glu-OEG-OEGからなるリンカーが好ましい。

【0029】

PYYアナログの合成

本発明は、本発明のPYYアナログの合成方法を提供する。PYYアナログは、標準的な固相または液相手法を含む標準的な合成方法によって製造することができる。ペプチドは、段階的に、またはフラグメントを統合することによってのいずれかでアセンブルされ、任意に単離および精製されて、最終的なペプチド産物が得られる。合成の例は、Field

40

【0030】

実施形態

第1の態様において、本発明は、PYYアナログであって、

i) hPYY(3-36)の4位に対応する位置におけるアラニン、

ii) hPYY(3-36)の7位に対応する位置におけるリジン、

iii) そのC末端における配列QRY

を含み、

50

半減期延長基が、7位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または6位、10位、11位、14位、17位、21位、22位、もしくは30位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または14位もしくは30位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に、結合している、
P Y Yアナログを提供する。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、h P Y Y (3 - 3 6) の9位に対応する位置におけるグルタミン酸を含む。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、h P Y Y (3 - 3 6) の20位に対応する位置におけるチロシンを含む。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、h P Y Y (3 - 3 6) の30位に対応する位置におけるトリプトファンを含む。 10

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、h P Y Y (3 - 3 6) の31位に対応する位置におけるロイシンを含む。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、h P Y Y (3 - 3 6) の33位に対応する位置におけるアルギニンまたはリジンを含む。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、7位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している半減期延長基を有する。

本発明のいくつかの実施形態において、半減期延長基は、親油性置換基XおよびリンカーUからなり、前記リンカーUはアミノ酸側鎖に結合しており、前記XはUに結合している。 20

いくつかの実施形態において、前記親油性置換基Xは、15 - カルボキシ - ペンタデカノイル、17 - カルボキシ - ヘプタデカノイル (C 1 8 D A) 、および19 - カルボキシ - ノナデカノイルからなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、前記リンカーUは1つまたは複数のサブ部分を含み、サブ部分のうちの少なくとも1つは、O E Gである。

いくつかの実施形態において、前記リンカーUは、1つ、2つ、または3つのサブ部分 (U 1 、 U 2 、 U 3) からなり、サブ部分は、G l y 、 G l u 、 - G l u 、 - L y s 、 S e r 、およびO E Gからなる群から独立して選択される。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、 30

i) h P Y Y (3 - 3 6) の4位に対応する位置におけるアラニン、

i i) h P Y Y (3 - 3 6) の7位に対応する位置におけるリジン、

i i i) h P Y Y (3 - 3 6) の9位に対応する位置におけるグルタミン酸、

i v) h P Y Y (3 - 3 6) の20位に対応する位置におけるチロシン、

v) h P Y Y (3 - 3 6) の30位に対応する位置におけるトリプトファン、

v i) h P Y Y (3 - 3 6) の31位に対応する位置におけるロイシン、

v i i) そのC末端における配列 R Q R Y

を含み、

半減期延長基は、7位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または6位、10位、11位、14位、17位、21位、もしくは22位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または14位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に、結合している。 40

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、h P Y Y (3 - 3 6) の32位に対応する位置におけるスレオニンを含む。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、そのC末端における配列 W L T R Q R Y を含む。

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、7位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している半減期延長基を有する。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態において、P Y Yアナログは、 50

i) h P Y Y (3 - 3 6) の 4 位に対応する位置におけるアラニン、
 i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 7 位に対応する位置におけるリジン、
 i i i) h P Y Y (3 - 3 6) の 9 位に対応する位置におけるグルタミン酸、
 i v) h P Y Y (3 - 3 6) の 2 0 位に対応する位置におけるチロシン、
 v) その C 末端における配列 W L T R Q R Y

を含み、

半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または 6 位、1 0 位、1 1 位、1 4 位、1 7 位、2 1 位、もしくは 2 2 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または 1 4 位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に、結合している。

10

いくつかの実施形態において、P Y Y アナログは h P Y Y (3 - 3 6) の 2 5 位に対応する位置におけるアルギニンを含む。

いくつかの実施形態において、P Y Y アナログは 7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している半減期延長基を有する。

いくつかの実施形態において、厳密に 1 つの半減期延長基が P Y Y アナログに結合しており、前記半減期延長基は 7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している。

【 0 0 3 3 】

本発明のいくつかの実施形態において、P Y Y アナログは、式：

$R^1 - Z - R^2$

を有する化合物であり、式中、 R^1 は、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、また C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキルであり、

20

R^2 は、OH または NHR^3 であり、式中、 R^3 は、水素または C_{1-3} アルキルであり、

Z が、下記式 I のアミノ酸配列：

A l a - X 5 - X 6 - L y s - X 8 - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 -
 X 1 5 - X 1 6 - X 1 7 - X 1 8 - X 1 9 - T y r - X 2 1 - X 2 2 - X 2 3 - X 2 4 -
 A r g - X 2 6 - X 2 7 - X 2 8 - X 2 9 - X 3 0 - X 3 1 - X 3 2 - A r g - G l n -
 A r g - T y r (I)

を含むペプチドであり、

式中、

30

X 5 は、P r o および H y p からなる群から選択され、

X 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 8 は、A l a、I l e、P r o、T h r、V a l、および H y p からなる群から選択され、

X 9 は、G l u、G l y、G l n、および P r o からなる群から選択され、

X 1 0 は、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 1 1 は、A l a、A s p、G l u、および P r o からなる群から選択され、

X 1 2 は、A l a、G l y、S e r、T h r、および V a l からなる群から選択され、

X 1 3 は、A l a、G l u、S e r、G l n、T h r、および P r o からなる群から選択され、

40

X 1 4 は、A l a、G l u、G l y、P r o、および H y p からなる群から選択され、

X 1 5 は、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、

X 1 6 は、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、

X 1 7 は、A l a、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、

X 1 8 は、G l u および G l n からなる群から選択され、

X 1 9 は、A l a、G l u、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、

X 2 1 は、A l a、G l u、G l n、および T y r からなる群から選択され、

X 2 2 は、I l e、S e r、T h r、および V a l からなる群から選択され、

X 2 3 は、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、

X 2 4 は、A l a、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、

50

X 2 6 は、A l a、H i s、および L y s からなる群から選択され、
 X 2 7 は、G l n および T y r からなる群から選択され、
 X 2 8 は、H i s、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 2 9 は、A s n、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 3 0 は、A l a、H i s、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 3 1 は、A l a、I l e、L e u、および T h r からなる群から選択され、
 X 3 2 は、G l n、L e u、および T h r からなる群から選択され、
 X 5、X 6、X 8 ~ X 1 9、X 2 1 ~ X 2 4、および X 2 6 ~ X 3 2 のうちの 1 ~ 3 個の
 アミノ酸は存在せず、

半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している。

10

さらなる実施形態において、P Y Y アナログは、前の実施形態によるものであり、X 5、X 6、X 8 ~ X 1 9、X 2 1 ~ X 2 4、および X 2 6 ~ X 3 2 のいずれも不存在ではない。

さらなる実施形態において、R¹は、- C (O) C₁₋₄アルキル、- C (O) C₃₋₅シクロアルキル、- C (O) C₁₋₃アルキル - C₃₋₄シクロアルキル、C₁₋₄アルキル、または C₁₋₃アルキル - C₃₋₄シクロアルキルである。

さらなる実施形態において、R¹は、- C (O) C H₂ C H (C H₃)₂、- C (O) C H₂ - シクロブチル、- C (O) C H₂ - シクロプロピルである。

4 位におけるアラニンおよび 7 位におけるリジンを有する本発明の P Y Y アナログは、一般に、p H 6 および p H 7 周辺で可溶性であることが見出されている。

20

【 0 0 3 4 】

ペプチド治療薬は、通常、事前充填された即時使用可能な注射用デバイス中の医薬液体製剤として提供される。皮下投与のためのこれらのペプチド製剤は、適用体積が制限されている。したがって、ペプチドの良好な可溶性が、即時使用可能な注射用デバイスにおける適用の要件である。

さらに重要な態様は、液体製剤におけるペプチドの長期安定性および可溶性である。物理的安定性のための根本的に重要な特性は、(所与の p H 値における) 本質的に可溶性である。

【 0 0 3 5 】

ペプチド治療薬が合理的に可溶性である p H 範囲 (可溶性ウインドウ) が広いことも、それによって医薬製剤の開発にさらなる柔軟性が可能となるため、望ましい。この柔軟性は、他の因子、例えば、化学的安定性もまた p H 依存性であるため、望ましい場合がある。一般に、およそ p H 6 . 0 のペプチド製剤は、p H 7 の製剤と比較して、低減された酸化率 (例えば、C y s 酸化、ジスルフィド架橋、および T r p 残基の酸化)、脱アミド化率、およびアスパラギン酸異性化率を示すと考えられている。例えば、B a k ら (A. B a k, D. L e u n g, S. E. B a r r e t t, S. F o r s t e r, E. D. M i n n i h a n, A. W. L e i t h e a d, J. C u n n i n g h a m, N. T o u s s a i n t, L. S. C r o c k e r, T h e A A P S J o u r n a l, V o l. 1 7, N o. 1, 2 0 1 5, p. 1 4 4 - 1 5 5) は、一般に、p H が低くなると酸化傾向が低減されると述べており、酸化に関連する危険性軽減のための戦略として p H 7 未満での維持を提案している。したがって、アスパラギン、アスパラギン酸もしくはグルタミン、トリプトファン、システイン、またはメチオニンを含有するペプチドの化学的安定性が問題である場合には、およそ p H 6 で製剤化する選択肢を有することが望ましい場合がある。

30

40

【 0 0 3 6 】

肥満治療薬の有効性は限定されている。しかしながら、有効性は、異なる治療原理を組み合わせることによって改善され得る。N P Y 2 受容体アゴニストは、他の体重低減治療薬との組合せのための有望なパートナーと考えられる。例えば、N P Y 2 受容体アゴニストは、G L P - 1 受容体アゴニスト (例えば、国際公開第 W O 2 0 0 5 / 0 7 7 0 7 2 号、同第 W O 2 0 1 4 / 1 7 8 0 1 8 号、同第 W O 2 0 1 8 / 0 8 1 3 7 0 号) またはアミリン (例えば、国際公開第 W O 2 0 0 6 / 0 6 6 0 2 4 号、同第 W O 2 0 0 9 / 0 6 4 2 9 8 号) とともに、体重減少の有効性の増強を示す。天然のアミリンおよび多くのアミリ

50

ン（またはカルシトニン）アナログはジスルフィド架橋を含む。したがって、固定用量での P Y Y アナログとアミリンアナログとの組合せは、アミリンアナログのジスルフィド架橋が改善された安定性を示す可能性のある（例えば、分子内ジスルフィド結合架橋反応の低減に起因して）、より低い pH における製剤化の機会により利益が得られる可能性がある。これは、7 未満の pH で製剤化することができる利点が N P Y アナログの高い安定性に起因するだけでなく、組合せのパートナーが低い pH において改善された安定性（または可溶性）を示すという点にあり得ることを示す。

したがって、広範なパートナーとの共製剤化開発を実現するためには、広範な可溶性ウインドウを有する N P Y 2 受容体アゴニストを特定することが高度に望ましい。

【0037】

しかしながら、可溶性の増加は、活性または効力の低減という代償を払うべきではない。驚くべきことに、4 位におけるアラニンは、本発明の P Y Y アナログにおいて活性もしくは効力または他の重要な特性（例えば、化学的もしくは物理的安定性）に対する負の影響を伴わないかまたはわずかしかならずに、pH 6 周辺での可溶性を増加させることが見出された。

長いインビボ半減期もまた、過剰体重または肥満の患者において食物摂取を低減させるのに有益な薬剤の特性である。投与の頻度を低減させる長時間作用型プロファイル（天然の（ヒト）P Y Y の非常に短いインビボ半減期と比較して）を有する化合物が望ましい。

一態様において、本発明は N P Y 2 受容体アゴニストである P Y Y アナログに関する。

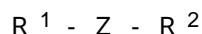
一態様において、本発明は、Y 受容体サブタイプ Y 1、Y 4、および Y 5 と比較して N P Y 受容体サブタイプ Y 2 に対する選択性を示す P Y Y アナログに関する。

一態様において、本発明は、延長された半減期、例えば、h P Y Y (3 - 36) の半減期よりも長い半減期を有する、P Y Y アナログに関する。例えば、本発明の P Y Y アナログは週 1 回の投与に好適である。

追加として、または代替として、本発明は、例えば、pH 6 または pH 7 周辺において、高い化学的および / または物理的安定性を有する P Y Y アナログに関する。さらに、より具体的な実施形態が、以下に定義される。

【0038】

本発明のさらなる実施形態において、P Y Y アナログは、式：



を有する化合物であり、式中、 R^1 は、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキル、または C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^2 は、OH または NHR^3 であり、式中、 R^3 は、水素または C_{1-3} アルキルであり、Z は、下記式 I I のアミノ酸配列：

A l a - X 5 - X 6 - L y s - X 8 - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 -
X 1 5 - X 1 6 - X 1 7 - X 1 8 - X 1 9 - T y r - X 2 1 - X 2 2 - X 2 3 - X 2 4 -
A r g - X 2 6 - T y r - X 2 8 - X 2 9 - X 3 0 - X 3 1 - X 3 2 - A r g - G l n -
A r g - T y r (I I)

であり、

式中、

X 5 は、P r o および H y p からなる群から選択され、

X 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 8 は、A l a、P r o、および H y p からなる群から選択され、

X 9 は、G l n、G l y、G l u、および P r o からなる群から選択され、

X 1 0 は、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 1 1 は、A l a、A s p、G l u、および P r o からなる群から選択され、

X 1 2 は、A l a、G l y、および S e r からなる群から選択され、

X 1 3 は、A l a、G l u、S e r、T h r、および P r o からなる群から選択され、

X 1 4 は、A l a、G l u、P r o、および H y p からなる群から選択され、

X 1 5 は、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、
 X 1 6 は、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、
 X 1 7 は、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 1 8 は、G l n および G l u からなる群から選択され、
 X 1 9 は、A l a、G l u、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、
 X 2 1 は、A l a、G l u、G l n、および T y r からなる群から選択され、
 X 2 2 は、I l e、S e r、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 2 3 は、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、
 X 2 4 は、A l a、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 2 6 は、A l a、H i s、および L y s からなる群から選択され、
 X 2 8 は、T r p および T y r からなる群から選択され、
 X 2 9 は、A s n および T y r からなる群から選択され、
 X 3 0 は、H i s、T r p、および T y r からなる群から選択され、
 X 3 1 は、A l a、I l e、および L e u からなる群から選択され、
 X 3 2 は、G l n および T h r からなる群から選択され、
 半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している。

10

【0039】

直前に記載される実施形態に沿ったいくつかの実施形態において、半減期延長基は親油性置換基 X およびリンカー U からなり、前記リンカー U はアミノ酸側鎖に結合しており、前記 X は U に結合しており、前記親油性置換基 X は、15-カルボキシ-ペンタデカノイル、17-カルボキシ-ヘプタデカノイル (C 18 D A)、および 19-カルボキシ-ノナデカノイルからなる群から選択され、前記リンカー U は、1つ、2つ、または3つのサブ部分 (U 1、U 2、U 3) からなり、前記サブ部分は、G l y、G l u、- G l u、- L y s、S e r、および O E G からなる群から独立して選択される。

20

【0040】

本発明のいくつかの実施形態において、P Y Y アナログは、式：



を有する化合物であり、式中、R¹は、水素、-C(O)C₁₋₆アルキル、-C(O)C₆H₆、-C(O)C₃₋₆シクロアルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル-C₃₋₆シクロアルキル、またはC₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルキル-C₃₋₆シクロアルキルであり、
 R²は、OHまたはNHR³であり、式中、R³は、水素またはC₁₋₃アルキルであり、
 Zは、下記式 I I I のアミノ酸配列：

30

A l a - P r o - X 6 - L y s - P r o - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - X 1 6 - X 1 7 - X 1 8 - X 1 9 - T y r - X 2 1 - V a l - X 2 3 - L e u - A r g - H i s - T y r - T y r - A s n - T r p - L e u - T h r - A r g - G l n - A r g - T y r (I I I)

であり、

式中、

X 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 9 は、G l u および G l y からなる群から選択され、
 X 1 0 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 1 1 は、A l a、A s p、G l u、および P r o からなる群から選択され、
 X 1 2 は、A l a および S e r からなる群から選択され、
 X 1 3 は、A l a、G l u、S e r、T h r、および P r o からなる群から選択され、
 X 1 4 は、A l a、G l u、および P r o からなる群から選択され、
 X 1 5 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 1 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、
 X 1 7 は、I l e、L e u、T h r、および V a l からなる群から選択され、
 X 1 8 は、G l u および G l n からなる群から選択され、
 X 1 9 は、A l a、G l u、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、

40

50

X 2 1 は、G l u および T y r からなる群から選択され、

X 2 3 は、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、

半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している。

さらなる実施形態において、P Y Y アナログは、X 6、X 1 0、X 1 1、X 1 3、および X 2 3 からの少なくとも 2 つのアミノ酸が、A s p および G l u からなる群から選択される、式 I ~ I I I による化合物である。

さらなる実施形態において、P Y Y アナログは、X 6、X 1 0、および X 1 5 のうちの 1 つのみが、A l a である、前述の実施形態のいずれかによる化合物である。

【 0 0 4 1 】

本発明のさらなる実施形態において、P Y Y アナログは、式：



を有する化合物であり、式中、 R^1 は、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_6H_5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^2 は、O H または N H R^3 であり、式中、 R^3 は、水素または C_{1-3} アルキルであり、Z は、下記式 I V のアミノ酸配列：

A l a - P r o - X 6 - L y s - P r o - G l u - X 1 0 - X 1 1 - A l a - X 1 3 - X 1 4 - G l u - G l u - X 1 7 - G l n - X 1 9 - T y r - T y r - V a l - X 2 3 - L e u - A r g - H i s - T y r - T y r - A s n - T r p - L e u - T h r - A r g - G l n - A r g - T y r (I V)

であり、

式中、

X 6 は、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 1 0 は、A l a および G l u からなる群から選択され、

X 1 1 は、A l a、A s p、および G l u からなる群から選択され、

X 1 3 は、A l a、G l u、S e r、および T h r からなる群から選択され、

X 1 4 は、A l a、P r o、および H y p からなる群から選択され、

X 1 7 は、I l e および L e u からなる群から選択され、

X 1 9 は、A r g、L y s、および G l n からなる群から選択され、

X 2 3 は、A l a、G l u、および S e r からなる群から選択され、

半減期延長基は、7 位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合している。

さらなる実施形態において、P Y Y アナログは、X 6、X 1 0、X 1 1、X 1 3、および X 2 3 からの少なくとも 2 つのアミノ酸が、A s p または G l u から選択される、式 I V による化合物である。

さらなる実施形態において、P Y Y アナログは、X 6 および X 1 0 のうちの 1 つのみが、A l a である、式 I V による化合物である。

さらなる実施形態において、P Y Y アナログは、X 6 が、A l a である、前述の実施形態のうちのいずれかによる化合物である。

さらなる実施形態において、 R^1 は、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{3-6}$ シクロアルキル、または C_{1-6} アルキルである。

さらなる実施形態において、 R^1 は、水素または $-C(O)C_{1-6}$ アルキルである。

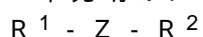
さらなる実施形態において、 R^1 は、水素または $-C(O)C_{1-4}$ アルキルである。

より具体的な実施形態において、 R^1 は、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ である。

より具体的な実施形態において、 R^2 は、N H $_2$ である。

【 0 0 4 2 】

本発明のいくつかの実施形態において、P Y Y アナログは、式：



を有する化合物であり、式中、 R^1 および R^2 は、上述の定義のうちのいずれかとして定義され、

Z は、表 1 から選択されるアミノ酸配列であり、

【 0 0 4 3 】
【 表 1 - 1 】

化合物参照 番号	配列	配列番号
1	APEKPEEDAQPEELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY	5
2	AHypEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	6
3	APEKPEEEASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	7
4	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLQRQRY	8
5	APEKPEEEVSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	9
6	APEKPEEEASPEELQRYVVSARHYYNWLTRQRY	10

10

【 0 0 4 4 】

20

30

40

50

【表 1 - 2】

7	APEKPEEDASPEELQAYYVSLRHYYNWLTRQRY	11
8	APEKPEEDASEEELQYYYVSLRHYYNWLTRQRY	12
9	APEKPEEDASPEEIQRYYVELRHYYNWLTRQRY	13
10	APEKPEADASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	14
11	APEKPEEDASPEEIQQYYVSLRHYYNWLTRQRY	15
12	APEKPEEDAPGEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	16
13	APEKPEEDAAPEELQYYYVSLRHYYNWLTRQRY	17
14	APEKPEADATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	18
15	APEKPEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	19
16	APEKPEEDASPEETQRYYVTLRHYYNWLTRQRY	20
17	APEKPEEDASPAELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	21
18	APEKPEEDAEPEELQYYYVSLRHYYNWLTRQRY	22
19	APEKPEADASPEELQYYYVSLRHYYNWLTRQRY	23
20	APEKPEEDAAPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	24
21	APEKPEEDASPEELQKYYVSLRHYYNWLTRQRY	25
22	APEKPEEDASPEELQRYYTSLRHYYNWLTRQRY	26
23	APAKPEEDASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	27
24	APEKPEEDASPEELQRYYVSLRKYYNWLTRQRY	28
25	APEKPEEEASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	29
26	APEKPPEDATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	30
27	APEKPPEDAEPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	31
28	APEKPEEDTSPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	32
29	APEKPEAPASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	33
30	APEKPEADASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	34
31	APEKPEEDASPEETQRYYVALRHYYNWLTRQRY	35
32	APEKPEEDTSPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	36
33	APEKPEEPASPEELQRYYVELRHYYNWLTRQRY	37
34	APEKPEEDASPEELQRYYVSTRHYYNWLTRQRY	38
35	APEKPEEDAAPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	39
36	APEKAEEDAEPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	40
37	APEKPEEDASPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	41
38	APEKPPEDASPEELQRYYVALRHYYNWLTRQRY	42
39	APEKPPADAEPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	43
40	APEKPEEDATPEETQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	44
41	APEKPEEEATPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	45
42	APEKPEEAASPEELQRYYVSTRHYYNWLTRQRY	46
43	APEKPEAPASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	47
44	APEKPEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	48
45	APEKPEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	49
46	APEKPEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	50
47	APEKPPADASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	51
48	APEKPEEDTEPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	52
49	APEKPEEDASPEELQYYYVELRHYYNWLTRQRY	53
50	APEKPEEDASAEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	54
51	APEKAEEEASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	55
52	APEKAEEDASEEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	56
53	APEKPEADASPEEIQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	57
54	APEKPEEDASPEELQRYYVSLRHYYNWLTRQRY	58

10

20

30

40

【 0 0 4 5 】

【表 1 - 3】

55	APEKPEEDASPEEAQRYVSLRHYYNWLTRQRY	59
56	APEKPEADAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	60
57	APEKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	61
58	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	62
59	APEKPEEDASPEETEQQYVSLRHYYNWLTRQRY	63
60	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	64
61	APEKPPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	65
62	APEKPGEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	66
63	APEKPEEDASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	67
64	APEKPGEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	68
65	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	69
66	APEKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	70
67	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	71
68	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	72
69	APEKPEEDSSAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	73
70	APEKPEEAASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	74
71	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	75
72	APEKPEEEGSPPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	76
73	APEKPEEAASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	77
74	APEKPEEDASAEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	78
75	APEKPEEDASAEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	79
76	APEKPGEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	80
77	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	81
78	APEKPEEDAEPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	82
79	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	83
80	APEKPEEAASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	84
81	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	85
82	APEKPEEDASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	86
83	APEKPEADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	87
84	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	88
85	APEKPEEDASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	89
86	APEKPEADASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	90
87	APEKPEEDSSAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	91
88	APEKPPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	92
89	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	93
90	APEKPEEDASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	94
91	APEKPEEDASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	95
92	APEKPEEDTSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	96
93	APEKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	97
94	APEKPEEDASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	98
95	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	99
96	APEKPEADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	100
97	APEKPEEDASPEELQRYVSLRAYYNWLTRQRY	101
98	APEKPEEDASPEELQRYVSALRHYYNWLTRQRY	102
99	APEKPEEDAEAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	103
100	APAKPPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	104
101	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	105
102	APEKPEEDASPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	106

10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

【表 1 - 4】

103	APAKPEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	107
104	APEKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	108
105	APEKPEEDAEPEELQEYVSLRHYYNWLTRQRY	109
106	APAKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	110
107	APEKPEEDASPEELQKYYVALRHYYNWLTRQRY	111
108	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	112
109	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	113
110	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	114
111	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	115
112	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	116
113	APEKAEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	117
114	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYHWWLTRQRY	118
115	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	119
116	APEKPEEDAAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	120
117	APAKPEEDASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	121
118	APEKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	122
119	APEKPEEASPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	123
120	APEKPGEDAEELQEYVSLRHYYNWLTRQRY	124
121	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	125
122	APEKPEEDAAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	126
123	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYHWWLTRQRY	127
124	APEKPEEDAAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	128
125	APEKPGEDASPEELQRYVSLRHYYNWATRQRY	129
126	APAKPEEDSSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	130
127	APAKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	131
128	APEKPEEDAPAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	132
129	APEKPEEDASPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	133
130	APEKPEEDTSAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	134
131	APEKAEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	135
132	APEKPEEDASPEELQRYVTLRHYYNWLTRQRY	136
133	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	137
134	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	138
135	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	139
136	APEKPEEDSSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	140
137	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	141
138	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	142
139	APEKPEEESPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	143
140	APEKPGEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	144
141	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	145
142	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	146
143	APEKPEEDATPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	147
144	APEKAEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	148
145	APEKPEEDSSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	149
146	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	150
147	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	151
148	APEKPEEDAPAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	152
149	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	153
150	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	154

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

【表 1 - 5】

151	APEKPEAEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	155
152	APEKAEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	156
153	APEKVEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	157
154	APEKPEEEASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	158
155	APEKPEEDASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	159
156	APEKPEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	160
157	APAKPEEDASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	161
158	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	162
159	APEKPEADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	163
160	APEKPEADAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	164
161	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	165
162	APEKPEEDASPEELQRYEVSLRAYYNWLTRQRY	166
163	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	167
164	APEKPEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	168
165	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	169
166	APEKPPADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	170
167	APEKPEEDASPEELQRYEVSLRHYYNWLTRQRY	171
168	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	172
169	APEKPEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	173
170	APEKPEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	174
171	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	175
172	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	176
173	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	177
174	APAKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	178
175	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	179
176	APEKPEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	180
177	APEKPEEDSSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	181
178	APEKPEEDATPEETERQRYVSLRHYYNWLTRQRY	182
179	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	183
180	APEKPEEDASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	184
181	APEKPEADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	185
182	APEKPEEDGSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	186
183	APEKPPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	187
184	APEKPEEAASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	188
185	APEKPEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	189
186	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	190
187	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	191
188	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	192
189	APEKPEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	193
190	APEKPEEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	194
191	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	195
192	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	196
193	APEKPEEDASEEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	197
194	AHypEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	198
195	APEKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	199
196	APAKPPEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	200
197	APAKPEADASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	201
198	APEKPEEDAEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	202

10

20

30

40

【 0 0 4 8 】

【表 1 - 6】

199	APEKPEEDAEPETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	203
200	APEKHypEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	204
201	APEKPQEDAEPPELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	205
202	APEKPEEDAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	206
203	APAKPEEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	207
204	APEKPEEASPEEVQRYVSLRHYYNWLTRQRY	208
205	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	209
206	APEKPEEDASPEELEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	210
207	APAKPEADAEPPELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	211
208	APEKPEEDASEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	212
209	APEKPEEDSEPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	213
210	APEKIEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	214
211	APEKPEEDATAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	215
212	APEKPEEDTAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	216
213	APEKPEETSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	217
214	APEKPEEDASEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	218
215	APEKPEEDASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	219
216	APAKPEEDASPEELEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	220
217	APEKPEEDASPAELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	221
218	APEKPEEDSSPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	222
219	APEKPEEAAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	223
220	APEKPEEASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	224
221	APEKPEEDAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	225
222	APEKPEEDASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	226
223	APEKPEEAAPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	227
224	APEKPGEEASPEELEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	228
225	APEKPGEDAEPPELEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	229
226	APEKPEEASPEETQRYVSLRHYYNWLTRQRY	230
227	APEKAEEDASPEELEQRYVSLRHYYNWLTRQRY	231
228	APEKPEEDASPEELQRYVSLRAYNWLTRQRY	232
229	APEKPEEDASPEELQRYVVSARHYYNWLTRQRY	233
230	APEKPEEDASPEELQRYVVALRHYYNWLTRQRY	234
231	APEKPEEDATPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	235
232	APAKPPEDASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	236
233	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	237
234	APAKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	238
235	APEKPEEDASHypEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	239
236	APEKPEEAPAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	240
237	APEKPEEDASPEELQRYVVEVRHYYNWLTRQRY	241
238	APEKTEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	242
239	APEKPEEDASEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	243
240	APEKPEEDASPEALQRYVSLRHYYNWLTRQRY	244
241	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	245
242	APEKPEADASAEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	246
243	APEKPEEASPEELQRYVSLRHYYNWLTRQRY	247
244	APEKPEEDAEPALQRYVSLRHYYNWLTRQRY	248

表1

10

20

30

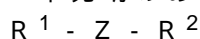
40

【0049】

半減期延長基は、7位におけるリジンのイプシロンアミノ基、または6位、10位、11位、14位、17位、21位、もしくは22位におけるリジンのイプシロンアミノ基に、または14位におけるアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖のカルボン酸基に結合している。

【0050】

本発明のある実施形態において、PYYアナログは、式：



を有する化合物であり、式中、 R^1 および R^2 は、上記に定義される通りであり、

50

Zは、表1から選択されるアミノ酸配列であり、
半減期延長基は、7位におけるリジンのイプシロンアミノ基に結合しており、親油性置換基XおよびリンカーUからなり、前記リンカーUはアミノ酸側鎖に結合しており、前記XはUに結合しており、前記リンカーUは、1つ、2つ、または3つのサブ部分(U¹、U²、U³)からなる。

いくつかの実施形態において、前記親油性置換基Xは、15-カルボキシ-ペンタデカノイル、17-カルボキシ-ヘプタデカノイル(C18DA)、および19-カルボキシ-ノナデカノイルからなる群から選択される。

【0051】

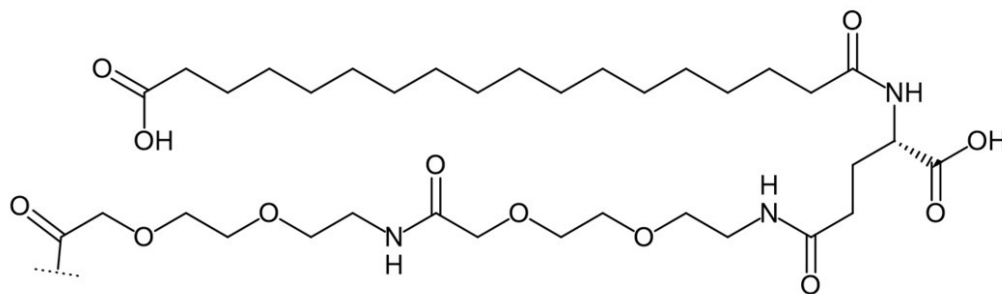
いくつかの実施形態において、前記リンカーUは、Gly、Glu、-Glu、-Lys、Ser、およびOEGからなる群から独立して選択されるか、または-GluおよびOEGからなる群から独立して選択される、1つ、2つ、または3つのサブ部分(U¹、U²、U³)からなる。

ある特定の実施形態において、前記リンカーUは、-Glu、-Glu-Glu、-Glu-OEG、OEG-OEG、-Glu-Glu-OEG、-Glu-OEG-OEGからなる群から選択される。

【0052】

具体的な実施形態において、半減期延長基は、C18DA-Glu-OEG-OEG-、すなわち、

【化2】



である。

本発明のいくつかの実施形態において、PYYアナログは、以下に定義される化合物1~化合物244からなる群から選択される化合物である。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、最大で15個のアミノ酸の改変を有する。

【0053】

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、最大で14個のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、最大で13個のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、最大で12個のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、最大で11個のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、7~15個(すなわち、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、または15個)のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、8~14個(すなわち、8個、9個、10個、11個、12個、13個、または14個)のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYYアナログは、hPYY(3-36)と比較して、

5 ~ 13 個 (すなわち、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、または 13 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、7 ~ 13 個 (すなわち、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、または 13 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、8 ~ 13 個 (すなわち、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、または 13 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、9 ~ 13 個 (すなわち、9 個、10 個、11 個、12 個、または 13 個) のアミノ酸の改変を有する。 10

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、10 ~ 13 個 (すなわち、10 個、11 個、12 個、または 13 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、8 ~ 12 個 (すなわち、8 個、9 個、10 個、11 個、または 12 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、9 ~ 12 個 (すなわち、9 個、10 個、11 個、または 12 個) のアミノ酸の改変を有する。 20

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、10 ~ 12 個 (すなわち、10 個、11 個、または 12 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、9 ~ 11 個 (すなわち、9 個、10 個、または 11 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、PYY アナログは、hPYY (3 - 36) と比較して、11 ~ 12 個 (すなわち、11 個または 12 個) のアミノ酸の改変を有する。

いくつかの実施形態において、上述の実施形態の PYY アナログまたは化合物は、塩の形態、好ましくは、薬学的に許容される塩の形態である。

本発明の PYY アナログは、ヒト NPY2 受容体 (hNPY2 - R) に結合することができる。 30

生物学的受容体への結合は、当該技術分野において公知の適切なアッセイによって測定することができる。例えば、PYY アナログの NPY2 受容体への結合は、例えば、以下の実施例 1 に記載される放射性リガンド結合競合アッセイによって評価することができる。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hNPY2 受容体に対する結合親和性 (K_i) は、100 nM 未満 (例えば、0.01 ~ 100 nM) である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hNPY2 受容体に対する結合親和性 (K_i) は、50 nM 未満 (例えば、0.01 ~ 50 nM) である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hNPY2 受容体に対する結合親和性 (K_i) は、10 nM 未満 (例えば、0.01 ~ 10 nM) である。 40

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hNPY2 受容体に対する結合親和性 (K_i) は、5 nM 未満 (例えば、0.01 ~ 5 nM) である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、hNPY2 受容体に対する結合親和性 (K_i) は、2 nM 未満 (例えば、0.01 ~ 2 nM) である。

本発明の PYY アナログは、ヒト NPY2 受容体を活性化する、すなわち、NPY2 アゴニストである。

【0054】

一般に、化合物の関連する受容体への結合によって引き起こされる細胞内シグナル伝達を測定する生物学的アッセイを使用することが好ましい。本発明の化合物 (受容体のアゴニストとして挙動する) による NPY2 受容体の活性化は、細胞内シグナル伝達経路に影 50

響を及ぼす c A M P 濃度を低減させる。したがって、受容体を発現する細胞における c A M P の低減または任意の他の好適なパラメーターを使用して、受容体に対するアゴニスト活性をモニタリングすることができる。当業者であれば、好適なアッセイ形式を認識するであろうし、その例は以下に記載されている。

【 0 0 5 5 】

E C ₅₀ 値は、所与の受容体におけるアゴニスト効力の数値尺度として使用され得る。E C ₅₀ 値は、特定のアッセイ、例えば、以下の実施例 2 に記載されるアッセイにおいて、化合物の最大活性の半分を達成するために必要とされる化合物の濃度の尺度である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h N P Y 2 受容体に対する E C ₅₀ は、1 0 0 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 n M）である。

10

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h N P Y 2 受容体に対する E C ₅₀ は、5 0 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 5 0 n M）である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h N P Y 2 受容体に対する E C ₅₀ は、1 0 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 1 0 n M）である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h N P Y 2 受容体に対する E C ₅₀ は、5 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 5 n M）である。

本発明の化合物のいくつかの実施形態において、h N P Y 2 受容体に対する E C ₅₀ は、2 n M 未満（例えば、0 . 0 0 1 ~ 2 n M）である。

【 0 0 5 6 】

上述のように、本発明の P Y Y アナログまたは化合物は、一般に、p H 7 および 6 周辺で可溶性である。可溶性を判定する方法について、当業者に公知のいくつかの技法が存在する。1 つのそのような実験は、以下の実施例 3 において説明されている。具体的な可溶性が m g / m l 単位で本明細書に提供される場合、それは、実施例 3 における可溶性判定を参照している。

20

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）において 1 . 0 m g / m l より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）において 3 . 0 m g / m l より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）において 5 . 0 m g / m l より大きい。

30

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）において 7 . 0 m g / m l 以上である。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）において 8 . 0 m g / m l 以上である。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2）において 1 . 0 m g / m l より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2）において 5 . 0 m g / m l より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2）において 7 . 0 m g / m l より大きい。

40

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2）において 8 . 0 m g / m l 以上である。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）および p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2）において 1 . 0 m g / m l より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）および p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2）において 3 . 0 m g / m l より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の P Y Y アナログまたは化合物の可溶性は、p H 6 周辺（例えば、p H 6 . 1 ± 0 . 2）および p H 7 周辺（例えば、p H 6 . 8 ± 0 . 2

50

）において 5.0 mg/ml より大きい。

いくつかの実施形態において、本発明の PYY アナログまたは化合物の可溶性は、 pH 6 周辺（例えば、 $\text{pH } 6.1 \pm 0.2$ ）および pH 7 周辺（例えば、 $\text{pH } 6.8 \pm 0.2$ ）において 6.0 mg/ml より大きい。

【0057】

いくつかの実施形態において、本発明の PYY アナログまたは化合物は、好ましい薬物動態特性を有する。この点に関して、本発明のいくつかの実施形態において、PYY アナログまたは化合物のインビボ半減期は、マウス（NMRI マウス、実施例 5 に記載される測定を参照されたい）において少なくとも 3 時間である。いくつかの実施形態において、インビボ半減期はマウスにおいて少なくとも 5 時間である。いくつかの実施形態において、インビボ半減期はマウスにおいて少なくとも 7 時間である。いくつかの実施形態において、インビボ半減期はマウスにおいて少なくとも 10 時間である。

10

本発明は、さらに、上述の PYY アナログを含む組成物を提供する。組成物は、医薬組成物であり得、薬学的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含み得る。

本発明は、さらに、上述の PYY アナログの合成のための方法を提供する。本方法は、固相または液相手法によってペプチドを合成するステップ、ならびに任意に最終産物を単離および/または精製するステップを含み得る。

【0058】

処置の方法

本発明は、上述の実施形態に記載の PYY アナログまたは化合物を対象とし、これらは、肥満および様々な肥満関連状態、疾患、または共存症、例えば、2 型糖尿病および NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）の処置および/または予防を含むがこれらに限定されない、NPY 2 受容体活性と関連するかまたはそれによって調節される疾患および/または状態の予防および/または処置において有用である。

20

【0059】

本明細書に記載される化合物は、とりわけ、体重増加を予防することまたは体重減少を促進することに有用である。「予防すること」とは、処置しない場合と比較した阻止または低減を意味し、必ずしも、体重増加の完全な停止を示すことを意味するものではない。ペプチドは、食物摂取の減少および/またはエネルギー消費の増加をもたらし得、グルコース制御および/または循環コレステロールレベルに対して有益な作用を有し得、循環 LDL レベルを低下させ、HDL / LDL 比を増加させることができる。したがって、本発明の化合物は、過剰体重によって引き起こされるかまたはそれを特徴とする任意の状態の直接的または間接的な治療、例えば、肥満、病的肥満、肥満関連の炎症、肥満関連の胆嚢疾患、および肥満関連の睡眠時無呼吸症の処置および/または予防に使用することができる。それらはまた、不適切なグルコース制御または脂質異常症（例えば、LDL レベルの上昇もしくは HDL / LDL 比の低減）によって引き起こされるかまたはそれを特徴とする肥満関連の共存症（*co-morbidity*）、2 型糖尿病、代謝症候群、高血圧症、アテローム性脂質異常症、および心臓血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢動脈疾患、卒中、または微小血管疾患、ならびにがんの状態の予防またはその処置にも使用され得る。これらの状態におけるそれらの作用は、体重に対するそれらの作用の結果であり得るかもしくはそれと関連し得るか、またはそれとは独立していてもよい。

30

40

【0060】

上述のように、上記の実施形態による PYY アナログまたは化合物は、食物摂取の低減、体重減少の促進、および体重増加の阻止または低減に有用である。結果として、それらは、肥満および様々な肥満関連状態、疾患、または共存症、例えば、2 型糖尿病、高血圧症、脂質異常症、睡眠時無呼吸症、心臓血管疾患、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、およびがんを含むがこれらに限定されない、対象における様々な状態、疾患、または障害の処置に使用され得る。対象は、少なくとも 1 つの体重関連の共存症の状態、例えば、2 型糖尿病、高血圧症、脂質異

50

常症、睡眠時無呼吸症、心臓血管疾患、脂肪肝、N A F L D、およびN A S Hが付随する肥満に罹患している場合がある。P Y Yアナログは、したがって、不適切な食欲制御、またはそれ以外では食べ過ぎ、例えば、過食性障害およびプラダー・ウィリー症候群を特徴とする状態に罹患した対象に投与され得ることが理解されるであろう。本アナログは、記載される状態の組合せの処置に使用され得ることが明らかであろう。

【0061】

したがって、本発明は、例えば、体重増加の処置、阻止、もしくは低減、体重減少の促進、および/または過剰体重の低減のための医学処置の方法において使用するためのP Y Yアナログを提供する。処置は、例えば、食欲、食事、食物摂取、カロリー摂取、および/またはエネルギー消費の制御によって達成され得る。

10

【0062】

本発明はまた、以下に限定されないが、病的肥満、外科手術前の肥満、肥満関連の炎症、肥満関連の胆嚢疾患、ならびに肥満関連の睡眠時無呼吸症および呼吸器問題、軟骨の変性、骨関節炎、ならびに肥満または過剰体重による生殖に関する健康上の併発症、例えば、不妊を含む、肥満、ならびに関連する疾患、障害、および健康状態を処置する方法において使用するための、本発明のP Y Yアナログを提供する。対象は、少なくとも1つの体重関連の共存症、例えば、2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症、睡眠時無呼吸症、心臓血管疾患、がん、脂肪肝、N A F L D、およびN A S Hが付随する肥満に罹患している場合がある。

本発明はまた、上述の状態の予防または処置の方法において使用するための本発明のP Y Yアナログを提供する。

20

したがって、本発明は、医薬品として使用するための、上述の実施形態によるP Y Yアナログまたは化合物に関する。

さらに、本発明は、N P Y 2受容体活性化と関連するかまたはそれによってモジュレートされる疾患および/または状態の処置および/または予防のための、上述の実施形態によるP Y Yアナログまたは化合物の使用に関する。

【0063】

さらに、本発明は、肥満、および様々な肥満関連状態、疾患、または併発症、例えば、2型糖尿病およびN A S H（非アルコール性脂肪性肝炎）、ならびに上述のその他のものの処置および/または予防のための、上述の実施形態によるP Y Yアナログまたは化合物の使用に関する。

30

さらなる態様において、本発明は、上述の疾患および状態の処置および/または予防のための医薬の調製のための、上述の実施形態によるP Y Yアナログまたは化合物の使用に関する。

さらなる態様において、本発明は、上述の疾患および状態の処置または予防のための方法であって、有効量の、上述の実施形態によるP Y Yアナログまたは化合物を、ヒトに投与することを含む、方法に関する。

一般式1の化合物の週ごとに適用される用量範囲は、通常、ヒトに関しては、0.01~100mg（皮下投与）である。

【0064】

40

実際の薬学的に有効な量または治療投薬量は、通常、当業者に公知の因子、例えば、患者の年齢および体重、投与の経路、ならびに疾患の重症度に依存するであろう。いずれの場合においても、化合物は、患者の固有の条件に基づいて、薬学的に有効な量を送達することを可能にする投薬量および様式で投与されるであろう。

【0065】

併用療法

本発明のP Y Yアナログは、問題の疾患または障害の処置のための別の活性な薬剤、例えば、抗肥満剤、抗糖尿病剤、代謝症候群の処置のための薬剤、抗脂質異常症剤、抗高血圧剤、プロトンポンプ阻害剤、または抗炎症剤と一緒に、併用療法の一部として投与され得る。そのような場合には、2つの活性な薬剤は、一緒または別個に、例えば、同じ医薬

50

組成物もしくは製剤中の構成要素として、または別個の製剤として提供され得る。

【0066】

したがって、本発明のペプチドは、公知のタイプの抗肥満剤と組み合わせて使用することができる。抗肥満剤は、GIPもしくはGLP-1受容体アゴニスト（GLP-1もしくはGLP-1アナログを含む）、エキセジン-4もしくはエキセジン-4アナログ、任意の他のGLP-1受容体アゴニスト、例えば、リラグルチド（Saxenda（商標））、セマグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、MK-8521、またはグルカゴン-GLP-1二重アゴニスト（例えば、HM-12525、SAR-425899、MEDI-0382、NN-9277、もしくは国際公開第WO2008/101017号、同第WO2008/152403号、同第WO2010/070252号、同第WO2010/070253号、同第WO2010/070255号、同第WO2010/070251号、同第WO2011/006497号、同第WO2011/160630号、同第WO2011/160633号、同第WO2013/092703号、同第WO2014/041195号、同第WO2015/055801号、同第WO2015/055802号、同第WO2016/166289号に記載されるもの）、オキシントモジュリンもしくはオキシントモジュリンアナログ（例えば、TT-401）、またはGLP-1/GIP二重アゴニスト（例えば、チルゼパチド、もしくは国際公開第WO2013/164483号に記載されるもの）、またはGLP-1/GIP/グルカゴン三重アゴニスト（例えば、NN-9423、もしくは国際公開第WO2015/067716号、同第WO2016/198624号、同第WO2017/116204号、同第WO2017/116205号、同第WO2018/100134号、同第WO2018/100135号に記載されるもの）であり得る。

【0067】

抗肥満剤は、アミリンまたはアミリンアナログ、例えば、プラムリンチド、NN-9838、または国際公開第WO2012/168430号、同第WO2012/168431号、同第WO2012/168432号、同第WO2015/040182号、同第WO2015/071229号、同第WO2016/146739号、同第WO2018/046719号、もしくは同第WO2018/172390号に開示されるアミリン（もしくはカルシトニン）アナログであり得る。

【0068】

あるいは、抗肥満剤は、Orlistat（商標）、Sibutramine（商標）、フェンテルミン、メラニン凝集ホルモン受容体1アンタゴニスト、CCK、レプチンアナログ、GOAT阻害剤、グレリン受容体アンタゴニスト、さらなる神経ペプチドY（NPY）アナログ、NPY4受容体アゴニスト、NPY5受容体アンタゴニスト、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、ベータ-3アゴニスト、リパーゼ阻害剤、ヒト臍島前駆（proIslet）ペプチド（HIP）、メラノコルチン受容体4アゴニスト、ならびにこれらのアナログであり得る。

【0069】

さらに、本発明のペプチドは、メトホルミン、スルホニル尿素、グリニド、DPP-IV阻害剤、グリタゾン、GLP-1受容体アゴニスト（GLP-1もしくはGLP-1アナログを含む）、エキセジン-4もしくはエキセジン-4アナログ、任意の他のGLP-1受容体アゴニスト、例えば、リラグルチド（Victoza（商標））、セマグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、MK-8521、またはグルカゴン-GLP-1二重アゴニスト（例えば、HM-12525、SAR-425899、MEDI-0382、NN-9277、もしくは国際公開第WO2008/101017号、同第WO2008/152403号、同第WO2010/070252号、同第WO2010/070253号、同第WO2010/070255号、同第WO2010/070251号、同第WO2011/006497号、同第WO2011/160630号、同第WO2011/160633号、同第WO2013/092703号、同第WO2014/041195号、同第WO2015/055801号、同第WO2015/055802号、同

第WO2016/166289号に記載されるもの)、オキシントモジュリンもしくはオキシントモジュリンアナログ(例えば、TT-401)、またはSGLT2阻害剤(つまり、ナトリウム-グルコース輸送の阻害剤、例えば、グリフロジン、例えば、エンバグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、もしくはイブラグリフロジン)、GPR40アゴニスト(FFAR1/FFA1アゴニスト、例えば、ファシグリファミン)、またはインスリンもしくはインスリンアナログを含むがこれらに限定されない、公知のタイプの抗糖尿病剤と組み合わせる投与された場合に、なんらかの利益を有し得る。適切なインスリンアナログの例としては、Lantus(商標)、Novorapid(商標)、Humalog(商標)、Novomix(商標)、Actraphane(商標)、HMM、Levemir(商標)、Degludec(商標)、およびApidra(商標)が挙げられるが、これらに限定されない。この関連における他の関連する抗糖尿病剤としては、GLP-1受容体アゴニスト、例えば、エキセナチド(Byetta(商標)およびBydureon(商標)エキセンジン-4)、ならびにByettaLAR(商標)、ならびにリキシセナチド(Lyxumia(商標))が挙げられる。

【0070】

より具体的な実施形態によると、本発明のPYYアナログは、
- リラグルチド、セマグルチド、デュラグルチド、およびアルビグルチド、または国際公開第WO2011/006497号、同第WO2014/041195号、同第WO2015/055801号、同第WO2015/055802号、同第WO2016/166289号に記載されるグルカゴン-GLP-1二重アゴニストからなる群から選択される、GLP-1受容体アゴニスト、
- プラムリンチド、または国際公開第WO2012/168430号、同第WO2012/168431号、同第WO2012/168432号、同第WO2015/040182号、同第WO2016/146739号、もしくは同第WO2018/046719号に開示されるアミリンアナログからなる群から選択される、アミリン受容体アゴニスト、
と一緒に併用療法の一部として投与される。

【0071】

本発明のペプチドは、さらに、高血圧症、脂質異常症、炎症、および血小板機能を処置する、心臓血管疾患を標的とする医薬と組み合わせる、使用され得る。高血圧症を処置する医薬は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断剤、利尿剤、ベータ遮断剤、またはカルシウムチャネル遮断剤を含むがこれらに限定されない群から選択され得る。

本発明のペプチドは、なおもさらに、スタチン、フィブラート、ナイアシン、PSCK9(プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型)阻害剤、またはコレステロール吸収阻害剤を含むがこれらに限定されない、公知のタイプの抗脂質異常症剤と組み合わせる使用され得る。

【0072】

本発明のペプチドはまた、ベンズイミダゾール誘導体型またはイミダゾピリジン誘導体型の薬剤、例えば、Omeprazole(商標)、Lansoprazole(商標)、Dexlansoprazole(商標)、Esomeprazole(商標)、Pantoprazole(商標)、Rabeprazole(商標)、Zolpidem(商標)、Alpidem(商標)、Saripidem(商標)、またはNecopidem(商標)を含むがこれらに限定されない、公知のタイプのプロトンポンプ阻害剤(すなわち、 H^+/K^+ -ATPaseの阻害剤としての薬理学的活性を有する薬剤)と組み合わせる使用され得る。

【0073】

加えて、抗炎症処置に関して、本発明のペプチドは、ステロイドおよびコルチコステロイド、例えば、ベクロメタゾン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、およびヒドロコルチゾン、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、例えば、プロピオン酸誘導体(例えば、アルミ

ノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸 (bucloxic acid)、カプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ビルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、およびチオキサプロフェン)、酢酸誘導体 (例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパック、オキシピナク、スリンダク、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン、およびゾメピラク)、フェナム酸誘導体 (例えば、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルミン酸、およびトルフェナム酸)、ピフェニルカルボン酸誘導体 (例えば、ジフルニサルおよびフルフェニサル)、オキシカム (例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、およびテノキシカム)、サリチレート (例えば、アセチルサリチル酸およびスルファサラジン)、ならびにピラゾロン (例えば、アパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、およびフェニルブタゾン)、COX II 阻害剤、例えば、ロフェコキシブおよびセレコキシブ、インターフェロンベータの調製物 (例えば、インターフェロンベータ-1a またはインターフェロンベータ-1b)、ならびにある特定の他の化合物、例えば、5-アミノサリチル酸、ならびにそれらのプロドラッグおよび薬学的に許容される塩を含むがこれらに限定されない、公知のタイプの抗炎症剤と組み合わせて投与された場合に、有益であり得る。

10

20

【0074】

調製

ペプチドの固相合成のための一般的な手順

すべてのペプチドは、Iris Biotech GmbH または Rapp Polymer GmbH によって供給される Tentagel S RAM 樹脂 (ローディング 0.23 ~ 0.25 mmol/g、ビーズサイズ 90 μm) 上で標準的な Fmoc に基づく固相ペプチド化学によって合成した。

【0075】

以下の保護アミノ酸を使用した: Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Lys(Dde)-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH。別途示されていない限り、L 形態のアミノ酸構築ブロックを利用した。18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸 (C18DA(tBu))、2-[2-[2-[2-[2-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル-アミノ)エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]エトキシ]エトキシ]酢酸 (Fmoc-OEG-OEG-OH)、2-[2-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)エトキシ]エトキシ]酢酸 (Fmoc-OEG-OH)、および Fmoc-Glu-OtBu などの (これらに限定されない)、保護された構築ブロックを使用して、固相ペプチド合成 (SPPS) によって、モジュラー半減期延長基を構築した。

30

40

【0076】

アミノ酸、Fmoc-Glu-OtBu、Oxyma、および DIC は、標準的な供給業者、例えば、Bachem、Novabiochem、ABCR、Iris Biotech GmbH、Sigma-Aldrich から購入した。18-(tert-ブトキシ)-18-オキソオクタデカン酸 (C18DA(tBu)) は、Cool Pharm Ltd. または AstraTech により提供され、2-[2-[2-[2-[2-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル-アミノ)エトキシ]エトキシ]

50

シ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (Fmoc-OEG-OEG-OH) は、ABC R GmbH & Co. KG、またはIris Biotech GmbHにより提供され、2-[2-[2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)エトキシ]エトキシ]酢酸 (Fmoc-OEG-OH) は、Combi Blocks Inc.、Iris Biotech GmbH、またはHangzhou APIChem Technology Co., Ltd.により提供され、3-メチルブタン酸は、Sigma-Aldrich GmbHにより提供された。

C末端から開始されるペプチドのアセンブリを、N末端キャッピング基に到達するまで、それぞれの配列に従ってN末端に向かった段階的な鎖伸長によって達成した。分枝状アミノ酸の側鎖、例えば、Lys(Dde)の脱保護の後に、半減期延長基のアセンブリを行った。

10

PYYアナログは、切断/脱保護またはHPLC精製により、TFA塩として得た。トリフルオロアセテートを、一般的な手順、例えば、樹脂-イオン交換手順によって、例えば、Roux, St. et al. J. Pept. Sci. 2008; 14: 354-359に開示されるように、交換した。

【0077】

合成方法1(S01)

ペプチドを、Fmoc戦略を使用して、Tentagel S RAM樹脂上で0.25 mmolの規模で、CEM Liberty Blue Peptide Synthesizer上でマイクロ波支援固相ペプチド合成(SPPS)によって合成した。

20

【0078】

DMF中の好適に保護されたアミノ酸4当量(0.2 mol/l、5 ml)、DMF中のOxyma 4当量(1 mol/l、1 ml)、およびDMF中のDIC 8当量(1 mol/l、2 ml)を用いて、90 で4分間、アミノ酸の標準的なカップリングを行った。Fmoc-Arg(Pbf)-OHは、90 で4分間、2回カップリングさせ、Fmoc-His(Trt)-OHは、50 で12分間、2回カップリングさせ、Fmoc-Glu-OtBuは、50 で12分間、4回カップリングさせた。Fmoc-OEG-OH、Fmoc-OEG-OEG-OH、およびC18DA(tBu)は、90 で4分間、2回カップリングさせた。N末端のキャッピングは、3-メチルブタン酸を90 で4分間、3回カップリングさせることによって達成した。

30

N Fmoc脱保護を、20%ピペリジン/DMF(10 ml)を用いて、90 で1分間行った。Lys(Dde)基の脱保護は、DMF中5%ヒドラジンヒドレート(10 ml)を用いて、90 で3分間、2回行った。

【0079】

未加工の産物を、樹脂上においてDCMで洗浄し、乾燥させた後に切断した。樹脂からの切断および脱保護は、95% TFA/水(10 ml)およびトリイソプロピルシラン(250 μ l)の混合物を用いて、42 で40分間行った。粗製ペプチドを、低温ジエチルエーテルで沈降させ、50%アセトニトリル/水中に溶解させ、分取HPLC(P01)によって精製した。

合成方法2(S02)

40

ペプチドを、0.2 mmolの規模で、MultiSynTech SYRO II上でSPPSによって合成した。

0.5 mol/l Oxyma-DMF溶液中に溶解させた好適に保護されたアミノ酸4当量(0.5 mol/l、1.6 ml)、およびDMF中のDIC 4.5当量(0.5 mol/l、1.8 ml)を使用して、アミノ酸の標準的なカップリングを達成した。Fmoc-Phe-OHを、0.5 mol/lのOxyma-NMP中に溶解させ、4当量を、カップリングに使用した(0.5 mol/l、1.6 ml)。

【0080】

C末端から開始して最初の15個のアミノ酸のカップリング時間は、室温で2時間であった。後続のカップリングは、二重カップリングによって実現した(室温で2時間を2回

50

）。N末端のキャッピングは、3 - メチルブタン酸を用いたカップリングによって達成した（室温で2時間を2回）。Lys（Dde）基の脱保護は、DMF中5%ヒドラジンを使用して選択的に行い（室温で5分間を5回、4ml）、続いて、4当量のFmoc-OEG-OEG-OH（室温で2時間を3回）、4当量のFmoc-Glu-OtBuおよび4当量のC18DA（tBu）（室温で2時間を2回）のカップリングを行った。

N Fmoc脱保護は、NMP中40%ピペリジン（4ml）を使用して3分間行った後、NMP中20%ピペリジン（4ml）を使用して室温で15分間行った。

【0081】

室温で4時間または45 で45分間、95:2:1:2のTFA:DODT:TES:水を15ml添加することによって、ペプチドを樹脂から切断し、側鎖を脱保護した。ペプチドを、低温ジエチルエーテルで沈降させ、アセトニトリル/水中に溶解させ、分取HPLC（P02）によって精製した。

10

合成方法3（S03）

ペプチドを、0.2mmolの規模で、Biotage Alstra Synthesizer上でマイクロ波支援SPPSを使用して合成した。

0.5mol/l Oxyma-DMF溶液中に溶解させた好適に保護されたアミノ酸5当量（0.5mol/l、2ml）、およびDMF中のDIC 5当量（0.5mol/l、2ml）を使用して、アミノ酸の標準的なカップリングを達成した。C末端から開始して最初の15個のアミノ酸のカップリングは、75 で5分間加熱することによって達成した。後続のカップリングは、二重カップリング（75 で5分間を2回）によって実現した。

20

N Fmoc脱保護は、DMF中20%ピペリジンを使用して30秒間行った後、20%ピペリジンを使用して75 で3分間行った。

【0082】

以下には特別な条件を使用した：Fmoc-His（Trt）-OHのカップリング（50 で12分間を2回）および後続の室温でのFmoc脱保護（DMF中20%ピペリジンで3分間、続いてDMF中20%ピペリジンで10分間）；Fmoc-Glu-OtBu（75 で6分間を2回）およびFmoc-Arg（Pbf）-OH（75 で5分間を2回）のカップリング；Fmoc-Asp（tBu）-OHのカップリングおよび後続の室温におけるFmoc脱保護（DMF中20%ピペリジンで3分間、続いてDMF中20%ピペリジンで10分間）；DMF中5%ヒドラジンを用いたDde脱保護（室温で5分間を5回）；4当量のFmoc-OEG-OEG-OH（75 で10分間を3回）および2.5当量のC18DA（tBu）（75 で10分間を2回）のカップリング。

30

樹脂からの切断および側鎖の脱保護は、95:2:1:2のTFA:DODT:TES:水8mlを添加することによって、室温で4時間または45 で45分間行った。粗製ペプチドを低温ジエチルエーテルで沈降させ、50%アセトニトリル/水中に溶解させ、分取HPLC（P02）によって精製した。

【0083】

精製方法1（P01）

粗製ペプチドを、分取ポンプG1361A、ダイオードアレイ検出器G1315B、質量分析計G1956B、および画分収集装置CTC PAL IFCを有するAgilent分取HPLC-MSシステムを使用して、逆相クロマトグラフィーによって精製した。Waters XSelect CSH Prep C18カラム（130、5μm、OBD、30mm×150mm）は、静止相としての機能を果たした。移動相に、ある勾配の緩衝液A（H₂O中0.1% TFA）および緩衝液B（ACN中0.1% TFA、勾配：44分間にわたって20~42%）を、40 において50ml/分の流速で流した。関連する画分をプールし、凍結乾燥させた。最終産物を、HPLC-MS解析（A01）によって特徴付けた。

40

【0084】

精製方法2（P02）

50

粗製ペプチドを、C8カラム (Reprosil Gold 200、5 μm、40 mm×250 mm)、分取ポンプ (waters 2545)、UV/VIS検出器 (Waters 2489)、およびWaters画分収集装置IIIを有するWaters分取HPLCを使用して、逆相HPLCによって精製した。移動相に、ある勾配の緩衝液A (H₂O中0.1% TFA) および緩衝液B (ACN中0.1% TFA、勾配：10分間にわたって35～45%) を、室温において50 ml / 分の流速で流した。関連する画分を分析し、プールし、凍結乾燥させた。最終産物を、UPLC-MS解析 (A02) によって特徴付けた。

【0085】

解析方法1 (A01)

ペプチドの純度および質量を、3100 Mass Detectorを装備したWaters Acquity HPLCシステムを使用して、Kinetex C8カラム (Phenomenex、100、2.6 μm、4.6 mm×150 mm) においてHPLC-MS解析によって判定した。分析は、緩衝液A (H₂O中0.3% TFA) および緩衝液B (ACN中0.24% TFA) での勾配溶出によって、40 の温度で行った。勾配および流速の詳細を以下の表に要約する。保持時間および質量を記録した。

【0086】

方法の名称:	A01	勾配/溶媒時間[分]	溶液% [水0.3% TFA(体積/体積)]	溶液% [ACN 0.24% TFA(体積/体積)]	流速[ml/分]	温度[°C]
デバイスの説明:	3100 MSを有するWaters Acquity	0.0	65.0	35.0	0.5	40.0
カラム:	Kinetex C8_4.6×150mm_2.6 μm	15.0	45.0	55.0	0.5	40.0
カラム製造者:	Phenomenex	16.0	10.0	90.0	1.0	40.0
		17.01	65.0	35.0	1.0	40.0
		18.0	65.0	35.0	1.0	40.0

【0087】

解析方法2 (A02)

Waters AcquityクラスHにおいて、SQ Detector 2 (ESI、Waters) に接続されたWaters Acquity UPLC C18カラム (ペプチドCSH (商標) 130、1.7 μm、2.1 mm×100 mm)、ならびに勾配流の緩衝液C (H₂O中0.3% TFA) および緩衝液D (10% H₂O + ACN中0.3% TFA; 14分間にわたって38～48%のD) を使用して、UPLC-MS解析を行った。

【0088】

略語の一覧

ACN: アセトニトリル

Boc: tert - ブトキシカルボニル

C18DA (tBu): 18 - (tert - ブトキシ) - 18 - オキソオクタデカン酸

DPBS: ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水

DCM: ジクロロメタン

DIC: ジイソプロピルカルボジイミド

DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン

D d e : (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシ - 1 - イリデン) エチル
 D M F : N , N - ジメチルホルムアミド
 D O D T : 3 , 6 - ジオキサ - 1 , 8 - オクタンジチオール
 F m o c : 9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル
 F m o c - O E G - O H : 2 - [2 - [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニルアミノ) エトキシ] エトキシ] 酢酸
 F m o c - O E G - O E G - O H : 2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル - アミノ) エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] エトキシ] エトキシ] 酢酸
 H T R F : 均一性時間分解蛍光
 I B M X : 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン
 i V a l : 3 - メチルブタノイル (イソバレリアノイル)
 M R T : 平均滞留時間
 N M P : 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン
 O x y m a : 2 - シアノ - 2 - (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチルエステル
 O E G : 2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] 酢酸
 P b f : 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
 R t : 保持時間
 R T : 室温
 S P P S : 固相ペプチド合成
 t B u : t e r t - ブチル
 T r t : トリチル
 T E S : トリエチルシラン
 T F A : トリフルオロ酢酸

10

20

以下の化合物を合成した。すべての化合物は T F A 塩として得た。

【 0 0 8 9 】

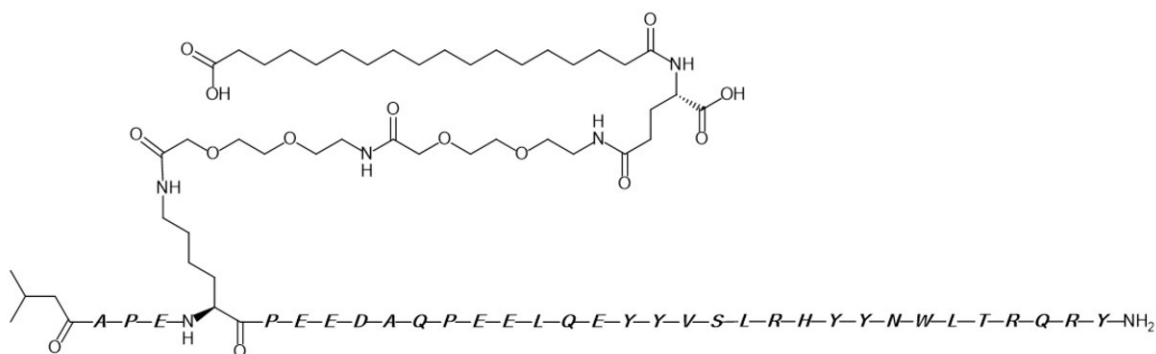
化合物 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 Q , 1 8 Q , 1 9 E , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
 i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A Q P E E L Q E Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

【 0 0 9 0 】

【 化 3 】



40

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 1 0 . 1 7 分、 m / 3 : 1 6 6 8 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 :

50

-

【0091】

化合物 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 5 H y p , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A H y p E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

10

分子量 (計算値) : 5003.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.29分、m / 3 : 1668.0、m / 4 : -、m / 5 : -

【0092】

化合物 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 15 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

20

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P A E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4943.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.86分、m / 3 : -、m / 4 : 1237.0、m / 5 : -

【0093】

化合物 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L , 32 Q] h P Y Y (4 - 36)

30

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L Q R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5014.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.31分、m / 3 : 1672.0、m / 4 : -、m / 5 : -

【0094】

化合物 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 12 V , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

40

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E V S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5029.7 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.02分、m / 3 : -、m / 4 : 1258.0、m / 5 :

-

50

【 0 0 9 5 】

化合物 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 4 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q R Y Y V S A R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 3 2 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 1 . 0、m / 5 : -

10

【 0 0 9 6 】

化合物 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 1 9 A , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q A Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 0 2 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 0 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 2 6 . 0、m / 5 : -

20

【 0 0 9 7 】

化合物 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 E , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E E E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 9 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 2、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 1 2 . 7 5 分、m / 3 : 1 6 6 5 . 3、m / 4 : 1 2 4 8 . 9、m / 5 : 9 9 9 . 2

30

【 0 0 9 8 】

化合物 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 I , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E I Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 6 0 分、m / 3 : 1 6 7 7 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

40

50

【 0 0 9 9 】

化合物 1 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 1 7 . 5 D a

10

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 1 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 0 . 0、m / 5 : -

【 0 1 0 0 】

化合物 1 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 I , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E I Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

20

分子量 (計算値) : 4 9 5 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 9 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 1 . 0、m / 5 : -

【 0 1 0 1 】

化合物 1 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 P , 1 4 G , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A P G E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

分子量 (計算値) : 4 9 5 7 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 8 7 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 0 . 0、m / 5 : -

【 0 1 0 2 】

化合物 1 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P E E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

40

分子量 (計算値) : 4 9 4 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 7 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 7 . 0、m / 5 : -

50

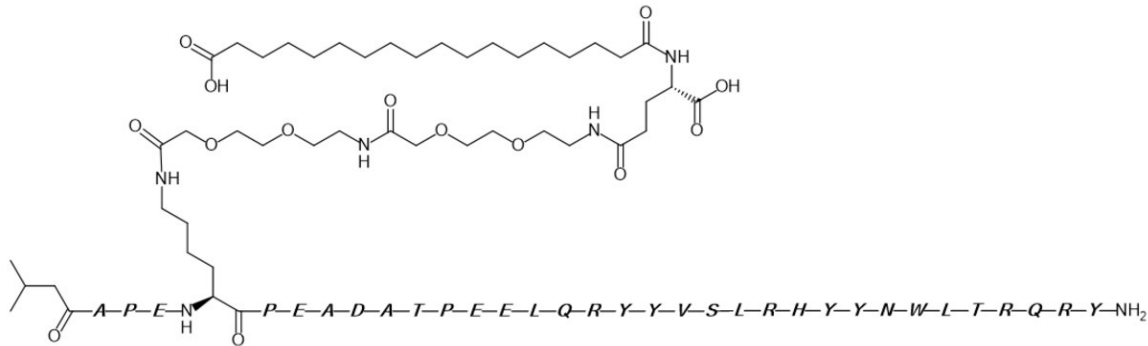
【 0 1 0 3 】

化合物 1 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 3 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A T P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 化 4 】

10



20

分子量 (計算値) : 4 9 4 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 9 6 分、 m / 3 : 1 6 4 8 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 : -

【 0 1 0 4 】

化合物 1 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 I , 1 8 Q , 2 1 E , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E I Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

分子量 (計算値) : 4 9 5 3 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 2 2 分、 m / 3 : 1 6 5 2 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 : -

【 0 1 0 5 】

化合物 1 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 T , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q R Y Y V T L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

40

分子量 (計算値) : 4 9 8 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 2 8 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 4 8 . 0 、 m / 5 : -

【 0 1 0 6 】

化合物 1 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2

50

- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P A
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 7 分、m / 3 : 1 6 4 3 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 0 7 】

10

化合物 1 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E
E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 2 7 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 1 . 0、m / 5 : -
-

20

【 0 1 0 8 】

化合物 1 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E
E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 0 1 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 0 分、m / 3 : 1 6 3 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 0 9 】

30

化合物 2 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P E
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 7 2 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 3 . 0、m / 5 : -
-

40

【 0 1 1 0 】

化合物 2 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2

50

- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 19 K , 22 V , 28 Y , 30 W ,
31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q K Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4959 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 62 分、m / 3 : -、m / 4 : 1241 . 0、m / 5 : -
【 0 1 1 1 】

10

化合物 2 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 T , 28 Y , 30 W , 31 L]
h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q R Y Y T S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4989 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 63 分、m / 3 : 1664 . 0、m / 4 : -、
【 0 1 1 2 】

20

化合物 2 3

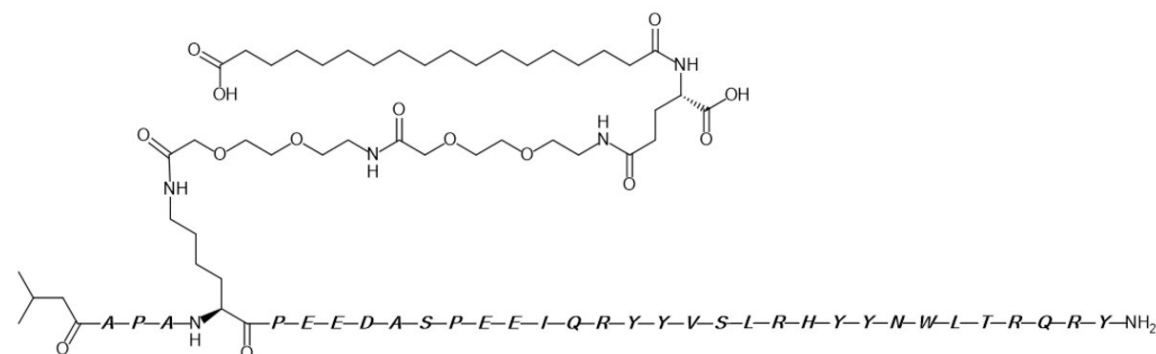
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 3
0 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 1 1 3 】

30

【 化 5 】



40

分子量 (計算値) : 4929 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 82 分、m / 3 : -、m / 4 : 1233 . 0、m / 5 : -
【 0 1 1 4 】

化合物 2 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ

50

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R K Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 0 分、m / 3 : 1 6 6 1 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 1 5 】

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S A E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

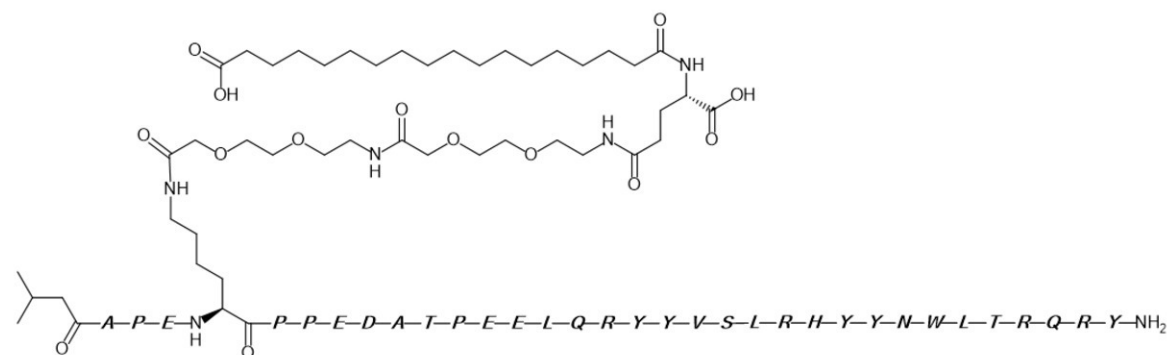
合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 7 4 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 5 . 0、m / 5 : -

化合物 2 6
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 P , 1 3 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A T P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【化 6】



合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 4 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 3 . 0、m / 5 : -
【 0 1 1 8 】

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A E P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 1 1 分、m / 3 : 1 6 6 7 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

化合物 28

10

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D T S P E
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、 R t : 9 . 7 7 分、 m / 3 : 1 6 8 8 . 0、 m / 4 : -、 m / 5 : -

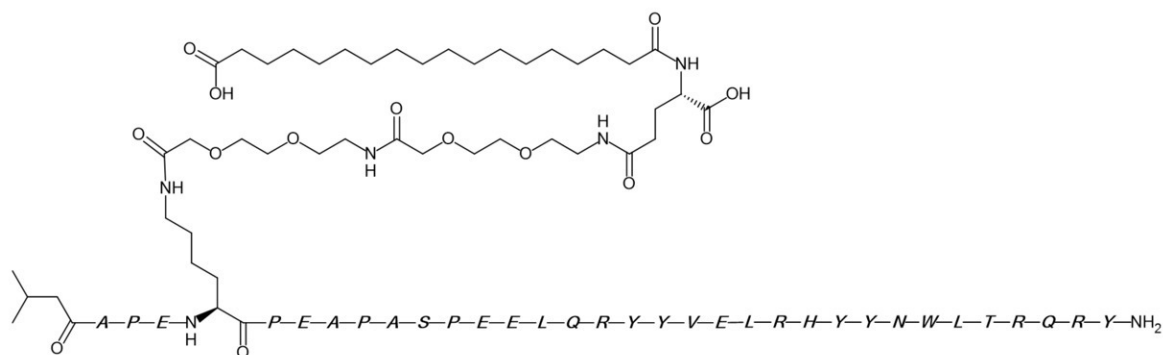
20

化合物 29

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A P A S P E
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

【化 7】



40

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 7 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 9 . 0、m / 5 : -

化合物 30

50

シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 4 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S E E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 6 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 4 7 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 1 . 0、m / 5 : -

【 0 1 2 3 】

化合物 3 1

10

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 6 分、m / 3 : 1 6 5 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 : - 20

【 0 1 2 4 】

化合物 3 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 2 T , 1 8 Q , 2 1 E , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D T S P E E L Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 8 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 4 6 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 7 . 0、m / 5 : -

【 0 1 2 5 】

化合物 3 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 P , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E P A S P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 1 . 7 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 5 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 4 . 0、m / 5 : -

【 0 1 2 6 】

化合物 3 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 4 T , 2 8 Y , 3 0 W ,

50

3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q R Y Y V S T R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 5 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 0 分、m / 3 : 1 6 6 0 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 2 7 】

化合物 3 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

10

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P E
E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 4 5 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 0 . 0、m / 5 : -
【 0 1 2 8 】

化合物 3 6

20

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 1 3 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3
0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E D A E P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 3 4 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 2 . 0、m / 5 :
-
【 0 1 2 9 】

30

化合物 3 7

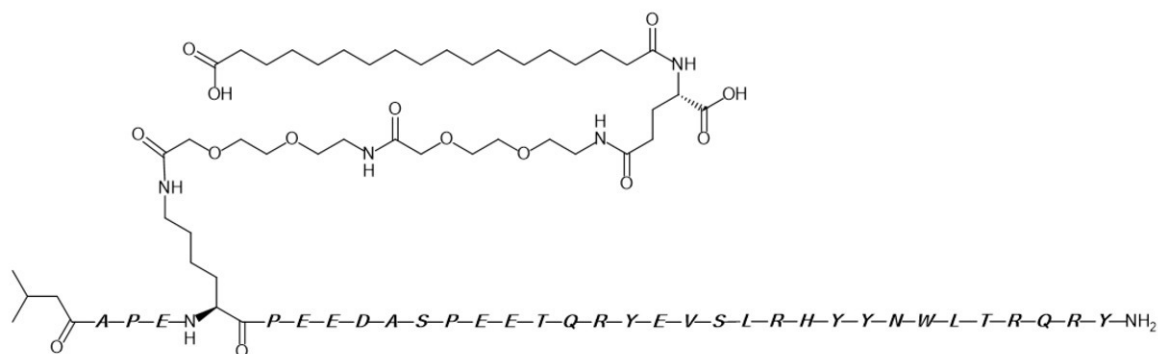
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 T , 1 8 Q , 2 1 E , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E T Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

40

【 0 1 3 0 】

【化 8】



10

分子量（計算値）：4941.5 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：8.97分、m/3：1649.0、m/4：-、m/5：-

【0131】

化合物 38

N{アルファ - 4} - (3 - メチルブタノイル) - N{イプシロン - 7} - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ} エトキシ) アセトアミド] エトキシ} エトキシ) アセトアミド] - [4A, 7K, 9P, 18Q, 22V, 23A, 28Y, 30W, 31L] hPYY (4 - 36)

20

iVal - APEK (C18DA - gGlu - OEG1 - OEG2 -) PPEDASPE ELQRY YVALRHYYNWLTRQRY - NH₂

分子量（計算値）：4939.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.75分、m/3：-、m/4：1236.0、m/5：-

【0132】

化合物 39

N{アルファ - 4} - (3 - メチルブタノイル) - N{イプシロン - 7} - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ} エトキシ) アセトアミド] エトキシ} エトキシ) アセトアミド] - [4A, 7K, 9P, 10A, 13E, 18Q, 22V, 28Y, 30W, 31L] hPYY (4 - 36)

30

iVal - APEK (C18DA - gGlu - OEG1 - OEG2 -) PPADAEPE ELQRY YVSLRHYYNWLTRQRY - NH₂

分子量（計算値）：4939.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.18分、m/3：-、m/4：1236.0、m/5：-

【0133】

化合物 40

N{アルファ - 4} - (3 - メチルブタノイル) - N{イプシロン - 7} - [2 - (2 - {2 - [2 - (2 - {2 - [(4S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ} エトキシ) アセトアミド] エトキシ} エトキシ) アセトアミド] - [4A, 7K, 9E, 13T, 17T, 18Q, 22V, 28Y, 30W, 31L] hPYY (4 - 36)

iVal - APEK (C18DA - gGlu - OEG1 - OEG2 -) PEEDATPE ETQRY YVSLRHYYNWLTRQRY - NH₂

分子量（計算値）：4989.6 Da

50

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 8 . 8 4 分、m / 3 : 1 6 6 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 3 4 】

化合物 4 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 3 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A T P E 10
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 5 . 7 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 3 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 5 . 0、m / 5 : -
【 0 1 3 5 】

化合物 4 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 4 T , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E 20
E L Q R Y Y V S T R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 3 1 . 5 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 3 5 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 4 . 0、m / 5 : -
【 0 1 3 6 】

化合物 4 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 1 P , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A P A S P E 30
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 1 1 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 6 分、m / 3 : 1 6 3 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 3 7 】

化合物 4 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 I] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E 40
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W I T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 6 6 分、m / 3 : 1 6 6 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : - 50

【 0 1 3 8 】

化合物 4 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 6 S , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E S L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 9 . 6 D a

10

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 6 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 0 . 0、m / 5 : -

【 0 1 3 9 】

化合物 4 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

20

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 0 分、m / 3 : 1 6 6 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 1 4 0 】

化合物 4 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 P , 1 0 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

30

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P A D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 8 9 7 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 6 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 2 4 . 0、m / 5 : -

【 0 1 4 1 】

化合物 4 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 2 T , 1 3 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

40

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D T E P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 5 9 . 7 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 0 8 分、m / 3 : 1 6 8 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 1 4 2 】

50

化合物 49

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 19 Q , 22 V , 23 E , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q Q Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5001.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.95分、m / 3 : -、m / 4 : 1251.0、m / 5 : -
【 0143 】

10

化合物 50

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 I] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W I T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4961.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.33分、m / 3 : -、m / 4 : 1241.0、m / 5 : -
【 0144 】

20

化合物 51

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 11 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E E A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4975.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.07分、m / 3 : 1659.0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0145 】

30

化合物 52

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 14 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E D A S E E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4993.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.76分、m / 3 : -、m / 4 : 1249.0、m / 5 : -

40

50

【 0 1 4 6 】

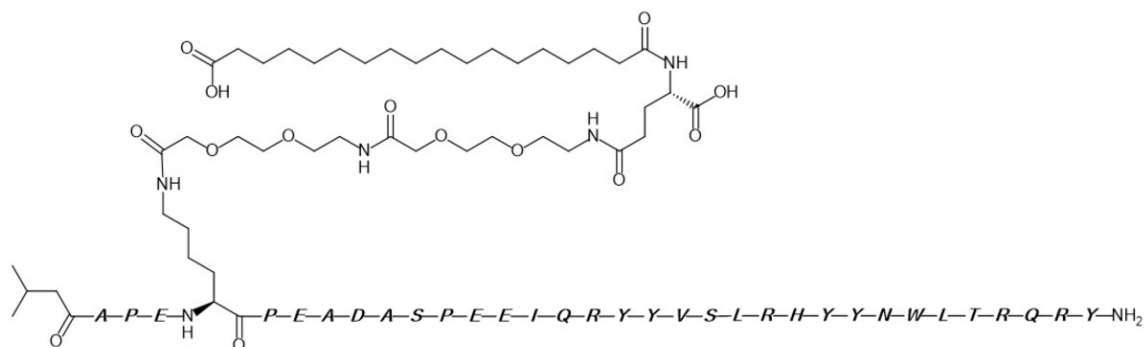
化合物 5 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 10 A , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)
i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 1 4 7 】

10

【 化 9 】



20

分子量 (計算値) : 4 9 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 2 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 3 . 0、m / 5 : -

【 0 1 4 8 】

化合物 5 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)
i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

分子量 (計算値) : 4 9 8 7 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 7 分、m / 3 : -、m / 4 : -、m / 5 : 9 9 7 . 0

【 0 1 4 9 】

化合物 5 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 17 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)
i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E A Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

40

分子量 (計算値) : 4 9 4 5 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 5 分、m / 3 : 1 6 4 9 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 1 5 0 】

化合物 5 6

50

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 10 A , 13 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A E P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4971.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.17分、m / 3 : -、m / 4 : 1244.0、m / 5 : 10

【 0151】

化合物 57

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 A , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4961.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.50分、m / 3 : -、m / 4 : 1241.0、m / 5 : 20

【 0152】

化合物 58

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4959.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.87分、m / 3 : -、m / 4 : 1241.0、m / 5 : -

【 0153】

化合物 59

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 17 T , 18 E , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4948.5 Da

合成および精製の方法 : S 02、P 02

L C M S : A 02、R t : 13.67分、m / 3 : 1651.0、m / 4 : 1238.0、m / 5 : 990.5

【 0154】

化合物 6 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 A , 18 E , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4916 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10 . 30 分、m / 3 : -、m / 4 : 1230 . 0、m / 5 : -

10

【 0 1 5 5 】

化合物 6 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 P , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A S P E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4955 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 51 分、m / 3 : -、m / 4 : 1240 . 0、m / 5 : -

20

【 0 1 5 6 】

化合物 6 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 18 E , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E E L E R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4916 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 91 分、m / 3 : -、m / 4 : -、m / 5 : 983 . 0

30

【 0 1 5 7 】

化合物 6 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 26 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R A Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4921 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10 . 10 分、m / 3 : 1641 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

40

【 0 1 5 8 】

50

化合物 6 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4915 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 65 分、m / 3 : 1639 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 159 】

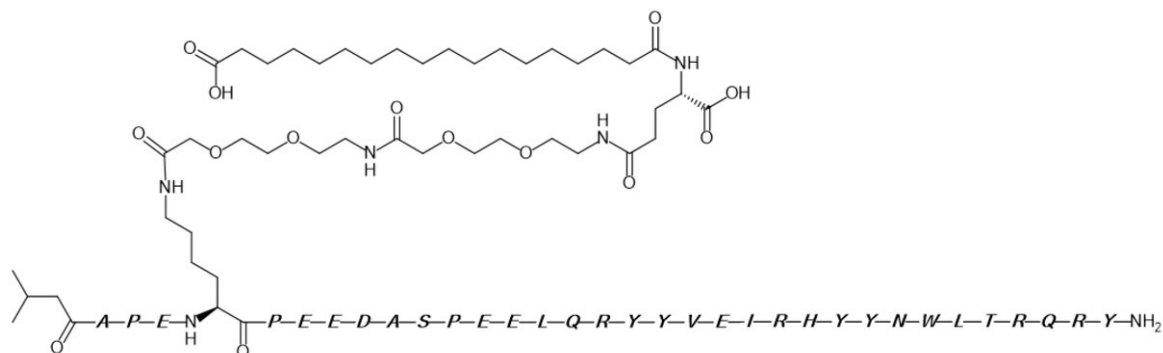
化合物 6 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 23 E , 24 I , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V E I R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 160 】

【 化 10 】



分子量 (計算値) : 5029 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 82 分、m / 3 : -、m / 4 : 1258 . 0、m / 5 : -
【 0 161 】

化合物 6 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 A , 17 T , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4949 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 61 分、m / 3 : -、m / 4 : 1238 . 0、m / 5 : -
【 0 162 】

化合物 6 7

10

20

30

40

50

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 12 S , 13 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D S A P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4987.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.60分、m / 3 : -、m / 4 : 1248.0、m / 5 : 10

【 0163】

化合物 68

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 18 Q , 19 A , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q A Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4916.5 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.13分、m / 3 : -、m / 4 : 1230.0、m / 5 : 20

【 0164】

化合物 69

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 12 S , 14 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D S S A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4977.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.26分、m / 3 : -、m / 4 : 1245.0、m / 5 : 30

【 0165】

化合物 70

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 A , 18 Q , 21 E , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E E L Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4909.5 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.55分、m / 3 : 1638.0、m / 4 : -、m / 5 : - 40

【 0166】

50

化合物 7 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 15 S , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P S E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4959 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 96 分、m / 3 : -、m / 4 : 1242 . 0、m / 5 : -
【 0 167 】

10

化合物 7 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 12 G , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E G S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4987 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 87 分、m / 3 : -、m / 4 : 1248 . 0、m / 5 : -
【 0 168 】

20

化合物 7 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 18 Q , 22 V , 26 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q R Y Y V S L R A Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4935 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 3、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 12 . 23 分、m / 3 : 1646 . 8、m / 4 : 1235 . 0、m / 5 : 988 . 0

【 0 169 】

30

化合物 7 4

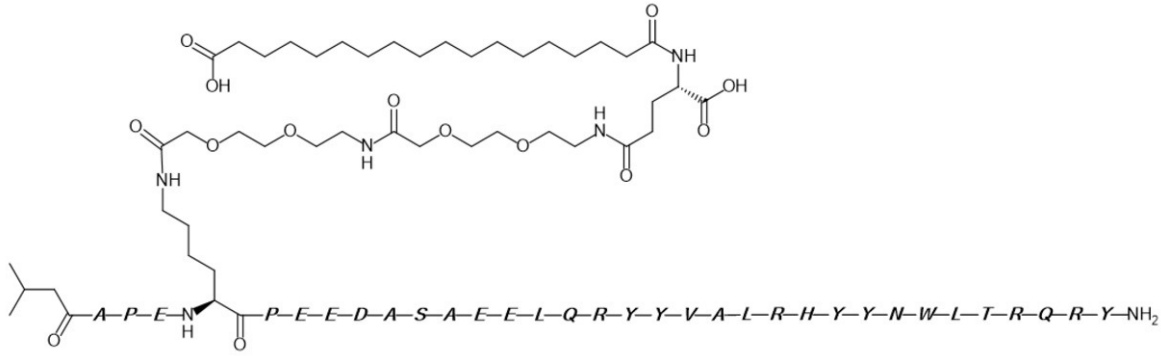
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 A , 18 Q , 22 V , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 170 】

40

【化 1 1】



10

分子量（計算値）：4945.6 Da

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

LCMS：A 0 1、Rt：10.72分、m / 3：1650.0、m / 4：-、m / 5：-

【0 1 7 1】

化合物 7 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 A , 18 Q , 22 V , 23 T , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

20

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E L Q R Y Y V T L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4975.6 Da

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

LCMS：A 0 1、Rt：10.74分、m / 3：-、m / 4：1244.0、m / 5：-

【0 1 7 2】

30

化合物 7 6

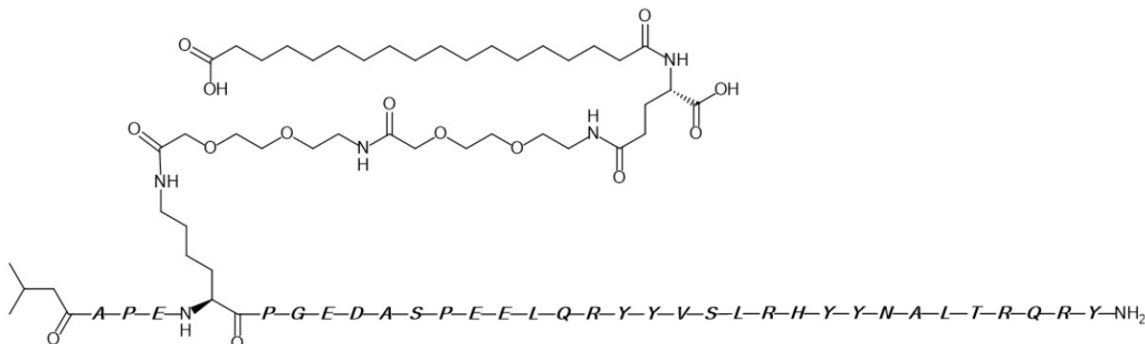
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 A , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N A L T R Q R Y - N H 2

【0 1 7 3】

【化 1 2】

40



50

分子量（計算値）：4800.4 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.12分、m/3：-、m/4：1201.0、m/5：-
【0174】

化合物77

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,14E,18Q,22V,23E,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASEE
ELQRY YVELRHYYNWLTRQRY-NH2

10

分子量（計算値）：5061.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.44分、m/3：-、m/4：1266.0、m/5：
-
【0175】

化合物78

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,13E,18Q,19Q,22V,23T,
28Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDAEPE
ELQQY YVTLRHYYNWLTRQRY-NH2

20

分子量（計算値）：5043.7 Da

合成および精製の方法：S03、P02

LCMS：A02、Rt：12.75分、m/3：1682.6、m/4：1262.1
、m/5：1009.7
【0176】

30

化合物79

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,11E,14E,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEEASEE
ELQRY YVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：5033.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.66分、m/3：-、m/4：1260.0、m/5：
-
【0177】

40

化合物80

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,11E,17T,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEEASPE

50

E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4989.6Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.19分、m/3：-、m/4：1248.0、m/5：-
【0178】

化合物81

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,18Q,22V,24I,28Y,30W,
31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
ELQRY YVSIRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：4987.6Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.72分、m/3：1664.0、m/4：-、m/5：-
【0179】

化合物82

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,16A,18Q,22V,23A,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
ALQRY YVALRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：4913.6Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.28分、m/3：-、m/4：1229.0、m/5：
-

【0180】

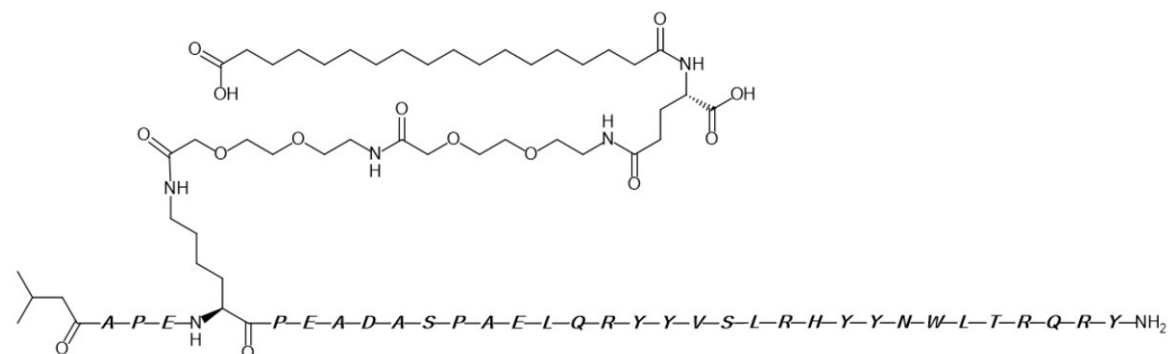
化合物83

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,10A,15A,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEADASPA
ELQRY YVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

【0181】

【化13】



10

20

30

40

50

分子量（計算値）：4871.5 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.85分、m/3：-、m/4：1219.0、m/5：-
【0182】

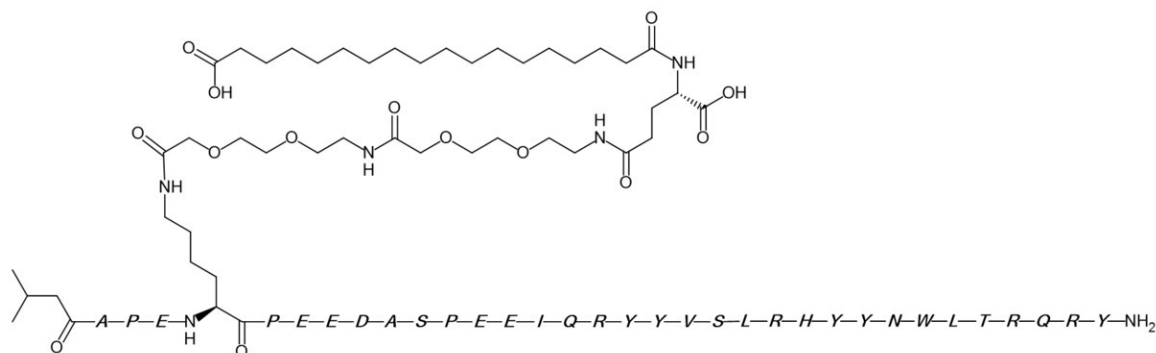
化合物84

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 17I, 18Q, 22V, 28Y, 30W,
31L]hPYY(4-36)

10

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
EIQRYYSLSLRHYYNWLTQRQY-NH2

【化14】



20

分子量（計算値）：4987.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.60分、m/3：1664.0、m/4：-、m/5：-
【0183】

化合物85

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 18Q, 21A, 22V, 28Y, 30W,
31L]hPYY(4-36)

30

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
ELQRYAVSLSRHYYNWLTQRQY-NH2

分子量（計算値）：4895.5 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.82分、m/3：1633.0、m/4：-、m/5：-
【0184】

化合物86

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 10A, 18Q, 21E, 22V, 28Y,
30W, 31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEADASPE
ELQRYEVSLSRHYYNWLTQRQY-NH2

分子量（計算値）：4895.5 Da

合成および精製の方法：S01、P01

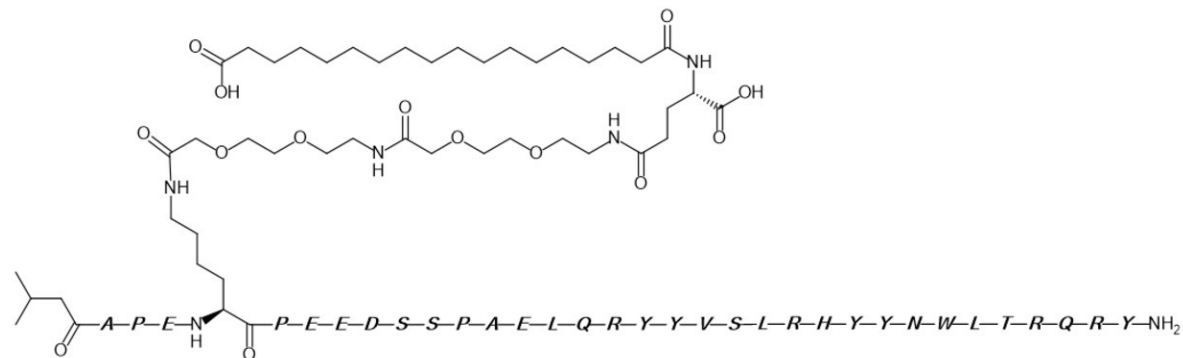
50

LCMS : A01、Rt : 9.44分、m / 3 : -、m / 4 : 1224.0、m / 5 : -
【0185】

化合物 87

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 12 S , 15 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)
i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D S S P A E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2
【0186】
【化15】

10



20

分子量 (計算値) : 4945.6 Da

合成および精製の方法 : S01、P01

LCMS : A01、Rt : 9.82分、m / 3 : -、m / 4 : 1237.0、m / 5 : -
【0187】

化合物 88

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 P , 18 Q , 22 V , 23 E , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)
i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A S P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

分子量 (計算値) : 4997.6 Da

合成および精製の方法 : S01、P01

LCMS : A01、Rt : 9.62分、m / 3 : -、m / 4 : 1250.0、m / 5 : -
【0188】

化合物 89

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 13 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)
i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A E P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

40

分子量 (計算値) : 5043.7 Da

合成および精製の方法 : S01、P01

LCMS : A01、Rt : 10.08分、m / 3 : -、m / 4 : 1261.0、m / 5 : -

50

-

【0189】

化合物90

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 21 E , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

10

分子量 (計算値) : 4953.5 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.46分、m / 3 : 1651.0、m / 4 : -、m / 5 : -

【0190】

化合物91

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 P , 14 A , 18 Q , 22 V , 23 E , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

20

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A P A E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5013.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 11.44分、m / 3 : -、m / 4 : 1254.0、m / 5 : -

【0191】

化合物92

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 12 T , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

30

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D T S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5017.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.76分、m / 3 : -、m / 4 : 1256.0、m / 5 : -

【0192】

化合物93

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 A , 18 Q , 19 K , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

40

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E L Q K Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4933.6 Da

合成および精製の方法 : S 03、P 02

L C M S : A 02、R t : 12.03分、m / 3 : 1646.0、m / 4 : 1234.3

50

、 m / 5 : 9 8 7 . 4

【 0 1 9 3 】

化合物 9 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

10

分子量 (計算値) : 5 0 1 7 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 1 5 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 6 . 0、m / 5 : -
【 0 1 9 4 】

化合物 9 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 5 A , 1 7 I , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

20

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P A E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 6 9 分、m / 3 : 1 6 4 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 9 5 】

化合物 9 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

30

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 0 分、m / 3 : 1 6 4 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 1 9 6 】

化合物 9 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

40

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 6 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 4 . 0、m / 5 : -
【 0 1 9 7 】

50

化合物 9 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 S , 2 3 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y S A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 1 分、m / 3 : 1 6 5 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

10

化合物 9 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 6 1 分、m / 3 : 1 6 6 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

20

【 0 1 9 8 】

化合物 1 0 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 P , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 8 9 7 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 6 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 2 5 . 0、m / 5 : -

30

【 0 1 9 9 】

化合物 1 0 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A T P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 4 3 . 7 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 2 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 6 1 . 0、m / 5 : -

40

【 0 2 0 0 】

化合物 1 0 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2

50

- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 T , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q R Y Y V T L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 8 8 分、 m / 3 : 1 6 6 8 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 : -
【 0 2 0 1 】

10

化合物 1 0 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 1 4 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3
0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 6 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 1 0 . 0 3 分、 m / 3 : 1 6 5 4 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 : -
-

20

【 0 2 0 2 】

化合物 1 0 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 6 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 1 0 . 3 9 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 4 1 . 0 、 m / 5 : -
-

30

【 0 2 0 3 】

化合物 1 0 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 8 Q , 1 9 E , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E
E L Q E Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 2 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 1 0 . 4 1 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 5 1 . 0 、 m / 5 : -
-

40

【 0 2 0 4 】

化合物 1 0 6

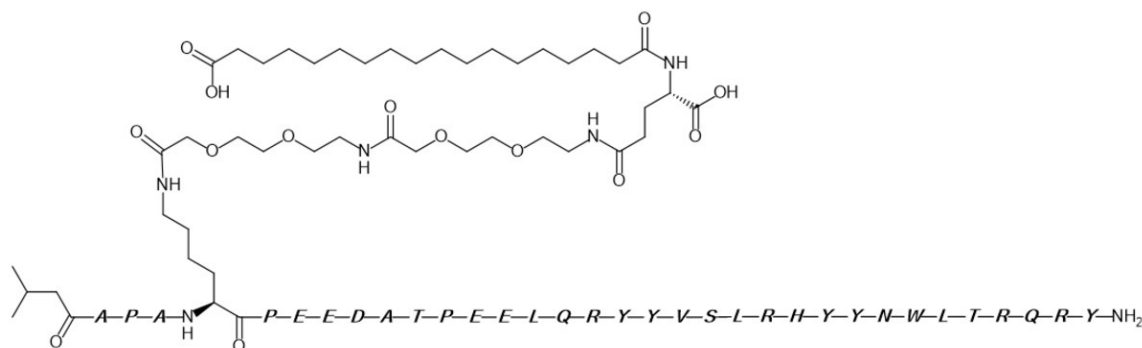
50

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 13 T , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A T P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0205 】

【 化 16 】



10

分子量 (計算値) : 4943.6 Da

20

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.03分、m / 3 : -、m / 4 : 1237.0、m / 5 : -

【 0206 】

化合物 107

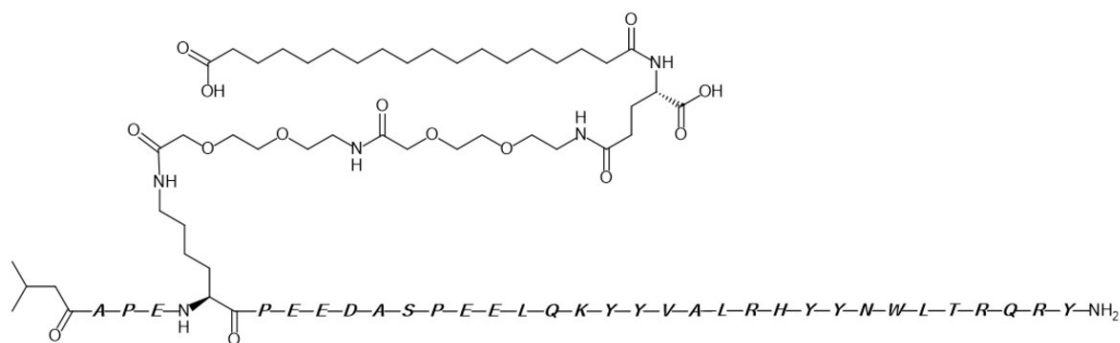
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 19 K , 22 V , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

30

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q K Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0207 】

【 化 17 】



40

分子量 (計算値) : 4943.6 Da

合成および精製の方法 : S 03、P 02

L C M S : A 02、R t : 11.80分、m / 3 : 1648.6、m / 4 : 1236.9、m / 5 : 989.5

【 0208 】

化合物 108

50

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 23 E , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5029.6 Da

合成および精製の方法 : S 03、P 02

L C M S : A 02、R t : 11.47分、m / 3 : 1678.1、m / 4 : 1258.1、m / 5 : 1006.7

【 0209 】

化合物 109

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4943.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.90分、m / 3 : 1649.0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0210 】

化合物 110

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 E , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5029.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.10分、m / 3 : -、m / 4 : 1258.0、m / 5 : -

【 0211 】

化合物 111

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 E , 18 Q , 22 V , 23 E , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5071.7 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.17分、m / 3 : -、m / 4 : 1268.0、m / 5 : -

【 0212 】

10

20

30

40

50

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 16 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E A L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4943.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.09分、m / 3 : -、m / 4 : 1237.0、m / 5 : 10

【 0216 】

化合物 116

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 A , 14 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

20

分子量 (計算値) : .0 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 11.36分、m / 3 : -、m / 4 : 1238.0、m / 5 : -

【 0217 】

化合物 117

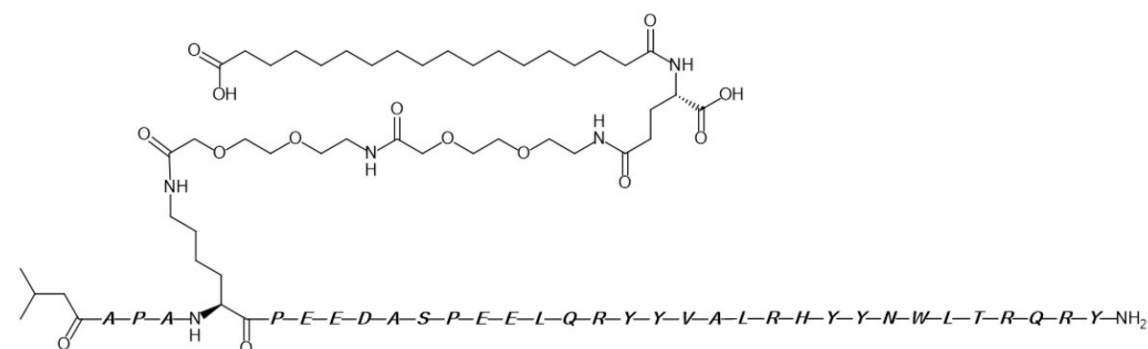
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

30

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0218 】

【 化 19 】



40

分子量 (計算値) : 4913.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.08分、m / 3 : -、m / 4 : 1228.0、m / 5 : -

【 0219 】

50

化合物 1 1 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 A , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A A E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 0 3 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

10

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 4 9 分、m / 3 : 1 6 3 6 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 2 2 0 】

化合物 1 1 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 T , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q R Y Y V T L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

20

分子量 (計算値) : 5 0 1 5 . 7 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 9 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 4 . 0、m / 5 : -

【 0 2 2 1 】

化合物 1 2 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 1 3 E , 1 4 E , 1 8 Q , 1 9 E , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A E E E E L Q E Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

30

分子量 (計算値) : 4 9 6 2 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 7 8 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 1 . 0、m / 5 : -

【 0 2 2 2 】

化合物 1 2 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

40

分子量 (計算値) : 4 8 7 1 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 5 分、m / 3 : 1 6 2 4 . 0、m / 4 : m / 5 : -

【 0 2 2 3 】

50

化合物 1 2 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 5 5 分、m / 3 : 1 6 5 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

10

【 0 2 2 4 】

化合物 1 2 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 W , 2 9 Y , 3 0 H , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y W Y H L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 0 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 2、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 9 . 6 8 分、m / 3 : 1 6 7 1 . 7、m / 4 : 1 2 5 3 . 7、m / 5 : -

20

【 0 2 2 5 】

化合物 1 2 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 7 I , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 5 5 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 4 . 0、m / 5 : -

30

【 0 2 2 6 】

化合物 1 2 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 A] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W A T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 8 7 3 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 0 6 分、m / 3 : 1 6 2 5 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

40

50

【0227】

化合物126

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 12 S , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D S S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4945 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 89 分、m / 3 : 1649 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

10

【0228】

化合物127

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 14 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4903 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10 . 80 分、m / 3 : -、m / 4 : 1226 . 0、m / 5 : -

20

【0229】

化合物128

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 P , 14 A , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A P A E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4971 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 11 . 28 分、m / 3 : 1658 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

30

【0230】

化合物129

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 17 T , 18 Q , 22 T , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q R Y Y T A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4961 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 22 分、m / 3 : -、m / 4 : 1241 . 0、m / 5 : -

40

50

【 0 2 3 1 】

化合物 1 3 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 2 T , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D T S A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 9 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 3 0 分、m / 3 : 1 6 6 5 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

10

【 0 2 3 2 】

化合物 1 3 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E D A S P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 2 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 1 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 1 . 0、m / 5 : -

20

【 0 2 3 3 】

化合物 1 3 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 1 9 K , 2 2 V , 2 3 T , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q K Y Y V T L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 3、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 1 1 . 7 8 分、m / 3 : 1 6 5 9 . 4、m / 4 : 1 2 4 4 . 6、m / 5 : 9 9 5 . 3

30

【 0 2 3 4 】

化合物 1 3 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 V , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E V Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 5 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

40

50

LCMS : A01、Rt : 9.45分、m / 3 : -、m / 4 : 1254.0、m / 5 : -
【0235】

化合物134

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,17I,18Q,22T,23E,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
EIQRYYTELRHYYNWLTQRYY-NH₂

10

分子量(計算値): 5031.6Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS : A01、Rt : 9.54分、m / 3 : -、m / 4 : 1258.0、m / 5 : -
【0236】

化合物135

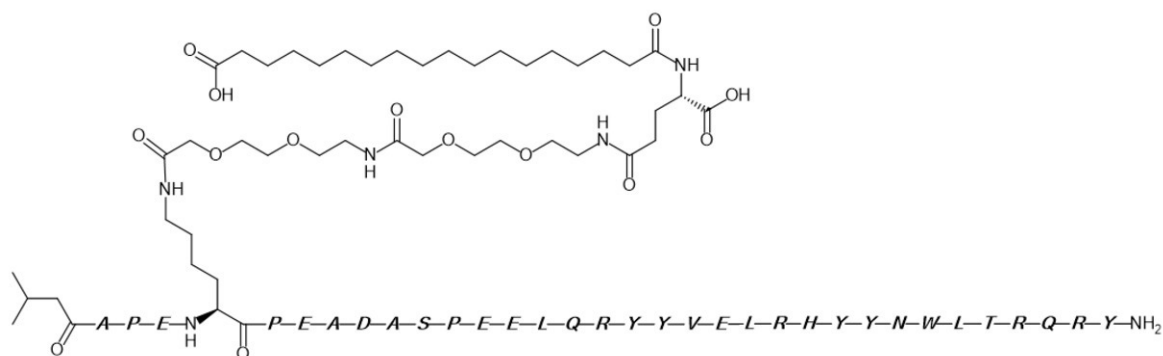
N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,10A,18Q,22V,23E,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

20

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEADASPE
ELQRYYVELRHYYNWLTQRYY-NH₂

【0237】

【化20】



30

分子量(計算値): 4971.6Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS : A01、Rt : 9.81分、m / 3 : -、m / 4 : 1244.0、m / 5 : -
【0238】

化合物136

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,10A,12S,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

40

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEADSSPE
ELQRYYVSLRHYYNWLTQRYY-NH₂

分子量(計算値): 4945.6Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS : A01、Rt : 9.79分、m / 3 : 1649.0、m / 4 : -、m / 5 : -

50

【0239】

化合物137

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 I] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W I T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4987.6 Da

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9.56分、m / 3 : 1664.0、m / 4 : -、m / 5 : -

10

【0240】

化合物138

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4901.5 Da

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10.03分、m / 3 : -、m / 4 : 1226.0、m / 5 : -

20

【0241】

化合物139

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 12 S , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E S S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5017.6 Da

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9.79分、m / 3 : -、m / 4 : 1256.0、m / 5 : -

30

【0242】

化合物140

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 18 E , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4888.5 Da

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10.01分、m / 3 : -、m / 4 : 1223.0、m / 5 : -

40

50

【0243】

化合物141

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 A , 18 Q , 22 V , 24 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E E L Q R Y Y V S A R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4901.5 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.46分、m / 3 : -、m / 4 : 1227.0、m / 5 : -

10

【0244】

化合物142

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 P , 11 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E E A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4969.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.79分、m / 3 : -、m / 4 : 1243.0、m / 5 : -

20

【0245】

化合物143

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 T , 18 Q , 22 V , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A T P E E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4985.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.10分、m / 3 : 1662.0、m / 4 : -、m / 5 : -

30

【0246】

化合物144

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 18 Q , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E D A S P E E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4933.5 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 10.14分、m / 3 : 1645.0、m / 4 : -、m / 5 : -

40

50

【0247】

化合物145

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 12 S , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D S S P E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5003.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.74分、m / 3 : -、m / 4 : 1251.0、m / 5 : -

10

【0248】

化合物146

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 18 Q , 22 V , 24 T , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q R Y Y V S T R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4989.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 9.22分、m / 3 : -、m / 4 : 1248.0、m / 5 : -

20

【0249】

化合物147

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 17 T , 18 Q , 19 K , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q K Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4947.5 Da

合成および精製の方法 : S 03、P 02

L C M S : A 02、R t : 9.18分、m / 3 : 1650.3、m / 4 : 1238.1、m / 5 : 990.4

30

【0250】

化合物148

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 P , 14 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A P A E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4971.6 Da

合成および精製の方法 : S 01、P 01

L C M S : A 01、R t : 11.20分、m / 3 : -、m / 4 : 1242.0、m / 5 : -

40

50

【0251】

化合物149

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 A , 18 Q , 22 V , 23 E , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4985 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 99 分、m / 3 : -、m / 4 : 1248 . 0、m / 5 : -

10

【0252】

化合物150

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 E , 18 Q , 19 K , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E E L Q K Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5001 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 3、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 11 . 23 分、m / 3 : 1668 . 7、m / 4 : 1251 . 5、m / 5 : 1001 . 2

20

【0253】

化合物151

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 10 A , 11 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A E A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4943 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 87 分、m / 3 : -、m / 4 : 1237 . 0、m / 5 : -

30

【0254】

化合物152

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 17 I , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E D A S P E E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4961 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 95 分、m / 3 : 1654 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

40

【0255】

50

化合物 153

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 V , 9 E , 11 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) V E E E A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5003.7 Da

合成および精製の方法 : S01、P01

L C M S : A01、Rt : 10.62分、m / 3 : -、m / 4 : -、m / 5 : 1001

10

【0256】

化合物 154

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 18 Q , 21 E , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E E L Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4967.6 Da

合成および精製の方法 : S03、P02

L C M S : A02、Rt : 10.32分、m / 3 : 1657.2、m / 4 : 1243.0

、m / 5 : 994.4

20

【0257】

化合物 155

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 17 T , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4975.6 Da

合成および精製の方法 : S01、P01

L C M S : A01、Rt : 9.19分、m / 3 : 1659.0、m / 4 : -、m / 5 : -

30

【0258】

化合物 156

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 14 E , 18 E , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E E E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4992.5 Da

合成および精製の方法 : S02、P02

L C M S : A02、Rt : 13.23分、m / 3 : 1665.6、m / 4 : 1248.9

、m / 5 : 999.2

40

【0259】

50

化合物 157

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 17 T , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4917 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 28 分、m / 3 : 1640 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0260 】

10

化合物 158

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 22 V , 28 W , 30 Y , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S L R H Y W N Y L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4987 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10 . 09 分、m / 3 : -、m / 4 : 1248 . 0、m / 5 : -
【 0261 】

20

化合物 159

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 10 A , 18 E , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4902 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 10 . 13 分、m / 3 : -、m / 4 : 1226 . 0、m / 5 : -
【 0262 】

30

化合物 160

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 10 A , 13 E , 18 Q , 22 T , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A E P E E L Q R Y Y T S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0263 】

40

10

20

30

40

50

分子量（計算値）：4887.5 Da

合成および精製の方法：S03、P02

LCMS：A02、Rt：11.22分、m/3：1630.5、m/4：1223.0、m/5：978.3

【0267】

化合物163

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,11A,18Q,22V,23A,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

10

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEAASPE
ELQRY YVALRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：4927.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.16分、m/3：-、m/4：1234.0、m/5：
-

【0268】

化合物164

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,14E,18Q,19E,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

20

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASEE
ELQEYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：4992.5 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.65分、m/3：1665.0、m/4：-、m/5：
-

30

【0269】

化合物165

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,18Q,21Q,22V,28Y,30W,
31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
ELQRYQVSLRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：4952.6 Da

40

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.26分、m/3：-、m/4：1239.0、m/5：-
【0270】

化合物166

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9P,10A,18Q,22V,23E,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PPADASPE

50

E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4939.6 Da

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9.58分、m / 3 : 1647.0、m / 4 : -、m / 5 : -
【0271】

化合物167

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 18 Q , 19 Q , 21 E , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

10

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q Q Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4925.5 Da

合成および精製の方法：S 0 3、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 10.95分、m / 3 : 1643.1、m / 4 : 1232.5
、m / 5 : 985.5

【0272】

化合物168

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 E , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 I] h P Y Y (4 - 36)

20

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W I T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：5029.6 Da

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9.66分、m / 3 : 1678.0、m / 4 : -、m / 5 : -
【0273】

30

化合物169

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 18 Q , 22 V , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E
E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4985.6 Da

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9.96分、m / 3 : 1663.0、m / 4 : -、m / 5 : -
【0274】

40

化合物170

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 11 E , 18 E , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E
E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

50

分子量（計算値）：4974.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.18分、m/3：-、m/4：1244.0、m/5：-

【0275】

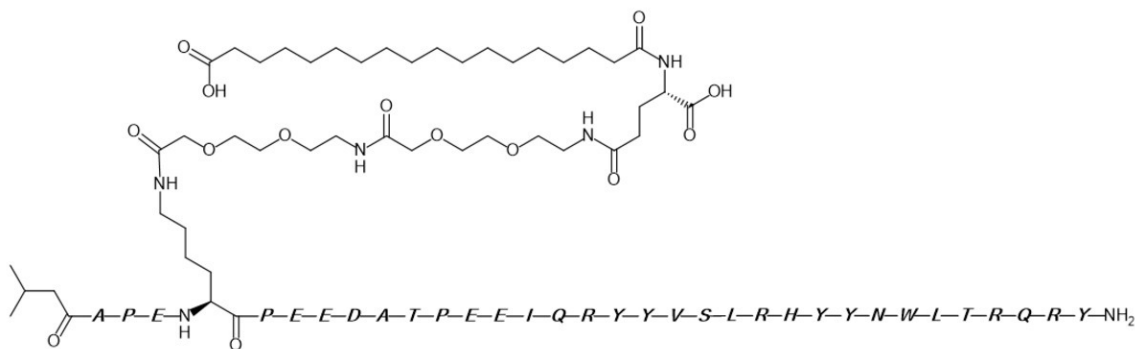
化合物171

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,13T,17I,18Q,22V,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDATPEEIQRYYVSLRHHYYNWLTRQRY-NH₂

【0276】

【化23】



分子量（計算値）：5001.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.82分、m/3：-、m/4：1251.0、m/5：-

【0277】

化合物172

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,13E,18Q,22V,23A,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDAEPEELQRYYVALRHHYYNWLTRQRY-NH₂

分子量（計算値）：5013.6 Da

合成および精製の方法：S03、P02

LCMS：A02、Rt：12.87分、m/3：1672.6、m/4：1254.6、m/5：1003.6

【0278】

化合物173

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプタデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]-[4A,6A,7K,9E,18Q,22V,23E,28Y,30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPEELQRYYVELRHHYYNWLTRQRY-NH₂

10

20

30

40

50

分子量（計算値）：4971.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.91分、m/3：-、m/4：1245.0、m/5：-
【0279】

化合物174

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ
シ)アセトアミド]-[4A, 6A, 7K, 9E, 13E, 18Q, 22V, 28Y, 3
0W, 31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDAEPE
ELQRYYSLSLRHYYNWLTRQRY-NH2

10

分子量（計算値）：4971.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.27分、m/3：-、m/4：1244.0、m/5：-
【0280】

化合物175

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 13A, 18Q, 22V, 23A, 28Y,
30W, 31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDAAPE
ELQRYYSVALRHYYNWLTRQRY-NH2

20

分子量（計算値）：4955.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.87分、m/3：1653.0、m/4：-、m/5：-
【0281】

30

化合物176

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 14E, 18Q, 22V, 28Y, 30W,
31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASEE
ELQRYYSVLSLRHYYNWLTRQRY-NH2

分子量（計算値）：5019.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.40分、m/3：1674.0、m/4：-、m/5：-
【0282】

化合物177

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキシ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 12S, 18Q, 22V, 23E, 28Y,
30W, 31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDSSPE

40

50

E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：5045.6Da

合成および精製の方法：S01、P01

L C M S : A 0 1、R t : 9.85分、m / 3 : -、m / 4 : 1262.0、m / 5 : -
【0283】

化合物178

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 13 T , 17 T , 18 E , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A T P E
E T E R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4990.6Da

合成および精製の方法：S01、P01

L C M S : A 0 1、R t : 9.35分、m / 3 : -、m / 4 : 1249.0、m / 5 : -
【0284】

化合物179

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 15 A , 18 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P A K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P A
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4871.5Da

合成および精製の方法：S01、P01

L C M S : A 0 1、R t : 9.96分、m / 3 : 1625.0、m / 4 : m / 5 : -
【0285】

化合物180

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 17 T , 18 Q , 19 Q , 22 V , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E T Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4947.5Da

合成および精製の方法：S01、P01

L C M S : A 0 1、R t : 9.27分、m / 3 : 1650.0、m / 4 : -、m / 5 : -
【0286】

化合物181

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (17 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 10 A , 18 Q , 22 V , 23 A , 28 Y , 30 W , 31 L] h P Y Y (4 - 36)

i V a l - A P E K (C 18 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E
E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量（計算値）：4913.6Da

10

20

30

40

50

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 3 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 2 9 . 0、m / 5 : -
【 0 2 8 7 】

化合物 1 8 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 2 G , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D G S P E 10
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 5 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 1 . 0 2 分、m / 3 : 1 6 7 2 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
-
【 0 2 8 8 】

化合物 1 8 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ 20
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 P , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L]
h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 5 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 4 6 分、m / 3 : 1 6 5 2 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 2 8 9 】

化合物 1 8 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 30
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 T , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E
E L Q R Y Y V T L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 7 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 1 3 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 1 . 0、m / 5 : -
- 40
【 0 2 9 0 】

化合物 1 8 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 4 3 . 7 D a 50

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 3 分、m / 3 : 1 6 8 3 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 2 9 1 】

化合物 1 8 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S A E 10
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 3 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 5 5 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 2 . 0、m / 5 : -
-

【 0 2 9 2 】

化合物 1 8 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ 20
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 7 Q , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Q Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 5 2 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 2 分、m / 3 : 1 6 5 2 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 2 9 3 】

化合物 1 8 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 30
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 3 1 . 7 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 7 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 7 . 0、m / 5 : -
【 0 2 9 4 】 40

化合物 1 8 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 E , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E A
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 6 1 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1 50

LCMS : A 0 1、R t : 1 0 . 4 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 1 . 0、m / 5 : -

【 0 2 9 5 】

化合物 1 9 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 3 P , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A P P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2 10

分子量 (計算値) : 5 0 1 1 . 7 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

LCMS : A 0 1、R t : 1 0 . 3 2 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 4 . 0、m / 5 : -

【 0 2 9 6 】

化合物 1 9 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 I , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y I S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2 20

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

LCMS : A 0 1、R t : 9 . 8 1 分、m / 3 : 1 6 6 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 2 9 7 】

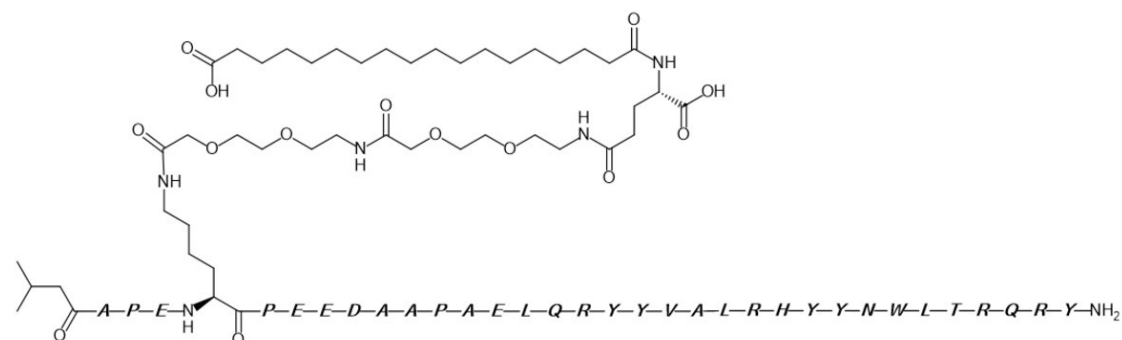
化合物 1 9 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P A E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2 30

【 0 2 9 8 】

【 化 2 4 】



分子量 (計算値) : 4 9 1 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

40

50

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 6 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 2 9 . 0、m / 5 :
-
【 0 2 9 9 】

化合物 1 9 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 E , 1 7 I , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E E 10
E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 1 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 3 7 分、m / 3 : 1 6 7 4 . 0、m / 4 : -、m / 5 :
-
【 0 3 0 0 】

化合物 1 9 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ 20
シ) アセトアミド] - [4 A , 5 H y p , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W
, 3 1 T , 3 2 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A H y p E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S
P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W T L R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 8 . 8 4 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 2 . 0、m / 5 : -
【 0 3 0 1 】

化合物 1 9 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 30
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 6 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
A L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 1 1 分、m / 3 : 1 6 5 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 :
- 40
【 0 3 0 2 】

化合物 1 9 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 P , 1 3 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3
0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A E P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 3 9 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：1 0 . 2 8 分、m / 3：-、m / 4：1 2 3 6 . 0、m / 5：
-

【0 3 0 3】

化合物 1 9 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2
8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S P E
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値)：4 9 1 3 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：1 0 . 0 0 分、m / 3：1 6 3 9 . 0、m / 4：m / 5：-

【0 3 0 4】

化合物 1 9 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 6 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E
A L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値)：4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：1 0 . 3 1 分、m / 3：-、m / 4：1 2 4 4 . 0、m / 5：
-

【0 3 0 5】

化合物 1 9 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P E
E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値)：5 0 1 7 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：9 . 3 7 分、m / 3：-、m / 4：1 2 5 5 . 0、m / 5：-

【0 3 0 6】

化合物 2 0 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 H y p , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W
, 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) H y p E E D A S
P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値)：5 0 0 3 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：9 . 5 3 分、m / 3：-、m / 4：1 2 5 0 . 0、m / 5：-
【 0 3 0 7 】

化合物 2 0 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 Q , 1 3 E , 1 8 Q , 1 9 E , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P Q E D A E P E 10
E L Q E Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値)：5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：1 0 . 2 4 分、m / 3：-、m / 4：1 2 5 1 . 0、m / 5：
-

【 0 3 0 8 】

化合物 2 0 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ 20
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 A , 1 8 Q , 1 9 K , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A A P E
E L Q K Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値)：4 9 4 3 . 6 D a

合成および精製の方法：S 0 1、P 0 1

L C M S：A 0 1、R t：1 0 . 4 8 分、m / 3：-、m / 4：1 2 3 7 . 0、m / 5：
-

【 0 3 0 9 】

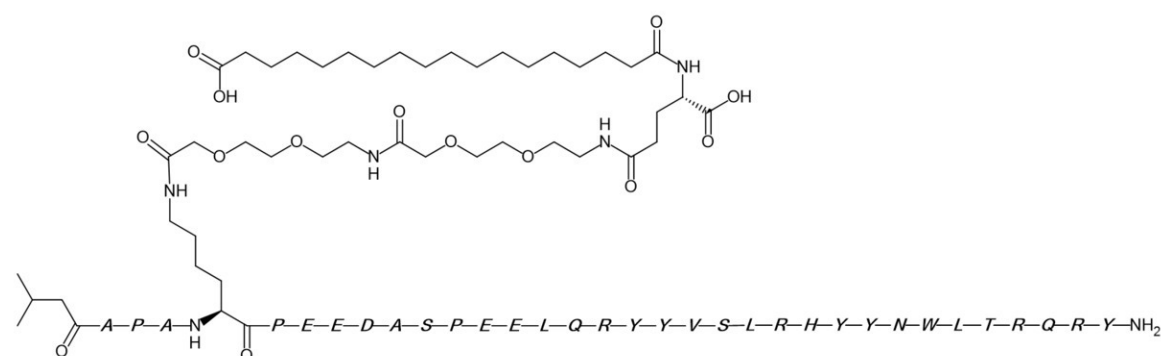
化合物 2 0 3 30

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3
1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 3 1 0 】

【 化 2 5 】



40

50

分子量（計算値）：4929.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.83分、m/3：1644.0、m/4：-、m/5：-
【0311】

化合物204

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,11E,17V,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEEASPE
EVQRYYSLSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

10

分子量（計算値）：4987.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.62分、m/3：1663.0、m/4：-、m/5：-
【0312】

化合物205

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,11E,18Q,19K,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEEASPE
ELQKYYSLSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

20

分子量（計算値）：4973.6 Da

合成および精製の方法：S03、P02

LCMS：A02、Rt：11.05分、m/3：1659.2、m/4：1244.4
、m/5：995.5

【0313】

化合物206

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,18E,19Q,21E,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASPE
ELEQYEVSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

30

分子量（計算値）：4926.5 Da

合成および精製の方法：S02、P02

LCMS：A02、Rt：11.60分、m/3：1643.3、m/4：1232.8
、m/5：986.2

40

【0314】

化合物207

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,6A,7K,9E,10A,13E,18Q,22V,2
8Y,30W,31L]hPYY(4-36)
iVal-APAK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEADAEPE
ELQRYYSLSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

50

分子量（計算値）：4913.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.37分、m/3：-、m/4：1229.0、m/5：
-

【0315】

化合物208

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,14E,17T,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASEE
ETQRYYVSLRHYYNWLTRQRYY-NH2

分子量（計算値）：5007.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：9.63分、m/3：1670.0、m/4：-、m/5：-

【0316】

化合物209

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,12S,13E,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDSEPE
ELQRYYVSLRHYYNWLTRQRYY-NH2

分子量（計算値）：5045.6 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：10.09分、m/3：-、m/4：1263.0、m/5：
-

【0317】

化合物210

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,8I,9E,11E,18Q,22V,28Y,3
0W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)IEEEEASPE
ELQRYYVSLRHYYNWLTRQRYY-NH2

分子量（計算値）：5017.7 Da

合成および精製の方法：S01、P01

LCMS：A01、Rt：11.05分、m/3：-、m/4：1255.0、m/5：
-

【0318】

化合物211

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A,7K,9E,13T,14A,18Q,22V,28Y,
30W,31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDATAE

10

20

30

40

50

E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 5 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 9 2 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 5 . 0、m / 5 : -

【 0 3 1 9 】

化合物 2 1 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 2 T , 1 3 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D T A P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 5 6 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 1 . 0、m / 5 : -

【 0 3 2 0 】

化合物 2 1 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 2 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E T S P E E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 3 1 . 7 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 9 分、m / 3 : 1 6 7 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 3 2 1 】

化合物 2 1 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E E E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 7 0 分、m / 3 : 1 6 6 8 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -

【 0 3 2 2 】

化合物 2 1 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P A
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 8 6 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 4 . 0、m / 5 : -
【 0 3 2 3 】

化合物 2 1 6

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 1 8 E , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3
0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

10

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 0 2 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 2 4 分、m / 3 : 1 6 3 5 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 3 2 4 】

化合物 2 1 7

20

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 A , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P A
E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 1 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 9 分、m / 3 : 1 6 3 9 . 0、m / 4 : m / 5 : -
【 0 3 2 5 】

30

化合物 2 1 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 2 S , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 A , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D S S P E
E L Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 8 7 . 6 D a

40

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 0 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 7 . 0、m / 5 : -
【 0 3 2 6 】

化合物 2 1 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 3 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

50

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A A P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 8 5 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 4 1 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 4 7 . 0、m / 5 :
-

【 0 3 2 7 】

化合物 2 2 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 A , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S A E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 1 7 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 7 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 0 . 0、m / 5 :
-

【 0 3 2 8 】

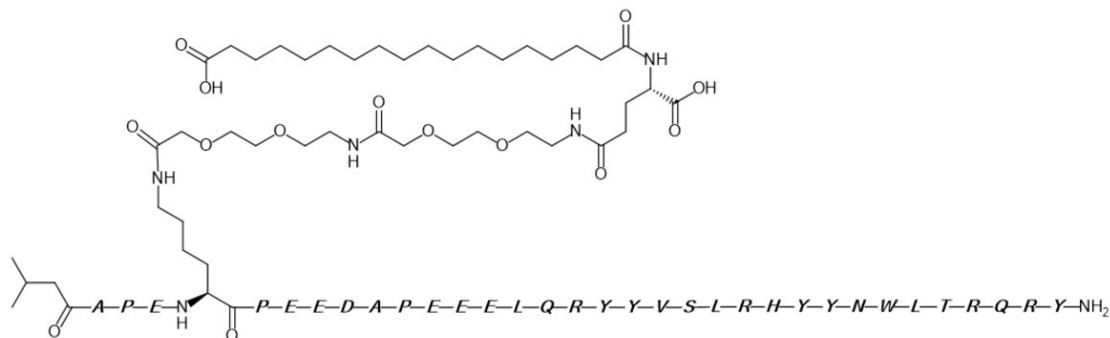
化合物 2 2 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 P , 1 4 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A P E E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 3 2 9 】

【 化 2 6 】



分子量 (計算値) : 5 0 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 1 . 0 0 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 5 8 . 0、m / 5 :
-

【 0 3 3 0 】

化合物 2 2 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 A , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,

30W, 31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEDASAE
ELQQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

分子量(計算値): 4933.5Da

合成および精製の方法: S02、P02

LCMS: A02、Rt: 13.32分、m/3: 1645.5、m/4: 1234.4、m/5: 987.4

【0331】

化合物223

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イブシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 11A, 13E, 18Q, 22V, 28Y,
30W, 31L]hPYY(4-36)

10

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PEEAAEPE
ELQRYYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

分子量(計算値): 4985.6Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 10.21分、m/3: -, m/4: 1247.0、m/5: -

20

【0332】

化合物224

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イブシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 11E, 18E, 19Q, 22V, 28Y, 30W,
31L]hPYY(4-36)

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PGEEASPE
ELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

分子量(計算値): 4902.5Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 10.12分、m/3: 1634.0、m/4: -, m/5: -

30

【0333】

化合物225

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イブシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 13E, 18E, 19Q, 22V, 28Y, 30W,
31L]hPYY(4-36)

40

iVal-APEK(C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-)PGEDAEPPE
ELEQYYVSLRHYYNWLTRQRY-NH₂

分子量(計算値): 4930.5Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 9.96分、m/3: 1644.0、m/4: -, m/5: -

【0334】

化合物226

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イブシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ

50

シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 A , 1 7 T , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E E T Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 3 1 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 6 分、m / 3 : 1 6 4 5 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 3 3 5 】

化合物 2 2 7

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 8 A , 9 E , 1 8 E , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) A E E D A S P E E L E Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 3 4 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 1 0 . 3 8 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 5 . 0、m / 5 : -

10

20

【 0 3 3 6 】

化合物 2 2 8

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 6 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q Q Y Y V S L R A Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 8 9 3 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 3、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 1 2 . 9 8 分、m / 3 : 1 6 3 2 . 6、m / 4 : 1 2 2 4 . 3、m / 5 : 9 7 9 . 6

30

【 0 3 3 7 】

化合物 2 2 9

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 4 A , 2 8 Y , 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E E L Q R Y Y V S A R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 4 5 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 2 7 分、m / 3 : 1 6 5 0 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 3 3 8 】

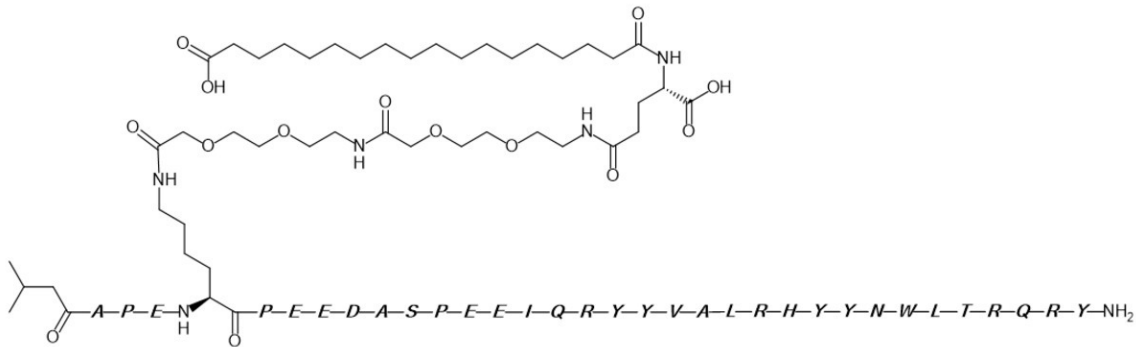
化合物 2 3 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘプタデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキシ

40

50

シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 7 I , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 A , 2 8 Y ,
 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
 i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
 E I Q R Y Y V A L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2
 【 0 3 3 9 】
 【 化 2 7 】



10

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

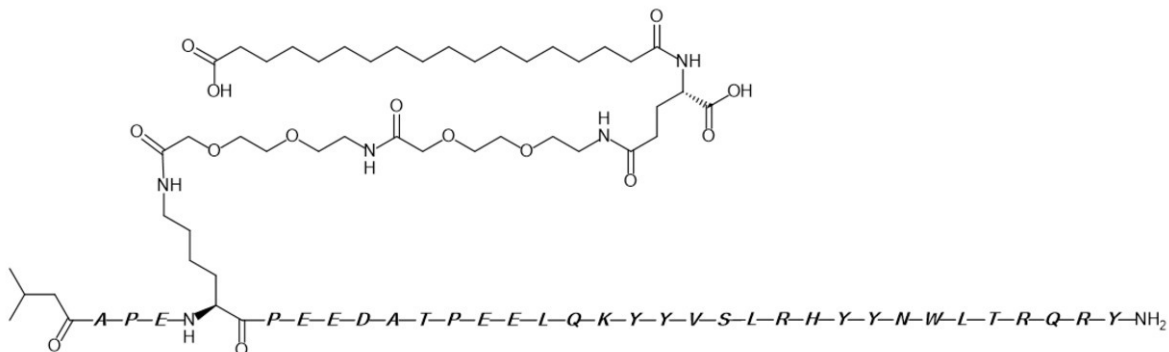
L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 8 1 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 4 3 . 0 、 m / 5 : -
 【 0 3 4 0 】

20

化合物 2 3 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
 タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
 シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 T , 1 8 Q , 1 9 K , 2 2 V , 2 8 Y ,
 3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)
 i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A T P E
 E L Q K Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2
 【 0 3 4 1 】
 【 化 2 8 】

30



40

分子量 (計算値) : 4 9 7 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 7 9 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 4 5 . 0 、 m / 5 : -
 【 0 3 4 2 】

化合物 2 3 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イプシロン - 7 } - [2 - (2
 - { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
 タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
 シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 P , 1 8 Q , 2 2 V , 2 3 E , 2 8 Y , 3

50

0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P P E D A S P E
E L Q R Y Y V E L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 3 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 7 1 分、m / 3 : -、m / 4 : 1 2 3 5 . 0、m / 5 : -
【 0 3 4 3 】

化合物 2 3 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 A , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

10

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E A A S P E
E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 1 5 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 3、P 0 2

L C M S : A 0 2、R t : 1 2 . 5 8 分、m / 3 : 1 6 3 9 . 6、m / 4 : 1 2 3 0 . 1
、m / 5 : 9 8 4 . 0

20

【 0 3 4 4 】

化合物 2 3 4

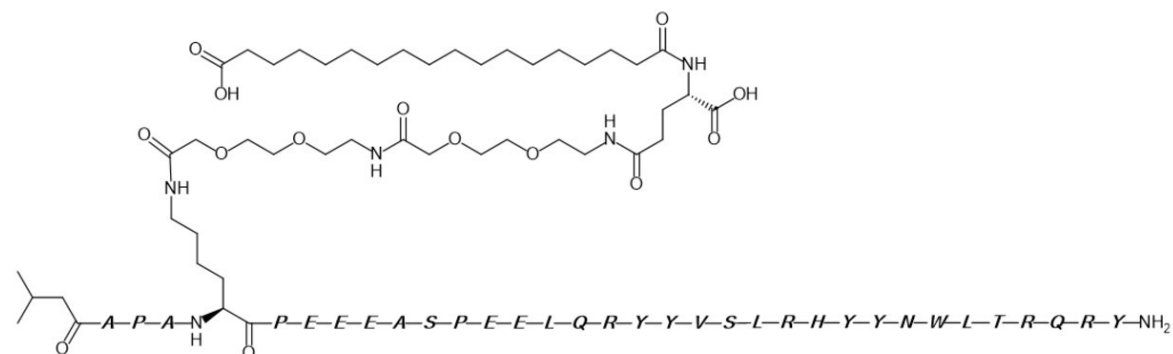
N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 6 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3
0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P A K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

【 0 3 4 5 】

【 化 2 9 】

30



40

分子量 (計算値) : 4 9 4 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1、P 0 1

L C M S : A 0 1、R t : 9 . 9 6 分、m / 3 : 1 6 4 9 . 0、m / 4 : -、m / 5 : -
【 0 3 4 6 】

化合物 2 3 5

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 4 H y p , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0

50

W, 31L] hPYY (4-36)

iVal-APEK (C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-) PEEDASHy
pEELQRY YVSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

分子量 (計算値): 5003.6 Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 9.28分、m/3: -, m/4: 1252.0、m/5: -
【0347】

化合物 236

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 11E, 13P, 14A, 18Q, 22V,
28Y, 30W, 31L] hPYY (4-36)

iVal-APEK (C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-) PEEEEAPAE
EELQRY YVSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

分子量 (計算値): 4985.6 Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 11.15分、m/3: -, m/4: 1247.0、m/5: -
-

【0348】

化合物 237

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 18Q, 22V, 23E, 24V, 28Y,
30W, 31L] hPYY (4-36)

iVal-APEK (C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-) PEEDASPE
EELQRY YVEVRHYYNWLTQRQRY-NH2

分子量 (計算値): 5015.6 Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 9.60分、m/3: 1672.0、m/4: -, m/5: -
【0349】

化合物 238

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 8T, 9E, 11E, 18Q, 22V, 28Y, 3
0W, 31L] hPYY (4-36)

iVal-APEK (C18DA-gGlu-OEG1-OEG2-) TEEEAASPE
EELQRY YVSLRHYYNWLTQRQRY-NH2

分子量 (計算値): 5005.6 Da

合成および精製の方法: S01、P01

LCMS: A01、Rt: 9.89分、m/3: 1669.0、m/4: -, m/5: -
【0350】

化合物 239

N{アルファ-4}-(3-メチルブタノイル)-N{イプシロン-7}-[2-(2-
- {2-[2-(2-{2-[(4S)-4-カルボキシ-4-(17-カルボキシヘプ
タデカンアミド)ブタンアミド]エトキシ}エトキシ)アセトアミド]エトキシ}エトキ
シ)アセトアミド]-[4A, 7K, 9E, 14E, 18Q, 21E, 22V, 28Y,
30W, 31L] hPYY (4-36)

10

20

30

40

50

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S E E
E L Q R Y E V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 8 5 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 2 、 P 0 2

L C M S : A 0 2 、 R t : 1 1 . 5 5 分、 m / 3 : 1 6 6 2 . 9 、 m / 4 : 1 2 4 7 . 5
、 m / 5 : 9 9 8 . 0

【 0 3 5 1 】

化合物 2 4 0

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 6 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y , 3 0 W ,
3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A S P E
A L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 2 9 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 9 6 分、 m / 3 : 1 6 4 3 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 : -

【 0 3 5 2 】

化合物 2 4 1

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 7 I , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E
E I Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 5 0 0 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 9 . 7 0 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 5 1 . 0 、 m / 5 : -

【 0 3 5 3 】

化合物 2 4 2

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 0 A , 1 4 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E A D A S A E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 0 3 . 5 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 1 0 . 7 2 分、 m / 3 : - 、 m / 4 : 1 2 2 6 . 0 、 m / 5 :
-

【 0 3 5 4 】

化合物 2 4 3

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 1 E , 1 8 Q , 1 9 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E E A S P E
E L Q Q Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 3 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 3 、 P 0 2

L C M S : A 0 2 、 R t : 1 1 . 7 8 分、 m / 3 : 1 6 5 9 . 0 、 m / 4 : 1 2 4 4 . 6
、 m / 5 : 9 9 5 . 5

【 0 3 5 5 】

化合物 2 4 4

N { アルファ - 4 } - (3 - メチルブタノイル) - N { イブシロン - 7 } - [2 - (2
- { 2 - [2 - (2 - { 2 - [(4 S) - 4 - カルボキシ - 4 - (1 7 - カルボキシヘブ
タデカンアミド) ブタンアミド] エトキシ } エトキシ) アセトアミド] エトキシ } エトキ
シ) アセトアミド] - [4 A , 7 K , 9 E , 1 3 E , 1 5 A , 1 8 Q , 2 2 V , 2 8 Y ,
3 0 W , 3 1 L] h P Y Y (4 - 3 6)

i V a l - A P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P E E D A E P A
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2

分子量 (計算値) : 4 9 7 1 . 6 D a

合成および精製の方法 : S 0 1 、 P 0 1

L C M S : A 0 1 、 R t : 1 0 . 0 8 分、 m / 3 : 1 6 5 8 . 0 、 m / 4 : - 、 m / 5 :
-

【 0 3 5 6 】

国際公開第 W O 2 0 1 6 / 1 9 8 6 8 2 号において化合物 3 8 として開示されている
以下の化合物を、参照化合物として合成した。

参照化合物 1

i V a l - R P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2 (配列番号 2 4 9)

【 0 3 5 7 】

さらなる化合物を参照化合物として合成した。

参照化合物 2

i V a l - R P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E
E L Q R Y Y V S L A H Y Y N W L T R Q R Y - N H 2 (配列番号 2 5 0)

参照化合物 3

i V a l - R P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R A Y Y N W L T R Q R Y - N H 2 (配列番号 2 5 1)

参照化合物 4

i V a l - R P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T A Q R Y - N H 2 (配列番号 2 5 2)

参照化合物 5

i V a l - R P E K (C 1 8 D A - g G l u - O E G 1 - O E G 2 -) P G E D A S P E
E L Q R Y Y V S L R H Y Y N W L T R Q A Y - N H 2 (配列番号 2 5 3)

【 0 3 5 8 】

参照化合物 1 の構造は、4 位におけるアラニンを除き、化合物 6 4 と同一である。この
R 4 A 変異は、p H 6 . 2 においてはるかに高い可溶性を示す化合物をもたらす (参照化
合物 1 では 0 . 5 m g / m l 、対する化合物 6 4 では 8 . 7 m g / m l) 。同時に、高い
結合親和性および受容体活性が化合物 6 4 では維持される (表 2 を参照されたい) 。異な
る位置における他のアルギニンからアラニンへの変異 (参照化合物 2 における R 2 5 A 、
参照化合物 4 における R 3 3 A 、参照化合物 5 における R 3 5 A) 、または 2 6 位におけ
るヒスチジンからアラニンへの変異 (参照化合物 3 における H 2 6 A) は、結果として得
られる化合物の結合親和性および受容体活性、または物理的な安定性に負の影響を及ぼす
。

【 0 3 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物	参照化合物1に対する配列改変	hY2 RLB (nM) (実施例1)	hY2 cAMP (nM) (実施例2)	pH6での可溶性 (mg/ml) [最終pH] (実施例3)	pH7での可溶性 (mg/ml) [最終pH] (実施例3)	pH7.2でのDLS (実施例4)
参照化合物1	-	0.47	0.075	0.5 [6.2]	8.7 [6.9]	n. d.
化合物64	R4A	0.76	0.157	8.7 [6.2]	9.6 [6.8]	OK
参照化合物2	R25A	8.38	1.121	9.2 [6.0]	9.0 [6.7]	n. d.
参照化合物3	H26A	1.69	0.375	10.0 [6.0]	9.7 [6.7]	OKではない
参照化合物4	R33A	30.94	12.615	10.0 [6.1]	10.0 [6.8]	n. d.
参照化合物5	R35A	316.00	293.059	9.7 [6.1]	10.0 [6.8]	n. d.

表2. n. d.:未判定

【実施例】

【0360】

以下の実施例は、本発明のある特定の具体的な実施形態を示す。以下の実施例は、別途詳細に記載されている場合を除き、当業者にとって周知であり慣例的である標準的な技法を使用して実行した。

【0361】

(実施例1)

放射性リガンド結合競合アッセイ (RLB)

濾過RLBアッセイを、96ウェルプレートにおいて、1ウェル当たり100 μ lの最終体積で実行した。凍結乾燥させた試験ペプチドを、100%ジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解させて、1mMのストック溶液にし、0.2%卵白アルブミンを含有するアッセイ緩衝液(50mM HEPES、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂、pH7.4)中で連続希釈を行った。10 μ l/ウェルの試験ペプチド溶液をプレートに添加して、1 μ M~3pMの範囲の最終濃度を得た。続いて、0.2%の卵白アルブミンを含有するアッセイ緩衝液中のヒト¹²⁵I-PYY(1-36)(Perkin Elmer)10 μ lをウェルに添加して0.02nMの最終濃度を得た。次いで、80 μ Lの膜(HTS066M、ChemisCREEN(商標)ヒト神経ペプチドY2受容体膜調製物、CHEMICON)をそれぞれのウェルに添加して、0.5 μ g/ウェルの最終タンパク質濃度を得た。プレートを封止し、400rpmに設定したプレートシェーカーにおいて、室温で2時間インキュベートした。96ウェルのFilterMate(商標)回収装置(Perkin Elmer)を使用して、0.5%ポリエチレンイミン(PEI)に事前浸漬したGF/Cフィルターでの真空濾過によってインキュベーションを停止させ、続いて、300 μ l/ウェルの氷冷洗浄緩衝液(50mM HEPES、500mM NaCl、pH7.4)で4回洗浄した。フィルタープレートを、次いで、室温で60分間乾燥させ、プレートの底部をバックグテープUniFilter-96で封止した。最後に、50 μ l/ウェルのシンチレーションカウンターカクテル(Microscint 20、Packard)を添加し、放射活性をPackard TopCount N

X Tシンチレーションカウンターでカウントした。I C₅₀値（アゴニストの半数阻害濃度）を、S字状用量応答曲線の非線形回帰分析によって計算した。結合親和性のK_i値を、チェン・ブルソフの等式によって得た（ $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ ）、式中、K_dは、前に測定した受容体特異的解離定数（NPY_{2R}については = 0.07 nM）であり、[L]は、¹²⁵I - PYY（1 - 36）放射性リガンド濃度である。

【0362】

R L Bの結果を、以下の表3に要約する。

【表3 - 1】

化合物	K _i [nM]
1	2.50
2	1.81
3	3.14
4	1.43
5	14.77
6	6.52
7	1.02
9	1.22
10	1.28
11	0.74
12	12.73
13	1.29
14	0.31
15	2.89
16	3.09
17	0.93
18	3.71
19	0.39
20	2.57
21	1.52
22	1.36
23	0.63
24	2.22
25	4.36
26	0.77
27	0.96
28	6.03
29	0.29
30	0.47
31	0.90
32	4.84
33	0.45
34	6.40
35	1.21
36	10.64
37	4.85
38	0.49
39	0.76
40	1.21

10

20

30

40

【0363】

50

【表 3 - 2】

41	3. 22
42	5. 92
43	0. 40
44	4. 44
45	3. 97
46	3. 30
47	0. 42
48	38. 88
49	0. 89
50	2. 48
51	39. 36
52	8. 53
53	0. 24
54	0. 95
55	3. 35
56	1. 26
57	2. 23
58	2. 66
60	5. 95
61	0. 40
63	3. 13
64	0. 76
65	1. 02
66	2. 23
67	4. 37
68	8. 47
69	5. 74
70	4. 86
71	5. 22
74	0. 57
75	1. 92
77	6. 17
79	4. 52
80	6. 96
81	3. 36
82	1. 53
83	0. 57
84	1. 19
85	1. 56

10

20

30

40

【 0 3 6 4 】

50

【表 3 - 3】

86	1. 19
87	1. 97
88	0. 83
89	9. 61
90	1. 60
91	4. 66
92	1. 57
93	1. 01
94	2. 07
95	0. 66
96	0. 76
97	1. 12
98	1. 30
99	4. 88
100	0. 44
101	3. 29
102	0. 87
103	0. 95
104	1. 37
105	6. 94
106	0. 66
107	1. 10
108	0. 99
109	0. 94
110	0. 77
111	5. 43
112	1. 36
115	1. 94
116	10. 03
117	0. 34
118	1. 37
119	3. 32
120	4. 81
121	0. 61
122	1. 84
124	0. 50
126	1. 18
127	1. 01
128	2. 10
129	1. 14
130	11. 10

10

20

30

40

【 0 3 6 5 】

50

【表 3 - 4】

131	8. 54
132	1. 18
133	2. 31
134	1. 17
135	1. 31
136	0. 89
137	2. 35
138	1. 42
139	3. 83
140	2. 66
141	3. 12
142	1. 17
143	0. 83
144	8. 92
145	1. 55
146	5. 05
147	1. 19
148	1. 75
149	2. 75
150	2. 02
151	1. 43
152	5. 18
153	14. 43
155	2. 05
157	0. 71
158	4. 43
159	0. 83
160	2. 00
163	0. 96
164	4. 33
165	2. 49
166	0. 66
168	6. 36
169	2. 34
170	12. 29
171	0. 34
173	1. 71
174	3. 89
175	1. 24

10

20

30

40

【 0 3 6 6 】

【表 3 - 5】

176	3. 05
177	2. 55
178	2. 05
179	1. 00
180	3. 85
181	0. 67
182	3. 45
183	0. 70
184	2. 06
185	3. 58
186	3. 36
187	2. 76
188	3. 09
189	2. 08
190	6. 05
191	1. 70
192	1. 65
193	3. 81
194	13. 36
195	0. 75
196	0. 98
197	0. 87
198	2. 40
199	5. 69
200	2. 34
202	0. 60
203	0. 75
204	3. 35
205	1. 90
207	1. 07
208	3. 80
209	8. 07
210	10. 48
211	3. 43
212	20. 28
213	6. 54
214	2. 56
215	0. 48
216	0. 93
217	1. 01

10

20

30

40

【 0 3 6 7 】

【表 3 - 6】

218	1. 49
219	7. 60
220	2. 99
221	5. 49
223	4. 77
224	4. 64
225	5. 89
226	1. 21
227	12. 28
229	2. 84
230	0. 71
231	1. 96
232	0. 81
234	1. 95
235	1. 04
236	5. 58
237	0. 76
238	25. 11
240	1. 36
241	2. 95
242	0. 81
243	2. 07
244	1. 84

表3

10

20

30

一般に、R L Bアッセイにより得られたデータは、マウスにおける急性食物摂取阻害を予測する（実験 6）。

【 0 3 6 8】

（実施例 2）

H T R F c A M P G i アッセイ

G i 共役受容体に最適化された均一性時間分解蛍光（H T R F）技術は、C i s b i o c A M P G i キットマニュアルに詳細に記載されている。簡単に述べると、細胞内 c A M P の産生は、クリプタートにコンジュゲートした抗 c A M P 抗体に対して、非標識化 c A M P と外的に添加された d 2 - c A M P との間の競合をもたらす。ヒト N P Y 1、N P Y 2、N P Y 4、および N P Y 5 受容体を安定に発現する C H O - K 1 細胞を、アッセイ実行の直前に凍結ストックから戻した細胞とともに使用した。1 ウェル当たり 2 0 0 0 個の細胞を、4 つすべての N P Y 受容体サブタイプアッセイに適用した。3 8 4 ウェル形式を使用し、5 μ l の細胞、2 . 5 μ l のペプチドアゴニスト、2 . 5 μ l のホルスコリン、および 5 μ l のそれぞれのフルオロフォアを使用して、合計体積 2 0 μ l を適用した。細胞を、刺激緩衝液として 0 . 5 m M I B M X を含有する D P B S を使用して、アゴニストペプチド（1 1 点濃度応答曲線）およびホルスコリン（約 9 0 % の活性レベル、3 ~ 1 1 μ M ホルスコリン）とともに、3 7 °C で 4 0 分間インキュベートした。H T R F（登録商標）検出試薬を添加し、室温で 1 時間振盪させながらインキュベーション（2 4 0 0

40

50

r p m) した後に、620および665 nmにおけるシグナル（未加工カウント：665 / 620の比）を検出した。11個の濃度のアゴニストペプチド（3代（3 d e c a d e s）を包含）を用いて化合物の濃度応答評価を行った。EC₅₀値を、傾き可変のS字状濃度応答を使用して非線形回帰によって計算した。

【0369】

インビトロ活性の結果（EC₅₀値として表される）を、以下の表4に要約する。

【表4】

化合物番号	hY2R (nM)	hY1R (nM)	hY4R (nM)	hY5R (nM)
hPYY3-36	0.160	250	>5000	73.2
11	0.334	>5000	>5000	>5000
18	0.167	>5000	>5000	>5000
23	0.150	>5000	>5000	>5000
41	0.159	>5000	>5000	>5000
46	0.152	>5000	>5000	>5000
53	0.119	>5000	>5000	>5000
54	0.131	>5000	>5000	>5000
74	0.129	>5000	>5000	>5000
104	0.096	>5000	>5000	>5000
105	0.284	>5000	>5000	>5000
106	0.173	>5000	>5000	>5000
117	0.129	>5000	>5000	>5000
120	0.210	>5000	>5000	>5000
164	0.235	>5000	>5000	>5000
171	0.181	>5000	>5000	>5000
188	0.106	>5000	>5000	>5000
230	0.199	>5000	>5000	>5000
231	0.107	>5000	>5000	>5000

表4

【0370】

（実施例3）

安定性の判定

ペプチド（TFA塩として）を、フィルターユニット（Mini-UniPrep Syringeless Filter 0.45 μm、Whatman）において計量し

、pH 6.4 または 7.0 の 0.1 M ニリン酸ナトリウム緩衝液を添加して、10 mg / ml の最終濃度を達成した。フィルターユニットを、室温において 600 rpm で 2 時間、水平方向に振盪させることによって、ペプチドを溶解させた。サンプルを濾過して任意の不溶性粒子を除去し、50 % アセトニトリル中 1 mg / ml に希釈した。対応するペプチドを計量し、それを 1 mg / ml の最終濃度まで 50 % アセトニトリル中に溶解させることによって、対照を調製した。対照およびサンプルの両方を、逆相クロマトグラフィーで分析した。サンプルのピーク下面積を対照と比較し、比に基づいて可溶性を計算した。

【0371】

それぞれのサンプルについて、pH を測定し、記録した。典型的には、緩衝液の pH は、ペプチドの TFA 含量に起因して 0.2 ~ 0.3 pH 単位で低下した。

10

UPLC 方法：

システム：Ultimate 3000 UPLC、ThermoFisher

移動相 A：5 % アセトニトリル、95 % 水、0.03 % トリフルオロ酢酸

移動相 B：95 % アセトニトリル、5 % 水、0.03 % トリフルオロ酢酸

流速：1 ml / 分

勾配：0 ~ 100 % 移動相 B (2 分)

カラム：Kinetix、5 μm C8、100、50 × 2.1 mm

カラム温度：50

【0372】

可溶性判定の結果を以下の表 5 に要約する。

20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物	Sol6 (mg/ml)	Sol6 pH	Sol7 (mg/ml)	Sol7 pH
3	10.0	6.1	9.7	6.8
5	8.7	6.1	9.7	6.8
8	10.0	6.0	9.9	6.7
10	9.9	6.1	10.0	6.8
11	10.0	6.1	10.0	6.8
12	10.0	6.1	9.8	6.7
13	9.6	6.1	9.1	6.7
14	9.8	6.1	9.9	6.8
16	10.0	6.1	9.9	6.7
17	10.0	6.1	9.0	6.9
19	9.9	6.1	9.9	6.8
20	10.0	6.0	9.7	6.7
23	7.6	6.1	10.0	6.8
24	9.0	6.1	9.7	6.8
26	9.7	6.2	10.0	6.9
27	9.8	6.1	10.0	6.8
29	10.0	6.2	9.1	6.8
30	9.5	6.1	9.8	6.8
31	10.0	6.1	10.0	6.7
33	10.0	6.1	9.6	6.7
35	8.7	6.1	9.3	6.8
36	10.0	6.1	10.0	6.8
38	8.9	6.2	9.2	6.8
39	9.6	6.2	9.2	6.9
40	10.0	6.1	10.0	6.7

【 0 3 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

41	9.6	6.1	8.9	6.7
43	0.2	6.2	9.9	6.9
45	9.8	6.1	9.6	6.7
47	0.7	6.2	9.3	6.8
48	9.7	6.1	9.6	6.7
49	10.0	6.1	10.0	6.7
52	7.7	6.1	9.9	6.8
53	9.7	6.2	9.5	6.8
54	9.4	6.1	10.7	6.8
56	10.0	6.1	10.0	6.8
57	9.0	6.1	8.0	6.7
59	10.0	6.1	10.0	6.8
60	9.2	6.1	10.0	6.7
61	9.2	6.2	9.7	6.8
64	8.7	6.2	9.6	6.8
65	8.2	6.0	9.7	6.8
67	9.2	6.0	9.1	6.8
68	10.0	6.1	10.0	6.7
70	9.7	6.1	9.1	6.7
72	9.2	6.1	9.5	6.7
74	8.6	6.1	9.4	6.8
78	10.0	6.1	10.0	6.7
79	10.0	6.1	10.0	6.7
80	10.0	6.1	10.0	6.7
81	10.0	6.1	9.1	6.9
82	8.9	6.2	9.9	6.8
83	0.0	6.2	3.2	6.8
87	7.9	6.2	10.0	6.8
88	10.0	6.1	9.8	6.8
89	9.9	6.1	10.0	6.7
91	9.9	6.1	9.6	6.7
93	9.9	6.1	8.5	6.7
95	9.9	6.2	9.6	6.8
96	10.0	6.1	10.0	6.9
97	9.7	6.0	9.1	6.8
100	0.8	6.2	9.0	6.8

10

20

30

40

【 0 3 7 4 】

50

【表 5 - 3】

101	10.0	6.0	9.3	6.7
102	9.3	6.0	8.6	6.8
103	10.0	6.1	10.0	6.8
106	9.5	6.2	9.9	6.8
109	9.5	6.2	9.2	6.8
110	9.4	6.0	9.5	6.7
112	9.9	6.1	9.8	6.7
113	9.8	6.1	10.0	6.7
115	9.7	6.2	9.5	6.8
117	9.4	6.1	8.8	6.8
118	8.8	6.2	8.4	6.8
119	10.0	6.0	10.0	6.7
121	0.3	6.2	9.3	6.8
122	7.3	6.1	9.7	6.7
124	9.8	6.1	10.0	6.7
126	9.5	6.2	9.0	6.8
127	8.5	6.1	7.9	6.8
128	10.0	6.1	9.6	6.8
129	9.5	6.1	10.0	6.8
131	8.6	6.1	9.1	6.8
132	9.2	6.2	9.5	6.8
133	8.7	6.0	10.0	6.7
134	10.0	6.1	9.9	6.8
135	9.6	6.1	7.9	6.8
136	9.2	6.2	10.0	6.8
138	9.7	6.1	10.0	6.7
139	10.0	6.0	8.9	6.7
142	9.1	6.1	9.7	6.8
143	10.0	6.2	9.6	6.8
144	9.7	6.1	10.0	6.8
145	8.8	6.1	9.5	6.8
148	9.5	6.1	10.0	6.7
149	9.6	6.1	9.4	6.8
150	9.8	6.0	10.0	6.7
151	9.5	6.1	9.5	6.8
152	10.0	6.1	10.0	6.8
153	10.0	6.0	10.0	6.7
155	9.8	6.0	8.9	6.8
156	10.0	6.1	9.6	6.7
157	9.1	6.1	9.4	6.8
159	10.0	6.1	9.7	6.7
160	10.0	6.1	10.0	6.7

10

20

30

40

【 0 3 7 5 】

50

【表 5 - 4】

161	10. 0	6. 1	8. 8	6. 7
163	9. 2	6. 1	10. 0	6. 8
165	10. 0	6. 1	9. 6	6. 8
166	10. 0	6. 2	10. 0	6. 8
169	9. 8	6. 1	10. 0	6. 7
171	9. 7	6. 1	9. 5	6. 8
172	10. 0	6. 1	10. 0	6. 7
173	9. 9	6. 1	10. 0	6. 7
174	8. 9	6. 1	8. 8	6. 8
175	9. 0	6. 1	10. 0	6. 8
177	7. 7	6. 1	7. 3	6. 8
178	9. 8	6. 1	9. 7	6. 7
179	0. 0	6. 3	0. 4	6. 8
181	10. 0	6. 2	10. 0	6. 8
182	9. 7	6. 1	9. 3	6. 7
183	9. 3	6. 2	8. 0	6. 9
184	9. 7	6. 1	10. 0	6. 7
185	10. 0	6. 1	9. 5	6. 8
186	8. 8	6. 1	9. 6	6. 8
189	8. 3	6. 1	9. 8	6. 8
190	10. 0	6. 1	10. 0	6. 7
192	9. 1	6. 2	8. 9	6. 8
193	9. 8	6. 1	9. 9	6. 8
195	8. 8	6. 1	9. 7	6. 7
196	9. 7	6. 2	9. 8	6. 9
197	10. 0	6. 1	10. 0	6. 8
198	9. 8	6. 1	9. 7	6. 8
199	9. 2	6. 1	9. 1	6. 8
202	9. 7	6. 1	9. 8	6. 7
203	8. 8	6. 2	9. 6	6. 9
204	8. 5	6. 1	9. 5	6. 8
205	10. 0	6. 1	9. 9	6. 7
206	10. 0	6. 0	10. 0	6. 7
207	9. 1	6. 2	9. 7	6. 9
208	5. 1	6. 1	9. 6	6. 8
209	8. 9	6. 0	9. 5	6. 7
211	9. 0	6. 1	6. 2	6. 8
213	9. 5	6. 1	10. 0	6. 8
214	10. 0	6. 1	10. 0	6. 8
215	9. 7	6. 1	10. 0	6. 8

10

20

30

40

【 0 3 7 6 】

50

【表 5 - 5】

216	9.9	6.1	9.8	6.7
217	10.0	6.2	10.0	6.7
218	9.3	6.1	9.4	6.8
220	9.8	6.2	9.1	6.8
221	9.8	6.1	10.0	6.7
222	9.0	6.1	8.7	6.7
227	9.5	6.1	9.5	6.7
229	8.8	6.0	8.2	6.9
230	8.6	6.1	8.2	6.7
231	8.0	6.1	9.9	6.7
232	10.0	6.1	9.7	6.8
233	10.0	6.1	—	—
234	9.3	6.1	7.8	6.7
236	10.0	6.1	9.7	6.7
237	10.0	6.1	9.8	6.7
239	9.9	6.0	9.6	6.7
240	10.0	6.2	10.0	6.9
241	9.8	6.1	9.5	6.7
242	8.3	6.1	8.5	6.8
244	9.3	6.1	8.8	6.8
参照化合物1	0.5	6.2	8.7	6.9

表5

【0377】

(実施例4)

DLS研究

ペプチド溶液における粒子成長と合わせた凝集を、動的光散乱法(DLS)によって検出した。試験ペプチド(5mg/ml)を、EDTA(0.05mg/ml)を有する50mMリン酸緩衝液中に溶解させ、これを最終pH7.2に調整した。溶液を0.2μmのフィルターを通して濾過し、室温において5~7日間、およそ150rpmで研究室用シェーカーで振盪した。サンプルを、0日目および研究の終了時に、粒径分析装置(DLS、Horiba Nano Particle Analyzer SZ-100)で分析した。凝集の形成を経時的な粒径の増加によって検出し、粒子サイズの増加がないことを示すOK、および粒子サイズの増加を示すNOKとして評価した。

【0378】

DLS研究からの結果を、表6に要約する。

10

20

30

40

50

【表 6】

実施例	DLS
23	OK
53	OK
64	OK
106	OK
117	OK
171	OK
230	OK

表6

10

【0379】

(実施例5)

マウスPK

試験化合物の薬物動態パラメーターを、NMRIマウスへの静脈内投与後に判定した。

およそ30～40gの体重の雄NMRIマウスを、Charles River (Germany) または Janvier (France) のいずれかから入手した。マウスを、12時間の暗所および12時間の明所の明暗サイクルで、標準的なケージに収容した。実験期間全体を通じて、標準化された食餌および水を動物に自由に与えた。

それぞれのペプチドを、5%マンニトールを含有する50mMリン酸緩衝液(pH7.0)中に溶解させた。30nmol/kgの静脈内用量を、尾静脈から与えた。

【0380】

連続血液サンプルを、最大で投薬48時間後まで、異なる時点において伏在静脈から、抗凝血剤としてEDTAを含むチューブに採取した。およそ5分間の遠心分離の後に、血漿サンプルを96ウェルPCRプレートに移し、即座に凍結させ、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS)によって血漿濃度について分析するまでおよそ20で保管した。個々の血漿濃度-時間プロファイルを、非コンパートメントアプローチによって分析し、得られた薬物動態パラメーターを判定した。

【0381】

化合物	マウスMRT (時間)	終末半減期 (時間)
参照化合物1	11	8.2

測定された本発明によるPYYアナログのマウスMRTは、参照化合物1と同等であり、hPYY(3-36)の半減期と比較して、非常に長い半減期を示す。

【0382】

(実施例6)

正常なNMRIマウスにおける急性食物摂取に対する作用

5週齢の雄NMRIマウスを、Charles River (Charles River, Research Models & Services Germany GmbH) または Janvier (Janvier Labs, France) から入手した。動物を、3PMに消灯する12/12時間の明暗サイクル下において、1ケージ当たり4匹のマウスの群で収容した。室温を、60%±20%の湿度で21±1に制御した。動物には、通常のげっ歯類食(KLIBA Nafag 3430またはAltrom 50

50

in 1324、Brogaarden、Denmark) および水道水を自由に与えた。
【0383】

動物を、研究開始の5～7日前にリアルタイム食物摂取モニタリングシステムHM-2システム(MBRose、Denmark)に移して、実験条件に順化させた。動物は、マイクロチップで固有に特定されていたため、それぞれの個々の動物を、食餌チャネルの入退出時にそのマイクロチップによって特定した。それぞれの研究群のマウスのランダム化($n = 7 \sim 8$ 匹)は、研究開始の前日に測定した体重に基づいて行った。ビヒクル処置(50 mMリン酸緩衝液、pH 7、5%マンニトール含有)群を、それぞれの実験に含めた。夜フェーズの開始6時間前に、動物を絶食させた。暗フェーズの1時間前に、動物に、試験ペプチドを皮下に1回投薬した(10 nmol/kg)。24時間の期間、1時間ごとに食物摂取を報告した。処置群の食物摂取を、ビヒクルを受容した群の平均食物摂取に対して正規化した(%単位)(表7)。統計学的有意性を、チューキーの多重比較検定を伴う一方向分散分析を使用して評価した。 $P < 0.05$ を、統計学的に有意であると考えた。

【0384】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

化合物	急性食物摂取 24時間[ビヒクル%]
1	77
3	62
7	47
9	44
11	42
14	46
16	67
18	58
21	89
23	48
29	63
30	45
31	53
33	54
41	44
46	39
49	60
53	29
54	42
56	53
58	44
74	41
79	75
90	70
97	52
101	63
103	67
104	61
105	72
106	39
108	47
110	67
115	49
117	45
120	74
124	58
132	64
133	57
135	44
139	74

10

20

30

40

【 0 3 8 5 】

【表 7 - 2】

148	60
150	67
151	45
154	73
159	53
163	50
164	64
167	73
171	44
173	49
174	41
176	52
180	74
185	39
188	55
193	57
195	50
202	48
205	65
208	61
209	50
211	62
221	61
230	44
231	39
234	42
241	45
244	49
参照化合物1	41

表7

10

20

30

【0386】

(実施例7)

異なるpH値の溶液中でインキュベートした後の活性

ペプチド(TFA塩として)を、フィルターユニット(Mini-UniPrep Syringeless Filter 0.45 μm、Whatman)において計量し、それぞれ、pH6.4もしくは7.4の0.1Mニリン酸ナトリウム緩衝液、またはpH8.3の0.2M TRIS緩衝液を添加して、10mg/mlの最終濃度を達成した。フィルターユニットを、室温においておよそ400rpmで2時間、水平方向に振盪させることによって、ペプチドを(部分的に)溶解させた。サンプルを濾過して、任意の不溶性粒子を除去した。続いて、濾液を実施例1に記載される結合アッセイに供した。表8に報告されている見かけの結合親和性(Ki)は、10mg/mlの想定濃度に基づいて計算されている。

40

本発明の化合物は、pH6を含む異なるpH値の溶液中でインキュベートした後の結合アッセイにおいて活性である。これは、約pH6(約6~約8のpH範囲)における本発明による化合物の液体製剤の基本的な実行可能性を示す。

50

【 0 3 8 7 】

これとは対照的に、約 pH 6 でのインキュベーション後に、参照化合物 1 の溶液（濾過後）は結合アッセイにおいて弱い応答を示す（pH 6 において緩衝化媒体中への参照化合物 1 の低い可溶性に起因する、明らかな有意な（3.5 倍より大きい）親和性の消失）。したがって、約 pH 6 における参照化合物 1 の本質的に低い可溶性により、6 ～ 8 の生理学的 pH 範囲における参照化合物 1 の液体製剤の製剤化余地が制限される。

【 0 3 8 8 】

【表 8】

化合物	hYB Ki (nM) DMSO	RLB 6 (pH6.1～ 6.2) (nM)	RLB 7 (pH7.1～ 7.2) (nM)	RLB 8 (pH8.1～ 8.2) (nM)	RLB比 (RLB6/RLB 7)	RLB比 (RLB8/ RLB7)
参照化合物1	3.0	> 216	2.9	2.4	> 74	0.8
23	4.9	6.3	6.3	6.3	1.0	1.0
29	4.6	3.8	4.4	2.3	0.9	0.5
53	2.0	3.4	3.1	2.5	1.1	0.8
84	3.5	6.6	2.9	4.1	2.3	1.4
106	6.0	7.7	9.3	7.5	0.8	0.8
117	4.1	6.7	2.1	8.8	3.2	4.2
171	6.7	3.0	6.1	5.6	0.5	0.9
203	3.0	4.6	11.1	8.8	0.4	0.8

表8

【配列表】

2023500895000001.app

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/081513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/22 A61P3/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, 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 2016/198682 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]) 15 December 2016 (2016-12-15) the whole document claims; examples; compounds Lys7-PYY -----	1-19
Y	US 2015/152150 A1 (OESTERGAARD SOEREN [DK] ET AL) 4 June 2015 (2015-06-04) the whole document claims; examples; compounds Lys7-PYY -----	1-19
Y	WO 2011/058165 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; KOFOED JACOB [DK] ET AL.) 19 May 2011 (2011-05-19) the whole document claims; examples; compounds Ala4-PYY; sequences 68,83,87,89,93, ----- -/--	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 January 2021		08/02/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Orlando, Michele

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/081513

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOGLIN N ET AL: "Novel modified and radiolabelled neuropeptide Y analogues to study Y-receptor subtypes", NEUROPEPTIDES, CHURCHILL LIVINGSTONE, GB, vol. 38, no. 4, 1 August 2004 (2004-08-01) , pages 153-161, XP004540922, ISSN: 0143-4179, DOI: 10.1016/J.NPEP.2004.04.002 the whole document -----	1-19
A	KELLY E. HENRY ET AL: "Vitamin B 12 Conjugation of Peptide-YY 3-36 Decreases Food Intake Compared to Native Peptide-YY 3-36 Upon Subcutaneous Administration in Male Rats", ENDOCRINOLOGY, vol. 156, no. 5, 1 May 2015 (2015-05-01), pages 1739-1749, XP055365545, US ISSN: 0013-7227, DOI: 10.1210/en.2014-1825 the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/081513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016198682 A1	15-12-2016	AR 104984 A1	30-08-2017
		AU 2016275735 A1	07-12-2017
		BR 112017025108 A2	31-07-2018
		CA 2988500 A1	15-12-2016
		CN 107849110 A	27-03-2018
		EP 3307768 A1	18-04-2018
		JP 6731958 B2	29-07-2020
		JP 2018522843 A	16-08-2018
		KR 20180019616 A	26-02-2018
		RU 2017145348 A	12-07-2019
		TW 201710284 A	16-03-2017
		US 2017313750 A1	02-11-2017
		WO 2016198682 A1	15-12-2016
		ZA 201707782 B	28-08-2019
US 2015152150 A1	04-06-2015	AU 2014350197 A1	05-05-2016
		BR 112016010383 A2	05-12-2017
		CA 2929672 A1	21-05-2015
		CN 105722526 A	29-06-2016
		EP 3068421 A1	21-09-2016
		IL 245045 A	26-09-2019
		JP 6602760 B2	06-11-2019
		JP 2017505284 A	16-02-2017
		KR 20160075819 A	29-06-2016
		MX 369818 B	22-11-2019
		PL 3068421 T3	29-11-2019
		RU 2016119121 A	20-12-2017
		SI 3068421 T1	30-08-2019
		TW 201605467 A	16-02-2016
		US 2015152150 A1	04-06-2015
		US 2016289283 A1	06-10-2016
		WO 2015071355 A1	21-05-2015
WO 2011058165 A1	19-05-2011	CN 102905722 A	30-01-2013
		EP 2498800 A1	19-09-2012
		JP 2013510829 A	28-03-2013
		US 2013096055 A1	18-04-2013
		WO 2011058165 A1	19-05-2011

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

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,N
E,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,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,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

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 ハエベル ペーター ヴィルヘルム

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ブレンナウアー アルベルト

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 マドセン カルロッテ スタール

デンマーク 2 7 6 0 モーレウ ヴェド ゲルショイ 1 9

(72)発明者 ペデルセン ソレン ユングバリ

デンマーク 4 1 4 0 ボルプ キュメルヴァイ 1 2

(72)発明者 ペーテルス シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベ
ーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハ
フツング コーポレイト パテンツ内

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 BA02 BA08 BA19 MA02 NA05 NA14 ZA36

ZA42 ZA45 ZA75 ZA81 ZC33 ZC35 ZC751

4H045 AA10 AA30 BA10 BA19 CA40 EA20